

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ТЕРНОПІЛЬСЬКА ДЕРЖАВНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ
ім. І.Я.ГОРБАЧЕВСЬКОГО**

На правах рукопису

САС ЛЕСЯ МИХАЙЛІВНА

УДК 616.441-008.61-039.38:612.171

**ЗМІНИ ХОЛІНЕРГІЧНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ СЕРЦЯ
ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ТИРОКСИНОВОМУ ТОКСИКОЗІ
ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ**

14.03.04 – патологічна фізіологія

ДИ С Е Р Т А Ц І Я

на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

Науковий керівник

Файфура Василь Васильович

доктор медичних наук,

професор

Тернопіль – 2003

ЗМІСТ

ВСТУП.....	4
РОЗДІЛ 1. РИТМ СЕРЦЯ В НОРМІ І ПРИ ГІПЕРТИРЕОЗІ (огляд літератури).....	10
1.1. Роль блукаючих нервів у формуванні серцевого ритму	10
1.2. Аритмії серця при гіпертиреозі.....	17
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	34
2.1. Характеристика експериментальної моделі.....	34
2.2. Варіаційна кардіоінтервалометрія.....	35
2.3. Дослідження негативно-хронотропних ефектів електричної стимуляції блукаючого нерва.....	36
2.4. Дослідження хронотропних ефектів екзогенного ацетилхоліну.....	37
2.5. Визначення вмісту ацетилхоліну в міокарді.....	38
2.6. Визначення активності холінацетилтрансферази в міокарді.....	39
2.7. Очистка препарату ацетокінази.....	40
2.8. Визначення інтенсивності ферментативного гідролізу ацетилхоліну в міокарді.....	41
2.9. Визначення вмісту магнію в серці.....	43
2.10. Статистичний аналіз результатів дослідів.....	44
РОЗДІЛ 3. СПІВВІДНОСНА ОЦІНКА ХОЛІНЕРГІЧНОЇ І АДРЕНЕРГІЧНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ СЕРЦЯ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ТИРОКСИНОВОМУ ТОКСИКОЗІ.....	45
РОЗДІЛ 4. РЕАКЦІЇ СЕРЦЯ НА ЕНДОГЕННИЙ І ЕКЗОГЕННИЙ АЦЕТИЛХОЛІН В УМОВАХ ТИРОКСИНОВОГО ТОКСИКОЗУ.....	60
4.1. Негативно-хронотропні реакції серця на електричну стимуляцію блукаючого нерва.....	60

4.2.	Вплив екзогенного ацетилхоліну на серцевий ритм.....	69
РОЗДІЛ 5. ОБМІН АЦЕТИЛХОЛІНУ В СЕРЦІ ЩУРІВ З		
	ТИРОКСИНОВИМ ТОКСИКОЗОМ.....	72
5.1.	Зміни вмісту ацетилхоліну в міокарді при тироксиновому токсикозі.....	72
5.2.	Зміни активності холінацетилтрансферази в міокарді щурів з тироксिनним токсикозом.....	77
5.3.	Зміни активності холінестерази в міокарді гіпертиреоїдних щурів.....	81
5.4.	Зміни вмісту магнію в міокарді щурів з тироксиновим токсикозом.....	84
РОЗДІЛ 6. ФАРМАКОЛОГІЧНА КОРЕКЦІЯ ПОРУШЕНЬ		
	ХОЛІНЕРГІЧНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ ТИРЕОТОКСИЧНОГО	
	СЕРЦЯ.....	88
6.1.	Досліди з холіном.....	88
6.2.	Досліди з аденозинтрифосфатом.....	93
6.3.	Поєднане застосування холіну і аденозинтрифосфату.....	95
6.4.	Докази холінергічної дії екзогенного холіну.....	98
6.5.	Активація синтезу ацетилхоліну за допомогою метіоніну.....	104
АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ.....		109
ВИСНОВКИ.....		130
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....		133
ДОДАТКИ.....		163

ВСТУП

Патологія щитовидної залози як медична й соціальна проблема продовжує залишатися актуальною, незважаючи на вагомі успіхи в профілактиці і лікуванні її захворювань, досягнуті в середині минулого століття. Це зумовлено насамперед широким розповсюдженням захворювань щитовидної залози в усьому світі. Захворювання щитовидної залози з проявами гіпер- і гіпофункції мають місце повсюдно, але, крім того, на земній кулі існують регіони, де вони є крайовою патологією. Це, як правило, гористі місцевості – Алтай [71], Урал [43], Кавказ [114] або території з екстремальними умовами проживання [55, 136, 142].

Тиреоїдну патологію відносять до найсерйозніших медико-соціальних проблем України [67]. Захворювання щитовидної залози складають 44 % усіх ендокринних захворювань і за розповсюдженістю посідають перше місце, випереджуючи цукровий діабет [44]. Найгостріше стоїть дана проблема для областей Карпатського регіону – Закарпатської [72, 122], Львівської [19, 78] та Івано-Франківської [116, 135]. Цілеспрямовані дослідження, здійснені за останні 10-15 років, виявили порушення стану щитовидної залози серед населення областей північного [42] і південного [20, 110, 145] регіонів України. Дані про тиреоїдну патологію на Тернопільщині можна знайти в публікаціях В.Шідловського і співавт. [33] і Я.О.Маслія і співавт. [85].

Останнім часом частота захворювань щитовидної залози в Україні значно зросла, за даними А.М.Тимченка [121] – більш ніж у 3 рази. Можна виділити кілька причин, які цьому сприяли. По-перше, після помітних успіхів 50-60-х років ХХ ст. цій проблемі стали приділяти менше уваги. Звузилася мережа ендокринологічних диспансерів, зменшилося виробництво йодованої солі, на початку 70-х років припинився моніторинг зобної ендемії [13, 67]. Але найбільший спалах тиреоїдної патології стався після аварії на Чорнобильській АЕС [56, 73], причому не тільки серед дитячого й дорослого населення України [31, 49, 64], але й прилеглих територій Білорусі [113, 119, 139] й Росії [21, 127].

Ще одна причина, на яку звернули увагу останнім часом, – це мультифакторне техногенне й хімічне навантаження на навколишнє середовище, характерне для великих міст і промислових центрів, морських портів і транспортних магістралей [6, 22, 63, 83]. Доведена етіологічна роль антропогенних мікроелементозів [16], продуктів перегонки нафти і відходів при переробці тютюну [77]. О.Ф.Безруков і співавт. [36] вважають, що стан щитовидної залози у населення може служити індикатором екологічного благополуччя. Черговою проблемою практичної медицини став йодіндукований тиреотоксикоз, який з'явився у зв'язку із заходами ВООЗ по ліквідації йоддефіцитних станів і передозуванням йодвмісних препаратів [25, 153, 154, 176, 261], що підтверджено експериментально [109].

Актуальність теми. У клініці захворювань, що супроводжуються тиреотоксикозом (дифузний токсичний зоб, багатовузловий токсичний зоб, токсична аденома), провідну симптоматику складають розлади серцевої діяльності у вигляді аритмій. Постійним симптомом є синусова тахікардія, рідше зустрічаються фібриляція передсердь, екстрасистолія, пароксизмальна тахікардія, блокади. Важливого значення в патогенезі тиреогенних аритмій надають порушенням обміну катехоламінів і підвищенню чутливості міокарда до них, що знайшло практичний вихід у вигляді застосування адреноблокаторів для лікування й передопераційної підготовки хворих на тиреотоксикоз [59, 65, 66, 223, 251]. Проте точка зору про виключно симпатичний генез серцевих симптомів тиреотоксикозу не знайшла повного підтвердження [174, 203]. Зараз доведено, що парасимпатична іннервація відіграє провідну роль у формуванні синусового ритму, в тому числі при гормональній перебудові [5, 60]. Логічно припустити, що однією з причин синусової тахікардії може стати пригнічення холінергічних впливів на серце за умов тиреотоксикозу. З'ясування цього питання може мати не тільки теоретичне значення, але й стати основою для розробки методів лікування й передопераційної підготовки хворих з

тиреотоксикозом шляхом активації холінергічних процесів за допомогою холіноміметиків.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Тема дисертації затверджена вченою радою Тернопільської державної медичної академії ім. І.Я.Горбачевського 13 лютого 2001 року (протокол № 9). Дисертаційна робота є фрагментом комплексної теми “Клініко-патогенетичні та морфофункціональні особливості ішемічної хвороби серця при супутньому хронічному бронхіті, цукровому діабеті, експериментальному гіпертиреозі, гастродуоденальних виразках та їх диференційована терапія” (номер державної реєстрації 0103U001017). Дисертант – співвиконавець даної теми. Тема дисертації затверджена Проблемною комісією “Патологічна фізіологія та імунологія” 25 квітня 2002 року (протокол № 17).

Мета дослідження. З'ясувати особливості обміну ацетилхоліну в серці, а також зміни чутливості міокарда до холінергічних впливів при експериментальному гіпертиреозі, розробити й апробувати в експерименті методи фармакологічної корекції порушень холінергічної регуляції серця за цих умов.

Задачі дослідження. Для досягнення поставленої мети було заплановано розв'язати такі завдання:

1. Встановити, як змінюється вміст ацетилхоліну в передсердях і шлуночках серця в динаміці розвитку експериментального гіпертиреозу.
2. Визначити інтенсивність синтезу ацетилхоліну (активність холінацетилтрансферази) та інтенсивність його ферментативного гідролізу (активність холінестерази) в передсердях і шлуночках серця щурів з експериментальним гіпертиреозом.
3. Співставити ефективність негативно-хронотропних впливів ендogenousого та екзогенного ацетилхоліну на серце контрольних і гіпертиреоїдних тварин.
4. Визначити вміст магнію у передсердях і шлуночках серця контрольних щурів і щурів на різних етапах тироксинового токсикозу.

5. Оцінити зрушення співвідносної активності симпатичного та парасимпатичного відділів вегетативної нервової системи в процесі двотижневої гіпертиреоїдизації та після відміни тироксину.

6. Розробити методи фармакологічної корекції порушень холінергічної регуляції серця при гіпертиреозі й здійснити їх експериментальну апробацію.

Об'єкт дослідження. Експериментальний гіпертиреоз.

Предмет дослідження. Обмін ацетилхоліну в міокарді й чутливість його до холінергічних впливів при експериментальному тироксиновому гіпертиреозі.

Методи дослідження. З метою реалізації задач дослідження були використані такі методи: біологічні – для визначення вмісту ацетилхоліну і активності холінацетилтрансферази; фотоелектроколориметричні – для визначення активності холінестерази і вмісту магнію у міокарді; електрофізіологічні (електрокардіографія, електростимуляція блукаючого нерва) – для визначення чутливості міокарда до холінергічних впливів; математичні – для оцінки співвідношення між активністю симпатичного і парасимпатичного відділів вегетативної нервової системи.

Наукова новизна одержаних результатів. Отримано нові дані про взаємовідносини між симпатичним і парасимпатичним відділами вегетативної нервової системи за умов гіпертиреозу, а саме – з'ясовано, що з поглибленням гіпертиреозу наростає переважання адренергічних впливів над холінергічними за рахунок протилежних змін обидвох відділів вегетативної нервової системи, але переважно внаслідок ослаблення парасимпатичного відділу. Встановлено, що при гіпертиреозі відбувається зниження ефективності холінергічних регуляторних впливів на серце через блукаючий нерв. Це зрушення відіграє провідну роль у формуванні синусової тахікардії – головного кардіального прояву тиреотоксикозу. Вперше доведено, що причиною ослаблення вагусних впливів на серце при гіпертиреозі є зменшення діючої кількості медіатора, яка

досягає холінорецепторів міокарда, при незначному зниженні активності синтезуючого ферменту холінацетилтрансферази. Вперше показано, що зменшення вмісту ацетилхоліну в тиретоксичному серці поєднується зі зменшенням вмісту магнію, що поглиблює енергетичну недостатність і обмежує синтез медіатора. Вперше обгрунтовано в умовах експерименту доцільність застосування фармакологічних середників, здатних стимулювати синтез ацетилхоліну в серці (холіну, метіоніну), з метою корекції холінергічних порушень при гіпертиреозі.

Практичне значення одержаних результатів. Результати проведених досліджень свідчать про те, що зменшення вмісту ацетилхоліну в міокарді й внаслідок цього ослаблення вагусних впливів на серце є важливим фактором формування синусової аритмії при тиреотоксикозі. В експерименті доведена принципова можливість корекції біосинтезу ацетилхоліну в серці здорових і гіпертиреоїдних тварин за допомогою премедіатора холіну, а також метіоніну – донатора метильних груп для ендogenous синтезу холіну. Результати досліджень обгрунтовують доцільність клінічної апробації медикаментозних препаратів, здатних підвищити рівень ацетилхоліну в серці, для лікування й передопераційної підготовки хворих на дифузний токсичний зоб, перш за все, для усунення синусової тахікардії. Найперспективнішим видається застосування премедіатора холіну, який при введенні в організм навіть у великих дозах не дає небажаних побічних ефектів. Матеріали дисертації можуть бути використані в навчальному процесі на кафедрах патологічної фізіології, ендокринології, внутрішніх хвороб, хірургії, а також у роботі профільних наукових лабораторій. Результати досліджень впроваджено у навчальний процес у Буковинській державній медичній академії, Українській медичній стоматологічній академії, Кримському державному медичному університеті ім. С.І.Георгієвського, Луганському державному медичному університеті, Харківському державному медичному університеті. За матеріалами досліджень оформлено заявку на винахід.

Особистий внесок здобувача. Дисертант здійснив літературний та патентний пошуки за темою дисертації і результати їх узагальнив в огляді літератури; опанував методики, необхідні для реалізації завдань дисертаційного дослідження, й самостійно виконав усі експерименти на тваринах; провів статистичну обробку й науковий аналіз отриманих даних, сформулював головні положення та висновки.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації оприлюднені на конференції “Історія та сучасні досягнення фізіології в Україні”, присвяченій 160-річчю Національного медичного університету (Київ, 2001), VI і VII Міжнародних конгресах студентів і молодих учених (Тернопіль, 2002, 2003), Пленумі наукового товариства патофізіологів України (Одеса, 2002), II Республіканській науково-практичній конференції студентів та молодих вчених “Сучасні проблеми клінічної та теоретичної медицини” (Суми, 2003), 77-й підсумковій науковій конференції студентів і молодих вчених Буковинської державної медичної академії (Чернівці, 2003). Дисертація пройшла апробацію 23 червня 2003 року на спільному засіданні кафедр патологічної фізіології, нормальної фізіології, фармакології з клінічною фармакологією, медичної хімії, патологічної анатомії, медицини катастроф та військової медицини, загальної гігієни та екології, факультетської хірургії з курсом дитячої хірургії, факультетської терапії, гістології та ембріології, шпитальної хірургії з курсом урології та реаніматології, хірургії ФПО Тернопільської державної медичної академії ім. І.Я.Горбачевського.

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 11 наукових праць, з них 5 – у фахових виданнях, 6 – у матеріалах конгресів, конференцій і пленумів.

РОЗДІЛ 1

РИТМ СЕРЦЯ В НОРМІ І ПРИ ГІПЕРТИРЕОЗІ

(Огляд літератури)

1.1. Роль блукаючих нервів у формуванні серцевого ритму

Парасимпатична іннервація серця здійснюється, головним чином, блукаючим нервом. Центральна ланка цієї регуляції являє собою систему ядер, які закладені в довгастому мозку на дні ромбовидної ямки. В середній частині довгастого мозку локалізоване дорзальне ядро, латеральніше – двояке ядро, ще латеральніше – нейронні скупчення, які також проявляють активність по відношенню до серця.

Від блукаючих і поворотних нервів відходять серцеві гілки, кількість яких у щурів складає чотири-сім справа і одна-дві зліва. Довгий час залишалося нез'ясованим питання про співвідносну функціональну роль правого і лівого блукаючих нервів в іннервації різних відділів серця. Ультраструктурні дослідження показали [74, 80], що правий блукаючий нерв віддає переважну більшість нервових гілочок до синоатріального вузла і правого передсердя, а лівий – до атріовентрикулярного вузла і лівого передсердя.

Волокна серцевих гілок блукаючих нервів перериваються в інтрамуральних гангліях, від яких відходять еферентні постгангліонарні волокна. Вони формують кінцеву ланку парасимпатичної іннервації серця. Термінальні парасимпатичні волокна розповсюджені в серці нерівномірно. Найгустіша холінергічна сітка оточує пейсмекерні клітини синоатріального вузла. У тканині правого передсердя, яка оточує синоатріальний вузол, густина нервових елементів різко зменшується, за даними Е.Р.Павловича [74] – у 2,8 раза. До атріовентрикулярного вузла доходить ще менше нервових закінчень, а за біфуркацію пучка Гіса вони практично не поширюються.

Ефективність холінергічних впливів на серце залежить від функціонування системи ацетилхолін-холінацетилтрансфераза-холінестераза.

Ацетилхолін розподілений в серці нерівномірно [126]. Найбільша кількість його знаходиться в гирлі верхньої порожнистої вени, тобто в ділянці, яка топографічно відповідає синоатріальному вузлу. Далі йдуть в порядку зменшення вмісту ацетилхоліну праве і ліве передсердя, правий і лівий шлуночки. Не дивлячись на те, що вміст ацетилхоліну в правому передсерді значно вищий, ніж у лівому, щільність внутрішньосерцевих нервових структур – гангліозних клітин і термінальних нервових закінчень – не відрізняється у цих відділах серця так сильно. Звідси був зроблений небезпідставний висновок, що в серці ацетилхолін синтезується не тільки нервовою тканиною, але й м'язовою. Підраховано, що тільки 10 % ацетилхоліну передсердь щурів синтезується нейронами, решта розташована всередині міоцитів. Функція його полягає в регуляції проникливості мембрани саркоплазматичного ретикулуму для іонів кальцію. Крім того, він бере участь в обмінних процесах [2] і стимулює енергетичний обмін в мітохондріях серця [30].

Холінацетилтрансфераза розподілена в серці з тією ж закономірністю, що й ацетилхолін [126]. Вона синтезується в нейронах інтрамуральних гангліїв. Холінацетилтрансфераза локалізована переважно в цитоплазмі нейронів. Деяка частина її перебуває в розчинному стані, решта – в мембранозв'язаному. Наприклад, вона легко адсорбується на зовнішніх поверхнях мембран синапсом [125]. Максимальна активність її визначається в ділянці впадіння верхньої порожнистої вени, нижча – в тканині правого передсердя, ще нижча – в лівому передсерді. Активність холінацетилтрансферази передсердь значно перевищує активність її в шлуночках.

Активність холінестерази в різних відділах серця в цілому відповідає розподілу ацетилхоліну і холінацетилтрансферази [126]. Найвища активність її властива зоні синоатріального вузла. Активність ферменту у передсердях переважає над активністю його у шлуночках. Холінестераза сконцентрована

переважно в нейронах інтрамуральних гангліїв і в прегангліонарних волокнах блукаючого нерва.

Із закінчень блукаючого нерва на м'язові елементи серця збудження передається за допомогою ацетилхоліну. Синтез його відбувається у пресинаптичних закінченнях термінальних волокон. Для цього потрібні такі компоненти: холінацетилтрансфераза, коензим А, холін і ацетат. Медіатор депонується в синапсосомах [237] в комплексі з особливим білком везикуліном і АТФ. Кількість молекул в одній синапсосомі – від кількох сотень до кількох тисяч.

Передача нервового збудження здійснюється таким чином. Коли імпульс досягає пресинаптичної ділянки аксона, синаптичні везикули (близько 100 штук) впритул наближаються до внутрішньої поверхні пресинаптичної мембрани. Після цього їх оболонка зливається з пресинаптичною мембраною, а вміст везикул викидається в синаптичну щілину синхронно з потенціалом дії. В цьому процесі важлива роль належить двом іонам – кальцію і магнію [48, 106]. З підвищенням концентрації позаклітинного кальцію викидання ацетилхоліну зростає, а низький рівень позаклітинного кальцію спричинює протилежний ефект. Іони магнію ведуть себе як антагоністи кальцію. Вони перешкоджають скупченню синапсосом в активних зонах пресинаптичної мембрани і цим самим обмежують викидання квантів ацетилхоліну в синаптичну щілину. Як свідчать результати досліджень останніх років [209, 211], важлива роль у модуляції інтенсивності екзоцитозу синаптичними везикулами належить оксиду азоту, який фосфорилує пресинаптичні кальцієві канали [210], збільшує приплив іонів кальцію у пресинаптичні везикули і стимулює викидання везикулярного ацетилхоліну.

Популяція М-холінорецепторів неоднорідна й складається з п'яти рецепторних підтипів – M_1 , M_2 , M_3 , M_4 , M_5 . Перші чотири підтипи зв'язані з мембраною кардіоміоцитів, підтип M_5 розташований внутрішньоклітинно [199]. Функція їх різна і до кінця не з'ясована. M_1 -рецептори модулюють плато

потенціалу дії, від M_2 -рецепторів залежить стадія реполяризації. Про решту підтипів з певністю можна сказати лише те, що вони активують калієві канали [250].

В міокарді людей і тварин переважають M_2 -холінорецептори. Саме через них реалізуються негативно-хронотропні ефекти блукаючих нервів на серце [62, 149, 214]. Інші підтипи M -холінорецепторів представлені незначною кількістю (M_1) або не мають істотного значення в реалізації вагусних впливів на серце (M_3) [149, 152]. Можливо, їм належить деяка роль у механізмах нетипових (позитивно-хронотропних) ефектів блукаючих нервів, які до останнього часу активно досліджуються і дискутуються, виходячи з сучасних уявлень про гетерогенність M -холінорецепторів [69, 91].

Вплив ацетилхоліну на пейсмекерні клітини синоатріального вузла в узагальненому вигляді можна представити наступним чином [38, 163, 186, 235, 272, 282]. На першому етапі відбувається активація M_2 -холінорецепторів, далі через G -білок фосфорилуються іонні канали і збільшується їх проникливість. Ацетилхолін впливає на три головні канали пейсмекерних клітин – повільний вхідний канал I_{si} (струм переноситься іонами Ca^{2+} і Na^+), часозалежний вихідний канал I_k (струм переноситься іонами K^+) і канал I_h , що активується гіперполяризацією (струм переноситься головним чином іонами Na^+). Ацетилхолін активує канал I_k , а на канали I_{si} і I_h справляє гальмівний вплив. Крім того, він відкриває ще один особливий хемочутливий канал I_{Ach} , який пропускає іони K^+ . Особливість його в тому, що він відкривається без фосфорилування. Після з'єднання ацетилхоліну з рецептором активується G -білок, одна з субодиниць якого з'єднується безпосередньо з каналом і активує його [217]. Завдяки наявності цього каналу ацетилхолін значно підвищує калієву проникливість пейсмекерних клітин. Отже, активація калієвих каналів – найбільш специфічний ефект ацетилхоліну як медіатора нервового збудження. В результаті цього відбувається зміщення мембранного

потенціалу в бік гіперполяризації і сповільнюється генерація нервових імпульсів.

Дія ацетилхоліну триває мілісекунди, але за цей час кожна молекула його індукує переміщення 20-30 тисяч іонів. Ацетилхолінестераза, яка розташована впереміжку з холінорецепторами, швидко гідролізує ацетилхолін, і холінорецептор знову повертається у вихідний стан. Холін спочатку виходить у синаптичну щілину, а потім повертається у пресинаптичну терміналь і використовується для повторного синтезу ацетилхоліну. Для цього існує особлива система швидкої утилізації холіну з синаптичної щілини, переносу його через пресинаптичну мембрану і доставки до ділянок синтезу ацетилхоліну. Основа цієї системи – фермент пермеаза з високою спорідненістю до холіну.

Специфічна функція ефекторних клітин запускається через циклічний гуанозинмонофосфат (цГМФ), який утворюється переважно з гуанозинтрифосфату за допомогою гуанілатциклази. В серці відбуваються постійні ритмічні і взаємно протилежні коливання концентрацій цГМФ і циклічного аденозинмонофосфату (цАМФ), синхронні з процесами збудження і гальмування, скорочення і розслаблення. В ранню фазу систоли вміст цГМФ зменшується, а цАМФ навпаки – збільшується. На початку розслаблення вміст обох нуклеотидів повертається до норми. Ацетилхолін підвищує активність гуанілатциклази. Цей фермент виявився спільною мішенню і для оксиду азоту [4].

Отже, цГМФ є посередником негативно-хронотропних ефектів ацетилхоліну на серце. Введений ззовні, він повністю відтворює ці ефекти.

Ритм серця ссавців підтримується групою компактно розташованих кардіоміоцитів, які виконують функцію пейсмекерів. Вони локалізовані біля стінки верхньої порожнистої вени і ототожнюються з синоатріальним вузлом. Розміри його у щурів не перевищують 1,5x0,6x2,0 мм.

У складі синоатріального вузла виділяють три типи пейсмерних клітин, різних за будовою, ступенем організованості і електрофізичними характеристиками [5]. Здатність вузла продукувати ритмічні імпульси зумовлена активністю клітин особливої спеціалізації, які називаються справжніми пейсмерами. Ці клітини зосереджені переважно в центрі вузла у вигляді тоненьких ланцюжків або петель. Вони мають овоїдну форму і обплетені численними нервовими закінченнями. Латентні пейсмерки мають нижчу здатність до генерації імпульсів. Проміжні клітини за своїми фізіологічними параметрами і локалізацією (на периферії вузла) займають проміжне положення між пейсмерними клітинами і скоротливими кардіоміоцитами.

Первинним механізмом запуску генерації імпульсів пейсмерними клітинами є повільна діастолічна деполяризація їх мембрани [5]. Вона виникає самовільно, без зовнішнього стимулу, і це найхарактерніша відмінність пейсмерних клітин від робочих кардіоміоцитів. Пейсмерні клітини відзначаються особливостями щодо характеристики трансмембранного потенціалу. Насамперед – це низький вольтаж потенціалу спокою (45-60 мВ), порівняно з клітинами пучка Гіса, волокнами Пуркінє і скоротливими кардіоміоцитами.

Синоатріальний вузол не можна уявляти як цілком автономну систему. Він складається з гетерогенних за електрофізіологічними властивостями клітин, які прагнуть до генерації не зовсім регулярного ритму. Формування синусового ритму відбувається в процесі взаємодії справжніх пейсмерних клітин з усією клітинною масою, що розташована поруч. Загальний ритм пейсмерки формується не як домінуючий ритм елітних клітин з найвищою генераційною здатністю, а як результат синхронізації ритмів усіх генеруючих клітин. Міжклітинна взаємодія організує гетерогенні пейсмерні клітини в єдину функціональну систему і синхронізує їх ритми, створюючи деяке функціональне напруження, яке забезпечує надійність загального ритму.

Ступінь автоматизму, тобто частота синусового ритму, визначається трьома параметрами: максимальною величиною діастолічного потенціалу, рівнем порогового потенціалу і крутизною спонтанної діастолічної деполяризації. Генерація імпульсів пейсмерними клітинами буде сповільнюватися за умов збільшення негативної величини діастолічного потенціалу, зменшення негативної величини порогового потенціалу, сповільнення діастолічної деполяризації і збільшення тривалості потенціалу дії [5].

Адаптація серцевої діяльності до потреб організму здійснюється прегангліонарними парасимпатичними волокнами, що йдуть до серця у складі блукаючого нерва [37]. Регуляторні холінергічні впливи спрямовані насамперед на дві найважливіші анатомічні структури, які належать до провідної системи серця – синоатріальний вузол і атріовентрикулярний вузол. Перший вузол забезпечує переважно хронотропні ефекти, другий – дромотропні [68].

Головним ефектом медіаторного ацетилхоліну на автоматизм серця вважається негативно-хронотропний. Механізм його виникнення пояснюють, виходячи з двох основоположних фактів: а) пейсмерні клітини синоатріального вузла функціонально неоднорідні; б) чим вищий автоматизм пейсмерної клітини, тим чутливіша вона до дії ацетилхоліну. Справжні пейсмерники, як часто генеруючі клітини, більше піддаються гальмівному впливу парасимпатичного медіатора і швидше гальмуються при вагусній стимуляції. Потенційні пейсмерники мають нижчу генераційну здатність і відповідно менш чутливі до ацетилхоліну.

Тонкі механізми гальмівної дії ацетилхоліну на серце вивчені на ізольованих пейсмерних клітинах за допомогою внутрішньоклітинних електродів [5]. Зафіксовано три типи змін потенціалів цих клітин під впливом фізіологічних доз екзогенного ацетилхоліну: а) зменшення нахилу повільної діастолічної деполяризації; б) збільшення максимуму діастолічного потенціалу; в) зменшення тривалості потенціалу дії за рахунок зменшення амплітуди і

тривалості фаз реполяризації. В результаті цього генераційна здатність справжніх пейсмеркерних клітин пригнічується і за своїми властивостями вони зміщуються до потенційних пейсмеркерів.

Вважають, що механізм пригнічення автоматизму пейсмеркерних клітин ацетилхоліном зводиться до гальмування повільного натрій-кальцієвого каналу I_{si} при одночасному збільшенні проникливості мембрани для калію [5]. Внаслідок цього настає гіперполяризація мембрани і затруднюється її деполяризація. Є дані, що на фоні інактивації швидких натрієвих каналів I_{Na} ацетилхолін пригнічує швидкість наростання потенціалу дії і його тривалість наполовину.

Високі концентрації ацетилхоліну можуть практично повністю зупинити спонтанну діастолічну деполяризацію пейсмеркерних клітин. У цьому випадку передача імпульсів від синоатріального вузла до нижчих відділів провідної системи майже повністю припиняється. Синоатріальний вузол втрачає функцію водія ритму, вона передається атріовентрикулярному вузлу, який починає генерувати так званий вузловий ритм.

1.2. Аритмії серця при гіпертиреозі

До найхарактерніших проявів тиреотоксикозу належать порушення серцевого ритму [198, 277]. Традиційно вважається, що за часом виникнення і діагностичним значенням на першому місці стоїть синусова тахікардія [32, 138]. За даними літератури, далі йдуть фібриляція передсердь, екстрасистолія, пароксизмальна тахікардія, атріовентрикулярна блокада. H.Vlase et al. [274], проаналізувавши серцевий ритм у 403 пацієнтів з різними етіопатогенетичними і клінічними формами тиреотоксикозу, виявили аритмії у 87 %. Наводимо їх у порядку зменшення частоти: передсердна фібриляція – 4,00 %, шлуночкова екстрасистолія – 2,77 %, пароксизмальна тахікардія – 2,23 %, мерехтіння передсердь – 1,00 %. Число аритмій зростає з віком [177, 174, 215, 232]. Це

зростання пояснюють не тільки хронічною дією тиреоїдних гормонів, але й приєднанням серцево-судинної і дихальної патології.

Синусова тахікардія – найбільш ранній, кардинальний симптом гіперфункції щитовидної залози. Синусову тахікардію описують усі, хто обстежував хворих з тиреотоксикозом [29, 51, 144, 168, 239]. Вона зберігається при поєднанні тиреотоксикозу з супутньою патологією – серцевою недостатністю, вадою серця, акромегалією [172, 204, 283]. Тахікардія проявляється у гіпертиреоїдних хворих з дуже високою частотою. Як причина синусової тахікардії тиреотоксикоз стоїть на другому місці після неврозу. Навіть субклінічний і помірний тиреотоксикоз супроводжується тахікардією [150, 169, 206, 271]. Вважається, що в кожному випадку тахіаритмії у пацієнта треба дослідити функцію щитовидної залози [164, 242].

Синусова тахікардія виявлена також у плодів і новонароджених, якщо їхні матері страждали на тиреотоксикоз, наприклад у результаті замісної терапії після видалення щитовидної залози [243], на ґрунті імунного ураження щитовидної залози антитілами матері [247] або мутації рецептора тиреотропного гормону [200]. За даними H.J.Philippe et al. [218], M.L.Bowman et al. [167], фетальний тиреотоксикоз з високою тахікардією ускладнює приблизно 0,2 % вагітностей. Неонатальну тахікардію виявлено в 17,1 % дітей, народжених від матерів із гіперфункцією щитовидної залози [263].

Синусова тахікардія легко відтворюється в експериментальних тварин – щурів, собак, телят, якщо їм вводити тироксин [159, 160, 165, 182, 208] або трийодтиронін [112, 273]. У старих тварин тахікардія виражена більше [257]. Є повідомлення про спонтанний тиреотоксикоз із вираженою синусовою тахікардією у кішок, яких обстежували в спеціалізованому медичному центрі [202, 236].

Синусова тахікардія в умовах тиреотоксикозу має низку характерних відмінностей. Перша особливість її полягає в тому, що в людей ступінь почащення серцевого ритму точно відповідає важкості тиреотоксикозу. Ця

закономірність підтверджена експериментальними дослідженнями. Наприклад, за даними Н.В.Карсанова и соавт. [118], внутрішньом'язове введення собакам І-тироксину протягом 10 діб зумовило збільшення частоти серцевих скорочень на 30,1 %, при гіпертиреоїдизації протягом 3-4 тижнів частота серцевого ритму зросла на 84,6 %, при подальшому введенні І-тироксину протягом 3-4 місяців почашення ритму склало 97,6 % від вихідного.

Оцінка тахікардії при тиреотоксикозі не може бути однозначною. Безсумнівно, що на ранніх стадіях хвороби вона має компенсаторне значення, забезпечуючи організм киснем в умовах високого метаболізму. Проте тривала тахікардія виснажує справжні пейсмейкери. Їх генеруюча здатність знижується при одночасній високій активності потенційних пейсмейкерів, менш чутливих до дії тиреоїдних гормонів. Ці зрушення можуть частково пояснити, чому в деяких випадках важкого тиреотоксикозу частота серцевих скорочень не тільки не збільшується, але й розвивається атипова синусова брадикардія.

Другою особливістю тиреогенної тахікардії є її висока стабільність. Вона не зникає у стані спокою, майже не залежить від дихання і, на відміну від неврозу, зберігається навіть під час сну [54, 173].

Друге за частотою порушення ритму при тиреотоксикозі – фібриляція передсердь. На початку хвороби вона має тимчасовий характер, але з прогресуванням хвороби до важких форм стає постійною. E.Davidson et al. [156], проаналізувавши статистичні дані одного з медичних центрів за 8 років, встановили, що тиреотоксикоз був причиною передсердної фібриляції у 2,6 % випадків. Фібриляція тиреогенного походження погано піддавалася терапії. Наприклад, у хворих із атеросклерозом синусовий ритм відновився у 71,6 %, у хворих з тиреотоксикозом – у 63,2 %. В.Е.Wilson а. S.R.Newmark [289], які досліджували передсердну фібриляцію у 117 хворих, з'ясували, що в 6 % причиною її був тиреотоксикоз. Т.Jwasaki et al. [190], обстеживши 92 пацієнти з дифузним токсичним зобом, виявили передсердну фібриляцію у 21 % хворих. З'ясовано, що концентрація тироксину й трийодтироніну в крові хворих із

фібриляцією вища, ніж у хворих без фібриляції. На тиреотоксикоз як часту причину передсердної фібриляції вказують також результати інших авторів [179, 199, 223, 229].

Фібриляція передсердь властива пацієнтам з важкою формою тиреотоксикозу [138] і з тривалим перебігом хвороби. При тиреотоксикозі середньої важкості цю аритмію знаходять рідко, а при легкій формі, як вважають, її майже не буває. Проте, останніми роками фібриляцію передсердь почали виявляти частіше. З одного боку, це зв'язано з технічними можливостями 24-годинної реєстрації електрокардіограми, а з другого – з широким впровадженням йодвмісних медикаментів і йодуванням солі для профілактики й лікування йоддефіцитних захворювань [183, 189, 221]. Навіть в осіб з субклінічним тиреотоксикозом існує ризик появи миготливої аритмії [226].

Виявлена чітка залежність фібриляції передсердь від віку [84, 278]. У дітей вона вкрай рідка [157] і з'являється, як правило, після 40 років. T.Jwasaki et al. [190] не зареєстрували передсердної фібриляції у жодного пацієнта з дифузним токсичним зобом у віці до 40 років. За даними J.E.Dalen [184], у віці до 60 років передсердна фібриляція трапляється у 2-4 %, у віці 60-75 років – у 12 % жінок і 16 % чоловіків. Про вікове зростання передсердної фібриляції у хворих з тиреотоксикозом повідомляють S.M.Cobbe et al. [181] і B.V.Chandramouli a. M.N.Kotler [177]. Субклінічний тиреотоксикоз у літньому віці може проявитися передсердною фібриляцією при помірному, але тривалому підвищенні вмісту гормонів щитовидної залози у крові [24, 220]. У літніх пацієнтів передсердна фібриляція може домінувати в клінічній картині тиреотоксикозу і маскувати інші прояви ендокринної і супутньої серцевої патології [280], тому R.J.Weiss [276] і S.Levy [228] вважають виправданим обстеження всіх осіб старшого віку з передсердною фібриляцією на наявність у них тиреотоксикозу. З віком ця аритмія не тільки стає частішою, але й має важчий перебіг [232].

Помічено, що фібриляція передсердь у хворих з тиреотоксикозом частіше виникає тоді, коли ендокринні розлади поєднуються з серцевою патологією – ішемічною хворобою серця [108], кардіоміопатією [187, 246], вадою серця [222, 283], ендокардитом [29]. Серцева патологія, безперечно, полегшує виникнення миготливої аритмії при тиреотоксикозі, але оскільки вона усувається антитиреоїдною терапією, треба думати, що причиною її є ендокринне захворювання. Навіть у спеціально підібраних хворих з “чистим” тиреотоксикозом, без супутньої кардіальної патології фібриляцію передсердь знаходять досить часто. Г.А.Котова и Г.Я.Лившиц [51] спостерігали її у хворих на дифузний токсичний зоб із давністю захворювання до трьох років. Н.Nakazawa et al. [219] у 106 пацієнтів з тиреотоксикозом без супутніх захворювань зареєстрували миготливу аритмію у 87 % випадків.

Фібриляція передсердь складає серйозну проблему для хірургів при підготовці хворого до оперативного втручання на щитовидній залозі [12, 86]. Із 4996 пацієнтів, обстежених Ю.А.Пархисенко и соавт. [76], фібриляцію передсердь виявили у 260 (5,2 %), і лише у 114 із них (43,8 %) вдалося відновити синусовий ритм медикаментозними препаратами.

Значно рідше від попередніх аритмій зустрічається екстрасистолія. Її знаходять при важкому тривалому тиреотоксикозі. В багатьох публікаціях про наявність екстрасистолії згадується лише побіжно, разом з іншими аритміями [129, 138, 183, 248, 260]. Т.А.Зыкова и соавт. [131] зареєстрували шлуночкові екстрасистоли у п'яти з 23 обстежених хворих на дифузний токсичний зоб. В експерименті на гіпертиреоїдних тваринах відтворити екстрасистолію важко. Поодинокі екстрасистоли спостерігали О.Родинський і А.Владимірова [89] у щурів після завантаження їх наростаючими дозами І-тироксину.

Про пароксизмальну тахікардію при тиреотоксикозі повідомлень зовсім мало. Сельми Халифа и соавт. [41] спостерігали її у хворої з дифузним токсичним зобом, ускладненим інфарктом міокарда, Т.Kinugawa et al. [146] – у

вагітної з тиреотоксикозом. А взагалі пароксизмальна тахікардія не характерна для тиреотоксикозу.

Грубі порушення провідності також не властиві хворим з тиреотоксикозом, але неповна атріовентрикулярна блокада трапляється у багатьох із них. Деякі клініцисти [202, 255, 268, 269, 284] описали атріовентрикулярний блок першого-другого ступенів у дорослих, W.A.Suarez et al. [157] – у трирічного хлопчика з тиреотоксикозом, а S.C.Но et al. [267] і A.H.Zargar [245] спостерігали навіть повну атріовентрикулярну блокаду. F.Carre et al. [208] у пошуках експериментальної моделі атріовентрикулярної блокади використали інтраперитонеальне введення l-тироксину щурам і досягли систематичної появи атріовентрикулярної блокади (5:6), особливо у старих щурів.

Щодо механізму виникнення аритмій серця при тиреотоксикозі найбільшого поширення набули дві концепції [180, 207, 265]. Перша з них полягає в тому, що аритмії зумовлені прямим молекулярним ефектом тиреоїдних гормонів, а саме – зниженням ефективності тканинного дихання й зменшенням синтезу енергетично багатих макросполук. Друга точка зору зводиться до того, що аритмії при тиреотоксикозі опосередковані через порушення балансу між симпатичним і парасимпатичним відділами вегетативної нервової системи. Розглянемо можливий патогенез двох найважливіших за частотою аритмій – синусової тахікардії й фібриляції передсердь, виходячи з уявлень про прямий метаболічний ефект тиреоїдних гормонів на пейсмекерні клітини провідної системи серця.

Появу синусової тахікардії можна уявити так. Коли утворення макроергічних сполук в серці зменшується, то, як наслідок, послаблюється робота натріє-калієвого насоса пейсмекерних клітин і знижується їх трансмембранний потенціал. Будь-яке зміщення потенціалу спокою в напрямку нульового рівня повинно призвести до прискорення діастолічної деполяризації, оскільки вона швидше досягне порогового рівня, а це створює умови для більш частій генерації розрядів.

Такий погляд на природу тиреогенної тахікардії підтверджений експериментально. Доведено, що в тварин з експериментальним тиреотоксикозом потенціал спокою пейсмеркерних клітин дійсно зсувається в напрямку нульового значення, тобто має місце вихідна деполяризація їх мембран. Крім того, тиреоїдні гормони активують натріє-кальцієві канали пейсмеркерних клітин. Тривалість потенціалу дії зменшується за рахунок прискорення реполяризації [216].

Два фактори сприяють переходу пейсмеркерних клітин на більш частий ритм. По-перше, треба підкреслити, що справжні пейсмеркери, які генерують частий ритм, проявляють вищу чутливість до тиреоїдних гормонів, ніж інші елементи провідної системи [252]. По-друге, в умовах тиреотоксикозу порушується натріє-калієве співвідношення по обидва боки мембрани пейсмеркерів, що пояснюється дефіцитом енергії в тиреотоксичному серці. Трансмембранна натріє-калієва різниця підтримується гліколізом, а запаси глікогену в серці вичерпуються вже на ранніх стадіях тиреотоксикозу.

Фібриляцію передсердь при тиреотоксикозі розглядають як наслідок поглиблення гетерогенності пейсмеркерних клітин в умовах надлишку тиреоїдних гормонів. Поглиблення гетерогенності кардіоміоцитів провідної системи починається з нерівномірного ураження мітохондрій. Це призводить до нерівномірного синтезу АТФ в різних волокнах, неоднакового гальмування натріє-калієвого насоса, вихідної деполяризації пейсмеркерних клітин і неоднакового потенціалу спокою. Тривалість потенціалу дії і рефрактерного періоду різних клітин також стають різними. Чим більше відрізняються між собою пейсмеркерні клітини за метаболічними і електрофізіологічними показниками, тим більша вірогідність появи фібриляції. Пейсмеркерні клітини переходять у стан такої високої готовності до продукції імпульсів, що навіть індиферентні для здорового серця подразники викликають появу частих або позачергових розрядів.

Якщо пряма метаболічна дія великих доз тиреоїдних гормонів незаперечно сприймається як сильний аритмогенний фактор [196, 256], то роль порушень симпатичної і парасимпатичної іннервації серця у розвитку аритмій широко дискутується у зв'язку з неоднозначністю результатів досліджень [197, 201, 240, 259]. Наявність вегетативної дисфункції при тиреотоксикозі безсумнівна, але клінічні прояви її настільки різноманітні, що об'єктивна оцінка їх є складною, що допускає суперечливі тлумачення. Тому друга концепція про патогенез тиреоїдних аритмій як про наслідок вегетативного дисбалансу ще й сьогодні далека від розв'язання, незважаючи на загальне зацікавлення й різнобічні методичні підходи.

Тривалий час домінувало уявлення про те, що тиреотоксикоз супроводжується підвищенням тону як симпатичного, так і парасимпатичного відділів, а їх взаємна функціональна протидія, особливо на фоні фізичного чи емоційного напруження, лежить в основі порушень ритму серцевої діяльності. Синусова тахікардія, миготіння передсердь, екстрасистолія, пароксизмальна тахікардія і блокада стали розглядатися як результат зіткнення холін- і адренергічних механізмів.

Абсолютна більшість клінічних і експериментальних досліджень у цьому напрямку була зконцентрована на вивченні симпатичного відділу вегетативної нервової системи. Аналіз їх не входить у наше завдання. В узагальненому вигляді результати їх можна подати таким чином. При надлишку тиреоїдних гормонів відбувається гіперактивація симпатичної нервової системи, яка відіграє вирішальну роль у формуванні серцевих аритмій, зокрема синусової тахікардії і фібриляції передсердь, або принаймні частково відповідає за їх появу [195].

З'ясовано декілька механізмів цієї гіперактивації. Перший з них полягає в тому, що на мембранах кардіоміоцитів збільшується число β -адренорецепторів [246, 258, 266]. Встановлено, що в серці біля третини всіх адренорецепторів знаходиться всередині клітин у везикулярній формі. При тиреотоксикозі

зростає загальна кількість β -адренорецепторів у клітині й відбувається переміщення їх у мембрану. Таким чином, зростає густина мембранозв'язаних адренорецепторів за рахунок зменшення везикулярних форм.

Отримано експериментальні дані про можливість взаємного перетворення α - і β -адренергічних рецепторів. Вони розглядаються як єдина структура з двома активними пунктами, при зв'язуванні яких виникають α - чи β -ефекти. Співвідношення між обома типами рецепторів залежить від стану щитовидної залози. Насичення організму тиреоїдними гормонами індукує біохімічні зміни в структурі адренорецепторів, стимулює трансформацію α -адренорецепторів у β -адренорецептори й модулює їх функціональну активність [265].

При тиреотоксикозі підвищується чутливість β -адренорецепторів до дії катехоламінів [188, 207, 253]. З цього погляду тиреоїдні гормони й катехоламіни розглядаються як синергісти. Їх взаємодія реалізується на рівні аденілатциклази й цАМФ. При тиреотоксикозі чутливість аденілатциклази й фосфорилази до дії катехоламінів значно вища, ніж у нормі [65].

Практичним втіленням цієї концепції стало застосування β -адреноблокаторів для лікування [77, 79, 133, 213, 269] й передопераційної підготовки [7] хворих з тиреотоксикозом, насамперед з метою усунення суправентрикулярних тахісistolічних аритмій – синусової тахікардії, фібриляції передсердь [233]. Найширше застосування знайшов пропранолол (обзидан, анаприлін). Проте, детальний аналіз результатів дослідження цього питання показав, що тиреогенні аритмії не можна повністю пояснити лише з точки зору симпатичної гіперактивності. Застосуванням пропранололу не завжди вдається ефективно зменшити частоту серцевих скорочень. Не всі дослідники підтвердили гіперчутливість β -адренорецепторів міокарда, збільшення вмісту стимулюючих G-білків і високу активність аденілатциклази [151, 178, 205]. Логічно припустити, що до розвитку тиреогенних аритмій причетні обидва відділи вегетативної нервової системи. Зокрема, у патогенезі

синусової тахікардії може мати значення пригнічення холінергічних впливів на серце з боку блукаючого нерва. Цей аспект проблеми вивчений значно менше.

Вегетативний статус організму оцінюють за допомогою низки показників, куди належать окосерцевий рефлекс Ашнера-Даніні, синокаротидний рефлекс Чермака, епігастральний рефлекс Тома, кардіоваскулярні проби, проби з адреналіном та інсуліном [45, 120, 134]. Використовуються такі показники, як пітливість, тремор, пастозність тканин [22, 57, 141]. Для кількісної оцінки співвідносної ролі симпатичних і парасимпатичних регуляторних впливів на серце широкого розповсюдження набув простий та інформативний метод варіаційної пульсометрії [9, 10, 14, 35, 47]. Складнішими за виконанням є статистичні й спектральні методи аналізу варіабельності серцевого ритму, тобто зміни тривалості послідовних інтервалів R-R за певний період часу [94, 108, 241]. Дані про симпатично-парасимпатичні співвідношення при тиреотоксикозі будуть проаналізовані нижче.

Насамперед зазначимо, що кількість пацієнтів з патологією щитовидної залози, у яких тиреотоксикоз супроводжується вираженими вегетативними розладами, вегетосудинною і нейроциркуляторною дистонією, останнім часом помітно зростає. Найбільш характерна вона для ліквідаторів аварії на Чорнобильській АЕС, осіб, що проживають в зонах посиленого радіоекологічного контролю та в евакуйованого населення. У 1991 році вегетосудинна дистонія серед опроміненого населення Київської області спостерігалася в 10 разів частіше у дорослих і в 11 разів частіше у дітей, порівняно з 1989 роком [3]. Майже всі обстежені мали патологію щитовидної залози.

С.Б.Шустов и соавт. [140], використавши для дослідження хворих з легкою, середньою і важкою формою тиреотоксикозу метод варіаційної пульсометрії, отримали дані, які свідчать про підвищення у них активності симпатичного відділу вегетативної нервової системи, а саме – зменшення моди (Mo) й збільшення амплітуди моди (АМо). З наростанням тяжкості хвороби

симпатикотонія наростала. Т.А.Зыкова и соавт. [131] шляхом математичного аналізу серцевого ритму також виявили переважання симпатичних впливів у хворих на дифузний токсичний зоб. Після лікування спостерігалось урівноважування симпатичних і парасимпатичних впливів, що підтверджували дані ритмограми. В обидвох роботах лише констатується факт переважання адренергічної нервової системи над холінергічною, але про функціональну активність останньої дані не наводяться.

В.Ю.Окнин и соавт. [66] для оцінки стану парасимпатичного відділу вегетативної нервової системи у хворих на дифузний токсичний зоб використали кардіоваскулярні тести – відношення максимальної і мінімальної тривалості кардіоінтервалу R-R під час глибокого дихання з частотою 6 разів за 1 хв, коефіцієнт 30:15 і пробу Вальсальви. Результати цих проб засвідчили достовірне зниження парасимпатичної активності, але залучення отриманих даних до пояснення клінічних симптомів тиреотоксикозу з боку авторів досить обережне. Вони вважають, що прояви тиреотоксикозу зв'язані не стільки з парасимпатичною недостатністю, скільки з модулюючим ефектом тиреоїдних гормонів на адренергічні рецептори.

В.С.Масіел et al. [185] оцінювали роль вагусного компонента шляхом вимірювання величини дихальної аритмії. Їх дані свідчать про ослаблення вагусної регуляції ритму серця у хворих з тиреотоксикозом. М.Емдін et al. [197] вважають пригнічення вагусного тону при тиреотоксикозі головною причиною пароксизмальної передсердної фібриляції.

V.Safa-Tisseront et al. [159, 160, 182] виявили методом спектрального аналізу варіабільності серцевого ритму у щурів з гострим п'ятидобовим тироксиновим токсикозом протилежні зміни, а саме – пригнічення симпатичного тону і посилення вагусного тону. Вони вважають, що парасимпатична гіперактивність у даному разі має рефлекторне походження й зв'язана з підвищенням артеріального тиску.

Як уже було зазначено вище, ефективність вагусних впливів на серце в умовах норми й патології залежить від системи холінацетилтрансфераза-ацетилхолін-холінестераза. Нам відомі лише поодинокі експериментальні роботи, які стосуються стану цієї системи при тиреотоксикозі. В.В.Фролькис и Н.В.Вержиковская [130] виявили в дослідях на щурах-самцях з тироксиновим токсикозом, що динаміка зміни вмісту ацетилхоліну в міокарді протягом двомісячної гіпертиреозидизації залежить від віку. У 8-10-місячних щурів вміст ацетилхоліну зменшився на 61,6 %, у 28-32-місячних – лише на 30,8 %.

Л.М.Гольбер и соавт. [28] повідомили, що вміст ацетилхоліну в правому передсерді й правому шлуночку гіпертиреозидних кролів достовірно зменшувався, в той час як у лівій половині серця істотних змін не спостерігалось. Аналогічні результати отримали С.Nyquist-Battie et al. [148]. Ці дані свідчать про часткову втрату синоатріальним вузлом властивості водія ритму і зміщення градієнту автоматизму в напрямку до верхівки серця. Водночас вони вказують на зростання гетерогенності кардіоміоцитів в умовах тиреотоксикозу і підвищення аритмогенної готовності тиреотоксичного серця.

Активність холінацетилтрансферази в серці тварин із гіпертиреозом залишилася взагалі майже не дослідженою. Bilder a. Hess [166] не виявили ніяких змін активності ферменту в передсердях гіпертиреозидних щурів. За іншими даними [148], підвищення активності його на 25 % в гіпертрофованому лівому шлуночку щурів з гострим (6-добовим) тироксиновим токсикозом нівелювалося при перерахунку на свіжу масу міокарда.

Трохи краще досліджена активність холінестерази в серці гіпертиреозидних тварин. В.В.Фролькис и Н.В.Вержиковская [130] спостерігали підвищення активності холінестерази міокарда при тиреотоксикозі – помірно в правому шлуночку й дуже слабе в лівому. За даними А.М.Ангелова [8], зміни активності холінестерази в серці морських свинок залежать від глибини експериментального гіпертиреозу: малі дози тироксину підвищують активність ацетилхолінестерази, помірні не викликають ніяких змін, а великі пригнічують

активність ферменту. Э.Ф.Осипова [70] описала три фази змін активності ацетилхолінестерази в інтрамуральних гангліях серця: до третього тижня гіпертиреоїдизації – повільне наростання, до четвертого тижня – швидке підвищення, до сьомого тижня – швидке зниження. У досліджах С.Nyquist-Battie et al. [148] ніяких змін не спостерігалось.

Парасимпатична іннервація бере участь у регуляції серцевого ритму в нормі й при гіпертиреозі через одно- і двовалентні іони. Важливу роль у цьому процесі відіграє магній. Він знаходиться в усіх тканинах організму. Основна частина його (60 %) сконцентрована у кістках, 20 % знаходиться у м'язах, ще 20 % – у крові та інших тканинах. Проте за кількістю на одиницю маси тканини найбільше магнію в міокарді [123], і швидкість обміну його в кардіоміоцитах вища, ніж у скелетній мускулатурі. Встановлена така залежність: чим інтенсивніший метаболізм клітини, тим більше у ній магнію.

Магній – на 99 % внутрішньоклітинний іон, він посідає друге місце після калію [46]. Лише 10 % внутрішньоклітинного магнію перебуває у вільному стані, решта зв'язана з мембранами клітин і внутрішньоклітинних органел, а також з цитоплазматичними білками, аденозинтрифосфатом (АТФ), аденозиндифосфатом (АДФ), фосфатами цукрів, нуклеїновими кислотами та іншими сполуками [115]. Постійність концентрації іонізованого магнію в клітині досягається низькою проникливістю її мембрани до цього іона й спеціальною системою транспорту його в клітину для підтримання високого трансмембранного градієнту.

Функції магнію різноманітні. Про життєво важливу роль цього іона свідчить велике число (понад 300) магнієзалежних ферментативних реакцій [15, 115]. Магній активує майже всі процеси фосфорилування, забезпечує гідроліз АТФ. За його участю здійснюються відповідальні етапи гліколізу, циклу Кребса, синтезу білків і нуклеїнових кислот, механізми міофібрилярного скорочення й розслаблення. Магній відіграє особливу роль в функціонуванні тих структур, які характеризуються функцією автоматизму і проведення

збудження (наприклад, провідної системи серця). Як активатор Na^+ , K^+ -АТФази він забезпечує збереження внутрішньоклітинного вмісту калію і потенціалу спокою [106]. Введення магнію в нейрон зсувало трансмембранний потенціал в бік гіперполяризації [23].

Магній – фізіологічний антагоніст кальцію. Він регулює трансмембранний кальцієвий потік і зв'язування кальцію клітинною мембраною, причому вони конкурують на одному й тому ж іонному каналі [48]. При зменшенні внутрішньоклітинного вмісту магнію активується проникнення кальцію в клітину.

З цього стислого аналізу можна зробити висновок, що наслідки магнієвого дисбалансу будуть достатньо серйозними, щоб негативно позначитись на обширному комплексі біохімічних реакцій, від яких залежить рівень функціонування і адаптації серця. Кардіальними проявами гіпомагніємії є порушення серцевого ритму – синусова тахікардія, шлуночкова тахікардія з подовженням Q-T в комплексах, що передують аритмії (типу “пірует”), шлуночкова екстрасистоля [15, 52]. Всебічна клінічна апробація препаратів магнію довела їх високу ефективність як антиаритмічних і антиішемічних засобів [106, 117, 143]. Магній діє безпосередньо на кардіоміоцити. Антиаритмічний ефект його зумовлений електричною стабілізацією мембран [1, 95]. Магній реактивує Na^+ , K^+ -АТФазу, повертає калій у клітину й запобігає зниженню внутрішньоклітинних рівнів калію і АТФ. Крім того, він сповільнює автоматизм пейсмейкерних клітин шляхом підвищення негативного значення порогового потенціалу. Будучи антагоністом кальцію, він захищає клітину й мітохондрії від проникнення цього іона.

Існують поодинокі дані, що дефіцит магнію позначається на інтенсивності холінергічних процесів, порушуючи синаптичну передачу нервових імпульсів. Можна виділити декілька шляхів, через які магній втручається в процеси холінергічної регуляції. По-перше, магній стимулює початкові стадії синтезу ацетилхоліну. Він, зокрема, активує ацетокіназу, яка необхідна для

ацетилювання холіну через ацетил-КоА. В головному мозку синтез ацетилхоліну можливий тільки в присутності іонів магнію. Очевидно, таку ж роль виконує магній і в серці. Від магнію залежить викидання ацетилхоліну з пресинаптичних закінчень в синаптичну щілину. У нервових закінченнях ацетилхолін акумульований в синаптосомах. Імпульс, який досягає нервового закінчення, призводить до розриву синаптосом і звільнення медіатора. Цей процес вимагає енергії і здійснюється за допомогою іонів кальцію. Вони регулюють звільнення ацетилхоліну у вигляді певних порцій (квантів).

Доведено, що дегрануляція синаптосом перебуває під регуляторним впливом не лише іонів кальцію, але й іонів магнію. Останні справляють протилежний, стабілізуючий вплив на мембрану синаптосом і запобігають викиданню ацетилхоліну в синаптичну щілину. Таким чином, магній виконує функцію дуже своєрідного регулятора холінергічних процесів. Він активує синтез ацетилхоліну і водночас гальмує вивільнення його з пресинаптичних міхурців. Фізіологічні коливання вмісту магнію у серці можна розглядати як механізм погодження цих двох процесів. Проте, у високих концентраціях, за даними [27], магній пригнічував активність ацетилхолінестерази френіко-діафрагмального препарату мишей і запобігав неквантовій секреції ацетилхоліну.

Антагонізм магнію щодо кальцію стосується не тільки робочої дози медіатора, викинутого у синаптичну щілину, але й реакційної здатності холінорецептора. Кальцій у певному діапазоні концентрацій сприяє реакції ацетилхолін – холінорецептор, магній, навпаки, гальмує реакційну здатність холінорецептора.

Зменшення вмісту магнію при гіпертиреозі, про що повідомляється в багатьох роботах [170, 171, 230, 231], разом із пригніченням синтезу макроергів у серці [111] може стати одним із патогенетичних механізмів холінергічних зрушень у тиреотоксичному серці і появи аритмій.

На підставі аналізу наукових джерел можна зробити наступні висновки.

1. Стан вегетативної регуляції серця при гіпертиреозі залишається актуальною, не до кінця розв'язаною проблемою теоретичної і практичної медицини, значення якої останнім часом постійно зростає у зв'язку зі збільшенням числа захворювань щитовидної залози.

2. Абсолютна більшість досліджень, яка стосується даної проблеми, була спрямована на вивчення функціонального стану симпатичного відділу вегетативної нервової системи. Було встановлено, що гіперфункція щитовидної залози супроводжується симпатичною гіперактивністю, яка безперечно відіграє певну роль у розвитку кардіальних проявів тиреотоксикозу, зокрема порушень серцевого ритму. Результати цих досліджень послужили основою для впровадження в клінічну практику лікувальних препаратів, спрямованих на пригнічення адренергічних впливів (резерпіну, β -блокаторів).

3. Парасимпатичний відділ вегетативної нервової системи залишився майже зовсім не вивченим при тиреотоксикозі, хоча парасимпатична іннервація відіграє домінуючу роль у формуванні серцевого ритму в нормі і в умовах емоційного, гормонального і фізичного навантаження. Поодинокі роботи з цього питання відзначаються суперечливістю і не дозволяють скласти цілісне уявлення щодо ролі парасимпатичної іннервації у розвитку кардіальної симптоматики гіпертиреозу.

4. Недостатність і суперечливість наукових даних про стан парасимпатичної іннервації серця при гіпертиреозі не спонукали до пошуку і розробки методів корекції холінергічних розладів, внаслідок чого існуючі схеми лікування і передопераційної підготовки таких хворих включають лише фармакологічні засоби пригнічення симпатичної гіперактивності, насамперед з метою усунення аритмій.

5. Перспективним науковим напрямком слід вважати вивчення особливостей холінергічної регуляції серця при гіпертиреозі та її ролі у виникненні серцевих симптомів тиреотоксикозу, в першу чергу порушень серцевого ритму – синусової тахікардії і передсердної фібриляції (обміну

ацетилхоліну, чутливості серця до вагусних впливів, ролі іонних зрушень). Ці дані могли б стати підставою для створення методів корекції серцевих аритмій при тиреотоксикозі через регуляцію холінергічних процесів у серці.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Характеристика експериментальної моделі

Досліди виконані на 489 білих щурах-самцях лінії Вістар масою 0,18-0,20 кг. Експериментальний гіпертиреоз відтворювали шляхом годування тварин l-тироксином (“Фармак”, Україна) у дозі 500 мкг/кг маси тіла щодобово протягом 14-15 діб. Вибір умов відтворення гіпертиреозу зроблено на основі аналізу наукових джерел [90, 182, 193, 234, 249, 266]. Найчастіше з цією метою використовують білих щурів. Добова доза тиреоїдних гормонів (тироксину або трийодтироніну) складає 100, 150, 300, 500 і більше мкг/кг маси тіла. Способи введення – шляхом згодовування або парентерально – під шкіру, в м’язи, в черевну порожнину. Тривалість гіпертиреозидизації – як правило, 10-14 діб.

На нашу думку, при створенні моделі гіпертиреозу перевагу слід віддавати тироксину. Спорідненість ядерних рецепторів до цього гормону значно нижча, ніж до трийодтироніну [88], у зв’язку з чим перший з них у 4-5 разів менш активний, ніж другий. У цьому його своєрідна перевага. Тироксиновий токсикоз наростає більш плавно, м’яко, смертність тварин при цьому майже відсутня. Тому ми віддаємо також перевагу пероральному введенню тироксину.

Точно дозованими парентеральними ін’єкціями гормону можна скористатися для викликання гострого токсикозу (протягом 3-5 діб). При цьому тварини щодобово, безпосередньо після ін’єкції, піддаються дії надвисоких (пікових) концентрацій гормону. Пероральне введення дозволяє уникнути грубих часових перепадів у насиченні організму тиреоїдними гормонами.

В наших дослідах показниками глибини тироксинового токсикозу служили маса тіла, ректальна температура, поглинання кисню і частота серцевих скорочень. Ці показники визначали двічі – до початку годування l-тироксином і через два тижні гіпертиреозидизації. Маса тіла визначали вранці на лабораторній

вазі Т-200. Для вимірювання ректальної температури використовували медичний термометр. Об'єм поглинутого кисню визначали за допомогою змонтованої нами респіраційної камери. З метою підрахунку частоти серцевих скорочень реєстрували електрокардіограму. Для тварин з тироксиновим токсикозом характерним було зменшення маси тіла на 22,2 %, підвищення ректальної температури на 1,7 °С, збільшення споживання кисню на 140,0 % і почастення серцевих скорочень на 20,4 % (табл. 2.1).

Таблиця 2.1

Показники глибини гіпертиреїдного стану у щурів після 14-добового парентерального введення І-тироксину в дозі 500 мкг/кг маси тіла

Серія	Маса тіла, кг	Ректальна температура, °С	Об'єм поглинутого кисню, мл/(кг·хв)	Частота серцевих скорочень, уд./хв
Вихідний стан	0,18±0,01	37,8±0,1	10,5±0,2	490±7
Тироксиновий токсикоз	0,14±0,01 P<0,001	39,5±0,1 P<0,001	25,2±0,4 P<0,001	590±8 P<0,001

Достовірність різниці між вихідними показниками й показниками 14-добового тироксинового токсикозу свідчить про адекватність створеної експериментальної моделі.

2.2. Варіаційна кардіоінтервалометрія

Варіаційну кардіоінтервалометрію було застосовано з метою співвідносної оцінки функціонального стану симпатичного і парасимпатичного відділів вегетативної нервової системи. Принцип методу та способи математичного аналізу ритму викладені у монографії Р.М.Баевского и соавт. [9].

Електрокардіограму реєстрували на електрокардіографі ЭК1К-01 до годування І-тироксином, а також на третю, шосту, дев'яту, 12, 15-ту доби

гіпертиреозу. Швидкість руху стрічки становила 50 мм/с. Для аналізу брали 100 послідовних інтервалів R-R і визначали такі параметри: M – середнє значення тривалості інтервалів R-R за досліджуваній період часу (в мілісекундах); ΔX – величину варіаційного розмаху тривалості інтервалів R-R, тобто різницю між їх максимальним і мінімальним значеннями (у мілісекундах); M_0 – моду, значення інтервалу R-R, яке найчастіше зустрічається протягом досліджуваного часового періоду (у мілісекундах); AM_0 – амплітуду моди, відносну кількість інтервалів R-R, які визначають моду (у процентах).

На підставі значень ΔX , M_0 і AM_0 підраховували наступні показники, які найчастіше використовуються для оцінки холінергічно-адренергічного балансу в клінічній і експериментальній медицині [94]: а) показник вегетативного балансу за формулою ПVB = $AM_0/\Delta X$; б) вегетативний показник ритму за формулою ВПР = $1/(M_0 \cdot \Delta X)$; в) показник адекватності процесів регуляції за формулою ПАПР = AM_0/M_0 ; г) індекс напруження регуляторних систем за формулою ІН = $AM_0/(2\Delta X \cdot M_0)$. Показник вегетативного балансу вказує на співвідношення холінергічних і адренергічних впливів на серце. Вегетативний показник ритму дозволяє оцінити роль вагусного тону у формуванні ритму: чим менша ця величина, тим більше вегетативний тонус зміщений в бік парасимпатикотонії. Показник адекватності процесів регуляції відображає відповідність між функціонуванням синоатріального вузла й симпатичними впливами. Індекс напруження регуляторних систем є показником центральних регуляторних впливів на серце.

2.3. Дослідження негативно-хронотропних ефектів електричної стимуляції блукаючого нерва

Як правило, негативно-хронотропні ефекти ендogenous ацетилхоліну вивчають шляхом електричного подразнення правого блукаючого нерва [39, 69, 80, 210, 211], який здійснює іннервацію правого передсердя і синоатріального вузла [74] й справляє переважний вплив на автоматичну ритміку серця.

Під нембуталовим знеболюванням виділяли правий блукаючий нерв і перерізали його гострим лезом. На периферичний кінець накладали електроди і подразнювали прямокутними імпульсами змінного струму протягом 1 хв. Характеристики подразнюючого струму формували за допомогою електростимулятора ЭСЛ-2: напруга – 5 і 10 В, частота – 50 Гц, тривалість стимулу – 1 мс, затримка – 1 мс. Перерва між окремими подразненнями складала 15 хв. Електрокардіограму записували на апараті ЕК1К-01 при швидкості руху стрічки 50 мм/с. Величину негативно-хронотропних реакцій враховували в динаміці в межах кожного 10-секундного інтервалу часу від початку подразнення:

1. Визначали максимальну інтенсивність негативно-хронотропних реакцій у кожному 10-секундному інтервалі у контрольних і гіпертиреоїдних тварин. Її вираховували як відношення $R-R_{\text{макс}}$ для кожного інтервалу до $R-R_{\text{вих}}$ (до подразнення).

2. Порівнювали максимальну інтенсивність брадикардії у кожному 10-секундному інтервалі у контрольних тварин з максимальною інтенсивністю брадикардії у гіпертиреоїдних тварин.

3. Співставляли час появи максимальної брадикардії у контрольних і гіпертиреоїдних тварин.

2.4. Дослідження негативно-хронотропних ефектів екзогенного ацетилхоліну

Ацетилхолін (“Мосмедпрепараты”, Росія) вводили в зовнішню яремну вену в дозі 5 мкг в напрямку до серця в 0,5 мл 0,9 % розчину натрію хлориду. Показниками величини негативно-хронотропних ефектів ацетилхоліну були їх інтенсивність і тривалість. Інтенсивність реакцій визначали як відношення максимального за тривалістю інтервалу $R-R$ під час реакції до вихідного значення $R-R$ ($R-R_{\text{макс}}/R-R_{\text{вих}}$). Тривалість реакцій визначали в секундах.

2.5. Визначення вмісту ацетилхоліну в міокарді

Вміст ацетилхоліну визначали окремо в міокарді передсердь і шлуночків щурів за допомогою біологічного методу в модифікації J.Vlk a. S.Tuček [275]. У тварин проводили швидку декапітацію, розкривали грудну порожнину та забирали серце, яке ще билосся. Серце переносили в чашку Петрі з охолодженим розчином Рінгер-езерину (NaCl – 6,5 г; CaCl_2 10 % – 1,2 мл; KCl 10 % – 1,4 мл; NaHCO_3 5 % – 4 мл; езерин саліциловокислий – 10 мг; вода – до 1 л). В цьому розчині серце відмивали від крові і відокремлювали передсердя від шлуночків. Після цього тканину подрібнювали ножицями, висушували на фільтрувальному папері й зважували на торзійній вазі.

У фарфорові ступки наливали Рінгер- HCl -езерин (1 л безбікарбонатного розчину Рінгера; 2 мл 1н розчину соляної кислоти; 10 мг езерину; рН – біля 3,0) в кількості 1 мл для передсердь і 3 мл для шлуночків і насипали скляний пісок. Зважену тканину передсердь і шлуночків переносили у попередньо приготовлені ступки з розчином, розтирали до однорідної маси й переливали в центрифужні пробірки. Ступки додатково ополіскували розчином Рінгер- HCl -езерину і зливали його в центрифужні пробірки. Виходили з такого розрахунку, щоб сумарний об'єм Рінгер- HCl -езерину, враховуючи попередньо налитий, складав 0,4 мл на 10 мг передсердь і 1 мл – на 100 мг шлуночків.

Приготовлені екстракти кип'ятили на водяній бані 5 хв, охолоджували та витримували при кімнатній температурі 2 год. Після цього пробірки з екстрактами урівноважували і центрифугували протягом 20 хв при 1500 об/хв. Центрифугати зберігали в холодильнику до наступного дня, коли проводили їх тестування на прямому м'язі живота жаби. Безпосередньо перед дослідом екстракти розводили Рінгер-фосфатним буфером: передсердя – у 5 разів, шлуночки – в 10 разів.

Чутливість препарату прямого м'язу живота жаби оцінювали за допомогою стандартних розчинів ацетилхоліну хлориду, які готували на Рінгер-фосфатному розчині такого складу: 9 частин розчину Рінгера і 1 частина

фосфатно-буферної суміші ($\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ М/15 : $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ М/15 = 1 : 4). Якщо препарат давав стабільну реакцію на концентрацію ацетилхоліну 10^{-8} ммоль/л, то він вважався придатним для тестування екстрактів. Для підвищення чутливості препарату використовували 0,2 % ацетон.

Дослідження екстрактів проводили подібно до тестування проби на чутливість до стандартних розчинів ацетилхоліну. Якщо висота контрактури знаходилася між двома досліджуваними близькими стандартними дозами ацетилхоліну, то пробу вважали закінченою.

Концентрацію ацетилхоліну в тканинах визначали шляхом побудови графіка і розраховували на 1 кг свіжої тканини передсердь чи шлуночків.

2.6. Визначення активності холінацетилтрансферази в міокарді

Активність ферменту визначали за методом S. Tuček [270]. У декапітованих щурів видаляли серце й поміщали його в холодний 0,9 % розчин NaCl , де відокремлювали передсердя і шлуночки. Тканину розтирали у фарфорових ступках з надлишковою кількістю охолодженого до -10 °C ацетону (для передсердь – 30 мл, для шлуночків – 250 мл) і клали на 5 хв в холодильник. Після цього вміст ступок переливали на паперові фільтри й повторно промивали холодним ацетоном (передсердя – 5 мл, шлуночки – 50 мл). Відфільтровану тканину висушували в барокамері насоса Комовського над P_2O_5 з парафіновими стружками.

Висушені проби зважували на торзійній вазі і переносили у центрифужні пробірки з попередньо налитим фізрозчином-цистеїном (на 1 мл 0,9 % NaCl – 6 мг l-цистеїну) з розрахунку 1 мл розчину на 20 мг сухого порошку. Пробірки з тканиною екстрагували в холодильник 2 год, а після цього центрифугували при 5000 об/хв протягом 10 хв. Супернатанти відсмоктували, охолоджували до -20 °C і зберігали до наступного дня.

Перед дослідом готували інкубаційне середовище такого складу: KCl – 67 ммоль, MgCl_2 – 5 ммоль, l-цистеїн солянокислий – 20 ммоль, коензим А –

0,1 ммоль, натрій лимоннокислий – 20 ммоль, натрій оцтовокислий – 13 ммоль, езерин саліциловокислий – 0,25 ммоль, АТФ (двонатрієва сіль) – 8 ммоль, холін солянокислий – 7,67 ммоль, буфер фосфатний – 8-14 ммоль (див. визначення ацетилхоліну), ацетокіназа – 10 мг на 1 мл середовища (спосіб отримання описаний нижче). рН середовища – 6,9.

Пробірку з інкубаційним середовищем клали в термостат на 15 хв при температурі 38 °С і періодично струшували. Після інкубації середовище набирали у пробірки по 0,9 мл. В одну з пробірок доливали 0,1 мл фізрозчину-цистеїну, в інші – по 0,1 мл супернатанту, який отримали після центрифугування екстрактів. Всі пробірки інкубували 60 хв в термостаті при температурі 38 °С і періодичному струшуванні.

Після цього в усі пробірки додавали 0,3 н НСl, доводячи рН до 3,0, і кип'ятили протягом 5 хв. В кожную пробірку доливали 1 мл дистильованої води та 0,3 н NaOH, щоб довести рН до 6,9. До кінцевого об'єму 15 мл суміш доводили шляхом додавання розчину Рінгер-езерину (див. визначення ацетилхоліну).

Перед тестуванням екстрактів на прямому м'язі живота жаби готували такі суміші. В першу пробірку наливали 1 мл контрольної суміші і 1 мл стандартного розчину ацетилхоліну. Доводили об'єм до 10 мл безбікарбонатним розчином Рінгера і визначали чутливість м'язового препарату. В іншу пробірку наливали 1 мл дослідної суміші і доводили безбікарбонатним розчином Рінгера до 10 мл. Вміст ацетилхоліну визначали за методом, описаним вище. Кількість синтезованої речовини розраховували на 1 кг ацетонового порошку передсердь або шлуночків.

2.7. Очистка препарату ацетокінази

Достатньо очищений і придатний для нашої роботи препарат ацетокінази був отриманий з печінки голубів за методом G.D.Novelli [238]. Для цього в трьох голубів забрали печінку, охолодили її в холодильнику, подрібнили

ножицями і зважили. Потім тканину залили 20-кратним об'ємом холодного ацетону й гомогенізували. Гомогенат профільтрували на воронці Бюхнера, підключили її до відсмоктувального насоса та в умовах легкого відсмоктування двічі промили свіжим ацетоном та двічі – ефіром. Осад перенесли на чашку Петрі і висушили в вакуум-ексикаторі, де знаходилися парафінові стружки і P_2O_5 . Щоб позбутися сполучнотканинних елементів, сухий порошок просіяли через дрібне сито. Активний препарат повинен мати рожевий колір. Його зберігали в морозильнику.

2.8. Визначення інтенсивності ферментативного гідролізу ацетилхоліну в міокарді

Тварин умертвляли швидкою декапітацією. Ізолювали серце, відокремлювали передсердя від шлуночків і промивали їх ізотонічним розчином NaCl. Тканину висушували на фільтрувальному папері й зважували.

Паралельно готували фосфатний буфер, змішуючи 7 мл розчину двозаміщеного фосфорнокислого натрію (23,752 г $NaH_2PO_4 \cdot 2H_2O$ розчиняли в 1 л бідистильованої води) та 3 мл розчину однозаміщеного фосфорнокислого калію (18,156 г KH_2PO_4 розчиняли в 1 л бідистильованої води).

Зважену тканину передсердь і шлуночків подрібнювали в гомогенізаторі з фосфатним буфером з розрахунку 1 мл розчину на 100 мг тканини. Гомогенати переносили в центрифужні пробірки, екстрагували при кімнатній температурі протягом 1 год і центрифугували 30 хв. Екстракт зберігали в холодильнику до 2 діб.

Активність загальної холінестерази визначали на фотоелектроколориметрі за методикою Д.Флейшнера і Е.Поупе в модифікації Н.Н.Пушкіної і Н.В.Климкіної [87]. Принцип методу полягає в тому, що при взаємодії ацетилхоліну з лужним розчином гідроксиламінхлориду утворюється ацетилгідроксамова кислота, яка в кислому розчині дає з хлорним залізом

кольорову реакцію. Інтенсивність забарвлення залежить від концентрації ацетилхоліну.

У дві пробірки (дослідну й контрольну) наливали по 0,8 мл дистильованої води і 0,2 мл екстракту. Готували робочий розчин ацетилхоліну: в ампулу, що містить 0,2 г ацетилхоліну хлориду, додавали 1,8 мл ацетатного буфера. Цей 10 % розчин використовували як матричний. Перед дослідом з нього готували 0,1 % розчин ацетилхоліну хлориду на фосфатному буфері, який містив 5,5 мкмоль ацетилхоліну хлориду. Для приготування ацетатного буфера змішували 6 мл розчину оцтової кислоти (11,4 мл оцтової кислоти розчиняли в 1 л бідистильованої води) і 4 мл розчину оцтовокислого натрію (27,2 г оцтовокислого натрію розчиняли в 1 л бідистильованої води). До дослідної проби додавали 1 мл 0,1 % розчину ацетилхоліну хлориду, приготовленого *ex tempore*. Обидві пробірки ставили у водяну баню при температурі 38 °С на 60 хв при постійному струшуванні. Перед закінченням інкубації готували третю пробірку (4 мл лужного гідроксиламіну і 1 мл 0,1 % розчину ацетилхоліну хлориду). Для приготування лужного гідроксиламіну перед використанням змішували рівні об'єми 2-молярного розчину солянокислого гідроксиламіну (13,9 г солянокислого гідроксиламіну на 100 мл бідистильованої води) і 3,5-молярного розчину гідроксиду натрію (14 г NaOH на 100 мл бідистильованої води).

Після інкубації в дослідну пробірку для зупинки дії ферменту додавали 4 мл лужного гідроксиламіну й перемішували. Вміст контрольної пробірки переливали в приготовлену третю пробірку й також перемішували. Через 3 хв у дослідну і контрольну пробірки додавали 2 мл розчину соляної кислоти (соляна кислота, розведена бідистильованою водою в рівних об'ємах). Вміст пробірок знову перемішували й додавали в кожну пробірку по 2 мл розчину хлорного заліза (10 г $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ розчиняли в 100 мл 0,1 н HCl). Вміст знову перемішували. Через 10 хв суміші фільтрували й колориметрували за допомогою фотоелектроколориметра КФК-2 з зеленим світлофільтром проти

контролю на реактиви. Відлік показників фотоелектроколориметра проводили по лівому барабану.

Для контролю реактивів наливали в пробірку 4 мл хлорного заліза, 4 мл розчину HCl, 8 мл розчину лужного гідроксиламіну, 2 мл розчину ацетилхоліну хлориду й 2 мл бідистильованої води. З величини оптичної густини контрольної проби вираховували оптичну густину дослідної проби. Отримана величина характеризувала кількість гідролізованого ацетилхоліну й була прямо пропорційна активності холінестерази. Її виражали в мілімолях розщепленого ацетилхоліну протягом 1 год на 1 кг маси свіжої тканини.

2.9. Визначення вмісту магнію в міокарді

Вміст магнію в міокарді визначали за стандартною методикою визначення цього іона з використанням набору реактивів фірми “Lachema” (Чехія).

Принцип методу полягає в тому, що розчин 1-(2-оксіязо)-2-нафтол-3-(2,4-диметил)-карбоксаміліду (магону) утворює з магнієм у лужному середовищі забарвлений комплекс, який визначається фотометрично. В набір “Lachema” входять наступні реактиви:

1. Розчин магону концентрації $2,8 \cdot 10^{-4}$ моль.
2. Концентрований буферний розчин (натрію тетраборат 0,1 моль, рН = 9,9).
3. Еталонний розчин магнію (20 мг/100 мл).

Тварин декапітували, ізолювали серце й відокремлювали передсердя від шлуночків. Після цього тканину подрібнювали ножицями, зважували, висушували при температурі 105 °С і поміщали в пробірки, де озояли концентрованою азотною кислотою і перекисом водню. Суміш упарювали під витяжкою, заливали 0,5 мл концентрованої соляної кислоти та знову упарювали. Залишок розчиняли в бідистильованій воді з розрахунку 1 мл для передсердь і 3 мл – для шлуночків.

В чисту суху пробірку наливали 0,04 мл дослідної суміші, додавали 4 мл робочого розчину реактиву й перемішували. Робочий розчин реактиву

складався з однакових об'ємів розчину магону й розведеного у 5 разів буферного розчину. Крім того, готували розчин для порівняння (4 мл робочого розчину реактиву і 0,04 мл бідистильованої води), калібровочний розчин (еталонний розчин магнію, розведений у 10 разів).

Визначення вмісту магнію проводили через 5-15 хв після приготування проб (забарвлення зберігається не менше 40 хв). Дослідження проводили на фотоелектрокалориметрі КФК-2 в 10-міліметрових кюветах при зеленому світлофільтрі. Визначали екстинкцію зразка й калібровочного розчину магнію проти розчину для порівняння. Концентрацію магнію в мілімолях на 1 кг свіжої тканини вираховували за формулою

$$K_{Mg} = \frac{E_{зр} \cdot 823,045}{E_{ет} \cdot M},$$

де $E_{зр}$ – екстинкція зразка,

$E_{ет}$ – екстинкція калібровочного розчину,

M – маса передсердь чи шлуночків у міліграмах,

823,045 – коефіцієнт для перерахунку.

2.10. Статистичний аналіз результатів дослідів

Усі результати дослідження були піддані математичній обробці з використанням параметричних методів статистичного аналізу [82, 137]. Визначали основні статистичні величини (середнє арифметичне, стандартну помилку середнього арифметичного, критерій Стьюдента, показник достовірності P). Різницю між середніми вважали достовірною при $P \leq 0,05$.

РОЗДІЛ 3

СПІВВІДНОСНА ОЦІНКА ХОЛІНЕРГІЧНОЇ І АДРЕНЕРГІЧНОЇ
РЕГУЛЯЦІЇ СЕРЦЯ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ
ТИРОКСИНОВОМУ ТОКСИКОЗІ

Аналіз наукової літератури, яка стосується вегетативної регуляції серця й механізмів серцевих аритмій при гіперфункції щитовидної залози, свідчить про те, що при гіпертиреозі має місце зрушення нормального співвідношення між інтенсивністю симпатичних і парасимпатичних регуляторних впливів. Переважна більшість досліджень у цьому напрямку присвячена ролі порушень симпатичного відділу вегетативної нервової системи. Парасимпатичний відділ залишився менш вивченим. Проте, враховуючи той факт, що блукаючий нерв відіграє домінуючу роль у формуванні синусового ритму у здорових людей і тварин, можна припускати таку ж важливу участь його у виникненні аритмій при гіпертиреозі.

Кількісна оцінка перебудови холінергічної регуляції серця при гіпертиреозі досить проблематична. Величину й спрямованість вагусних впливів за умов цієї патології не завжди вдається піддати відособленому виміру. Це зумовлено, в першу чергу, значним переважанням проявів з боку симпатичної нервової системи. Тому дослідження цього питання характеризуються значною розбіжністю результатів та їх тлумачень. Водночас порівняльна оцінка ролі симпатичного і парасимпатичного відділів вегетативної нервової системи у регуляції серцевого ритму при гіпертиреозі дозволила б скласти чіткіше уявлення про функціональні механізми тиреогенних аритмій, насамперед – синусової тахікардії.

Для кількісної оцінки холінергічно-адренергічних співвідношень у щурів з експериментальним тироксиновим токсикозом нами було використано метод варіаційної кардіоінтервалометрії. Математичний аналіз серцевого ритму здійснено до введення тваринам тироксину, в динаміці двотижневої

гіпертиреозидизації і протягом двох тижнів після відміни тироксину. Результати аналізу наведені в таблицях 3.1, 3.2, 3.3, 3.4 і на рисунках 3.1 і 3.2.

Таблиця 3.1

Результати математичного аналізу серцевого ритму щурів
з тироксиновим токсикозом ($M \pm m$)

Етап досліджу	Частота скорочень серця, уд./хв	Тривалість R-R, мс	ΔX , мс	Mo, мс	AMo, %
До годування тироксином	490±8	122±2	11,0±0,5	127,4±1,8	35,7±2,3
Час від початку гіпертиреозидизації: 3 доби	550±10 $P_1 < 0,001$	110±2 $P_1 < 0,001$	9,6±0,5 $P_1 > 0,05$	110,4±2,6 $P_1 < 0,001$	39,4±1,8 $P_1 > 0,1$
6 діб	580±10 $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,05$	103±2 $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,05$	9,4±0,5 $P_1 < 0,05$ $P_2 > 0,5$	103,2±2,0 $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,05$	40,1±2,1 $P_1 > 0,1$ $P_2 > 0,5$
9 діб	590±9 $P_1 < 0,001$ $P_2 > 0,25$	102±1 $P_1 < 0,001$ $P_2 > 0,5$	8,6±0,8 $P_1 < 0,02$ $P_2 > 0,5$	101,6±1,8 $P_1 < 0,001$ $P_2 > 0,05$	40,0±2,1 $P_1 > 0,1$ $P_2 > 0,5$
12 діб	630±12 $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,05$	96±2 $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,02$	6,3±0,3 $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,05$	97,0±1,7 $P_1 < 0,001$ $P_2 > 0,05$	41,6±1,8 $P_1 > 0,05$ $P_2 > 0,5$
15 діб	630±12 $P_1 < 0,001$	95±2 $P_1 < 0,001$ $P_2 > 0,5$	6,3±0,5 $P_1 < 0,001$	98,1±2,2 $P_1 < 0,01$ $P_2 > 0,5$	42,3±3,5 $P_1 > 0,1$ $P_2 > 0,5$
Примітки:					
1. P_1 – достовірність різниці порівняно з показниками до годування тироксином.					
2. P_2 – достовірність різниці порівняно з попереднім етапом.					

Годування щурів тироксином протягом двох тижнів супроводжувалося достовірним збільшенням частоти серцевих скорочень. Вихідна частота (до годування тироксином) коливалася в межах 480-540 уд./хв і складала в середньому 490±8 уд./хв. На 15-ту добу гіпертиреозидизації частота ритму зросла

до 630 ± 12 уд./хв, тобто на 28,6 %, порівняно з вихідною. Найбільший приріст частоти спостерігався протягом перших трьох діб гіпертиреозидизації – на 12,2 %. В наступні дні тахікардія зростала повільніше: на шосту добу – на 18,4 %, порівняно з вихідною, на дев'яту добу – на 20,4 %, на 12-у добу – на 28,6 %. Як правило, до цього часу приріст частоти досягав максимуму. Дальше насичення організму щурів тироксином не давало істотного збільшення частоти. Отримані дані свідчать про те, що при вибраній дозі тироксину двотижневого терміну достатньо для створення надійної моделі гіпертиреозу.

Відповідно до почашення ритму зменшувалася тривалість інтервалу R-R. У вихідному стані ця величина складала в середньому (122 ± 2) мс. На 12-ту добу експерименту, тобто на час максимального прискорення частоти серцевих скорочень, зменшення інтервалу R-R досягло в середньому 21,3 %, порівняно з вихідною величиною цього показника. Найбільш помітне зменшення тривалості R-R сталося протягом перших трьох діб гіпертиреозидизації паралельно із збільшенням частоти серцевих скорочень.

Контур автономної регуляції серцевого ритму, який складається з синоатріального вузла і функціонально зв'язаного з ним блукаючого нерва, оцінювали, перш за все, за показником варіаційного розмаху ΔX . Коливання цього показника можна розглядати як свідчення адаптивних змін тонуусу ядер блукаючого нерва або реалізації холінергічних впливів на рівні нервово-м'язових синапсів водія ритму. Як уже було сказано, синоатріальний вузол складається із специфічних міоцитів, які дуже різняться між собою за здатністю до генерації нервового збудження. Справжні пейсмейкери з високим рівнем автоматизму проявляють високу чутливість до ендogenous ацетилхоліну. Латентні пейсмейкери значно менше чутливі до парасимпатичного медіатора. При підвищенні або зменшенні тонуусу ядер блукаючого нерва відбувається перемикування генерації імпульсів на пейсмейкерні клітини з нижчою або вищою здатністю до автоматизму. Таким чином, постійні адаптивні коливання вагусного тонуусу обов'язково проявлятимуться періодичними коливаннями

частоти ритму і тривалості інтервалу R-R. Якщо говорити про фізіологічні межі цих коливань, то вважають, що чим більша різниця між найбільшим і найменшим значенням R-R на певному відрізку часу, тобто чим більший показник ΔX , тим надійніше функціонує система синоатріальний вузол – блукаючий нерв. Звуження діапазону коливань R-R в умовах патології вказує на обмеження пристосовних можливостей серця.

У наших дослідах до годування тироксином показник ΔX відзначався розмахом в межах 8-12 мс, який свідчить про достатню потужність вагусних адаптаційних механізмів у здорових тварин. В процесі годування тварин тироксином і поглиблення гіпертиреозу варіаційний розмах неухильно звужувався. Вже протягом перших трьох діб він зменшився в середньому на 12,7 %, порівняно з вихідним значенням. На 6-у добу варіаційний розмах звужився ще на 14,5 %, на дев'яту – на 21,8 %. На 12-у добу показник ΔX зменшився майже вдвоє (на 42,7 %) і складав всього $(6,3 \pm 0,3)$ мс при вихідному значенні $(11,0 \pm 0,5)$ мс. Прийнято вважати, що чим більша різниця між найбільшим і найменшим значенням R-R, тим надійніша регуляція серцевого ритму з боку блукаючого нерва і тим більша його участь у формуванні синусового ритму. Виявлене нами звуження варіаційного розмаху (зменшення показника ΔX) вказує на те, що у гіпертиреоїдних тварин, по-перше, втрачається домінуюча роль блукаючих нервів у регуляції ритму, а по-друге – що адаптаційні можливості тиреотоксичного серця поступово вичерпуються. Обмеження адаптації виникає уже в перші три доби гіпертиреоїдизації і досягає максимуму до 12-ї доби експерименту. Звуження діапазону коливань тривалості R-R, одноманітність ритму є ознакою обмеження ролі контура автономної регуляції серця, тобто свідченням функціональної розбалансованості регуляторної системи синоатріальний вузол – блукаючий нерв в умовах гіпертиреозу.

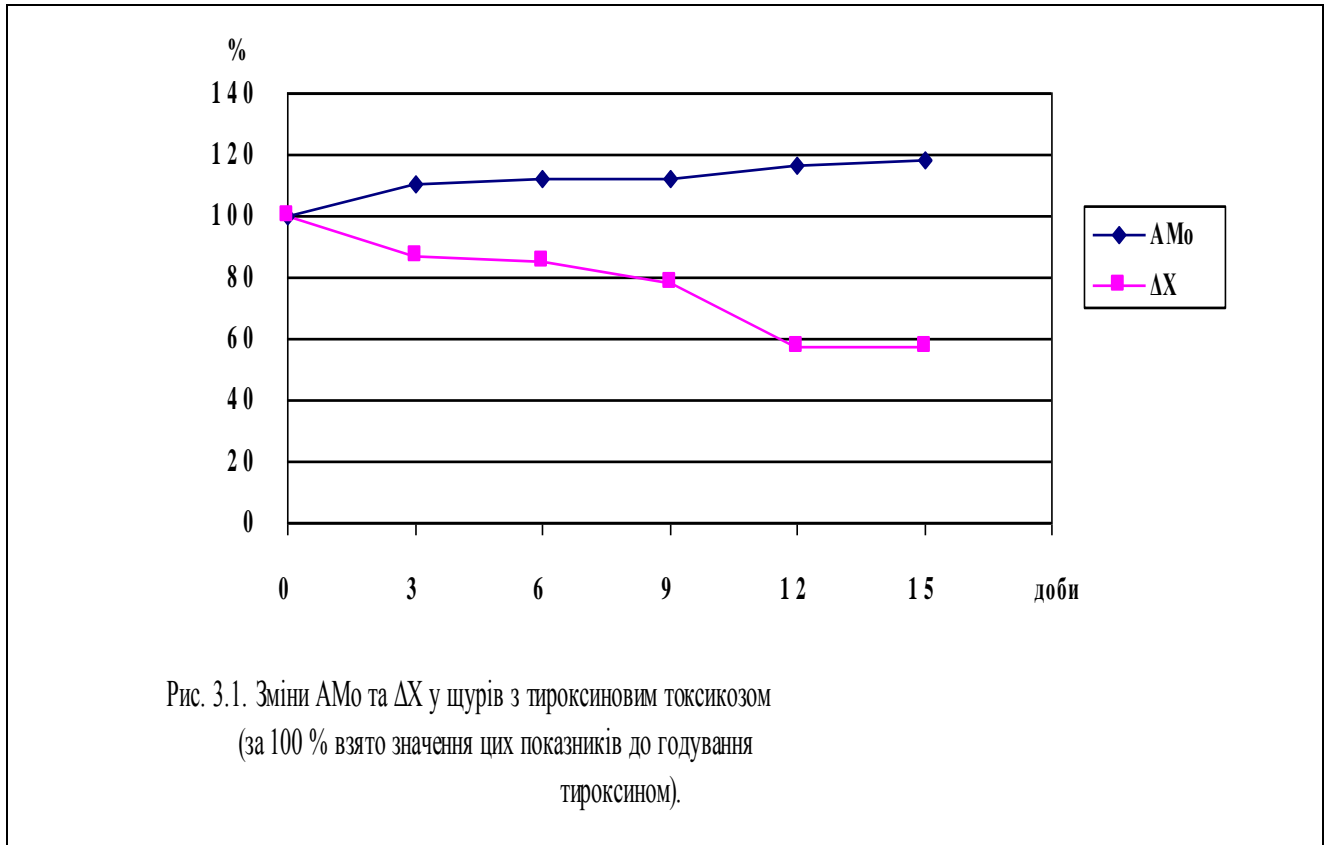
Аналіз показника M_0 показав, що в умовах гіпертиреозу серце все більше підпадає під адренергічні впливи. До годування тироксином визначальною,

тобто такою, що зустрічається найчастіше, була тривалість інтервалу R-R ($127,4 \pm 1,8$) мс при індивідуальних коливаннях від 118 до 136 мс. В процесі гіпертиреозидизації відбувалося поступове зменшення M_0 . Найбільш вагомі зміни її сталися протягом перших трьох діб експерименту (M_0 зменшилася на 13,4 %), подальше зменшення цього показника було поступовим. До 12-ї доби експерименту тривалість інтервалу R-R, який визначає M_0 , зменшилась на 23,8 % ($P < 0,001$). До 15-ї доби цей показник практично не змінився, порівняно із станом на 12-ту добу.

Тут доцільно співставити ступінь змін показника ΔX , який характеризує вагусний тонус, і показника M_0 , який відображає роль симпатичних регуляторних впливів на серце. Якщо взяти 12-ту добу гіпертиреозидизації, коли зміщення цих показників досягли максимуму і надалі майже не змінювалися, то виявляється, що показник ΔX зменшився на 42,7 %, в той час як показник M_0 – лише на 23,8 %. Іншими словами, ступінь пригнічення холінергічних впливів на серце був майже вдвоє більшим, ніж ступінь наростання адренергічних впливів. Таким чином, зміщення вегетативного балансу у гіпертиреозидних тварин в бік симпатикотонії сталося за рахунок одночасних і протилежних змін обидвох відділів вегетативної нервової системи, але переважно у зв'язку з втратою вагусного контролю. Причиною цього може бути зменшення кількості ацетилхоліну в ділянках синапсів між холінергічними терміналями і кардіоміоцитами провідної системи.

Паралельно із зменшенням показників ΔX і M_0 дещо зросла A_{M_0} , яка вважається показником активності центрального контура регуляції, а саме тих його впливів, які реалізуються через симпатичні нерви. До годування тироксином процент інтервалів R-R, що визначали M_0 , становив ($35,7 \pm 2,3$) %. Основний приріст A_{M_0} стався в перші три доби гіпертиреозидизації (на 10,4 %), надалі аж до 15 доби експерименту він збільшувався незначно – до ($42,3 \pm 3,5$) %. В цілому зміни A_{M_0} не були достовірними й можуть розцінюватися лише як тенденція до зростання (на 12 добу $P > 0,05$). Такі

незначні зміни АМо поряд з істотним зменшенням ΔX ще раз підкреслюють, що гіпертиреоз супроводжується перебудовою вегетативного контролю, в якій обмеження холінергічних впливів на серце має більш вагоме значення, ніж посилення адренергічних впливів. Цю закономірність показано на рис. 3.1.



На підставі даних, отриманих при безпосередній обробці електрокардіограм, нами вираховано чотири узагальнені показники, які характеризують різні сторони регуляції серцевої діяльності (табл. 3.2): показник вегетативного балансу (ПВБ), вегетативний показник ритму (ВПР), індекс напруження (ІН) і показник адекватності процесів регуляції (ПАПР). Розуміючи деяку умовність цих показників, ми використали їх з тих міркувань, що вони дають можливість кількісно оцінити холінергічно-адренергічні взаємовідношення і підтверджують раніше зроблені висновки.

Для оцінки холінергічно-адренергічних співвідношень найчастіше використовують ПВБ. У наших дослідах до годування щурів тироксином відношення АМо як характеристики симпатичної активності до ΔX як характеристики інтенсивності вагусних впливів складало $3,27 \pm 0,18$. Протягом

Таблиця 3.2

Показники вегетативної регуляції синусового ритму у щурів
з тироксиновим токсикозом ($M \pm m$)

Етап досліджу	ПВБ	ВПР	ІН	ПАПР
До годування тироксином	3,27±0,18	725±30	0,013±0,001	0,28±0,02
Час від початку гіпертиреозидизації: 3 доби	3,95±0,31 $P_1 > 0,05$	994±56 $P_1 < 0,001$	0,018±0,002 $P_1 < 0,02$	0,36±0,03 $P_1 < 0,05$
6 діб	4,42±0,37 $P_1 < 0,02$ $P_2 > 0,25$	1071±61 $P_1 < 0,001$ $P_2 > 0,25$	0,022±0,002 $P_1 < 0,001$ $P_2 > 0,1$	0,39±0,03 $P_1 < 0,05$ $P_2 > 0,25$
9 діб	4,94±0,55 $P_1 < 0,01$ $P_2 > 0,25$	1233±137 $P_1 < 0,001$ $P_2 > 0,25$	0,026±0,003 $P_1 < 0,001$ $P_2 > 0,1$	0,41±0,02 $P_1 < 0,001$ $P_2 > 0,5$
12 діб	6,70±0,42 $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,05$	1663±75 $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,02$	0,034±0,002 $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,02$	0,43±0,02 $P_1 < 0,001$ $P_2 > 0,5$
15 діб	7,52±1,19 $P_1 < 0,001$ $P_2 > 0,25$	1696±163 $P_1 < 0,001$ $P_2 > 0,5$	0,038±0,006 $P_1 < 0,001$ $P_2 > 0,25$	0,45±0,04 $P_1 < 0,002$ $P_2 > 0,5$

Примітки:

1. P_1 – достовірність різниці порівняно з показниками до годування тироксином.
2. P_2 – достовірність різниці порівняно з попереднім етапом дослідження.
3. При підрахунку ВПР значення M_0 і ΔX брали в секундах.

перших трьох діб гіпертиреозидизації зміни цього показника являли собою лише тенденцію до збільшення, але не досягли достовірних значень ($P > 0,05$). Проте вже на 6-у добу ці зміни стали достовірними ($P < 0,01$) і надалі ПВБ неухильно збільшувався до 15-ї доби експерименту і в кінці гіпертиреозидизації став у 3,0 раза вищим, ніж у здорових тварин. Збільшення ПВБ відбувалося більш-менш поступово, але найбільший приріст спостерігався між дев'ятою і 12-ю добами

гіпертиреоїдизації. Різке збільшення ПВБ демонструє гіперсимпатичний характер регуляції тиреотоксичного серця.

ВІР – ще один показник, який характеризує вегетативний баланс: чим він менший, тим більше вегетативний баланс зміщений в бік холінергічної регуляції. За своєю суттю ВІР близький до попереднього показника, проте він виявився більш чутливим критерієм оцінки порушення вегетативного балансу й достовірно збільшився уже протягом перших трьох діб експерименту (на 37,1 %). Якщо у вихідному стані його величина складала 725 ± 30 , то на третю добу – 994 ± 56 ($P < 0,001$). Помітне збільшення показника тривало до 12-ї доби гіпертиреоїдизації (на 129,3 %, порівняно з вихідною величиною), протягом наступних трьох діб зростання його було незначним. Загалом насичення організму щурів тироксином протягом двох тижнів дало збільшення ВІР у 2,3 рази. Знову ж таки максимальне зростання його спостерігалось між дев'ятою і 12-ю добами експерименту, тобто у той самий період, коли максимально зростає ПВБ. Збільшення ПВБ було більш значним (у 3,0 рази), ніж ВІР (у 2,3 рази), проте другий показник проявив себе більш динамічним і точним критерієм оцінки зрушень вегетативного балансу при гіпертиреозі. Його зміни були достовірними протягом перших трьох діб експерименту й досягли максимальних значень до 12-ї доби. Подальше годування щурів тироксином протягом трьох діб не давало помітного ефекту. Така динаміка змін ВІР повністю відповідає динаміці змін показників ΔX і M_0 . Оскільки, за нашими даними, ступінь звуження варіаційного розмаху при гіпертиреозі значно перевищує ступінь зменшення амплітуди моди, то й зміни ВІР сталися переважно за рахунок пригнічення вегетативного тону. За цих умов все більше зростає роль центрального контура регуляції серця через симпатичні нерви. Натомість роль автономного контура поступово обмежується. Вегетативна рівновага зміщується в бік симпатикотонії з переважанням центральних механізмів регуляції.

ІН, який відображає ступінь централізації управління серцевим ритмом, збільшувався з перших діб досліджу, і величина його на третю добу виявилася на 38,5 % вищою, ніж до годування тироксином. На дев'яту добу ІН зріс вдвоє, на 12-ту добу – у 2,6 рази, на 15-ту добу – майже у 3,0 рази. У зростанні цього показника також проявилось підсилення центральних адренергічних впливів в умовах гіпертиреозу.

Узагальнюючою величиною, яка характеризує співвідношення між регуляторними рівнями функціонування синусового вузла і симпатичними нервами, є ПАПР. У наших досліджах зміни цього показника відбувалися паралельно із змінами ВПР. Найсуттєвіше збільшення ПАПР спостерігалось протягом перших трьох діб експерименту – на 28,6 %, порівняно з вихідним рівнем. Подальші зміни були поступовими. До 15-ї доби ПАПР збільшився у порівнянні з вихідним станом на 60,7 %. Це є свідченням того, що в умовах гіпертиреозу пейсмекерні клітини отримують надмірну, незбалансовану імпульсацію з боку симпатичних нервів. Якщо порівняти ступінь збільшення ПАПР (60,7 %) із ступенем збільшення ВПР (133,9 %), то чітко виступає двократна різниця у зростанні цих показників. Вона ще раз підкреслює той факт, що підсилення адренергічних впливів на серце відбувається паралельно з пригніченням ефективності вагусної імпульсації на пейсмекерні клітини синоатріального вузла, причому обмеження вагусних впливів має важливіше значення у виникненні вегетативного дисбалансу в регуляції тиреотоксичного серця, ніж активація центральних і периферичних адренергічних механізмів.

Після створення 15-добового тироксинового токсикозу тваринам відмінили тироксин і продовжували записувати електрокардіограму ще 15 діб через кожні три доби.

Із таблиць 3.3 і 3.4 видно, що після відміни гормону зміни показників, які характеризують серцевий ритм і холінергічно-адренергічні співвідношення, носили протилежний характер, порівняно з динамікою їх в процесі гіпертиреозидизації. Особливістю цих змін було те, що вони відбувалися

Таблиця 3.3

Результати математичного аналізу серцевого ритму у щурів
після відміни тироксину ($M \pm m$)

Етап досліджу	Частота скорочень серця, уд./хв	Тривалість R-R, мс	ΔX , мс	M_0 , мс	AM_0 , %
До годування тироксином	490±8	122±2	11,0±0,5	127,4±1,8	35,7±2,3
На 15-у добу годування тироксином	630±12 $P_1 < 0,001$	95±2 $P_1 < 0,001$	6,3±0,5 $P_1 < 0,001$	98,1±2,2 $P_1 < 0,001$	42,3±3,5 $P_1 > 0,1$
Час після відміни тироксину: 3 доби	620±11 $P_1 < 0,001$ $P_2 > 0,5$	97±2 $P_1 < 0,001$ $P_2 > 0,25$	6,6±0,6 $P_1 < 0,001$ $P_2 > 0,05$	100,4±3,5 $P_1 < 0,001$ $P_2 > 0,5$	42,1±2,0 $P_1 > 0,05$ $P_2 > 0,5$
6 діб	580±11 $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,02$ $P_3 < 0,05$	103±1 $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,01$ $P_3 < 0,02$	9,4±0,6 $P_1 < 0,05$ $P_2 < 0,002$ $P_3 < 0,001$	103,6±1,7 $P_1 < 0,001$ $P_2 > 0,05$ $P_3 > 0,25$	41,1±2,0 $P_1 > 0,1$ $P_2 > 0,5$ $P_3 > 0,5$
9 діб	550±9 $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,001$ $P_3 < 0,05$	109±2 $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,001$ $P_3 < 0,02$	10,3±1,2 $P_1 > 0,5$ $P_2 < 0,01$ $P_3 > 0,05$	113,3±1,7 $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,001$ $P_3 < 0,002$	39,7±1,4 $P_1 > 0,1$ $P_2 > 0,25$ $P_3 > 0,5$
12 діб	520±11 $P_1 < 0,05$ $P_2 < 0,001$ $P_3 > 0,05$	115±3 $P_1 < 0,05$ $P_2 < 0,01$ $P_3 > 0,05$	11,4±0,8 $P_1 > 0,5$ $P_2 < 0,001$ $P_3 > 0,25$	120,3±1,2 $P_1 < 0,01$ $P_2 < 0,001$ $P_3 < 0,01$	37,9±1,6 $P_1 > 0,25$ $P_2 > 0,25$ $P_3 > 0,25$
15 діб	510±12 $P_1 > 0,25$ $P_2 < 0,001$ $P_3 > 0,5$	119±3 $P_1 > 0,25$ $P_2 < 0,001$ $P_3 > 0,25$	11,4±0,6 $P_1 > 0,5$ $P_2 < 0,001$ -	119,9±2,32 $P_1 < 0,02$ $P_2 < 0,001$ $P_3 > 0,5$	36,0±2,3 $P_1 > 0,5$ $P_2 > 0,1$ $P_3 > 0,5$
Примітки: 1. P_1 – достовірність різниці порівняно з показниками до годування тироксином. 2. P_2 – достовірність різниці порівняно з 15-ю добою годування тироксином. 3. P_3 – достовірність різниці порівняно з попереднім етапом дослідження.					

повільніше, ніж при насиченні організму тварин тироксином. Якщо під час годування тироксином найпомітніші зміни більшості досліджуваних показників

відбувалися в перші три доби експерименту, то на третю добу після відміни препарату зміни жодного показника не були достовірними, порівняно із 15-добовим гіпертиреозом. Таким чином, період між 12-ю добою гіпертиреоїдизації і третьою добою після відміни тироксину являє собою період стабільного гіпертиреозу, коли ні подальше введення гормону й його відміна не справляють додаткового суттєвого впливу на метаболізм і вегетативний баланс.

Достовірні зміни досліджуваних показників відбулися між третьою і шостою добами після відміни тироксину. Зокрема, частота серцевих скорочень зменшилася на 7,9 %, а інтервал R-R розширився на 8,4 %, порівняно з 15-ю добою годування тироксином. На 15-ту добу після відміни препарату частота серцевих скорочень зменшилася на 19,9 %, порівняно з 15-ю добою гіпертиреоїдизації, і практично повернулася до вихідного значення перед початком годування тварин тироксином. Різниця на 20 уд./хв (1,9 %) не була достовірною ($P > 0,5$).

Подібними були зміни тривалості інтервалу R-R. Поступово розширюючись, він збільшився через два тижні після відміни тироксину на 25,3 %, порівняно з 15-добовим гіпертиреозом, і лише на 3,5 % ($P > 0,25$) відрізнявся від вихідного значення.

Найістотніший приріст варіаційного розмаху також спостерігався між третьою і шостою добами після відміни тироксину (на 42,4 %). До 12-ї доби він практично досяг вихідного рівня. Різниця між середніми, яка складала 3,6 %, не була достовірною ($P > 0,5$). Розширення варіаційного розмаху свідчить про відновлення вагусних адаптаційних впливів на серце в умовах зменшення тироксинового токсикозу. Водночас нормалізація ΔX вказує на те, що пригнічення регуляторних впливів на серце через холінергічні механізми має функціональний характер і усувається зі зменшенням глибини гіпертиреоїдного стану.

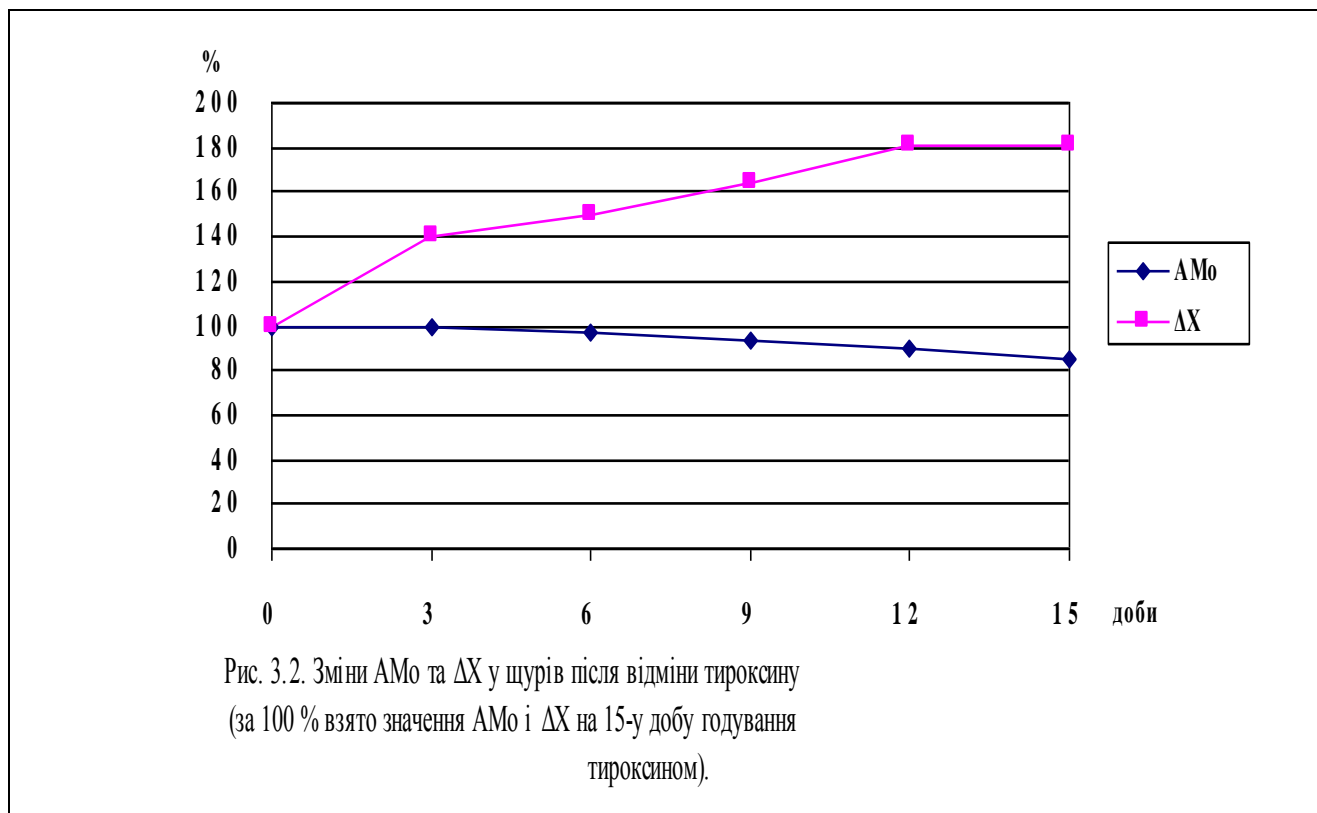
Досить повільно змінювався показник M_o . На третю добу після відміни тироксину M_o взагалі майже не змінилася, порівнюючи з 15-ю добою гіпертиреозу. Тільки на шосту добу зміни цього показника в бік нормалізації досягли таких величин, що їх можна розцінювати як тенденцію ($P > 0,05$). Суттєвий приріст спостерігався між шостою і дев'ятою добами (9,3 % від 15-ти добового гіпертиреозу). До 12-ї доби M_o збільшилася на 22,4 %, та все ж не досягла вихідного рівня ($P < 0,01$). На 15-у добу M_o залашилася такою ж, як і на 12-ту добу ($P > 0,5$). Збільшення M_o вказує на те, що серце поступово, але дуже повільно, звільняється від надмірних адренергічних впливів і повертається під переважний вагусний контроль. Швидкість нормалізації адренергічних механізмів, за нашими даними, значно відстає від швидкості відновлення механізмів вагусного контролю.

$A M_o$ змінювалася плавно. На 15-ту добу після відміни тироксину цей показник зменшився на 14,8 %, порівняно з 15-ю добою годування тироксином, і став рівним вихідній величині ($P > 0,5$). Різноспрямований характер змін варіаційного розмаху і моди представлено на рис. 3.2.

Порівнюючи швидкість відновлення показників ΔX , M_o і $A M_o$, можна дійти висновку, що нормалізація серцевого ритму після відміни тироксину відбувалася в першу чергу внаслідок підсилення холінергічних процесів. Вагусна регуляція виявилася більш лабільною, саме її можна розглядати як механізм оперативної адаптації до гормонального навантаження. Зміни M_o як показника адренергічних впливів характеризувалися вираженою торпідністю. Через два тижні після відміни тироксину, коли ΔX повністю прийшов до норми, M_o ще істотно відрізнялася від вихідного значення ($P < 0,02$). Перебудова метаболізму і регуляторних процесів, спричинена синергічною дією тиреоїдних гормонів і катехоламінів, виявилася більш стабільною, ніж перебудова холінергічних механізмів, і тому вимагала більшого часу для нормалізації.

Про поступову втрату симпатикотонії і підсилення вагусної регуляції після відміни тироксину свідчить зменшення ПВБ (табл. 3.4). Між третьою і шостою

добами цей показник зменшився на 52,8 %, а на 15-ту добу досяг вихідного значення.



Зменшення ВПР відмічалось вже з перших діб після відміни тироксину. Найпомітніші зміни відбулися між третьою і шостою добами (на 41,5 %, порівняно з 15-добовим гіпертиреозом) і між дев'ятою і 12-ю добами (на 56,0 %). Зменшення ВПР відбувалося до 12-ї доби. На цьому етапі показник лише на 2,7 % відрізнявся від вихідної величини. Подальшого зменшення ВПР на 15-ту добу не спостерігалось.

Зменшення ПВБ і ВПР свідчить про те, що в умовах ослаблення тироксинового токсикозу в регуляції серцевої діяльності все меншу роль відіграє симпатичний відділ, і вегетативний баланс зміщується в бік переважання парасимпатичної іннервації.

ІН напруження достовірно зменшувався, починаючи з шостої доби після відміни тироксину (на 40,0 %). На 12-ту добу він досяг вихідного значення і до

15-ї доби уже не змінювався. Повернення ІН до вихідної величини вказує на обмеження центральних адренергічних впливів на серце.

Таблиця 3.4

Показники вегетативної регуляції синусового ритму у щурів
після відміни тироксину ($M \pm m$)

Етап досліджу	ПВБ	ВІР	ПАІР	ІН
До годування тироксином	3,27±0,18	725±30	0,28±0,02	0,013±0,001
На 15-у добу годування тироксином	7,52±1,19 $P_1 < 0,001$	1696±163 $P_1 < 0,001$	0,45±0,04 $P_1 < 0,002$	0,038±0,0059 $P_1 < 0,001$
Час після відміни тироксину: 3 доби	6,86±1,15 $P_1 < 0,002$ $P_2 > 0,05$	1557±202 $P_1 < 0,001$ $P_2 > 0,05$	0,43±0,03 $P_1 < 0,001$ $P_2 > 0,5$	0,035±0,0047 $P_1 < 0,001$ $P_2 > 0,5$
6 діб	4,49±0,37 $P_1 < 0,01$ $P_2 > 0,05$ $P_3 > 0,05$	993±73 $P_1 < 0,002$ $P_2 < 0,02$ $P_3 < 0,001$	0,39±0,02 $P_1 < 0,001$ $P_2 > 0,1$ $P_3 > 0,1$	0,021±0,0018 $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,02$ $P_3 < 0,02$
9 діб	4,17±0,36 $P_1 < 0,05$ $P_2 < 0,02$ $P_3 > 0,5$	950±114 $P_1 > 0,25$ $P_2 < 0,001$ $P_3 > 0,5$	0,36±0,02 $P_1 < 0,01$ $P_2 > 0,05$ $P_3 > 0,25$	0,019±0,0024 $P_1 < 0,02$ $P_2 < 0,02$ $P_3 > 0,5$
12 діб	3,43±0,68 $P_1 > 0,5$ $P_2 < 0,02$ $P_3 > 0,25$	747±141 $P_1 > 0,5$ $P_2 < 0,01$ $P_3 > 0,5$	0,34±0,02 $P_1 < 0,02$ $P_2 > 0,05$ $P_3 > 0,5$	0,014±0,0013 $P_1 > 0,25$ $P_2 < 0,01$ $P_3 > 0,05$
15 діб	3,23±0,32 $P_1 > 0,5$ $P_2 < 0,01$ $P_3 > 0,5$	747±40 $P_1 > 0,5$ $P_2 < 0,001$ -	0,30±0,02 $P_1 > 0,25$ $P_2 < 0,01$ $P_3 > 0,1$	0,014±0,0013 $P_1 > 0,25$ $P_2 < 0,01$ -
Примітки: 1. P_1 – достовірність різниці порівняно з показниками до годування тироксином. 2. P_2 – достовірність різниці порівняно з 15-ю добою годування тироксином. 3. P_3 – достовірність різниці порівняно з попереднім етапом дослідження; при підрахунку ВІР значення M_0 і ΔX брали в секундах.				

Про обмеження симпатичних впливів на серце свідчить також зниження ПАПР. Якщо на третю добу після відміни препарату цей показник відрізняється від вихідної величини на 53,6 %, то на 15-ту добу він повністю нормалізувався.

Таким чином, після відміни тироксину у 15-добовий термін відбувається перебудова вегетативної регуляції серця у бік переважання холінергічних впливів. Ця перебудова відбувається, головним чином, між третьою і шостою добами після відміни тироксину.

На підставі аналізу отриманих даних можна зробити такі проміжні висновки:

1. Стан гіпертиреозу характеризується перебудовою холінергічно-адренергічних взаємовідносин і зміщенням вегетативного балансу в бік симпатикотонії.

2. Формування симпатикотонії здійснюється внаслідок одночасних і протилежних змін обидвох відділів вегетативної нервової системи – симпатичного і парасимпатичного.

3. Провідне значення у перебудові вегетативної регуляції серця при гіпертиреозі має ослаблення холінергічної імпульсації і втрата блукаючим нервом домінуючої ролі у формуванні синусового ритму.

4. Обмеження холінергічних регуляторних впливів є головним патогенетичним механізмом виникнення синусової тахікардії при гіпертиреозі.

5. Відновлення серцевого ритму й холінергічно-адренергічних взаємовідносин після відміни тироксину відбувається, перш за все, за рахунок швидкої нормалізації холінергічних механізмів регуляції.

6. Інтенсивність вагусної імпульсації є найважливішим механізмом швидкої оперативної адаптації серцевої діяльності в умовах експериментального гіпертиреозу.

Матеріали даного розділу дисертації опубліковані в роботах [96, 100].

РОЗДІЛ 4

РЕАКЦІЇ СЕРЦЯ НА ЕНДОГЕННИЙ І ЕКЗОГЕННИЙ АЦЕТИЛХОЛІН В УМОВАХ ТИРОКСИНОВОГО ТОКСИКОЗУ

Регуляторні холінергічні впливи на серце здійснюються через блукаючий нерв. Він виконує головну роль в адаптації серця до гормональних, емоційних, фізичних та інших навантажень. Як було сказано в огляді літератури, парасимпатичні волокна блукаючих нервів закінчуються на нейронах інтрамуральних нервових гангліїв, звідки відходять еферентні постгангліонарні волокна, які у вигляді моноаксональної термінальної мережі (разом з волокнами, які не перериваються у внутрішньосерцевих гангліях) досягають передсердь. Найбагатшу парасимпатичну іннервацію мають кардіоміоцити синоатріального вузла. Саме з цими клітинами пов'язані хронотропні ефекти блукаючого нерва. Вони опосередковуються медіатором ацетилхоліном. Нами були досліджені у контрольних і гіпертиреоїдних тварин негативно-хронотропні ефекти подразнення блукаючого нерва, тобто ефекти ендogenous ацетилхоліну, а також ацетилхоліну, введеного ззовні. На підставі результатів дослідів із подразненням блукаючого нерва можна скласти уявлення про запаси медіатора в синаптосомах холінергічних терміналей, які контактують із кардіоміоцитами синоатріального вузла. За результатами дослідів із введенням екзогенного ацетилхоліну можна міркувати про чутливість холінорецепторів до дії медіатора.

4.1. Негативно-хронотропні реакції серця на електричну стимуляцію блукаючого нерва

Периферичний відрізок правого блукаючого нерва подразнювали струмом напругою 5 і 10 В протягом 1 хв. Величину негативно-хронотропного ефекту враховували в динаміці електростимуляції в межах кожного 10-секундного інтервалу. Визначали максимальну інтенсивність брадикардії як відношення

максимального за тривалістю інтервалу R-R ($R-R_{\text{макс}}$) у кожному 10-секундному проміжку до вихідного інтервалу R-R ($R-R_{\text{вих}}$).

У контрольних тварин (табл. 4.1 і рис. 4.1) перед подразненням блукаючого нерва струмом напругою 5 В вихідна тривалість інтервалу R-R перебувала в межах 120-304 мс і в середньому дорівнювала ($184,4 \pm 22,7$) мс. Електрична стимуляція нерва призвела до вираженої брадикардії, що позначилося на тривалості інтервалу R-R. Особливо різкі зміни відбулися на перших секундах реакції. Як видно з таблиці, на першому 10-секундному відрізку часу інтенсивність брадикардії була найбільшою і коливалася в межах 4,9-21,2. В середньому максимальна тривалість інтервалу R-R протягом перших 10 с збільшилася в ($10,60 \pm 1,82$) раза. У подальшому зміни не були такими різкими. До кінця 60-секундного подразнення реакція поступово послаблювалася, інтенсивність брадикардії зменшувалася.

Таблиця 4.1

Інтенсивність негативно-хронотропних ефектів електростимуляції
блукаючого нерва у контрольних щурів ($M \pm m$)

Напруга струму	Час від початку стимуляції нерва					
	10 с	20 с	30 с	40 с	50 с	60 с
5 В (n = 10)	$10,60 \pm 1,82$	$7,38 \pm 1,10$ $P_1 > 0,1$ -	$5,99 \pm 1,00$ $P_1 < 0,05$ $P_2 > 0,25$	$4,57 \pm 0,97$ $P_1 < 0,05$ $P_2 > 0,25$	$3,71 \pm 0,98$ $P_1 < 0,01$ $P_2 > 0,25$	$2,84 \pm 0,67$ $P_1 < 0,001$ $P_2 > 0,25$
10 В (n = 11)	$16,00 \pm 2,84$	$9,93 \pm 0,90$ $P_1 > 0,05$ -	$7,91 \pm 1,07$ $P_1 < 0,02$ $P_2 > 0,1$	$5,98 \pm 0,59$ $P_1 < 0,01$ $P_2 > 0,1$	$4,82 \pm 0,54$ $P_1 < 0,002$ $P_2 > 0,1$	$3,86 \pm 0,62$ $P_1 < 0,001$ $P_2 > 0,25$

Примітки:
 1. P_1 – достовірність різниці, порівняно з першим 10-секундним інтервалом часу.
 2. P_2 – достовірність різниці, порівняно з попереднім 10-секундним інтервалом.

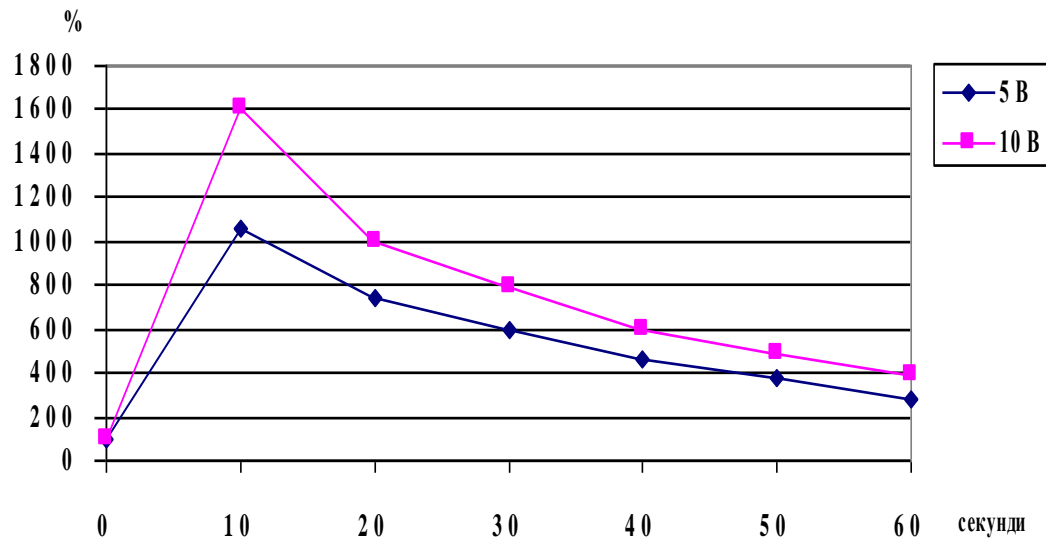


Рис. 4.1. Інтенсивність негативно-хронотропних ефектів подразнення блукаючого нерва у контрольних щурів (за 100 % взято значення до стимуляції блукаючого нерва).

Характеризуючи динаміку цієї реакції, можна відзначити, що стимуляція блукаючого нерва напругою 5 В давала раптовий, ударний викид ацетилхоліну з парасимпатичних нервових закінчень зразу ж після нанесення подразнення. Інтенсивна брадикардія, яка спостерігалася нами у першому 10-секундному відрізку часу, вказує на великий запас медіатора в синаптосомах і на можливості його одномоментного звільнення в синаптичну щілину. Незалежно від швидкості гідролітичного розщеплення медіатора робоча концентрація його, яка досягла холінорецепторів постсинаптичної мембрани, виявилася дуже великою, що й зумовило потужний негативно-хронотропний ефект. Зменшення інтенсивності брадикардії в процесі подразнення нерва безумовно пов'язане з швидким виснаженням депо ацетилхоліну в синаптосомах, яке не могло бути компенсованим за рахунок такого ж швидкого синтезу медіатора. Слід зазначити, що після первинного стрибкоподібного зменшення частоти синусового ритму в подальшому інтенсивність брадикардії зменшувалася

досить рівномірно, треба думати, у відповідності з рівномірним зменшенням кількості ацетилхоліну, що викидається у синаптичну щілину. Зокрема, до 20 с подразнення, порівняно з попереднім часовим відрізком, інтенсивність брадикардії зменшилася на 30,4 %, до 30 с подразнення в аналогічному порівнянні – на 18,8 %, до 40 с – на 23,7 %, до 50 с – на 19,3 %, до 60 с – на 23,4 %. Та все ж, навіть до 60 с подразнення, спостерігалася досить значна брадикардія. Тривалість інтервалу R-R відрізнялася від вихідної у $(2,84 \pm 0,67)$ раз. Отже, 60-секундна стимуляція блукаючого нерва струмом напругою 5 В не вичерпала повністю резервів ацетилхоліну у пресинаптичних закінченнях, і постійне звільнення його не дозволило синусовому ритму повернутися до норми.

У дослідах з подразненням нерва напругою 10 В загальна динаміка реакції була подібною до тієї, що спостерігалася в попередній серії дослідів. Найінтенсивніша брадикардія виникла протягом перших 10 с від початку подразнення. Значне порідшення ритму утримувалося до 20 с, проте інтенсивність брадикардії стала на 37,9 % меншою, ніж у попередньому часовому проміжку. Подальше подразнення, як і при напрузі 5 В, уже не давало такого істотного порідшення ритму, як протягом перших 20 с. Серцевий ритм поступово повертався до норми і інтенсивність брадикардії зменшувалася: до 30 с – на 20,3 %, порівняно з попереднім часовим проміжком, до 40 с – на 24,4 %, до 50 с – на 19,4 %, до 60 с – на 19,9 %.

Аналіз даних, наведених в таблиці 4.1, а також на рис. 4.1, дозволяє виділити три фази в динаміці змін серцевого ритму при 60-секундному подразненні блукаючого нерва: а) різко виражену брадикардію на перших 10 с подразнення; б) раптове зменшення інтенсивності брадикардії протягом наступних 10 с подразнення; в) поступове і рівномірне зменшення інтенсивності брадикардії на 30-60 с подразнення. З високою долею вірогідності можна стверджувати, що початкова різко виражена брадикардія пов'язана з масивним викидом ацетилхоліну з пресинаптичних нервових

закінчень. Другу фазу можна пояснити швидким виснаженням запасу медіатора в синапсосомах. На початку третьої (найдовшої) фази вміст ацетилхоліну у пресинаптичних закінченнях зменшується до критичного рівня і подальша безперервна стимуляція нерва стає все менш ефективною.

Загальна закономірність негативно-хронотропної реакції серця на подразнення блукаючого нерва укладається в рамки феномену вислизання. Постійна стимуляція нерва дає все менший і менший негативно-хронотропний ефект, тобто серце поступово уникає надмірних холінергічних впливів. Проте, навіть між 50-ю і 60-ю секундами максимальна тривалість інтервалу R-R у $(3,86 \pm 0,62)$ рази переважала над вихідним значенням цього показника. Як і в попередній серії дослідів, подразнення нерва струмом напругою 10 В протягом 1 хв не призвело до повного спустошення пресинаптичних везикул. Неухильне, але рівномірне зменшення інтенсивності брадикардії після 20 с подразнення свідчить про те, що звільнення ацетилхоліну в синаптичну щілину стало суворо регламентованим і здійснювалося на якомусь мінімальному рівні. Все ж слід мати на увазі, що ефективність вагусної стимуляції могла модулюватися також зниженням чутливості холінорецепторів до дії надмірних доз медіатора.

У щурів з тироксиновим токсикозом реакція серця на ендогенний ацетилхолін мала дещо інший характер, ніж у контролі. Уже при 5-добовому гіпертиреозі при подразненні нерва струмом 5 В (табл. 4.2) максимальна брадикардія на перших 10 с була на 31,1 % меншою, ніж у контрольних тварин. Не спостерігалось різкої втрати негативно-хронотропного ефекту протягом наступних 10 с (інтенсивність брадикардії зменшилася лише на 14,5 %). Зменшення ефекту на перших секундах подразнення ми розцінюємо як свідчення нижчого базового рівня ацетилхоліну в пресинаптичних нервових закінченнях гіпертиреоїдних тварин. У тварин з 10 добовим гіпертиреозом спостерігалось подальше зменшення інтенсивності брадикардії. Протягом перших 10 с вона була на 44,3 % меншою, ніж у контрольних тварин ($P < 0,05$). На 14-у добу гіпертиреоїдизації інтенсивність брадикардії стала ще меншою.

На початку подразнення (до 10 с) вона складала всього 45,1 % від аналогічного показника у контролі ($P < 0,01$). Достовірно нижчою, порівняно з контролем, вона була в інтервалах 10-20 с (на 39,9 %, $P < 0,05$), 20-30 с (на 45,2 %, $P < 0,05$) і 30-40 с (на 49,5 %, $P < 0,05$). Рис. 4.2 ілюструє динаміку негативно-хронотропних реакцій серця гіпертиреоїдних тварин на стимуляцію блукаючого нерва й зменшення їх інтенсивності з поглибленням стану гіпертиреозу.

Таблиця 4.2

Інтенсивність негативно-хронотропних ефектів електростимуляції блукаючого нерва (5 В) у гіпертиреоїдних щурів ($M \pm m$)

Тривалість гіпертиреозу	Час від початку стимуляції нерва					
	10 с	20 с	30 с	40 с	50 с	60 с
5 діб (n = 9)	7,30±0,60 - $P_2 > 0,1$	6,24±0,53 $P_1 > 0,1$ $P_2 > 0,25$	5,22±0,53 $P_1 > 0,1$ $P_2 > 0,25$	5,11±0,38 $P_1 > 0,25$ $P_2 > 0,5$	4,26±0,31 $P_1 > 0,1$ $P_2 > 0,5$	3,48±0,54 $P_1 > 0,1$ $P_2 > 0,5$
10 діб (n = 10)	5,90±0,35 - $P_2 < 0,05$ $P_3 > 0,05$	5,32±0,35 $P_1 > 0,25$ $P_2 > 0,05$ $P_3 > 0,1$	4,34±0,61 $P_1 > 0,1$ $P_2 > 0,1$ $P_3 > 0,25$	4,16±0,79 $P_1 > 0,5$ $P_2 > 0,5$ $P_3 > 0,25$	3,61±0,90 $P_1 > 0,5$ $P_2 > 0,5$ $P_3 > 0,5$	2,97±0,59 $P_1 > 0,5$ $P_2 > 0,25$ $P_3 > 0,5$
14 діб (n = 10)	4,78±0,35 - $P_2 < 0,01$ $P_3 < 0,05$	4,43±0,39 $P_1 > 0,5$ $P_2 < 0,05$ $P_3 > 0,1$	3,28±0,48 $P_1 > 0,05$ $P_2 < 0,05$ $P_3 > 0,1$	2,31±0,27 $P_1 > 0,05$ $P_2 < 0,05$ $P_3 < 0,05$	2,31±0,31 - $P_2 > 0,1$ $P_3 > 0,1$	1,92±0,25 $P_1 > 0,25$ $P_2 < 0,25$ $P_3 > 0,1$

Примітки:

1. P_1 – достовірність різниці між інтенсивністю брадикардії на кожному 10-секундному відрізку часу, порівняно з попереднім часовим відрізком.
2. P_2 – достовірність різниці, порівняно з контролем.
3. P_3 – достовірність різниці, порівняно з попереднім терміном гіпертиреозу.

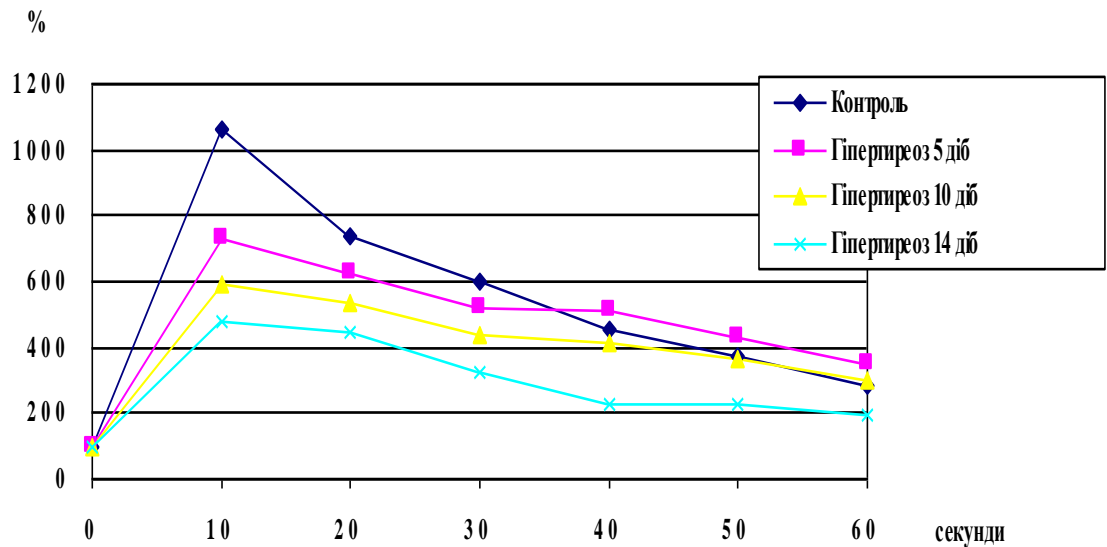


Рис. 4.2. Зміни негативно-хронотропних реакцій серця гіпертиреїдних тварин на подразнення блукаючого нерва струмом напругою 5 В (за 100 % взято значення до стимуляції блукаючого нерва).

Реакції серця гіпертиреїдних тварин на подразнення струмом 10 В (табл. 4.3 і рис. 4.3) відрізнялися від результатів попередньої серії більшою інтенсивністю брадикардії. Ці досліди підтвердили уже виявлену закономірність, що в стані гіпертиреозу стимуляція блукаючого нерва стає менш ефективною, ніж у контрольних тварин. Наприклад, у тварин з 5-добовим гіпертиреозом на перших 10 с інтенсивність брадикардії була на 34,4 % меншою, ніж у контролі. З поглибленням стану гіпертиреозу негативно-хронотропні ефекти електростимуляції нерва неухильно зменшувалися. Зокрема, у тварин з 10-добовим гіпертиреозом інтенсивність брадикардії у першому 10-секундному інтервалі стала достовірно (на 60,3 %) меншою, ніж у контролі. Таке ж співвідношення спостерігалось до 50 с подразнення. Лише в кінці подразнення різниця в інтенсивності брадикардії у контрольних тварин і тварин з 10-добовим гіпертиреозом перестала бути суттєвою.

Таблиця 4.3

Інтенсивність негативно-хронотропних ефектів електростимуляції
блукаючого нерва (10 В) у гіпертиреоїдних щурів ($M \pm m$)

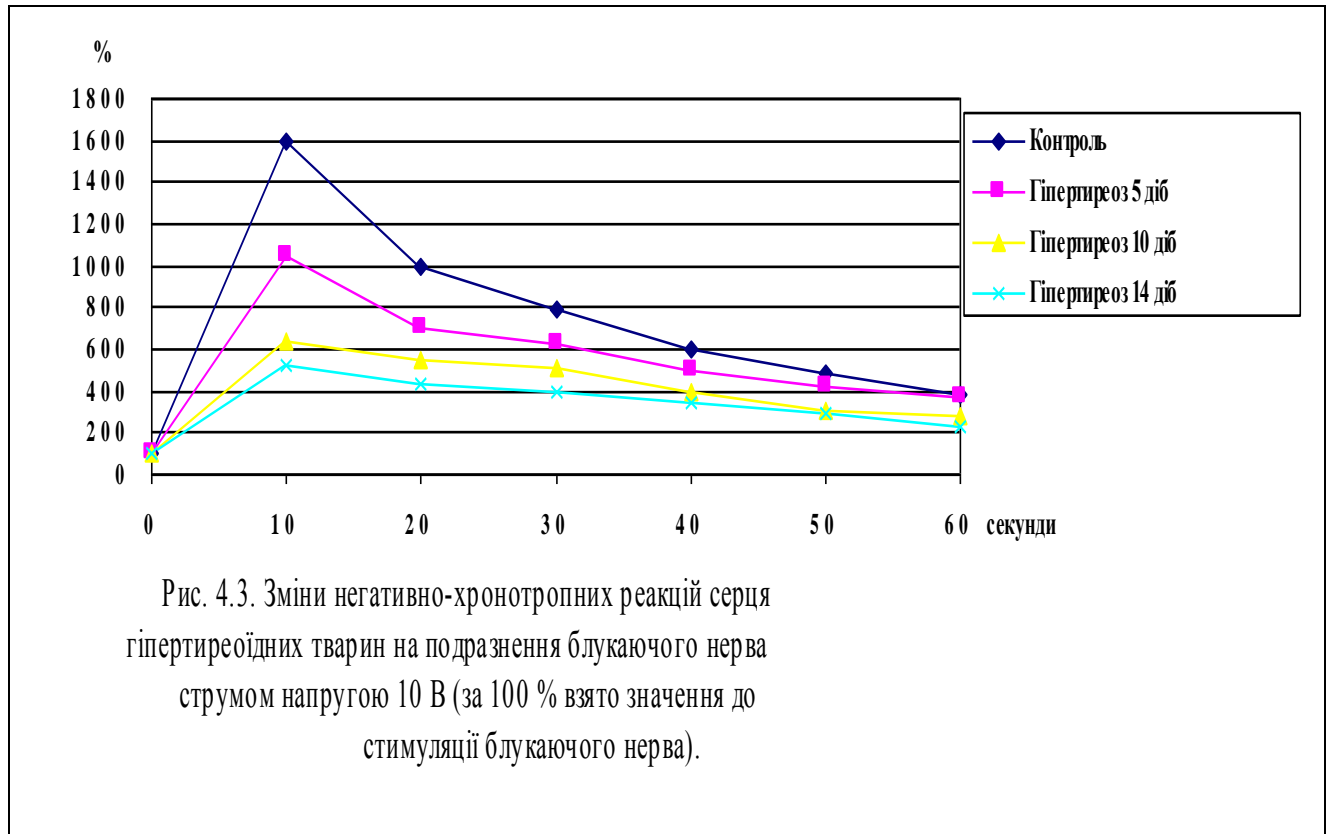
Тривалість гіпертирео- їдизації	Час від початку стимуляції нерва					
	10 с	20 с	30 с	40 с	50 с	60 с
5 діб (n = 9)	10,51±1,85 - $P_2 > 0,1$	7,00±1,00 $P_1 > 0,1$ $P_2 > 0,05$	6,24±0,39 $P_1 > 0,1$ $P_2 > 0,1$	4,92±0,33 $P_1 > 0,05$ $P_2 > 0,25$	4,27±0,47 $P_1 > 0,25$ $P_2 > 0,5$	3,72±0,53 $P_1 > 0,1$ $P_2 > 0,5$
10 діб (n = 11)	6,35±0,69 - $P_2 < 0,01$ $P_3 < 0,001$	5,55±0,54 $P_1 > 0,25$ $P_2 < 0,001$ $P_3 > 0,1$	5,07±0,50 $P_1 > 0,5$ $P_2 < 0,05$ $P_3 > 0,05$	4,00±0,51 $P_1 > 0,1$ $P_2 < 0,05$ $P_3 > 0,1$	3,10±0,43 $P_1 > 0,1$ $P_2 < 0,05$ $P_3 > 0,05$	2,75±0,42 $P_1 > 0,5$ $P_2 > 0,1$ $P_3 > 0,25$
14 діб (n = 10)	5,29±0,35 - $P_2 < 0,01$ $P_3 > 0,1$	4,39±0,39 $P_1 < 0,05$ $P_2 < 0,001$ $P_3 > 0,05$	3,90±0,48 $P_1 > 0,1$ $P_2 < 0,01$ $P_3 > 0,05$	3,47±0,27 $P_1 > 0,25$ $P_2 < 0,01$ $P_3 > 0,25$	2,90±0,31 $P_1 > 0,25$ $P_2 < 0,02$ $P_3 > 0,5$	2,29±0,23 $P_1 > 0,1$ $P_2 < 0,05$ $P_3 > 0,25$

Примітки:

1. P_1 – достовірність різниці між інтенсивністю брадикардії на кожному 10-секундному відрізку часу, порівняно з попереднім часовим відрізком.
2. P_2 – достовірність різниці, порівняно з контролем.
3. P_3 – достовірність різниці, порівняно з попереднім терміном гіпертиреоїдизації.

На 14-ту добу гіпертиреозу спостерігалось подальше ослаблення реакцій серця на подразнення блукаючого нерва. У першому 10-секундному інтервалі інтенсивність брадикардії була меншою, порівняно з контролем, на 66,9 %, у часових проміжках 10-20 с – на 44,2 %, 20-30 с – на 50,7 %, 30-40 с – на 42,0 %, 40-50 с – на 42,0 %, 50-60 с – на 42,0 %.

40-50 с – на 39,8 %, 50-60 с – на 40,7 %. В усіх випадках різниця була статистично достовірною.



Динаміка реакції у тварин з 5-добовим гіпертиреозом дуже нагадувала реакцію у контрольних тварин. Спостерігалася різко виражена брадикардія протягом першого 10-секундного інтервалу, раптове зменшення інтенсивності брадикардії до 20 с подразнення і поступове висковзання синоатріального вузла з-під впливу блукаючого нерва. В тварин з 5- і 10-добовим гіпертиреозом негативно-хронотропні реакції були більш плавними, без надто інтенсивної брадикардії на початку стимуляції нерва і з повільним зменшенням її інтенсивності до кінця подразнення. Ця динаміка відбиває факт низького базового запасу ацетилхоліну в тиреотоксичному серці, особливо у тварин з глибоким тироксиновим токсикозом.

4.2. Вплив екзогенного ацетилхоліну на серцевий ритм

Реакції серця на ацетилхолін характеризувалися брадикардією, яка виникала зразу ж після введення препарату. У частини тварин брадикардія змінювалася тахікардією, проте через непостійність цієї фази ми її не враховували. Величину реакції на ацетилхолін оцінювали за її максимальною інтенсивністю ($R-R_{\text{макс}} / R-R_{\text{вих}}$) і тривалістю (в секундах). Середні результати дослідів представлені в табл. 4.4 і проілюстровані рис. 4.4.

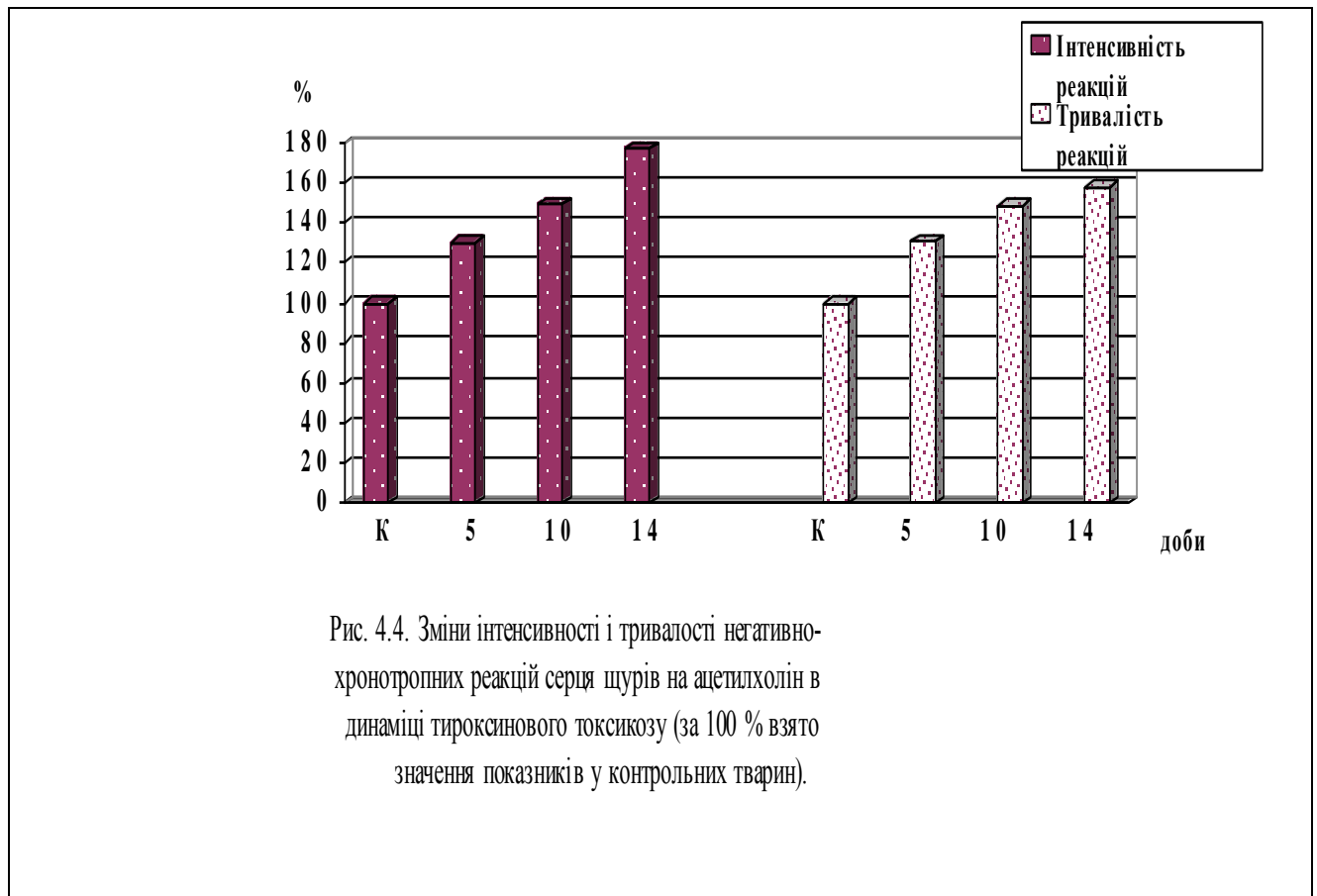
Таблиця 4.4

Негативно-хронотропна дія ацетилхоліну на серце контрольних і гіпертиреоїдних щурів ($M \pm m$)

Серія дослідів	$R-R_{\text{макс}} / R-R_{\text{вих}}$	Тривалість реакції, с
Контроль (n = 10)	4,90±0,44	4,10±0,53
Тироксиновий токсикоз: 5 діб (n = 15)	6,37±0,50 $P_1 < 0,05$	5,38±0,39 $P_1 > 0,05$
10 діб (n = 15)	7,31±0,95 $P_1 < 0,05$ $P_2 > 0,25$	6,10±1,06 $P_1 > 0,05$ $P_2 > 0,25$
14 діб (n = 10)	8,69±1,28 $P_1 < 0,02$ $P_2 > 0,25$	6,48±1,00 $P_1 < 0,05$ $P_2 > 0,5$
Примітки: 1. P_1 – достовірність різниці, порівняно з контролем. 2. P_2 – достовірність різниці, порівняно з попереднім етапом дослідження.		

У контрольних тварин внутрішньовенне введення ацетилхоліну неодмінно викликало брадикардію інтенсивністю 3,05-7,00 і тривалістю 1,30-6,00 с.

У тварин з тироксиновим токсикозом спостерігалось поступове зростання інтенсивності і тривалості ацетилхолінової брадикардії, особливо її інтенсивності. Уже на 5-ту добу гіпертиреозидизації зростання інтенсивності (на 30,0 %, порівняно з контролем) стало статистично достовірним. На 10-ту добу гіпертиреозидизації інтенсивність зросла на 49,2 %, а на 14-ту добу – на 77,3 %.



Тривалість ацетилхолінової брадикардії змінювалася в тому ж напрямку, що й інтенсивність. На 5-ту добу гіпертиреозидизації середня тривалість реакцій зросла на 31,2 %, на 10-ту добу – на 48,8 %, проте через велику їх індивідуальну розбіжність ці зміни не були достовірними. Лише у тварин з 14-добовим токсикозом збільшення тривалості брадикардії (на 58,0 %) стало статистично значущим.

Зростання інтенсивності й тривалості негативно-хронотропних ефектів ацетилхоліну в тварин з тироксиновим токсикозом свідчить про підвищення чутливості кардіоміоцитів провідної системи до парасимпатичного медіатора. Це підвищення логічно розглядати як реакцію адаптації, спрямовану на підтримання достатньої інтенсивності вагусних впливів на тиреотоксичне серце. В умовах зменшеного вмісту ацетилхоліну в міокарді підвищення чутливості холінорецепторів пейсмеркерних клітин дозволяє серцю тривалий час залишатися під ефективним вагусним контролем. Цей же механізм, на нашу думку, запобігає надто швидкому збільшенню частоти генерації імпульсів синоатріальним вузлом, тобто протидіє наростанню синусової тахікардії за умов переважання симпатичних впливів на серце гіпертиреоїдних тварин.

Аналіз результатів дослідів, наведених у розділі 4, дозволяє зробити наступні висновки:

1. При тироксиновому токсикозі знижується інтенсивність негативно-хронотропних реакцій серця на електричну стимуляцію блукаючого нерва, що свідчить про зменшення базового рівня ацетилхоліну в нервових терміналях.

2. Затруднення реалізації регуляторних впливів блукаючого нерва на серцевий ритм в умовах гіпертиреозу супроводжується підвищенням чутливості холінорецепторів до дії ацетилхоліну, що можна розцінювати як компенсаторну реакцію, спрямовану на забезпечення ефективного парасимпатичного контролю серця при обмеженні синтезу медіатора.

Матеріали даного розділу дисертації викладені в роботі [101].

РОЗДІЛ 5

ОБМІН АЦЕТИЛХОЛІНУ В СЕРЦІ ЩУРІВ З ТИРОКСИНОВИМ ТОКСИКОЗОМ

Як було показано в розділі 3, у виникненні синусової тахікардії – найчастішого порушення ритму при гіпертиреозі – має значення зрушення балансу між симпатичною і парасимпатичною ланками вегетативної нервової системи, причому парасимпатичній іннервації відводиться домінуюча роль у формуванні серцевого ритму як у нормі, так і в патології. З цих позицій синусову тахікардію можна розглядати як результат переважання адренергічних впливів над холінергічними. У дослідях з електричною стимуляцією блукаючого нерва, результати яких наведені в розділі 4, нами з'ясовано, що ефективність хронотропних впливів подразнення блукаючого нерва на серце нижча у гіпертиреозних щурів, порівняно з контрольними. Тому найбільш вірогідним виглядає припущення, що пригнічення ефективності регуляторних впливів на серце пов'язане з порушенням функціонування холінергічних структур серця на рівні синапсів між холінергічними терміналями і кардіоміоцитами провідної системи. Щоб скласти уявлення про особливості передачі нервових імпульсів у цих синапсах за умов гіпертиреозу, нами було досліджено вміст парасимпатичного медіатора ацетилхоліну в міокарді передсердь і шлуночків, а також інтенсивність його синтезу й гідролізу.

5.1. Зміни вмісту ацетилхоліну в міокарді при тироксиновому токсикозі

Досліди показали (табл. 5.1), що в серці здорових тварин ацетилхолін розподілений нерівномірно. Вміст його в передсердях складав 29,16 мкмоль/кг тканини з коливаннями в межах 15,96-50,64 мкмоль/кг. Вміст медіатора у шлуночках перебував у діапазоні 2,75-11,28 мкмоль/кг, середня величина дорівнювала 7,40 мкмоль/кг. Таким чином, вміст ацетилхоліну в передсердях

виявився у 4,2 раза вищим, порівняно із шлуночками. Ці дані відповідають тим, які є у науковій літературі.

Таблиця 5.1

Зміни вмісту ацетилхоліну в міокарді щурів
з тироксиновим токсикозом ($M \pm m$)

Серія дослідів	Вміст ацетилхоліну, мкмоль/кг	
	Передсердя	Шлуночки
Контроль	29,16±3,41 (11)	7,40±0,84 (10)
Тироксиновий токсикоз: 5 діб	31,08±3,43 (10) $P_1 > 0,5$	7,15±0,92 (10) $P_1 > 0,5$
10 діб	7,34±2,26 (10) $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,001$	2,98±1,04 (10) $P_1 < 0,01$ $P_2 < 0,01$
14 діб	10,90±1,90 (10) $P_1 < 0,001$ $P_2 > 0,1$	2,15±1,66 (10) $P_1 < 0,001$ $P_2 > 0,5$
Примітки:		
<ol style="list-style-type: none"> 1. P_1 – достовірність різниці між середніми порівняно з контролем. 2. P_2 – достовірність різниці порівняно з попереднім етапом дослідження. 3. В дужках – кількість тварин у серії. 		

Нерівномірність розподілу ацетилхоліну, яка спостерігалася в наших дослідах, відповідає характеру розподілу закінчень блукаючого нерва у серці. З'ясовано, що холінергічні терміналі сконцентровані, головним чином, у передсердях, особливо у правому, в ділянці синоатріального вузла. Значно менше їх в міокарді шлуночків. Зменшення вмісту ацетилхоліну в напрямку від передсердь до шлуночків визначає неоднакову функціональну активність цих відділів серця. Воно співставне із зменшенням градієнту автоматизму провідної системи серця. Разом з тим, зменшення вмісту ацетилхоліну від основи до верхівки серця свідчить про те, що роль парасимпатичного медіатора у

функціонуванні цих відділів також неоднакова. У передсердях ацетилхолін виконує, насамперед, медіаторну роль, опосередковуючи регуляторні впливи блукаючого нерва. У міокарді шлуночків він несе трофічне навантаження як тканинний гормон, регулюючи метаболізм нервової і м'язової тканин. Його медіаторна роль у шлуночках не настільки важлива, як у передсердях.

У щурів з 5-добовим тироксиновим токсикозом істотних змін вмісту ацетилхоліну в міокарді не сталося. У передсердях його вміст знаходився в межах 12,11-47,67 мкмоль/кг при середній величині $(31,08 \pm 3,43)$ мкмоль/кг, у шлуночках – в межах 2,97-11,01 мкмоль/кг, середня величина – $(7,15 \pm 0,92)$ мкмоль/кг. Незначне збільшення вмісту медіатора, яке відзначалося у передсердях (на 6,9 %), не було достовірним ($P > 0,5$). Все ж його можна розцінювати як своєрідну компенсаторну реакцію, спрямовану на захист серця від надмірних адренергічних впливів на ранній стадії тироксинового токсикозу. З боку шлуночків, де роль ацетилхоліну дещо інша, ніж у передсердях, такої реакції не спостерігалося – вміст ацетилхоліну, хоч і незначно ($P > 0,5$), але зменшився. Завдяки цим протилежним тенденціям співвідношення між вмістом ацетилхоліну у передсердях і шлуночках, яке до гіпертиреоїдизації становило 4,2, дещо збільшилося у тварин з 5-добовим гіпертиреозом (до 4,4). Отримані нами дані свідчать про те, що вміст ацетилхоліну в міокарді передсердь і шлуночків на 5-ту добу гіпертиреоїдизації практично не змінюється. Серце продовжує утримуватися під ефективним холінергічним контролем, причому вміст медіатора в передсердях виявився більш стабільним, порівняно з шлуночками. Якщо з боку шлуночків на 5-ту добу гіпертиреозу проявилися перші ознаки подальшого неухильного зменшення вмісту медіатора і пригнічення у них холінергічних процесів, то з боку передсердь спостерігалося навіть деяке підвищення медіатора, що свідчить про більшу стабільність холінергічної регуляції цих відділів серця.

Істотні зрушення вмісту ацетилхоліну в міокарді сталися між 5-ю і 10-ю добами експерименту. В цей період відбулося зменшення вмісту

медіатора як у передсердях, так і в шлуночках. Проте, звертає на себе увагу нерівномірність цих змін. В основному вони стосувалися передсердь. У передсердях вміст медіатора зменшився, порівняно з контролем, на 74,8 %, а порівняно з 5-добовим тиреотоксикозом – на 76,4 %. Ці дані свідчать про те, що резервні можливості гіпертиреоїдних тварин щодо підтримання нормального холінергічного контролю серця невеликі. Компенсаторні механізми забезпечують збереження вмісту парасимпатичного медіатора в передсердях не далі, як до 5-ї доби гіпертиреоїдизації, після чого вони швидко виснажуються і в результаті вміст ацетилхоліну зменшується (в наших дослідах – у 4,2 раза). Це, безумовно, призводить до обмеження регуляторних впливів блукаючого нерва, зокрема його негативно-хронотропних ефектів, і сприяє виникненню синусової тахікардії.

Зменшення вмісту ацетилхоліну в шлуночках також сталося, головним чином, між 5-ю і 10-ю добами експерименту. Якщо у контрольних тварин середній вміст його складав $(7,40 \pm 0,84)$ мкмоль/кг тканини, то у тварин з 10-добовим гіпертиреозом – лише $(2,98 \pm 1,04)$ мкмоль/кг. Все ж зменшення вмісту ацетилхоліну у шлуночках не було таким значним, як у передсердях. Порівняно з контролем, воно складало 59,7 %, а порівняно з 5-добовим гіпертиреозом – 58,3 %. Змінилося, звичайно, і співвідношення між вмістом ацетилхоліну в передсердях і шлуночках на користь останніх, воно зменшилося до 2,5. Таким чином, хоча до 10-ї доби тироксинового токсикозу вміст ацетилхоліну зменшується в усіх відділах серця, але все таки переважно в передсердях. Це означає, що 10-добовий тироксиновий токсикоз пригнічує негативно-хронотропні впливи блукаючого нерва на провідну систему передсердь в більшій мірі, ніж ослаблює трофічні впливи ацетилхоліну на міокард шлуночків, хоча за цих умов, безперечно, розвивається гіпоксія кардіоміоцитів. Вона зумовлена не тільки активацією метаболізму під впливом катехоламінів, але й втратою кисеньзберігаючої дії парасимпатичного

медіатора, який підтримує економний режим діяльності серця у здорових тварин.

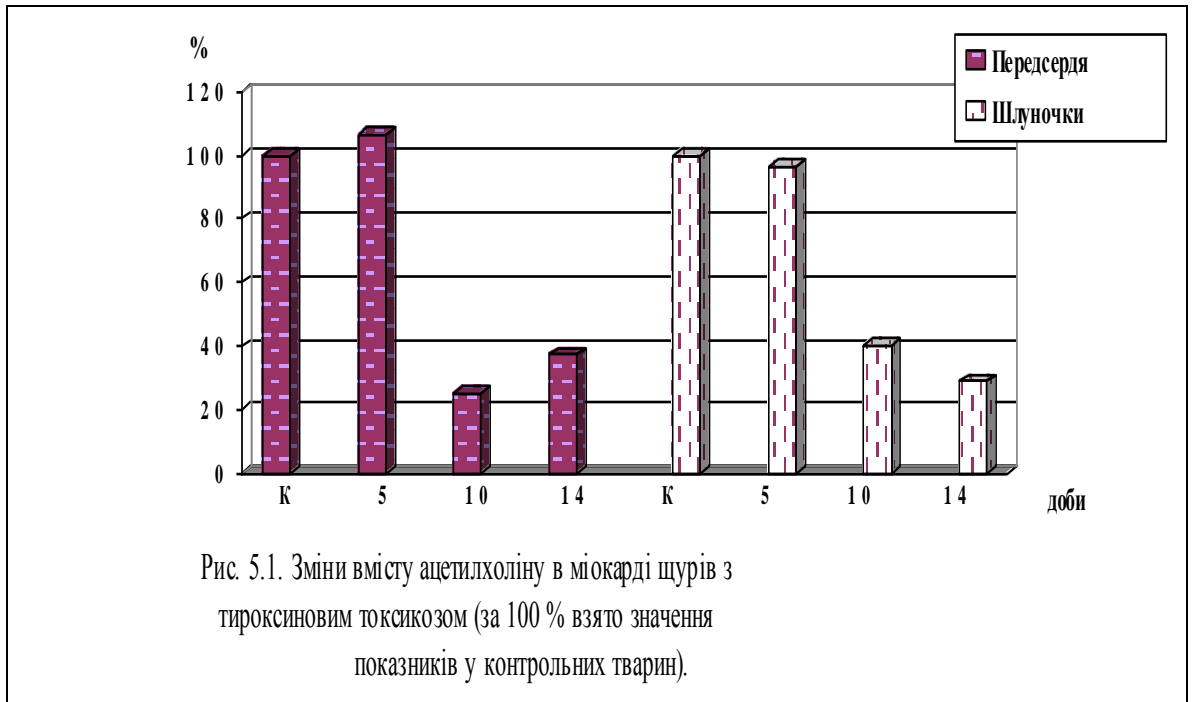
Між 10-ю і 14-ю добами експерименту вміст ацетилхоліну в міокарді змінювався незначно і неоднаково в передсердях і шлуночках.

У передсердях після 10-ї доби подальшого зменшення вмісту ацетилхоліну взагалі не спостерігалось. На 14-ту добу його вміст навіть дещо збільшився (на 48,5 %, порівняно з 10-добовим гіпертиреозом), але це збільшення не було достовірним ($P > 0,1$). Очевидно, до 10-ї доби гіпертиреозидизації пригнічення вагусної імпульсації досягло крайньої межі, на якій серце продовжувало залишатися аж до двотижневого терміну експерименту, незважаючи на додаткове насичення організму тироксином. А деяке збільшення вмісту ацетилхоліну на 14-ту добу, порівняно з 10-ю, слід розглядати як компенсаторне явище, завдяки якому серце довше утримується під регуляторним контролем блукаючого нерва в умовах хронічної гіпертиреозидизації.

На відміну від передсердь, вміст ацетилхоліну у шлуночках серця тварин з 14-добовим гіпертиреозом продовжував знижуватися: порівняно з 10-добовим гіпертиреозом – на 27,9 %, порівняно з контролем – на 71,0 %. У зв'язку з різноспрямованими змінами вмісту ацетилхоліну в передсердях і шлуночках співвідношення між його вмістом у цих відділах серця досягло 5,1, тобто зросло на 21,4 % проти контрольної величини. Закономірності цих змін представлені на рис. 5.1. Порушення нормального розподілу ацетилхоліну між передсердями і шлуночками серця збільшує гетерогенність міокарда, яка вважається основою для виникнення аритмій.

Таким чином, як показують результати наших досліджень, в процесі гіпертиреозидизації відбувається зменшення вмісту ацетилхоліну в обидвох відділах серця, але найбільш помітно – в передсердях. Найістотніші зміни медіатора стаються між 5-ю і 10-ю добами гіпертиреозидизації. Нерівномірне

зменшення ацетилхоліну в передсердях і шлуночках поглиблює функціональну неоднорідність міокарда і сприяє появі серцевих аритмій. У тварин з



14-добовим тироксिनним токсикозом стають помітними захисні механізми, спрямовані на збереження вагусного контролю над синусовим ритмом, які проявляються деяким збільшенням вмісту ацетилхоліну в передсердях.

5.2. Зміни активності холінацетилтрансферази в міокарді щурів з тироксिनним токсикозом

Як уже було зазначено раніше, ключовим ферментом синтезу ацетилхоліну є холінацетилтрансфераза. Ми досліджували активність цього фермента у контрольних тварин, а також у тварин з 5-, 10- і 14-добовим гіпертиреозом. Узагальнені результати цих досліджень представлені в табл. 5.2 і на рис. 5.2.

У передсердях контрольних щурів активність ацетилхолінсинтезуючого ферменту коливалася в дуже широкому діапазоні – від 1,24 до 7,01 ммоль ацетилхоліну, синтезованого міокардом протягом 1 год в перерахунку на 1 кг тканини. Така ж неоднорідність даних спостерігалася і в шлуночках серця (0,41-4,95 ммоль). Співвідношення між активністю ферменту в передсердях і

шлуночках складало в середньому 1,8. Більш висока активність ферменту в передсердях, порівняно з шлуночками, співпадає з розподілом ацетилхоліну між цими відділами серця, а також із густиною залягання холінергічних терміналей.

Таблиця 5.2

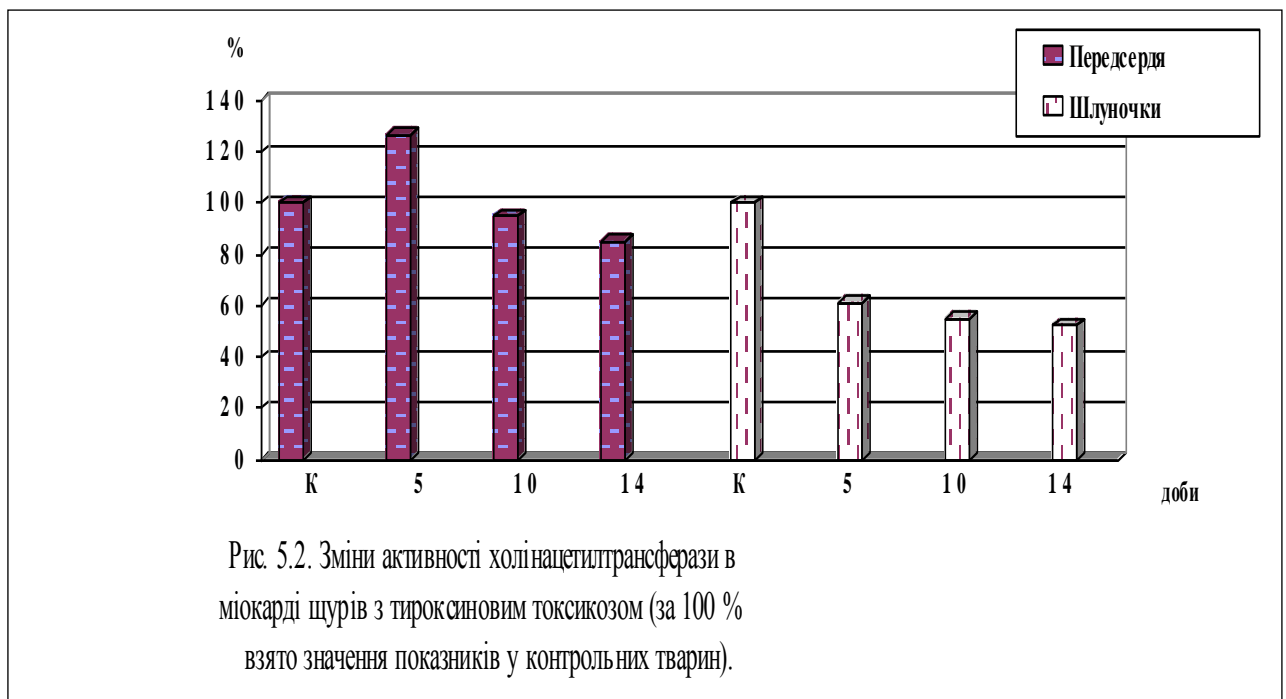
Зміни активності холінацетилтрансферази в міокарді передсердь і шлуночків при тироксиновому токсикозі ($M \pm m$)

Серія дослідів	Активність холінацетилтрансферази, ммоль/(кг·год)	
	Передсердя	Шлуночки
Контроль	3,09±0,67 (8)	1,75±0,62 (8)
Тироксиновий токсикоз: 5 діб	3,91±0,41 (10) $P_1 > 0,25$	1,07±0,39(10) $P_1 > 0,25$
10 діб	2,94±0,45 (8) $P_1 > 0,5$ $P_2 > 0,1$	0,96±0,23 (9) $P_1 > 0,1$ $P_2 > 0,5$
14 діб	2,63±0,31 (10) $P_1 > 0,5$ $P_2 > 0,5$	0,92±0,24 (10) $P_1 > 0,1$ $P_2 > 0,5$
Примітки: 1. P_1 – достовірність різниці між середніми порівняно з контролем. 2. P_2 – достовірність різниці порівняно з попереднім етапом дослідження. 3. В дужках – кількість дослідів.		

Зміни активності холінацетилтрансферази в передсердях і шлуночках серця гіпертиреоїдних тварин не були цілком тотожними.

На 5-ту добу гіпертиреоїдизації активність ферменту передсердь зросла на 26,5 %, порівняно з контролем, але ці зміни не були достовірними ($P > 0,25$). Та все ж, очевидно, це стало причиною збільшення вмісту ацетилхоліну передсердь на 5-ту добу гіпертиреоїдизації. Такі зміни системи ацетилхолін-холінацетилтрансфераза можна розцінювати як механізм, що покликаний забезпечити градієнт концентрації ацетилхоліну між передсердями й шлуночками в умовах гіпертиреозу та утримати серце під вагусним контролем.

На 10-ту добу експерименту спостерігалось деяке зниження активності холінацетилтрансферази передсердь: порівняно з контролем – на 4,9 %, порівняно з 5-ю добою – на 24,8 %.



У тварин з 14-добовим тиреотоксикозом активність холінацетилтрансферази передсердь продовжувала повільно знижуватися. У порівнянні з 10-добовим гіпертиреозом вона знизилася на 10,5 %, а порівняно з

контролем сумарне зниження склало 14,9 %. Через великий розкид варіант ці зміни виявилися статистично недостовірними.

У шлуночках серця активність холінацетилтрансферази знижувалася поступово, без підвищення на 5-ту добу. У тварин з 5-добовим гіпертиреозом вона знизилася в порівнянні з контролем на 38,9 %. Завдяки підвищенню в цей період активності ферменту передсердь співвідношення між активністю передсердь і шлуночків збільшилося до 3,7, тоді як у контрольних тварин воно становило 1,8.

На 10-ту добу гіпертиреозидизації активність ферменту шлуночків знизилася на 45,2 %, порівняно з контролем, а порівняно з попереднім 5-добовим гіпертиреозом – на 10,3 %. Співвідношення між активністю холінацетилтрансферази передсердь і шлуночків у цей період дорівнювало 3,1. Отже, швидкість зниження активності ферменту в шлуночках була вищою, ніж швидкість падіння активності ферменту в передсердях. Сумарне зниження активності холінацетилтрансферази у щурів з 14-добовим гіпертиреозом досягло 47,4 %, порівняно з контролем. Статистичну недостовірність цієї різниці ми пояснюємо досить значним розкидом варіант.

Таким чином, зниження вмісту ацетилхоліну в міокарді гіпертиреозидних щурів супроводжується деяким (статистично недостовірним) зниженням активності синтезуючого ферменту холінацетилтрансферази. Це зниження активності, безумовно, має певне значення у зменшенні запасів ацетилхоліну в тиреотоксичному серці, але, мабуть, не настільки істотне, щоб лише цим механізмом пояснити зниження ефективності вагусної імпульсації. Зниження активності холінацетилтрансферази на 14,9 % ми не схильні розцінювати як лімітуючий фактор синтезу ацетилхоліну, особливо з врахуванням даних літератури, що в серці гіпертиреозидних щурів відсутній дефіцит субстратів синтезу – холіну і пірвіноградної кислоти як головного донатора ацетильних груп.

5.3. Зміни активності холінестерази в міокарді гіпертиреоїдних щурів

Фактором, який значною мірою визначає інтенсивність вагусних впливів на серце, є холінестеразна активність міокарда. Від неї залежить робоча концентрація ацетилхоліну в синапсах інтрамуральних гангліїв і між закінченням постгангліонарних волокон та кардіоміоцитами провідної системи. Регулюючи кількість медіатора, який досягає постсинаптичної мембрани, холінестераза таким способом впливає на ефективність вагусної імпульсації.

Результати проведених нами досліджень (табл. 5.3) показали, що холінестеразна активність передсердь і шлуночків серця неоднакова. У контрольних тварин 1 кг тканини передсердь розщеплював ацетилхолін з швидкістю 121,0-156,7 ммоль за 1 год. Гідролітична здатність міокарда шлуночків виявилася в півтора рази нижчою (68,8-118,3 ммоль ацетилхоліну на 1 кг тканини за 1 год). Нерівномірність розподілу холінестерази, як і ацетилхоліну, відбиває, перш за все, різну густоту парасимпатичних терміналей в передсердях і шлуночках, а значить і різну інтенсивність холінергічних процесів у цих відділах серця.

У тварин з тироксиновим токсикозом спостерігалось поступове зниження холінестеразної активності передсердь і шлуночків. На 5-ту добу гіпертиреоїдизації зміни торкалися лише передсердь. У цих відділах серця активність ферменту зменшилася на 6,3 %, але ці зміни ще не були достовірними ($P > 0,05$). У шлуночках змін не було. Якщо співвідношення між активністю передсердь і шлуночків у контрольних тварин становило 1,5, то у тварин з 5-добовим токсикозом воно становило 1,4, тобто залишилося практично на рівні контролю.

З наростанням глибини тироксинового токсикозу гідролітична здатність міокарда поступово знижувалася. У тварин з 10-добовим гіпертиреозом холінестеразна активність передсердь зменшилася, порівняно з контролем, на 35,7 % (в 1,6 рази), а порівняно з 5-добовим гіпертиреозом – на 31,4 %.

Таблиця 5.3

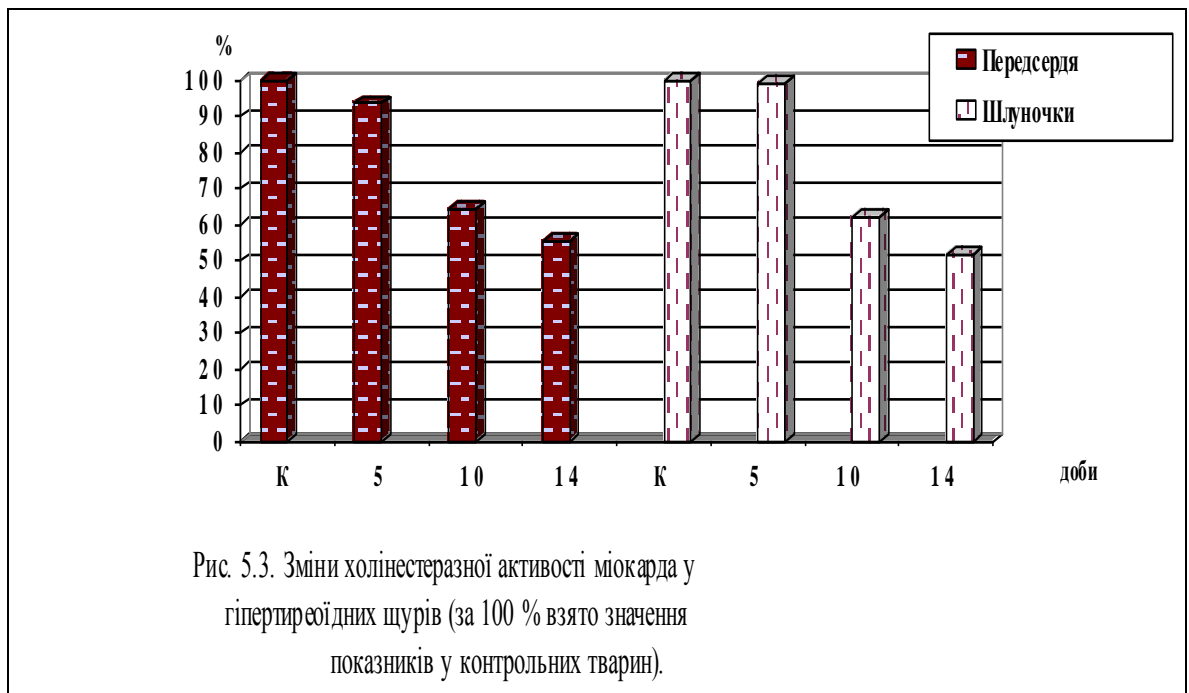
Холінестеразна активність передсердь і шлуночків
у контрольних і гіпертиреоїдних щурів ($M \pm m$)

Серія дослідів	Активність холінестерази, ммоль/(кг·год)	
	Передсердя	Шлуночки
Контроль	139,6±3,5 (10)	93,3±4,9 (10)
Тироксиновий токсикоз: 5 діб	130,8±2,9 (10) $P_1 > 0,05$	92,5±4,9(10) $P_1 > 0,5$
10 діб	89,7±3,7 (10) $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,001$	57,5±4,4 (10) $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,001$
14 діб	77,3±3,1 (10) $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,02$	47,8±3,6(10) $P_1 < 0,001$ $P_2 > 0,1$
Примітки: 1. P_1 – достовірність різниці порівняно з контролем. 2. P_2 – достовірність різниці порівняно з попереднім етапом дослідження. 3. В дужках – кількість дослідів.		

Подібними були зміни ферменту в шлуночках. При 10-добовій гіпертиреоїдизації його активність знизилася у порівнянні з контролем на 38,3 %, а порівняно з 5-добовим гіпертиреозом – на 37,8 %. Як свідчать ці дані, ступінь зниження холінестеразної активності в обидвох відділах серця був приблизно однаковим, тому співвідношення між активністю міокарда передсердь і шлуночків практично не змінилося і дорівнювало 1,6.

У тварин з 14-добовим гіпертиреозом зниження гідролітичної здатності передсердь стало ще помітнішим. Якщо середня активність холінестерази передсердь контрольних тварин становила $(139,6 \pm 3,5)$ ммоль ацетилхоліну на 1 кг тканини за 1 год, то при 14-добовому гіпертиреозі вона становила тільки $(77,3 \pm 3,1)$ ммоль, тобто зменшилася на 44,6 %. Зниження активності між 10-ю і 14-ю добами експерименту не було таким значним, як між 5-ю і 10-ю добами, але різниця на 13,8 % виявилася достовірною ($P < 0,02$).

Активність холінестерази в шлуночках при 14-добовому гіпертиреозі також знизилася – на 48,8 %, порівняно з контролем, і на 16,7 %, порівняно з 10-добовим гіпертиреозом. Співвідношення між інтенсивністю гідролізу ацетилхоліну міокардом передсердь і шлуночків не змінилося і дорівнювало 1,6, як і в контролі. Описані вище закономірності змін холінестеразної активності міокарда ілюструє рис. 5.3.



Отже, зменшення вмісту ацетилхоліну в передсердях і шлуночках серця супроводжується зниженням холінестеразної активності міокарда. Воно має компенсаторний характер, оскільки сприяє збереженню запасу ацетилхоліну в

пресинаптичних везикулах і економному витрачання викинутих у синаптичну щілину квантів медіатора.

5.4. Зміни вмісту магнію в міокарді щурів з тироксиновим токсикозом

Передача нервових імпульсів у холінергічних синапсах здійснюється за участю одно- й двовалентних іонів. Важливе місце серед них посідає магній. Це типовий внутрішньоклітинний іон, який за кількістю уступає лише калію. Як кофермент він причетний до регуляції процесів фосфорилування, ключових етапів гліколізу і циклу трикарбонових кислот, синтезу нуклеїнових кислот і білків, обміну ліпідів, інтимних механізмів скорочення й розслаблення м'язів, а також синаптичної передачі нервових імпульсів. В перерахунку на одиницю маси тканини найбільша кількість магнію припадає на міокард.

Є поодинокі дані, що іони магнію мають відношення до синтезу ацетилхоліну, акумуляції його в синаптосомах і викидання у синаптичну щілину, взаємодії ацетилхоліну з холінорецептором і запуску специфічної функції клітини. Можна припускати, що зміни вмісту цих іонів у міокарді істотно позначаються на холінергічній регуляції серця. Ми зробили спробу ув'язати виявлений нами факт ослаблення регуляторних впливів на серце з боку блукаючого нерва із вмістом іонів магнію в міокарді передсердь і шлуночків.

У контрольних тварин (табл. 5.4) вміст магнію у передсердях знаходився в межах 4,81-7,99 ммоль/кг свіжої тканини, у шлуночках – в межах 2,23-3,03 ммоль/кг. Співвідношення між середніми величинами вмісту магнію в передсердях шлуночках серця і складало 2,6. Ці дані свідчать, що переважна кількість магнію зосереджена в передсердях, тобто там, де сконцентровані холінергічні терміналі й де відбуваються активні холінергічні процеси.

У тварин з тироксиновим токсикозом спостерігалось поступове зниження вмісту магнію в міокарді. До 5-ї доби воно було незначним. У передсердях вміст магнію зменшився на 1,6 %, в шлуночках – на 3,8 %.

Таблиця 5.4

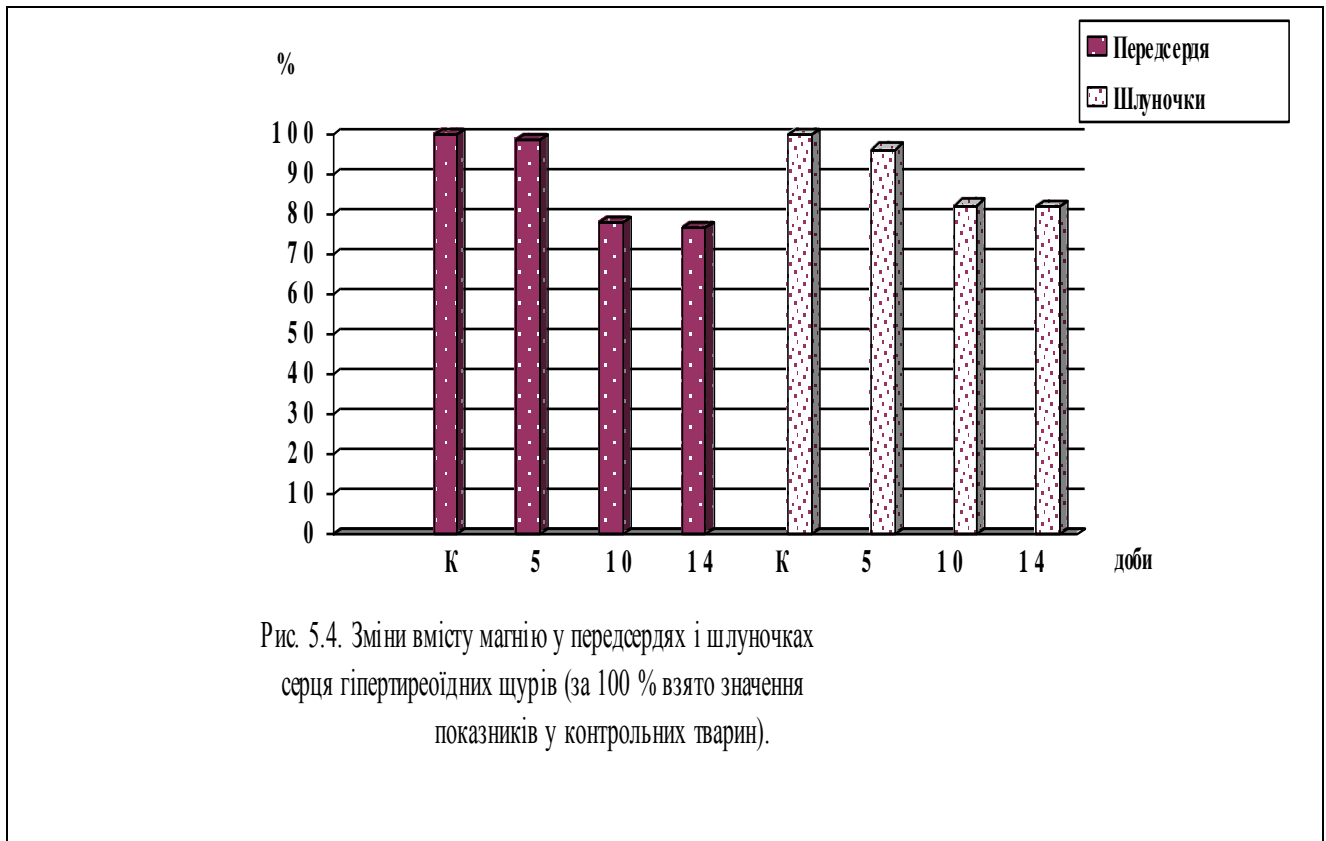
Зміни вмісту магнію в міокарді щурів з тироксиновим токсикозом ($M \pm m$)

Серія дослідів	Вміст магнію, ммоль/кг	
	Передсердя	Шлуночки
Контроль	6,87±0,19 (20)	2,63±0,01 (20)
Тироксиновий токсикоз: 5 діб	6,76±0,12 (15) $P_1 > 0,5$	2,53±0,01 (17) $P_1 > 0,1$
10 діб	5,34±0,20 (19) $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,001$	2,16±0,01 (18) $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,001$
14 діб	5,27±0,12 (14) $P_1 < 0,001$ $P_2 > 0,5$	2,15±0,10 (16) $P_1 < 0,001$ $P_2 > 0,5$
Примітки: 1. P_1 – достовірність різниці порівняно з контролем. 2. P_2 – достовірність різниці порівняно з попереднім етапом дослідження. 3. В дужках – кількість тварин у досліді.		

Ці дані свідчать про те, що протягом 5-добової гіпертиреозидизації вміст магнію залишається практично на рівні контрольних величин.

Значуще зменшення вмісту магнію у міокарді сталося між 5-ю і 10-ю добами гіпертиреозидизації, коли різниця між контролем набула достовірності. До 10-ї доби вміст магнію у передсердях зменшився на 22,2 %, у шлуночках – на 17,9 %. Звертає на себе увагу те, що зменшення вмісту магнію в обидвох відділах серця відбувається рівномірно. Якщо у контрольних тварин співвідношення між вмістом магнію в передсердях і шлуночках складало 2,6, то у тварин з 5-добовим гіпертиреозом – 2,7, з 10-добовим – 2,5.

Подальше зменшення магнію в міокарді не було таким суттєвим, як між 5-ю і 10-ю добами, причому ступінь зниження був однаковим як у передсердях, так і в шлуночках (співвідношення не змінилося). В цілому, до 14-ї доби експерименту, порівняно з контролем, вміст магнію в передсердях зменшився на 23,3 %, в шлуночках – на 18,3 %. В передсердях розмах індивідуальних коливань складав 4,69-6,52 ммоль/кг, в шлуночках – 1,38-2,78 ммоль/кг. Знайдені нами закономірності ілюструє рис. 5.4.



Як свідчать результати дослідів, тироксиновий токсикоз супроводжується втратою магнію кардіоміоцитами передсердь і шлуночків серця. Ця зміна тісно пов'язана із зменшенням макроергічних сполук у серці тварин з гіпертиреозом внаслідок роз'єднання процесів окислення і фосфорилування великими дозами тиреоїдних гормонів. Відомо, що 90 % внутрішньоклітинного магнію перебуває в комплексах з органічними і неорганічними сполуками. При нестачі комплементарних субстратів магній виходить з клітин у міжклітинну рідину й кров, а потім виводиться нирками за участю особливого рефлексу, який регулює екскрецію магнію. Втрата магнію кардіоміоцитами поглиблює

енергетичний дефіцит тиреотоксичного серця. В умовах магнієвої недостатності сильніше проявляється роз'єднувальний ефект надлишку тиреоїдних гормонів. Отже, енергетичний дефіцит в міокарді при гіпертиреозі формується принаймні двома шляхами: прямо – внаслідок роз'єднувальної дії тиреоїдних гормонів і опосередковано – внаслідок втрати магнію кардіоміоцитами. В результаті цього сповільнюються всі енергозалежні процеси в серці, в тому числі й синтез ацетилхоліну, що призводить до ослаблення холінергічного контролю серця в умовах гіпертиреозу.

На підставі аналізу результатів проведених досліджень можна сформулювати такі проміжні висновки:

1. У тварин з експериментальним гіпертиреозом зменшується вміст ацетилхоліну в передсердях і шлуночках серця, причому переважно в передсердях, що поглиблює функціональну неоднорідність міокарда й сприяє появі аритмій.

2. Зменшення вмісту ацетилхоліну не супроводжується статистично достовірним зниженням активності холінацетилтрансферази, тому зміни активності цього ферменту не можна розглядати як провідний фактор обмеження синтезу ацетилхоліну в серці в умовах гіпертиреозу.

3. Холінергічна активність міокарда при гіпертиреозі знижується; це зниження має компенсаторний характер і сприяє збереженню запасів ацетилхоліну в синапсах.

4. Експериментальний тироксиновий токсикоз характеризується зменшенням вмісту магнію в міокарді передсердь і шлуночків, що негативно позначається на енергозабезпеченні міокарда, синтезі ацетилхоліну і реалізації вагусних впливів на серце.

Матеріали даного розділу опубліковані в роботах [97, 98, 99, 103].

РОЗДІЛ 6

ФАРМАКОЛОГІЧНА КОРЕКЦІЯ ПОРУШЕНЬ ХОЛІНЕРГІЧНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ ТИРЕОТОКСИЧНОГО СЕРЦЯ

Проведені нами дослідження показали, що в умовах тироксинового токсикозу відбувається зміщення регуляторних впливів на серце в бік переважання адренергічної регуляції, причому це стається головним чином за рахунок ослаблення вагусної імпульсації. Негативно-хронотропні реакції серця гіпертиреоїдних тварин у відповідь на електричну стимуляцію блукаючого нерва виявилися менш інтенсивними, ніж у контрольних тварин. Це супроводжувалося зменшенням вмісту ацетилхоліну в міокарді передсердь і шлуночків серця. З поглибленням гіпертиреоїдного стану ослаблення вагусного контролю серцевої діяльності ставало все помітнішим. Був зроблений висновок, що в патогенезі синусової тахікардії та інших аритмій при гіпертиреозі має значення не тільки підвищення тону симпатичної нервової системи, але й знецінення вагусної імпульсації. У зв'язку з цим нами була зроблена спроба корекції холінергічних процесів у серці гіпертиреоїдних тварин шляхом стимуляції синтезу парасимпатичного медіатора ацетилхоліну.

6.1. Досліди з холіном

Є наукові дані [224], що премедіатор холін, введений ззовні, легко включається в синтез ацетилхоліну в серці та інших органах здорових експериментальних тварин. Не помічено побічних ефектів при створенні помірного надлишку його в організмі. Водночас відомо, що внутрішньоклітинні резерви холіну незначні, й синтез медіатора залежить від поповнення їх з позаклітинного простору. Це й послужило підставою для експериментальної апробації екзогенного холіну як засобу фармакологічної стимуляції синтезу медіатора в умовах експериментального гіпертиреозу. Ми сподівалися, що таким способом вдасться відкорегувати порушене співвідношення між

інтенсивністю холінергічних і адренергічних впливів на серце гіпертиреїдних тварин.

Контрольним щурам і щурам з 14-добовим гіпертиреозом внутрішньоочеревинно вводили холіну хлорид (“Уральский завод химреактивов”, Росія) в дозі 200 мг на 1 кг маси тіла. Показником включення холіну в синтез ацетилхоліну було зменшення частоти серцевого ритму. Електрокардіограму реєстрували до введення холіну й протягом 1 год після ін’єкції. Результати дослідів подані в табл. 6.1.

Таблиця 6.1

Вплив холіну на частоту серцевого ритму у контрольних і гіпертиреїдних щурів ($M \pm m$)

Серія дослідів	Частота серцевого ритму, уд./хв						
	до введення холіну	через 5 хв	через 10 хв	через 15 хв	через 30 хв	через 45 хв	через 60 хв
Контроль (n = 10)	500±8	420±12 $P_1 < 0,001$ -	390±12 $P_1 < 0,001$ $P_2 > 0,05$	390±13 $P_1 < 0,001$ -	430±10 $P_1 < 0,05$ $P_2 < 0,05$	450±14 $P_1 < 0,05$ $P_2 > 0,1$	460±60 $P_1 < 0,05$ $P_2 > 0,5$
Гіпертиреоз (n = 9)	590±6	550±8 $P_1 < 0,001$ -	560±8 $P_1 < 0,01$ $P_2 > 0,25$	560±7 $P_1 < 0,01$ -	570±7 $P_1 > 0,05$ $P_2 > 0,25$	560±7 $P_1 < 0,01$ $P_2 > 0,25$	550±8 $P_1 < 0,001$ $P_2 > 0,25$
Примітки: 1. P_1 – достовірність різниці між середніми, порівняно з вихідною частотою (до введення холіну). 2. P_2 – достовірність різниці, порівняно з попереднім часовим інтервалом. 3. В дужках – кількість тварин у досліді.							

Внутрішньоочеревинне введення холіну в обраній нами дозі контрольним тваринам викликало добре виражену брадикардію, яка утримувалася протягом

1 год і довше. Зменшення частоти ритму було достовірним уже на перших хвилинах спостереження. Протягом наступного 5-хвилинного інтервалу брадикардія досягала максимуму (ритм зменшився в середньому на 22,0 % від вихідного). Подальшого збільшення інтенсивності брадикардії до 15 хв не спостерігалось. До 30 хв після ін'єкції частота ритму досить раптово зросла, порівняно з попереднім (15-хвилинним) інтервалом ($P < 0,05$). Надалі до кінця спостереження частота ритму наростала поступово, проте навіть на 60 хв після ін'єкції вона все таки не досягла вихідного рівня ($P < 0,05$). Отримані дані свідчать про те, що екзогенний холін при внутрішньоочеревинному введенні його швидко включається в синтез ацетилхоліну в серці й спроможний посилити холінергічну ланку регуляції серцевого ритму. Найбільш виражений негативно-хронотропний ефект спостерігався протягом перших 15 хв після ін'єкції. Зменшення брадикардії протягом наступних 15 хв і до кінця спостереження пов'язане, найімовірніше, з підвищенням холінергічної активності міокарда. Звертає на себе увагу досить значна тривалість брадикардії (не менше, як 1 год). Вона свідчить про обгрунтованість внутрішньоочеревинного способу введення холіну й про реальну можливість керування серцевим ритмом через холінергічну ланку регуляції.

Нами перевірено також ефективність внутрішньовенного введення холіну (табл. 6.2). Препарат вводили в яремну вену в дозі 100 мг/кг, тобто вдвоє меншій, ніж при внутрішньоочеревинному введенні.

Аналіз результатів дослідів із внутрішньовенним введенням холіну показав, що при цьому способі настає дуже різка брадикардія на перших хвилинах після ін'єкції (в середньому – на 30,6 %) з наступним, знову ж таки досить різким відновленням ритму. Хоч ці дані підтверджують факт легкого включення холіну в синтез медіатора, проте, враховуючи надмірність перепадів частоти серцевого ритму, ми вважали за недоцільне продовжувати дослідження з внутрішньовенним введенням холіну й обмежилися ін'єкціями його в черевну порожнину.

Таблиця 6.2

Вплив внутрішньовенного введення холіну у контрольних тварин ($M \pm m$)

Умова досліду	Частота серцевого ритму, уд./хв				
	до введення холіну	через 5 хв	через 10 хв	через 15 хв	через 30 хв
Контроль, холін 100 мг/кг внутрішньовенно (n = 10)	490±8	340±23 $P_1 < 0,001$	410±19 $P_1 < 0,001$	440±12 $P_1 < 0,01$	460±10 $P_1 < 0,05$
		-	$P_2 < 0,01$	$P_2 > 0,5$	$P_2 > 0,25$
Примітки:					
1. P_1 – достовірність різниці між середніми, порівняно з вихідною частотою ритму.					
2. P_2 – достовірність різниці, порівняно з попереднім часовим інтервалом.					
3. В дужках – кількість тварин у досліді.					

Негативно-хронотропні реакції серця щурів з тироксиновим токсикозом (табл. 6.1) в цілому були схожими на реакції у контрольних тварин, проте мали деякі істотні відмінності. Спільним був головний ефект – введення холіну викликало брадикардію. Відмінність стосувалася інтенсивності її і динаміки реакції. У гіпертиреοїдних щурів ступінь брадикардії при тій самій дозі холіну виявився помітно нижчим. Наприклад, у контрольних тварин через 5 хв після ін'єкції зменшення частоти ритму складало 16,0 %, тоді як у гіпертиреοїдних тварин лише 6,8 % ($P < 0,001$). Через 15 хв після ін'єкції ці цифри склали відповідно 22,0 і 5,1 % ($P < 0,001$). Середні значення частоти ритму в умовах тироксинового токсикозу мало змінювалися протягом одногодинного спостереження. Реакція відзначалася монотонністю і мало вираженою динамікою, а статистично достовірна різниця між середніми спостерігалася

тільки по відношенню до вихідної частоти ритму. На 60-й хвилині після ін'єкції нормалізація ритму також не була повною (як і в контрольних тварин), але він менше відрізнявся від вихідного (на 6,8 %), тобто швидкість відновлення була вищою ($P < 0,05$).

Таким чином, у гіпертиреоїдних тварин екзогенний холін викликав менш інтенсивну брадикардію порівняно з контрольними тваринами, тобто він повільніше включався в синтез медіатора, ніж у контрольних тварин. Це добре видно на рис. 6.1. Можна припустити декілька причин нижчої ефективності холіну як премедіатора у щурів з тироксिनним токсикозом. По-перше, може мати значення нижчий базовий вміст ацетилхоліну в міокарді, що було описано нами у розділі 5. Створення надлишку холіну на фоні низького вмісту медіатора в серці тварин з гіпертиреозом не могло дати такої інтенсивної брадикардії, як у контрольних тварин з вищим фоновим вмістом ацетилхоліну. Другою причиною може бути дефіцит енергії, характерний для тиреотоксичного серця.



6.2. Досліди з аденозинтрифосфатом

Інтенсивність холінергічних процесів залежить від забезпечення їх енергією макроергічних сполук. Енергія потрібна як для синтезу самого медіатора, так і для зворотного транспорту холіну з синаптичної щілини через пресинаптичну мембрану в нервову терміналь. Цей енергозалежний трансмембранний транспорт холіну, який здійснюється за допомогою ферменту пермеази, являє собою єдиний шлях поповнення внутрішньонейронного резерву холіну. Гальмування цього механізму за умов енергетичного дефіциту позначиться на процесі синтезу ацетилхоліну й призведе до знецінення вагусної імпульсації на серце. Враховуючи це, ми використали з метою стимуляції холінергічних процесів у серці АТФ (“Merck”, Німеччина) – окремо і в поєднанні з холіном.

АТФ вводили в черевну порожнину в дозі 100 мкг/кг маси тіла. Електрокардіограму записували протягом 1 год.

Внутрішньоочеревинне введення АТФ контрольним тваринам (табл. 6.3) викликало помітне, статистично достовірне зменшення частоти серцевих скорочень протягом 1 год. Найменша частота ритму спостерігалася через 5 хв після ін'єкції. До 10-ї хвилини частота дещо зросла й на такому рівні утримувалася до 45-ї хвилини. Після цього настало помітне почащення ритму, але на 60-й хвилині він всерівно залишався достовірно нижчим, порівняно з вихідною частотою ($P < 0,05$).

Після введення АТФ щурам з тироксиновим токсикозом (табл. 6.3) реакція мала дещо інший характер. Як і в контрольних тварин, максимальна брадикардія з'являлася уже на перших хвилинах після ін'єкції, але ступінь зменшення частоти серцевих скорочень був нижчим. Наприклад, через 5 хв після введення АТФ частота серцевих скорочень у контрольних тварин зменшилася на 18,0 %, у гіпертиреодних – тільки на 12,5 %. Звертає на себе увагу той факт, що у тварин з тироксиновим токсикозом виражена брадикардія тривала всього 30 хв. Після цього частота ритму наблизилася до вихідної і

різниця між середніми стала недостовірною. В той же час у контрольних тварин навіть через 60 хв після ін'єкції частота ритму була достовірно нижчою від вихідної ($P < 0,05$).

Таблиця 6.3

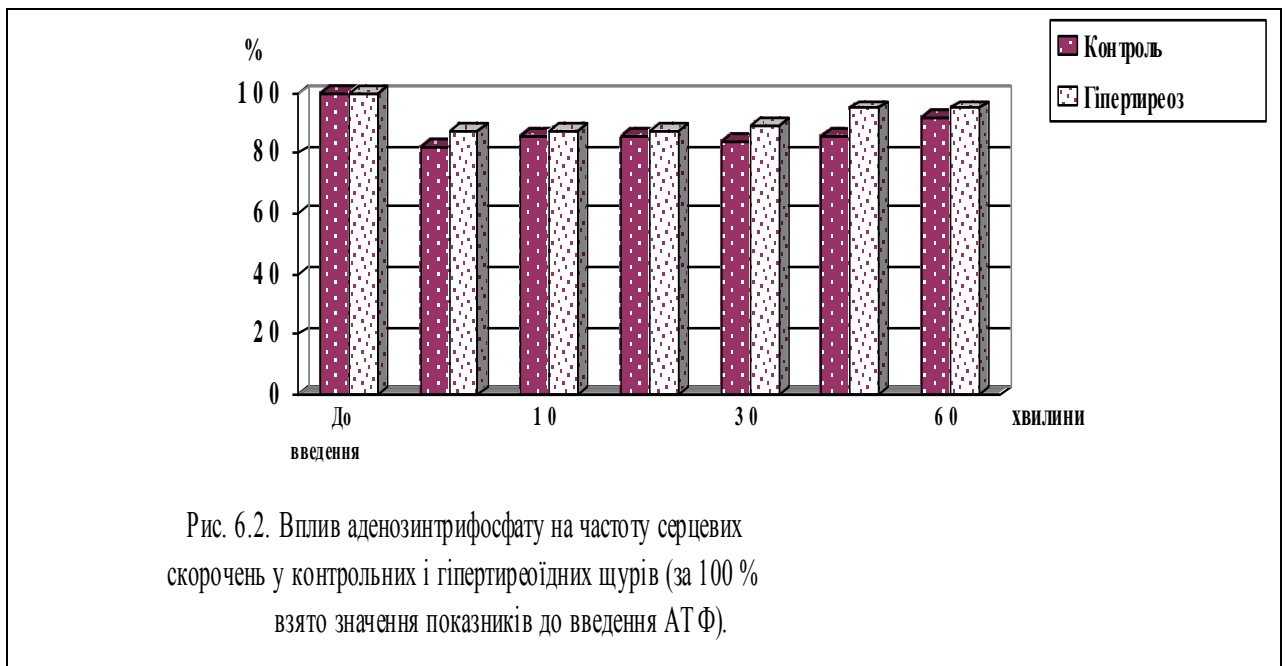
Вплив аденозинтрифосфату на серцевий ритм контрольних і гіпертиреоїдних щурів ($M \pm m$)

Серія дослідів	Частота серцевого ритму, уд./хв						
	до введення АТФ	через 5 хв	через 10 хв	через 15 хв	через 30 хв	через 45 хв	через 60 хв
Контроль (n = 10)	500±7	410±16 $P_1 < 0,001$ -	430±11 $P_1 < 0,001$ $P_2 > 0,25$	430±12 $P_1 < 0,001$ -	420±16 $P_1 < 0,001$ $P_2 > 0,5$	430±18 $P_1 < 0,002$ $P_2 > 0,5$	460±16 $P_1 < 0,05$ $P_2 > 0,1$
Гіпертиреоз (n = 9)	560±8	490±16 $P_1 < 0,001$ -	490±16 $P_1 < 0,002$ -	490±17 $P_1 < 0,002$ -	510±17 $P_1 < 0,02$ $P_2 > 0,25$	530±17 $P_1 > 0,05$ $P_2 > 0,5$	530±17 $P_1 > 0,1$ -

Примітки:

1. P_1 – достовірність різниці між середніми, порівняно з вихідною частотою.
2. P_2 – достовірність різниці, порівняно з попереднім часовим інтервалом.
3. В дужках – кількість тварин у досліді.

Отримані дані свідчать про те, що у гіпертиреоїдних тварин знижений вміст ендогенної АТФ та інших макроергічних сполук у міокарді. Введення АТФ ззовні стимулює синтетичні процеси в серці. Це помітно позначається на синтезі ацетилхоліну й проявляється брадикардією. Проте, слід зауважити, що у гіпертиреоїдних тварин ця реакція менш виражена й обмежена в часі. Цю різницю ілюструє рис. 6.2.



6.3. Поєднане застосування холіну і аденозинтрифосфату

Холін і АТФ вводили в попередніх дозах. Результати дослідів представлені в табл. 6.4.

Поєднане внутрішньоочеревинне введення холіну і АТФ контрольним тваринам викликало у них глибшу брадикардію, ніж введення їх поодиночі. Загальні закономірності розвитку реакції були подібними до тих, що спостерігалися в попередніх дослідях. Зменшення частоти серцевих скорочень виникало через 5 хв після ін'єкції препаратів, максимальні зміни розвивалися до 15-ї хвилини, а до кінця одногодинного спостереження відбувалася поступова нормалізація частоти ритму, проте вона залишалася значно нижчою від вихідної. Заслуговує детальнішого аналізу вираженість цих змін. Якщо через 5 хв після ін'єкції холіну контрольним тваринам частота серцевого ритму зменшилася на 16,0 %, то після одночасного введення холіну і АТФ – на 20,8 %. Через 15 хв частота ритму зменшилася на 39,6 % (при введенні самого холіну – на 22,0 %; $P < 0,02$). Іншими словами, в умовах кращого енергозабезпечення холін активніше включався в синтез ацетилхоліну, на що вказує більш інтенсивна брадикардія. Через 60 хв після ін'єкції препаратів частота ритму

відрізнялася від вихідної на 25,0 %, а ця цифра втричі перевищує аналогічну величину при введенні холіну ($P < 0,001$) чи АТФ ($P < 0,001$) поодиноці.

Таблиця 6.4

Вплив поєданого введення холіну і аденозинтрифосфату на частоту серцевого ритму у контрольних і гіпертиреоїдних тварин ($M \pm m$)

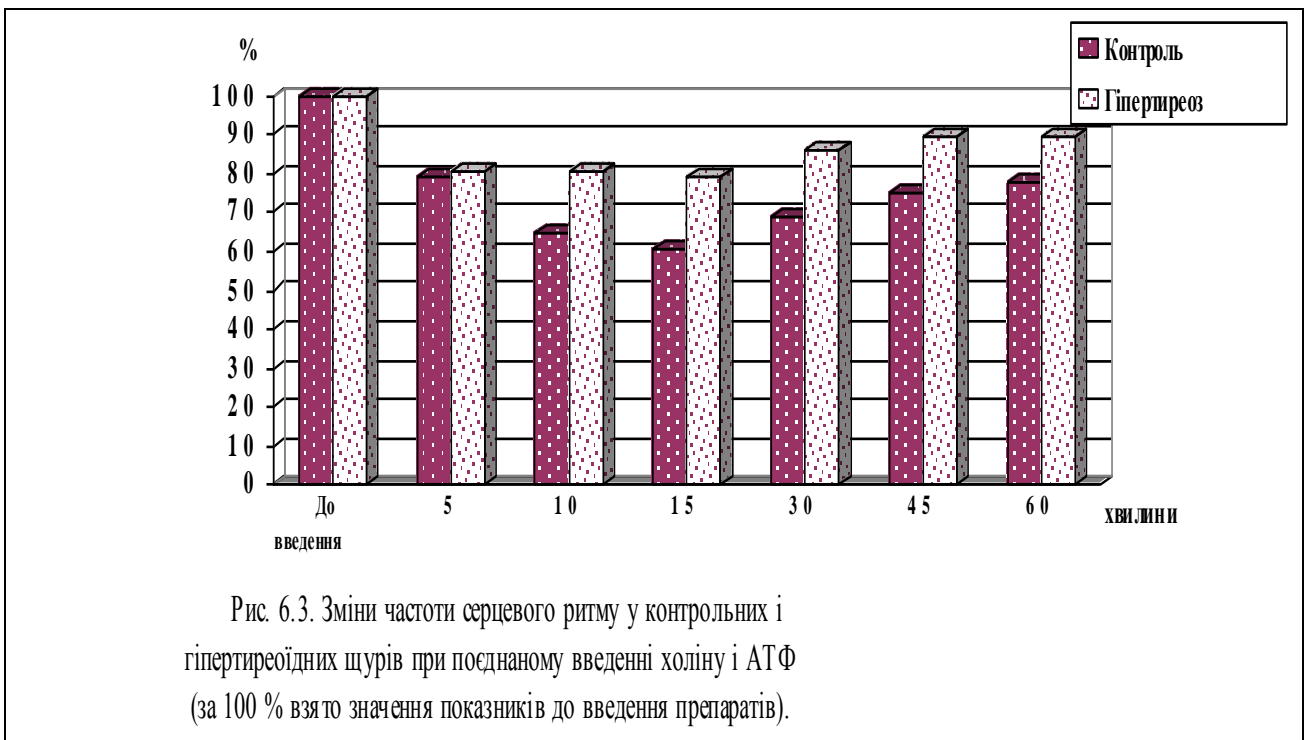
Серія дослідів	Частота серцевого ритму, уд./хв						
	до введення препаратів	через 5 хв	через 10 хв	через 15 хв	через 30 хв	через 45 хв	через 60 хв
Контроль (n = 10)	480±10	380±15 $P_1 < 0,001$ -	310±16 $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,01$	290±21 $P_1 < 0,001$ $P_2 > 0,25$	330±23 $P_1 < 0,001$ $P_2 > 0,1$	350±22 $P_1 < 0,001$ $P_2 > 0,5$	360±17 $P_1 < 0,001$ $P_2 > 0,5$
Гіпертиреоз (n = 10)	570±11	460±20 $P_1 < 0,001$ -	460±18 $P_1 < 0,001$ -	450±17 $P_1 < 0,001$ $P_2 > 0,5$	490±18 $P_1 < 0,002$ $P_2 > 0,1$	510±16 $P_1 < 0,01$ $P_2 > 0,25$	510±17 $P_1 < 0,01$ -

Примітки:

1. P_1 – достовірність різниці між середніми, порівняно з вихідною частотою.
2. P_2 – достовірність різниці, порівняно з попереднім часовим інтервалом.
3. В дужках – кількість тварин у досліді.

Наслідком одночасного внутрішньоочеревинного введення холіну й АТФ гіпертиреоїдним тваринам також була виражена брадикардія, більша, ніж при введенні самого холіну. Зокрема, на 5-й хвилині після ін'єкції холіну гіпертиреоїдним щурам ступінь порідшання ритму складав 6,8 %, а після введення обидвох препаратів – 19,3 % ($P < 0,05$). Максимальне зменшення

частоти спостерігалось на 15-й хвилині. Після введення самого холіну воно складало на цей час 5,1 %, після введення обидвох речовин – 21,1 % ($P < 0,001$). На 45-60-й хвилинах частота ритму утримувалась на однаковому рівні й відрізнялася від вихідної лише на 10,5 % (при введенні самого холіну – на 6,8 %; $P > 0,1$). Таким чином, поєднане введення холіну й АТФ, як у контрольних, так і в гіпертиреоїдних тварин, давало більш виражену брадикардію, ніж введення самого холіну. Зміни ритму були більш стабільними, і нормалізація відбувалася набагато повільніше. Та все ж добре помітно (рис. 6.3), що у гіпертиреоїдних щурів навіть при застосуванні холіну разом з АТФ швидкість включення холіну в синтез медіатора нижча, ніж в контролі.



Проведені нами дослідження свідчать про те, що екзогенний премедіатор холін, введений в черевну порожнину, активно включається в синтез ацетилхоліну в серці, на що вказує поява брадикардії. Оскільки запаси холіну в клітині незначні, вони повинні постійно поповнюватися надходженням його з позаклітинного простору, зокрема з синаптичної щілини, де відбувається

ферментативний гідроліз ацетилхоліну. Повернення холіну в нервову терміналь – складний енергозатратний процес, тому в умовах гіпертиреозу через брак енергії може розвиватися дефіцит внутрішньоклітинного фонду холіну, а це, в свою чергу, може стати лімітуючим фактором синтезу ацетилхоліну, незважаючи на достатньо високу активність холінацетилтрансферази. Деяке зниження активності цього ферменту, яке спостерігалось в наших дослідах [98, 99], очевидно, робить деякий внесок у зменшення вмісту ацетилхоліну в тиреотоксичному серці, але ми не схильні розцінювати його як ключовий фактор обмеження синтезу медіатора. На основі результатів дослідів з АТФ ми припускаємо, що головна причина ослабленого синтезу ацетилхоліну в тиреотоксичному серці полягає саме в дефіциті енергії, необхідної як для безпосереднього синтезу, так і для активного транспорту холіну через пресинаптичну мембрану в нервову терміналь. Висока ступінь брадикардії, що розвивається після поєданого введення обох препаратів, підтверджує цю думку. Проте, нижча швидкість включення холіну в синтез ацетилхоліну в умовах тироксинового токсикозу при комбінованому застосуванні холіну й АТФ свідчить, очевидно, про те, що дефіцит енергії – не єдиний бар'єр, який перешкоджає активному включенню холіну в синтез медіатора при гіпертиреозі.

6.4. Докази холінергічної дії екзогенного холіну

Щоб переконатися, за яким механізмом реалізуються негативно-хронотропні ефекти екзогенного холіну, нами, перш за все, були проведені досліди з атропіном (“Опытный завод ГНЦПС”, Україна) – універсальним блокатором M_2 -холінорецепторів, з якими взаємодіє ацетилхолін (табл. 6.5). Постановка дослідів була наступною. Щуру в черевну порожнину вводили атропіну сульфат у дозі 100 мг/кг маси тіла, а через 15 хв внутрішньоочеревинно вводили холіну хлорид у дозі 200 мг/кг. Електрокардіограму реєстрували перед ін'єкцією атропіну, перед ін'єкцією

холіну та далі протягом 1 год через 15-хвилинні проміжки часу, оскільки результати попередніх дослідів показали, що максимальна брадикардія виникає через 15 хв після введення холіну.

Таблиця 6.5

Вплив холіну на частоту серцевого ритму у контрольних і гіпертиреоїдних щурів на фоні одноразової атропінізації ($M \pm m$)

Серія дослідів	Частота серцевого ритму, уд./хв					
	до введення атропіну	до введення холіну	через 15 хв після введення холіну	через 30 хв після введення холіну	через 45 хв після введення холіну	через 60 хв після введення холіну
Контроль: холін (n = 10)		500±6	320±23 P ₁ <0,001 -	400±23 P ₁ <0,001 P ₂ <0,05	440±14 P ₁ <0,001 P ₂ >0,1	460±11 P ₁ <0,01 P ₂ >0,25
атропін + холін (n = 10)	460±7	450±11 P ₁ >0,25	410±12 P ₁ <0,01	400±15 P ₁ <0,002	400±17 P ₁ <0,01	400±17 P ₁ <0,01
Гіпертиреоз: холін (n = 9)		560±5	550±3 P ₁ >0,05 -	550±4 P ₁ >0,05 -	560±4 - P ₂ >0,05	560±4 - -
атропін + холін (n = 11)	570±6	580±7 P ₁ >0,25	570±11 -	570±7 -	570±7 -	580±7 P ₁ >0,25
Примітки: 1. P ₁ – достовірність різниці між середніми, порівняно з вихідною частотою ритму. 2. P ₂ – достовірність різниці, порівняно з попереднім часовим інтервалом. 3. В дужках – кількість тварин у досліді.						

У контрольних тварин ін'єкція холіну викликала брадикардію, ступінь якої до 15-ї хвилини досяг в середньому 36,0 % (P<0,001). У подальшому відзначалося почашення ритму: на 30-й хвилині частота відрізнялася від вихідної на 20,0 % (P<0,001), на 45-й хвилині – на 12, 0 % (P<0,001), а в кінці дослідження – на 8,0 % (P<0,001). У гіпертиреоїдних тварин введення

премедіатора практично не змінило ритму (незначні зміни не були достовірними). На 45-60-й хвилині частота ритму взагалі не відрізнялася від вихідної.

У контрольних тварин введення атропіну не справляло впливу на серцевий ритм. Після введення холіну на фоні атропінізації спостерігалася брадикардія. Хоча порідшання частоти ритму було достовірним, все ж помітно, що ступінь брадикардії нижчий, ніж у дослідах без попереднього введення атропіну. Якщо в дослідах без атропінізації через 15 хв після введення холіну брадикардія була максимальною і складала 36,0 % від вихідного ритму, то в серії дослідів з атропіном реакція розвивалася повільніше, а ступінь брадикардії становив всього 10,8 % ($P < 0,001$). До 30-ї хвилини ритм став ще рідшим, брадикардія досягла максимального ступеня й становила 13,0 %, порівняно з вихідною частотою ($P < 0,002$). На цьому рівні ритм утримувався до кінця спостереження. Отже, динаміка відновлення серцевої діяльності в тварин двох серій дослідів не була однаковою. Якщо у тварин без попередньої атропінізації після швидкого й значного падіння частоти спостерігалася така ж закономірна (хоч і не повна) нормалізація ритму, то в щурів, яким попередньо вводили атропін, холін викликав реакцію, що відрізнялася кількома особливостями: брадикардія була менш вираженою, наставала пізніше й виявилася дуже затяжною. Протягом останніх 30 хв спостереження частота ритму складала в середньому (400 ± 8) уд./хв при вихідній частоті (460 ± 7) уд./хв без найменшої тенденції до нормалізації ($P < 0,01$).

У тварин з тироксиновим токсикозом внутрішньоочеревинне введення холіну за умов попередньої разової атропінізації викликало несуттєві зміни ритму, які не мали достовірного характеру. Через 15 хв після введення атропіну й через 60 хв після ін'єкції холіну спостерігалася незначне почащення ритму, яке можна розглядати як прояв високого тонуусу симпатичної нервової системи на фоні блокади холінергічної ланки регуляції.

Результати цих дослідів дозволяють зробити висновок, що атропін послаблює негативно-хронотропні ефекти екзогенного холіну, а це значить, що останній діє не прямо, а опосередковано, стимулюючи синтез ацетилхоліну в нервових терміналях, які контактують з кардіоміоцитами провідної системи серця. Особливо це помітно у тварин із тироксиновим токсикозом, в міокарді яких знайдена низька базова концентрація ацетилхоліну, а тому введений ззовні холін майже не викликає коливань частоти ритму. Все ж досягти повної ліквідації ефектів холіну в контрольних тварин шляхом однократного введення атропіну нам не вдалося. Тому були проведені досліді, в яких тваринам вводили атропін у попередній дозі протягом 3 діб, після чого в черевну порожнину вводили холін (200 мг/кг) і записували електрокардіограму протягом 1 год (табл. 6.6).

Навіть після 3-добової атропінізації введення холіну контрольним тваринам викликало незначну брадикардію, але ці зміни частоти не були достовірними. Сповільнення ритму до 15-ї хвилини було максимальним і становило 3,9 % від вихідного ритму. На такому рівні він утримувався до 30-ї хвилини. На 45-60-й хвилинах ритм практично досяг вихідної частоти. Введення холіну гіпертиреїдним тваринам після 3-добової атропінізації було абсолютно неефективним.

Отримані дані ще раз підтверджують, що екзогенний холін при внутрішньоочеревинному введенні поліпшує холінергічну регуляцію серця. В умовах гіпертиреозу, через низький ендogenous рівень ацетилхоліну, ударна доза премедіатора забезпечує короткочасний і незначний стимуляторний вплив на синтез ацетилхоліну в міокарді. Атропін, нівелюючи ці ефекти, в контролі значно зменшує ступінь брадикардії, а в умовах гіпертиреозу взагалі перешкоджає її виникненню.

Метою наступних серій дослідів було довести, що створення надлишку холіну в організмі призводить до синтезу додаткової кількості ацетилхоліну в

Таблиця 6.6

Вплив холіну на частоту серцевих скорочень у контрольних і гіпертиреоїдних щурів після 3-добової атропінізації ($M \pm m$)

Серія дослідів	Частота серцевого ритму, уд./хв				
	до введення холіну	через 15 хв	через 30 хв	через 45 хв	через 60 хв
Контроль (n = 10)	510±14	490±16 P>0,25	490±16 P>0,25	500±17 P>0,5	500±16 P>0,5
Гіпертиреоз (n = 10)	580±3	580±4	580±5	580±5	580±6

Примітки:

1. P – достовірність різниці між середніми, порівняно з вихідною частотою.
2. В дужках – кількість тварин у досліді.

міокарді. Контрольним щурам і щурам з 14-добовим тироксиновим токсикозом внутрішньоочеревинно вводили холін в дозі 200 мг/кг. Через 15 хв після ін'єкції, коли розвивалася максимальна брадикардія, тварин умертвляли шляхом швидкої декапітації, забирали серце й визначали вміст ацетилхоліну в передсердях і шлуночках серця. Результати дослідів наведені в табл. 6.7.

Встановлено, що холін, введений в черевну порожнину, підвищує рівень ацетилхоліну в серці як у контрольних, так і в гіпертиреоїдних тварин.

У контрольних тварин без попереднього введення холіну вміст ацетилхоліну в передсердях коливався в межах 15,96-50,64 мкмоль/кг тканини, в шлуночках – в межах 2,75-11,28 мкмоль/кг тканини. Співвідношення між вмістом медіатора в обидвох відділах серця складало 3,9. Введення холіну призвело до збільшення вмісту ацетилхоліну в міокарді. У контрольних тварин після ін'єкції холіну вміст ацетилхоліну в передсердях перебуває в межах

Таблиця 6.7

Зміни вмісту ацетилхоліну в міокарді передсердь і шлуночків контрольних і гіпертиреоїдних щурів через 15 хв після внутрішньоочеревинного введення холіну ($M \pm m$)

Серія дослідів	Вміст ацетилхоліну, мкмоль/кг тканини		АХп/АХш
	передсердя	шлуночки	
Контроль	29,16±3,41 (11)	7,40±0,84 (10)	3,9
Контроль + холін	62,90±4,98 (9) P<0,001	14,69±0,97 (10) P<0,001	4,3
Тироксиновий токсикоз	10,90±1,90 (10)	2,15±1,66 (10)	5,1
Тироксиновий токсикоз + холін	18,80±2,06 (9) P<0,002	3,41±0,79 (10) P>0,1	5,5
Примітки:			
1. P – достовірність різниці між середніми значеннями вмісту ацетилхоліну в міокарді у тварин, яким вводили і яким не вводили холін.			
2. АХп/АХш – відношення середнього вмісту ацетилхоліну в передсердях до середнього вмісту ацетилхоліну в шлуночках.			
3. В дужках – кількість дослідів.			

44,04-88,07 мкмоль/кг тканини, а в шлуночках – в межах 9,90-20,37 мкмоль/кг тканини. Відповідно до розміщення холінергічних термінальних волокон збільшення вмісту ацетилхоліну в передсердях виявилось більш значним, ніж у шлуночках. Збільшення вмісту медіатора в передсердях у порівнянні з тваринами, які не отримували холіну, складало 115,7 %, а в шлуночках – 98,7 %. Тому співвідношення між цими відділами серця зросло до 4,3.

У гіпертиреоїдних тварин введення премедіатора також підвищило вміст ацетилхоліну в серці, але ступінь збільшення в даному випадку був дещо

меншим, ніж у контрольних тварин. При цьому зміни вмісту медіатора також більшою мірою торкалися передсердь. У цих відділах серця вміст медіатора збільшився на 72,5 %, і ця зміна була достовірною ($P < 0,002$). Збільшення вмісту медіатора в шлуночках хоч і було значним (58,6 %), та все ж через великий розкид варіант статистичного ряду не мало достовірного характеру.

Отримані нами результати свідчать про доцільність використання холіну для стимуляції синтезу ацетилхоліну в міокарді. Це має значення в умовах тироксинового токсикозу, коли ослаблення холінергічної ланки автономної нервової системи веде до порушення серцевого ритму.

6.5. Активація синтезу ацетилхоліну за допомогою метіоніну

Вище нами було наведено дані про те, що однократне парентеральне введення холіну в достатньо високій концентрації здатне стимулювати синтез ацетилхоліну в серці принаймі протягом 1 год. Свідченням цього було зменшення частоти серцевих скорочень, а також збільшення вмісту медіатора в міокарді. В наступних дослідах з цією ж метою було використано метіонін (АТ “Київський вітамінний завод”, Україна), який при поєднанні з АТФ перетворюється на активну форму 3-аденозилметіонін, а останній, у свою чергу, в реакціях трансметилування є донатором метильних груп для синтезу холіну.

Постановка дослідів була наступною. Тваринам контрольної групи протягом 7 діб вводили *per os* метіонін у дозі 0,5 г/кг маси тіла. До і після годування реєстрували електрокардіограму. Іншій групі тварин вводили *per os* І-тироксин в дозі 0,5 мг/кг протягом 7 діб, а потім разом з тироксином – метіонін у попередній дозі протягом наступних 7 діб. Електрокардіограму реєстрували до початку експерименту, на 7-у та 14-у доби. В кінці досліду в контрольних і гіпертиреоїдних тварин визначали вміст ацетилхоліну в міокарді передсердь та шлуночків. Показниками активації синтезу ацетилхоліну були поява брадикардії та збільшення вмісту медіатора в міокарді.

Як видно з даних табл. 6.8, у контрольних тварин пероральне введення метіоніну протягом 7 діб не позначилося на частоті серцевих скорочень.

Таблиця 6.8

Вплив метіоніну на частоту серцевих скорочень у контрольних і гіпертиреοїдних щурів ($M \pm m$)

Серія дослідів	Частота серцевих скорочень, уд./хв
Контроль: до введення метіоніну (10)	540±6
після введення метіоніну протягом 7 діб (10)	540±7
Тироксиновий токсикоз:	
до введення тироксину (10)	530±5
після введення тироксину протягом 7 діб (10)	620±5
	$P_1 < 0,001$
після введення тироксину і метіоніну	580±6
протягом 7 діб (9)	$P_1 < 0,001$
	$P_2 < 0,001$
Примітки:	
1. P_1 – достовірність різниці в порівнянні з контролем.	
2. P_2 – достовірність різниці в порівнянні з попереднім етапом дослідження.	
3. В дужках – число дослідів.	

Семидобова гіпертиреοїдизація призвела до збільшення частоти серцевого ритму на 17,0 % ($P < 0,001$). До 14-ї доби гіпертиреοїдизації завдяки застосуванню метіоніну частота серцевих скорочень не тільки не збільшилася, але й зменшилася. І хоча ритм не досяг вихідної частоти, все ж це зменшення виявилось достовірним ($P < 0,001$).

При дослідженні вмісту ацетилхоліну в міокарді гіпертиреоїдних тварин, яким вводили метіонін (табл. 6.9), було виявлено збільшення його в обидвох відділах серця. Якщо у контрольних тварин вміст медіатора у передсердях перебував у межах 1,10-18,16 мкмоль/кг, а в шлуночках – у межах 0,55-5,50 мкмоль/кг, то після годування метіоніном ці цифри склали відповідно 13,21-48,44 і 2,75-7,16 мкмоль/кг. У середньому вміст медіатора в передсердях перевищував рівень контролю на 152,5 % ($P < 0,001$), в шлуночках – на 91,6 % ($P < 0,001$). Співвідношення між вмістом ацетилхоліну в передсердях і шлуночках зросло з 5,1 до 6,7.

Таблиця 6.9

Зміни вмісту ацетилхоліну в передсердях та шлуночках серця контрольних і гіпертиреоїдних щурів після введення метіоніну ($M \pm m$)

Серія дослідів	Вміст ацетилхоліну, мкмоль/кг		$AX_{\text{п}}/AX_{\text{ш}}$
	Передсердя	Шлуночки	
Контроль	29,16 \pm 3,41 (11)	7,40 \pm 0,84 (10)	3,9
Контроль + метіонін	33,91 \pm 3,49 (10) $P > 0,25$	8,14 \pm 0,87 (9) $P > 0,25$	4,2
Тироксиновий токсикоз	10,90 \pm 1,80 (10)	2,15 \pm 0,73 (10)	5,1
Тироксиновий токсикоз + метіонін	27,52 \pm 3,76 (9) $P < 0,001$	4,12 \pm 0,50 (9) $P < 0,001$	6,7
Примітки:			
1. P_1 – достовірність різниці, порівняно із станом до годування метіоніном.			
2. В дужках – число досліджень.			

У контрольних тварин метіонін не викликав зниження частоти серцевих скорочень. Деяке збільшення вмісту ацетилхоліну в міокарді також виявилось не достовірним: у передсердях – на 16,3 %, у шлуночках – на 13,5 %. Тобто

вміст ацетилхоліну в міокарді контрольних тварин підтримується на належному рівні, і в додаткових кількостях премедіатора потреби нема.

Отримані результати свідчать про те, що у гіпертиреоїдних тварин за умов низького вмісту ацетилхоліну метіонін активно поглинається нейронами інтрамуральних гангліїв серця, а далі захоплений метіонін стимулює синтез холіну з наступним утворенням ацетилхоліну. Підсилення синтезу медіатора має позитивне значення для покращення холінергічної регуляції серця й збереження вагусного контролю при гіпертиреозі. Таким чином, метіонін можна використовувати з метою фармакологічної корекції серцевих порушень, що виникають внаслідок ослаблення парасимпатичної ланки автономного контролю серця за умов гіпертиреозу.

Узагальнення результатів дослідів, наведених у розділі 6, дозволяє зробити наступні висновки:

1. Екзогенний холін включається в синтез ацетилхоліну в серці контрольних і гіпертиреоїдних щурів і підсилює холінергічну ланку автономної регуляції серця, на що вказує збільшення вмісту медіатора в міокарді й зменшення частоти серцевого ритму.

2. За умов тироксинового токсикозу ступінь включення холіну в синтез медіатора нижчий, ніж у контролі, особливо у передсердях, де зосереджені холінергічні терміналі, що іннервують синоатріальний вузол.

3. Дефіцит енергії в тиреотоксичному серці – одна з головних причин обмеження синтезу ацетилхоліну за умов гіпертиреозу, про що свідчить позитивний ефект поєднаного застосування холіну й АТФ.

4. Введення холіну хлориду може бути використане як фармакологічний засіб стимуляції синтезу ацетилхоліну в міокарді та як метод управління синусовим ритмом в експериментальних умовах.

5. Метіонін при пероральному введенні сприяє внутрішньонейрональному синтезу холіну й ацетилхоліну у тварин з тироксиновим токсикозом, що

проявляється сповільненням серцевого ритму й підтверджується збільшенням вмісту медіатора в міокарді передсердь.

Матеріали даного розділу дисертації опубліковані в роботах [102, 103, 104, 105].

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

Кардіальні прояви гіперфункції щитовидної залози значною мірою залежать від стану вегетативної регуляції серцевої діяльності. Насамперед це стосується порушень серцевого ритму, дуже характерних для гіпертиреозу. Неодмінним показником гіперфункції щитовидної залози є синусова тахікардія, часто зустрічається фібриляція передсердь. Участь вегетативних розладів у їх патогенезі безсумнівна, проте співвідносна роль симпатичного й парасимпатичного відділів у цьому залишається не повністю з'ясованою. Тривалий час домінувало уявлення про те, що синусова тахікардія при гіпертиреозі виникає внаслідок підвищення тону симпатичної нервової системи. Впровадження в ендокринологічну практику β -адреноблокаторів стало конкретним підтвердженням експериментальних та клінічних досліджень і теоретичних узагальнень у цьому напрямку.

Стан парасимпатичної іннервації серця при гіпертиреозі вивчено набагато менше. Можна виділити декілька причин, які цьому сприяли. По-перше, вивчення перебудови холінергічних процесів становить методично більш складну проблему, ніж вивчення адренергічних процесів, через значне переважання природного тону симпатичної іннервації. Вторинні реакції симпатичного генезу затруднюють об'єктивну оцінку холінергічної системи регуляції. Тому публікацій з цього питання порівняно небагато, і вони не відзначаються погодженістю результатів та висновків. Особливо важка в цих умовах кількісна оцінка холінергічних реакцій серця. Розбіжність наукових даних стала ще однією причиною того, що фундаментальних узагальнень у цьому питанні зроблено не було.

Водночас треба підкреслити, що з'ясування особливостей холінергічної регуляції серця при гіпертиреозі не менш важлива проблема, ніж оцінка адренергічних зрушень. Наведемо принаймні два міркування з цього приводу. По-перше, згідно сучасних уявлень, головна роль в організації адаптивних змін серцевого ритму в здорових осіб належить блукаючим нервам [60, 74]. Можна

думати, що ця функція зберігається за ними в умовах фізичного навантаження, емоційного збудження або гормонального дисбалансу. По-друге, блукаючі нерви регулюють збудливість провідної системи серця і підтримують його діяльність в економному режимі за рахунок установки частоти серцевого ритму на найвигіднішому рівні. З'ясовано, що навіть за умов тахікардії охоронна функція блукаючих нервів не втрачається. Крім того, ацетилхолін виконує в серці не тільки медіаторну, але й метаболічну роль і з цього погляду розцінюється як місцевий (тканинний) гормон, здатний регулювати трофіку кардіоміоцитів провідної системи і робочого міокарда. Виходячи зі сказаного вище, можна стверджувати, що всебічне дослідження ролі функціональної перебудови холінергічної регуляції серця при гіпертиреозі дало б можливість скласти цілісне уявлення про механізм розвитку синусової брадикардії та інших тиреогенних порушень серцевого ритму.

Перш за все, у дослідях на білих щурах нами було здійснено кількісну оцінку холінергічно-адренергічних співвідношень у динаміці розвитку експериментального тироксинового токсикозу. З цією метою було використано метод варіаційної кардіоінтервалометрії з підрахунком низки показників, які характеризують стан холінергічної і адренергічної регуляторних систем серця. Головним завданням було з'ясувати, який відділ вегетативної нервової системи – симпатичний чи парасимпатичний – має вирішальне значення у прискоренні серцевого ритму. Насамперед було проаналізовано показник варіаційного розмаху ΔX , який характеризує функціональний стан контура автономної регуляції серця, тобто комплексу “блукаючий нерв – синоатріальний вузол” [9]. Дослідження, виконані на експериментальних тваринах і на людях з різною патологією, дозволили зробити висновок, що варіаційний розмах (різницю між максимальною і мінімальною тривалістю інтервалів R-R на досліджуваному відрізку часу) можна прийняти як критерій ефективності вагусної імпульсації на серце. Оскільки в процесі пристосування серцевого ритму до зовнішніх і внутрішніх стимулів відбувається постійне перемикання процесу генерації

імпульсів на клітини синоатріального вузла з меншою або більшою генераційною здатністю, то це проявляється такими ж постійними коливаннями ритму й тривалості інтервалів R-R. Іншими словами, величина варіаційного розмаху є показником надійності функціонування системи “блукаючі нерви – синоатріальний вузол”. Чим вищий показник ΔX , тим вища пристосовна здатність серця. І навпаки – зменшення цього показника вказує на виснаження його пристосовних можливостей [9].

У наших дослідах варіаційний розмах з поглибленням стану гіпертиреозу неухильно звужувався і на 12-15-у доби гіпертиреозидизації зменшився майже вдвоє (на 42,7 %). Ці дані можна трактувати наступним чином.

1. В умовах гіпертиреозу блукаючі нерви поступово втрачають значення домінуючих регуляторів серцевого ритму. Звуження діапазону регуляторних впливів відображає процес передачі функції генераторів нервових імпульсів обмеженій групі кардіоміоцитів синоатріального вузла. Оперативне перемикання цієї функції на пейсмейкери з високою і низькою генераційною здатністю в умовах тироксинового токсикозу різко обмежене.

При гіпертиреозі змінюються також властивості самих кардіоміоцитів синоатріального вузла. Характерною особливістю їх буде одноманітність за рівнем максимального трансмембранного потенціалу. Відомо, що справжні пейсмейкери чутливіші до дії тиреоїдних гормонів, ніж латентні [252]. Внаслідок цього потенціал спокою справжніх пейсмейкерів починає наближатися до потенціалу латентних пейсмейкерів. За цих умов перемикання генерації імпульсів з одних клітин на інші стає менш ефективним, що проявляється звуженням варіаційного розмаху й одноманітністю ритму.

2. Знайдена нами перебудова контура автономної регуляції серця при гіпертиреозі є свідченням того, що пристосовний резерв тиреотоксичного серця менший, ніж серця здорових тварин. Помічено, що звуження варіаційного розмаху виникає в усіх випадках, коли знижується адаптація серця до будь-якого сильного додаткового навантаження. Обмеження вагусної регуляції серця

при надлишку тиреоїдних гормонів можна розглядати як окремий прояв цієї закономірності.

Про інтенсивність симпатичних регуляторних впливів на синоатріальний вузол ми судили за величиною моди (M_0). В процесі двотижневої гіпертиреоїдизації цей показник поступово зменшувався і до 12-ї доби експерименту складав лише 76,2 % від вихідної величини. Зменшення M_0 свідчило про те, що з поглибленням стану гіпертиреозу у регуляції серцевого ритму все більшого значення набувають адренергічні механізми, які прямо впливають на кардіоміоцити синоатріального вузла. Що ж стосується центральної адренергічної регуляції, то, як показав аналіз амплітуди моди (AM_0), при гіпертиреозі вони не мають такого важливого значення, як регуляція на рівні синоатріального вузла. Деяке збільшення AM_0 служить лише додатковим підтвердженням зміщення вегетативної регуляції в бік переважання симпатичних впливів.

Зміни варіаційного розмаху, який відображає ефективність вагусної імпульсації, і моди, яка служить показником адренергічних впливів, заслуговують більш детальної порівняльної оцінки. Для цього достатньо співставити відносні величини цих показників на 12-у добу гіпертиреоїдизації, коли зміни їх досягли максимального значення. Аналіз показав, що на цей час варіаційний розмах зменшився на 42,7 %, а показник M_0 – тільки на 23,8 %. Коли говорити про біологічний смисл цих змін, то виходить, що ступінь пригнічення холінергічного компонента регуляції при гіпертиреозі значно вищий (майже вдвоє), ніж ступінь активації адренергічного компонента. Звідси можна зробити висновок, що формування симпатикотонії в гіпертиреоїдних тварин відбувається внаслідок протилежних зрушень обидвох відділів вегетативної нервової системи – симпатичного і парасимпатичного, проте вирішальне значення має пригнічення вагусних впливів.

Спектральний аналіз варіабельності серцевого ритму в хворих з тиреотоксикозом дав подібні результати. За даними J.Burggraaf et al. [259], цей

синдром характеризується глибокою вагосимпатичною нестабільністю і зміщенням балансу в бік симпатикотонії внаслідок взаємно протилежних змін обидвох відділів вегетативної нервової систем, але на перше місце висувається зменшення спектральної потужності високочастотного домена, тобто вагусний дефіцит. Переконливі цифрові дані на підтвердження цього висновку наведено в роботі A.Girard et al. [254]: у хворих з тиреотоксикозом скорочення модуля в ділянці високих частот, яке свідчило про ослаблення ефективності вагусних впливів, складало 47 %, в той час як аналогічні зміни в ділянці низьких частот, які вказували на зростання симпатичного тону, становили тільки 31 %. M.Barczynski et al. [161, 162, 264] спостерігали у пацієнтів з дифузним і багатовузловим токсичним зобом звуження варіаційного розмаху інтервалів R-R (ΔX) і переважання низькочастотного компонента спектральної густини серцевого ритму, на підставі чого також зробили висновок, що відносна перевага симпатичного тону формується в основному внаслідок пригнічення хронотропних впливів блукаючого нерва. В.С.Maciel et al. [185] дійшли висновку про ослаблення хронотропних вагусних ефектів на підставі аналізу дихальної синусової аритмії у хворих із дифузним токсичним зобом. Співставлення результатів обстеження хворих із субклінічним і явним гіпертиреозом засвідчило, що ступінь цього ослаблення залежить від глибини гіпертиреозу [175] й корелює з вмістом тироксину й трийодтироніну в сироватці крові [240, 241]. Лише в окремих дослідженнях отримані непереконливі результати, що, можливо, зв'язано з недостатньою кількістю обстежених хворих [155] і своєрідністю оцінки парасимпатичного тону [201].

З метою поглибленого аналізу холінергічно-адренергічних взаємин при гіпертиреозі ми вираховували деякі узагальнені показники, які дають можливість кількісно оцінити ці взаємини і широко використовуються в експериментальній роботі й клінічній практиці. Зроблений нами висновок про зміщення вегетативної регуляції в бік переважання симпатичного тону був підтверджений різким збільшенням ПВБ на 12-у добу гіпертиреозидизації, тобто

на час максимальних змін варіаційного розмаху й показника моди. Ще більш чутливим виявився ВПР. Хоч зміни його чисельно були меншими, ніж зміни ПВБ, зате вони повністю відповідали динаміці змін ΔX і M_0 . Збільшення цього показника при гіпертиреозі також підкреслює переважне значення ослаблення холінергічних процесів у виникненні вегетативного дисбалансу.

Зменшення показника M_0 і збільшення AM_0 в цілому є свідченням зростаючої ролі центрального контура регуляції через симпатичні нерви і одночасного обмеження автономного контура. Тобто, підсилення адренергічних впливів при гіпертиреозі – це переважно функція центральних регуляторних механізмів. Ця закономірність проявилася у вигляді зростання ІН, який до 15-ї доби гіпертиреоїдизації збільшився майже у 3 рази. Надмірність адренергічних впливів знайшла також чітке відображення у збільшенні ПАПР. Коли співставити у тварин з 15-добовим гіпертиреозом ступінь змін ПАПР (збільшення на 60,7 %) і ВПР (збільшення на 133,9 %), ще раз проявляє себе сформульована вище закономірність: у розвитку вегетативного дисбалансу при гіпертиреозі гальмування холінергічних впливів має більше значення, ніж активація адренергічних.

Аналіз змін показників ΔX , M_0 і AM_0 після відміни тироксину показав, що нормалізація холінергічно-адренергічних співвідношень стається насамперед внаслідок підсилення холінергічних процесів. Нормалізація адренергічних процесів відставала в часі. Холінергічна регуляція ритму в умовах коливань гормонального навантаження виявилася більш чутливим інструментом адаптації, ніж регуляція через адренергічні механізми. Клінічні дослідження також свідчать про те, що вегетативний дисбаланс при гіпертиреозі має реверсивний характер і усувається фармакологічними засобами [191].

Результати математичного аналізу серцевого ритму лише констатують факт ослаблення холінергічного контролю серцевого ритму при гіпертиреозі, але не розкривають його механізмів. Наступним етапом даної роботи було дослідження негативно-хронотропних реакцій з боку серця у відповідь на

подразнення блукаючого нерва і введення ацетилхоліну ззовні. Метою цих досліджень було, з одного боку, скласти уявлення про запаси ацетилхоліну у пресинаптичних закінченнях парасимпатичних нервів, які утворюють синапси з кардіоміоцитами провідної системи, а з другого – про реактивність М-холінорецепторів до впливу медіатора.

У дослідах з електричним подразненням периферичного кінця перерізаного правого блукаючого нерва протягом 60 с ми спостерігали закономірну реакцію у вигляді порідшання серцевого ритму. Динаміку реакції у контрольних тварин можна представити у вигляді трьох фаз, які змінювали одна одну в такій послідовності:

1. Фаза різко вираженої брадикардії – до 10 с від початку електростимуляції нерва. Можна стверджувати, що ця фаза зумовлена одномоментним викидом із синаптосом у синаптичну щілину великої кількості ацетилхоліну. Висока інтенсивність реакції свідчить про те, що в здорових тварин пресинаптичні терміналі містять досить великий запас медіатора. Якщо за певних обставин він буде звільнений з пресинаптичних закінчень, то й діюча концентрація його, яка досягне постсинаптичної мембрани, також збільшиться навіть при паралельному зростанні активності ацетилхолінестерази в ділянці синапса.

2. Фаза раптового зменшення інтенсивності брадикардії у часовому проміжку 10-20 с від початку електростимуляції. Ця фаза відбиває процес швидкого виснаження резервів медіатора в нервових терміналях. Спущення синаптосом настає настільки швидко, що запобігти йому шляхом відповідного підсилення синтезу медіатора не вдається.

3. Фаза рівномірного зменшення інтенсивності брадикардії через 20-60 с від початку подразнення нерва. Протягом цієї фази інтенсивність електростимуляції стає все менш і менш ефективною. Вміст ацетилхоліну в нервових терміналях опускається до того мінімального рівня, який ще вдається підтримати за рахунок синтезу.

Описану вище динаміну реакції можна розцінювати з двох позицій – як окремий прояв феномену десенситизації постсинаптичних холінорецепторів міоцитів синоатріального вузла [26] або як наслідок зменшення діючої концентрації ацетилхоліну в синаптичній щілині [81]. Друга точка зору краще погоджується з результатами наших подальших досліджень. Механізм вислизання серця з-під вагусної стимуляції можна уявити так. Надмірна імпульсація через блукаючий нерв спричинила масове спустошення запасів ацетилхоліну в пресинаптичних нервових закінченнях. Звичайно, деяка кількість медіатора постійно поновлювалася шляхом його синтезу, але швидкість цього процесу має природне обмеження, зв'язане з активністю синтезуючих ферментів, надходженням холіну з позаклітинного простору й енергозабезпеченням. Тому, незважаючи на безперервне подразнення, інтенсивність брадикардії ставала все меншою, і врешті-решт після 40 с брадикардія встановилася на мінімальному рівні, коли частота ритму відрізнялася від попереднього 10-секундного інтервалу приблизно на 20 %. Ця брадикардія і є відображенням тієї мінімальної кількості ацетилхоліну, яка досягає холінорецепторів, хоча, зрозуміло, зміну чутливості останніх до медіатора ми також не скидаємо з рахунку [26].

У щурів з гіпертиреозом характер брадикардії у відповідь на електростимуляцію нерва мав характерні особливості: а) протягом перших 10 с подразнення інтенсивність брадикардії була значно меншою, ніж у контрольних тварин (при подразненні струмом напругою 5 В – у 2,22 рази, при подразненні струмом 10 В – у 3,02 рази); б) не спостерігалось раптового зменшення інтенсивності брадикардії протягом подальшого подразнення нерва; в) у тварин з 14-добовим тироксиновим токсикозом на останньому 10-секундному проміжку часу інтенсивність брадикардії була значно нижчою, ніж у контролі (при напрузі подразнюючого струму 5 В – в 1,48 рази, при напрузі 10 В – в 1,69 рази).

Отже, в цілому при експериментальному гіпертиреозі спостерігалось зниження негативно-хронотропних реакцій серця на інтенсивну вагусну стимуляцію. Нижча, порівняно з контролем, інтенсивність брадикардії на перших секундах подразнення свідчить, на нашу думку, про низький базовий рівень ацетилхоліну в пресинаптичних терміналях, а значить і низьку концентрацію його на рівні постсинаптичної мембрани. З цієї ж причини не характерною була фаза швидкої втрати брадикардії. Починаючи з 10-ї секунди від початку подразнення, зміни ритму були плавними, рівномірними. Той факт, що в кінці подразнення інтенсивність брадикардії у тварин з гіпертиреозом виявилася нижчою, ніж у контролі, підтверджує правильність припущення про швидке виснаження запасів ацетилхоліну в нервових закінченнях і неможливість адекватного його поповнення.

Зміни негативно-хронотропних ефектів у гіпертиреоїдних тварин проявляли залежність від ступеня насичення організму тироксином. З поглибленням стану гіпертиреозу ефективність електростимуляції блукаючого нерва неухильно зменшувалася. Цю залежність ми розцінюємо як доказ того, що зниження реакцій пов'язане саме з тироксиновим токсикозом.

Ефективність вагусної імпульсації залежить, звичайно, і від чутливості холінорецепторів до парасимпатичного медіатора. У дослідах із введенням ацетилхоліну в яремну вену нами встановлено, що при гіпертиреозі екзогенний ацетилхолін дає більш виражену брадикардію, ніж у контролі. На 14-у добу гіпертиреоїдизації інтенсивність її зросла на 77,3 %, а тривалість – на 58,0 %. Цей результат можна розцінювати як підвищення реактивності холінорецепторів кардіоміоцитів провідної системи. За умов гіпертиреозу воно має пристосовне значення. Підтримання на достатньому рівні вагусної імпульсації протидіє швидкому наростанню частоти синусового ритму й запобігає розвитку серцевої недостатності. Крім того, відомо, що ацетилхолін як тканинний гормон проявляє немедіаторну (трофічну) дію. Він регулює обмін

речовин у кардіоміоцитах і організовує їх діяльність в оптимальному режимі [2].

У наступних серіях дослідів нами було вивчено обмін ацетилхоліну в міокарді контрольних і гіпертиреоїдних щурів – вміст, синтез і гідроліз.

Як показали результати дослідів, розподіл ацетилхоліну в серці нерівномірний. При співставленні середніх величин виявилося, що у передсердях концентрація його на одиницю маси тканини у 4,2 рази вища, ніж у шлуночках. Ця нерівномірність цілком співставна з густотою розподілу холінергічних нервів у серці. Оскільки холінергічна іннервація зосереджена в передсердях, то й вміст ацетилхоліну тут найбільший. Головна функція його полягає в регуляції синусового ритму. Нижчий вміст ацетилхоліну у шлуночках відповідає зменшенню сітки холінергічних терміналей у цьому відділі серця. Таким чином, у здорових тварин паралельно зі зменшенням парасимпатичних волокон в напрямку від основи до верхівки серця має місце зменшення вмісту ацетилхоліну. З цього можна зробити такі висновки: а) роль парасимпатичного медіатора у регуляції діяльності різних відділів серця тим менша, чим далі вони розташовані від синоатріального вузла; б) із збільшенням відстані від синоатріального вузла змінюється функція ацетилхоліну: з одного боку, він все більше втрачає медіаторну функцію, а з другого боку – він все більше виступає як регулятор обміну у нервовій і м'язовій тканинах серця.

У щурів з тироксиновим токсикозом сталося зменшення вмісту ацетилхоліну в міокарді. Це зменшення не було рівномірним у передсердях і шлуночках серця. У передсердях на 5-у добу гіпертиреоїдизації спостерігалось навіть деяке збільшення ацетилхоліну. Цей факт добре пояснює результати дослідів V.Safa-Tisseront et al. [159, 160, 182], які на щурах з гострим 5-добовим І-тироксिनним токсикозом спостерігали підвищення парасимпатичного тону. Фазний характер змін вегетативної регуляції серця у тварин з гострим (до 5 діб) і хронічним (10-14 діб і більше) слід враховувати при аналізі наукової літератури та інтерпретації власних даних. Лише між 5-ю і 10-ю добами

експерименту вміст медіатора в передсердях достовірно зменшився – на 74,8 %, порівняно з контролем. У міокарді шлуночків відбувалося постійне зменшення ацетилхоліну, але ступінь його на 10-у добу експерименту виявився меншим – лише на 59,7 %, порівняно з контролем. На 14-у добу вміст ацетилхоліну у передсердях знову дещо зріс, в той час як у шлуночках продовжував знижуватися. Узагальнивши зміни ацетилхоліну у тиреотоксичному серці, можна стверджувати наступне: а) зменшення вмісту ацетилхоліну у передсердях було більш значним, ніж у шлуночках; б) деяке підвищення вмісту ацетилхоліну у передсердях на 5-у і 14-у доби безумовно свідчить про вмикання додаткових механізмів, спрямованих на активізацію синтезу медіатора і хоча б тимчасове забезпечення холінергічного контролю серця в умовах тироксिनного навантаження; разом з тим це вказує на більш надійну холінергічну регуляцію передсердь, порівняно із шлуночками; в) нерівномірність втрати ацетилхоліну різними відділами серця поглиблює функціональну неоднорідність міокарда, яка виникає внаслідок прямої дії надлишку тироксину на метаболізм кардіоміоцитів.

Збідніння серця на парасимпатичний медіатор ацетилхолін при гіпертиреозі тягне за собою низку наслідків, які ми розцінюємо як негативні.

Як уже було вказано вище, зменшення ацетилхоліну знецінює вагусну імпульсацію, що можна вважати головним механізмом переважання адренергічних впливів над холінергічними. Результатом цього буде швидкий розвиток синусової тахікардії.

Нерівномірність падіння вмісту медіатора в передсердях і шлуночках серця можна розглядати як сприяючий фактор появи інших тиреогенних аритмій. Їх основою вважають енергетичну, морфологічну і функціональну неоднорідність кардіоміоцитів провідної системи. Помітна втрата вагусного тону і приєднання медіаторної неоднорідності діє як ще один аритмогенний фактор [11, 197]. Симпатичні й парасимпатичні волокна підходять до кардіоміоцитів у безпосередній близькості одні від одних. Вони взаємодіють

між собою таким чином, що виділення ацетилхоліну на закінченнях парасимпатичних нервів гальмує виділення норадреналіну симпатичними нервами [60]. Цей гальмівний вплив значною мірою знімається за умов гіпертиреозу, коли втрачається фізіологічне вагусне домінування і складаються умови для появи аритмій, ініційованих через адренергічні механізми.

Важливо й те, що за умов дефіциту ацетилхоліну в міокарді ослаблюються трофічні впливи його на метаболізм кардіоміоцитів. Надлишок тиреоїдних гормонів і супутня симпатикотонія підвищують рівень обміну речовин і потребу в кисні. Ацетилхолін давно розглядається як киснезберігаючий фактор. Показано, що експериментальна ішемія міокарда супроводжується компенсаторним викидом додаткових порцій ацетилхоліну з нервових закінчень [192]. Ослаблення вагусного тону під час експериментальної ішемії сприяло розвитку фібриляції шлуночків [61], в той час як введення ацетилхоліну або неостигміну, який сприяє нагромадженню ендogenousного медіатора [18], справляє протекторний, тобто антиішемічний і антиаритмічний вплив. Доведено, що він реалізується шляхом активації протеїнкінази [147] і пригнічення аденілатциклазної активності через G-інгібіторний білок.

Пригнічення вагусного контролю серцевої діяльності при гіпертиреозі обмежує адаптаційні можливості міокарда. Ф.З.Меерсон и соавт. [60] виділили холінергічну регуляцію серця в окрему стрес-лімітуючу систему. Ними показано, що в процесі адаптації до помірних стресорних впливів відбувається поступове зростання тону блукаючих нервів. Це проявлялося порідшенням серцевого ритму, підвищенням порогу фібриляції і зниженням схильності серця до аритмій під час ішемії і реперфузії.

Для об'єктивної оцінки цього питання необхідно проаналізувати ті публікації, де ацетилхоліну відводиться роль стимулятора передсердних аритмій. Ці дані отримані в експериментальних умовах на ізольованому серці шляхом перфузії коронарних судин ацетилхоліном, нанесення його на тканину

передсердь або внутрішньосерцевого подразнення парасимпатичних волокон [40, 132, 212]. Відомо, що найпотужніший вагусний вплив здійснюється на “пейсмейкерний комплекс” синоатріального вузла, де найбільша густота парасимпатичних закінчень. На фоні гальмування номотопних водіїв ритму може проявлятися генераційна здатність латентних ектопічних клітин, які менш чутливі до ацетилхоліну й тому вислизають з-під вагусного контролю. Синхронізований ритм синоатріального вузла замінюється мультифокальними ритмами, які стають основою для виникнення передсердних екстрасистол і фібриляції передсердь внаслідок формування спіральної хвилі збудження за механізмом повторного входу або внаслідок фрагментації хвиль, що виникають в лівому передсерді й поширюються зліва направо, створюючи аритмогенний градієнт частот [253].

Ці дані можуть пояснити розвиток передсердних аритмій у певної категорії хворих, але їх не можна залучити до пояснення аритмій при гіпертиреозі. Оскільки вміст ацетилхоліну в міокарді при цьому стані зменшений, вони мають не вагусний, а симпатичний генез.

Наступним питанням, яке підлягало з'ясуванню, було встановити причину зниженого вмісту ацетилхоліну в міокарді гіпертиреоїдних тварин. Дефіцит ацетилхоліну може мати двояке походження – або внаслідок недостатнього синтезу його, або внаслідок надмірного гідролізу. У зв'язку з цим було досліджено активність синтезуючого ферменту холінацетилтрансферази і активність гідролізуючого ферменту – холінестерази.

На підставі отриманих результатів можна стверджувати, що змінами активності холінацетилтрансферази, головного ферменту синтезу ацетилхоліну, не можна повністю пояснити зниження вмісту медіатора при гіпертиреозі. У передсердях активність ферменту на 14-у добу гіпертиреоїдизації зменшилася всього на 14,7 %, в той час як вміст ацетилхоліну зменшився на 74,8 %. Якщо зниження активності ферменту і позначиться на синтезі ацетилхоліну, то всерівно цей вплив не можна вважати вирішальним.

Звертає на себе увагу практично тотожна динаміка змін ацетилхоліну й холінацетилтрансферази в процесі викликання 14-добового тироксинового токсикозу. В передсердях деяке збільшення вмісту медіатора на 5-у добу гіпертиреозу супроводжувалося таким же збільшенням активності холінацетилтрансферази. Рівномірне падіння вмісту ацетилхоліну в шлуночках поєднувалося з таким же рівномірним зниженням активності холінацетилтрансферази. Проте, на нашу думку, отримані результати більше вказують на паралелізм, ніж на взаємну обумовленість цих змін. Знайдене зниження активності холінацетилтрансферази може, звичайно, зіграти певну роль у зменшенні вмісту медіатора, але не настільки сильне, щоб його вважати головним лімітуючим фактором. Можна з певністю стверджувати, що при гіпертиреозі існують інші розлади, відповідальні за низький вміст медіатора в міокарді.

Ефективність вагусної імпульсації залежить від активності холінестерази в ділянці синапсів. Цей фермент виконує функцію своєрідного фільтра, який пропускає до постсинаптичної мембрани більшу або меншу кількість квантів ацетилхоліну. Розподіл активності холінестерази в серці здорових щурів в цілому відповідав розподілу ацетилхоліну й холінацетилтрансферази. Нерівномірність цього розподілу також зумовлена різною густиною парасимпатичних терміналей у передсердях і шлуночках.

У тварин з тироксиновим токсикозом спостерігалось гальмування активності ферменту як у передсердях, так і в шлуночках. Це гальмування прогресивно наростало з поглибленням стану гіпертиреозу. Його слід розцінювати як компенсаторну реакцію, спрямовану на економне витрачання ацетилхоліну, викинутого в синаптичну щілину. Одночасно це повинно сприяти збереженню запасів ацетилхоліну в нервових закінченнях.

У процесах синтезу ацетилхоліну й реалізації його медаторної дії беруть участь одно- і двовалентні іони. Пряме відношення до холінергічної регуляції серця мають іони магнію. Протягом останнього десятиліття інтерес до цього

іона знову різко зріс у зв'язку з його високою терапевтичною активністю при лікуванні серцево-судинних захворювань (“друге народження магнію” [15]). Зміни вмісту його у серці тварин з тироксиновим токсикозом ми будемо трактувати з позицій причетності його до обміну і дії ацетилхоліну.

У контрольних тварин вміст магнію в передсердях у 2,6 рази перевищував вміст його у шлуночках серця. З наростанням глибини тироксинового токсикозу вміст магнію поступово зменшувався і в передсердях, і в шлуночках. Статистичної достовірності це зменшення досягло між 5-ю і 10-ю добами експерименту. Втрата магнію передсердями і шлуночками відбувалася більш рівномірно. На 14-у добу гіпертиреозидизації у передсердях вміст магнію зменшився на 23,3 %, в шлуночках – на 18,3 %.

Головний наслідок магнієвого дефіциту при гіпертиреозі – поглиблення енергетичної недостатності. Вона виникає насамперед внаслідок прямого впливу тиреоїдних гормонів на метаболізм кардіоміоцитів. Надлишок тиреоїдних гормонів справляє потужний роз'єднувальний вплив на процеси транспорту електронів по дихальному ланцюжку й акумуляції енергії у формі макроергічних сполук. При цьому відбувається стимуляція дихального ланцюга зі збільшенням потреби в кисні і одночасне пригнічення фосфорилуючого ланцюга із сповільненням включення неорганічного фосфору в макроергічні сполуки. На діяльності серця дефіцит акумульованої енергії позначається особливо сильно, оскільки воно практично позбавлене запасів енергії.

За сучасними даними [46, 106], від магнію залежать всі головні етапи енергоутворення в міокарді. В цьому відношенні він поводить себе як антагоніст тиреоїдних гормонів. При дефіциті магнію посилюється роз'єднувальний ефект надлишку тиреоїдних гормонів на процеси окислення і фосфорилування, затримується естерифікація неорганічного фосфору. Недостатність енергії в тиреотоксичному серці буде розвиватися не тільки під прямою дією тиреоїдних гормонів, але й опосередковано – через брак іонів магнію.

Можна виділити декілька етапів синтезу і дії ацетилхоліну, які страждають за умов магнієвого і водночас енергетичного дефіциту [126]. По-перше, іони магнію необхідні для початкових етапів синтезу ацетилхоліну, зокрема для активації ацетил-КоА-синтетази, без якої неможливе ацетилювання холіну. По-друге, магній разом з кальцієм регулює кількість квантів медіатора, які викидаються з синапсом у синаптичну щілину. Відомо, що вивільненню ацетилхоліну під впливом нервового імпульсу передують розрив мембрани синапсом. Іони кальцію полегшують цей розрив, а іони магнію справляють протилежний вплив, тобто запобігають дегрануляції пресинаптичних везикул. При дефіциті магнію у гіпертиреозидних тварин складається своєрідне співвідношення між синтезом і витратою медіатора, а саме – сповільнення синтезу поєднується з полегшим викидом його у синаптичну щілину. Якщо перше безперечно є результатом енергетичного дефіциту, то друге можна розцінювати як компенсаторну реакцію, фізіологічний смисл якої – підтримати робочу концентрацію медіатора в синаптичній щілині навіть при його обмеженому синтезі. Ще однією мішенню, де іони магнію і кальцію проявляють себе як антагоністи по відношенню до холінергічних процесів, служать холінорецептори. Іони кальцію підвищують реакційну здатність холінорецепторів, іони магнію впливають протилежним чином. При дефіциті останніх дія ацетилхоліну повинна бути більш сильною. Результати наших дослідів із введенням екзогенного ацетилхоліну гіпертиреозидним тваринам погоджуються з таким твердженням.

Головний висновок, який випливає з усіх проведених досліджень, полягає в тому, що при гіпертиреозі пригнічується інтенсивність холінергічних впливів на серце. Ця вегетативна перебудова у поєднанні з прямою дією тиреоїдних гормонів на міокард переводить серце на неекономний режим функціонування, що клінічно проявляється у вигляді аритмій, дистрофічних уражень міокарда й серцевої недостатності. Тиреотоксичний синдром вимагає ґрунтовної передопераційної підготовки хворих із застосуванням антитиреоїдних

препаратів, β -адреноблокаторів, резерпіну та інших препаратів аж до глюкокортикоїдів. Проте, за даними Є.М.Борового і О.Є.Борової [12], у 25 % хворих комплексна передопераційна підготовка не спроможна усунути синусову аритмію і фібриляцію передсердь, що робить проблематичним успішне проведення тиреоїдектомії. Виходячи з результатів наших досліджень, логічно припустити, що для лікування хворих з тиреотоксикозом і передопераційної підготовки їх було б доцільно використати фармакологічні засоби, здатні посилити холінергічні процеси в серці. Нами апробовані в експериментальних умовах холін, метіонін і АТФ.

Премедіатор холін, введений парентерально або *per os*, інтенсивно включається в синтез ацетилхоліну в різних органах. Навіть у великих дозах холін позбавлений побічних токсичних ефектів, тому створення його надлишку в організмі не загрожує небезпечними наслідками. Внутрішньонейрональні резерви холіну практично відсутні, він повністю використовується для синтезу парасимпатичного медіатора. Залежність внутрішньоклітинного пулу холіну від концентрації його у позаклітинній рідині передбачає наявність ефективної системи утилізації холіну з позаклітинного простору. Ключову ланку цієї системи складає переносник з високою спорідненістю до холіну [126].

Синтез ацетилхоліну відбувається в цитоплазмі пресинаптичних закінчень, куди з тіла нейрона переміщується з аксональним током холінацетилтрансфераза [126]. Каталітичний центр її містить залишок гістидину, імідазольне кільце якого зв'язує холін, а комплекс, який утворився, взаємодіє з ацетил-КоА. Новоутворений медіатор депонується в синаптосомах у комплексі з білком везикуліном і АТФ. Холін, який необхідний для його синтезу, в основному надходить з їжею, а частково утворюється ендогенно з серину і метіоніну через етаноламін. Повторно використовується також той холін, який утворився в синаптичній щілині в результаті гідролізу медіатора ацетилхолінестеразою. Холін повертається в цитоплазму пресинаптичного

закінчення за участю механізму швидкого захвату. Перехід холіну через мембрану відбувається з затратою енергії.

Оскільки синтез ацетилхоліну проявляє залежність від вмісту премедіатора в позаклітинному просторі, ми зробили спробу стимулювати холінергічні процеси в серці шляхом створення штучного надлишку холіну. Дослідження мозкового метаболізму холіну в хворих з гостро вираженим дифузним токсичним зобом виявило зменшення загального вмісту його, порівняно із здоровими добровольцями [244]. Можна припускати наявність холінової недостатності і в нейронах інтрамуральних вузлів серця.

У контрольних тварин внутрішньоочеревинне введення холіну викликало добре виражену брадикардію, яка досягала максимуму протягом перших 15 хв після ін'єкції і тривала не менше, як 60 хв. Вона свідчить про те, що екзогенний холін активно включається в синтез медіатора, що й стало причиною негативно-хронотропного ефекту. Отримані результати свідчать про принципову можливість моделювання частоти серцевого ритму за допомогою премедіатора холіну.

У гіпертиреїдних тварин холін включався в синтез ацетилхоліну повільніше, ніж у контролі. На це вказувала менш виражена брадикардія, і найімовірнішою причиною цього був дефіцит енергії, характерний для гіпертиреозу. Можливо, деяке значення мало й те, що синтез додаткової кількості ацетилхоліну у гіпертиреїдних тварин відбувався на фоні нижчого базового вмісту, ніж у контролі. Проте, логічніше припустити, що введений у позаклітинне середовище холін за умов енергетичного дефіциту не цілком спроможний подолати мембрану нейрона і переміститися до місць синтезу ацетилхоліну. Висока енергозалежність механізму швидкого захвату холіну стає серйозним бар'єром для проникнення його в нервову терміналь.

У наступних серіях дослідів ми вдалися до комплексного застосування холіну й АТФ. Виявилось, що холін в умовах додаткового забезпечення організму макроергічними сполуками викликає більший негативно-

хронотропний ефект, ніж без АТФ. Наприклад, у контрольних тварин через 5 хв після введення холіну частота ритму зменшувалася на 16 %, а після введення холіну і АТФ – на 20,8 %. Ще більш помітна різниця в інтенсивності брадикардії через 15 хв – 22,0 і 39,6 %. Аналогічні результати були отримані й на гіпертиреоїдних тваринах. Вони підтверджують наше припущення, що головною перешкодою для синтезу ацетилхоліну в тиреотоксичному серці є енергетична недостатність і пов'язане з нею сповільнення утилізації холіну нейроном з позаклітинного простору.

Завданням наступних дослідів було довести, що створення штучного надлишку холіну справді призводить до синтезу додаткової кількості ацетилхоліну в серці. Серце брали на дослідження через 15 хв після введення холіну, тобто коли розвивалася максимальна брадикардія. І в контрольних, і в гіпертиреоїдних тваринах спостерігалось збільшення ацетилхоліну в міокарді, причому більш значне – у передсердях. У контрольних тварин вміст ацетилхоліну в передсердях зріс на 115,7 %, в шлуночках – на 98,7 %. Вміст ацетилхоліну в міокарді тварин з тироксиновим токсикозом змінювався аналогічно: у передсердях збільшення склало 72,5 %, у шлуночках – 58,6 %. Все ж синтез ацетилхоліну при гіпертиреозі відставав від синтезу його у здорових тварин.

Ці дані добре пояснюють різницю в інтенсивності брадикардії після ін'єкції холіну контрольним і гіпертиреоїдним щурам. Як було сказано вище, інтенсивність її у гіпертиреоїдних тварин була меншою, ніж у контролі. Навіть при надлишку позаклітинного холіну брадикардія не могла досягти рівня контролю через недостатній синтез самого медіатора.

У дослідах з холіноблокатором атропіном ми переконалися, що негативно-хронотропні ефекти холіну пов'язані саме з синтезом і дією додаткової кількості ацетилхоліну. На фоні одноразової атропінізації вони ставали значно слабшими, особливо в гіпертиреоїдних тварин, а максимальна брадикардія з'являлася пізніше. Тридобова атропінізація повністю усувала ефекти холіну.

Результати цих дослідів, як і пряме визначення ацетилхоліну в міокарді, вказують на те, що екзогенний холін при парентеральному введенні здатний підсилювати синтез ацетилхоліну в міокарді. Ці дані обґрунтовують доцільність клінічної перевірки холіну як стимулятора холінергічних процесів у серці при гіпертиреозі. У комплексі з традиційними лікувальними засобами його застосування може бути корисним при лікуванні й передопераційній підготовці хворих з тиреотоксикозом.

Водночас слід визнати, що при насиченні організму тиреоїдними гормонами спроможність холіну включатися в синтез ацетилхоліну нижча, ніж в контролі. Поєднане введення холіну і АТФ засвідчило, що енергетичний дефіцит має тут важливе, але не всеохоплююче значення. Брак енергії, який позначається, звичайно, на всіх етапах синтезу ацетилхоліну, блокує насамперед енергозалежну систему швидкої утилізації холіну з навколонеуронального простору. Тому навіть при достатній кількості загального холіну внутрішньоклітинний пул його може істотно відставати від синтетичних потреб, що й стане ключовим фактором обмеження синтезу парасимпатичного медіатора і ослаблення вагусної регуляції діяльності серця.

Як показали досліді з метіоніном, стимуляція синтезу ацетилхоліну в серці при гіпертиреозі можлива не тільки при парентеральному, але й при пероральному введенні сировинної речовини. Особливістю цих дослідів було те, що збільшення вмісту ацетилхоліну в міокарді спостерігалось в самих лише гіпертиреоїдних тварин з характерним для них базальним дефіцитом медіатора. У здорових тварин з достатнім запасом ацетилхоліну пероральне введення метіоніну не могло ініціювати синтез додаткової кількості медіатора, оскільки інтенсивне зв'язування його з рецептором само по собі гальмує процес синтезу. Метіонініндукований синтез медіатора виявився менш залежним від енергетичного забезпечення. Очевидно, метіонін легше проникає через мембрани нейронів в їх цитоплазму й сприяє внутрішньоклітинному нагромадженню холіну й ацетилхоліну, в той час як утилізація готового холіну

з позаклітинного простору вимагає значно більших енергетичних затрат. Хоч ацетилхолінстимулюючий ефект перорального введення метіоніну нижчий від парентерального застосування холіну, зате простота навантаження організму метіоніном робить цей спосіб регуляції холінергічних процесів доступнішим.

Таким чином, результати наших дослідів свідчать про принципову можливість управління серцевим ритмом за допомогою холіну й метіоніну в поєднанні і без поєднання з АТФ у тварин з експериментальним тироксиновим токсикозом. Отримані дані можуть бути використані для розробки методів лікування і комплексної передопераційної підготовки хворих з дифузним токсичним зобом, токсичною аденомою і багатовузловим токсичним зобом, які супроводжуються тиреотоксикозом.

Останніми роками предметом всебічного дослідження став оксид азоту [34, 92, 93, 124]. З'ясовано деякі механізми взаємодії його з ацетилхоліном на синаптичному та внутрішньоклітинному рівні. Зокрема, оксид азоту проявляє пресинаптичну дію [209-211]. Він полегшує передачу нервових імпульсів з блукаючого нерва на кардіоміоцити шляхом стимуляції викидання додаткових квантів ацетилхоліну із синапсом. Механізм пресинаптичної дії зводиться до активації пресинаптичних кальцієвих каналів, в результаті чого кальцій входить у синапсоми і збільшує вивільнення ацетилхоліну. Оксид азоту й ацетилхолін мають спільну точку прикладання у вигляді активації гуанілатциклази і підвищення рівня цГМФ у експериментальних тварин і людей [262]. Ацетилхолін належить до фізіологічних активаторів конститутивної NO-синтетази [31]. З'ясування біохімічних взаємовідносин між ацетилхоліном і оксидом азоту при гіпертиреозі може відкрити нові можливості корекції холінергічних процесів при даній патології.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення наукової задачі, що полягає у з'ясуванні особливостей холінергічної регуляції серця, обміну ацетилхоліну в міокарді й патогенетичних механізмів синусової тахікардії при експериментальному тироксиновому токсикозі. Отримані дані свідчать про доцільність використання при гіпертиреозі з метою попередження серцевих аритмій фармакологічних засобів, здатних підвищити активність парасимпатичного відділу вегетативної нервової системи. Розроблено й апробовано в експерименті методи корекції холінергічних процесів у серці тварин з тироксиновим токсикозом.

1. Стан гіпертиреозу характеризується перебудовою холінергічно-адренергічних взаємовідносин і зміщенням вегетативного балансу в бік симпатикотонії за рахунок одночасних різноспрямованих змін симпатичного й парасимпатичного відділів вегетативної нервової системи. Провідне значення у перебудові вегетативної регуляції серця при гіпертиреозі має ослаблення холінергічної імпульсації і втрата блукаючим нервом домінуючої ролі у формуванні серцевого ритму. Обмеження холінергічних регуляторних впливів ми вважаємо головним патогенетичним механізмом розвитку синусової тахікардії при гіпертиреозі.

2. Відновлення серцевого ритму й холінергічно-адренергічних взаємовідносин після відміни тироксину відбувається, перш за все, внаслідок швидкої нормалізації холінергічних механізмів регуляції, в той час як адренергічні зрушення відзначаються більшою стабільністю, через що в посттиреотоксичному періоді надмірні симпатичні впливи на серце зберігаються довший час.

3. При тироксиновому токсикозі знижується ефективність негативно-хронотропних реакцій серця на електричну стимуляцію блукаючого нерва, що свідчить про зниження базового рівня ацетилхоліну в нервових терміналях, які

формують синаптичні контакти з пейсмеркерними клітинами синоатріального вузла.

4. Затруднення реалізації регуляторних впливів блукаючого нерва на серцевий ритм в умовах гіпертиреозу супроводжується підвищенням чутливості М-холінорецепторів кардіоміоцитів провідної системи, що можна розцінювати як компенсаторну реакцію, спрямовану на забезпечення ефективного парасимпатичного контролю серця при обмеженні синтезу медіатора.

5. У тварин з експериментальним тироксиновим токсикозом зменшується вміст ацетилхоліну в передсердях і шлуночках серця, причому більш глибокі зміни відбуваються в міокарді передсердь. Нерівномірність зменшення ацетилхоліну в передсердях і шлуночках серця поглиблює функціональну неоднорідність провідної системи і сприяє появі аритмій.

6. При тироксиновому токсикозі зменшення вмісту ацетилхоліну в міокарді не супроводжується статистично значущим зниженням активності ключового ацетилхолінсинтезуючого ферменту холінацетилтрансферази, тому ці зміни не можна розглядати як головний фактор обмеження синтезу ацетилхоліну в тиреотоксичному серці. Холінестеразна активність міокарда при гіпертиреозі знижується, що має компенсаторний характер і сприяє збереженню запасів ацетилхоліну в синаптосомах.

7. Експериментальний тироксиновий токсикоз характеризується зменшенням вмісту магнію в міокарді передсердь і шлуночків, що поглиблює енергетичний дефіцит міокарда, зумовлений прямою дією надлишку тиреоїдних гормонів, і негативно позначається на синтезі ацетилхоліну й реалізації вагусних впливів на серце.

8. Холін при парентеральному введенні та метіонін при введенні per os стимулюють синтез ацетилхоліну в серці контрольних і гіпертиреоїдних тварин і підсилюють холінергічну ланку автономної регуляції серця, на що вказує збільшення вмісту медіатора в міокарді і зменшення частоти серцевого ритму.

Проте, за умов тироксинового токсикозу ступінь включення холіну в синтез медіатора нижчий, ніж у контрольних тварин, особливо у передсердях.

9. Холін і метіонін можуть бути використані як фармакологічні засоби стимуляції ацетилхоліну в міокарді і як метод управління синусовим ритмом в експериментальних умовах, особливо у поєднанні з АТФ.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Аарон-Маор И., Шейнфельд И. Всё, что известно о магнии // Межд. мед. ж. (Москва). – 1998. – № 1. – С. 74-77.
2. Абзалов Р.А., Нигматуллина Р.Р., Хурамшин И.Г. Содержание ацетилхолина и активность холинэстераз в тканях у крыс, развивающихся в условиях различных двигательных режимов // Бюлл. exper.биол. и мед. – 1997. – Т. 124, № 12. – С. 625-628.
3. Авраменко О.І., Сиваченко Т.П. Стан здоров'я населення після аварії на Чорнобильській АЕС (за даними Київської області) // Лік. справа. – 1993. – № 7. – С. 6-10.
4. Акмаев И.Г. Современные представления о взаимодействиях регулирующих систем: нервной, эндокринной и иммунной // Усп. физиол. наук. – 1996. – Т. 27, № 1. – С. 3-15.
5. Алипов Н.Н. Пейсмекерные клетки сердца: электрическая активность и влияние вегетативных нейромедиаторов // Усп. физиол. наук. – 1993. – Т. 24, № 2. – С. 37-70.
6. Анализ заболеваемости и распространённости эндокринной патологии среди населения Донецкой области / В.И.Агарков, Н.В.Гринь, Е.Н.Коваль, Т.Е.Михайличенко // Патогенетичні аспекти фармакотерапії ендокринних захворювань: Матеріали науково-практичної конференції, присвяченої 150-річчю з дня народження академіка В.Я.Данилевського (Харків, 6-7 лютого 2002 року). – Харків, 2002. – С. 17.
7. Ананикян П.П., Арутюнян Л.Л., Нанян С.М. Профилактика осложнений при оперативном лечении пациентов с заболеваниями щитовидной железы // Вестн. хир. им. Грекова. – 1990. – Т. 145, № 9. – С. 68-69.
8. Ангелов А.М. Влияние на различные дозы тироксин вверху активността на ацетилхолинестеразата в тъкани на морски свинчета. Мед.-биол. пробл. – 1976. – Т. 4. – С. 221-226.

9. Баевский Р.М., Кириллов О.И., Клецкин С.З. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе. – М.: Наука, 1984. – 221 с.
10. Батушкин В.В. Способ определения сбалансированности вегетативной нервной системы у больных с суправентрикулярными пароксизмальными тахикардиями // Укр. кардіол. ж. – 1995. – № 5. – С. 75-78.
11. Бесага Є.М. Механізми ініціації та підтримання пароксизмів фібриляції передсердь // Укр. кардіол. ж. – 1998. – № 11. – С.65-68.
12. Боровий Є.М., Борова О.Є. Нариси з історії хірургії зоба на Рівненщині. – Тернопіль: Укрмедкнига, 1999. – 39 с.
13. Боцюрко В.І. Проблеми йодного дефіциту на Прикарпатті // Ендокринологія. – 2001. – Т. 6, дод. – С. 34.
14. Бренер И.П. Состояние вегетативной нервной системы и нарушение сердечного ритма // Укр. кардіол. ж. – 1995. – № 5. – С. 70-74.
15. Верткин А.Л., Городецкий В.В. Применение магния в кардиологии // Кардиология. – 1997. – Т. 37, № 11. – С. 96-99.
16. Власова В.В., Евменова Т.Д., Удодиков А.В. Возрастно-биологические особенности распространенности и структуры хирургической патологии щитовидной железы у женщин // Современные аспекты хирургической эндокринологии: Материалы десятого (двенадцатого) Российского симпозиума по хирургической эндокринологии (Смоленск, 12-14 сентября 2002). – Смоленск, 2002. – С. 104.
17. Влияние препаратов магния на гемодинамику у больных ИБС / И.С.Святов, А.М.Шилов, М.В.Чубаров, М.В.Мельник // Росс. кардиол. ж. – 1999. – № 4, прил. – С. 147.
18. Влияние регуляторов периферических холинергических процессов на развитие ранних аритмий у крыс при ишемии миокарда / Н.А.Лосев, В.В.Елисеев, Н.С.Сапронов, И.Б.Крылова и соавт. // Пат. физиол. и экспер. терап. – 2002. – № 1. – С. 14-15.

19. Вовк В.І. Патоморфоз хірургічних захворювань щитовидної залози у Прикарпатті // Лік. справа. – 1993. – № 5-6. – С. 103-106.
20. Войно-Ясенецкая О.В., Бурлаченко В.П., Матюшина Н.М. Частота захворювань щитовидної залози у населення Одеської області в 1982-1998 гг. по даним Одеського обласного паталого-анатомічного бюро // Вісн. морської мед. – 1999. – № 3. – С. 179-181.
21. Воскобойников В.В. Диагностика, тактика и хирургическое лечение больных с многоузловым эутиреоидным зобом // Пробл. эндокринолог. – 2001. – Т. 47, № 2. – С. 5-12.
22. Вплив медикаментозної корекції на клінічні прояви екопатології щитовидної залози у дітей / Н.Р.Косцик, О.З.Гнатейко, Н.С.Лук'яненко, Г.С.Чайковська // Бук. мед. вісн. – 2000. – Т. 4, № 1-2. – С. 64-66.
23. Выяснение механизма модуляции быстрых калиевых каналов нейрональной мембраны внутриклеточными ионами магния / В.И.Ильин, Е.А.Вульфийус, Н.А.Лозовая, И.В.Крафтс // Биол. мембраны. – 1991. – Т. 8, № 11. – С. 1133.
24. Гельфанд М., Редферн К.С. Скрининговые обследования для выявления заболеваний щитовидной железы. Часть I. Обзор литературы // Межд. ж. мед. практики. – 1999. – № 10. – С. 35.
25. Герасимов Г.А. Всеобщее йодирование пищевой поваренной соли для профилактики йоддефицитных заболеваний: преимущества значительно превышают риск // Пробл. эндокринолог. – 2001. – Т. 47, № 3. – С. 22-24.
26. Гиниатуллин Р.А., Магазаник Л.Г. Играет ли физиологическую роль десинситизация холинорецепторов в нервно-мышечном синапсе? // Росс. физиол. ж. им. И.М. Сеченова. – 1998. – Т. 84, № 1-2. – С. 3-7.
27. Гиниатуллин Р.А., Хазипов Р.Н., Оранская Т.И. Неквантовая секреция медиатора как фактор, определяющий последствия ингибирования

- ацетилхолинэстеразы // Бюлл. exper. биол. и мед. – 1992. – Т. 114, № 7. – С. 6-8.
28. Гольбер Л.М. Кандрор В.И. Тиреотоксическое сердце. – М.: Медицина, 1972. – 344 с.
29. Горбанев Е.А., Иванова Т.Н., Сучкова Е.Н. Случай сочетания бактериального эндокардита с диффузной токсической струмой // Клини. мед. – 1990. – Т. 68, № 4. – С. 118-119.
30. Действие ацетилхолина на окисление субстратов в митохондриях сердца / Дгаб Мрван, Н.М.Долиба, М.Н.Конерэшова, И.В.Шостаковская // Укр. биохим. ж. – 1991. – Т. 63, № 4. – С. 68-74.
31. Деякі результати масового обстеження дітей Ріпкинського району Чернігівської області на стан щитовидної залози / В.В.Марков, А.Д.Чорнобров, В.М.Рудиченко, Л.Б.Здоровець і співавт. // Лік. справа. – 1992. – № 1. – С. 38-40.
32. Диагностика и хирургическое лечение диффузного токсического зоба / П.С.Ветшев, М.И.Балаболкин, Н.А.Петунина, Л.В.Трухина. – Хирургия. – 1999. – № 11. – С. 51-56.
33. Досвід хірургічного лікування хворих із патологією щитоподібної залози в ендемічному регіоні / В.Шідловский, І.Дейкало, Ю.Мацюк, І.Чепіль і співавт. // Вісн. наук. досл. – 2001. – № 4. – С. 42.
34. Дослідження ролі ендотелій залежних факторів у реалізації кардіогенних рефлексів за нормальних і патологічних умов / О.О.Мойбенко, В.Б.Павлюченко, В.В.Даценко, М.Я.Юзьків і співавт. // Фізіол. ж. – 2000. – Т. 46, № 2. – С. 19-33.
35. Жаринов О.И. Современные методы математического анализа ритма сердца // Кардиология. – 1992. – Т. 32, № 3. – С. 50-52.
36. Заболевания щитовидной железы в Крыму и экологическая ситуация / О.Ф.Безруков, Е.В.Евстафьева, В.О.Безруков, Е.К.Литовченко // Эндокринология. – 2001. – Т. 6, дод. – С. 15.

37. Зефирова Т.Л., Святова Н.В. Возрастные особенности вагусной регуляции хронотропной функции сердца десимпатизированных и интактных крыс // Бюлл. exper. биол. и мед. – 1997. – Т. 123, № 6. – С. 703-705.
38. Зефіров А.Л., Шакір'янова Д.М. Дія екзогенного ацетилхоліну на калієві струми рухового нервового закінчення жаби // Нейрофізіологія. – 1992. – Т. 24, № 6. – С. 678-683.
39. Изучение триггерных событий вызывающих мерцание передсердий вагусной природы в сердце собаки *in situ* / А.В.Зайцев, Л.В.Розенштраух, О.Ф.Шарифов, А.Ю.Калядин и соавт. // Кардиология. – 1994. – Т. 34, № 11. – С. 47-57.
40. Изучение хронотопографии возбуждения на начальной стадии холинергического мерцания передсердий в интактном сердце собаки / О.Ф.Шарифов, Л.В.Розенштраух, А.В.Зайцев, А.Ю.Калядин и соавт. // Кардиология. – 1997. – № 4. – С. 43-71.
41. Инфаркт миокарда у больных диффузным токсическим зобом / Сельми Халифа, В.М.Березов, А.П.Пекуш, И.С.Гусев // Врач. дело. – 1990. – № 5. – С. 52-54.
42. Йодний дефіцит і стан щитовидної залози у дітей північних регіонів Київської області, що постраждали внаслідок Чорнобильської аварії / М.Д.Тронько, В.І.Кравченко, В.І.Турчин, Еро Суоніо і співавт. // Ендокринологія. – 1999. – Т. 4, № 1. – С. 4-11.
43. Камитов Ф.Х., Рохматуллин И.Т., Субхангулов З.М. Динамика эндемического зоба у детей и подростков южного Урала // Пробл. эндокринол. – 1992. – Т. 38, № 4. – С. 26.
44. Караченцев Ю.І. Захворюваність на зоб у районах йод дефіциту і радіоактивного забруднення // Вісн. наук. досл. 2001. – № 4. – С. 5-6.
45. Кардиоваскулярные пробы при некоторых видах патологии / А.Б.Данилов, В.Ю.Окнин, Р.К.Садеков, Г.Р.Табеева и соавт. // Ж. невропатол. и психиатр. им. С.С.Корсакова. – 1991. – Т. 91, вып. 5. – С. 22-24.

46. Карчевски Я. Магний и тяжёлые металлы // Вестн. АМН СССР. – 1991. – № 2. – С. 16-19.
47. Колодийчук Е.В., Макушкина Е.Н., Арушанян Э.Б. Показатели кардиоинтервалограммы у крыс в зависимости от пола и фазы эстрального цикла // Физиол. ж. СССР им. И.М.Сеченова. – 1991. – Т. 77, № 11. – С. 60-63.
48. Коломиец В.В., Боброва Е.В. Физиологические механизмы регуляции метаболизма магния // Укр. кардіол. ж. – 1998. – № 4. – С. 54-58.
49. Костенко Т.П. Состояние тиреоидной системы у детей, рождённых от отцов-ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС // Эндокринологія. – 2001. – Т. 6, дод. – С. 150.
50. Косцик Н.Р. Екологічні аспекти та діагностика тиреопатій у дітей // Вісн. наук. досл. – 2000. – № 3. – С. 11-13.
51. Котова Т.А., Лившиц Г.Я. О поражении миокарда при гипер- и гипотиреозе // Пробл. эндокринолог. – 1992. – Т. 38, № 1. – С. 24-27.
52. Лазебник Л.Б., Дроздова С.Л. Коррекция магниевого дефицита при сердечно-сосудистой патологии // Кардиология. – 1997. – Т. 37, № 5. – С. 103-104.
53. Лебедева Е.А. Лечение тиреотоксикоза анаприлином и мерказолилом // Сов. мед. – 1991. – № 4. – С. 70-71.
54. Литвиненко А.Ф., Лисянская С.М. Патогенез и лечение нарушений сердечного ритма при тиреотоксикозе // Врач. дело. – 1989. – № 1. – С. 22-27.
55. Лузина И.Г., Суплотова Л.А., Осадченко Г.А. Эндемический зоб на крайнем севере Западной Сибири // Клин. мед. – 1998. – Т. 76, № 1. – С. 38-39.
56. Лушников Е.Ф. Десятилетие после Чернобыля: последствия аварии и актуальные проблемы радиационной патологии // Арх. патол. – 1997. – Т. 59, № 4. – С. 42-46.

57. Лящук П.М. Дифференциальная диагностика диффузного токсического зоба и нейроциркуляторной дистонии // Лік. справа. – 1992. – № 1. – С. 92-94.
58. Марков Х.М. О биорегуляторной системе 1-аргинин – окись азота // Пат. физиол. и exper. терап. – 1996. – № 1. – С. 34-39.
59. Марцевич С.Ю. Бета-адреноблокаторы: современные подходы к применению // Тер. арх. – 2002. – № 1. – С. 67-70.
60. Меерсон Ф.З., Кузнецов В.И. Увеличение тонуса блуждающего нерва при адаптации к непрерывному стрессорному воздействию и ограничение сердечных аритмий // Бюлл. exper. биол. и мед. – 1990. – Т. 109, № 5. – С. 423-425.
61. Механизм вагусной модуляции летальных аритмий, вызванных окклюзией коронарной артерии у кошек / Л.В.Розенштраух, П.Данило, С.Ф. Стайнберг, В.Рыбин и соавт. // Кардиология. – 1994. – Т. 34, № 10. – С. 28.
62. Музаффаров Д.У. Сродство М-холиномиметиков к М-холинорецепторам различных тканей // Exper. и клин. фармакол. – 2000. – Т. 63, № 1. – С. 24-29.
63. Нікітіна О.В. Патоморфоз захворювань щитовидної залози у Придніпровському промисловому регіоні // Мед. перспективи. – 1998. – Т. 3, № 1. – С. 15-17.
64. Общие тенденции патоморфоза хирургических заболеваний щитовидной железы после Чернобыльской катастрофы / Н.В.Гульчий, И.Л.Аветисьян, А.П.Степаненко, А.П.Демидюк и соавт. // Лік. справа. – 1998. – № 1. – С. 27-31.
65. Одинокова В.А., Мравян С.Р. Катехоламины и тиреотоксикоз // Сов. мед. – 1991. – № 2. – С. 36-41.

66. Окнин В.Ю., Внотченко С.Л., Садеков Р.К. Сравнительный анализ состояния вегетативной нервной системы у больных тиреотоксикозом и с вегетативными кризами // Тер. арх. – 1994. – Т. 66, № 10. – С. 29-32.
67. Олійник В.А. Сучасні проблеми тиреоїдології в Україні // Ендокринологія. – 2001. – Т. 6, дод. – С. 216.
68. Осадчий О.Е., Покровский В.М. Сравнительный анализ динамики хроно- и дромotropного вагусного влияния при раздражении блуждающего нерва кошек одиночным залпом импульсов // Кардиология. – 1998. – Т. 38, № 10. – С. 53-61.
69. Осадчий О.Е., Покровский В.М. Динамика хронотропного влияния блуждающего нерва при блокаде различных типов М-холинорецепторов // Бюлл. exper. биол. и мед. – 1999. – Т. 127, № 3. – С. 252-255.
70. Осипова Э.А. Активность холинэстераз в нейронах интрамуральных ганглиев сердца при экспериментальном тиреотоксикозе // Пробл. эндокринолог. – 1974. – Т. 20, № 5. – с. 51-54.
71. Осокина И.В., Манчук В.Т. Состояние зобной эндемии в Республике Тыва // Пробл. эндокринолог. – 1999. – Т. 45, № 4. – С. 24-27.
72. Оцінка тяжкості йодної недостатності в Українських Карпатах / В.І.Паньків, І.Й.Сидорчук, В.А.Маслянюк, О.К.Руснак і співавт. // Ендокринологія. – 2001. – Т. 6, дод. – С. 226.
73. Очередыко О.М., Процек О.Г. Епідеміологічне дослідження моделей поширення хвороб ендокринної системи серед жителів села за різних екологічних умов // Лік. справа. – 2000. – № 7-8. – С. 15-18.
74. Павлович Е.Р. Количественный анализ тканевого состава синоаурикулярной и атриовентрикулярной областей ваготомированного сердца крысы // Кардиология. – 1997. – Т. 37, № 10. – С. 52-56.
75. Павловский М.П., Рудницкая А.Ю., Вовк В.И. Цитопатоморфоз щитовидной железы // Вестн. АМН СССР. – 1990. – № 2. – С. 48-51.

76. Пархисенко Ю.А., Богданов А.Н., Удовиченко С.В. Электроимпульсная терапия в комплексном лечении больных с тиреотоксическим зобом, осложненным мерцательной аритмией // Хирургия. – 2001. – № 9. – С. 12-14.
77. Патология щитовидной железы в зонах воздействия неблагоприятных экологических факторов / Т.П.Лебедева, Е.В.Веретина, А.П.Климченков, С.А.Пащевский и соавт. // Современные аспекты хирургической эндокринологии: Материалы десятого (двенадцатого) Российского симпозиума по хирургической эндокринологии (Смоленск, 12-14 сентября 2002). – Смоленск, 2002. – С. 232-233.
78. Патологія щитоподібної залози у Львівській області / Ю.М.Вендзилович, М.С.Хрупович, А.Я.Величко, Ю.С.Єрін і співавт. // Ендокринологія. – 2001. – Т. 6, дод. – С. 47.
79. Петунина Н.А., Балаболкин М.И. Диагностика и лечение диффузного токсического зоба // Тер. арх. – 1997. – Т. 69, № 10. – С. 12-17.
80. Погорелов А.Г. Ноздрачев А.Д. Один из механизмов ускользания сердца из-под тормозного влияния блуждающего нерва // Физиол. ж. СССР им. И.М. Сеченова. – 1990. – Т. 76, № 1. – С. 71-79.
81. Покровский В.М. Осадчий О.Е. Динамика структуры вагусного влияния на ритм сердца при воздействиях, направленных на изменение действующей концентрации ацетилхолина // Бюлл. exper. биол. и мед. – 1992. – Т. 114, № 12. – С. 570-573.
82. Поляков И.В., Соколова Н.С. Практическое пособие по медицинской статистике. – Л.: Медицина, 1975. – 151 с.
83. Порівняльний аналіз захворювання щитоподібної залози у міського населення Криму, оперованого в період 1990-1999рр. / О.Ф.Безруков, І.І.Руднева, В.П.Фесенко, В.О.Безруков і співавт. // Вісн. наук. досл. – 2001. – № 4. – С. 7-11.

84. Потемкин В.В. Диффузный токсический зоб у пожилых // Росс. мед. ж. – 2001. – № 3. – С. 35-37.
85. Поширеність патології щитоподібної залози серед населення ендемічних і радіаційно забруднених районів Рівненської області / Я.О.Маслій, А.Й.Гурський, М.О.Панасюк, В.М.Баюн // Вісн. наук. досл. – 2001. – № 4. – С. 12-13.
86. Прокопенко И.Е., Головкин Н.Г., Горелик О.Б. Хирургическое лечение заболеваний щитовидной железы // Клини. хир. – 1987. – № 12. – С. 46-47.
87. Пушкина Н.Н., Климкина Н.В. Биохимические методы исследования. – М.: Наука, 1963. – 223 с.
88. Регуляция и контроль функции щитовидной железы // Ж. практ. лікаря. – 2002. – № 4. – С. 72-74.
89. Родинський О., Владимірова А. Особливості впливу l-тироксину в наростаючих дозах на стан функціональної активності серця білих щурів // Міжнародний конгрес студентів і молодих вчених “Клініко-морфологічні аспекти серцево-судинної системи”: Тези доповідей. – Дніпропетровськ, 2000. – С. 16-17.
90. Родинський О.Г., Іванова О.І. Особливості біоелектричної активності нервово-м’язової системи за умов експериментального гіпертиреозу в стані гострої гіпоксії // Мед. перспективи. – 2002. – Т. 7, № 1. – С. 29-33.
91. Роль блокады отдельных подтипов М-холинорецепторов в возникновении тахикардии у крыс / А.Б.Космачев, А.В.Лычаков, Ю.А.Саункина и соавт. // Экспер. и клин. фармакол. – 1997. – Т. 60, № 5. – С. 44-46.
92. Роль ендотелію та біологічно-активних речовин ендотеліального походження в регуляції кровообігу і діяльності серця / О.О.Мойбенко, В.Ф.Сагач, Л.М.Шаповал, А.І.Соловйов і співавт. // Фізіол. ж. – 1997. – Т. 43, № 1-2. – С. 3-19.
93. Роль оксида азота и кислородных свободных радикалов в патогенезе артериальной гипертензии / Е.Б.Манухина, Н.П.Лямина,

- П.В.Долотовская, С.Ю.Машина и соавт. // Кардиология. – 2002. – Т. 42, № 11. – С. 73-84.
94. Рябыкина Г.В., Соболев А.В. Анализ вариабельности ритма сердца // Кардиология. – 1998. – Т. 36, № 10. – С. 87-97.
95. Санджорджи М. Применение сульфата магния при тахикардии типа “Пируэт” (Torsade de Pointes) и других гиперкинетических желудочковых аритмиях // Кардиология. – 1992. – Т. 32, № 6. – С. 109-110.
96. Сас Л.М. Взаємовідносини між холінергічною і адренергічною регуляцією серця при гіпертиреозі // Історія та сучасні досягнення фізіології в Україні: Матеріали наукової конференції фізіологів України, присвяченої 160-річчю Національного медичного університету. – К., 2001. – С. 115-116.
97. Сас Л.М. Зміни вмісту ацетилхоліну в міокарді щурів з експериментальним тироксиновим токсикозом // Мед. хім. – 2002. – Т. 4, № 2. – С. 47-49.
98. Сас Л.М. Синтез, вміст та гідроліз ацетилхоліну в серці щурів з тироксиновим токсикозом // 6-й Міжнародний конгрес студентів і молодих учених: Матеріали конгресу. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2002. – С. 244.
99. Сас Л.М. Синтез та гідроліз ацетилхоліну в міокарді щурів з тироксиновим токсикозом // Мед. хім. – 2002. – Т. 4, № 4. – С. 44-47.
100. Сас Л.М. Холінергічно-адренергічна регуляція серцевого ритму в динаміці розвитку тироксинового токсикозу // Вісн. наук. досл. – 2002. – № 2. – С. 119-121.
101. Сас Л.М. Зміни чутливості серця до ендogenousого і екзогенного ацетилхоліну при експериментальному гіпертиреозі // Матеріали 77-ої підсумкової наукової конференції студентів і молодих вчених. – Чернівці, 2003. – Вип. 4. – С. 71.
102. Сас Л.М. Механізм негативно-хронотропної дії холіну у контрольних і гіпертиреодних щурів // Вісн. наук. досл. – 2003. – № 2. – С. 104-106.

103. Сас Л.М. Роль дефіциту магнію в ослабленні холінергічного контролю серця при гіпертиреозі // 7-й Міжнародний медичний конгрес студентів і молодих учених: Матеріали конгресу. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2003. – С. 210.
104. Сас Л.М. Стимуляція холінергічних процесів у серці гіпертиреоїних щурів за допомогою метіоніну // Сучасні проблеми клінічної і теоретичної медицини: Матеріали ІІ республіканської науково-практичної конференції студентів і молодих вчених (Суми, 23-25 квітня). – Суми, 2003. – С. 18-19.
105. Сас Л.М. Файфура В.В. Активація холінергічних процесів у серці гіпертиреоїдних щурів за допомогою холіну і аденозинтрифосфату // Бук. мед. вісн. – 2003. – Т. 7, № 1. – С. 201-204.
106. Святков І.С., Шилов А.М. Магній – природний антагоніст кальція // Клин. мед. – 1996. – Т. 74, № 3. – С. 54-56.
107. Селивоненко В.Г., Заика І.В. Функціональне состояние щитовидной железы и тиреотропная функция у больных хронической ишемической болезнью сердца с нарушениями его ритма // Лік. справа. – 1998. – № 1. – С. 81-83.
108. Селивоненко С.В. Спектральный анализ сердечного ритма как показатель вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы // Тер. арх. – 2002. – № 1. – С. 59-61.
109. Селятицкая В.Г., Пальчикова Н.А., Одинцов С.В. Функціональне состояние щитовидной железы у крыс, получавших повышенные количества йода с питьевой водой // Пробл. эндокринолог. – 1994. – Т. 40, № 6. – С. 50-53.
110. Сердиченко Л.Н., Китораго Н.Ф. Заболевания щитовидной железы у жителей юга Украины // Эндокринологія. – 2001. – Т. 6, дод. – С. 271.
111. Синтез фосфокреатина в митохондриях гипертиреоидного миокарда крысы / Э.К.Сеппет, А.Й.Кадая, А.П.Калликорм, В.А.Сакс // Биохимия. – 1990. – Т. 55, вып. 6. – С. 1081-1087.

112. Соболев В.И., Лапенко Н.Т. Природа гиперметаболизма и тахикардии при адаптации к холоду и экспериментальном гипертиреозе // Физиол. ж. – 1990. – Т. 36, № 4. – С. 22-28.
113. Состояние здоровья детей и подростков Белоруссии, подвергшихся радиационному воздействию в результате аварии на ЧАЭС / Л.Н.Астахова, Е.П.Демидчик, Е.В.Давыдова, А.Н.Аринчин и соавт. // Вестн. АМН СССР. – 1991. – № 11. – С. 25-27.
114. Состояние щитовидной железы у детей и подростков в различных районах республики Грузия / Д.С.Метревели, К.Р.Микадзе, М.О.Гвахария, М.Т.Цховребашвили и соавт. // Пробл. эндокринолог. – 1992. – Т. 38, № 4. – С. 25-26.
115. Спасов А.А., Оробинская Т.А., Смирнова Л.А. Соли Mg в физиологии и патологии: возможности их применения в медицине // Усп. физиол. наук. – 1997. – Т. 28, № 2. – С. 79-94.
116. Стан щитоподібної залози у дітей Івано-Франківської області, що проживають у гірських йоддефіцитних районах / І.Г.Бабенко, Л.Д.Непорадна, Н.В.Скрипник, Н.В.Чорна і співавт. // Ендокринологія. – 2001. – Т. 6, дод. – С. 9.
117. Стукс М.Ю. Магний и кардиоваскулярная патология // Кардиология. – 1996. – Т. 36, № 4. – С. 74-76.
118. Субклеточные основы нарушения сократительной способности сердца при I-тироксिनном токсикозе / Н.В.Карсанов, Н.О.Мелашвили, З.Г.Хугашвили, Л.Д.Мамулашвили и соавт. // Кардиология. – 1990. – Т. 30, № 2. – С. 81-87.
119. Сычик С.И., Стожаров А.Н., Воронежский Б.К. Функциональное состояние тиреоидной системы детей, облученных внутриутробно в результате Чернобыльской катастрофы // Пробл. эндокринолог. – 1999. – Т. 45, № 1. – С. 26-29.

120. Терещенко И.В., Голдырева Т.П., Кандакова Е.А. Вегетативные нарушения при эндемическом зобе // Клини. мед. – 2002. – № 3. – С. 52-58.
121. Тимченко А.М. Динаміка розповсюдженості тиреопатології серед населення // Патогенетичні аспекти фармакотерапії ендокринних захворювань: Матеріали науково-практичної конференції, присвяченої 150-річчю з дня народження академіка В.Я. Данилевського (Харків, 6-7 лютого, 2002 року). – Харків, 2002. – С. 112-113.
122. Тиреоїдна функція у дітей Закарпатської області в умовах йодної недостатності / З.Й.Фабрі, Й.І.Пічкач, М.М.Кишко, М.Л.Габор і співавт. // Ендокринологія. – 2001. – Т. 6, дод. – С. 311.
123. Титов В.Н. Диагностическое значение определения магния сыворотки крови // Клини. лабор. диагн. – 1995. – № 2. – С. 3-7.
124. Ткаченко М.М. Оксид азоту та судинна регуляція // Ж. АМН України. – 1997. – Т. 3, № 2. – С. 241-254.
125. Тришкин С.В., Кузнецов В.А., Винницкая К.Б. Оценка активности холинацетилтрансферазы в тканях сердца // Вопр. мед. хим. – 1993. – Т. 39, № 1. – С. 25-29.
126. Тучек С. Синтез ацетилхолина в нейронах. – М.: Мир, 1981. – 284 с.
127. Уровень тиреотропного гормона у новорожденных в условиях зобной эндемии и радиационного загрязнения среды / Э.П.Касаткина, Д.Е.Шплин, В.П.Федотов, Т.М.Белослудцева // Пробл. эндокринолог. – 1997. – Т. 43, № 5. – С. 8-12.
128. Файфура В.В., Сас Л.М. Стимуляція синтезу ацетилхоліну в серці за допомогою премедіатора холіну // Пленум Наукового товариства патологіологів України (Одеса, 19-21 вересня 2002 р.). – Фізіологічний ж. – 2002. – Т. 48, № 4. – С. 89-90.
129. Фролов А.И., Червонопиская Е.М., Семикопная Т.В. Токсическая аденома щитовидной железы, осложненная фибрилляцией передсердий и

желудочковыми нарушениями ритма (особенности диагностики и лечения)
// Укр. кардіол. ж. – 1996. – № 5-6. – С. 119-120.

130. Фролькис В.В. Вержиковская Н.В. Изменение механизмов нейрогуморальной регуляции сердца под влиянием тиреоидного гормона у животных разного возраста // Пробл. эндокринолог. – 1970 – Т. 16, № 4. – С. 89-95.
131. Функциональное состояние миокарда у больных с заболеваниями щитовидной железы / Т.А.Зыкова, Т.А.Щекотова, В.М.Голубева, А.А.Панин и соавт. // Клин. мед. – 1996. – Т. 74, № 6. – С. 42-44.
132. Функция пейсмекера, синоатриальное проведение и аритмии в изолированном правом предсердии собаки при действии низких концентраций ацетилхолина / Р.Б.Шусслер, Д.Е.Хенд, Б.И.Бромберг, А.В.Зайцев и соавт. // Кардиология. – 1996. – Т. 36, № 6. – С. 58-71.
133. Центральная гемодинамика и чувствительность барорефлекса у больных тиреотоксикозом при терапии анаприлином / Я.В.Благосклонная, А.П.Карпов, Е.Н.Остроухова, А.А.Пушкарев и соавт. // Кровообращение. – 1990. – Т. 23, № 2. – С. 49-50.
134. Чабан Т.І. Сучасні методи дослідження вегетативної нервової системи при серцевій недостатності // Укр. кардіол. ж. – 1998. – № 4. – С. 59-63.
135. Частота захворювань щитоподібної залози у Карпатському регіоні / А.О.Вацеба, В.М.Гаврилюк, Л.В.Попович, В.І.Паньків і співавт. // Ендокринологія. – 2001. – Т. 6, дод. – С. 45.
136. Шварева Н.В. Особенности функционирования эндокринной системы у коренных жителей Северо-Востока СССР. Сообщение I. Тиреоидный статус // Физиол. человека. – 1991. – Т. 17, № 3. – С. 105-109.
137. Шевченко И.Т., Богатов О.П., Хрипта Ф.П. Элементы вариационной статистики для медиков. – К.: Здоров'я, 1970. – 107 с.
138. Шевченко С.И., Сивожелезов А.В. Диффузный токсический зоб // Межд. мед. ж. (Харьков). – 1997. – Т. 3, № 3. – С. 20-23.

139. Шидловский П.Р. Динамика общей заболеваемости населения Беларуси до и после аварии на Чернобыльской АЭС (1985-1989 гг.) // Врач. дело. – 1992. – № 2. – С. 20-22.
140. Шустов С.Б., Яковлев В.А., Яковлев В.В. Особенности гемодинамики при нарушениях функции щитовидной железы // Клин. мед. – 2000. – № 8. – С. 61-65.
141. Электрофизиологический анализ функции потоотделительных волокон при различных заболеваниях / В.Ю.Окнин, А.Б.Данилов, С.И.Посохов, Г.Р. Табеева и соавт. // Ж. невропатол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. – 1991. – Т. 91. № 5. – С. 24-27.
142. Эндемический зоб у детей Красноярского края / В.Н.Савельева, Т.Е.Таранушенко, Т.А.Зайцева, Е.В.Гуськова // Пробл. эндокринол. – 1992. – Т. 38, № 4. – С. 24.
143. Явелов И.С. Внутривенная инфузия магния при остром инфаркте миокарда // Кардиология. – 1996. – Т. 36, № 10. – С. 79-82.
144. Яковлев В.В. Поражение миокарда при тиреотоксикозе // Росс. кардиол. ж. – 1999. – № 4, прил. – С. 186.
145. Ярошенко В.И., Голунов А.И. Выявляемость тиреоидной патологии при скрининговом обследовании населения в Херсонской области // Пробл. эндокринол. – 1994. – Т. 40, № 4. – С. 13-14.
146. A case of paroxysmal ventricular tachycardia during pregnancy / T.Kinugawa, Y.Fujimoto, H.Miyakoda, K.Ogino et al. // Jpn. Circ. J. – 1989. – V. 53, № 7. – P. 807-812.
147. Acetylcholine leads to free radical production dependent on K(ATP) channels, G(i) proteins, phosphatidylinositol 3-kinase and tyrosine kinase / O.Oldenburg, Q.Qin, A.R.Sharma, M. V. Cohen et al. // Cardiovasc Res. – 2002. – V. 55, № 3. – P. 544-552.
148. Acetylcholine levels, choline acetyltransferase and acetylcholinesterase molecular forms during thyroxine-induced cardiac hypertrophy / C.Nyquist-

- Battie, K.E.Hagler, L.Windberg, J.V.Thottassery // *Neurochem. Int.* 1993. – V. 22, № 2. – P. 143-151.
149. Acetylcholine release in human heart atrium: influence of muscarinic autoreceptors, diabetes, and age / V.Oberhauser, E.Schwertfeger, T.Rutz, F.Beyersdorf et al. // *Circulation.* – 2001. – V. 103, № 12. – P. 1638-1643.
150. +Afs-Effects of chronic subclinical hyperthyroidism from levothyroxine on cardiac morphology and function +AFO / B.Biondi, S.Fazio, E.A.Palmieri, R.Tremalaterra et al. // *Cardiologia.* – 1999. – V. 44, № 5. – P. 443-449.
151. Alpha 2-adrenergic activity is normal in patients with thyroid disease / G.Del Rio, G.Zizzo, P.Marrama, M.G.Venneri et al. // *Clin. Endocrinol.* – 1994. – V. 40, № 2. – P. 235-239.
152. Altered cardiovascular responses in mice lacking the M(1) muscarinic acetylcholine receptor / S.N.Hardouin, K.N.Richmond, A.Zimmerman, S.E.Hamilton et al.// *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2002. – V. 301, № 1. – P. 129-137.
153. Amiodarone-induced thyroid dysfunction and ventricular tachyarrhythmias during long-term therapy in Japan / T.Shiga, M.Wacaumi, N.Matsuda, M.Shoda et al. // *Jpn. Circ. J.* – 2001. – V. 65, № 11. – P. 958-960.
154. Amiodarone-induced thyrotoxicosis type 2: a case report and review of the literature / C.A.Benbassat, S.Mechlis-Frish, M.Cohen, I.Blum // *Am. J. Med. Sci.* – 2000. – V. 320, № 4. – P. 288-291.
155. Assessment of cardiac vagal activity in patients with hyperthyroidism / M.V.Pitzalis, F.Mastropasqua, F.Massari, A.Ciampolillo et al. // *Int. J. Cardiol.* – 1998. – V. 64, № 2 – P. 145-151.
156. Atrial fibrillation. Cause and time of onset / E.Davidson, I.Weinberger, Z.Rotenberg, J.Fuchs et al. // *Arch. Intern. Med.* – 1989. – V. 149, № 2. – P. 457-459.

157. Atrial flutter: an uncommon pediatric manifestation of hyperthyroidism / W.A.Suarez, G.F.Van Hare, I.D.Wexler, J.E.Arnold // *Pediatrics*. – 1997. – V. 100, № 2. – P. 11.
158. Atrial tachyarrhythmias induced by acetylcholine in tilapia (*Oreochromis sp.*) isolated atria / T.C.Lin, Z.Y.Hou, H.W.Liu, H.S.Wu et al. // *Clin. Exp. Pharmacol.* – 2000. – V. 27, № 5-6. – P. 330-338.
159. Autonomic contribution to the blood pressure and heart rate variability changes in early experimental hyperthyroidism / V.Saffa-Tisseront, P.Ponchon, J.Blanc, J.L.Elghozi // *Arch. Mal. Coeur. Vaiss.* – 1998. – V. 91, № 8. – P. 1003-1007.
160. Autonomic contribution to the blood pressure and heart rate variability changes in early experimental hyperthyroidism / V.Safa-Tisseront, P.Ponchon, D.Laude, J.L.Elghozi // *J. Hypertens.* – 1998. – V. 16, № 12.2. – P. 1989-1992.
161. Barczynski M. Tabor S. Thor P. Evaluation of autonomic nervous system function with heart rate variability analysis in patients with hyperthyroidism and during euthyroidism after pharmacologic and surgical treatment // *Folia Med. Cracov.* – 1997. – V. 38, № 3-4. – P. 27-35.
162. Barczynski M., Thor P. Reversible autonomic dysfunction in hyperthyroid patients affects gastric myoelectrical activity and emptying // *Clin. Auton. Res.* – 2001. – V. 11, № 4. – P. 243-249.
163. Bard J., Kunkel M.T., Peralta E.G. Single channel studies of inward rectifier potassium channel regulation by muscarinic acetylcholine receptors // *J. Gen. Physiol.* 2000. – V. 116, № 5. – P. 645-652.
164. Barrou Z., Kiffel C., Lidy C. Dysthyroidism in elderly patients. Clinical characteristics // *Presse Med.* – 2001. – V. 30, № 39-40.1. – P. 1939-1943.
165. Basset A., Blanc J., Elghozi J.L. Contribution of the renin-angiotensin system to blood pressure variability in hyperthyroid rats // *Arch. Mal.Coeur. Vaiss.* – 2000. – V. 93, № 8. – P. 905-910.

166. Bilder G.E., Hess M.E. Studies of the negative chronotropic response to vagal stimulation in hyperthyroid rats // *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. – 1973. – V. 185, № 3. – P. 468-478.
167. Bowman M.L., Bergmann M., Smith J.F. Intrapartum labetalol for the treatment of maternal and fetal thyrotoxicosis // *Thyroid*. – 1998. – V. 8, № 9. – P. 795-796.
168. Burger A.G., Philippe J. Thyroid emergencies // *Baillieres Clin. Endocrinol. Metab.* – 1992. – V. 6, № 1. – P. 77-93.
169. Burmeister L.A. Flores A. Subclinical thyrotoxicosis and the heart // *Thyroid*. – 2002. – V. 12, № 6. – P. 495-499
170. Calcium, magnesium, and zinc status in experimental hyperthyroidism / G.Simsec, G.Andican, E.Unal, H.Hatemi // *Biol. Trace. Elem. Res.* – 1997. – V. 57, № 2. – P. 131-137.
171. Calcium, magnesium, and zinc status in experimental hyperthyroidism / G.Simsec, G.Andican, E.Unal, H.Hatemi et al. // *Clin. Endocrinol.* – 2001. – V. 55, № 1. – P. 27-32.
172. Cardiac effect of thyrotoxicosis in acromegaly / P.Marzullo, A.Cuocolo, D.Ferone, R.Pivonello et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2000. – V. 85, № 4. – P. 1426-1432.
173. Cardiac hypertrophy as a result of long-term thyrotoxic therapy and thyrotoxicosis / G.W.Ching, J.A.Franklyn, T.J.Stallard, J.Daykin et al. // *Heart*. – 1996. – V. 75, № 4. – P. 363-368.
174. Cardiovascular effects of hyperthyroidism and their treatment / E.Tielens, T.J.Visser, G.Hennemann, A.Berghout // *Net. Tijdschr. Geneesk.* – 2002. – V. 146, № 19. – P. 890- 893.
175. Cardiovascular haemodynamics and cardiac autonomic control in patients with subclinical and overt hyperthyroidism / M.Petretta, D.Bonaduce, L.Spinelli, M.L.Vicario et al. // *Eur. J. Endocrinol.* – 2001. – V. 145, № 6. – P. 691-696.

176. Cattaneo F. Type II amiodarone-induced thyrotoxicosis and concomitant papillary cancer of the thyroid // *Eur. J. Endocrinol.* – 2000. – V. 143, № 6. – P. 823-824.
177. Chandramouli B.V., Kotler M.N. Atrial fibrillation: drug therapies for ventricular rate control and restoration of sinus rhythm // *Geriatrics.* – 1998. – V. 53, № 6. – P. 46-48.
178. Changes in adenylyl cyclase isoforms as a mechanism for thyroid hormone modulation of cardiac beta-adrenergic receptor responsiveness / K.Ojamaa, I.Klein, A.Sabet, S.F.Steinberg // *Metabolism.* – 2000. – V. 49, № 2. – P. 275-279.
179. Chatap G., Giraud K., Vincent J.P. Atrial fibrillation in the elderly: facts and management // *Drugs Aging.* – 2002. – V. 19, № 11. – P. 819-846.
180. Clinical review 142: cardiac dysrhythmias and thyroid dysfunction: the hidden menace? / F.Osman, M.D.Gammage, M.C.Sheppard, J.A.Franklyn // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2002. – V. 87, № 3. – P. 963-967.
181. Cobbe S.M., Royal Infirmary, U.K.Glasgow. Using the right drug. A treatment algorithm for atrial fibrillation // *Eur. Heart J.* – 1997. – V. 18, suppl. C. – C. 33-39.
182. Contribution of the autonomic nervous system to blood pressure and heart rate variability changes in early experimental hyperthyroidism / V.Safa-Tisseront, P.Ponchon, D.Laude, J.L.Elghozi // *Eur. J. Pharmacol.* – 1998. – V. 352, № 2-3. – P. 247-255.
183. Cooper D.S. Subclinical thyroid disease: a clinician's perspective // *Ann. Intern. Med.* – 1998. – V. 129. – P. 135-138.
184. Dalen J.E. Atrial fibrillation: reducing stroke risk with low-dose anticoagulation // *Geriatrics.* – 1994. – V. 49, № 5. – P. 24-26.
185. Depressed respiratory sinus arrhythmia: additional evidence for impairment of vagal activity in human hyperthyroidism / B.C.Maciél, J.Gallo Junior,

- J.A.Marin-Neto, L.M.Zanini-Maciel // *Braz. J. Med. Biol. Res.* – 1990. – V. 23, № 2. – P. 195-197.
186. Dhein S., van Koppen C.J., Brodde O.E. Muscarinic receptors in the mammalian heart // *Pharmacol. Res.* – 2001. – V. 44, № 3. – P. 161-182.
187. Dilated thyrotoxic cardiomyopathy / R.Fiorilli, G.Del Prete, M.L.Fasano, I.Sacco // *Ital. Heart. J.* – 2000. – V. 1, № 7. – P. 931-934.
188. Dillmann W.H. Diabetes and thyroid-hormone-induced changes in cardiac function and their molecular basis // *Annu. Rev. Med.* – 1989. – №. 40. – P. 373-394.
189. Dunn J.T., Semigran M.J., Delange F. The prevention and management of iodine-induced hyperthyroidism // *Thyroid.* – 1998. – V. 8, № 1. – P. 101-106.
190. Echocardiographic studies on the relationship between atrial fibrillation and atrial enlargement in patients with hyperthyroidism of Graves' disease / T.Iwasaki, M.Naka, K.Hiramatsu, T.Yamada et al. // *Cardiology.* – 1989. – V. 76, № 1. – P. 10-17.
191. Effect of bisoprolol on heart rate variability in patients with hyperthyroidism / T.Mudrikova, V.Jurcova, A.Tocarcikova, V.Gonsorcikova et al. // *Vnitr. Lek.* – 2000. – V. 46, № 2. – P. 87-91.
192. Effects of brief ischaemia on myocardial acetylcholine and noradrenaline levels in anaesthetized cats / T.Kawada, T.Yamazaki, T.Akiyama, H.Mori // *Auton. Neurosci.* – 2002. – V. 95, № 1-2. – P. 37-42.
193. Effects of hyperthyroidism on vascular contractile and relaxation responses / R.M.McAllister, V.D.Grossenburg, M.D.Delp, M.H.Laughlin // *Am. J. Physiol.* – 1998. V. 274, № 5.1. – P. 946-953.
194. Effect of isoproterenol on coronary blood flow and signal transduction responses in thyroxin – treated rabbit hearts / E.Rodriguez, H.R.Weiss, M.Gonzalez, J.Tse // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 1993. – V. 25, № 8. – P. 939-947.

195. Effects of thyroid hormone on catecholamine and its metabolite concentrations in rat cardiac muscle and cerebral cortex / T.Mano, H.Sakamoto, K.Fujita, M.Makino et al. // *Thyroid*. – 1998. – V. 8, № 4. – P. 353-358.
196. Effects of thyroid hormone on the calcium current and isoprenaline-induced background current in rabbit ventricular myocytes / J.Han, C.Leem, I.So, E.Kim et al. // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 1994. – V. 26, № 7. – P. 925-935.
197. Emdin M., Pratali L., Iervasi G. Abolished vagal tone associated with thyrotoxicosis triggers Prinzmetal variant angina and paroxysmal atrial fibrillation // *Ann. Intern. Med.* – 2000. – V. 132, № 8. – P. 679.
198. Excess triiodothyronine as a risk factor of coronary events / A.Peters, M.Ehlers, B.Blank, D.Exler et al. // *Arch. Intern. Med.* – 2000. – V. 160, № 13. – P. 1993-1999.
199. Expression of multiple subtypes of muscarinic receptors and cellular distribution in the human heart / H. Wang, H.Han, L.Zhang, H.Shi et al. // *Mol. Pharmacol.* – 2001. – V. 59, № 5. – P. 1029-1036.
200. Foetal and neonatal thyroid disorders / G.Radetti, A.Zavallone, L.Gentili, P.Beck-Peccoz et al. // *Minerva Pediatr.* – 2002. – V. 54, № 5. – P. 383-400.
201. Foley C.M., McAllister R.M., Hasser E.M. Thyroid status influences baroreflex function and autonomic contributions to pressure and heart rate // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2001. – V. 280, № 5. – P. 2061-2068.
202. Fox R.R., Peterson M.E., Broussard J.D. Electrocardiographic and radiographic changes in cats with hyperthyroidism: comparison of populations evaluated during 1992-1993 vs. 1979-1982 // *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* – 1999. – V. 35, № 1. – P. 27-31.
203. Gajek J., Zieba I., Zysko D. Studies on the relationship between beta-adrenergic receptor density on cell wall lymphocytes, total serum-catecholamine level and heart rate in patients with hyperthyroidism // *Pol. Merkuriusz. Lek.* – 2000. – V. 9, № 50. – P. 541-543.

204. Goldman L.E., Sahlas D.J., Sami M. A case of thyrotoxicosis and reversible systolic cardiac dysfunction // *Can. J. Cardiol.* – 1999. – V. 15, № 7. – P. 811-814.
205. G proteins, beta-adrenoreceptors and beta-adrenergic responsiveness in immature and adult rat ventricular myocardium: influence of neonatal hypo- and hyperthyroidism / J.Novotny, L.Bourova, O.Malkova, P.Svoboda et al. // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 1999. – V. 31, № 4. – P. 761-772.
206. Haemodynamic changes following treatment of subclinical and overt hyperthyroidism / J.Faber, N.Wiinberg, S.Schifter, J.Mehlsten // *Eur. J. Endocrinol.* – 2001. – V. 145, № 4. – P. 391-396.
207. Heart and thyroid / M.Klein, V.Pascal, V.Aubert, G.Weryha et al. // *Ann. Endocrinol.* – 1995. – V. 56, № 5. – P. 473-486.
208. Heart rate variability in two models of cardiac hypertrophy in rats in relation to the new molecular phenotype / F.Carre, P.Maison-Blanche, L.Ollivier, P.Mansier et al. // *Am. J. Physiol.* – 1994. – V. 266, № 5.2. – H. 1872-1878.
209. Herring N., Danson E.J., Paterson D.J. Cholinergic control of heart rate by nitric oxide is site specific // *News. Physiol. Sci.* – 2002. – № 17. – P. 202-206.
210. Herring N., Paterson D.J. Nitric oxide-cGMP pathway facilitates acetylcholine release and bradycardia during vagal nerve stimulation in the guinea-pig in vitro // *J. Physiol.* 2001. – V. 1, № 535.2. – P. 507-518.
211. Herring N., Zaman J.A., Paterson D.J. Natriuretic peptides like NO facilitate cardiac vagal neurotransmission and bradycardia via a cGMP pathway // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* – 2001. – V. 281, № 6. – H. 2318-2327.
212. Hirose M. Carlson M.D. Laurita K.R. Cellular mechanisms of vagally mediated atrial tachyarrhythmia in isolated arterially perfused canine right atria // *J.Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2002. – V. 13, № 9. – P. 918-926.
213. Hrcnciar J. Thyrotoxic heart disease. Part II – aspects of treatment of thyrotoxicosis with cardiac involvement // *Vnitr. Lek.* – 2002. – V. 48, № 2. – P. 137-141.

214. Hsieh D.J., Liao C.F. Zebrafish M(2) muscarinic acetylcholine receptor: cloning, pharmacological characterization, expression patterns and roles in embryonic bradycardia // *Br. J. Pharmacol.* – 2002. – V. 137, № 6. – P. 782-792.
215. Hyperthyroidism and the management of atrial fibrillation / T.Shimizu, S.Koide, J.Y.Noh, K.Sugino et al. // *Thyroid.* – 2002. – V. 12, № 6. – P. 489-493.
216. Hyperthyroidism is associated with lengthening of ventricular repolarization / R.M. Colzani, M. Emdin, F. Conforti, C. Passino et al. // *Clin. Endocrinol.* – 2001. – V. 55, № 1. – P. 27-32.
217. Impaired parasympathetic heart rate control in mice with a reduction of functional G protein betagamma-subunits / J.Gehrmann, M.Meister, C.T.Maguire, D.C.Martins et al. // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2002. – V. 282, № 2. – H. 445-456.
218. Isolated fetal tachycardia, a diagnostic event of Basedow's disease. Apropos of a case / H.J.Philippe, M.Perdu, S.Couderc, P.Blanc et al. // *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod.* – 1994. – V. 23, № 4. – P. 432-434.
219. Is there a place for the late cardioversion of atrial fibrillation? A long-term follow-up study of patients with post thyrotoxic atrial fibrillation / H.Nakazawa, D.A.Lythall, J.Noh, N.Ishikawa et al. // *Eur. Heart. J.* – 2000. – V. 21, № 4. – P. 327-333.
220. Kahaly G.I., Nieswandt J., Mohr-Kahaly S. Cardiac risks of hyperthyroidism in the elderly // *Thyroid.* – 1998. – V. 8, № 12. – P. 1165-1169.
221. Kaufmann R., Kiencke S. Atrial fibrillation treated with amiodarone // *Schweiz. Rundsch. Med. Prax.* – 1999. – V. 88, № 50. – S. 2077-2080.
222. Kelley R.E. Rationals for antithrombotic therapy in atrial fibrillation // *Neurol. Clin.* – 1992. – V. 10, № 1. – P. 233-249.
223. Kolawole B. A., Balogun M.O. Thyrotoxicosis and the heart review of the literature // *Niger. J. Med.* – 2001. – V. 10, № 2. – P. 50-54.

224. Kuntscherova J. The influence of choline on the acetylcholine content in tissues of albino rats // *Physiologia bohemoslovenica*. – 1972. – V. 21, № 1. – P. 92-93.
225. Left-to-right gradient of atrial frequencies during acute atrial fibrillation in the isolated sheep heart / M.Mansour, R.Mandapati, O.Berenfeld, J.Chen et al. // *Circulation*. – 2001. – V. 103, № 21. – P. 2631-2636.
226. Lerch M., Meier C., Staub J.J. Is there a need for treatment in subclinical hypo- and hyperthyroidism? // *Ther. Umsch.* – 1999. – V. 56, № 7. – P. 369-373.
227. Liggett S.B., Shan S.D., Cryer P.E. Increased fat and skeletal muscle beta-adrenergic receptors but unaltered metabolic and hemodynamic sensitivity to epinephrine in vivo in experimental human thyrotoxicosis // *J. Clin. Invest.* – 1989. – V. 83, № 3. – P. 803-809.
228. Levy S. Atrial fibrillation, the arrhythmia of the elderly, causes and associated conditions // *Anadolu. Kardiyol. Derg.* – 2002, – V. 2, № 1. – P. 55-60.
229. Luderitz B. Atrial fibrillation and atrial flutter: pathophysiology and pathogenesis // *Z. Kardiol.* – 1994. – V. 83, suppl. 5. – P. 1-7
230. Magnesium metabolism in hyperthyroidism / T.Disashi, T.Iwaoka, J.Inoue, S.Naomi // *Endocr. J.* – 1996. – V. 43, № 4. – P. 397-402.
231. Manoukian M.A., Foote J.A., Crapo L.M. Clinical and metabolic features of thyrotox paralysis in 24 episodes // *Arch. Intern. Med.* – 1999. – V. 159, № 6. – P. 601-606.
232. McMorrow M.E. The elderly and thyrotoxicosis // *AACN. Clin. Issues. Crit. Care Nurs.* – 1992. – V. 3, № 1. – P. 114-119.
233. Mintz G., Pizzarello R., Klein I. Enhanced left ventricular diastolic function in hyperthyroidism: noninvasive assessment and response to treatment // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1991. – V. 73, № 1. – P. 146-150.
234. Mooradian A.D. Chehade J.M., Kim J. Age-related changes in thyroid hormone effects on glucose transporter isoforma of rat heart // *Life Sci.* – 1999. – V. 65, № 10. – P. 981-989.

235. Morphological and membrane characteristics of spider and spindle cell isolated from rabbit sinus node / J.Wu, R.B.Schuessler, M.D.Rodefeld, J.E.Saffitz et al. // Heart Circ. Physiol. – 2001. – V. 280, № 3. – H. 1232-1240.
236. Murray L.A., Peterson M.E. Iodate treatment of hyperthyroidism in cats // J. Am. Vet. Med. Assoc. – 1997. – V. 211, № 1. – P. 63-67.
237. Nagatsu T. Molecular mechanisms of neurotransmission // Rinsho Shinkeigaku. – 2000. – V. 40, № 12. – P. 1185-1188.
238. Novelli G.D. Methods for determination of coenzyme A // Methods of Biochemical Analysis. – 1958. – V. 2. – P. 189-213.
239. Popovici D., Hertoghe J. Cardiothyreosis // Rev. roum. Endocrinol. – 1991. – V. 29, № 3-4. – P. 119-136.
240. Power spectral analysis of heart rate in hyperthyroidism / V.Cacciatori, F.Bellavere, A.Pezzarossa, A.Dellera // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1996. – V. 81, № 8. – P. 2828-2835.
241. Power spectral analysis of variations in heart rate in patients with hyperthyroidism or hypothyroidism / T.Inukai, K.Takanashi, H.Kobayashi, Y.Fujiwara // Horm. Metab. Res. – 1998. – V. 30, № 8. – P. 531-535.
242. Reasner C.A., Isley W.L. Thyrotoxicosis in the critically ill / Crit. Care Clin. – 1991. – V. 7, № 1. – P. 57-74.
243. Recurrent fetal thyrotoxicosis in a woman with Graves' disease: case report / M.K.Ting, B.R.Hsu, Y.Y.Huang, J.D.Lin et al. // Chang. Keng. J. Hsueh Tsa Chin. – 1999. – V. 22, № 3. – P. 492-497.
244. Reduced myo-inositol and total choline measured with cerebral MRS in acute thyrotoxic Greves' disease / T.V. Elberling, E.R. Danielsen, A.K. Rasmussen, U. Feldt-Rasmussen et al. // Neurology. – 2003. – V. 60, № 1. – P. 142-145.
245. Reversible complete heart block in Graves' disease / A.H.Zargar, M.I.Bashir, A.I.Wani, B.A.Laway et al. // J. Assoc. Physicians. India. – 1999. – V. 47, № 11. – P. 1120-1121.

246. Reversible dilated cardiomyopathy and hyperthyroidism / V.M.Rodriguez Blanco, V.Barriales Alvarez, E.Segovia Martinez, C.Moris de la Tassa et al. // *Rev. Esp. Cardiol.* – 1996. – V. 49, № 10. – P. 770-772.
247. Reversible pulmonary hypertension in neonatal Graves' disease / D.O'Donovan, C.McMahon, C.Costigan, P.Oslizlok et al. // *Ir. Med. J.* – 1997. – V. 90, № 4. – P. 147-148.
248. Right ventricular heart failure in hyperthyroidism / R.Raddino, T.Scarabelli, R.Ferrari, C.Portera et al. // *Minerva Cardioangiol.* – 2001. – V. 49, № 5. – P. 335-341.
249. Role of nitric oxide in the reperfusion induced injury in hyperthyroid rat hearts / P.Masullo, P. Venditti, C.Agnisola, S.Di Meo // *ree Radic. Res.* – 2000. – V. 35, № 5. – P. 411-421.
250. Sauviat M.P. Muscarinic modulation of cardiac activity // *J. Soc. Biol.* – 1999. – V. 193, № 6. – P. 469-480.
251. Schilling J.S. Hyperthyroidism: diagnosis and management of Greves' disease // *Nurse Pract.* – 1997. – V. 22, № 6. – P. 72.
252. Shenoy R., Klein I., Ojamaa K. Differential regulation of SR calcium transporters by thyroid hormone in rat atria and ventricles // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2001. – V. 281, № 4. – H. 690-696.
253. Short-term hyperthyroidism has no effect on leptin levels in man / C.S.Mantzoros, H.N.Rosen, S.L.Greenspan, J.S.Flier et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1997. – V. 82, № 2. – P. 497-499.
254. Short-term variability of blood pressure and heart rate in hyperthyroidism / A.Girard, F.C.Hugues, C.Jeunne, J.L.Elghozi // *Clin. Auton. Res.* – 1998. – V. 8, № 3. – P. 181-186.
255. Singer Y., Shvartzman P. Second degree atrioventricular block in Graves' disease // *Horefuah.* – 1999. – V. 136, № 1. – P. 28-29.
256. Sinus node function in hyperthyroid patients / R.Valcavi, C.Menozzi, E.Roti, M.Zini et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1992. – V. 75, № 1. – P. 239-242.

257. Spontaneous arrhythmias in various models of cardiac hypertrophy and senescence of rats / F.Carre, Y.Lessard, P.Coumel, L.Ollivier et al. // *Cardiovasc. Res.* – 1992. – V. 26, № 7. – P. 698-705.
258. Swann A.C. Thyroid hormone and norepinephrine: effects on alpha-2, beta, and reuptake sites in cerebral cortex and heart // *J. Neural. Transm.* – 1988. – V. 71, № 3. – P. 195-205.
259. Sympathovagal imbalance in hyperthyroidism / J.Burggraaf, J.H.Tulen, S.Lalezari, R.C.Schoemaker et al. // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2001. – V. 281, № 1. – E. 190-195.
260. The cardiac manifestations in hyperthyroidism. The surgical implications / M.P.Diaconescu, V.Strat, M.Chifan, D.Niculescu et al. // *Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi.* – 1993. – V. 97, № 1. – P. 405-410.
261. The effects of aniodarone on the thyroid / E.Martino, L.Bartalena, F.Bogazzi, L.E.Braverman // *Endocr. Rev.* – 2001. – V. 22, № 2. – P. 240-254.
262. The influences of NO and Ach on cGMP levels in two patient populations / Z.Jiang, Y.Lei, K.Gu, J.Xianghua et al. // *J. Extra Corpor. Technol.* – 2001. – V. 33, № 1. – P. 23-26.
263. The relationship between maternal serum thyroid-stimulating immunoglobulin and fetal and neonatal thyrotoxicosis / D.Peleg, S.Cada, A.Peleg, M.Ben- Ami // *Obstet. Gynecol.* – 2002. – V. 99, № 6. – P. 1040-1043.
264. The role of the autonomic nervous system on malfunction of gastric motor and myoelectric activity in patients with hyperthyroidism / M.Barczynski, P.J.Thor, M.Slowiaczek, A.Pitala // *Folia Med. Cracow.* – 2000. – V. 41, № 3-4. – P. 87-112.
265. The thyroid and the heart / R.Polikar, A.G.Burger, U.Scherrer, P.Nicod // *Circulation.* – 1993. – V. 87, № 5. – P. 1435-1441.
266. Thyroid status affects the rat cardiac beta-adrenoreceptor system transiently and time-dependently / J.Swaveling, H.D.Batink, K.Taguchi, J. de Jong et al. // *J. Auton. Pharmacol.* – 1998. – V. 18, № 1. – P. 1-11.

267. Thyroid storm presenting as jaundice and complete heart block / S.C.Ho, P.H.Eng, Z.P.Ding, A.C.Fok et al. // *Ann. Acad. Med. Singapore*. – 1998. – V. 27, № 5. – P. 748-751.
268. Thyrotoxicosis with heart block / F.Osman, J.Ayuk, J.Dale, J.A.Franklyn et al. // *J. R. Soc. Med.* – 2001. – V. 94, № 7. – P. 346-348.
269. Toft P., Botker H.E. Hyperthyroidism and heart disease. Is thyrotoxic cardiomyopathy a disease entity? // *Ugeskr. Laeger*. – 1993. – V. 155, № 18. – P. 1354-1357.
270. Tuček S. The distribution of choline acetylase in the cardiac auricles of rats, rabbits, cats and guinea-pigs // *Physiologia bohemoslovenica*. – 1964. – V. 13, fasc. 1. – P. 39-47.
271. Type 2 iodothyronin deiodinase transgene expression in the mouse heart cause cardiac-specific thyrotoxicosis / J. Pachucki, J. Hopkins, R.Peeters, H.Tu, S.D.Carvalho et al. // *Endocrinology*. – 2001. – V. 142, № 1. – P. 13-20.
272. Vagal control of heart rate is modulated by extracellular potassium / E.C.Sears, P.Noble, D.Noble, J.D.Paterson // *J. Auton Nerv. Syst.* – 1999. – V. 77, № 2-3. – P. 164-171.
273. Venditti P., De Leo T., Di Meo S. Vitamin E administration attenuates the tri-iodothyronineinduced modification of heart electrical activity in the rat // *J. Exp. Biol.* – 1997. – V. 200, № 5. – P. 909-910.
274. Vlase H., Lungu G., Vlase L. Cardiac disturbances in thyrotoxicosis: diagnosis, incidence, clinical features and management // *Endocrinologie*. – 1991. – V. 29, № 3-4. – P. 155-160.
275. Vlk J., Tuček S., Habermann V. Distribution of acetylcholine and cholinesterase in the heart of white rats // *Nature*. – 1961. – V. 189, № 4768. – P. 923-924.
276. Weiss R.J. Unexplained weight loss in an elderly patient. Delayed diagnosis of thyrotoxicosis // *Postgrad. Med.* – 1989. – V. 86, № 6. – P. 177-178.
277. Weissel M. Hyperthyroidism and heart // *Wien Klin. Wochenschr.* – 2001. – V. 113, № 5-6. – P. 157-161.

278. Wilson B.E., Hamilton E.C. Significant reversal of thyrotoxicosis – associated dilated cardiomyopathy with induction of the euthyroid state // *J. Endocrinol. Invest.* – 1996. – V. 19, № 1. – P. 54-58.
279. Wilson B.E., Newmark S.R. Thyrotoxicosis-induced congestive heart failure in an urban hospital // *Am. J. Med. Sci.* – 1994. – V. 308, № 6. – P. 344-348.
280. Woeber K.A. Thyrotoxicosis and the heart // *N. Engl. J. Med.* – 1992. – V. 327, № 2. – P. 94-98.
281. Wong P.S., Hee F.L., Lip G.G. Atrial fibrillation and the thyroid (letter; comment) // *Heart.* – 1997. – V. 78, № 6. – P. 623-624.
282. Yamada M. The role of muscarinic K(+) channels in the negative chronotropic effect of a muscarinic agonist // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2002. – V. 300, № 2. – P. 681-687.
283. Yu Y.H., Bilezikian J.P. Tachycardia-induced cardiomyopathy secondary to thyrotoxicosis: a young man with previously unrecognized Graves' disease // *Thyroid.* – 2000. – V. 10, № 10. – P. 923-927.
284. Yusoff K., Khalid B.A. Conduction abnormalities in thyrotoxicosis: a report of three cases // *Ann. Acad. Med. Singapore.* – 1993. – V. 22, № 6. – P. 937.

