

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНИЙ ВИЩИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД
“ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
імені І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО”**

На правах рукопису

ЧАРНОШ СОФІЯ МИХАЙЛІВНА

УДК 616.12-008.1-02:616.441-008.64-092]-092.9

**ЗМІНИ ХОЛІНЕРГІЧНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ СЕРЦЕВОГО РИТМУ ПРИ
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ГІПОТИРЕОЗІ У СТАТЕВОНЕЗРІЛИХ
ЩУРІВ ТА ЇХ ПАТОФІЗІОЛОГІЧНИЙ АНАЛІЗ**

14.03.04 – патологічна фізіологія

ДИСЕРТАЦІЯ
на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Науковий керівник
Файфура Василь Васильович
доктор медичних наук
професор

Тернопіль – 2008

ЗМІСТ

ВСТУП	4
РОЗДІЛ 1. КАРДІАЛЬНІ ПРОЯВИ ГІПОТИРЕОЗУ (огляд літератури)	11
1.1. Етіологія і патогенез гіпотиреозу у дітей	11
1.2. Розлади серцевої діяльності при гіпотиреозі	15
1.3. Вегетативна регуляція серцевого ритму в нормі і при гіпотиреозі	23
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	35
2.1. Вибір тварин	35
2.2. Експериментальні моделі гіпотиреозу	36
2.3. Варіаційна кардіоінтервалометрія	40
2.4. Визначення ефективності вагусних впливів на серцевий ритм	41
2.5. Оцінка реактивності серця до холіноміметиків	42
2.6. Визначення вмісту ацетилхоліну в міокарді	43
2.7. Фармакологічний аналіз порушень холінергічної регуляції серця при гіпотиреозі	44
2.8. Статистичний аналіз результатів досліджень	45
РОЗДІЛ 3. ХОЛІНЕРГІЧНО-АДРЕНЕРГІЧНІ ВЗАЄМОВІДНОСИНИ У ЩУРІВ З ГІПОТИРЕОЗОМ	46
3.1. Оцінка холінергічно-адренергічних взаємовідносин при мерказоліловому гіпотиреозі	46
3.2. Холінергічно-адренергічні взаємовідносини у тиреоїдектомованих щурів	54
3.3. Вплив замісної терапії на холінергічно-адренергічні взаємовідносини у тиреоїдектомованих щурів	59
3.4. Оцінка холінергічно-адренергічних взаємовідносин при гіпотиреозі, викликаному поєднанням тиреоїдектомії і введення мерказолілу	63

РОЗДІЛ 4. ХОЛІНЕРГІЧНА РЕГУЛЯЦІЯ СЕРЦЕВОГО РИТМУ НА ФОНІ БЛОКАДИ β -АДРЕНОРЕЦЕПТОРІВ В НОРМІ І ПРИ ГІПОТИРЕОЗІ	72
4.1. Серцевий ритм на фоні блокади β -адренорецепторів	72
4.2. Негативно-хронотропні ефекти електростимуляції блукаючого нерва на фоні блокади β -адренорецепторів	75
4.3. Вплив екзогенного ацетилхоліну на серцевий ритм на фоні блокади адренорецепторів	84
4.4. Хронотропні ефекти карбахоліну в умовах блокади β -адренорецепторів	87
РОЗДІЛ 5. ХОЛІНЕРГІЧНА РЕГУЛЯЦІЯ ХРОНОТРОПНОЇ ФУНКЦІЇ СЕРЦЯ НА ФОНІ ГАЛЬМУВАННЯ АКТИВНОСТІ ХОЛІНЕСТЕРАЗИ	92
5.1. Серцевий ритм після введення прозерину	92
5.2. Негативно-хронотропні реакції серця на подразнення блукаючого нерва на фоні блокади холінестерази	94
РОЗДІЛ 6. ВКЛЮЧЕННЯ ЕКЗОГЕНОГО І ЕНДОГЕННОГО ХОЛІНУ В СИНТЕЗ МЕДІАТОРА В СЕРЦІ КОНТРОЛЬНИХ І ГІПОТИРЕОЇДНИХ ЩУРІВ	98
6.1. Вплив екзогенного холіну на холінергічні процеси в серці	99
6.2. Вплив метіоніну на холінергічні процеси в серці	107
РОЗДІЛ 7. АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	114
ВИСНОВКИ	131
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	133
ДОДАТКИ	156

ВСТУП

Останніми роками на всій території України спостерігається істотне зростання тиреоїдної патології [59], яка посідає друге місце серед ендокринних захворювань після цукрового діабету [36]. Крім західного, традиційно ендемічного регіону з високим рівнем тиреопатій кількість їх помітно збільшилася на півдні країни, зокрема в Криму [5] і Одеській області [10], а також у північних районах Київщини [28, 61], в Придніпров'ї [40] і на сході України [62].

Серед усіх тиреопатій на першому місці стоїть гіпотиреоз [12, 125]. Поширеність субклінічного первинного гіпотиреозу в популяції коливається, за даними різних авторів [35, 151, 157, 175], в межах 1,5-15 %. Для маніфестного гіпотиреозу цей показник, як правило, у 10-15 разів нижчий [39], але у старших вікових групах він також може складати 10-15 % [64, 172]. У жителів Українських Карпат субклінічний гіпотиреоз протягом 10 років майже у третині випадків переходить у маніфестний [11, 53]. Проте найбільшу загрозу здоров'ю становить гіпотиреоз, що виник під час внутрішньоутробного розвитку або в ранньому постнатальному періоді. За даними скринінгових обстежень [42, 127, 204], первинний вроджений гіпотиреоз є найчастішою ендокринопатією новонароджених (1:3000-1:6000) з тенденцією до збільшення в йододефіцитних регіонах [111, 142].

На даний час склалися обставини, які сприяють розповсюдженню як субклінічного, так і маніфестного гіпотиреозу. Захворювання найчастіше виникає в результаті вираженого і незбалансованого дієтою дефіциту йоду в навколишньому середовищі [17, 29, 34, 56, 60, 78]. У 2 % хворих гіпотиреозом закінчується аутоімунний тиреоїдит [64], поширеність якого постійно зростає. Досить часто причиною гіпотиреозу стає тривале використання йодовмісних медикаментів (аміодарону) [18, 76, 97, 158, 203], антисептиків [48, 162] і літію [80, 153, 176]. Не менше третини первинного гіпотиреозу припадає на ятрогенний гіпотиреоз, що розвивається після призначення з терапевтичною

метою радіоактивного йоду [164, 173] і після хірургічного видалення щитовидної залози [37, 45, 51, 63]. Ще більше погіршують ситуацію техногенні мікроелементози в зоні зобної ендемії, по ходу транспортних магістралей, в портових та індустріальних містах. Первинні вроджені форми гіпотиреозу пов'язані з мутаціями генів рецепторів гормону щитовидної залози [84, 161], тиреотропного гормону [105] і йодотироніндейодинази [166], дисгормоногенетичними порушеннями синтезу, транспорту і депонування тиреоглобуліну [83, 85, 182], дефектами пероксидазної ферментної системи [191], аномаліями закладки і ембріонального розвитку щитовидної залози [130, 178, 181, 204]. В тому разі, коли замісна гормональна терапія не була розпочата своєчасно (не пізніше 30-ї доби після народження), у дітей виникає кретинізм з незворотною затримкою фізичного, статевого і розумового розвитку.

Зростанню захворюваності на гіпотиреоз сприяє антропогенне забруднення навколишнього середовища радіонуклідами [4] і патогенними хімікатами – свинцем, кадмієм, окисом вуглецю [57]. Вони гальмують утилізацію йоду щитовидною залозою [31], навіть якщо добове надходження його відповідає нормі.

Актуальність теми. Гіпотиреоз характеризується ураженням усіх систем організму, в тому числі серцево-судинної. Кардіальні прояви гіпотиреозу домінують у клінічній картині і об'єднуються терміном „мікседематозне (гіпотиреодне) серце”. Його основу складають різноманітні відхилення з боку робочого міокарда і провідної системи: структурні зміни (потовщення стінки лівого шлуночка і міжпередсердної перегородки [108, 194], інфільтрація і фіброз); функціональні розлади (зменшення скоротливих властивостей кардіоміоцитів [102, 139, 180, 195] і ослаблення насосної функції лівого шлуночка [79]); електрофізіологічні зміни (подовження інтервалу P-Q, згладженість комплексу QRS, інверсія зубця T [58, 179, 188, 196]).

Хворим з гіпотиреозом властиві порушення серцевого ритму, насамперед синусова брадикардія [21, 97, 129, 172, 179, 206]. Є окремі повідомлення, що в її патогенезі відіграє роль не лише зниження тону симпатичної нервової

системи, як це традиційно стверджується [135, 193, 209], але й підсилення холінергічних впливів на серце [47, 107, 128, 133, 170]. З'ясування механізмів цього підсилення має теоретичний і практичний інтерес, тим більше, що блукаючим нервам належить вирішальна роль в організації серцевого ритму у здорових осіб [152], а також в адаптації його до гормональних [100], фізичних [109], ішемічних [202] та аритмогенних [177] навантажень. Результати досліджень у цьому напрямку можуть бути враховані при обґрунтуванні оптимальних режимів замісної терапії, особливо у випадках вродженого гіпотиреозу у дітей, який спричиняє найнебезпечніші наслідки для організму.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Тема дисертації затверджена вченою радою Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського 14 лютого 2006 року (протокол № 11). Дане дослідження є частиною комплексної наукової теми „Особливості вікової та статеві реактивності за змінених умов функціонування організму” (номер державної реєстрації 0107U004457). Дисертант – співвиконавець названої теми. Тема дисертації затверджена Проблемною комісією „Патологічна фізіологія та імунологія” 13 квітня 2006 року (протокол № 52).

Мета дослідження. Встановити особливості холінергічної регуляції хронотропної функції серця і з'ясувати механізми розвитку синусової брадикардії при експериментальному гіпотиреозі.

Задачі дослідження. У відповідності з поставленою метою нами було заплановано наступні завдання:

1. Дати кількісну співставну характеристику активності симпатичного і парасимпатичного відділів вегетативної нервової системи у статевонезрілих щурів в динаміці розвитку експериментального гіпотиреозу, викликаного трьома способами: згодовуванням мерказолілу, тиреоїдектомією і поєднанням цих впливів на щитовидну залозу.

2. З'ясувати шляхом замісної терапії за допомогою тиреоїдних гормонів, який характер – зворотний чи незворотний – мають зміни холінергічної регуляції хронотропної функції серця при гіпотиреозі.

3. Оцінити роль антагоністичних адренергічних механізмів у формуванні синусового ритму в нормі і при гіпотиреозі на підставі результатів дослідів з блокадою β -адренорецепторів.

4. Визначити особливості холінергічної регуляції серцевого ритму контрольних і гіпотиреоїдних щурів на фоні пригнічення активності холінестерази.

5. Встановити ацетилхолінсинтезуючу здатність серця контрольних і гіпотиреоїдних щурів шляхом її стимуляції премедіатором холіном, введеним ззовні або утвореним ендогенно після навантаження організму метіоніном.

6. Виділити і сформулювати головний патогенетичний механізм виникнення синусової брадикардії як найхарактернішого порушення хронотропної функції серця при гіпотиреозі.

Об'єкт дослідження. Експериментальний гіпотиреоз.

Предмет дослідження. Патогенетичні механізми перебудови холінергічної регуляції серцевого ритму при експериментальному гіпотиреозі у статевонезрілих щурів.

Методи дослідження. В процесі виконання запланованих завдань нами було використано наступні методи дослідження: електрофізіологічні – для реєстрації реакцій серця на холінергічні впливи; біологічні – для визначення вмісту ацетилхоліну в міокарді; математичні – для кількісної характеристики холінергічно-адренергічних співвідношень в динаміці гіпотиреозу і під час замісної терапії; статистичні – для оцінки результатів дослідів.

Наукова новизна одержаних результатів. На основі аналізу і узагальнення результатів проведених досліджень вперше дано порівняльну кількісну оцінку холінергічно-адренергічних зрушень у статевонезрілих щурів з трьома експериментальними моделями гіпотиреозу, створеними згодовуванням мерказолілу, видаленням щитовидної залози й поєднанням названих способів. Встановлено, що для експериментального гіпотиреозу, незалежно від способу його викликання, характерне зміщення вегетативного балансу в бік переважання холінергічного компонента регуляції. Домінування холінергічних

регуляторних механізмів над адренергічними створюється в результаті взаємно протилежних зрушень функціональної активності обидвох відділів вегетативної нервової системи, але головним чином внаслідок підсилення ефективності парасимпатичної імпульсації, на що вказують результати порівняльного аналізу показників варіаційного розмаху, моди й амплітуди моди. З'ясовано, що ступінь парасимпатикотонії прямо залежить від глибини гіпотиреоїдного стану. Доведено, що порушення холінергічно-адренергічної регуляції хронотропної функції серця при гіпотиреозі мають зворотний характер, про що свідчить нормалізація показників вегетативного балансу після замісної терапії тироксином. Встановлено, що найчутливішими показниками вегетативної перебудови при експериментальному гіпотиреозі є вегетативний показник ритму та індекс напруженості, зміни яких настають в ранньому періоді гіпотиреозу і найбільш повно характеризують адренергічно-холінергічні взаємовідносини. З'ясовано, що частота серцевого ритму як інтегральний показник вегетативного балансу формується при гіпотиреозі в умовах напруження антагоністичних адренергічних механізмів, показником чого є зростання ефективності негативно-хронотропних ефектів подразнення блукаючого нерва на фоні блокади β -адренорецепторів. Показано, що при гіпотиреозі зростає роль холінестерази міокарда як контролюючого механізму, який обмежує надмірні вагусні впливи шляхом підсилення гідролізу медіатора. Доведено, що інтенсифікація вагусних впливів на синоатріальний вузол при гіпотиреозі пов'язана з нагромадженням ацетилхоліну в холінергічних закінченнях, які іннервують міокард. Методом стимуляції синтезу ацетилхоліну за допомогою холіну і метіоніну доведено, що синтезуюча здатність гіпотиреоїдного серця вища, ніж у контролі, причому збільшення синтезу ацетилхоліну стається як внаслідок прискорення трансмембранного захвату готового премедіатора із екстранейронального простору, так і внаслідок активації його синтезу в нейронах. Показано, що стимуляція синтезу медіаторного ацетилхоліну передсердь проявляється сильніше, ніж стимуляція синтезу екстранейронального (тканинного) ацетилхоліну шлуночків. Ця

відмінність стала особливо помітною при гіпотиреозі: після введення холіну вміст ацетилхоліну в передсердях гіпотиреоїдних тварин збільшився в 5,0 разів ($p < 0,05$), у шлуночках – в 3,0 рази ($p < 0,001$); після введення метіоніну вміст ацетилхоліну в передсердях зріс в 6,3 рази ($p < 0,01$), у шлуночках – лише в 3,0 рази ($p < 0,001$). Зроблено висновок, що головним патогенетичним механізмом порушення хронотропної функції серця і розвитку синусової брадикардії при гіпотиреозі є надлишковий синтез ацетилхоліну й збільшення його запасів у холінергічних нервових закінченнях.

Практичне значення одержаних результатів. Результати дослідження поглиблюють наші знання про характер вегетативних розладів і механізми порушень серцевого ритму при гіпофункції щитовидної залози. Встановлено, що в патогенезі гіпотиреоїдного серця істотну роль відіграє активація трансмембранного транспорту холіну і включення його в синтез парасимпатичного медіатора, що приводить до підвищення вагусного тону і розвитку синусової брадикардії. Нормалізуючий вплив замісної терапії свідчить про функціональний характер цих змін і можливість їх фармакологічної корекції. Одержані дані можуть бути використані при вивченні курсів патологічної фізіології, ендокринології, педіатрії, внутрішніх хвороб. Результати досліджень впроваджено в навчальний процес у державному вищому навчальному закладі “Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського”, Буковинському державному медичному університеті, Вінницькому національному медичному університеті ім. М.І. Пирогова, Львівському національному медичному університеті ім. Данила Галицького, Кримському державному медичному університеті ім. С.І. Георгієвського, Одеському державному медичному університеті, Луганському державному медичному університеті, у ВДНЗУ „Українська медична стоматологічна академія”.

Особистий внесок здобувача. Дисертант самостійно здійснив літературний і науковий пошуки у відповідності з темою дослідження і на основі відібраних наукових джерел оформив огляд літератури. Дисертант

опанував методи досліджень, які були передбачені планом, самостійно виконав усі експерименти, провів статистичний і науковий аналіз отриманих результатів і спільно з науковим керівником сформулював найважливіші узагальнення і висновки.

Апробація результатів дисертації. Результати експериментальних досліджень і основні положення дисертації оприлюднені на X, XI і XII Міжнародних медичних конгресах студентів і молодих учених (Тернопіль 2006, 2007, 2008), науково-практичній конференції „Актуальні питання патофізіології” (Сімферополь-Ялта, 2006), III Всеукраїнській науковій конференції „Психофізіологічні та вісцеральні функції в нормі і патології” (Київ, 2006), VII з’їзді ендокринологів України (Київ, 2007), VI і VII читаннях ім. В.В. Підвисоцького (Одеса, 2007, 2008). Дисертація пройшла апробацію на спільному засіданні кафедр патологічної фізіології, нормальної фізіології, фармакології з клінічною фармакологією, клінічної фармації, медичної хімії, загальної гігієни та екології, патологічної анатомії з секційним курсом і судовою медициною, гістології, цитології та ембріології, медицини катастроф та військової медицини.

Публікації. Результати дисертаційного дослідження викладено в 13 наукових працях, з яких 7 опубліковано у фахових виданнях, рекомендованих ВАК України, і 6 – у матеріалах конгресів, з’їздів і конференцій.

РОЗДІЛ 1

КАРДІАЛЬНІ ПРОЯВИ ГІПОТИРЕОЗУ

(огляд літератури)

1.1. Етіологія і патогенез гіпотиреозу у дітей

З того часу, як на початку 90-тих років минулого століття було впроваджено скринінгові обстеження населення для виявлення захворювань щитовидної залози, серед ендокринопатій дитячого віку на перше місце вийшов гіпотиреоз. Помічено, що чим раніше розвивається тиреоїдна недостатність, тим глибші і небезпечніші для здоров'я порушення в організмі виникають на її ґрунті. Вроджений неонатальний гіпотиреоз в разі несвоєчасної діагностики і пізно розпочатого лікування може зумовити незворотні зміни з боку головного мозку, серця, судин. У регіонах з вираженим йодним дефіцитом він призводить до ендемічного кретинізму.

Тиреоїдні гормони необхідні на всіх етапах внутрішньоутробного розвитку плода і в неонатальному періоді. Закладка власної щитовидної залози плода відбувається на 4-5-тому тижнях вагітності, а функціонувати вона починає з 12-того тижня. До цього часу, тобто протягом першого триместру вагітності, потреби плода у тиреоїдних гормонах повністю забезпечуються щитовидною залозою матері. Материнські гормони проникають через плацентарний бар'єр і регулюють процеси ембріогенезу, насамперед розвиток головного мозку. Про це свідчить наявність тиреоїдних гормонів, а також рецепторів до тиреотропіну в мозку плода на ранніх етапах його розвитку, ще до початку функціонування власної щитовидної залози.

Під час вагітності, коли підвищується загальний метаболізм, організм жінки сам потребує більшої кількості тиреоїдних гормонів. Водночас у вагітних створюються умови, які ослаблюють їх метаболічні ефекти: по-перше, зростає екскреція йоду з сечею внаслідок збільшення ниркового кровотоку і клубочкової фільтрації, а по-друге – збільшується вміст тироксинзв'язуючого

глобуліну в крові [41]. Таким чином, паралельно із збільшенням долі функціонально неактивного, зв'язаного тироксину зменшується кількість вільного тироксину, здатного трансформуватися в трийодтиронін на периферії. Транзиторна гестаційна гіпотироксинемія досить характерна для вагітних із йододефіцитних регіонів [7]. Істотне зниження тироксину настає, як правило, після 20-того тижня вагітності, в третьому триместрі [27, 205]. В умовах йодної недостатності, особливо коли вона ускладнюється дією екопатогенів, щитовидна залоза матері не спроможна адекватно реагувати на зрослі потреби у тиреоїдних гормонах [55] внаслідок гіпофункціональної перебудови її [52].

До кінця 16-того тижня вагітності в щитовидній залозі плода повністю дозрівають ферментні системи, які акумулюють йод і включають його в синтез тиреоїдних гормонів. Отже, починаючи з другого триместру вагітності, розвиток плода контролюється одночасно гормонами матері і його власними гормонами. При їх спільній участі формуються кора мозку, базальні ганглії, орган слуху та інші структури.

Дозрівання нервової системи завершується в кінці внутрішньоутробного життя і в перші тижні після народження. Незважаючи на функціонування власної залози плода, дуже важлива роль у цьому процесі знову ж таки належить материнським гормонам, які потрапляють в дитячий організм через плаценту або з грудним молоком. Та й функція залози плода до кінця вагітності залежить від того, наскільки материнський організм постачає його йодом. Отже, кількість йоду в навколишньому середовищі є могутнім фактором, який визначає дозрівання плода і постнатальний розвиток дитини. Дефіцит цього мікроелемента залишає глибокий слід на формуванні дитячого організму і часто проявляється у вигляді вродженого неонатального гіпотиреозу – без явних клінічних ознак (субклінічний гіпотиреоз) або з характерною симптоматикою (маніфестний гіпотиреоз). У потомства матерів, які проживають у йододефіцитних регіонах, особливо при наявності додаткових струмогенних факторів, частота вродженого гіпотиреозу сягає 9-11 %.

У тих же місцевостях дуже високий відсоток неонатального транзиторного гіпотиреозу (наприклад, за даними Т.В.Коваленко и И.П.Петровой [33], цей показник дорівнює 6,4 %). Він виникає внаслідок нестачі тиреоїдних гормонів наприкінці вагітності і в перші тижні постнатального життя, коли потреба в тиреоїдних гормонах особливо висока. Цю форму гіпотиреозу може індукувати прийом вагітною тиреостатичних препаратів у третьому триместрі або утворення в організмі матері антитіл до щитовидної залози плода з наступних проникненням їх через плацентарний бар'єр. Пропускна здатність його в кінці вагітності зростає. Найчастіше цей стан виникає у недоношених новонароджених в ендемічних місцевостях. Хоча тривалість транзиторного гіпотиреозу недовга (як правило, кілька тижнів), але й у цих новонароджених можливі порушення розвитку. За даними Л.В. Поповича [43], транзиторний гіпотиреоз справляє помітний негативний вплив на фізичний і психічний розвиток дітей протягом першого року життя. У 93 % він проявлявся високою частотою захворювань, характерних для неонатального періоду. У частини дітей функція щитовидної залози нормалізувалася лише через 12 місяців.

В процесі еволюції у населення, яке постійно проживає в йододефіцитній місцевості, виробилися механізми адаптації до нестачі йоду, які пом'якшують його наслідки. За принципом зворотного зв'язку, в аденогіпофізі збільшується продукція тиреотропного гормону, внаслідок чого тиреоцити піддаються гіперплазії, зростає поглинання йоду і підсилюється синтез йодтиронінів. Разом з тим прискорюється метаболізм тиреоїдних гормонів. Це сприяє повторному і багаторазовому використанню наявного йоду і зменшує залежність гормоноутворення від надходження його ззовні. В умовах йодного дефіциту відбувається перебудова в системі йодтиронінів, а саме: синтез трийодтироніну починає значно переважати над синтезом тироксину. З одного боку, це дає економію йоду, а з другого – збільшує долю функціонально активної форми гормону. Ще один механізм адаптації – прискорене перетворення тироксину в трийодтиронін у тих клітинах, де проявляється його дія, внаслідок підвищення

активності периферичної 5'-дейодинази [39]. Завдяки цим механізмам частота неонатального гіпотиреозу, яка зафіксована у скринінгових обстеженнях, виявилася нижчою від очікуваної у йододефіцитних місцевостях [127].

Гіпофункціональні зміни щитовидної залози зареєстровані у пренатально опромінених дітей на територіях, що постраждали від Чорнобильської катастрофи [55]. Ці зміни нагадують йодну недостатність, оскільки після опромінення блокується котрийсь з етапів біосинтезу тиреоїдних гормонів: транспорт йоду до щитовидної залози, окислення йодиду в молекулярний йод, органіфікація йоду. На щитовидній залозі плода опромінення позначається сильніше, ніж на залозі матері. Малодиференційовані клітини плода, які інтенсивно діляться, проявляють більшу радіозалежність з наслідками, характерними для фетального гіпотиреозу.

Вроджений гіпотиреоз у 85-90 % випадків не проявляється явними симптомами. Цей стан носить назву субклінічного гіпотиреозу. Його можна діагностувати лише лабораторним шляхом [35]. У таких осіб нормальний рівень тиреоїдних гормонів поєднується з помірно підвищеним рівнем тиреотропного гормону. Поглиблене обстеження дітей із збільшеною щитовидною залозою дозволило виявити субклінічний гіпотиреоз у половини з них. Такі діти мають нижчі показники фізичного розвитку, гірше вчаться в школі, важче хворіють. Вони повільні, в'ялі, легко втомлюються, у них часто бувають періоди безсоння і поганого настрою. У зв'язку з наявністю цих неспецифічних ознак синдром субклінічного гіпотиреозу називають ще „мінімальною тиреоїдною недостатністю”.

Лише у 10-15 % новонароджених гіпотиреоз проявляється у маніфестній формі [39]. Рівень тиреотропного гормону у них також високий, але він комбінується з низьким рівнем тиреоїдних гормонів. Для таких новонароджених характерні ознаки незрілості при доношеній або навіть переношеній вагітності: велика маса при народженні, набряклість обличчя, локалізовані набряки на руках і ногах, напіввідкритий рот, грубий низький голос, сповільнена епітелізація пупкової ранки, тривала жовтяниця. На 3-4-му

місяцях життя спостерігаються такі ознаки, як знижений апетит і недостатній приріст маси, блідість шкіри, ламкість волосся, гіпотермія, гіпотонія м'язів. До 6-місячного віку все помітнішою стає затримка фізичного та психічного розвитку. Якщо гормональна терапія не була розпочата в місячний термін після народження, ці зміни стають незворотними.

З віком частота гіпотиреозу зростає. Щороку 5% субклінічного гіпотиреозу переходить у маніфестний, і поширеність останнього у популяції складає 0,2-1 % [39]. Субклінічний гіпотиреоз вважається фактором ризику серцево-судинної патології [143, 186, 187].

1.2. Розлади серцевої діяльності при гіпотиреозі

Серед клінічних ознак гіпотиреозу важливе місце посідають кардіальні симптоми [113, 126, 189]. Їх сукупність позначають термінами „гіпотиреодна міокардіодистрофія” [38], „дилатаційна кардіоміопатія” [110, 139], „мікседематозне (гіпотиреодне) серце” [14]. Навіть незначний дефіцит тиреоїдних гормонів у дитячому віці позначається на дозріванні серцево-судинної системи. Т.В. Коваленко и И.Н. Петрова [33] виявили у 28 % однорічних дітей, що перенесли неонатальний транзиторний гіпотиреоз, цілу низку порушень діяльності серця, які були названі ними „функціональною кардіопатією”.

Дослідження останнього десятиліття показали, що тиреоїдні гормони потрібні не лише для внутрішньоутробного розвитку серця, але й для його постнатального дозрівання [171]. У новонароджених щурів з гіпотиреозом становлення частоти серцевого ритму затягувалося, порівняно із здоровими тваринами, причому це було зумовлено не сповільненням розвитку симпатичної нервової системи, а дефіцитом тиреоїдних гормонів. Затримка постнатального дозрівання кардіоміоцитів супроводжувалася дисбалансом G-білкових фракцій у їх мембранах і в цитозолі [155]. Загальна кількість G-стимулюючих білків (Gs) зменшувалася, а кількість G-інгібуючих білків (Gi) –

збільшувалася. Аномальний перерозподіл їх між мембраною і цитозолем змінював електрофізіологічні характеристики мембрани і пригнічував скоротливу функцію кардіоміоцитів.

Завдяки широкому застосуванню ультразвукових методів дослідження у більшості хворих на гіпотиреоз виявляють структурні зміни в серці.

При субклінічному і маніфестному гіпотиреозі часто знаходять пролапс мітрального клапана, тобто систолічне випинання однієї або обидвох його стулок в порожнину лівого передсердя вище від рівня мітрального кільця. При субклінічному гіпотиреозі зміщення стулок не перевищує 3-7 мм (I-II ступінь пролапсу). Пролабування на 9 мм і більше (III ступінь) характерне для маніфестного гіпотиреозу. Пролапс мітрального клапана не завжди позначається на гемодинаміці. Порушення змикання мітральних стулок рідко приводить до регургітації. Діастолічне відкриття мітрального клапана не порушується, об'єм лівого передсердя залишається в нормі. Спостерігають лише приглушення тонів. Незважаючи на це, в осіб з пролапсом мітрального клапана існує підвищена небезпека характерних ускладнень у вигляді інфекційного ендокардиту, тромбоемболії і раптової смерті. Пролапс мітрального клапана може поєднуватися з пролапсом трикуспідального, аортального і пульмонального клапанів [57].

Іншою ехокардіографічною знахідкою при гіпотиреозі є випіт у порожнину перикарда (гідроперикард), який найчастіше локалізується біля верхівки серця або по його правому контуру. Це ускладнення знаходять, як правило, у хворих з маніфестним гіпотиреозом [103], але воно описане і при субклінічному гіпотиреозі. Діапазон його впливу на здоров'я хворого дуже широкий – від безсимптомного перебігу до тампонади серця [165]. Гідроперикард при гіпотиреозі не завжди вдається усунути дегідратаційною або замісною терапією. Наприклад, у трьох із десяти дітей, обстежених R. Bhupathi et al. [99], це ускладнення виявилось резистентним до лікування l-тироксинам.

Явний гіпотиреоз характеризується грубим ураженням структурних елементів серця. Пошкоджується як скоротливий міокард, так і строма.

Зокрема, збільшується товщина задньої стінки лівого шлуночка і товщина міжшлуночкової перегородки [21, 194], зменшуються внутрішні розміри лівого шлуночка [110], збільшуються його кінцевий діастолічний і систолічний розміри [108]. Згодом внаслідок депонування кислих глікозаміногліканів виникає слизовий набряк міокарда з потовщенням м'язових волокон, набуханням інтерстиціальної тканини і розростанням фіброзних волокон. В кардіоміоцитах відкладається креатинфосфат і виникає так звана псевдогіпертрофія міокарда. Посилюється апоптоз серцевих волокон [50]. Чим глибший гіпотиреоз, тим більше пошкоджуються структури серця [79].

За даними сцинтиграфічного дослідження, у хворих з первинним гіпотиреозом порушується перфузія міокарда, що характеризується дистрофічними змінами в кардіоміоцитах, порушенням капілярної проникливості і зниженням оксигенації тканин.

Продемонстровано залежність структурних і гемодинамічних показників міокарда від тривалості захворювання. Якщо захворювання триває не довше, як 5 років, переважає тоногенна дилатація серця із збереженням його систолічної функції. При тривалості хвороби понад п'ять років переважає міогенна дилатація із зниженням насосної функції серця.

Досліди на тваринах з експериментальним гіпотиреозом підтвердили закономірність появи структурних змін у серці. Абсолютна і відносна маса серця щурів, яким вводили метимазол, збільшувалася [95]. Годування щурів пропілтіоурацилом спричинювало глибокі зміни в кардіоміоцитах: збільшувалися розміри мітохондрій з наступним руйнуванням їх крист, зростала гетерогенність міофібрил внаслідок розривів міофіламентів, у міжміофібрилярних просторах нагромаджувався колаген, у кардіоміоцитах передсердь зменшувалася кількість навколоядерних гранул. Результати дослідів M. van Tuyl et al. [171] засвідчили, що гіпотироксинемія у мишей-матерів на ранніх етапах вагітності мало впливає на дозрівання серця плодів, зате ранній постнатальний гіпотиреоз у потомства затримував розвиток β -ланцюгів міозину міокарда.

Структурні зміни міокарда тягнуть за собою порушення їх скоротливих можливостей. Розвивається широкий спектр відхилень в діяльності серця, які проявляються, в першу чергу, лівошлуночковою систолічною і діастолічною дисфункцією [22, 23, 24, 119, 208]. За даними доплерокардіографічних досліджень, у хворих з явним первинним гіпотиреозом збільшується час ізоволемічної релаксації лівого шлуночка, збільшується тривалість його систоли, зменшується швидкість раннього максимального трансмітрального притоку крові до лівого шлуночка і подовжується фаза наповнення його в період систоли передсердь, зменшується фракція вигнання, швидко виснажується функціональний резерв міокарда при фізичному навантаженні [99, 103, 149, 194]. В результаті цих змін ослаблюється насосна функція лівого шлуночка, зменшується серцевий викид і сповільнюється кровоток. Порушення правошлуночкової функції досліджене менше [123].

Довгий час факт захоплення серця у патологічний процес при гіпотиреозі визнавався лише за явною дисфункцією щитовидної залози. Питання кардіальної причетності пацієнтів з субклінічною дисфункцією залози вдалося детально дослідити тільки протягом останніх двох-трьох десятиліть після впровадження у клінічну практику більш інформативних методів дослідження. Було з'ясовано, що серце пошкоджується навіть при мінімальному, але стабільному зниженні концентрації тиреоїдних гормонів у крові, тобто помірний ступінь гіпофункції щитовидної залози відповідає помірному ураженню міокарда.

Розлади серцевої діяльності при субклінічному гіпотиреозі також проявляються переважно дисфункцією лівого шлуночка [104, 114] і полягають у сповільненні його діастолічною релаксації, сповільненні трансмітрального притоку, ослабленні систолічної функції в спокої і на зусилля [94, 96, 185]. Останнім часом методом доплерехокардіографії виявлено дисфункцію правого шлуночка [201]. Застосування радіоізотопної вентрикулографії дозволило виявити зміни серцевої діяльності навіть у тих випадках, коли доплерехокардіографія не давала результатів [108].

Подібні дані було отримано в експерименті. На ізольованому серці щурів доведено [120], що при гіпотиреозі подовжується час максимального розслаблення сосочкового м'яза, подовжується час максимального скорочення саркомерів, зменшуються коефіцієнти їх максимального скорочення і розслаблення при незмінній діастолічній довжині. Зниження параметрів скоротливої функції лівого шлуночка приводить до зменшення систолічного об'єму крові, зниження лівошлуночкового систолічного тиску, систолічного і діастолічного аортального тиску. Зменшується робота лівого шлуночка, зменшується ударний об'єм і серцевий викид.

Все ж ураження міокарда при гіпотиреозі не завжди зумовлює значні розлади гемодинаміки. У таких хворих часто відсутні явні ознаки застійної серцевої недостатності. Зате їх можна виявити за допомогою спеціальних методів дослідження, наприклад шляхом наростаючих фізичних навантажень, причому у більшості пацієнтів, яким проводили замісну терапію, вони мали реверсивний характер [146].

Помірну вираженість і зворотність гемодинамічних розладів при гіпотиреозі пояснюють меншою потребою міокарда і периферичних органів у кисні в умовах зниженого основного обміну [120, 156]. З'ясовано, що при наявності глибокого маніфестного гіпотиреозу поглинання кисню хворими зменшується наполовину [24, 192], а енергія окислювального фосфорилування більш ефективно акумулюється у вигляді креатинфосфату у мітохондріях кардіоміоцитів. Тому ослаблення скоротливої функції міокарда і обмеження доставки кисню на периферію не завжди приводить до загрозливих наслідків.

Серед перерахованих вище функціональних порушень гіпотиреозного серця найістотнішими вважаються сповільнення діастолічної релаксації і пригнічення скоротливої функції лівого шлуночка. Причину цих розладів більшість дослідників вбачає у порушенні метаболічних і транспортних процесів у мембранах кардіоміоцитів. Про пошкодження мембран свідчить підвищення у крові хворих з гіпотиреозом внутрішньоклітинних ферментів – аспартатамінотрансферази, креатинфосфокінази і лактатдегідрогенази.

Найбільше уваги було приділено особливостям обміну кальцію між кардіоміоцитами і позаклітинною рідиною. У тиреоїдектомованих щурів зростає густина кальцієвих каналів у мембранах міоцитів шлуночків на 50 % при незмінній кількості їх у передсердях. Водночас у передсердях сповільнюється їх проникливість [88] і знижується чутливість до екзогенного кальцію. У сарколемі і саркоплазматичному ретикулумі знижується активність ферментних систем, причетних до обміну кальцію. Зокрема, знижується активність Ca^{2+} -АТФази і оубаїнзалежної Na^+, K^+ -АТФази, підвищується активність Mg^{2+} -АТФази. Ці дані відповідають факту зниження інотропізму гіпотиреоїдного серця.

Електрокардіографічні відхилення при маніфестному гіпотиреозі полягають у зниженні вольтажу зубців [39], подовженні відстані Q-T [179, 188, 196], згладженості та інверсії зубця T [32], зміщенні інтервалу S-T нижче від ізолінії [35]. С.Т. Зубкова і О.В. Булат [26] зареєстрували зниження вольтажу і деформацію зубців P і T у грудних відведеннях при спонтанному і післяопераційному гіпотиреозі. У новонароджених гіпотиреоїдних дітей електрокардіографічні знахідки реєструвалися рідше [116]. Лише при дуже глибокій тиреоїдній гіпофункції спостерігалися зміни тривалості Q-T, в той час як інші параметри електрокардіограми знаходилися в межах вікової норми.

Електрокардіограма гіпотиреоїдних тварин характеризувалася аналогічними змінами. У собак із спонтанним гіпотиреозом спостерігали зменшення амплітуди зубця R [183], у морських свинок з глибоким експериментальним гіпотиреозом (тиреоїдектомія плюс годування пропілтіоурацилом) – подовження відстані Q-T [122]. L.Wikstrom et al. [86] моделювали помірний гіпотиреоз у мишей із штучно створеним дефектом рецептора гормону щитовидної залози $\text{TR}\alpha\text{-1}$. Цей гіпотиреоїдний стан периферичного генезу також супроводжувався подовженням шлуночкового комплексу QRS і відстані Q-T.

Експериментальні дані про вплив гормонів щитовидної залози на реполяризацію серцевих волокон стали поштовхом для проведення

електрофізіологічних досліджень на ізольованих кардіоміоцитах, взятих від тварин з гіпотиреозом. Найчастіше за предмет дослідження брали міоцити лівого шлуночка, оскільки розлади лівошлуночкової функції посідають перше місце у клініці гіпотиреозу. Результати цих експериментів виявилися практично однозначними, незалежно від біологічного виду тварин (собаки, морські свинки, щурі), моделі гіпотиреозу і методичного підходу.

R.F. Bosch et al. [122], проаналізувавши результати власних дослідів на тиреоїдектомованих і годованих 5-пропіл-2-тіоурацилом морських свинках, дійшли висновку, що гіпотиреоз затримує реполяризацію міоцитів шлуночка, гальмуючи проникливість калієвих каналів. Z.Q. Sun et al. [117] знайшли подовження тривалості потенціалу дії у три рази, порівняно з еутиреоїдними тваринами. На їх думку, це пов'язано з пригніченням спрямованого назовні калієвого струму. Додавання у середовище трийодтироніну вкорочувало потенціал дії на 24 % протягом 5 хв. Цей факт свідчить про залежність реполяризації від прямої (негеномної) дії тиреоїдних гормонів на мембранні процеси. Подовження тривалості потенціалу дії пов'язане з затримкою фази 2 реполяризації.

Гіпотиреоз позначається не тільки на властивостях скоротливого міокарда, але й на функціональному стані провідної системи серця. Дефіцит тиреоїдних гормонів стає основою для появи розладів серцевого ритму. Найчастіше реєструється синусова брадикардія. Частота її при маніфестному гіпотиреозі у дорослих перевищує 40 % і з віком зростає. У новонароджених вона зустрічається рідше [91].

Клініцисти відносять синусову брадикардію до найтипівіших симптомів маніфестного гіпотиреозу [101, 107, 129, 172], але в той самий час підкреслюють, що наявність чи відсутність її не дає надійних підстав для встановлення діагнозу гіпотиреозу без визначення концентрації тиреоїдних гормонів у крові, оскільки у частини пацієнтів хвороба протікає з атиповою клінічною картиною [87]. Отже, синусова брадикардія – характерний, але не абсолютний симптом гіпотиреозу.

Т. Ishii et al. [81] описали 68-річного пацієнта з вторинним гіпотиреозом, у якого частота серцевих скорочень складала 30-40 уд./хв. Після 5-добового лікування ізопротеренолом частота серцевих скорочень досягла 70-80 уд./хв.

Ступінь вираженості брадикардії відбиває глибину гіпотиреозу. За даними С.Б. Шустова и соавт. [79], при легкій формі хвороби частота серцевих скорочень мало відрізнялася від показників здорових осіб, при середній тяжкості вона ставала меншою на 5,6 %, при глибокому гіпотиреозі – на 17,1 %. Особливо виражена брадикардія при мікседематозній комі [159].

Залежність частоти виникнення брадикардії від глибини гіпотиреозу продемонстрована у повідомленні Н.Б. Зелінської [25]. При клінічно компенсованому гіпотиреозі брадикардію реєстрували у 14,7 % пацієнтів, при субкомпенсації – у 32,2 %, при декомпенсації – у 53,1 %.

Т. Asami et al. [91, 116], обстежуючи новонароджених з гіпотиреозом, поділили їх на дві групи залежно від рівня тироксину і тиреотропного гормону в крові – з помірним гіпотиреозом і вираженим гіпотиреозом. Брадикардія спостерігалася тільки в другій групі.

В літературі є повідомлення [163] про випадок фетальної і неонатальної брадикардії у дівчинки, яка під час внутрішньоутробного розвитку майже повністю була позбавлена материнських тиреоїдних гормонів. Щитовидна залоза її матері втратила функціональну здатність внаслідок ураження аутоантитілами.

Брадикардія при гіпотиреозі відзначається нерегулярністю і непостійністю протягом доби, що вказує на її вагусне, а не метаболічне походження. Найбільша різниця між частотою ритму здорових і гіпотиреоїдних осіб спостерігалася вдень, вночі вона згладжувалася.

Замісна терапія хворих на гіпотиреоз за допомогою трийодтироніну, тироксину [133] або їх комбінації [121] справляла нормалізуючий вплив на провідну систему серця і усувала брадикардію.

Інші розлади серцевого ритму зустрічаються рідше. У дорослих пацієнтів з явним гіпотиреозом знаходять порушення провідності в різних відділах серця,

насамперед атріовентрикулярну і внутрішньошлуночкову блокади. При субклінічному гіпотиреозі вони взагалі можуть бути єдиним проявом хвороби [35]. R. Olgunturk et al. [110] описали повний атріовентрикулярний блок у 1,5-річного хлопчика з вродженим гіпотиреозом, Y. Nakayama et al. [82] повідомили про атріовентрикулярний блок 2 : 1 у 42-річного чоловіка. Ще рідше зустрічаються фібриляція передсердь, миготлива аритмія, екстрасистоля, синдром слабкості синоатріального вузла.

Деякі порушення серцевого ритму вдається відтворити в експериментальних умовах. Синусова брадикардія закономірно виникає після тиреоїдектомії у щурів [136]. L. Wikstrom et al. [86] спостерігали її у мишей з гіпотиреозом, що виник на ґрунті дефекту ядерного рецептора трийодтироніну TR α -1. Частота серцевих скорочень у цих тварин була меншою від контрольних на 20 %.

1.3. Вегетативна регуляція серцевої діяльності в нормі і при гіпотиреозі

Парасимпатична іннервація серця забезпечується блукаючими нервами. Від них відходять серцеві гілки (у щурів – 4-7 справа і 1-2 зліва), які перериваються в інтрамуральних гангліях. Кінцеву ланку еферентної іннервації серця складають аксони гангліонарних нейронів у вигляді поліаксонального сплетення, від якого відходять поодинокі волокна. Вони формують вторинну (термінальну) моноаксональну сітку, що іннервує провідну систему і скоротливий міокард.

Останнім часом у зв'язку з проблемами трансплантології і завдяки впровадженню нових гістохімічних та імунофлюоресцентних методик внутрішньосерцева нервова система була піддана ґрунтовному порівняльному дослідженню. Стали очевидними як спільні риси, так і відмінності вегетативної іннервації серця різних біологічних видів.

У людей загальною закономірністю є те, що густина залягання холінергічних (маркер – холінестераза) і адренергічних (маркери – допамін- β -

гідроксилаза і тирозингідроксилаза) нервів зменшується в напрямку від основи до верхівки серця [147]. У передсердях їх більше, ніж у шлуночках, а в основі шлуночків більше, ніж на верхівці. Змінюється і співвідношення між типами нервів: у передсердях переважають холінергічні волокна, у шлуночках – адренергічні.

Значні локальні відмінності виявляє іннервація провідної системи. Нерви і пучки різних типів найщільніше залягають в ділянках синоатріального і атріовентрикулярного вузлів, менше їх в пучку Гіса, ще менше – в його ніжках і суміжному міокарді. Головний тип волокон в обидвох вузлах – холінергічний. Відносна густина їх залягання в центрі синоатріального вузла вища, ніж на периферії. В атріовентрикулярному вузлі спостерігається протилежне співвідношення: перехідні ділянки іннервуються краще, ніж компактна зона.

Симпатичні волокна розподілені рівномірно по всьому атріовентрикулярному вузлу, пучку Гіса і його ніжках, але виявлено просторові відмінності в локалізації β_1 - і β_2 -адренорецепторів на мембранах кардіоміоцитів [167]. Перші переважали на периферії вузла, другі локалізувалися переважно в центрі. Диференційований просторовий розподіл симпатичних і парасимпатичних нервів передбачає чисельні можливості модуляції проведення імпульсів через атріовентрикулярний вузол і нижче, а також вказує на доцільність застосування підтипспецифічних фармакологічних агентів для лікування порушень вузлової провідності.

Інші типи нервових волокон з активністю нейропептиду G, вазоактивного кишкового пептиду, соматостатину, субстанції P і кальцитоніну за кількістю мають другорядне значення, але вони можуть включатися в нервову модуляцію провідної системи.

За даними L.T. Chow et al. [92], які дослідили серця 24 осіб від періоду новонародженості до 80 років, розподіл вегетативних нервів, що підходять до провідної системи, аналогічний в усі вікові періоди, зате співвідношення між холін- і адренергічними волокнами змінюється з віком. В ранньому дитинстві провідна система серця перебуває під домінуючим симпатичним впливом.

Холінергічні волокна було знайдено тільки в синоатріальному і атріовентрикулярному вузлах. Ці структури характеризувалися високою активністю псевдохолінестерази. В процесі дозрівання вони поступово втрачали її і набували ацетилхолінестеразної активності співставно з активністю тирозингідролази.

З віком число холінергічних волокон поступово зростає, і в дорослих обидва типи кількісно врівноважуються, що добре погоджується з фізіологічними змінами частоти серцевого ритму. У старших осіб густина холінергічних волокон знову починає зменшуватися і доходить згодом до рівня раннього дитячого віку або навіть опускається нижче. Це відповідає клінічним і електрофізіологічним даним. З віком, наприклад, зменшується відповідь серця на парасимпатичну стимуляцію.

Із лабораторних тварин внутрішньосерцева нервова система найкраще вивчена у щурів, оскільки цей біологічний вид найчастіше використовують як модель для електрофізіологічних досліджень. За даними R.J. Richardson et al. [174] і D. Vatulevicius et al. [93], у щурів екстракардіальні нерви входять у передсердя між аортою і легенеvim стовбуром, а також вздовж верхньої порожнистої, легеневої, правої і лівої краніальних вен. В межах епікарда вони об'єднуються в шість пучків, які проникають в усі ділянки серця і закінчуються на інтрамуральних нейронах, розсіяних дифузно або упакованих в нервові вузли, що розташовані в ділянці легневих вен (67 %), зліва від верхньої порожнистої вени (10 %), в міжпередсердній перегородці (21 %) і в стінці коронарного синуса (1 %). Середня кількість внутрішньосерцевих нейронів у щура – 975 ± 10 . За хімізмом синаптичної передачі абсолютна більшість їх належить до холінергічного і адренергічного типів, частина клітин проявляє імунореактивність щодо NO-синтази. Інші нейронні субпопуляції у щурів відсутні.

Отже, внутрішньосерцеві нервові сплетення у щурів побудовані за тією ж схемою, що й у людини, хоча існує помірний рівень хімічної різноманітності внутрішньосерцевих нейронів, яка відбиває їх функціональну спеціалізацію в

загальній системі контролю серцевих функцій. На думку авторів, щур є найбільш придатним об'єктом для електрофізіологічних досліджень нервової системи серця. Топографія внутрішньосерцевих сплетень і вузлів у собаки також подібна до їх розташування у людей. Іннервація провідної системи інших тварин (свиней, морських свинок) хоч і вкладається в загальну схему, все ж відзначається істотними відмінностями, які стосуються насамперед нейронного складу інтрамуральних гангліїв передсердь [137, 150, 154]. Тому ці біологічні види менше підходять для електрофізіологічних досліджень вегетативного контролю серцевої діяльності.

Закладка холінергічної іннервації серця під час внутрішньоутробного розвитку відбувається пізніше, порівняно з адренергічною. Показано [168], що у мишиних зародків на 8-му добу онтогенезу, коли серце починає скорочуватися, ні мускаринові, ні адренергічні рецептори кардіоміоцитів не відповідають на специфічні подразнення хронотропними реакціями. На 9-ту добу адреностимуляція вже викликала помірну тахікардію (на 45-55 % від вихідної частоти). Стимуляція мускаринових рецепторів викликала брадикардію лише у 13-14-добових плодів із завершеним кардіогенезом.

Повільне формування парасимпатичної нервової системи у плодів приводить до того, що у новонароджених завжди домінує симпатична нервова система. Дозрівання парасимпатичного відділу відбувається досить довгий час після народження – аж до настання статевої зрілості. Свідченням цього є збільшення вмісту ацетилхоліну в серці. Наприклад, у досліджах Р.А. Абзалова і соавт. [1] спостерігалось зростання ацетилхоліну у щурів на 100-ту добу постнатального розвитку, порівняно з 21-шою добою, у 3,3 рази.

Становлення вегетативної нервової системи під час внутрішньоутробного розвитку, а також морфологічне і функціональне дозрівання у постнатальному онтогенезі значною мірою залежить від тиреоїдного статусу організму. В разі недостатнього забезпечення організму матері тиреоїдними гормонами гальмується розвиток усіх нервових структур серця плода – інтрамуральних гангліїв, нервових волокон, нервово-м'язових синапсів. Паралельно з

поглибленням фетального гіпотиреозу порушується вегетативний гомеостаз. Гіпофункція щитовидної залози у новонароджених і дорослих також спричинює зміщення балансу між холінергічними і адренергічними регуляторними впливами на провідну систему серця і робочий міокард. І чим раніше виник гіпотиреоз, тим глибші вегетативні розлади.

Слід зауважити, що наслідком недостатнього забезпечення організму тиреоїдними гормонами буде не тільки вегетативний дисбаланс, але й ослаблення прямих метаболічних ефектів їх на кардіоміоцити: зниження метаболізму, сповільнення синтезу білків, дестабілізація клітинних мембран і як наслідок – пригнічення хронотропної та інотропної функцій серця [198].

Стан парасимпатичної іннервації серця при гіпофункції щитовидної залози рідко ставав предметом дослідження і тому вивчений порівняно мало. Тільки протягом двох-трьох останніх десятиліть в цьому напрямку досягнуто певних результатів, які знайшли вихід у клінічну тиреоїдологію. Поштовхом до таких досліджень стало впровадження в медичну практику нових неінвазивних методів обстеження хворих, зокрема спектрального аналізу електрокардіограм, тобто визначення варіабельності ритму серця з використанням комп'ютерних програм [2, 3, 8, 19, 49, 66]. Спочатку використовували 24-годинне моніторування, а пізніше було розроблено спосіб оцінки коротких ділянок ритмограм.

Варіабельність серцевого ритму оцінюють за тривалістю послідовно розташованих інтервалів R-R на заданому проміжку часу. Як виявилось, тривалість їх досить сильно коливається. Ці коливання можна виявити і візуально за допомогою мікроскопа. Спектральний аналіз дозволяє точно визначити і оцінити зміну частоти „від удару до удару” протягом тривалого часу. У зареєстрованому частотному спектрі виділяють три діапазони: дуже низькочастотний (VLF) – до 0,04 Гц, низькочастотний (LF) – 0,04-0,15 Гц і високочастотний (HF) – від 0,15 до 0,4 Гц. Шляхом комп'ютерної обробки інформації встановлюють спектральні піки для кожного діапазону. За потужністю спектральних піків у високочастотному діапазоні судять про

парасимпатичний тонус і стан периферичних механізмів холінергічного контролю серцевого ритму. З'ясовано, що високочастотні коливання відбивають пристосовну мобільність і резервні можливості структурно-функціональної системи „блукаючий нерв – синоатріальний вузол”. За потужністю спектральних піків у низькочастотному діапазоні оцінюють інтенсивність адренергічних впливів на серце. Прийнято вважати, що низькочастотні коливання зумовлені адренергічними впливами, які досягають синоатріального вузла через постгангліонарні симпатичні волокна або гуморальним шляхом.

Як показник симпатично-парасимпатичного балансу в клініці використовують коефіцієнт LF/HF, тобто відношення спектральних потужностей низько- і високочастотного діапазонів. При цьому виходять з наступних міркувань: а) між симпатичним і парасимпатичним відділами вегетативної нервової системи існують антагоністичні взаємовідносини, проявом яких є постійні коливання тривалості інтервалів R-R; б) постгангліонарні нервові волокна, які утворюють синапси з кардіоміоцитами провідної системи, майже повністю представлені двома структурно-функціональними типами – холінергічним і адренергічним. Значення пептидергічних закінчень не настільки істотне, щоб результати їх впливу вводити в аналіз.

Моніторування хворих з патологією щитовидної залози розширило методичні можливості їх клінічного обстеження, проте результати цієї роботи не відзначаються погодженістю. Дати однозначну оцінку холінергічно-адренергічних взаємовідносин на їх основі важко, насамперед – через обмежену кількість спостережень. У повідомленні А.А. Бонецького и соавт. [9] наведено результати аналізу варіабельності серцевого ритму 132 дітей 11-12 років, які проживають на території помірної зобної ендемії (Середня Азія). Автори виявили зрушення вегетативного балансу в бік переважання парасимпатичної іннервації. Потужність низькочастотного компонента ритмограм (LF) виявилася вдвоє нижчою у дітей із значним збільшенням розмірів щитовидної

залози, порівняно з дітьми без зоба. І навпаки, високочастотний компонент (HF) у дітей з зобом був на 30 % потужнішим, ніж у дітей без зоба. Ступінь вегетативного зрушення корелював не тільки з величиною зоба, а й з концентрацією тироксину в крові. У дітей з зобом 2 ступеня вміст тироксину в сироватці крові був достовірно вищим, ніж у дітей без зоба. Отже, простежувався паралелізм між ступенем парасимпатикотонії і глибиною гіпотиреозу.

H. Xing et al. [133] протягом доби реєстрували електрокардіограму у 38 дорослих пацієнтів з явним гіпотиреозом і прийшли до висновку про наявність у них парасимпатикотонії. На це вказувала висока спектральна густина високочастотного діапазону і виражена брадикардія. Не в усіх хворих вдалося відновити вегетативний баланс заміною гормональною терапією.

S. Gautam et al. [112] за результатами проби Вальсальви і аналізу коефіцієнту 30:15 також зробили висновок про переважання холінергічних впливів на серце у жінок з маніфестним гіпотиреозом.

T. Inukai et al. [170] піддали спектральному аналізу частоту серцевих скорочень у пацієнтів з гіпотиреозом, який виник на ґрунті тиреоїдиту Хашімото. Вони виявили зниження коефіцієнту LF/HF, що вказувало на переважання парасимпатичного тону у цих хворих.

Поряд з наведеними вище публікаціями існують повідомлення протилежного змісту, які свідчать про те, що питання залежності холінергічних процесів від тиреоїдного статусу далеко не вичерпане. Наприклад, в одній з попередніх робіт T. Inukai et al. прийшли до висновку про зниження вагусного контролю серцевого ритму у пацієнтів, що страждали гіпотиреозом після перенесеного тиреоїдиту Хашімото або тривалого вживання тиреостатичних засобів. Цей висновок було начебто підкріплено даними про низьку концентрацію тироксину і трийодтироніну в сироватці крові обстежених пацієнтів.

Невелике за обсягом, але ґрунтовне дослідження V. Cassiadori et al. [169] також завершилось подібним узагальненням. У семи хворих з маніфестним

гіпотиреозом ці дослідники провели комплексне обстеження стану вегетативної нервової системи, поєднавши спектральний аналіз частоти серцевого ритму з вегетопробами – пробєю Вальсальви, глибоким диханням, зміною положення тіла. За їх даними, при гіпотиреозі одночасно настає різке зменшення потужності високочастотного діапазону і збільшення потужності низькочастотного діапазону. Оскільки постійним симптомом у клінічній картині гіпотиреозу була синусова брадикардія, автори намагаються представити власні дані про переважання адренергічних впливів над холінергічними як свідчення розвитку вторинної компенсаторної реакції у вегетативній нервовій системі, спрямованої на збереження вегетативного гомеостазу.

Аналогічні результати було отримано при дослідженні серцевого ритму у літніх жінок з субклінічним гіпотиреозом [145].

Пряму кореляційну залежність вегетативного тону від насичення організму тиреоїдними гормонами виявили В.М. Русаков и соавт. [44].

Щодо змін вегетативного балансу при субклінічному гіпотиреозі дані суперечливі [124, 134].

Досліджень холінергічної регуляції серця у тварин з експериментальним гіпотиреозом зовсім мало. В досліджах W.N. Henley а. M.F. Vladic [136], проведених на гіпотиреоїдних щурах, стимуляція мускаринових холінергічних рецепторів специфічним антагоністом викликала більш виражений хронотропний ефект, ніж у контрольних тварин. За результатами іншого дослідження [128], де вивчалися хронотропні реакції серця на падіння артеріального тиску (барорефлекторна тахікардія) у контрольних і гіпотиреоїдних щурів, не зроблено однозначного висновку про стан парасимпатичної іннервації при гіпотиреозі.

В роботі L. Krage et al. [148] представлено результати порівняльного дослідження хронотропних та інотропних реакцій серця тиреоїдектомованих щурів на холінергічні та адренергічні впливи. Автори виявили зменшення хронотропних реакцій на ізопроterenол у три рази, але без зміни цих реакцій на

карбахол. Інотропні реакції, навпаки, зростали на введення карбахолу, але залишалися без змін після введення ізопротеренолу. Наведені дані свідчать про те, що обидві функції серця – хронотропна та інотропна – залежать від тиреоїдного статусу, але паралелізму між змінами їх в умовах гіпотиреозу не існує. Автори співставили зміни хронотропних та інотропних реакцій з густотою мускаринових та β -адренорецепторів на поверхні кардіоміоцитів передсердь і шлуночків, проте не виявили істотних кількісних змін. Зате густота Ca^{2+} -каналів виявилася у півтора рази більшою у шлуночках гіпотиреоїдних тварин, порівняно з контролем, при одночасному збільшенні хронотропних і зменшенні інотропних реакцій серця на введення кальцію. Таким чином, авторам не вдалося ув'язати зміни хроно- та інотропних реакцій серця із змінами рецепторного апарату кардіоміоцитів.

L. Porović et al. [190] повідомили про наявність видових відмінностей у змінах псевдохолінестерази плазми крові у щурів з 28-добовим пропілтіоурациловим гіпотиреозом і в пацієнтів з маніфестним гіпотиреозом. За їх даними, активність псевдохолінестерази у гіпотиреоїдних щурів підвищується, в той час як у людей – знижується. Лікування пацієнтів тироксином протягом місяця нормалізувало активність псевдохолінестерази. Зниження активності ферменту у людей (на відміну від щурів) автори пояснюють тим, що у людей вона, на їх думку, веде себе як багатофункціональний фермент, зокрема включається в гідроліз ліпопротеїдів, виконуючи функцію ліпопротеїдліпази. Зворотні зміни цих ферментів в процесі лікування гіпотиреозу начебто підтверджують їх припущення.

Стан симпатичної нервової системи при гіпотиреозі був підданий більш глибокому вивченню, порівняно з парасимпатичною іннервацією. Як критерії оцінки найчастіше використовуються наступні показники: а) чутливість міокарда до адреноміметиків; б) вміст катехоламінів у міокарді і крові; в) густота адренорецепторів на поверхні кардіоміоцитів. Найбільш інформативні, звичайно, результати тих досліджень, де ці показники виявчалися в комплексі.

На підставі дослідів на конях з видаленою щитовидною залозою С.М. Vischer et al. [184] зробили висновок, що основною причиною синусової брадикардії і подовження інтервалу Р-Q при гіпотиреозі є зниження чутливості β -адренорецепторів до катехоламінів і ослаблення внаслідок цього хронотропної функції кардіоміоцитів. У дослідях на ізольованих серцях встановлено [88], що трийодтиронін і катехоламіни потенціюють інотропні відповіді міокарда, але все ж серця, взяті від гіпотиреодних тварин, давали менший приріст інотропної функції, ніж серця, взяті від контрольних тварин.

Дозрівання симпатичної іннервації серця після народження також перебуває під контролем щитовидної залози. Встановлено, що у статевонезрілих (21-добових) щурів з попередньо викликаним гіпотиреозом кількість β -адренорецепторів на мембранах кардіоміоцитів різко зменшена [141]. Аналогічні результати отримано в дослідях на дорослих (84-добових) гіпотиреодних щурах [131]. Хоч кількість β -адренорецепторів виявилася меншою і в статевонезрілих, і в дорослих щурів, інотропні реакції на ізопротеренол не були однотипними. Низька чутливість до адреноміметика спостерігалася тільки у статевонезрілих щурів, у дорослих ці реакції не відрізнялися від контролю. Автори пояснюють цю розбіжність різною чутливістю β -адренорецепторів статевонезрілих і дорослих щурів до ізопротеренолу. У гіпотиреодних щурів ще старшого віку (3-5 міс) спостерігалася та ж сама закономірність щодо зміни β -адренорецепторів в міокарді лівого шлуночка [197].

В окремих повідомленнях констатується відсутність відмінностей в реакціях серця на катехоламіни в контролі і при гіпотиреозі [106]. Одне з таких досліджень виконане на хворих з гіпотиреозом, який розвинувся після тиреоїдектомії або застосування радіоактивного йоду [102]. Введення пацієнтам адреналіну в дозі 25 мг/(кг·хв) протягом півгодини не дало істотного приросту частоти скорочень, що послужило підставою для висновку, що між функціональним станом щитовидної залози і чутливістю серця до катехоламінів нема синергії.

Немає однаковості щодо кількості і чутливості α -адренорецепторів при гіпотиреозі. За даними J. Zwaveling et al. [193], в міокарді лівого шлуночка гіпотиреоїдних щурів загальна кількість їх зменшується, зате чутливість до агоніста метоксину – підвищується. За даними G. Zhang et al. [209], кількість α -адренорецепторів у тій самій частині серця гіпотиреоїдних щурів, навпаки, збільшується, крім того, змінюється співвідношення між α_1A -, α_1B - і α_1D - підтипами їх, а саме: кількість двох перших підтипів зростає, кількість третього – зменшується. Чутливість рецепторів, якщо виходити з максимального інотропного ефекту, знижується, що також суперечить даним попередніх дослідників.

Щодо вмісту катехоламінів у міокарді гіпотиреоїдних тварин, то в більшості досліджень виявлено зменшення їх. T. Mano et al. [118], використавши достатньо чутливі методи дослідження, взагалі не зуміли визначити адреналін, норадреналін і дофамін в серці гіпотиреоїдних щурів. Зниження вмісту адреналіну і норадреналіну в міокарді лівого шлуночка знайшли J. Zwaveling et al. [197]. Інші дослідники [140] спостерігали не зменшення, а збільшення вмісту норадреналіну в плазмі крові пацієнтів з гіпотиреозом і зробили висновок про підвищення загальної активності симпатичної нервової системи при гіпотиреозі.

Однією з можливих причин такої розбіжності може бути порушення механізмів реалізації адренергічних впливів на мембранному і постмембранному рівнях, наприклад, зміни співвідношення між ізоформами стимулюючих (Gs) і гальмівних (Gi) білків, які об'єднують β -адренорецептор і аденілатциклазу в єдину функціональну систему [115, 131], а також ізоферментна перебудова самої аденілатциклази [106].

Узагальнивши наведені вище наукові дані, можна зробити наступні висновки:

1. Стан холінергічної регуляції хронотропної функції серця при гіпотиреозі не піддавався глибокому систематичному дослідженню і залишається маловивченою проблемою клінічної і експериментальної ендокринології.

2. В науковій літературі майже відсутні дані про пряму оцінку холінергічних процесів у серці при гіпотиреозі, які б базувалися на показниках вмісту ацетилхоліну.

3. Тісна взаємодія симпатичних і парасимпатичних впливів на серце ускладнює вивчення їх у чистому вигляді, що вказує на доцільність дослідження холінергічних процесів на фоні блокади адренорецепторів міокарда, а також ферментних систем, через які реалізується вагусний контроль серцевого ритму.

4. З'ясування ролі парасимпатичної іннервації у механізмах порушення серцевого ритму при гіпотиреозі може стати основою для експериментального випробування нових фармакологічних засобів, спрямованих на корекцію холінергічних процесів у міокарді.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Вибір тварин

Досліди проведено на 269 статевонезрілих білих щурах-самцях лінії Вістар у віці 1,5-2,0 міс. Вибір експериментальних тварин обгрунтовано тим, що парасимпатична іннервація серця у них, порушення якої при гіпотиреозі є предметом нашого дослідження, дуже подібна до іннервації серця людини [93]. Це стосується розподілу еферентних закінчень блукаючих нервів, іннервації провідної системи, розподілу вмісту ацетилхоліну, активності холінацетилтрансферази і холінестерази.

На півторамісячному вікові тварин ми зупинилися, виходячи з рекомендацій Т.А. Гуськової [16], представлених в табл. 2.1. Вік тварин, яких ми брали в дослід, відповідає пізньому молочному – препубертатному періодам життя людини, тобто еквівалентний приблизно 7 рокам.

Таблиця 2.1

Вікова відповідність щурів і людини

Період життя	Вік щурів, місяці	Вік людини, роки
Ранній молочний	0,25	0,35
Середній молочний	0,50	1,56
Пізній молочний	1,00	4,30
Препубертатний	2,00	10,24
	3,00	14,20
Пубертатний	4,00	17,39
Репродуктивний	5,00	20,08
	6,00	22,32
	7,00	24,63

Онтогенетично молоді тварини періоду статевої незрілості були взяті в дослід з двох міркувань: а) гіпотиреоз є найчастішою ендокринною патологією періоду новонародженості і раннього дитячого віку; б) наслідки гіпотиреозу найбільш відчутні тоді, коли він починається зразу або невдовзі після народження. Негативні антропогенні впливи на зовнішнє середовище сприяють розвитку гіпотиреозу насамперед у дітей.

Оперативні втручання і виведення тварин з дослідів проводили з дотриманням „Загальних етичних принципів експериментів на тваринах”, ухвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001) [20].

2.2. Експериментальні моделі гіпотиреозу

Експериментальний гіпотиреоз викликали трьома способами – годуванням тварин мерказолілом, видаленням щитовидної залози і поєднанням тиреоїдектомії з введенням мерказолілу.

Мерказолілову модель гіпотиреозу створювали, згодуюючи цей синтетичний тиреостатик („Здоров’я”, Україна) в дозі 75 мг/кг маси тіла протягом 14 діб. Величину дози і тривалість годування запозичено з наукових джерел і апробовано в нашій лабораторії [47]. При виборі дози ми враховували дані літератури, що статевонезрілі щурі менш чутливі до антитиреоїдних препаратів, ніж дорослі. Показано, наприклад [15], що зниження концентрації тиреоїдних гормонів у крові статевонезрілих щурів наставало через 14 діб від початку годування мерказолілом, в той час як для дорослих щурів достатньо було 9 діб, щоб досягти такого ж ефекту.

В наших дослідях за критерії глибини гіпотиреоїдного стану було взято чотири показники: частоту серцевих скорочень, масу тіла тварин, ректальну температуру і об’єм спожитого кисню. Ці показники визначали два рази – до впливу на щитовидну залозу і на 14-ту добу гіпотиреозу. Частоту серцевих скорочень підраховували на електрокардіограмі. Маса тіла визначали о 9-тій

годині ранку натщесерце на лабораторній вазі Т-200. Ректальну температуру вимірювали медичним термометром. Об'єм спожитого твариною кисню визначали у спеціально змонтованій респіраторній камері. Показники гіпотиреоїдного стану після введення мерказолілу представлено в табл. 2.2.

Таблиця 2.2

Показники глибини гіпотиреоїдного стану у щурів після введення мерказолілу ($M \pm m$)

Етапи дослідження	Частота серцевих скорочень, уд./ хв	Маса тіла, кг	Ректальна температура, °С	Об'єм поглинутого кисню, мл/(кг · хв)
Вихідний стан (n=12)	572±5	0,053±0,004	38,7±0,1	10,4±0,3
14-та доба гіпотиреозу (n=10)	430±9 p<0,001	0,065±0,003 p<0,001	37,6±0,1 p<0,01	7,4±0,3 p<0,001

На 14-ту добу годування мерказолілом усі показники достовірно відрізнялися від вихідних, що вказує на адекватність створеної нами моделі гіпотиреозу.

Другу модель ми отримували шляхом оперативного видалення щитовидної залози. Тиреоїдектомію проводили за Я.М. Кабаком [30].

Тварину фіксували у станку черевцем догори, вибривали шерсть на шиї, обробляли шкіру 70 % спиртом і підкладали під шию ватний валик. Після цього тварину наркотизували за допомогою ефіру.

По середній лінії шиї розрізали шкіру, підшкірну жирову клітковину і підшкірний м'яз (*m. platysma*) на протязі 2,5-3,0 см, тупим способом розділяли праві і ліві слинні залози та лімфатичні вузли, відсували їх вбік і відкривали вентральні м'язи шиї. Пінцетом розділяли їх, розсували крючками і оголювали трахею. На рівні 4-5-го кілець відкривалися дві долі щитовидної залози темно-

червоного кольору з ледве помітним перешийком, який з'єднував їх на рівні 2-3-го кілець.

Залозу видаляли наступним чином. З одного боку крючком відтягували вентральні м'язи і пінцетом відсепаровували відповідну долю залози від грудинно-щитовидного м'яза. Після цього захоплювали відсепаровану долю пінцетом, відшаровували її від трахеї і відділяли від перешийка. Продовжували відсепаровувати тканину залози до судинної ніжки і останню перев'язували. Відрізали долю залози. Другу долю видаляли таким самим способом разом з перешийком. Шкіру зашивали шовком і змащували шов 5 % йодною настоякою.

Глибину гіпотиреоїдного стану оцінювали за тими ж показниками, що й при годуванні мерказолілом (табл. 2.3).

Таблиця 2.3

**Показники глибини гіпотиреозу, викликаного тиреоїдектомією
($M \pm m$)**

Етапи дослідження	Частота серцевих скорочень, уд./хв	Маса тіла, кг	Ректальна температура, °С	Об'єм поглинутого кисню, мл/(кг · хв)
Вихідний стан (n=14)	591±8	0,059±0,002	38,8±0,1	10,6±0,3
14-та доба гіпотиреозу (n=13)	486±15 p<0,001	0,066±0,002 p<0,05	37,8±0,1 p<0,001	8,0±0,4 p<0,001

Третя модель гіпотиреозу була створена поєднанням тиреоїдектомії з введенням мерказолілу. Мерказоліл згодовували щоденно протягом 14 діб, починаючи з дня операції, в дозі 75 мг/кг маси тіла. Цифрова характеристика гіпотиреоїдного стану при комбінованому впливі на щитовидну залозу подана в табл. 2.4.

Таблиця 2.4

Показники глибини гіпотиреозу, викликаного поєднанням тиреоїдектомії з введенням мерказолілу ($M \pm m$)

Етапи дослідження	Частота серцевих скорочень, уд./хв	Маса тіла, кг	Ректальна температура, °С	Об'єм поглинутого кисню, мл/(кг · хв)
Вихідний стан (n=13)	598±6	0,056±0,002	38,5±0,1	10,8±0,4
14-та доба гіпотиреозу (n=13)	432±16 p<0,001	0,068±0,003 p<0,01	37,3±0,1 p<0,001	7,3±0,2 p<0,001

Порівняльна характеристика створених нами моделей гіпотиреозу подана в табл. 2.5. За приріст взято відносні зміни показників гіпотиреоїдного стану у відсотках до вихідного рівня (на 14-ту добу гіпотиреозу).

Таблиця 2.5

Відносні зміни показників гіпотиреозу, порівняно з вихідним станом

Спосіб викликання гіпотиреозу	Частота серцевих скорочень	Маса тіла	Ректальна температура	Об'єм поглинутого кисню
Введення мерказолілу	-24,8 %	+22,6 %	-2,8 %	-28,8 %
Тиреоїдектомія	-17,8 %	+11,9 %	-2,6 %	-24,5 %
Тиреоїдектомія + введення мерказолілу	-27,8 %	+21,4 %	-3,1 %	-32,4 %

Виходячи з результатів обстеження тварин у вихідному стані і на 14-ту добу гіпотиреозу, можна зробити висновок, що всі три способи впливу на

щитовидну залозу цілком придатні для моделювання гіпотиреозу. За ефективністю вони розташовуються таким чином (в порядку наростання глибини гіпотиреоїдного стану): тиреоїдектомія → годування мерказолілом → тиреоїдектомія + годування мерказолілом. Дещо меншу ефективність тиреоїдектомії ми пояснюємо тим, що під час операції не завжди вдавалося повністю видалити щитовидну залозу. Гіперплазія тканини, що залишилася, стримувала розвиток гіпотиреозу.

В подальших дослідях кількісну оцінку холінергічно-адренергічних взаємовідносин було зроблено на трьох моделях гіпотиреозу. Для всіх інших серій було вибрано мерказолілову модель як просту і надійну. Крім того, оперативне втручання на шії утруднювало б проведення дослідів з подразненням блукаючого нерва і введенням ацетилхоліну.

2.3. Варіаційна кардіоінтервалометрія

Метод варіаційної кардіоінтервалометрії дозволяє дати кількісну оцінку функціональному станові парасимпатичного і симпатичного відділів вегетативної нервової системи. Теоретичним обґрунтуванням методу є уявлення про залежність частоти серцевого ритму, генерованого синоатріальним вузлом, від наступних регуляторних впливів: тону вегетативних центрів, оперативної імпульсації на серце через симпатичні і парасимпатичні нерви, дії гуморальних агентів і функціонального стану синоатріального вузла.

Реєстрацію електрокардіограми здійснювали на апараті ЭК1К-01 до впливу на щитовидну залозу, а також на 5-ту, 10-ту і 14-ту доби гіпотиреозу (швидкість руху стрічки – 50 мм/с). Крім того, у тиреоїдектомованих тварин проводили замісну терапію з записом електрокардіограми на 20-ту і 25-ту доби. Тривалість інтервалів R-R вимірювали за допомогою стереоскопічного мікроскопа МБС-9 з окулярною сіткою. Аналізували 100 послідовно

розташованих інтервалів R-R, що вважається достатнім для визначення основних показників, які характеризують вегетативний баланс організму:

1. M – середнє значення тривалості інтервалів R-R (в мілісекундах).
2. ΔX – варіаційний розмах варіант, тобто різниця між найбільшим і найменшим значеннями тривалості R-R (в мілісекундах).
3. M_0 – мода, тобто тривалість інтервалу R-R, який на досліджуваному відрізку електрокардіограми зустрівся найчастіше (в мілісекундах).
4. AM_0 – амплітуда моди, тобто відносна кількість інтервалів R-R, які характеризують моду (у відсотках).

На підставі значень ΔX , M_0 і AM_0 підраховували чотири додаткові показники, які часто використовуються в експериментальних і клінічних дослідженнях і всебічно характеризують холінергічно-адренергічний баланс в нормі і при патології:

1. Показник вегетативного балансу, за яким оцінюють співвідношення між інтенсивністю холінергічних і адренергічних процесів в організмі. $PVB = AM_0 / \Delta X$.
2. Вегетативний показник ритму, який характеризує насамперед тонус блукаючих нервів: зменшення його вказує на зсув вегетативного балансу в бік парасимпатикотонії, збільшення – в бік симпатикотонії. $VPR = 1 / (M_0 \cdot \Delta X)$.
3. Показник адекватності процесів регуляції, який служить для оцінки відповідності між симпатичними впливами на синоатріальний вузол і його функціональною здатністю адаптуватися до них. $PAPR = AM_0 / M_0$.
4. Індекс напруження регуляторних систем, який відображає і центральні, і периферичні впливи на серце. $IN = AM_0 / (2\Delta X \cdot M_0)$.

2.4. Визначення ефективності вагусних впливів на серцевий ритм

Методика досліджень була наступною. Щуру вводили внутрішньоочеревинно нембутал з розрахунку 100 мг/кг маси тіла і фіксували в станку спинкою донизу. Робили розріз по середній лінії шиї і виділяли правий

блукаючий нерв. Перерізували його лезом на рівні нижнього хряща гортані. Периферичний кінець нерва подразнювали прямокутними імпульсами змінного струму протягом 60 с. Характеристики подразнюючого струму формували за допомогою електростимулятора ЭСЛ-2: частота – 50 Гц, напруга – 5 і 10 В, тривалість стимулу – 1 мс, затримка – 1 мс. Перерва між подразненнями становила 15 хв. Електрокардіограму записували на апараті ЭК1К-01.

Вибір правого блукаючого нерва аргументований тим, що у щурів він здійснює переважну іннервацію правого передсердя і синоатріального вузла і справляє більш виражений вплив на автоматизм серця, ніж лівий нерв. У статевонезрілих щурів особливо помітна різниця між результатами електростимуляції лівого і правого блукаючих нервів.

Аналіз отриманих нами результатів полягав у тому, що в кожному 10-секундному інтервалі від початку подразнення визначали максимальний ступінь брадикардії. Для цього знаходили найбільший за тривалістю інтервал R-R і вираховували його відношення до вихідного значення R-R ($R-R_{\text{макс}}/R-R_{\text{вих}}$). Порівнювали максимальну інтенсивність негативно-хронотропних ефектів електростимуляції у контрольних і гіпотиреоїдних щурів окремо для кожного 10-секундного інтервалу.

За максимальною інтенсивністю негативно-хронотропних реакцій серця на подразнення блукаючого нерва можна скласти орієнтовне уявлення про резерви медіатора в холінергічних терміналях, які підходять до кардіоміоцитів синоатріального вузла, хоча, звичайно, ці реакції залежать і від інших факторів, наприклад від активності холінестерази або чутливості холінорецепторів.

2.5. Оцінка реактивності серця до холіноміметиків

З цією метою застосовано дві речовини – ацетилхолін, який розщеплюється холінестеразою, і карбахолін, який діє аналогічно, але не піддається ферментативному гідролізу.

Ацетилхолін („Мосмедпрепараты”, Росія) вводили в зовнішню яремну вену в напрямку до серця в дозі 5 мкг в 0,5 мл 0,9-відсоткового розчину натрію хлориду. Результат оцінювали за інтенсивністю і тривалістю негативно-хронотропних реакцій. Інтенсивність визначали як відношення найтривалішого інтервалу R-R після введення ацетилхоліну до вихідного значення інтервалу R-R ($R-R_{\text{макс}}/R-R_{\text{вих}}$). Тривалість брадикардії визначали в секундах.

Карбахолін (“Химико-фармацевтическое объединение”, Росія) вводили в черевну порожнину в дозі 0,4 мг/кг. Електрокардіограму записували протягом 1 год. Ступінь брадикардії враховували через кожних 15 хв як відношення $R-R_{\text{макс}}/R-R_{\text{вих}}$.

2.6. Визначення вмісту ацетилхоліну в міокарді

Вміст ацетилхоліну визначали біологічним методом [6] окремо в міокарді передсердь і шлуночків. Тварин швидко декапітували, розкривали грудну порожнину, забирали серце і переносили його в чашку Петрі з охолодженим розчином Рінгер-езерину (KCl 10% – 1,4 мл, CaCl₂ 10 % – 1,2 мл, NaHCO₃ 5 % – 4 мл, NaCl – 6,5 г, езерин саліциловокислий – 60 мг, бідистильована вода – до 1 л). В цьому розчині серце відмивали від крові, а міокард відділяли від судин і жиру. Після цього передсердя від’єднували від шлуночків, подрібнювали кожну частину серця ножицями, висушували на фільтрувальному папері і зважували на торзійній вазі.

Подрібнену і зважену тканину передсердь і шлуночків почергово переносили у гомогенізатор з охолодженим розчином Рінгер-НСІ-езерину (езерин – 60 мг, НСІ 1 н – 2 мл, безбікарбонатний розчин Рінгера – до 1 л; рН – 3,8). Для передсердь об’єм розчину Рінгер-НСІ-езерину у гомогенізаторі складав 1 мл, для шлуночків – 3 мл. Тканину міокарда гомогенізували до однорідної маси і переносили в центрифужні пробірки. Гомогенізатор ополіскували невеликою кількістю розчину Рінгер-НСІ-езерину і також виливали його в центрифужні пробірки. Для передсердь сумарний об’єм Рінгер-

НСІ-езерину складав 0,4 мл на 10 мг тканини, для шлуночків – 1 мл на 100 мг тканини.

Екстракти передсердь і шлуночків кип'ятили 5 хв., охолоджували і витримували 2 год, при кімнатній температурі. Пробірки з екстрактами центрифугували 20 хв при швидкості 1500 об./хв. Центрифугати переносили в чисті пробірки пастерівською піпеткою і зберігали в холодильнику. Безпосередньо перед тестуванням їх розводили Рінгер-фосфатним розчином в 10-15 разів. Тестування проводили на прямому м'язі живота не пізніше ніж на другу добу.

Препарат прямого м'яза живота жаби готували наступним способом. Жабу децеребрували, руйнували спинний мозок і розрізали шкіру черевної стінки. Прошивали ниткою прямі м'язи ножицями, відрізали їх разом з мечевидним відростком і прошивали ниткою. Препарат фіксували в скляній камері, заповненій Рінгер-фосфатним буфером, і залишали на 1 год. Для розслаблення при помірній аерації (60 пухирців повітря за 1 хв)

Після цього визначали чутливість препарату до стандартних доз ацетилхоліну хлориду, приготовлених на Рінгер-фосфатному розчині. В тому разі, коли препарат стабільно реагував на концентрацію ацетилхоліну 10^{-8} ммоль/л, він вважався придатним до роботи. Аналогічно тестували екстракти. Коли висота контрактури на екстракт опинялася між двома сусідніми дозами ацетилхоліну, будували графік і розраховували концентрацію ацетилхоліну в екстракті. Далі робили перерахунок кількості ацетилхоліну (в мікромолях) на 1 кг свіжої тканин передсердь або шлуночків.

2.7. Фармакологічний аналіз порушень холінергічної регуляції серця

З цією метою використано чотири препарати:

а) окспренололу гідрохлорид (тразикор, “Хиноин”, Угорщина) – для блокади β -адренорецепторів міокарда;

б) прозерин (“Здоров’я народу”, Україна) – для гальмування активності холінестерази;

в) холіну хлорид (“Уральський завод хімреактивов”, Росія) – для оцінки інтенсивності синтезу ацетилхоліну інтрамуральними нейронами міокарда з використанням вільного премедіатора;

г) метіонін (“Київський вітамінний завод”, Україна) – для оцінки інтенсивності синтезу ацетилхоліну з використанням премедіатора, утвореного *de novo*.

Дози препаратів і способи їх введення подано у відповідних розділах дисертації.

2.8. Статистичний аналіз результатів досліджень

Результати всіх експериментів були піддані статистичному аналізу за допомогою параметричних методів [77]. Визначали такі основні статистичні величини:

а) M – середнє арифметичне;

б) $\pm m$ – стандартну помилку середнього арифметичного;

в) t – критерій Стьюдента;

г) p – показник достовірності різниці між середніми величинами за таблицею Вебера (різниця вважалася достовірною при $p \leq 0,05$).

Матеріали даного розділу відображені в наступних публікаціях:

1. Чарнош С. М. Порівняльна характеристика трьох експериментальних моделей гіпотиреозу / С. М. Чарнош // Вісн. наук. досл. – 2007. – № 2. – С. 113–115.

2. Чарнош С. М. Ефективність різних способів моделювання гіпотиреозу у щурів / С. М. Чарнош // Актуальні питання патофізіології: науково-практична конференція, 5-6 жовтня 2006 р.: матеріали конференції. – Труды Крымского гос. мед. ун-та. – 2006. – Т. 142, ч. 3. – С. 256–257.

РОЗДІЛ 3

ХОЛІНЕРГІЧНО-АДРЕНЕРГІЧНІ ВЗАЄМОВІДНОСИНИ У ЩУРІВ З
ГІПОТИРЕОЗОМ

Гіпофункція щитовидної залози супроводжується клінічними симптомами, які свідчать про вегетативну перебудову при цій ендокринній патології. Порухення співвідношення між симпатичним і парасимпатичним відділами вегетативної нервової системи істотно позначається на діяльності серця, ураження якого належить до постійних проявів гіпотиреозу. В умовах вегетативної дизрегуляції найчастіше піддається змінам хронотропна функція серця, що проявляється аритміями і насамперед – синусовою брадикардією.

Нашим завданням було кількісно оцінити методом варіаційної кардіоінтервалометрії ступінь зрушення холінергічно-адренергічного балансу у щурів з експериментальним гіпотиреозом. Враховуючи, що у людей гіпотиреоз розвивається як наслідок різноманітних екзогенних впливів на щитовидну залозу, ми провели порівняльне дослідження на тваринах з трьома експериментальними моделями гіпотиреозу, створеними за допомогою мерказолілу, тиреоїдектомії і поєднання тиреоїдектомії та мерказолілу.

3.1. Оцінка холінергічно-адренергічних взаємовідносин при мерказоліловому гіпотиреозі

Статистично оброблені дані математичного аналізу серцевого ритму у тварин цієї серії представлено в табл. 3.1 і на рис. 3.1.

Зміни частоти серцевого ритму у тварин, яким згодували мерказоліл, об'єктивно свідчили про наростання у них гіпотиреозу. У вихідному стані (до годування мерказолілом) частота ритму у тварин даної групи знаходилася в межах 539-598 уд./хв і складала в середньому (572 ± 5) уд./хв. Невелика стандартна помилка середньої арифметичної вказує на однорідність підбору

тварин за частотою ритму і правомірність об'єднання їх в одну серію. Поглиблення гіпотиреоїдного стану було рівномірним протягом 14 діб. На 5-ту добу гіпотиреозу частота серцевого ритму зменшилася на 6,6 %, порівняно з вихідною. При статистичному аналізі це зменшення виявилось достовірним ($p < 0,02$).

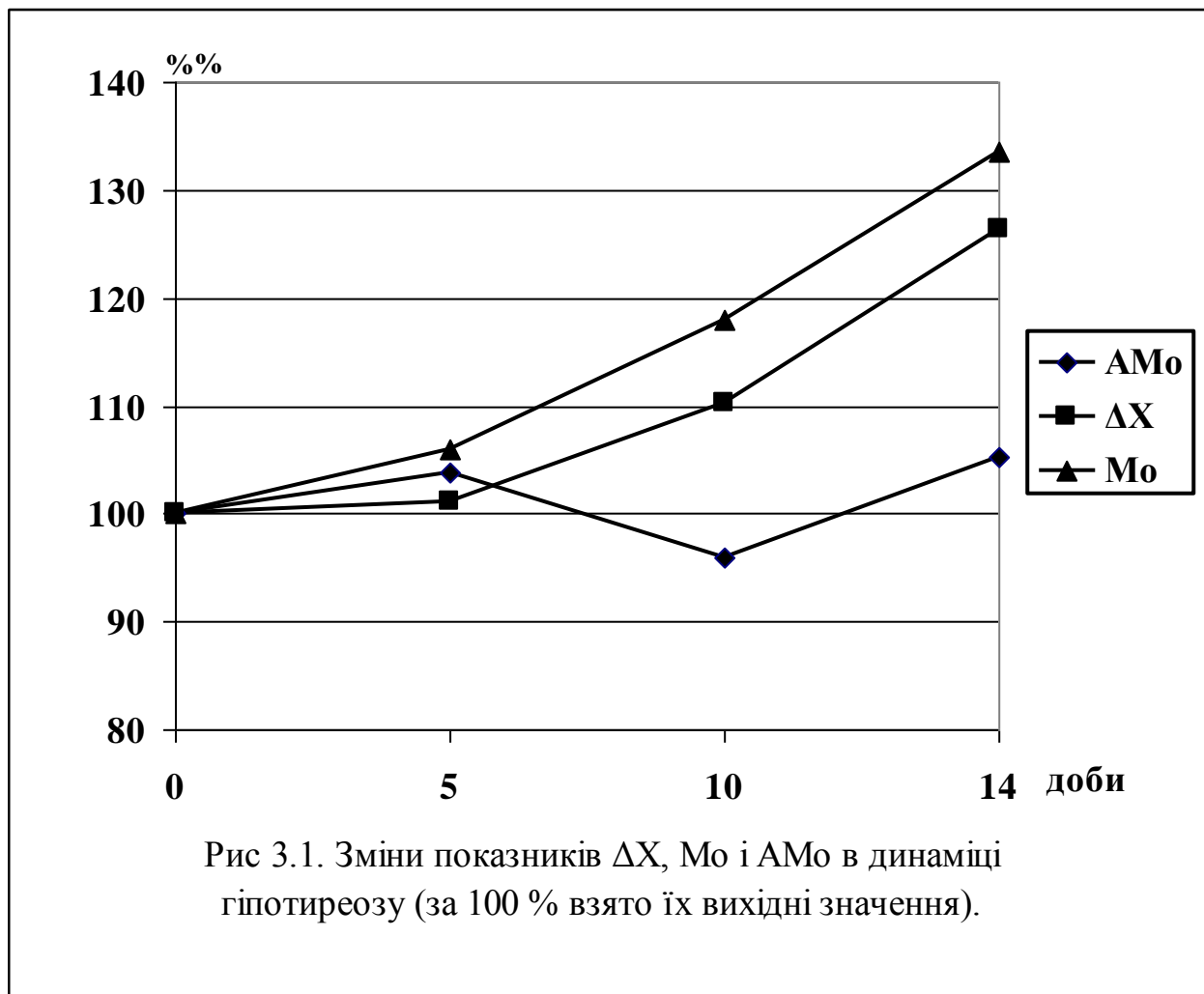
Таблиця 3.1

Результати варіаційної кардіоінтервалометрії у щурів з мерказоліловим гіпотиреозом ($M \pm m$)

Етап дослідю (n=12)	Частота скорочень серця, уд./хв	Тривалість R-R, мс	ΔX , мс	Mo, мс	AMo, %
До гіпотиреозу	572±5	105,0±1,0	8,7±0,5	105,6±1,2	40,1±2,1
Гіпотиреоз: 5-та доба	534±15 p<0,02	113,3±3,4 p<0,02	8,8±0,3 p>0,5	111,8±2,3 p<0,05	41,7±2,1 p>0,5
10-та доба	489±17 p<0,001	124,2±4,6 p<0,001	9,6±0,7 p>0,25	124,6±5,0 p<0,001	38,5±1,7 p>0,5
14-та доба	430±9 p<0,001	140,4±2,9 p<0,001	11,0±0,5 p<0,01	141,0±3,0 p<0,001	42,2±2,5 p>0,5
Примітка. p –достовірність різниці, порівняно з вихідними показниками..					

Звертає на себе увагу втрое більший індивідуальний розмах частоти ритму в окремих особин (441-609 уд./хв). Він вказує на те, що брадикардія розвивалася не цілком синхронно в усіх тварин. Ця відмінність могла залежати як від індивідуальної чутливості до мерказолілу, так і від кількості спожитого препарату.

Між 5-тою і 10-тою добами годування мерказолілом сталося ще помітніше зменшення частоти серцевого ритму – в середньому на 14,5 %, порівняно з вихідним показником ($p < 0,001$). Розкид варіант був таким же



значним, як і на 5-ту добу (388-574 уд./хв).

До 14-тої доби частота серцевого ритму продовжувала знижуватися. Різниця від вихідного рівня склала 28,3 % ($p < 0,001$). Звузився індивідуальний розмах варіант (394-483 уд./хв), тобто до цього терміну ступінь брадикардії в усіх тварин був досить близький. Це означає, що за глибиною гіпотиреозу вони склали однорідну групу.

Зміни інтервалу R-R відповідали змінам частоти ритму. Середня тривалість інтервалів R-R до годування мерказолілом становила ($105,0 \pm 1,0$) мс при індивідуальному розмахові варіант 100,4-111,4 мс. На 5-ту добу середня

тривалість R-R зростає на 7,9 % ($p < 0,02$), на 10-ту добу – на 18,3 % ($p < 0,001$), на 14-ту добу – на 33,7 % ($p < 0,001$), порівняно з вихідними даними. На 5-10-ту добу спостерігалося збільшення індивідуального розмаху варіант як свідчення неодночасного розвитку гіпотиреозу в окремих тварин. Проте, на 14-ту добу ступінь пригнічення функції щитовидної залози в усіх тварин був близький.

Таким чином, годування щурів мерказолілом протягом 14 діб викликало неодмінне зменшення частоти серцевого ритму. Ступінь брадикардії відповідав глибині гіпотиреоїдного стану. Виходячи з даних літератури про наявність вегетативного дисбалансу у хворих і експериментальних тварин з гіпотиреозом, ми поставили за мету кількісно визначити, яку роль в патогенезі синусової брадикардії відіграють зміни інтенсивності холінергічних регуляторних впливів на серце. За основні критерії оцінки було взято три первинні показники, які отримували при безпосередній обробці електрокардіограми: ΔX , M_0 і AM_0 .

Показником ефективності холінергічних впливів на серцевий ритм вважається величина варіаційного розмаху ΔX . Цей інтегральний показник відображає стан функціональної системи „блукаючий нерв – синоатріальний вузол” на всіх рівнях організації холінергічного контролю серця. Він враховує тонус центральних ядер блукаючих нервів, особливості синаптичної передачі імпульсів з холінергічних терміналей на пейсмекерні клітини синоатріального вузла і можливості постсинаптичної реалізації впливу ацетилхоліну на генеруючу здатність кардіоміоцитів.

У вихідному стані показник ΔX коливався в межах 6,0-12,0 мс і в середньому складав $(8,7 \pm 0,5)$ мс. Така величина варіаційного розмаху вказує на значні адаптаційні можливості хронотропної функції серця у здорових статевонезрілих тварин.

В динаміці гіпотиреозу варіаційний розмах збільшувався, але досить повільно. На 5-ту добу він практично не змінився, на 10-ту добу зріс на 10,3 %, але це зростання не було достовірним ($p > 0,25$). Різке збільшення показника ΔX сталося між 10-тою і 14-тою добами експерименту (на 26,4 %,

$p < 0,001$). Воно свідчить про зростання ролі парасимпатичної регуляції серцевого ритму при гіпотиреозі.

Аналіз змін M_0 , показника, який характеризує адренергічні впливи на серцевий ритм, дає підстави стверджувати, що в умовах гіпофункції щитовидної залози серце поступово виходить з-під адренергічного контролю.

До годування мерказолілом середня тривалість інтервалів R-R, які визначали M_0 , становила $(105,6 \pm 1,2)$ мс при індивідуальних коливаннях від 100,0 до 111,0 мс. Уже на 5-ту добу відбулося достовірне зростання показника M_0 на 5,9 % ($p < 0,05$). З поглибленням гіпотиреоїдного стану ця тенденція ставала все чіткішою. На 10-ту добу M_0 зросла на 18,0 % ($p < 0,001$), на 14-ту добу – на 33,5 % ($p < 0,001$). Обмеження адренергічних регуляторних впливів на серце при гіпотиреозі, яке поєднується із збільшенням варіаційного розмаху, вказує на те, що вегетативний баланс зміщується в бік домінування парасимпатичної іннервації.

AM_0 як показник центральних адренергічних впливів на серце не змінювалася в динаміці гіпотиреозу. До годування мерказолілом відносна кількість інтервалів R-R, які визначали M_0 , коливалася в межах 27,0-51,0 % і становила в середньому $(40,1 \pm 2,1)$ %. Протягом 14-добового гіпотиреозу ця величина незначно коливалася, але зміни її не досягали статистично достовірних значень. Незмінність AM_0 на фоні розширення варіаційного розмаху логічно розглядати як ще одне свідчення справедливості попереднього висновку, що при гіпотиреозі регуляторний вплив блукаючих нервів на хронотропну функцію серця стає все більш значущим, в той час як адренергічні впливи значною мірою втрачають контролююче значення.

Це твердження обґрунтовується співставною оцінкою змін двох основних показників, які характеризують вегетативний баланс, – ΔX і M_0 . Оскільки перший з них відображає інтенсивність вагусної імпульсації, а другий – адренергічні впливи на синусовий ритм, паралельні зміни їх дають кількісну характеристику зміщення вегетативного балансу, особливо при глибокому гіпотиреозі. Уже на 5-ту добу годування мерказолілом ступінь збільшення

показника M_0 склав 5,9 % ($p < 0,05$), в той час як показник ΔX майже не змінився (зріс на 1,2 %). Різниця між ступенем зростання цих показників становила 4,7 %. Ще помітнішою ця різниця виявилася на 10-ту (7,7 %) і на 14-ту (7,1 %) доби. Отже, втрата адренергічного контролю починалася раніше і кількісно була більш значною, ніж зміни вагусних впливів. Якщо врахувати відносну стабільність A_{M_0} , то в цілому наші дані свідчать про зниження функціональної активності симпатичної нервової системи і переважання парасимпатичного тону при гіпотиреозі.

На підставі трьох показників, знятих безпосередньо з електрокардіограми (ΔX , M_0 , A_{M_0}), нами було вираховано ще чотири показники, які більш повно і кількісно характеризують холінергічно-адренергічні взаємовідносини і стан вегетативної регуляції серця: ПВБ, ВПР, ІН і ПАПР (табл. 3.2.)

ПВБ найчастіше використовується для кількісної оцінки холінергічно-адренергічних взаємовідносин. Відношення $A_{M_0}/\Delta X$ у вихідному стані дорівнювало $4,90 \pm 0,47$ і процесі годування мерказолілом поступово зменшувалося. До 10-тої доби гіпотиреозу це зменшення (на 13,9 %) не досягало статистично значущої величини ($p > 0,25$). Лише на 14-ту добу різниця між вихідним показником (на 26,7 %) стала достовірною ($p < 0,05$). Зміни ПВБ відбувалися виключно за рахунок перебудови у парасимпатичній нервовій системі, оскільки A_{M_0} при гіпотиреозі майже не змінювалася.

ВПР виявився найбільш лабільним показником вегетативного балансу. Його достовірне зменшення (на 21,4 %), яке вказувало на підсилення вагусного компонента регуляції, стало достовірним на 10-ту добу гіпотиреозу ($p < 0,05$), раніше від усіх інших показників. На 14-ту добу ВПР зменшився на 42,3 % ($p < 0,001$). Зміни ВПР відображають взаємно протилежну перебудову симпатичного і парасимпатичного відділів вегетативної нервової системи. Головним компонентом цієї перебудови є зростання ролі блукаючих нервів у формуванні синусового ритму.

ІН зменшився на 10-ту добу на 21,7 % (різниця не достовірною), на 14-ту добу – на 43,5 % ($p < 0,002$). На підставі цих даних можна стверджувати, що в

умовах гіпотиреозу відбувається знецінення центральних регуляторних впливів. Серцевий ритм стає все більш залежним від процесів, які здійснюються на периферичному рівні, в основному на рівні холінергічних нервово-м'язових синапсів. Інші, ніж у нормі, умови реалізації синаптичних процесів стають головним фактором, який модулює функціонування усєї холінергічної ланки регуляції серцевої діяльності. Важливо, що даний розрахунковий показник враховує всі три первинні показники (ΔX , M_0 , AM_0), тобто за змістом він є найбільш загальним критерієм оцінки функціональної підпорядкованості пейсмейкерів синоатріального вузла холінергічним та адренергічним структурам і відповідним медіаторам.

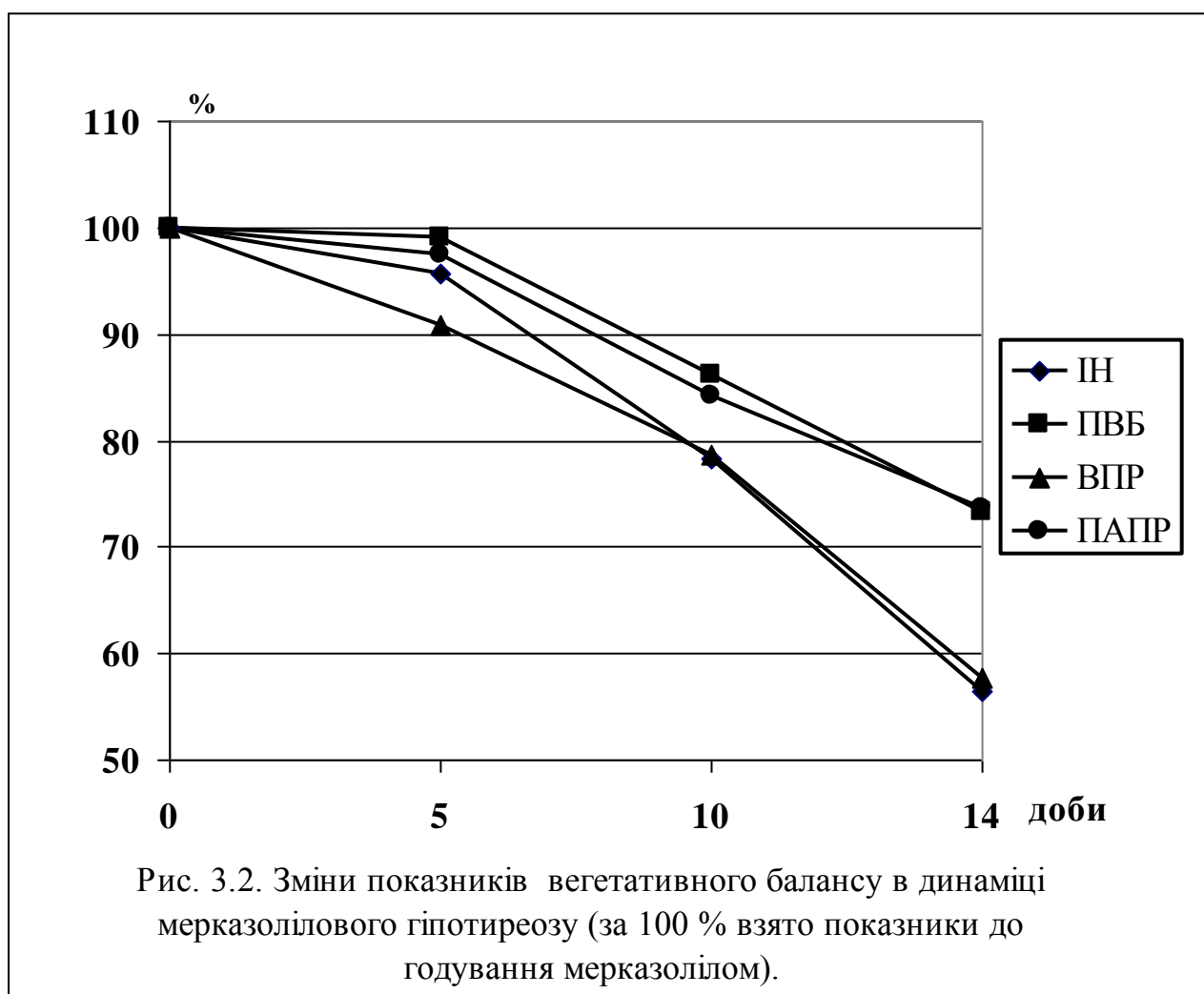
Таблиця 3.2

Показники холінергічно-адренергічних взаємовідносин в нормі і при гіпотиреозі ($M \pm m$)

Етапи досліджу (n=12)	ПВБ	ВІР	ІН	ПАІР
Вихідні дані	4,90±0,47	1136±68	0,023±0,002	0,38±0,02
Гіпотиреоз: 5-та доба	4,85±0,38 p>0,5	1032±45 p>0,1	0,022±0,002 p>0,5	0,37±0,02 p>0,5
10-та доба	4,22±0,39 P>0,25	893±77 p<0,05	0,018±0,002 p>0,05	0,32±0,02 p>0,1
14-та доба	3,59±0,20 p<0,05	656±29 p<0,001	0,013±0,001 p<0,01	0,28±0,01 p<0,002
Примітка. p – достовірність різниці, порівняно з вихідними даними.				

Про залежність синусового ритму від адренергічних впливів судять за ПАІР. В наших дослідках величина даного показника зменшувалася. Явна тенденція (p>0,05) помітилася на 10-ту добу гіпотиреозу, коли ПАІР зменшився на 15,8 %. На 14-ту добу ця тенденція проявилася достовірною різницею, порівняно з вихідною величиною (26,3 %, p<0,01). Якщо взяти до

уваги, що АМо істотно не змінювалася, то зменшення ПАПР за нашими даними, цілком залежало від збільшення показника Мо. Це означає, по-перше, що при гіпотиреозі зміни в адренергічній ланці регуляції синусового ритму стосуються, насамперед, периферичних нервових і гуморальних впливів. По-друге, збільшення Мо при одночасній незмінності АМо свідчить про порушення функціональної злагодженості між центральними і периферичними адренергічними механізмами.



Динаміку змін усіх чотирьох показників холінергічно-адренергічних відносин при гіпотиреозі представлено на рис. 3.2. Найбільш істотні зміни відбулися з боку ВПР та ІН (в 1,7-1,8 раза). Зменшення ВПР випереджувало зміни інших показників, тому цей показник можна вважати найбільш

придатним для оцінки вегетативного балансу. За ступенем змін на одному рівні з ним стоїть ІІ. Хоча зміни останнього стали достовірними тільки через 2 тижні експерименту, великий діапазон їх робить цей показник також досить інформативним.

3.2. Холінергічно-адренергічні взаємовідносини у тиреоїдектомованих щурів

Як і в попередній серії дослідів, вегетативний баланс оцінювали у вихідному стані (до тиреоїдектомії), а також на 5-ту, 10-ту і 14-ту доби гіпотиреозу. Зміни безпосередньо знятих з електрокардіограми показників ΔX , M_o і $A M_o$ представлено в табл. 3.3 і на рис. 3.3.

Перш за все, підкреслимо, що динаміка гіпотиреозу у тиреоїдектомованих тварин, якщо виходити з частоти серцевого ритму, відрізнялася від динаміки мерказолілового гіпотиреозу. При годуванні мерказолілом глибина гіпотиреозу наростала поступово і рівномірно протягом 14 діб. Після видалення щитовидної залози картина була іншою. До 5-тої доби наставало раптове і значне порідшення ритму (на 12,9 %, $p < 0,001$), а подальші зміни його хоч і відбувалися в тому самому напрямку, але досить повільно: на 10-ту добу гіпотиреозу ритм сповільнився всього на 1,8 %, порівняно з попереднім етапом ($p > 0,5$), а на 14-ту добу – ще на 4,0 % ($p > 0,25$). В цілому, якщо за перші 5 діб після операції ступінь брадикардії становив 12,9 %, то за подальші 10 діб – тільки 5,8 %, тобто вдвоє менше. Відмінність динаміки двох експериментальних моделей гіпотиреозу можна пояснити неповною екстирпацією щитовидної залози. Підвищення тиреотропної функції гіпофіза стимулює ту тканину залози, яка залишилася, і на деякий час сповільнює наростання гіпотиреоїдного стану.

Динаміка змін тривалості R-R була, звичайно, аналогічною змінам частоти ритму. Протягом перших 5 діб цей показник зріс на 15,0 % ($p < 0,001$), за наступні 10 діб – ще на 6,9 %. Знову ж таки за період від 5-тої до 14-тої доби зміна тривалості R-R була вдвоє меншою, ніж за перші 5 діб.

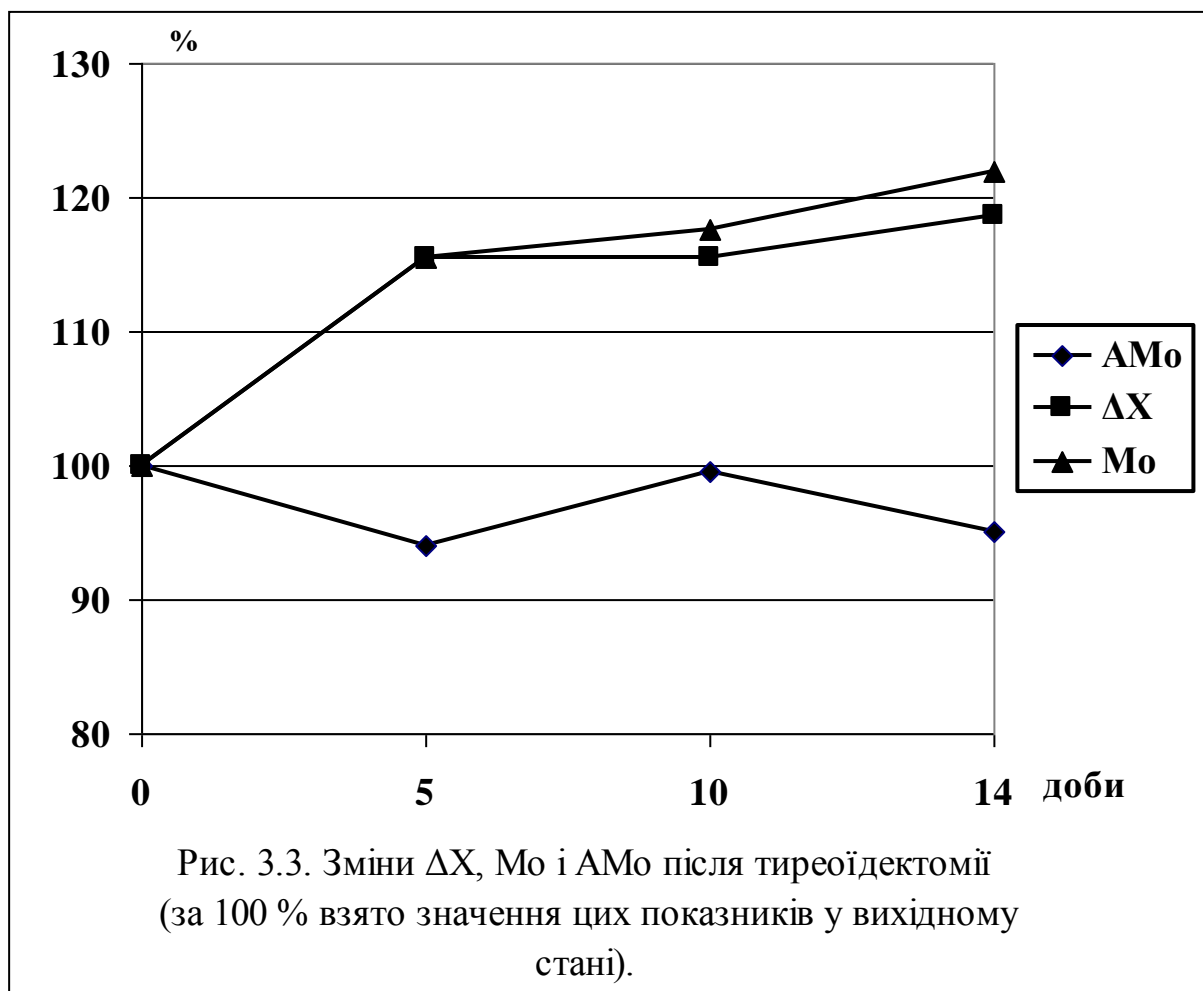
Зміни показників серцевого ритму після тиреоїдектомії ($M \pm m$)

Етап досліджу (n=14)	Частота скорочень серця, уд./хв	Тривалість R-R, мс	ΔX , мс	Mo, мс	AMo, %
До тиреоїдектомії	591 \pm 8	101,6 \pm 1,4	8,4 \pm 0,4	101,4 \pm 0,5	36,9 \pm 1,6
Після тиреоїдектомії: 5-та доба	515 \pm 9 p<0,001	116,8 \pm 2,1 p<0,001	9,7 \pm 0,4 p=0,05	117,1 \pm 2,1 p<0,001	34,7 \pm 2,0 p>0,25
10-та доба	506 \pm 14 p<0,001	119,8 \pm 3,4 p<0,001	9,7 \pm 0,4 p<0,05	119,5 \pm 3,3 p<0,001	36,7 \pm 1,1 p>0,5
14-та доба	486 \pm 15 p<0,001	125,0 \pm 4,0 p<0,001	10,0 \pm 0,4 p<0,02	124,6 \pm 4,1 p<0,001	35,1 \pm 1,7 p>0,25
Примітка. p – достовірність різниці, порівняно з вихідними показниками.					

Показник варіаційного розмаху ΔX у тиреоїдектомованих тварин проявив більшу стабільність, ніж в процесі годування мерказолілом. Достовірне збільшення його (на 15,5 %, $p=0,05$) відбулося на 5-ту добу гіпотиреозу, але до наступного, 10-добового терміну він абсолютно не змінився, а на 14-ту добу зріс ще на 3,1 % і в цілому став більшим, порівняно з вихідною величиною, на 19,1 % ($p<0,02$).

Зміни показника ΔX при мерказоліловому гіпотиреозі і після тиреоїдектомії були односпрямованими, але мали принаймні дві відмінності: по-перше, під час годування мерказолілом ΔX наростав повільно і на 5-ту добу майже не змінювався (на 1,2 %), в той час як після тиреоїдектомії саме до 5-тої доби відбувалося основне зростання показника (на 15,5 %), а в подальшому він

змінювався незначно; по-друге, незважаючи на повільний темп, ступінь збільшення показника ΔX на 14-ту добу був вищим, ніж після тиреоїдектомії (на 26,4 % і 19,1 % відповідно).



Зміни Mo після тиреоїдектомії можна охарактеризувати подібним чином. До 5-тої доби відбулося значне зростання цього показника (на 15,5 %, $p < 0,001$), до 10-тої доби – ще на 2,1 %, до 14-тої – ще на 4,3 %. Тобто ослаблення симпатичних впливів на серцевий ритм сталося в основному в ранньому післяопераційному періоді. Пізніше ввімкнулися механізми, які частково компенсували початкову втрату функції щитовидної залози і запобігли подальшому збільшенню Mo. Особливості динаміки змін Mo порівняно з мерказоліловим гіпотиреозом, подібні до тих, які були описані при аналізі змін

показника ΔX , а саме: швидке наростання до 5-тої доби, зате повільне збільшення на наступних етапах дослідження і значно менший загальний ступінь збільшення на 14-ту добу (після годування мерказолілом – на 33,5 %, після тиреоїдектомії – на 22,9 %).

АМо майже не змінювалася після тиреоїдектомії. Коливання її в той чи інший бік не характеризувалося закономірністю і були незначними за величиною. В цьому відношенні між мерказоліловим і післяопераційним гіпотиреозом існує подібність. Вона свідчить про те, що при гіпотиреозі мало змінюється ефективність центральних адренергічних впливів на серцевий ритм, незалежно від експериментальної моделі гіпотиреозу.

Співставляючи зміни ΔX і Мо, можна помітити, що на кінцевому етапі дослідження (на 14-ту добу) більш істотно зростає показник Мо. Отже, серцевий ритм при гіпотиреозі стає більш залежним від холінергічних механізмів регуляції. Роль адренергічних механізмів значною мірою знецінюється.

В кількісному виразі ця закономірність представлена у вигляді узагальнених показників в табл. 3.4 і на рис. 3.4. Їх зміни наочно демонструють особливості динаміки гіпотиреозу після видалення щитовидної залози.

ПВБ як співвідношення між симпатичним і парасимпатичним тонусом зменшився на 5-ту добу на 21,2 % ($p < 0,05$). При майже незмінному чисельнику (АМо) це зменшення сталося по суті виключно за рахунок збільшення знаменника (ΔX). На 10-ту добу ПВБ зріс на 7,5 %, тобто став на 15,3 % більшим за вихідне значення ($p > 0,05$). Це збільшення не було несподіваним. Воно відображає сповільнене наростання гіпотиреоїдного стану після 5-тої доби як результат компенсаторної гіперфункції залозистої тканини, не видаленої під час операції. На 14-ту добу ПВБ знову опустився до рівня 5-тої доби ($p = 0,05$), що свідчить про виснаження компенсаторних можливостей залозистої тканини через 2 тижні після операції.

Більш закономірними і показовими були зміни ВПР. Зменшення показника на 5-ту добу склали 21,7 % ($p < 0,001$), на 10-ту добу – 23,1 % ($p < 0,001$), на 14-ту добу – на 27,2 % ($p < 0,001$). Знову ж таки стрімке падіння

ВІР сталося протягом перших 5 діб після операції, а протягом наступних 5 діб воно взагалі було незначним (1,8 %). Оскільки цей показник враховує одночасно динаміку ΔX і M_0 , його зміни були односпрямованими і позбавленими коливань у відповідь на тимчасову активацію тканини щитовидної залози на 5-ту добу гіпотиреозу.

Таблиця 3.4

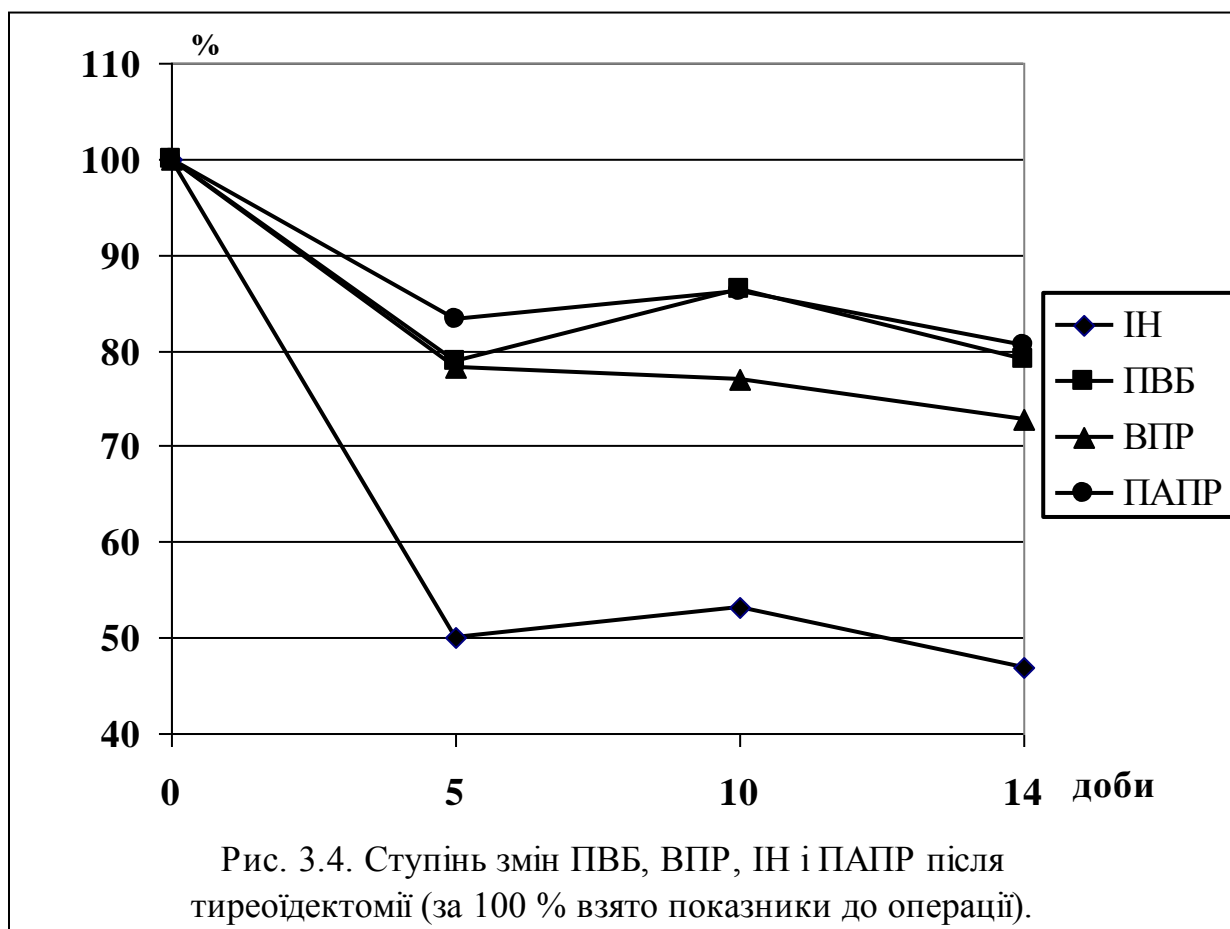
Зміни ПВБ, ВІР, ІН і ПАІР після тиреоїдектомії ($M \pm m$)

Етапи дослідю (n=12)	ПВБ	ВІР	ІН	ПАІР
Вихідні дані	4,57±0,37	1160±45	0,032±0,002	0,36±0,02
Гіпотиреоз: 5-та доба	3,60±0,25 p<0,05	908±45 p<0,001	0,016±0,001 p<0,01	0,30±0,02 p<0,05
10-та доба	3,87±0,21 p>0,05	892±52 p<0,001	0,017±0,001 p<0,01	0,31±0,02 p<0,05
14-та доба	3,61±0,28 p=0,05	845±41 p<0,001	0,015±0,001 p<0,002	0,29±0,02 p<0,01
Примітка. p – достовірність різниці, порівняно з вихідними даними.				

ІН виявився найлабільнішим критерієм холінергічно-адренергічних взаємовідносин. На 5-ту добу гіпотиреозу він зменшився вдвоє (p<0,01). Це зменшення утримувалося і на 10-ту (на 46,9 %, p<0,01), і на 14-ту доби (на 53,1 %, p<0,002). При незмінності АМ₀ воно пов'язане із збільшенням ΔX і M_0 . Для даного показника характерний високий ступінь змін (у 2 рази), але загальна тенденція залишилася такою ж, як у динаміці інших показників: раптове падіння – на 5-ту добу, повільне – у пізніші терміни дослідження.

Зміни ПАІР у бік зменшення відбивали зростання M_0 як показника ослаблення адренергічного контролю серцевого ритму. Крім того, оскільки цей показник вираховується як відношення амплітуди моди до моди, він свідчить про порушення функціональної адекватності між окремими ланками симпато-

адреналової системи, а саме – між центральними і гуморальними адренергічними впливами на серце.



В умовах розширення варіаційного розмаху і незмінність АМо, і збільшення Мо вказують на ослаблення симпатичного тону в умовах гіпотиреозу і зростання регуляторної ролі блукаючих нервів.

3.3. Вплив замісної терапії на холінергічно-адренергічні взаємовідносини у тиреоїдектомованих щурів

Після двотижневого дослідження вегетативного балансу у тиреоїдектомованих тварин їх було піддано замісній терапії шляхом згодовування l-тироксину в дозі 0,5 мг/кг маси тіла протягом 10 діб. Мета цих досліджень – з'ясувати, наскільки зворотними є порушення холінергічних

процесів при гіпотиреозі. Узагальнені результати представлено в таблицях 3.5 і 3.6 та на рисунках 3.5 і 3.6.

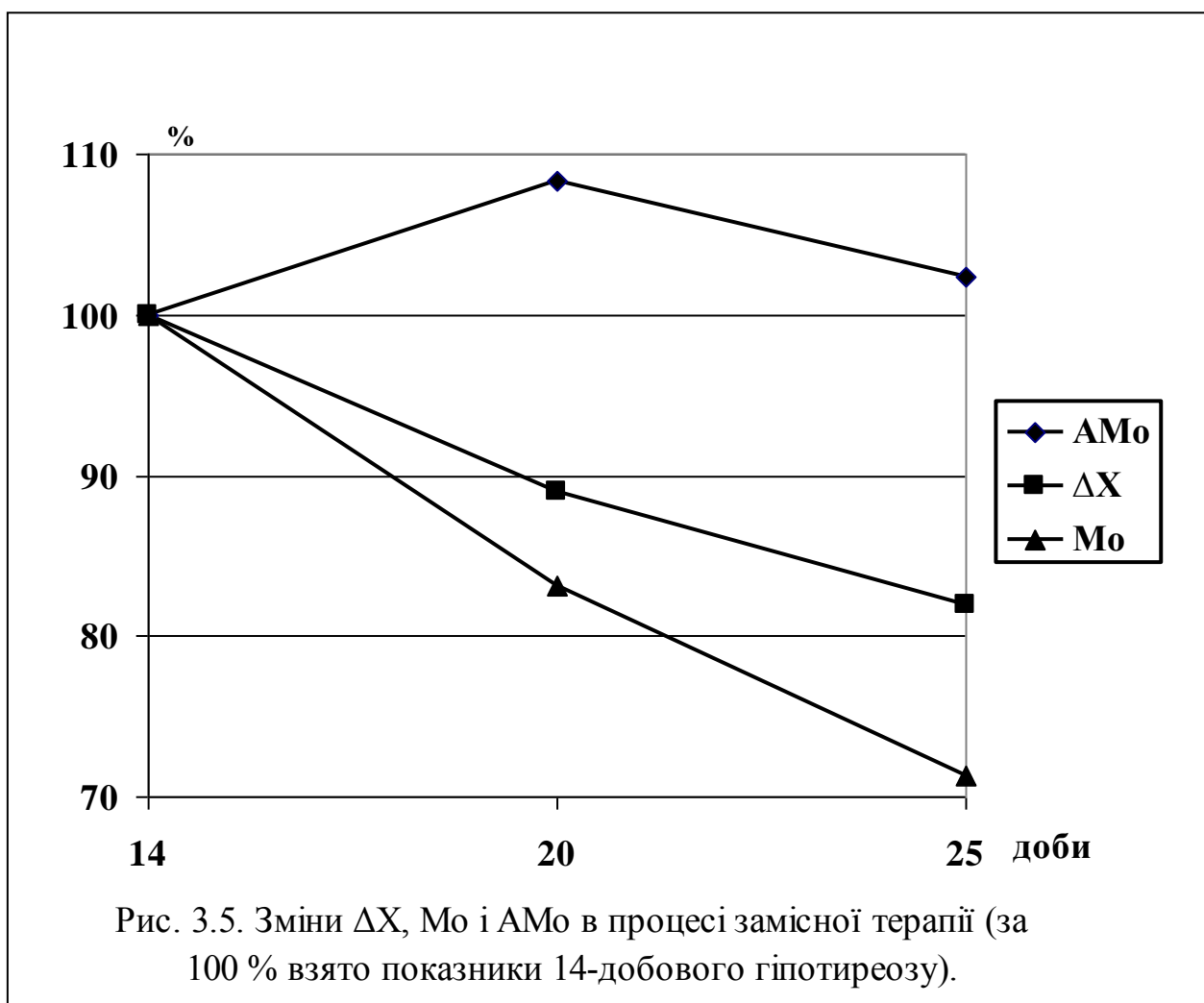
Таблиця 3.5

Зміни показників серцевого ритму в процесі замісної терапії (M±m)

Етапи дослідю (n=13)	Частота серцевого ритму, уд./хв	Тривалість R-R, мс	ΔX, мс	Mo, мс	AMo, %
Гіпотиреоз: 14-та доба	486±15	125,0±4,0	10,0±0,4	124,6±4,1	35,1±1,7
Замісна терапія: 20-та доба p ₁₄₋₂₀	565±20 <0,01	108,1±4,5 <0,01	8,9±0,3 <0,05	103,5±2,5 <0,001	38,0±1,1 >0,1
25-та доба p ₁₄₋₂₅ p ₂₀₋₂₅	671±12 <0,001 <0,001	89,7±1,7 <0,001 <0,002	8,2±0,6 <0,02 >0,1	88,8±1,7 <0,001 <0,001	35,9±1,6 >0,5 >0,25

Досліди з тироксином показали, що зміни частоти ритму і вегетативний дисбаланс після тиреоїдектомії мають зворотний характер. Уже через 5 діб годування тироксином частота ритму наближалися до вихідного показника ($p > 0,1$), а ще через 5 діб у тварин виник стан гіпертиреозу ($p < 0,001$). Отже, при вибраній дозі тироксину достатньо було 5 діб, щоб усунути гіпотиреодний стан. Така ж закономірність спостерігалася з боку тривалості інтервалів R-R.

Усі три первинні показники вегетативного балансу ΔX, Mo і AMo також стали близькими до вихідних через 5 діб згодовування тироксину. Нормалізація варіаційного розмаху ΔX не йшла паралельно з нормалізацією Mo. Так, через 5 діб годування тироксином показник ΔX відрізнявся від вихідного на 11 %, показник Mo – на 16,9 %. Через 10 діб годування тироксином показник ΔX залишився на тому ж рівні ($p > 0,5$), в той час як показник Mo зменшився на 28,7 %, порівняно з вихідним рівнем ($p < 0,001$).



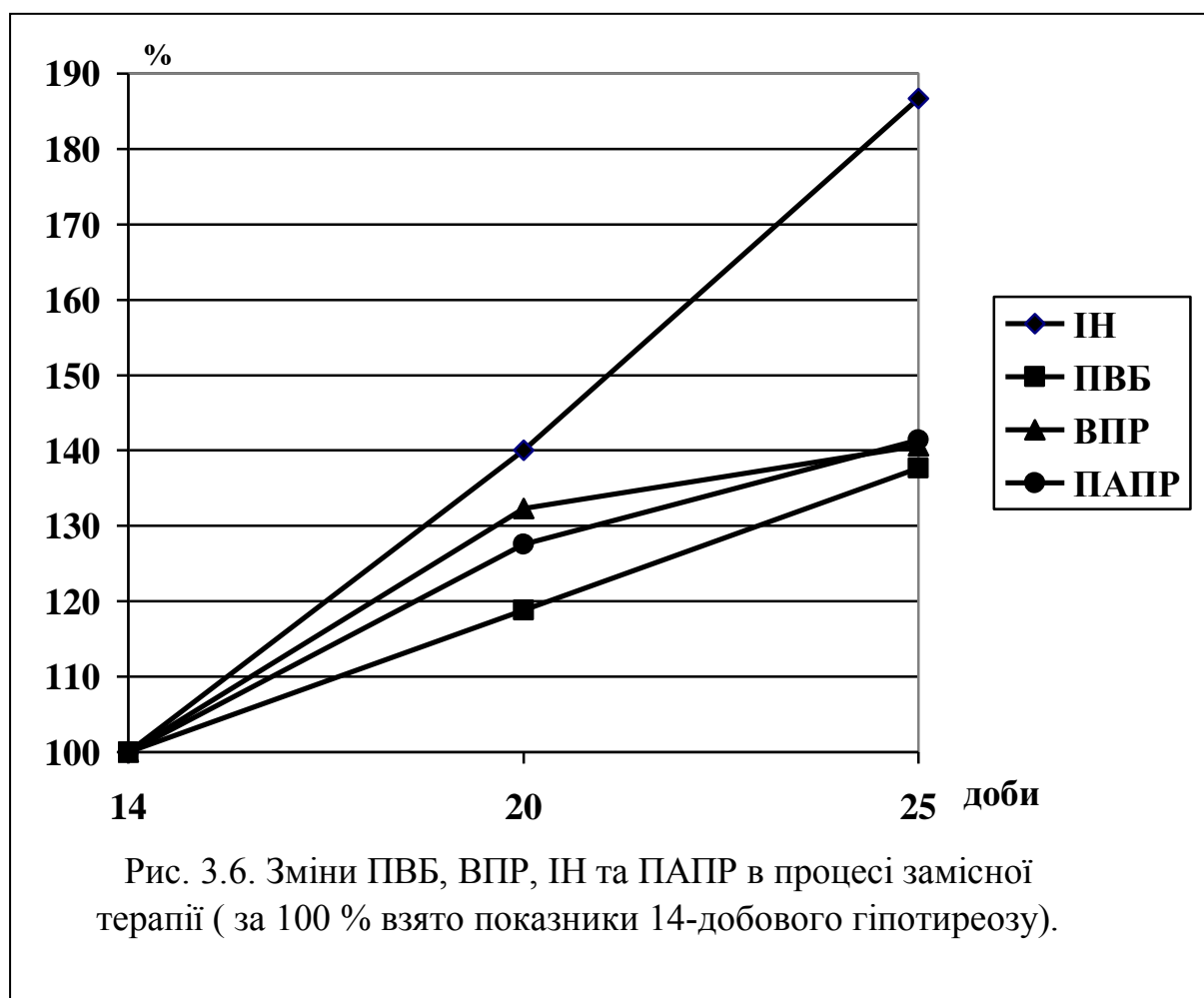
З цих даних можна зробити висновок, що насичення тиреоїдектомованих щурів тироксином швидко піднімає тонус симпатичної нервової системи, що позначається як на частоті ритму, так і на його вегетативній регуляції. Отже, порушення холінергічно-адренергічного балансу при двотижневому експериментальному гіпотиреозі мають функціональний характер і можуть бути усунені гормоном щитовидної залози.

Чотири розрахункові показники (ПВБ, ВПР, ІН і ПАПР) також приходили до нормального рівня протягом 5 діб годування тироксином. Через 10 діб гіпертиреозидизації усі вони продовжували збільшуватися, але тільки ВПР став достовірно вищим за вихідний рівень ($p < 0,05$), а з боку ПАПР спостерігалася статистично виражена тенденція ($p > 0,05$).

Таблиця 3.6

Зміни ПВБ, ВПР, ІН і ПАПР в процесі замісної терапії (M±m)

Етапи дослідю (n=13)	ПВБ	ВПР	ІН	ПАПР
Гіпотиреоз: 14-та доба	3,61±0,28	845±41	0,015±0,001	0,29±0,02
Замісна терапія: 20-та доба	4,29±0,19	1118±44	0,021±0,001	0,37±0,02
p ₁₄₋₂₀	>0,05	<0,001	<0,002	<0,002
25-та доба	4,97±0,64	1188±147	0,028±0,004	0,41±0,02
p ₁₄₋₂₅	>0,05	<0,001	<0,002	<0,001
p ₂₀₋₂₅	>0,25	<0,05	>0,05	>0,05



Звертає на себе увагу та ж закономірність, що й під час розвитку гіпотиреозу: найбільші зміни в бік відновлення вегетативного балансу стаються протягом перших 5 діб насичення організму тироксином. Надалі коригуючий ефект гормону стає слабшим. Іншими словами, перехід від гіпотиреоїдного стану еутиреоїдного відбувався стрімко, і після цього вегетативний баланс продовжував утримуватися в межах норми, незважаючи на додаткове надходження гормону ззовні.

3.4. Оцінка холінергічно-адренергічних взаємовідносин при гіпотиреозі, викликаному поєднанням тиреоїдектомії і введення мерказолілу

В даній серії дослідів з метою створення глибокого гіпотиреоїдного стану оперативне видалення щитовидної залози було доповнене згодовуванням мерказолілу. Завдяки такій комбінації ми, по-перше, позбувалися фактора індивідуальної чутливості тварин до мерказолілу, а по-друге – запобігали гіперфункції залишку залозистої тканини під дією тиреотропного гормону. Результати цієї серії дослідів представлено в таблицях 3.7 і 3.8 та на рисунках 3.7 і 3.8. Аналізуючи їх, ми будемо акцентувати увагу на тих особливостях комбінованого гіпотиреозу, які відрізняють його від попередніх експериментальних моделей.

Якщо орієнтуватися на ступінь сповільнення ритму, то поєднання тиреоїдектомії і годування мерказолілом викликає глибший гіпотиреоїдний стан, ніж окреме застосування цих впливів на залозу. На 14-ту добу ступінь брадикардії складав при мерказоліловому гіпотиреозі 24,8 %, після тиреоїдектомії – 17,8 %, після комбінованого впливу – 27,8 %. За динамікою розвитку комбінований гіпотиреоз ближче стоїть до мерказолілового. Глибина його наростала поступово. На 5-ту добу частота серцевих скорочень зменшилася на 9,7 % ($p < 0,001$), на 10-ту добу – на 15,1 % ($p < 0,001$), на 14-ту добу – на 27,8 %, порівняно з вихідною частотою ($p < 0,001$). При комбінованому гіпотиреозі не спостерігалось скачкоподібного падіння частоти на 5-ту добу і

подальшого дуже незначного наростання брадикардії, як після самого видалення щитовидної залози. Тиреостатичний ефект мерказолілу нівелював стимулюючу дію тиреотропного гормону, тому розвиток гіпотиреозу не сповільнювався після 5-тої доби.

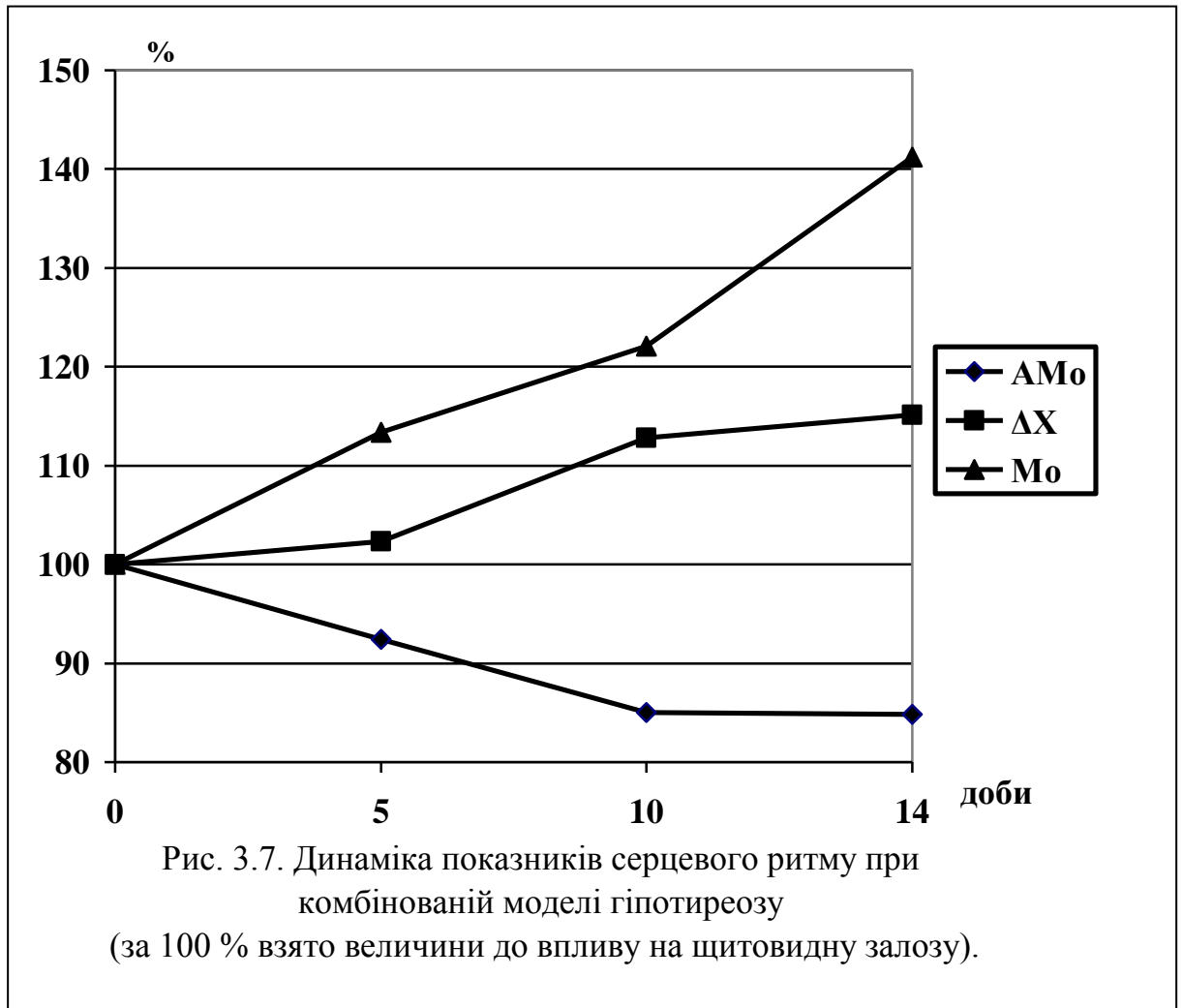
Таблиця 3.7

Зміни показників серцевого ритму при поєднанні тиреоїдектомії і введення мерказолілу ($M \pm m$)

Етап досліджу (n=13)	Частота скорочень серця, уд./хв	Тривалість R-R, мс	ΔX , мс	Mo, мс	AMo, %
До операції	598±6	100,4±1,1	8,6±0,4	98,3±1,5	39,4±2,9
Гіпотиреоз: 5-та доба	540±14 p<0,001	112,0±3,2 p<0,01	8,8±0,4 p>0,5	111,5±3,2 p<0,001	36,4±1,9 p>0,25
10-та доба	508±11 p<0,001	119,7±2,3 p<0,001	9,7±0,7 p>0,1	120,0±2,5 p<0,001	33,5±1,7 p>0,05
14-та доба	432±16 p<0,001	139,6±2,7 p<0,001	9,9±0,5 p>0,05	138,8±2,4 p<0,001	33,4±1,1 p>0,05
Примітка. p –достовірність різниці, порівняно з вихідними показниками.					

За такими ж закономірностями змінювалася тривалість інтервалів R-R. По-перше, збільшення їх тривалості, порівняно з вихідною величиною, відбувалося поступово: на 5-ту добу – на 11,6 % (p<0,001), на 10-ту добу – на 19,2 % (p<0,001), на 14-ту добу – на 39,0 % (p<0,001). По-друге, ступінь їх подовження на 14-ту добу була найвищою серед трьох моделей гіпотиреозу.

Результати аналізу показників, які характеризують співвідношення між холінергічними (ΔX) і адренергічними (Mo, AMo) механізмами, показали, що при комбінованому гіпотиреозі різко втрачається ефективність центральних і периферичних адренергічних впливів. Обмеження адренергічної регуляції виявилось більш значним, ніж зростання вагусного тону.



Зміни показника варіаційного розмаху ΔX у тварин з комбінованим гіпотиреозом мало відрізнялися від змін аналогічного показника після тиреоїдектомії (відповідно на 15,1 % і 19,1 %). Але в обох випадках ступінь підсилення вагусного тонузу виявився нижчим, ніж під час годування мерказолілом (26,4 %).

Зате ступінь пригнічення адренергічної регуляції був значно вищим при комбінованому гіпотиреозі. Про це свідчили зміни Mo і AMo .

Показник Mo на 5-ту добу гіпотиреозу зріс на 13,4 % ($p < 0,001$), на 10-ту добу – на 22,1 % ($p < 0,001$) і на 14-ту добу – на 41,2 % ($p < 0,001$), порівняно з

вихідною величиною. Найбільші зміни сталися в перший 5-добовий період і між 10-тою та 14-тою добами, але в цілому зростання показника M_o відбувалося рівномірно, на відміну від тиреоїдектомії.

Комбінований гіпотиреоз – єдина із досліджених моделей, при якій спостерігалися закономірні зміни показника A_{Mo} . І при годуванні мерказолілом, і після тиреоїдектомії коливання цього показника в той чи інший бік не досягали статистичної значущості і свідчили про незмінність центральних адренергічних регуляторних впливів на серцевий ритм. При глибокому гіпотиреозі сила їх почала помірно зменшуватися, хоча й не так різко, як сила нервових і гуморальних впливів периферичного генезу.

На 5-ту добу гіпотиреозу показник A_{Mo} зменшився на 7,6 %, але це зменшення не було достовірним ($p > 0,25$). До 10-тої доби показник продовжував зменшуватися і став нижчим від вихідного значення на 15,0 %. Статистично це було оцінено як виражена тенденція ($p > 0,05$). Далі A_{Mo} залишалася на тому ж рівні до 14-тої доби ($p > 0,05$). Зменшення A_{Mo} – характерна особливість глибокого гіпотиреозу. При інших двох експериментальних моделях цей показник не змінювався.

Усі показники вегетативного балансу, вичислені з ΔX , M_o і A_{Mo} , змінювалися в напрямку зменшення. Ступінь цих змін, як правило, був вищим, ніж після тиреоїдектомії.

ПВБ на 5-ту добу гіпотиреозу зменшився на 10,7 % ($p > 0,25$), на 10-ту добу – на 22,6 % ($p > 0,05$), на 14-ту добу залишився на тому ж рівні ($p < 0,02$). Ступінь зменшення ПВБ був таким самим, як після тиреоїдектомії, але фізіологічний смисл цих змін різний. У тиреоїдектомованих щурів ПВБ зменшувався виключно за рахунок збільшення варіаційного розмаху, оскільки A_{Mo} істотно не змінювалося. У тиреоїдектомованих щурів, яких годували мерказолілом, зменшення ПВБ було зумовлене як зменшенням A_{Mo} , так і збільшенням варіаційного розмаху. Ці дві моделі гіпотиреозу відрізняються за механізмами зміщення вегетативного балансу.

ВІР зменшувався більш помітно, ніж ПІВ. Різницю між вихідним показником на 5-ту добу гіпотиреозу (на 13,2 %) можна розцінювати як виражену тенденцію ($p>0,05$). На 10-ту добу ця різниця стала достовірною (на 24,5 %, $p<0,01$), а на 14-ту добу зросла на до 38,0 % ($p<0,001$). Зменшення ВІР при комбінованому гіпотиреозі було значно більшим, ніж після тиреоїдектомії, що також пов'язано із змінами АМо.

Зміни ІН виявилися найбільшми. На 5-ту добу цей показник зменшився на 20,0 % ($p>0,1$), на 10-ту добу – на 36,0 % ($p<0,01$), на 14-ту добу – на 48,0 % ($p<0,001$). При попередніх моделях гіпотиреозу ІН проявляв найбільшу лабільність, ця закономірність збереглася і при комбінованому гіпотиреозі. Його можна вважати найбільш точним критерієм оцінки холінергічно-адренергічних взаємовідносин.

Досить вираженими були зміни ПАІР: на 5-ту добу – на 17,5 % ($p>0,05$), на 10-ту добу – на 30,0 % ($p<0,01$), на 14-ту добу – на 35,0 % ($p<0,001$).

Таблиця 3.8

**Показники вегетативного балансу при комбінованій моделі гіпотиреозу
($M\pm m$)**

Етапи дослідю (n=13)	ПІВ	ВІР	ІН	ПАІР
До операції	4,78±0,48	1219±64	0,025±0,003	0,40±0,03
Гіпотиреоз: 5-та доба	4,27±0,33 $p>0,25$	1058±63 $p>0,05$	0,020±0,002 $p>0,1$	0,33±0,03 $p>0,05$
10-та доба	3,70±0,32 $p>0,05$	920±71 $p<0,01$	0,016±0,001 $p<0,01$	0,28±0,02 $p<0,01$
14-та доба	3,73±0,19 $p<0,02$	756±40 $p<0,001$	0,013±0,001 $p<0,001$	0,26±0,01 $p<0,001$
Примітка. p – достовірність різниці, порівняно з вихідними даними.				

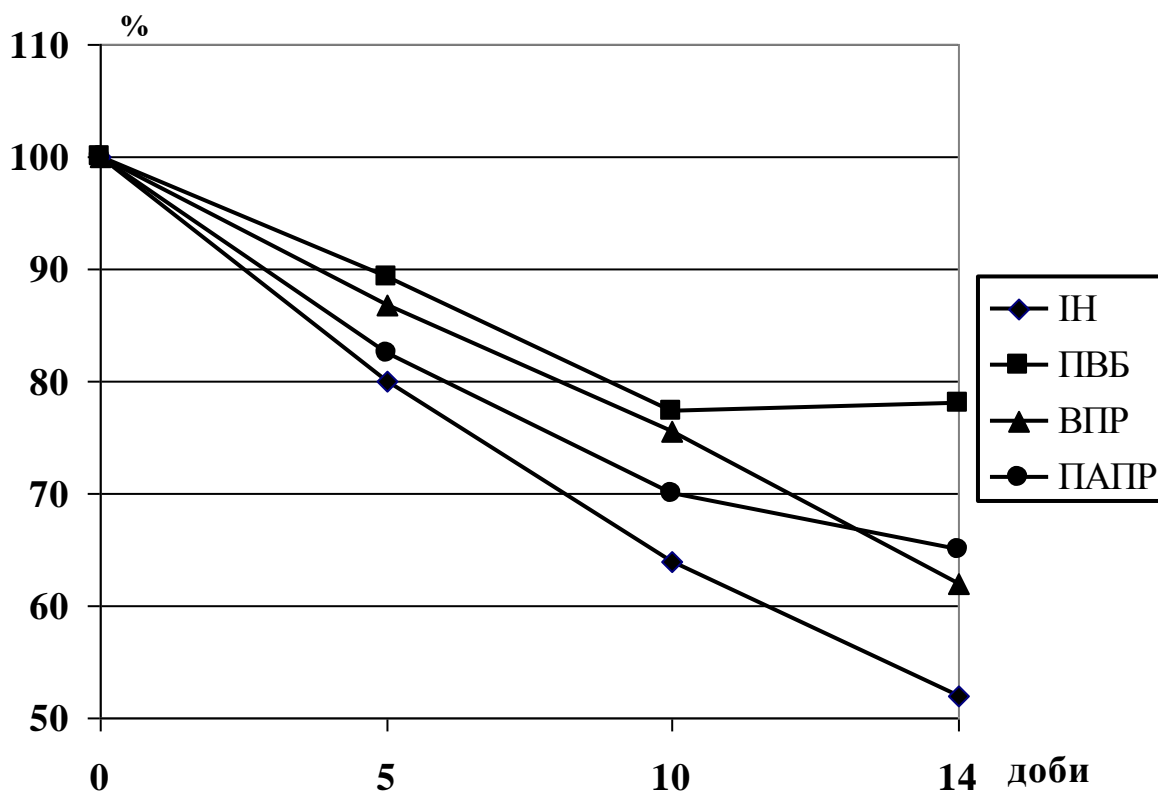


Рис. 3.8. Динаміка показників вегетативного балансу при комбінованому гіпотиреозі (за 100 % взято дані до тиреоїдектомії).

Зменшення ПАПР свідчило про те, що ослаблення адренергічних механізмів регуляції пов'язане переважно з втратою центрального симпатичного тону, хоча, звичайно, усі симпатичні впливи на хронотропну функцію серця реалізуються на рівні синоатріального вузла.

Співставлення змін серцевого ритму і показників його холінергічно-адренергічної регуляції показало, що три моделі експериментального гіпотиреозу, які були відтворені в наших дослідках, нерівноцінні за глибиною гіпотиреоїдного стану. Найглибші зміни настають при комбінованому гіпотиреозі, викликаному тиреоїдектомією і згодовуванням мерказолілу, дещо менші – при мерказоліловому гіпотиреозі, найменші – після тиреоїдектомії. На підставі результатів аналізу експериментальних даних, наведених в даному розділі, можна зробити наступні проміжні висновки.

1. Для експериментального гіпотиреозу, незалежно від способу його викликання, характерне зміщенням вегетативного балансу в бік переважання холінергічного компонента регуляції.

2. Домінування холінергічних регуляторних механізмів над адренергічними створюється в результаті одночасної перебудови симпатичного і парасимпатичного відділів вегетативної нервової системи із взаємно протилежними зрушеннями їх функціональної активності.

3. Головна роль у перебудові вегетативної регуляції хронотропної функції серця при гіпотиреозі, як свідчать зміни показників ΔX і M_0 , належить зростанню ефективності вагусних впливів, в той час як зниження симпатичного тону має менше значення.

4. Ступінь ваготонії прямо залежить від глибини гіпотиреоїдного стану, що узгоджується із ступенем зменшення частоти серцевих скорочень.

5. Підсилення парасимпатичного тону є головним механізмом гальмування хронотропної функції серця і розвитку синусової брадикардії в умовах гіпотиреозу.

6. Синусова брадикардія у гіпотиреоїдних тварин – компенсаторний механізм, який забезпечує функціонування серця в оптимальному режимі в умовах зниженого метаболізму і зменшеної потреби в кисні.

7. Зміни вегетативного балансу і порушення холінергічно-адренергічної регуляції хронотропної функції серця мають зворотний характер, про що свідчать результати дослідів із замісною терапією тироксином у тиреоїдектомованих тварин.

8. Найчутливішими показниками вегетативної перебудови при гіпотиреозі виявилися ВПР, зміни якого засвідчили переважання парасимпатичного тону над симпатичним, і ПАПР, зміни якого вказували на порушення злагодженості між центральними і периферичними механізмами адренергічної регуляції серцевого ритму.

9. Моделі гіпотиреозу створені шляхом згодовування мерказолілу і тиреоїдектомії, мали характерні відмінності, які стосувалися динаміки процесу

і порушення вегетативного балансу: при згодовуванні мерказолілу до 10-тої доби гіпотиреоз наростав повільно і основні зміни ставалися між 10-тою і 14-тою добами; тиреоїдектомія викликала різкі зміни протягом перших 5 діб після операції з поступовим і мало значущим поглибленням процесу до 14-тої доби.

10. Повільне прогресування порушень вегетативного гомеостазу під час годування мерказолілом свідчить про високі вихідні функціональні резерви серця, а причиною затримки наростання гіпотиреоїдного стану на 10-14-ту доби після тиреоїдектомії може бути компенсаторне підвищення функції тканинного залишку щитовидної залози через тиреотропний гормон.

Матеріали даного розділу дисертації опубліковано в наступних роботах:

1. Чарнош С. М. Вегетативний контроль серцевого ритму у статевонезрілих щурів з експериментальним гіпотиреозом / С. М. Чарнош // Здобутки клін. і експер. мед. – 2006. – № 1. – С. 98–101.

2. Чарнош С. М. Холінергічно-адренергічні взаємовідносини при експериментальному гіпотиреозі, змодельованому тиреоїдектомією і введенням мерказолілу / С. М. Чарнош // Здобутки клін. і експер. мед. – 2006. – № 2. – С. 116–119.

3. Чарнош С. М. Зіставна оцінка вегетативного балансу при різних моделях експериментального гіпотиреозу / С. М. Чарнош // Вісн. наук. досл. – 2007. – № 3. – С. 62–64.

4. Чарнош С. М. Вегетативна регуляція хронотропної функції серця в тиреоїдектомованих щурів / С. М. Чарнош, В. В. Файфура // Клін. та експер. патол. – 2007. – Т. 6, № 1. – С. 116–119.

5. Чарнош С. М. Вегетативна регуляція серця при гіпотиреозі, викликаному поєднанням тиреоїдектомії із згодовуванням мерказолілу / С. М. Чарнош, В. В. Файфура // Психофізіологічні та вісцеральні функції в нормі і патології: III Всеукраїнська наукова конференція, присвячена 70-річчю з дня народження Г.М. Чайченка, 4-6 жовтня 2006 р.: тези доповідей. – К.: Знання України, 2006. – С. 136–137.

6. Чарнош С. М. Комплексні показники вегетативного балансу при різних моделях експериментального гіпотиреозу / С. М. Чарнош // Бюлетень VI читань ім. В.В. Підвисоцького, присвячених до 150-річчя з дня народження: наукова конференція, 31 травня - 1 червня 2007 р.: матеріали конференції. – Одеса: Одеський державний медичний університет, 2007. – С. 124.

7. Файфура В. В. Холінергічна регуляція гіпотиреоїдного серця / В. В. Файфура, Н. Я. Потіха, С. М. Чарнош // VII з'їзд ендокринологів України, 15-18 травня 2007 р.: матеріали з'їзду. – Ендокринологія. – 2007. – Т. 12, дод. – С. 296.

РОЗДІЛ 4

ХОЛІНЕРГІЧНА РЕГУЛЯЦІЯ СЕРЦЕВОГО РИТМУ НА ФОНІ
БЛОКАДИ β -АДРЕНорецепторів В НОРМІ І ПРИ ГІПОТИРЕОЗІ

Результати попередніх досліджень дозволили нам зробити висновок про домінуючу роль парасимпатичної іннервації у регуляції серцевого ритму при гіпотиреозі. Враховуючи неоднозначність поглядів на функціональний стан симпатичної нервової системи при цьому стані, про що було сказано в огляді літератури, ми вирішили дослідити холінергічну регуляцію серця в умовах блокади β -адренорецепторів. Ми припускали, що в такий спосіб вдасться частково усунути антагоністичний вплив природно високого симпатичного тону і вивчити холінергічні реакції в більш чистому вигляді, без адренергічних нашарувань. Як β -адреноблокатор ми використали окспренололу гідрохлорид в дозі 0,8 мг/кг внутрішньоочеревинно.

4.1. Серцевий ритм на фоні блокади β -адренорецепторів

Зміни частоти серцевого ритму під впливом окспренололу були досліджені у контрольних і гіпотиреозидних щурів протягом 60 хв після ін'єкції (таблиці 4.1 і 4.2, рис. 4.1).

У контрольних щурів зразу ж після введення β -адреноблокатора спостерігалось зменшення частоти серцевих скорочень. До 5-тої хвилини ступінь брадикардії досяг 15,7 % ($p < 0,001$). На 10-30-тій хвилинах ступінь брадикардії коливався в межах 17,6-18,3 %. Через півгодини після введення препарату частота скорочень поступово почала зростати і на 60-тій хвилині становила 85,4 % від вихідної ($p < 0,001$). Звертає на себе увагу рівномірна зміна частоти протягом 60-хвилинного періоду дослідження. Ця особливість дії препарату є сприяючою умовою створення надійного фону для подальших

досліджень. Вона забезпечує вихідну функціональну однорідність показників ритму експериментальної групи тварин із заблокованими β -адренорецепторами.

Таблиця 4.1

Зміни частоти серцевого ритму під впливом окспренололу ($M \pm m$)

Серія	Вихідна частота, уд./хв	Після введення окспренололу, уд./хв						
		5 хв	10 хв	15 хв	20 хв	30 хв	45 хв	60 хв
Контроль (n=10) p	593±9	499 ±9 <0,001	485 ±10 <0,001	489 ±10 <0,001	484 ±11 <0,001	491 ±11 <0,001	495 ±10 <0,001	507 ±13 <0,001
Гіпотиреоз (n=7) p	453±15	333 ±8 <0,001	306 ±10 <0,001	290 ±13 <0,001	283 ±12 <0,001	271 ±13 <0,001	263 ±13 <0,001	264 ±19 <0,001

Примітка. p – достовірність різниці, порівняно з вихідною частотою.

Таблиця 4.2

Ступінь брадикардії, викликаній окспренололом ($M \pm m$)

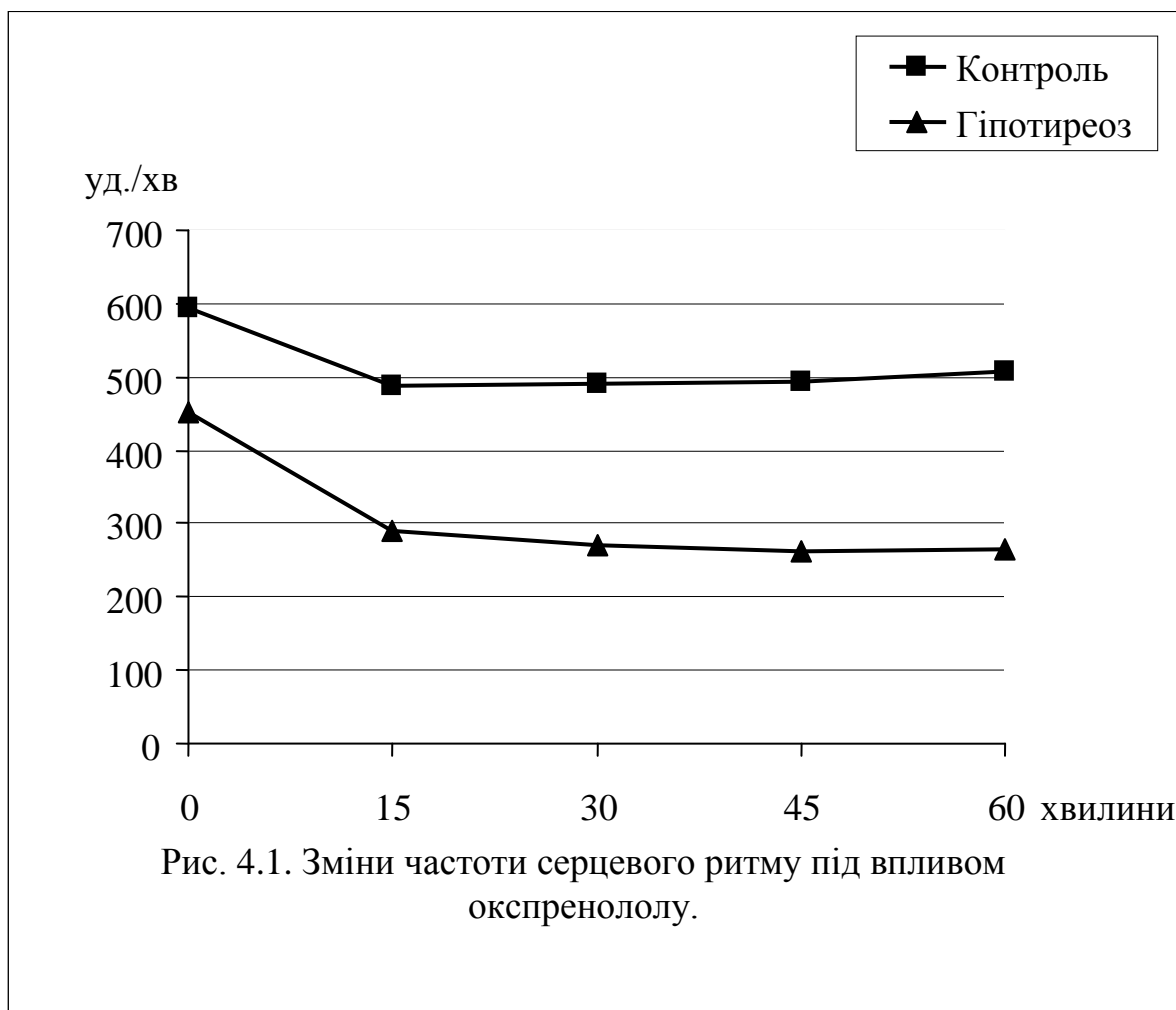
Серія	Вихідна частота, уд./хв	Після введення окспренололу, %						
		5 хв	10 хв	15 хв	20 хв	30 хв	45 хв	60 хв
Контроль (n = 10) p	593±9	15,7± 0,8 <0,001	18,2± 1,0 <0,001	17,6± 1,2 <0,001	18,3± 1,8 <0,001	17,2± 1,8 <0,001	16,4± 1,7 <0,001	14,5± 2,1 <0,001
Гіпотиреоз (n = 7) p	453±15	26,4± 1,1 <0,001	32,5± 1,0 <0,001	36,0± 1,5 <0,001	37,6± 1,5 <0,001	40,2± 2,1 <0,001	41,8± 2,3 <0,001	41,8± 3,7 <0,001

Примітка. p – достовірність різниці між показниками контрольних і гіпотиреоїдних щурів.

У щурів з мерказоліловим гіпотиреозом дія препарату мала деякі відмінності протягом усього періоду спостереження. Ступінь брадикардії виявився більш значним, ніж у контрольних тварин, незважаючи на те, що

вихідна частота ритму при гіпотиреозі була на 23,6 % нижчою ($p < 0,001$), ніж у контролі. Уже на 5-тій хвилині зменшення частоти склало 26,4 % від вихідної ($p < 0,001$), в той час як у контрольних тварин – лише 15,7 %. З часом інтенсивність брадикардії продовжувала наростати і на 30-тій хвилині досягла 40,2 %. Подальші зміни ритму були незначними, а на 45-60-тій хвилинах частота стабілізувалася.

Якщо виходити із ступеня брадикардії (табл. 4.2), то протягом усього часу дослідження вплив окспренололу на частоту скорочень був вищим у гіпотиреоїдних тварин: на 5-тій хвилині – 1,7 раза, на 15-тій – в 2,0 рази, на 30-тій – в 2,3 раза, на 60-тій – в 2,9 раза.



Як бачимо, ця різниця зростала від початку введення до 60-тої хвилини, і причина цього зростання в тому, що у контрольних тварин після 20-тої хвилини почалося поступове відновлення ритму, тоді як у тварин з гіпотиреозом виражена брадикардія утримувалася до кінця спостереження.

Виходячи з динаміки брадикардії після введення окспренололу, ми проводили подальші дослідження через 15-20 хв від початку блокади β -адренорецепторів. У цей період проявляється виражений ефект окспренололу як у контрольних, так і в гіпотиреоїдних тварин.

4.2. Негативно-хронотропні ефекти електростимуляції блукаючого нерва у тварин з блокадою β -адренорецепторів

Перш за все, було досліджено негативно-хронотропні ефекти подразнення блукаючого нерва без блокади β -адренорецепторів. Результати дослідів із застосуванням струму напругою 5 В представлено в табл. 4.3 і на рис. 4.2.

У контрольних тварин інтенсивність брадикардії була найбільш вираженою на перших 10 с подразнення нерва. В процесі електростимуляції брадикардія ставала все слабшою. На 20-тій секунді вона зменшилася, порівняно з першим 10-секундним інтервалом, в 1,4 раза, на 40-вій секунді це зменшення стало достовірним (в 1,9 раза, $p < 0,05$). Між 40-вою і 50-тою секундами ступінь брадикардії продовжував знижуватися (у 2,0 рази, $p < 0,05$), до 60-тої секунди він знову дещо зріс.

Різке сповільнення ритму в перші секунди подразнення було викликане раптовим і значним вивільненням ацетилхоліну з пресинаптичних везикул. Вслід за зменшенням запасів медіатора у нервових закінченнях зменшився ступінь вираженості негативно-хронотропних ефектів подразнення блукаючого нерва. В умовах безперервної електростимуляції нерва серце відповідало все слабшими реакціями адекватно зменшенню робочої концентрації ацетилхоліну в синаптичній щілині.

Негативно-хронотропні реакції серця на подразнення блукаючого нерва у гіпотиреоїдних тварин характеризувалися тими ж закономірностями. Максимум брадикардії спостерігався в першому 10-секундному інтервалі. До 20-тої секунди подразнення інтенсивність реакції помірно зменшилася (в 1,4 раза), проте, починаючи з 30-тої секунди, ступінь брадикардії почав істотно зменшуватися і на 50-тій секунді став втриє меншим від початкового значення ($p < 0,002$). Як і в контрольних тварин, на 60-тій секунді спостерігалася незначна інтенсифікація ефекту подразнення.

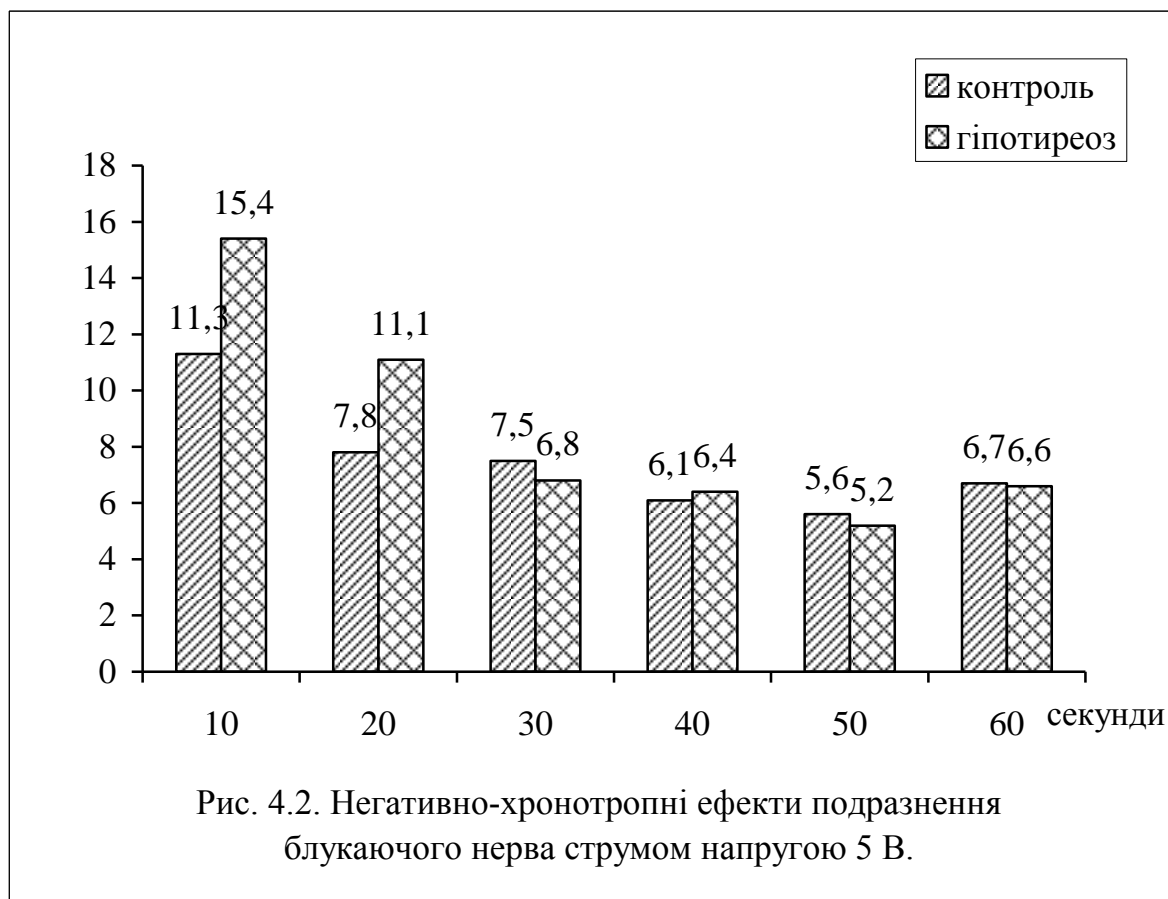
Таблиця 4.3

Негативно-хронотропні ефекти подразнення блукаючого нерва струмом напругою 5 В у контрольних і гіпотиреоїдних щурів ($M \pm m$)

Серія	R-R вих, мс	R-R макс / R-R вих					
		10 с	20 с	30 с	40 с	50 с	60 с
Контроль (n=10) p_1	109,2±1,7	11,3±2,3	7,8±1,3	7,5±1,2	6,1±0,4	5,6±0,7	6,7±1,7
			>0,1	>0,1	<0,05	<0,05	>0,1
Гіпотиреоз (n=10) p_1 p_3	154,4±8,9	15,4±2,4	11,1±2,4	6,8±1,0	6,4±1,3	5,2±1,2	6,6±1,2
			>0,1	<0,01	<0,01	<0,002	<0,01
	<0,001	>0,1	>0,25	>0,5	>0,5	>0,5	>0,5
Примітки: 1. p_1 – достовірність різниці, порівняно з першим 10-секундним інтервалом. 2. p_2 – достовірність різниці між середніми величинами контрольних і гіпотиреоїдних тварин.							

Порівнюючи результати електростимуляції блукаючого нерва у контрольних і гіпотиреоїдних тварин, можна помітити, що при гіпотиреозі ступінь брадикардії на першому 10-секундному відрізку часу був в 1,4 раза вищим, ніж у контролі. Це свідчить про більший базовий запас медіатора у

нервових закінченнях гіпотиреоїдних тварин, оскільки величина ефекту на початку подразнення залежить від максимально можливого викиду його з пресинаптичних везикул у синаптичну щілину.



Аналіз негативно-хронотропних ефектів при подразненні *n. vagus* струмом напругою 10 В виявив наступне (табл. 4.4, рис. 4.3).

І в контрольних, і в гіпотиреоїдних тварин вони були більшими, ніж при напрузі 5 В, в 1,2 раза. Найбільш виражена брадикардія спостерігалася протягом перших 10 с. В процесі подразнення вона ставала все слабшою. У контрольних тварин до 20-тої секунди інтенсивність її зменшилася в 1,4 раза, порівняно з першим 10-секундним інтервалом, а в кінці подразнення – майже втричі ($p < 0,05$). У гіпотиреоїдних щурів максимум брадикардії також проявлявся протягом перших 10 с. Між 10-20-тою секундами інтенсивність реакції зменшилася в 1,7 раза ($p < 0,05$), а в кінці подразнення вона виявилася в 2,1 раза нижчою, порівняно з першим 10-секундним інтервалом ($p < 0,05$).

Звертає увагу на себе те, що в обох групах тварин після різкого спаду інтенсивності брадикардії на 30-тій секунді (у 2,5 і 2,6 раза відповідно) наставало деяке підсилення її між 30-40-вою секундами. Надалі спостерігалось прогресуюче ослаблення реакцій до кінця подразнення. Ця нерівномірність відбиває компенсаторні реакції на пресинаптичному рівні, спрямовані на поповнення вмісту ацетилхоліну в нервових закінченнях за рахунок посиленого синтезу.

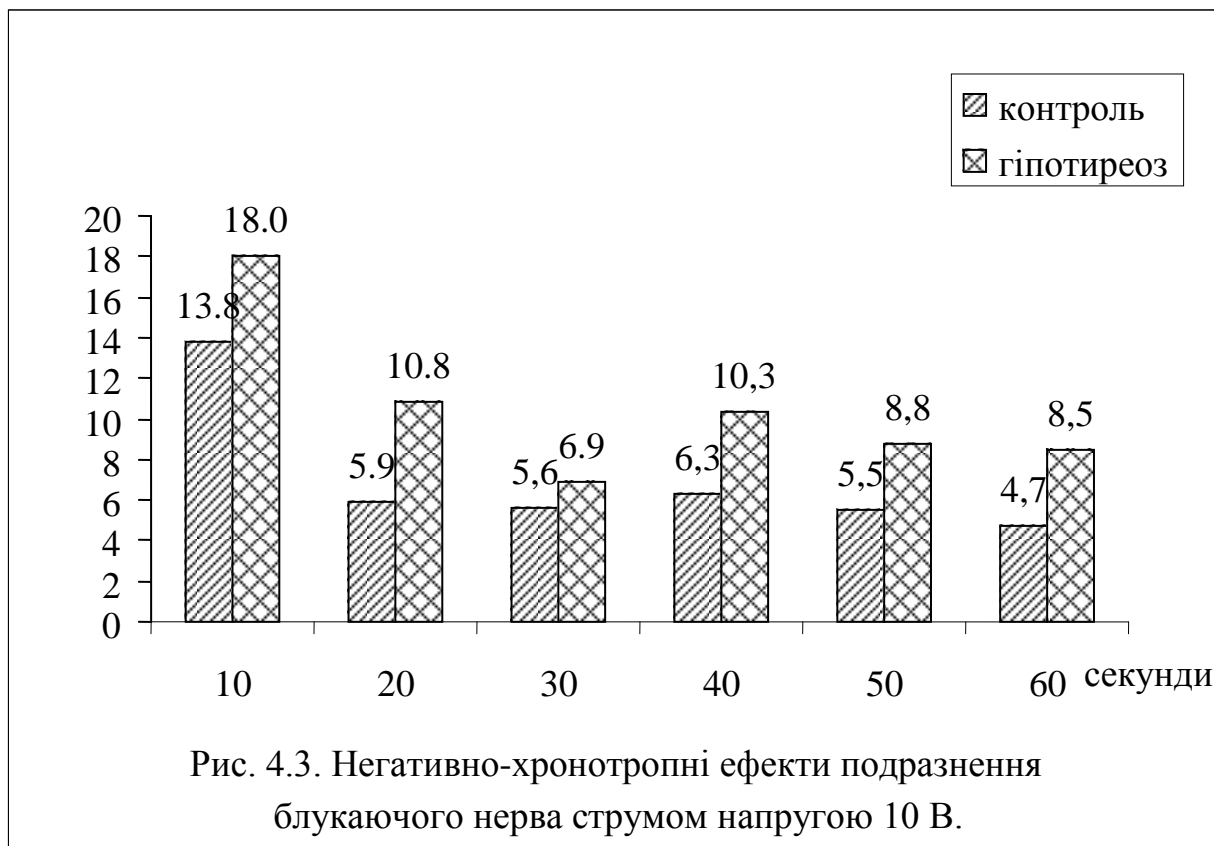
Таблиця 4.4

Негативно-хронотропні ефекти подразнення блукаючого нерва струмом напругою 10 В у контрольних і гіпотиреоїдних щурів ($M \pm m$)

Серія	R-R вих, мс	R-R макс / R-R вих					
		10 с	20 с	30 с	40 с	50 с	60 с
Контроль (n=10) p ₁	109,2±1,7	13,8±3,7	5,9±0,9	5,6±0,6	6,3±0,4	5,5±0,6	4,7±0,9
			<0,05	<0,05	>0,05	<0,05	<0,05
Гіпотиреоз (n=10) p ₁	154,4±8,9	18,0±3,4	10,8±2,0	6,9±1,2	10,3±3,7	8,8±1,7	8,5±1,6
			>0,05	<0,01	>0,05	<0,05	<0,05
	p ₂	<0,001	>0,25	<0,05	>0,25	>0,1	>0,05
Примітки: 1. p ₁ – достовірність різниці, порівняно з першим 10-секундним інтервалом. 2. p ₂ – достовірність різниці між середніми величинами контрольних і гіпотиреоїдних тварин.							

При подразненні струмом 5 В також спостерігалось деяке підсилення ефектів подразнення блукаючого нерва в обидвох групах тварин, але воно наставало пізніше – на 60-тій секунді. Це пояснюється, на нашу думку, тим, що при вищій напрузі подразнюючого струму везикулярний пул ацетилхоліну вивільнювався швидше (до 30-тої секунди), тому максимально можливе вмикання компенсаторних ацетилхолінсинтезуючих реакцій відбувалося

раніше. Проте в умовах безперервного подразнення цей регуляторний метаболічний спалах був короточасний і не міг забезпечити домінування синтезу медіатора над його викиданням у синаптичну щілину.



У наступних серіях дослідів нами було досліджено негативно-хронотропні ефекти подразнення блукаючого нерва струмом 5 і 10 В у контрольних і гіпотиреоїдних щурів на фоні блокади β -адренорецепторів окспренололом (таблиці 4.5 і 4.6, рисунки 4.4 і 4.5).

Аналіз отриманих результатів виявив низку характерних відмінностей, що відрізняли ефекти подразнення блукаючого нерва у тварин, яким попередньо вводили і яким не вводили окспренолол.

Реакції серця на струм напругою 5 В у контрольних тварин з блокадою і без блокади β -адренорецепторів істотно відрізнялася. Після введення окспренололу спостерігалось рівномірне і значне зменшення інтенсивності брадикардії, в той час як у тварин без блокади це зменшення не відрізнялося рівномірністю, а ступінь брадикардії був вищий. Другою

особливістю було те, що на фоні блокади β -адренорецепторів не спостерігалось стрімкого падіння інтенсивності брадикардії між 10-тою і 20-тою секундами. Якщо у тварин без блокади ця різниця складала 31,0 %, то у тварин з блокадою всього 2,1 %. Нарешті, на фоні блокади не спостерігалось деякого зростання інтенсивності реакції наприкінці подразнення, як це мало місце у тварин без блокади.

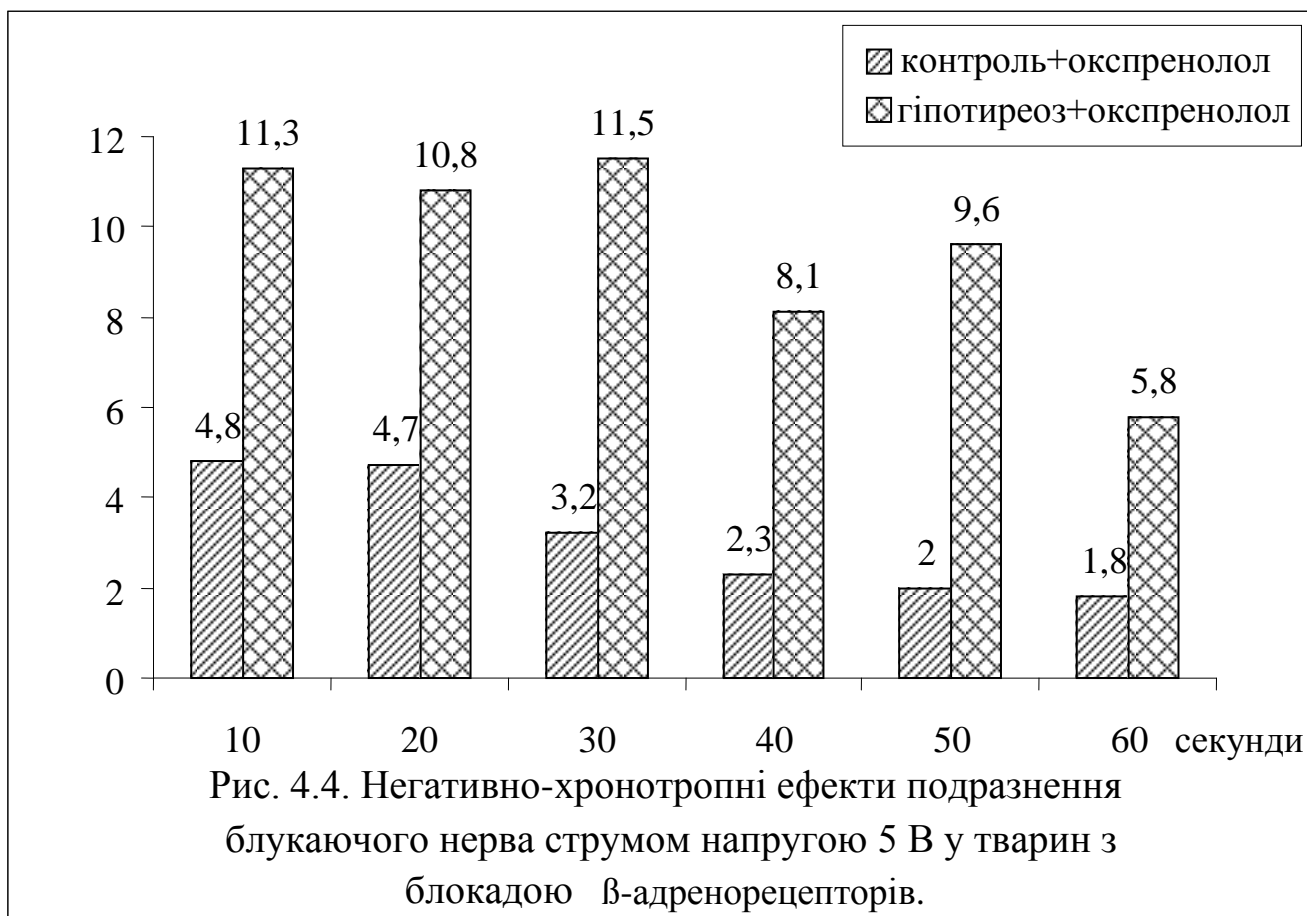
Таблиця 4.5

Негативно-хронотропні ефекти подразнення блукаючого нерва струмом напругою 5 В у контрольних і гіпотиреоїдних щурів на фоні блокади β -адренорецепторів ($M \pm m$)

Серія	R-R вих, мс	R-R макс/ R-R вих					
		10 с	20 с	30 с	40 с	50 с	60 с
Контроль+ окспренолол (n=10) p ₁	123,2±5,1	4,8±0,7	4,7±1,4	3,2±0,6	2,3±0,3	2,0±0,3	1,8±0,3
			>0,5	>0,05	<0,01	<0,01	<0,002
Гіпотиреоз+ окспренолол (n=10) p ₁ p ₂	138,6±4,8	11,3±2,5	10,8±2,2	11,5±3,4	8,1±2,8	9,6±3,0	5,8±1,7
			>0,5	>0,5	>0,25	>0,5	>0,05
	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05	<0,05	<0,05
Примітки: 1. p ₁ – достовірність різниці, порівняно з першим 10-секундним інтервалом. 2. p ₂ – достовірність різниці між середніми величинами контрольних і гіпотиреоїдних тварин.							

Реакції серця гіпотиреоїдних тварин з блокадою β -адренорецепторів зберігали основні закономірності реакцій тварин без блокади. Все ж, як видно з таблиці і рисунка, вони відзначалися нижчою інтенсивністю, але різниця у величині реакцій цих двох груп тварин не була такою помітною, як у

контрольних щурів. Наприклад, на 10-тій секунді подразнення вона була меншою в 1,4 раза, на 60-тій в 1,1 раза. У тварин з блокадою динаміка реакцій характеризувалася деякими коливаннями інтенсивності, коли в процесі закономірного зниження її відбувалося незначне зростання (на 30-тій і 50-тій секундах) як прояв саморегуляції в системі „блукаючий нерв – синоатріальний вузол”.



Якщо співставити реакції на подразнення нерва у контрольних і гіпотиреодних тварин, яким вводили окспренолол, то виявляється, що інтенсивність їх у гіпотиреодних тварин значно вища: на 10-тій секунді – в 2,4 раза ($p < 0,05$), на 20-тій – в 2,3 раза ($p < 0,05$), на 30-тій – в 3,6 раза ($p < 0,05$), на 40-тій – в 3,5 раза ($p > 0,05$), на 50-тій – в 4,8 раза ($p < 0,05$), на 60-тій – 3,2 раза ($p < 0,05$). Наведені дані можна вважати свідченням того, що окспренолол

ослаблює антагоністичний вплив симпатичної нервової системи на серцевий ритм.

Негативно-хронотропні реакції серця на струм напругою 10 В у тварин з блокадою β -адренорецепторів мало чим відрізнялися від попередніх. Інтенсивність їх також була нижчою, порівняно з групами тварин, яким не вводили окспренолол.

Таблиця 4.6

Негативно-хронотропні ефекти подразнення блукаючого нерва струмом напругою 10 В у контрольних і гіпотиреоїдних щурів на фоні блокади β -адренорецепторів ($M \pm m$)

Серія	R-R вих, мс	R-R макс/ R-R вих					
		10 с	20 с	30 с	40 с	50 с	60 с
Контроль+ окспренолол (n=10) p ₁	123,2±5,1	4,8±0,7	3,1±0,4	2,5±0,4	3,0±0,5	2,4±0,2	1,6±0,1
			>0,05	<0,02	=0,05	<0,01	<0,001
Гіпотиреоз+ окспренолол (n=10) p ₁ p ₂	138,6±4,8	15,5±1,7	9,8±1,1	9,0±1,8	10,3±1,8	8,4±2,0	8,9±3,9
			>0,1	>0,1	>0,1	>0,05	<0,05
	<0,05	<0,01	<0,001	<0,001	<0,001	<0,01	<0,05
Примітки: 1. p ₁ – достовірність різниці, порівняно з першим 10-секундним інтервалом. 2. p ₂ – достовірність різниці між середніми величинами контрольних і гіпотиреоїдних тварин.							

У контрольних щурів це зниження проявлялося так само істотно, як при напрузі 5 В: на 10-тій секунді – в 2,9 раза, на 20-тій – в 1,9 раза, на 30-тій – в 2,2 раза, на 40-вій – в 2,1 раза, на 50-тій – в 2,3 раза, на 60-тій – в 2,9 раза. У гіпотиреоїдних щурів з блокадою β -адренорецепторів інтенсивність реакцій

також була нижчою, але не настільки, як у контролі (на 10-тій секунді подразнення – в 1,2 раза).

Співставлення негативно-хронотропних реакцій серця на подразнення блукаючого нерва струмом напругою 10 В у контрольних і гіпотиреоїдних щурів з блокадою β -адренорецепторів підтвердило попередні дані, що гіпотиреоїдні щурі реагують інтенсивнішою брадикардією, ніж контрольні. За ступенем брадикардії реакції у них відрізнялися на 10-тій секунді в 3,2 раза ($p < 0,01$), на 20-тій – в 3,2 раза ($p < 0,001$), на 30-тій – в 3,6 раза ($p < 0,001$), на 40-тій – в 3,4 раза ($p < 0,001$), на 50-тій – в 3,5 раза ($p < 0,01$), на 60-тій – в 5,6 раза ($p < 0,05$).



В цілому отримані дані свідчать про те, що на синаптичному рівні інтенсивність контррегуляторних адренергічних процесів, які протидіють

вагусним впливам, у гіпотиреоїдних тварин вища, порівняно з нормою. Отже, становлення частоти серцевого ритму при гіпофункції щитовидної залози відбувається в умовах більш високого рівня антагонізму між симпатичною і парасимпатичною ланками його регуляції. Блокада β -адренорецепторів у гіпотиреоїдних тварин виключає більш потужний контррегуляторний механізм, внаслідок чого ефективність електростимуляції блукаючого нерва у них стала вищою, ніж у контролі.

4.3. Вплив екзогенного ацетилхоліну на серцевий ритм на фоні блокади β -адренорецепторів

Негативно-хронотропна дія електричного подразнення блукаючого нерва реалізується через викидання медіатора з пресинаптичних закінчень. Ефективність подразнення залежить насамперед від робочої концентрації ацетилхоліну в синаптичній щілині, яка формується як баланс між його синтезом і гідролізом. Проте кінцевий результат вагусного впливу на провідну систему серця пов'язаний не лише з тією кількістю медіатора, яка досягла холінорецепторів постсинаптичної мембрани, але й з реакційною здатністю самих холінорецепторів, а вона, в свою чергу, також залежить від адренергічних процесів у серці.

У зв'язку з цим нами було досліджено негативно-хронотропні ефекти екзогенного ацетилхоліну у контрольних і гіпотиреоїдних тварин без блокади і на фоні блокади β -адренорецепторів. За критерії чутливості серця до ацетилхоліну ми взяли інтенсивність і тривалість брадикардії після введення препарату в яремну вену в напрямку до серця. Тахікардію, яка мала місце в окремих дослідах після брадикардії, ми не аналізували через її непостійність. Результати дослідів наведено в табл. 4.7 і на рис. 4.6.

Після однократної ін'єкції ацетилхоліну контрольним і гіпотиреоїдним тваринам без блокади β -адренорецепторів закономірно наставало сповільнення серцевого ритму, причому у гіпотиреоїдних тварин інтенсивність

ацетилхолінових ефектів виявлялася трохи нижчою (на 16,1 %), але ця різниця не була достовірною. Водночас дещо зростала тривалість реакцій, але й ця зміна не досягала статистичної значущості.

У контрольних тварин на фоні блокади β -адренорецепторів реакції були істотно слабші, ніж у контрольних тварин, яким не вводили окспренолол. Інтенсивність їх зменшилася в середньому на 32,3 % ($p < 0,05$) при практично незмінній тривалості.

Таблиця 4.7

Негативно-хронотропні реакції серця на введення ацетилхоліну ($M \pm m$)

Серія	R-R вих, мс	R-R макс / R-R вих	Тривалість реакції, с
1. Контроль (n = 10)	115,0 \pm 3,1	3,1 \pm 0,3	12,2 \pm 2,0
2. Гіпотиреоз (n = 8)	139,5 \pm 12,2	2,6 \pm 0,3	17,4 \pm 2,7
p_{2-1}	<0,05	>0,25	>0,1
3. Контроль+окспренолол (n = 10)	105,4 \pm 2,1	2,1 \pm 0,3	13,1 \pm 1,8
p_{3-1}	=0,02	<0,05	>0,5
4. Гіпотиреоз+окспренолол (n = 6)	142,3 \pm 3,9	4,0 \pm 0,7	10,2 \pm 4,8
p_{4-2}	>0,5	>0,05	>0,5
p_{4-3}	<0,001	<0,01	>0,1
Примітка. Нижні індекси біля p означають номери порівнюваних серій.			

Порівняння реакцій у гіпотиреодних тварин, яким вводили і яким не вводили окспренолол, показало, що блокада β -адренорецепторів підвищує реактивність серця до ацетилхоліну. Інтенсивність реакції у групі тварин з блокадою виявилась на 53,9% вищою ($p > 0,05$), ніж у тварин без блокади.

Таким чином, реакції на екзогенний ацетилхолін у тварин з блокадою β -адренорецепторів і без неї не були однотипними. Без введення окспренололу вони ставали слабшими при гіпотиреозі, порівняно з контролем. Після введення окспренололу вони, навпаки, ставали інтенсивнішими при гіпотиреозі.

Ще більш показово виглядає різниця при співставленні результатів, одержаних на контрольних і гіпотиреоїдних тваринах, яким попередньо вводили окспренолол. Інтенсивність реакції в серії „гіпотиреоз+окспренолол” була на 90,5% вищою ($p < 0,01$), ніж в серії „контроль+окспренолол”.

Таким чином, у дослідях із введенням екзогенного ацетилхоліну виявлено дві закономірності. Перша полягає в тому, що гіпотиреоз супроводжується зниженням реакційної здатності холінорецепторів, завдяки чому кардіоміоцити провідної системи стають частково захищеними від дії надмірної кількості парасимпатичного медіатора і генерують імпульси з частотою, яка відповідає функціональним потребам організму. Друга закономірність стосується результатів, одержаних на тваринах з блокадою β -адренорецепторів. Введення окспренололу контрольним тваринам призводило до зменшення інтенсивності реакцій на ацетилхолін, в той час як у гіпотиреоїдних тварин інтенсивність їх, навпаки, зростала.

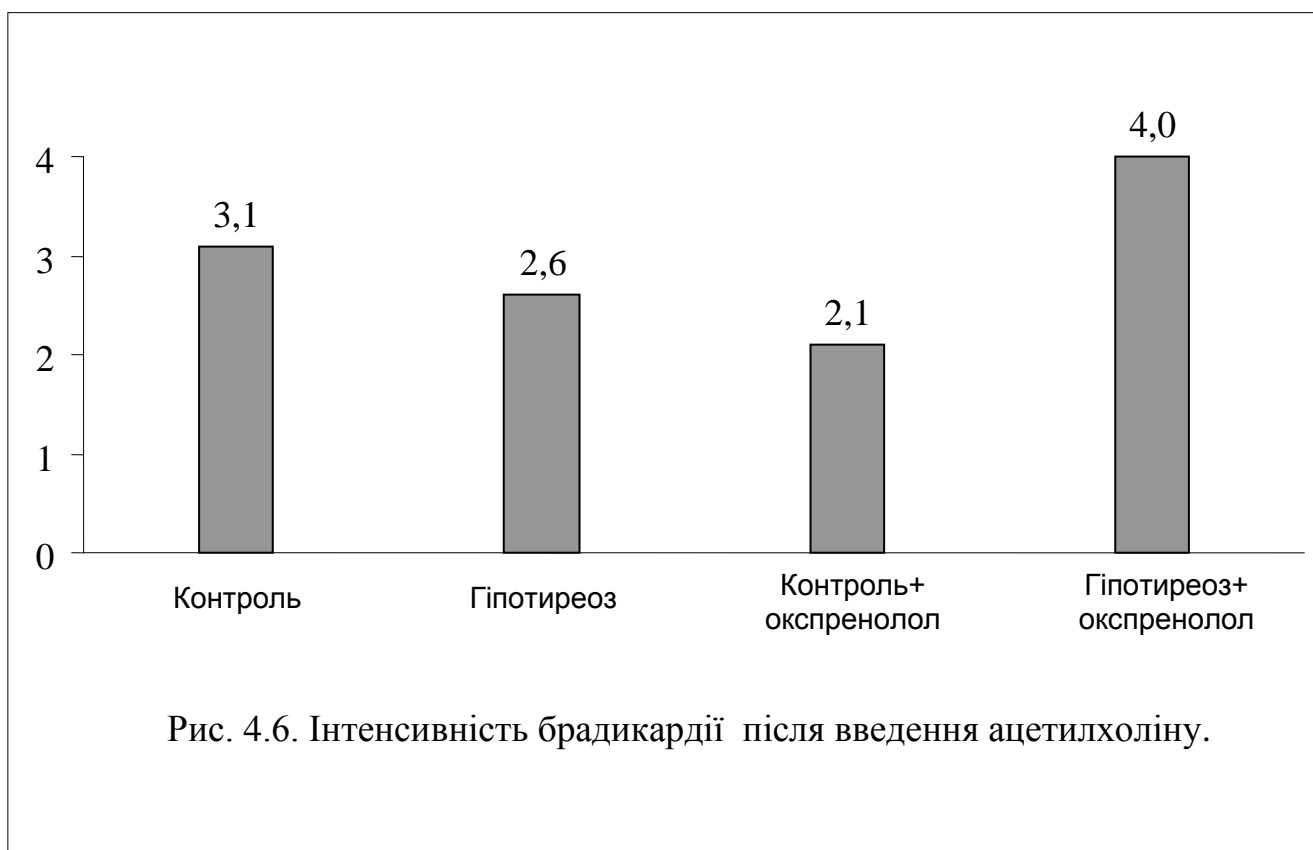


Рис. 4.6. Інтенсивність брадикардії після введення ацетилхоліну.

Найімовірнішою причиною цього є неоднакове співвідношення між тонусом симпатичної і парасимпатичної системи у здорових і гіпотиреоїдних тварин.

4.4. Хронотропні ефекти карбахоліну в умовах блокади β -адренорецепторів

Одним із факторів, який обмежує ефективність вагусних впливів на серце, виступає холінестераза. Гідроліз ацетилхоліну в синаптичній щілині зменшує діючу концентрацію медіатора. Тому нами було додатково застосовано холіноміметик карбахолін, який діє аналогічно ацетилхоліну, але не розщеплюється холінестеразою. Карбахолін вводили в черевну порожнину в дозі 0,4 мг/кг. Електрокардіограму записували протягом 1 год. Ступінь брадикардії враховували через 5-15 хв. Результати дослідів представлено в таблицях 4.8, 4.9 і 4.10 та на рис. 4.7.

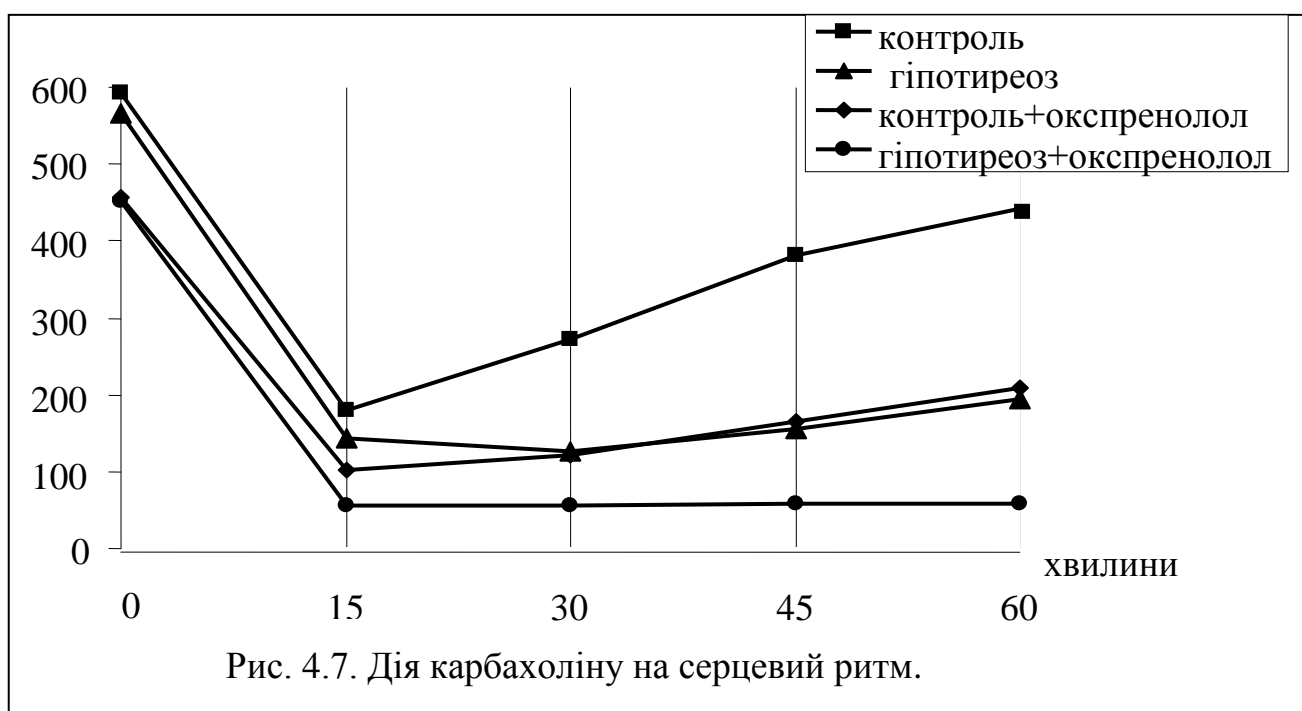
Внутрішньоочеревинне введення карбахоліну контрольним тваринам викликало різко виражену брадикардію, максимум якої припадав на перші 15 хв після ін'єкції, коли частота зменшилася до 28,7 % від вихідної ($p < 0,001$). Надалі частота почала поступово відновлюватися. На 30-тій хвилині вона складала 45,9 % від вихідної ($p < 0,001$), на 45-тій – 64,4 % ($p < 0,001$), на 60-тій – 74,8 % ($p < 0,001$).

У тварин з гіпотиреозом реакції на карбахолін виявилися приблизно такими ж за інтенсивністю протягом перших 15 хв після ін'єкції. Максимум їх також припадав на 15-ту хвилину. Подальша динаміка брадикардії від 30-тої до 60-тої хвилини зводилася до поступового відновлення частоти ритму, але кількісні показники її істотно відрізнялися від показників контрольних тварин. В контролі нормалізація ритму відбувалася досить швидко, при гіпотиреозі – повільно. Так, на 30-тій хвилині ступінь брадикардії у гіпотиреоїдних тварин був в 1,4 рази вищим, ніж у контрольних ($p < 0,05$), на 45-тій хвилині – в 1,8 раза ($p < 0,01$), на 60-тій – у 2,2 раза ($p < 0,001$).

Дія карбахоліну на частоту серцевого ритму ($M \pm m$)

Серія	Вихідна частота, уд./хв	Після введення карбахоліну, уд./хв					
		5 хв	10 хв	15 хв	30 хв	45 хв	60 хв
Контроль (7) р	592±9	184±21 <0,001	17±16 <0,001	179±11 <0,001	272±34 <0,001	381±31 <0,001	443±27 <0,001
Гіпотиреоз (7) р	457±9	139±18 <0,001	111±9 <0,001	103±9 <0,001	122±11 <0,001	164±14 <0,001	210±12 <0,001
Контроль+окспренолол (7) р	566±27	144±14 <0,001	130±20 <0,001	144±16 <0,001	127±25 <0,001	155±34 <0,001	195±43 <0,001
Гіпотиреоз+окспренолол (8) р	451±22	77±16 <0,001	58±3 <0,001	57±3 <0,001	55±3 <0,001	59±3 <0,001	58±3 <0,001

Примітки: 1. р – достовірність різниці при порівнянні частоти серцевого ритму з вихідною у кожній серії дослідів.
2. В дужках – кількість дослідів.



Таблиця 4.9

Ступінь брадикардії після введення карбахоліну ($M \pm m$)

Серія	Вихідна частота, уд./хв	Після введення карбахоліну, %					
		5 хв	10 хв	15 хв	30 хв	45 хв	60 хв
Контроль (n = 7)	592±9	68,9±3,6	71,1±2,8	69,6±2,0	54,1±5,7	38,2±5,5	25,2±11,2
Гіпотиреоз (n = 7)	457±9	69,3±4,1	75,7±2,2	77,4±2,0	73,2±2,5	63,9±3,3	53,8±2,7
p	<0,001	>0,5	>0,1	<0,02	<0,01	<0,002	<0,05
Примітка. p – достовірність різниці між показниками контрольних і гіпотиреодних щурів.							

Таблиця 4.10

Ступінь брадикардії після введення карбахоліну на фоні попередньої блокади β -адренорецепторів ($M \pm m$)

Серія	Вихідна частота, уд./хв	Після введення карбахоліну, %					
		5 хв	10 хв	15 хв	30 хв	45 хв	60 хв
Контроль+ окспренолол	566±27	74,9±1,9	77,4±2,6	80,2±2,1	78,1±3,4	73,1±5,1	66,1±6,5
Гіпотиреоз+ окспренолол	451±25	83,2±3,5	87,0±0,8	87,3±0,8	87,6±0,8	86,9±1,3	87,0±1,6
p	<0,01	>0,05	<0,01	<0,01	<0,02	<0,02	<0,01
Примітки: 1. p – достовірність різниці між показниками контрольних і гіпотиреодних щурів. 2. В обох серіях – по 7 дослідів.							

Блокада β -адренорецепторів призвела в цілому до деякого підвищення негативно хронотропної дії карбахоліну у контрольних тварин, але принципових відмінностей між результатами, отриманими на тваринах з блокадою і без блокади β -адренорецепторів, виявлено не було. Максимального

значення (79,9 % від вихідної частоти) брадикардія досягла на 15-тій хвилині після введення карбахоліну. У пізніші терміни спостереження її інтенсивність поступово втрачалася, але серцевий ритм все рівно залишався на рівнях, достовірно нижчих від вихідного: на 30-тій хвилині він становив 77,6 % ($p < 0,001$), на 45-тій – 72,6 % ($p < 0,001$), на 60-тій – 65,6 % ($p < 0,001$).

Блокада β -адренорецепторів у гіпотиреоїдних тварин справила помітний вплив на негативно-хронотропні ефекти карбахоліну. Брадикардія досягла максимальної інтенсивності вже до 10-тої хвилини. Частота серцевого ритму зменшилася на 87,2 % і на такому рівні утримувалася до кінця спостереження. Ступінь брадикардії на 45-тій хвилині мало відрізнявся від показників гіпотиреоїдних тварин без блокади β -адренорецепторів, але в подальшому різниця між цими серіями стала очевидною. На 60-тій хвилині ступінь брадикардії у тварин з блокадою був в 1,4 раза вищим, ніж у тварин без блокади ($p < 0,05$).

На підставі результатів дослідів, які представлені в даному розділі дисертації, можна зробити такі висновки:

1. Електричне подразнення блукаючого нерва у тварин з експериментальним гіпотиреозом викликає більш інтенсивні негативно-хронотропні ефекти на серцевий ритм, ніж в контролі, що свідчить про більшу кількість ацетилхоліну в нервових закінченнях гіпотиреоїдних тварин.

2. На фоні блокади β -адренорецепторів негативно-хронотропні ефекти подразнення блукаючого нерва стають інтенсивнішими у гіпотиреоїдних тварин, порівняно з контрольними, що вказує на істотну роль антагоністичних симпатичних впливів у регуляції частоти серцевого ритму при гіпотиреозі.

3. Неоднотипність реакцій серця на холіноміметики ацетилхолін і карбахолін свідчить про те, що синусова брадикардія при гіпотиреозі пов'язана як із змінами чутливості холінорецепторів, так із змінами активності холінестерази.

Результати власних досліджень автора, які викладено в даному розділі, опубліковано в наступних роботах:

1. Чарнош С.М. Реакції серця статевонезрілих контрольних і гіпотиреоїдних щурів на ендogenous ацетилхолін в умовах блокади β -адренорецепторів / С.М. Чарнош, В.В. Файфура // Таврический мед.-биол. вестн. — 2008. – Т. 11, № 1. – С. 106–109.

2. Чарнош С. Реактивність серця гіпотиреоїдних щурів до ендogenous і екзогенних холінергічних впливів в умовах блокади β -адренорецепторів / Софія Чарнош // XI Міжнародний медичний конгрес студентів і молодих вчених, присвячений 50-річчю заснування ТДМУ, 10-12 травня 2007 р.: матеріали конгресу. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2007. – С. 221.

3. Грицуняк О. Чутливість серця до холіноміметиків в умовах експериментального гіпотиреозу на фоні блокади β -адренорецепторів / Оксана Грицуняк, Ольга Шуклінова, Софія Чарнош // XII Міжнародний медичний конгрес студентів і молодих вчених, 31 березня - 2 квітня 2008 р.: матеріали конгресу. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2008. – С. 175.

РОЗДІЛ 5

ХОЛІНЕРГІЧНА РЕГУЛЯЦІЯ ХРОНОТРОПНОЇ ФУНКЦІЇ СЕРЦЯ НА ФОНІ
ГАЛЬМУВАННЯ АКТИВНОСТІ ХОЛІНЕСТЕРАЗИ

Ефективність парасимпатичної регуляції серцевого ритму залежить від швидкості гідролізу ацетилхоліну в синаптичній щілині. Робочу концентрацію медіатора, яка досягає холінорецепторів постсинаптичної мембрани, регулює ацетилхолінестераза. Оскільки активність її в міокарді змінюється при гіпотиреозі [46], нами було досліджено вагусні впливи на серце контрольних і гіпотиреоїдних тварин в умовах пригнічення холінестеразної активності. З цією метою було використано прозерин в дозі 0,25 мг/кг маси тіла. Препарат вводили підшкірно. Електрокардіограму реєстрували протягом 1 год.

5.1. Серцевий ритм після введення прозерину

Дані про зміни частоти серцевих скорочень у відповідь на ін'єкцію прозерину подано в таблицях 5.1 і 5.2.

Таблиця 5.1

Зміни частоти серцевих скорочень після ін'єкції прозерину ($M \pm m$)

Серія	Вихідна частота, уд./хв	Після введення прозерину, уд./хв					
		5 хв	10 хв	15 хв	30 хв	45 хв	60 хв
Контроль (n=7) p	561±18	529±19 >0,1	508±23 >0,05	498±23 =0,05	487±21 <0,02	489±19 <0,02	479±18 <0,01
Гіпотиреоз (n=7) p	473±11	446±14 >0,1	436±16 >0,05	429±17 <0,05	416±22 <0,05	391±26 <0,02	386±30 <0,02

Примітка. p – показник достовірності різниці, порівняно з вихідною частотою.

І в контрольних тварин, і в тварин з гіпотиреозом реакція серця на прозерин була однотипною, а саме – наставала брадикардія. Зменшення частоти протягом перших 5 хв після ін'єкції не досягало статистичної значущості, через 10 хв воно уже проявилось як виражена тенденція ($p > 0,05$), а через 15 хв стало достовірним. До кінця спостереження частота продовжувала рівномірно зменшуватися. Хоча ступінь зменшення був невеликим, але й ознак нормалізації не спостерігалось.

Таблиця 5.2

Ступінь брадикардії, зумовленої введенням прозерину ($M \pm m$)

Серія	Вихідна частота, уд./хв	Після введення прозерину, %					
		5 хв	10 хв	15 хв	30 хв	45 хв	60 хв
Контроль (n=7)	561±18	6,0±1,7	9,8±2,3	11,6±2,7	13,3±2,4	12,8±2,6	14,6±1,8
Гіпотиреоз (n=7)	473±11	5,8±1,2	7,9±1,4	9,5±1,7	12,4±2,7	17,7±3,7	19,0±4,4
p	<0,001	>0,5	>0,5	>0,5	>0,5	>0,25	>0,25
Примітка. p – достовірність різниці між показниками контрольних гіпотиреодних щурів.							

Порівнюючи хронотропні реакції серця контрольних і гіпотиреодних тварин на введення прозерину, ми дійшли висновку, що стан гіпотиреозу не є модулятором дії цього антихолінергетичного препарату на холінергічні процеси в міокарді. В усі часові інтервали ступінь брадикардії в контролі і при гіпотиреозі не відрізнявся. Якщо взяти до уваги, що при гіпотиреозі запаси ацетилхоліну в нервових закінченнях збільшені, то можна було б очікувати сильнішого негативно-хронотропного впливу прозерину при цьому стані. Проте в наших дослідях ніяких особливостей дії прозерину у гіпотиреодних тварин не спостерігалось, що свідчить про наявність у них великого резерву компенсаторних пристосувань, одним з яких є виявлене нами у попередніх дослідках високе напруження антагоністичних адренергічних механізмів.

5.2. Негативно-хронотропні реакції серця на подразнення блукаючого нерва на фоні блокади холінестерази

Результати цих дослідів представлено в табл. 5.3 і 5.4. Хоча зміни серцевого ритму на введення прозерину були однаковими у контрольних і гіпотиреоїдних тварин, реакції серця на подразнення блукаючого нерва виявилися відмінними. При напрузі струму 5 В у контрольних тварин з пригніченою активністю холінестерази спостерігалось закономірне зменшення інтенсивності негативно-хронотропних реакцій, яке на 50-тій секунді стало достовірним ($p < 0,05$). Ці зміни відзначалися поступовістю і рівномірністю протягом 60 с подразнення.

Таблиця 5.3

Негативно-хронотропні ефекти подразнення блукаючого нерва струмом напругою 5 В у контрольних і гіпотиреоїдних щурів на фоні гальмування холінестерази ($M \pm m$)

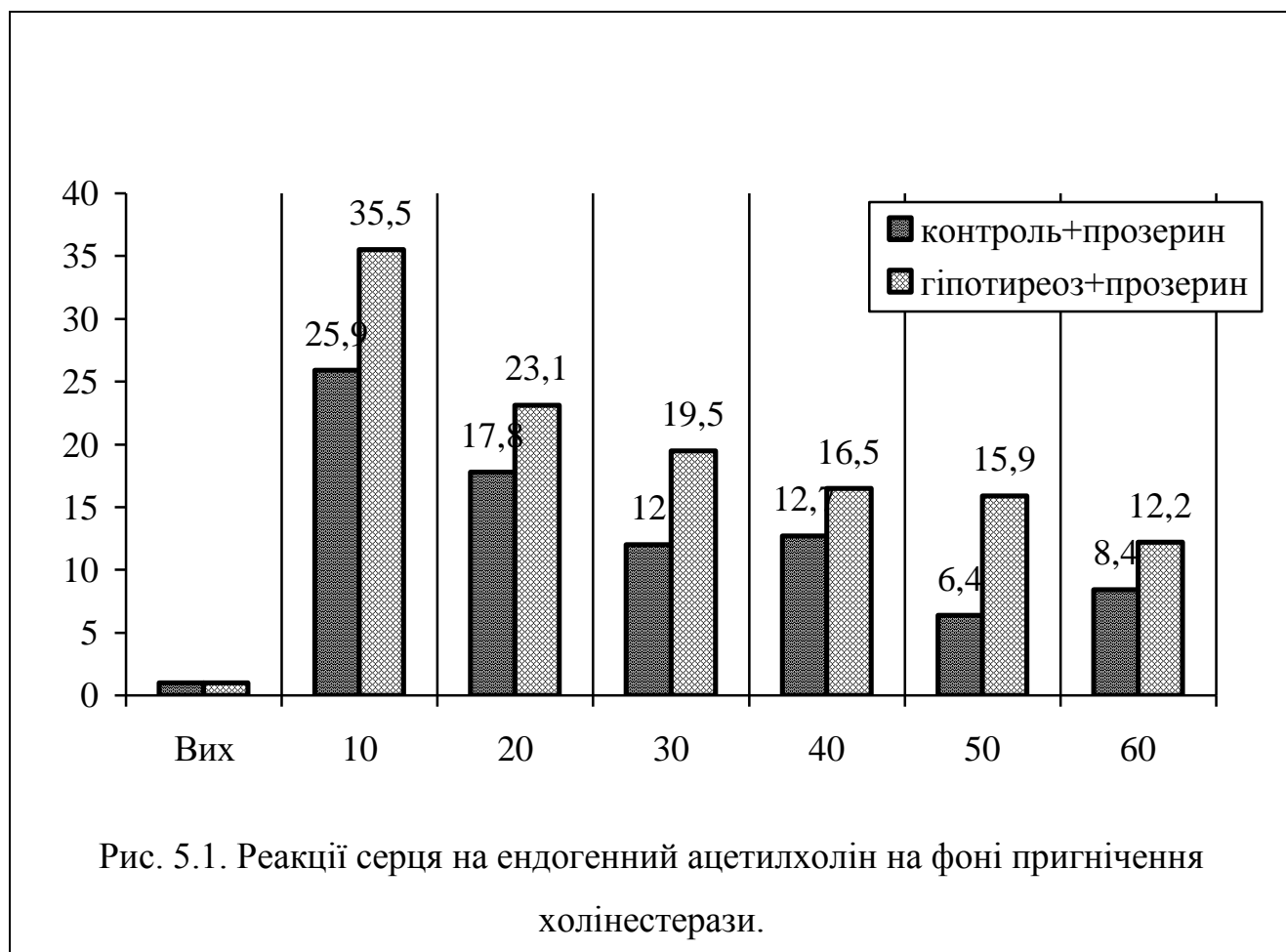
Серія	R-R вих, мс	R-R макс/ R-R вих					
		10 с	20 с	30 с	40 с	50 с	60 с
Контроль +прозерин (n=8) p_1	108,5±3,1	16,0±3,7	15,7±3,7	9,7±1,7	8,3±0,7	7,7±0,5	8,2±2,0
			>0,5	>0,1	>0,05	<0,05	>0,05
Гіпотиреоз +прозерин (n=9) p_1 p_2	139,8±4,3	36,2±4,2	21,0±5,7	11,9±2,0	14,9±1,9	11,7±2,1	9,7±1,4
			<0,05	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
	<0,001	<0,01	>0,25	>0,25	<0,01	>0,05	>0,5
Примітки: 1. p_1 – достовірність різниці, порівняно з першим 10-секундним інтервалом. 2. p_2 – достовірність різниці між середніми величинами контрольних і гіпотиреоїдних тварин.							

**Негативно-хронотропні ефекти подразнення блукаючого нерва струмом
напругою 10 В у контрольних і гіпотиреоїдних щурів на фоні гальмування
холінестерази (M±m)**

Серія	R-R вих, мс	R-R макс/ R-R вих					
		10 с	20 с	30 с	40 с	50 с	60 с
Контроль +прозерин (n=8) p ₁	108,5±3,1	25,9±6,0	17,8±6,9	12,0±5,1	12,7±6,3	6,4±1,6	8,4±2,1
			>0,25	=0,1	>0,1	<0,01	<0,02
Гіпотиреоз +прозерин (n=9) p ₁ P ₂	139,8±4,3	35,5±4,8	23,1±4,8	19,5±3,1	16,5±4,2	15,9±2,6	12,2±2,0
			>0,05	<0,02	<0,01	<0,01	<0,001
	<0,001	>0,1	>0,5	>0,1	>0,5	<0,01	>0,1
Примітки: 1. p ₁ – достовірність різниці, порівняно з першим 10-секундним інтервалом. 2. p ₂ – достовірність різниці між середніми величинами контрольних і гіпотиреоїдних тварин.							

У гіпотиреоїдних тварин ефекти подразнення нерва мали наступні особливості. Зменшення інтенсивності вагусних ефектів наставало зразу, протягом перших 10-20 с подразнення (p<0,05), в той час як у контрольних тварин лише на 50-тій секунді. Якщо порівняти ступінь зменшення величини вагусних ефектів від першого до останнього 10-секундних інтервалів в обох серіях дослідів, то виявляється, що швидкість згасання брадикардії значно нижча у гіпотиреоїдних тварин, порівняно з контрольними. У контрольних тварин відношення R-R_{макс}/R-R_{вих} на 60-тій секунді дорівнювало 2,0, у гіпотиреоїдних – 3,7. Співставлення величини реакцій на подразнення n. vagus в обох серіях дослідів показало, що в кожному 10-секундному інтервалі

протягом усього часу подразнення реакції гіпотиреоїдних тварин були вищими, ніж у контролі, особливо на 10-тій ($p < 0,01$) і 40-вій ($p < 0,01$) секундах.



Збільшення напруги подразнюючого струму до 10 В не змінило загального рисунка вагусних ефектів ні в контрольних, ні в гіпотиреоїдних щурів. Хоча в контролі величина цих ефектів на початку подразнення була помітно більшою, ніж при напрузі 5 В (в 1,6 раза), уже до 20-тої секунди різниця стала не суттєвою. Ця особливість свідчить про те, що під впливом більшої напруги струму стався масивніший викид медіатора в синаптичну щілину, який завершився швидким спустошенням синаптичних везикул. При гіпотиреозі збільшення напруги не позначилося на вагусних ефектах. Як і при напрузі 5 В, вони за величиною переважали ефекти у контрольних тварин.

На підставі аналізу результатів даних досліджень можна зробити наступні проміжні висновки:

1. Прозерин викликає однакове за інтенсивністю зменшення частоти серцевих скорочень у контрольних і гіпотиреоїдних тварин.

2. Гальмування активності холінестерази призводить до збільшення ефективності вагусних впливів на серце при гіпотиреозі, що можна пояснити повільнішим гідролізом медіатора у синаптичній щілині.

Матеріали даного розділу опубліковані в наступній праці:

1. Чарнош С. М. Холінергічна регуляція хронотропної функції серця на фоні гальмування активності холінестерази / С. М. Чарнош // Здобутки клін. і експер. мед. – 2008. – № 1. – С. 76–79.

РОЗДІЛ 6

ВКЛЮЧЕННЯ ЕКЗОГЕННОГО І ЕНДОГЕННОГО ХОЛІНУ В СИНТЕЗ
МЕДІАТОРА В СЕРЦІ КОНТРОЛЬНИХ І ГІПОТИРЕОЇДНИХ ЩУРІВ

Синтез парасимпатичного медіатора ацетилхоліну відбувається у нервових закінченнях за допомогою ферменту холінацетилтрансферази. Суть цього процесу полягає у приєднанні активованого залишку оцтової кислоти (АКоА) до молекули аміноетилового спирту холіну.

При достатньо високій активності холінацетилтрансферази фактором регуляції синтезу медіатора виступає вільний холін, кількість якого у нервових закінченнях незначна. Інтраневральний пул холіну потребує безперервного поповнення за рахунок надходження додаткових порцій із позаклітинного простору. Функціонує спеціальна ферментативна система швидкого захоплення холіну, яка забезпечує активне проникнення його через пресинаптичну мембрану навіть при загальному зменшенні вільного премедіатора.

Існує два джерела холіну, які можуть бути використані в процесі синтезу:

- а) холін, який звільнюється в синаптичній щілині внаслідок гідролізу ацетилхоліну ацетилхолінестеразою;
- б) холін, який утворюється *de novo* із залученням метильної групи від метіоніну (у складі S-аденозилметіоніну).

Оскільки з'ясовано [46], що активність холінацетилтрансферази в серці гіпотиреоїдних статевонезрілих щурів різко підвищена і може забезпечити значно вищий рівень синтезу ацетилхоліну, ніж у нормі, нами були проведені досліді з холіном і метіоніном, мета яких – встановити інтенсивність включення готового (екзогенного) і заново утвореного (ендогенного) холіну в синтез ацетилхоліну в серці за умов гіпотиреозу.

Для оцінки інтенсивності включення премедіатора в синтез ацетилхоліну в серці використовували два показники: а) непрямий – зменшення частоти серцевого ритму; б) прямий – збільшення вмісту ацетилхоліну в передсердях і шлуночках серця.

6.1. Вплив екзогенного холіну на холінергічні процеси в серці

Холіну хлорид вводили внутрішньоочеревинно в дозі 200 мг/кг маси тіла. Електрокардіограму реєстрували до введення препарату, а також через 5, 10, 15, 30, 45, і 60 хв після ін'єкції. Для визначення ацетилхоліну серце забирали на 15-тій хвилині, коли брадикардія була найбільш вираженою.

Зміни частоти серцевого ритму і ступінь брадикардії у відповідь на дію екзогенного холіну представлено в таблицях 6.1 і 6.2.

На введення холіну контрольним тваринам виникала добре помітна брадикардія, яка утримувалася протягом 1-годинного спостереження. Зменшення частоти ритму наставало зразу ж після ін'єкції препарату і вже через 5 хв досягало достовірного значення ($p < 0,001$). Максимальна брадикардія виявлялася на 15-тій хвилині, після чого починалося поступове відновлення ритму. Проте, до кінця спостереження повної нормалізації частоти не наставало.

Таблиця 6.1

Зміни частоти серцевого ритму після введення холіну ($M \pm m$)

Серія	Вихідна частота, уд./хв	Після введення холіну, уд./хв					
		5 хв	10 хв	15 хв	30 хв	45 хв	60 хв
Контроль (n=8) p	540±6	478±16	451±14	449±18	485±5	504±5	508±7
		<0,01	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,01
Гіпотиреоз (n=10) p	496±12	398±22	363±27	343±28	370±25	418±21	443±16
		<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,01	<0,02
Примітка. p – показник достовірності зміни частоти ритму, порівняно вихідною частотою (до введення холіну).							

Реакція гіпотиреоїдних тварин на холін була аналогічною. Максимум брадикардії також припадав на 15-ту хвилину після ін'єкції препарату, і через

1 год ритм до норми не повертався ($p < 0,01$).

Негативно-хронотропні ефекти холіну у контрольних і гіпотиреоїдних щурів відрізнялися за інтенсивністю. В останніх вони були приблизно вдвоє більшими, ніж у контролі. В часовому інтервалі 15-45 хв ця різниця виявилася достовірною ($p < 0,02$) або наближалася до статистично значущого рівня ($p > 0,05$).

Таблиця 6.2

Інтенсивність брадикардії після введення холіну ($M \pm m$)

Серія	До введення холіну, уд./хв	Після введення холіну, %					
		5 хв	10 хв	15 хв	30 хв	45 хв	60 хв
Контроль (n=8)	540±6	10,1±2,7	16,2±3,3	16,6±4,0	10,1±1,7	6,6±1,4	6,0±1,3
Гіпотиреоз (n=10)	496±12	19,9±4,7	26,1±6,2	30,5±5,9	25,4±5,0	15,7±3,8	10,7±2,4
p		>0,1	>0,1	>0,05	<0,02	>0,05	>0,1
Примітка. p – показник достовірності різниці між величинами контрольних і гіпотиреоїдних щурів.							

Отже, в умовах гіпотиреозу хронотропна функція серця виявилася менш стабільною після навантаження організму попередниками медіатора, порівняно з контрольними тваринами. На нашу думку, причиною цього є вища активність холінацетилтрансферази і більша базова кількість ацетилхоліну в міокарді гіпотиреоїдних тварин. Штучна стимуляція синтезу медіатора за допомогою холіну переводить холінергічні системи серця на новий рівень функціонування, що й проявляється вираженою брадикардією.

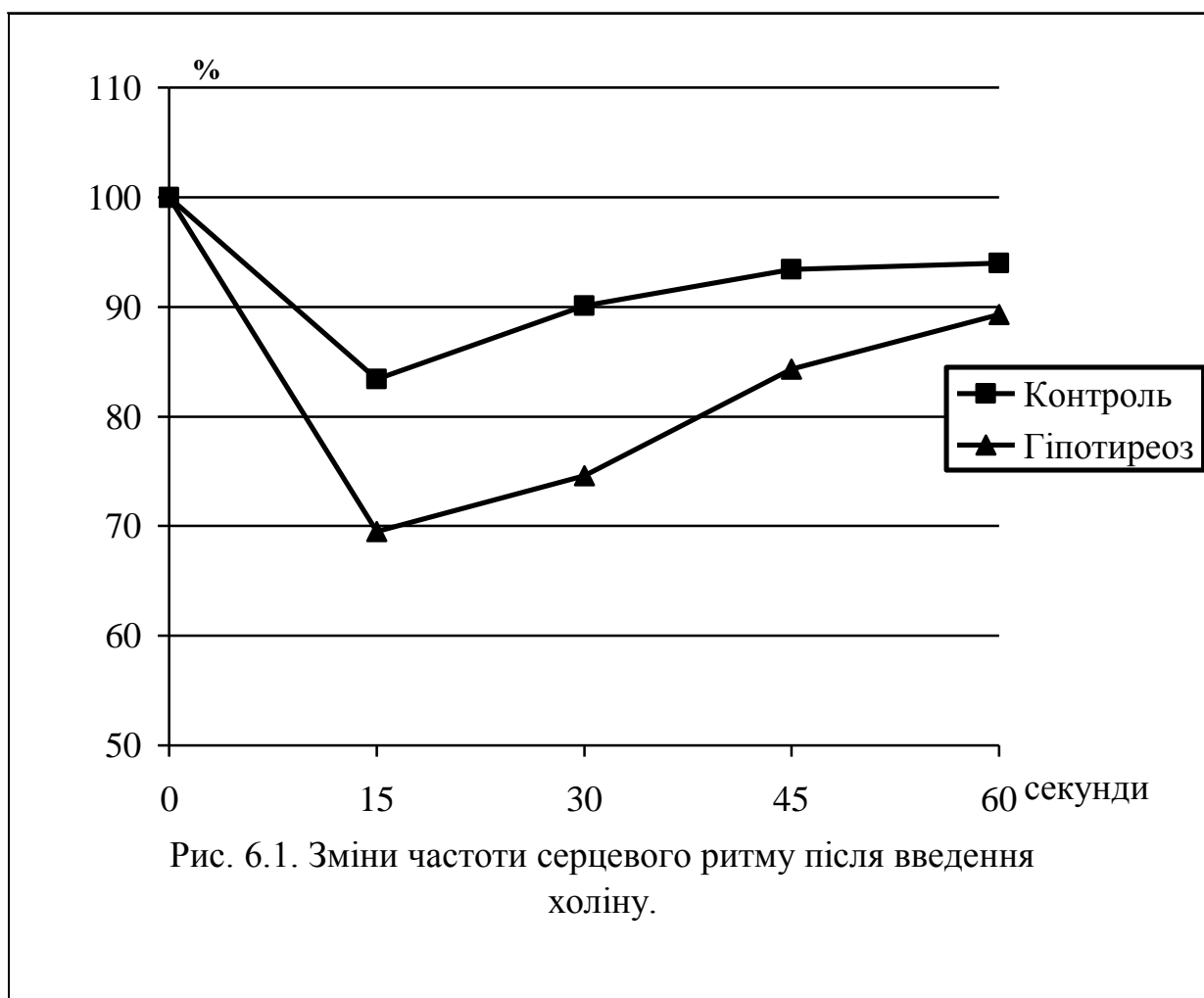


Рис. 6.1. Зміни частоти серцевого ритму після введення холіну.

В наступних серіях дослідів нами було визначено вміст ацетилхоліну в передсердях і шлуночках серця контрольних і гіпотиреодних щурів після введення їм холіну в черевну порожнину. Тварин брали в дослід через 15 хв після ін'єкції премедіатора, коли брадикардія була найбільш вираженою. Результати дослідів представлено в таблицях 6.3 і 6.4 та на рисунку 6.2.

Як показали результати дослідів, ацетилхолін пердсердь і шлуночків здорових статевонезрілих щурів представлений неоднаковими кількостями. У передсердях вміст його коливався від 2,86 до 13,84 мкг/кг маси тканини, у шлуночках – від 2,75 до 5,28 мкг/кг. Середні величини відрізнялися у 2,4 раза. Розподіл ацетилхоліну в міокарді передсердь і шлуночків відповідає густоті розподілу парасимпатичних нервів у цих відділах серця і узгоджується з даними наукової літератури.

Введення холіну контрольним тваринам призвело до нагромадження ацетилхоліну в міокарді.

Таблиця 6.3

Зміни вмісту ацетилхоліну в міокарді контрольних тварин після введення холіну ($M \pm m$)

Серія	Вміст ацетилхоліну, мкмоль/кг		АХп/АХш
	Передсердя	Шлуночки	
Контроль	9,20±1,98 (5)	3,87±0,31 (10)	2,4
Контроль +холін	44,49±8,75 (6)	15,93± 2,56 (12)	2,8
p	<0,01	<0,001	

Примітки: 1. p – показник достовірності різниці, порівняно з контролем.
2. В дужках – кількість дослідів.
3. АХп і АХш – ацетилхолін передсердь і шлуночків.

Таблиця 6.4

Зміни вмісту ацетилхоліну в міокарді гіпотиреоїдних тварин після введення їм холіну ($M \pm m$)

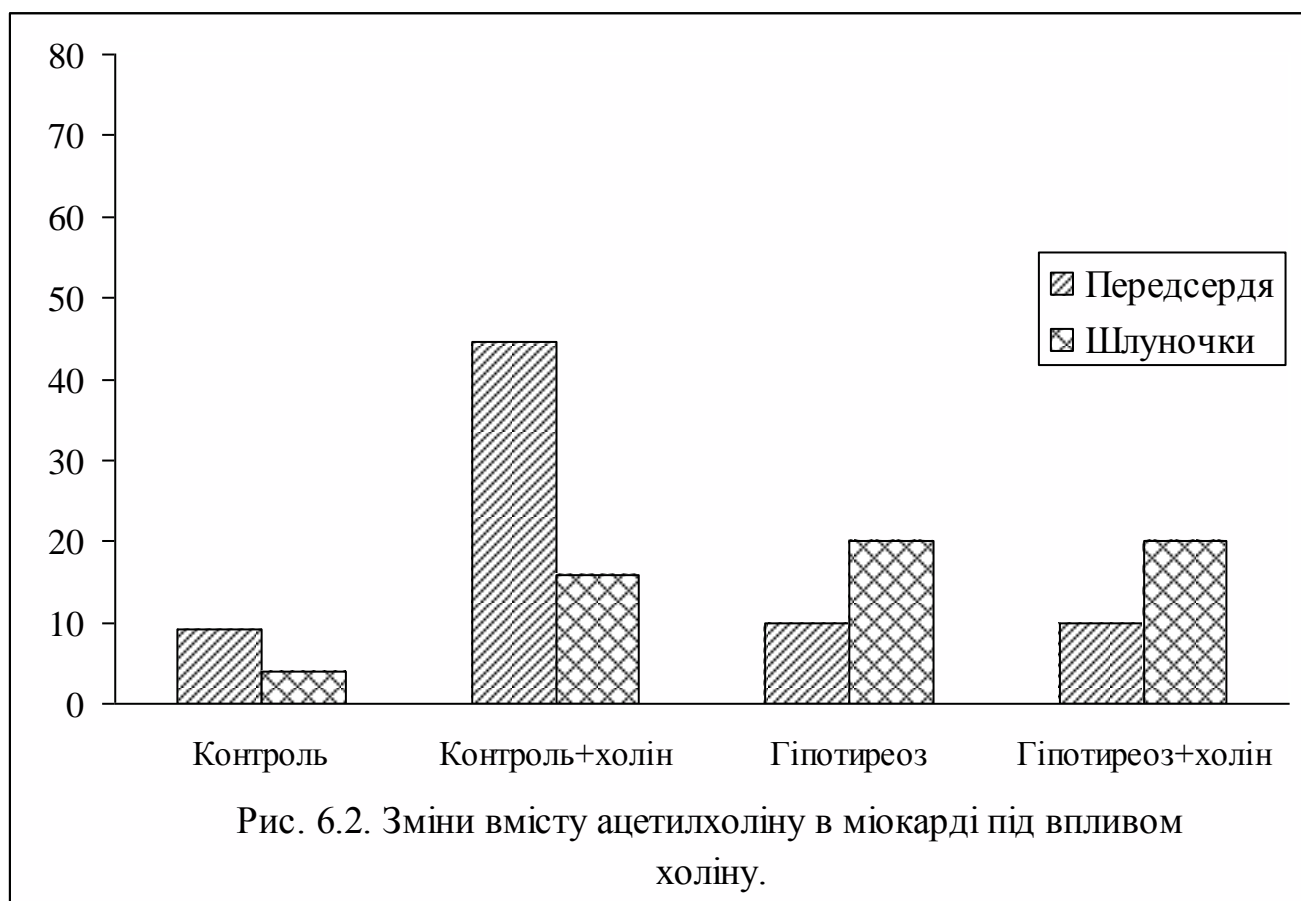
Серія	Вміст ацетилхоліну, мкмоль/кг		АХп/АХш
	Передсердя	Шлуночки	
Гіпотиреоз	29,58±8,15 (5)	11,84±2,51 (10)	2,5
Гіпотиреоз +холін	146,83±42,91 (5)	34,93±3,81 (10)	4,2
p	<0,05	<0,001	

Примітки: 1. p – показник достовірності різниці, порівняно з гіпотиреозом.
2. В дужках – кількість дослідів.
3. АХп і АХш – ацетилхолін передсердь і шлуночків.

В передсердях кількість його зросла в середньому у 4,8 раза ($p < 0,01$) при індивідуальних коливаннях від 22,02 до 76,14 мкг/кг. У шлуночках сталися

аналогічні зміни. Індивідуальні коливання знаходилися в межах 4,02-29,72 мкг/кг, середня величина виявилася більшою за контроль в 4,1 раза ($p < 0,001$).

Після введення холіну співвідношення між вмістом ацетилхоліну в передсердях і шлуночках дещо змінилося на користь передсердь. Іншими словами, в них зросла кількість медіаторного ацетилхоліну, порівняно з немедіаторним ацетилхоліном шлуночків. Медіаторний ацетилхолін виявився більш лабільним, що й позначилося на хронотропній функції серця. Ацетилхолін як тканинний гормон шлуночків проявив більшу стабільність в умовах надлишку премедіатора, що пов'язано з нижчою інтенсивністю екстраневрального синтезу.



14-добове насичення організму щурів мерказолілом призвело до збільшення вмісту ацетилхоліну в міокарді. В передсердях кількість його зросла у 3,2 раза ($p < 0,05$), в шлуночках – у 3,1 раза ($p < 0,01$). Отже, гіпотиреоз

характеризувався приблизно однаковим нагромадженням ацетилхоліну в обох відділах серця.

Введення премедіатора холіну гіпотиреоїдним тваринам стимулювало синтез і нагромадження ацетилхоліну в серці. У передсердях кількість його зросла у 5,0 разів ($p < 0,05$), у шлуночках – в 3,0 рази ($p < 0,001$). Звертає на себе увагу той факт, що холін більш інтенсивно включався в синтез медіаторного ацетилхоліну передсердь, ніж тканинного ацетилхоліну шлуночків, у зв'язку з чим відношення АХп/АХш зросло до 4,2. Звідси можна зробити висновок, що на хронотропній функції серця стимулююча здатність холіну позначається більше, ніж на інотропній.

Результати дослідження вагусних впливів на серце на фоні введення холіну представлені в таблицях 6.5 і 6.6. Тварин брали в дослід через 15 хв після ін'єкції, коли зменшення частоти ритму досягало максимуму.

У контрольних щурів, яким попередньо вводили холін, подразнення блукаючого нерва струмом напругою 5 В викликало брадикардію, інтенсивність якої зменшувалася до кінця подразнення. Середні показники першого і останнього 10-секундних інтервалів відрізнялися між собою в 1,7 раза, так само, як у тварин, яким не вводили холін. Проте індивідуально зменшення вагусних ефектів після введення холіну коливалося в дуже широкому діапазоні, значно ширшому, ніж у контролі, тому зміни даного показника залишалися статистично недостовірними.

При гіпотиреозі на фоні введення холіну характер відповідей серця на подразнення блукаючого нерва був іншим, ніж у контрольній серії дослідів. Ці особливості полягали в наступному: а) протягом першого 10-секундного інтервалу вагусні ефекти були в середньому вдвоє більшими, ніж у контролі; б) починаючи з 30-тої секунди, вагусні ефекти стали меншими, ніж у контролі, і ця закономірність утримувалася до кінця подразнення; в) до 60-тої секунди інтенсивність брадикардії на електростимуляцію нерва стала 5,4 раза нижчою, ніж на початку подразнення (в той час як у контрольних тварин лише в 1,7 раза); г) швидкість згасання вагусних ефектів у гіпотиреоїдних тварин, яким

вводили холін, була також значно вищою, ніж у гіпотиреоїдних тварин, яким не вводили холін, де цей показник становить 2,3.

Таблиця 6.5

Негативно-хронотропні ефекти подразнення блукаючого нерва струмом напругою 5 В у контрольних і гіпотиреоїдних щурів на фоні введення холіну ($M \pm m$)

Серія	R-R вих, мс	R-R макс/ R-R вих					
		10 с	20 с	30 с	40 с	50 с	60 с
Контроль +холін (n=8) p ₁	112,8±6,8	9,0±2,4	6,4±1,3	6,1±1,0	6,2±1,9	6,1±1,2	5,4±1,1
Гіпотиреоз +холін (n=10) p ₁	127,0±4,4	18,3±5,3	8,3±2,0	5,9±1,2	4,4±1,0	4,5±1,6	3,4±1,0
p ₂	>0,05	>0,1	>0,25	>0,5	>0,25	<0,25	>0,1
Примітки: 1. p ₁ – достовірність різниці, порівняно з першим 10-секундним інтервалом. 2. p ₂ – достовірність різниці між середніми показниками контрольних і гіпотиреоїдних тварин.							

Наведені дані вказують на те, що серце гіпотиреоїдних тварин, яким попередньо вводили холін, значно швидше позбавляється вагусного впливу, порівняно з контрольними тваринами, яким вводили холін, і гіпотиреоїдними тваринами, яким не вводили холін. На початку подразнення (протягом перших 10-20 с) електростимуляція нерва спричиняла більш виражену, ніж в контролі, брадикардію внаслідок викидання більшої кількості ацетилхоліну з синаптичних везикул. Ці результати дають підстави стверджувати про

нагромадження запасів медіатора в серці гіпотиреоїдних тварин, яким попередньо ввели холін.

Безперевне подразнення нерва швидко спустошувало депо ацетилхоліну у нервових закінченнях, тому після 20-тої секунди феномен вислизання серця з-під вагусного впливу став дуже помітним. Ця реакція відіграє компенсаторну роль, вона захищає серце від надмірної парасимпатичної імпульсації.

Збільшення напруги подразнюючого струму до 10 В не змінило загального характеру реакції серця на електростимуляцію блукаючого нерва.

Таблиця 6.6

Негативно-хронотропні ефекти подразнення блукаючого нерва струмом напругою 10 В у контрольних і гіпотиреоїдних щурів на фоні введення холіну ($M \pm m$)

Серія	R-R вих, мс	R-R макс/ R-R вих					
		10 с	20 с	30 с	40 с	50 с	60 с
Контроль +холін (n=8) p ₁	112,8±6,8	11,4±3,4	7,8±1,4	8,5±2,2	5,9±1,0	5,3±1,3	5,2±0,9
Гіпотиреоз +холін (n=10) p ₁	127,0±4,4	13,6±4,3	9,0±2,8	4,4±0,8	5,1±1,1	5,5±1,8	4,9±1,4
p ₂	>0,05	>0,25	>0,5	>0,05	>0,1	>0,5	>0,5
Примітки: 1. p ₁ – достовірність різниці, порівняно з першим 10-секундним інтервалом. 2. p ₂ – достовірність різниці між середніми показниками контрольних і гіпотиреоїдних тварин.							

У контрольних щурів відбувалося рівномірне зменшення величини реакції протягом 60-секундного подразнення. Як і при напрузі 5 В,

спостерігався феномен вислизання серця з-під вагусного впливу. Інтенсивність реакції в кінці подразнення стала нижчою, порівняно з першим 10-секундним інтервалом, у 2,2 рази. У гіпотиреоїдних щурів феномен вислизання став ще помітнішим. Величини реакцій протягом першого і останнього інтервалів відрізнялися між собою у 2,8 рази.

Як свідчать наведені дані, екзогенний холін активно включається в синтез парасимпатичного медіатора в серці контрольних і гіпотиреоїдних тварин. На це вказує зменшення частоти серцевого ритму, нагромадження ацетилхоліну в міокарді передсердь і шлуночків і підвищення негативно-хронотропних ефектів подразнення блукаючого нерва. Кінцевий вплив ацетилхоліну залежить, звичайно, і від інших, зокрема постсинаптичних механізмів, які модулюють холінергічні процеси в серці.

6.2. Вплив метіоніну на холінергічні процеси в серці

Насамперед було досліджено вплив метіоніну на частоту серцевих скорочень. З цією метою ми провели три серії дослідів. У першій серії контрольним тваринам згодовували метіонін в дозі 0,5 г/кг протягом 7 діб (електрокардіограму реєстрували до введення препарату, а також після 7-добового згодовування його). В другій серії у тварин викликали 14-добовий гіпотиреоз за звичайною схемою. У третій серії тваринам протягом 7 діб згодовували мерказоліл, а потім протягом наступних 7 діб додавали метіонін. Результати трьох серій подано в табл. 4.7.

Було встановлено, що 7-добове згодовування метіоніну здоровим тваринам не викликає у них змін серцевого ритму. Пероральне введення мерказолілу (2-га серія) спричинило, звичайно, брадикардію, добре виражену і на 7-му ($p < 0,05$), і на 14-ту ($p < 0,001$) доби гіпотиреозу. Додавання до мерказолілу метіоніну, починаючи з 7-мої доби (3-тя серія), не поглибило вираженості брадикардії. Показники статистичної достовірності залишилися такими ж (на 7-му добу $p < 0,05$, на 14-ту $p < 0,001$). Насичення організму щурів

речовиною, яка є донатором метильних груп для синтезу ацетилхоліну і яка могла б справити стимулюючий вплив на цей процес, все ж не змінювало частоти серцевих скорочень ні в нормі, ні при гіпотиреозі.

Таблиця 6.7

Вплив метіоніну на серцевий ритм ($M \pm m$)

Серія	Частота скорочень серця, уд./хв	p
1.Контроль (11): на 7-му добу, до годування метіоніном на 14-ту добу, 7 доба згодовування метіоніну	524±12 533±9	>0,25
2. Гіпотиреоз (12): вихідна частота на 7-му добу годування мерказолілом на 14-ту добу годування мерказолілом	572±5 538±6 430±9	<0,05 <0,001
3. Гіпотиреоз (11) вихідна частота на 7-му добу годування мерказолілом на 14-ту добу (мерказоліл + метіонін з 7-мої доби)	548±11 522±8 467±7	>0,05 <0,001
Примітки: 1. p – показник достовірності різниці, порівняно з вихідною частотою. 2. В дужках – кількість дослідів.		

Відсутність хронотропних реакцій серця на метіонін вказувала на вмикання компенсаторних механізмів пре- і постсинаптичного рівня, здатних нівелювати втручання додаткового метіоніну в синтез ацетилхоліну і стабілізувати частоту ритму в цих умовах. Щоб скласти уявлення про інтенсивність вагусної імпульсації на провідну систему серця після введення метіоніну, дослідили вміст ацетилхоліну в міокарді (таблиці 6.8 і 6.9, рис. 6.3), а також негативно-хронотропні ефекти електростимуляції блукаючого нерва на 14-ту добу експерименту.

Введення метіоніну викликало статистично достовірне зростання вмісту ацетилхоліну в обох відділах серця.

Таблиця 6.8

**Вплив метіоніну на вміст ацетилхоліну в міокарді контрольних тварин
(M±m)**

Серія	Вміст ацетилхоліну, мкмоль/кг		АХп/АХш
	Передсердя	Шлуночки	
Контроль	9,20±1,98 (5)	3,87±0,31 (10)	2,4
Контроль +метіонін	33,12±6,82 (5)	10,08± 1,32 (10)	3,3
p	<0,02	<0,001	

Примітки: 1. p – показник достовірності різниці, порівняно з контролем.
2. В дужках – кількість дослідів.
3. АХп і АХш – ацетилхолін передсердь і шлуночків.

Таблиця 6.9

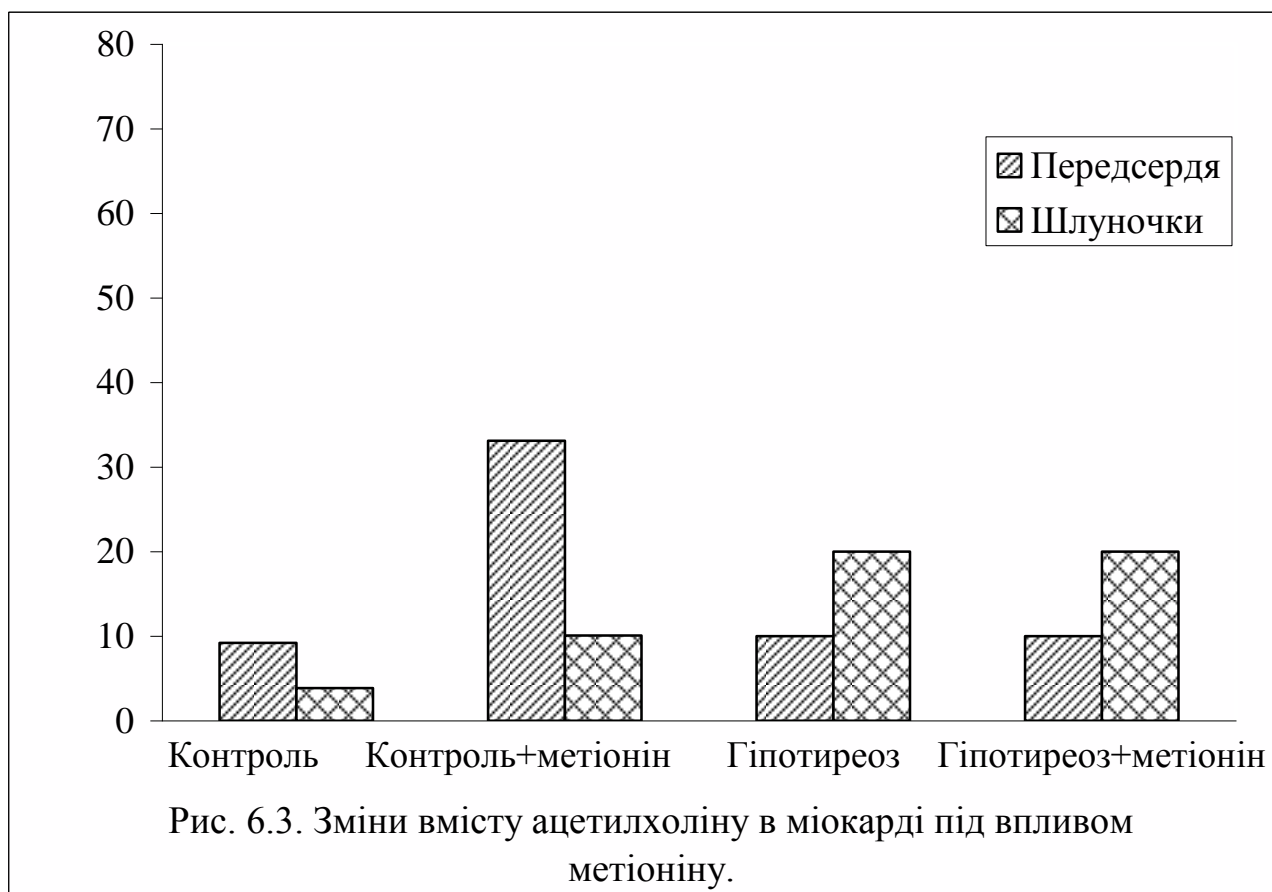
**Вплив метіоніну на вміст ацетилхоліну в міокарді гіпотиреоїдних тварин
(M±m)**

Серія	Вміст ацетилхоліну, мкмоль/кг		АХп/АХш
	Передсердя	Шлуночки	
Гіпотиреоз	29,58±8,15 (5)	11,84±2,51 (10)	2,5
Гіпотиреоз +метіонін	184,95±36,01 (5)	34,93±3,81 (10)	5,3
p	<0,01	<0,001	

Примітки: 1. p – показник достовірності різниці, порівняно з гіпотиреозом.
2. В дужках – кількість дослідів.
3. АХп і АХш – ацетилхолін передсердь і шлуночків.

У передсердях контрольних тварин, яким вводили метіонін, вміст медіатора виявився в середньому в 3,6 раза вищим, ніж у тварин, яким не

згодовували метіонін ($p < 0,02$). В міокарді шлуночків спостерігалася аналогічна закономірність: вміст ацетилхоліну у контрольних тварин, яких годували метіоніном, також виявився вищим, порівняно з тваринами, яких метіоніном не годували ($p < 0,001$). Все ж нагромадження ацетилхоліну в міокарді шлуночків не досягало рівня передсердь. Кількість його зростає тільки в 2,6 рази. Ця перебудова має істотне значення. Як уже було сказано вище, вміст ацетилхоліну і в нормі в передсердях вищий, ніж у шлуночках (в наших дослідках – в 2,4 рази). Отже, насичення організму метіоніном стимулює синтез медіаторного ацетилхоліну в передсердях більшою мірою, ніж тканинного ацетилхоліну в шлуночках.



Збільшення вмісту ацетилхоліну в міокарді гіпотиреодних тварин після введення їм ацетилхоліну виявилось більш значним, ніж у контролі. У

передсердях рівень його зріс у 6,3 раза ($p < 0,01$), у шлуночках – в 3,0 рази ($p < 0,001$). Відношення АХп/АХш зросло з 2,5 до 5,3 (в контролі – з 2,4 до 3,3).

Дослідження холінергічних впливів на хронотропну функцію серця шляхом електростимуляції блукаючого нерва показало наступне (таблиці 6.10 і 6.11).

При напрузі струмом 5 В у контрольних тварин, яких годували метіоніном, спостерігалася брадикардія, яка за інтенсивністю стала меншою в кінці подразнення в 1,8 раза, порівняно з першим 10-ти секундним інтервалом. Індивідуальні реакції тварин виявилися дуже неоднорідними. Періодично (на 20-тій, 40-вій, 60-тій секундах) спостерігалася зменшення ступеня брадикардії як прояв феномену вислизання.

Таблиця 6.10

Негативно-хронотропні ефекти подразнення блукаючого нерва струмом напругою 5 В після введення метіоніну ($M \pm m$)

Серія	R-R вих, мс	R-R макс/ R-R вих					
		10 с	20 с	30 с	40 с	50 с	60 с
Контроль +метіонін (n=11) p_1	124,7±10,6	12,3±2,6	8,0±1,1	8,4±1,6	7,7±1,6	8,4±1,8	6,9±1,2
			>0,1	>0,1	>0,1	>0,1	>0,05
Гіпотиреоз +метіонін (n=10) p_1 p_2	183,4±10,4	17,7±3,8	17,0±3,0	14,4±3,3	11,8±3,7	8,0±1,6	6,5±1,0
			>0,5	>0,5	>0,25	<0,05	=0,01
	<0,001	>0,1	<0,01	>0,1	>0,25	>0,5	>0,5
Примітки: 1. p_1 – достовірність різниці, порівняно з першим 10-секундним інтервалом. 2. p_2 – достовірність різниці між середніми показниками контрольних і гіпотиреодних тварин.							

У гіпотиреоїдних тварин, яких годували метіоніном, реакції виявилися більш вираженими, що свідчить про більший запас ацетилхоліну у нервових закінченнях. Це добре було помітно на початку подразнення, коли стався раптовий викид медіатора в синаптичну щілину. На 20-тій секунді різниця між величиною реакцій в контролі і при гіпотиреозі набула достовірності ($p < 0,01$). Подальша динаміка реакцій являла собою прогресуюче зменшення інтенсивності брадикардії як наслідок вмикання компенсаторних механізмів, що протидіяли надмірному зрушенню частоти ритму. Показник останнього 10-секундного інтервалу став меншим від показника першого інтервалу в 2,7 рази ($p = 0,01$).

Таблиця 6.11

**Негативно-хронотропні ефекти подразнення блукаючого нерва струмом
напругою 10 В після введення метіоніну ($M \pm m$)**

Серія	R-R вих, мс	R-R макс/ R-R вих					
		10 с	20 с	30 с	40 с	50 с	60 с
Контроль +метіонін (n=11) p_1	124,7±10,6	16,9±3,3	12,2±3,2	9,4±1,7	7,2±0,7	6,1±1,4	6,0±0,8
			>0,25	>0,05	<0,01	<0,01	<0,01
Гіпотиреоз +метіонін (n=10) p_1 p_2	183,4±10,4	20,5±3,1	9,8±2,5	11,0±2,2	10,0±3,0	7,8±3,0	6,0±1,9
			<0,01	=0,01	<0,02	<0,01	<0,001
	<0,001	>0,25	>0,5	>0,5	>0,25	>0,5	>0,5
Примітки: 1. p_1 – достовірність різниці, порівняно з першим 10-секундним інтервалом. 2. p_2 – достовірність різниці між середніми показниками контрольних і гіпотиреоїдних тварин.							

При напрузі струму 10 В у контрольних щурів, годуваних метіоніном, негативно-хронотропні ефекти були на початку подразнення інтенсивнішими,

порівняно з попередньою серією, але швидко зменшувалися в процесі подразнення: на 40-вій секунді – в 2,3 рази ($p < 0,01$), на 50-тій і 60-тій секундах – в 2,8 рази ($p < 0,01$). Ці дані вказують на те, що в умовах дуже сильної вагусної імпульсації адекватно зростає потужність механізмів захисту серця від холінергічних впливів.

Годування метіоніном гіпотиреоїдних тварин призвело до зростання у них негативно-хронотропних ефектів на початку електростимуляції блукаючого нерва. В процесі подразнення відбувалося стрімке зменшення інтенсивності брадикардії. Високий ступінь брадикардії протягом першого 10-секундного інтервалу був пов'язаний із збільшенням вмісту ацетилхоліну у міокарді передсердь.

На підставі наведених вище результатів можна зробити наступні проміжні висновки:

1. Насичення організму холіном і метіоніном збільшує вміст ацетилхоліну в міокарді передсердь і шлуночків контрольних і гіпотиреоїдних тварин.

2. У тварин з експериментальним гіпотиреозом стимуляція синтезу ацетилхоліну в міокарді була більш вираженою, ніж у контрольних.

3. Стимуляція синтезу медіаторного ацетилхоліну передсердь проявлялася сильніше, ніж стимуляція екстраневрального (тканинного) ацетилхоліну шлуночків.

4. У тварин з гіпотиреозом, яким вводили холін і метіонін, динаміка негативно-хронотропних ефектів на подразнення блукаючого нерва відзначалася швидким настанням феномену вислизання, що запобігало надмірним вагусним впливам на гіпотиреоїдне серце.

Матеріали даного розділу опубліковані в наступній праці:

1. Чарнош С. М. Включення екзогенного холіну в синтез ацетилхоліну в серці контрольних і гіпотиреоїдних щурів / С. М. Чарнош, В. В. Файфура // Мед. хім. – 2008. – Т. 10, № 1. – С. 67–71.

РОЗДІЛ 7

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

До найважливіших клінічних проявів гіпотиреозу належать кардіальні симптоми [113, 126, 189]. Істотне значення серед них мають порушення серцевого ритму, насамперед синусова брадикардія [97, 129, 179]. При спонтанному чи експериментальному гіпотиреозі хронотропна функція серця зазнає дестабілізуючого впливу не тільки у зв'язку з дефіцитом тиреоїдних гормонів і прямим порушенням метаболізму в кардіоміоцитах провідної системи (сповільнення трансмембранного транспорту амінокислот, глюкози, кальцію [144]), але й вторинно, внаслідок вегетативного дисбалансу. Сумарним результатом цих порушень є синусова брадикардія. Довгий час, на противагу гіпертиреозу, вважали, що патогенетичну основу її складає зниження тонуусу симпатичної нервової системи [135, 193, 209,] і зменшення адренергічних впливів на синоатріальний вузол. Згодом з'ясувалося, що в її розвитку суттєву роль відіграє одночасне підсилення парасимпатичних впливів [47, 128, 133, 170]. Причетність вегетативних зрушень до формування синусової брадикардії як найхарактернішого компоненту мікседематозного серця безперечна. Проте залишається не цілком з'ясованим питання, яка співвідносна роль кожного із двох відділів вегетативної нервової системи у виникненні синусової брадикардії при гіпотиреозі, порушення котрого з них є провідною патогенетичною ланкою в даному випадку.

Більшість наукових праць, присвячених вегетативним розладам при патології щитовидної залози, стосується адренергічної регуляції серцевої діяльності, в той час як стан парасимпатичної регуляції вивчений значно менше. Пояснюється це методичними труднощами. Оскільки природний симпатичний тонус досить високий, важко оцінити стан парасимпатичної регуляції, особливо кількісно, тому що симпатичні нашарування спотворюють холінергічні реакції. Це заважає скласти цілісне уявлення про холінергічну

регуляцію серця, зокрема при тиреоїдній патології. Саме цьому питанню присвячене наше дослідження.

Насамперед нами було зроблено загальну оцінку холінергічно-адренергічних взаємовідносин при експериментальному гіпотиреозі. Оскільки причини субклінічного й маніфестного гіпотиреозу досить різноманітні (дефіцит йоду, аутоімунний тиреоїдит, вживання медикаментозних препаратів із тиреостатичною дією, хірургічне видалення щитовидної залози), нами було створено три моделі гіпотиреозу – за допомогою перорального введення мерказолілу, шляхом тиреоїдектомії й комбінацією названих способів. Глибина гіпотиреоїдного стану при кожній із цих моделей виявилася різною: найменша – після тиреоїдектомії, більша – після згодовування мерказолілу, найбільша – при поєднанні обидвох впливів на щитовидну залозу. На кожній із цих моделей було здійснено кількісну співставну оцінку вегетативного балансу як основи розвитку порушень хронотропної функції серця.

В наше завдання входило дослідження периферичної ланки автономного контура регуляції серцевого ритму методом варіаційної кардіоінтервалометрії. За первинні характеристики цього контура і одночасно вегетативного дисбалансу були прийняті наступні показники: ΔX – варіаційний розмах, M_0 – мода і AM_0 – амплітуда моди.

Контур автономної регуляції серця включає в себе синоатріальний вузол і безпосередньо зв'язаний з ним блукаючий нерв, який справляє на нього регуляторні впливи [2]. Вони реалізуються, головним чином, шляхом зміни максимальної величини потенціалу спокою, величини порогового потенціалу і крутизни деполяризації.

Крім того, синоатріальний вузол не однорідний за клітинним складом. Він містить пейсмекерні клітини з різними структурними і функціональними характеристиками. Морфологічно і електрофізіологічно виділяють типові нодальні клітини (справжні водії ритму) і перехідні клітини (латентні водії ритму) [54]. Встановлено пряму залежність між функціональною активністю клітин синоатріального вузла і їх чутливістю до парасимпатичного медіатора, а

саме: чим вища генеруюча здатність, тим вони чутливіші до ацетилхоліну. Виходячи із цих міркувань, періодичні коливання тривалості серцевих циклів можна пояснити постійним перемиканням діяльності синоатріального вузла на клітини, як генеруюють імпульси з більшою чи меншою частотою. Адаптивне порідшення ритму при підвищенні вагусної імпульсації або введенні ацетилхоліну – це результат міграції домінантного пейсмеркерного регіону і оперативної передачі функції водіїв клітинам з нижчою генеруючою здатністю.

Вважають, що величина варіаційного розмаху при невеликих сукупностях інтервалів R-R досить об'єктивно відбиває діяльність автономного контура регуляції серцевого ритму, тобто системи „блукаючий нерв – синоатріальний вузол”. Отже, коливання варіаційного розмаху можна розцінювати як прояв адаптивних змін у цій системі. Амплітуду моди вважають показником активності тих адренергічних впливів, які надходять через симпатичні нерви або гуморальним шляхом. Тому відношення амплітуди моди до варіаційного розмаху повинно відбивати баланс між адренергічними і холінергічними впливами на синоатріальний вузол. Збільшення його буде вказувати на зміщення вегетативного балансу в бік переважання симпатико-адреналової системи, а зменшення – в бік переважання парасимпатичних впливів.

У наших дослідах величина варіаційного розмаху збільшувалася незалежно від способу викликання гіпотиреозу і свідчила про зростаючу роль парасимпатичних впливів на хронотропну функцію серця. При мерказоліловій моделі різке збільшення його (на 26,4 %) сталося між 10-тою і 14-тою добами експерименту ($p < 0,001$). У тиреоїдектомованих тварин варіаційний розмах достовірно збільшився вже на 5-ту добу ($p = 0,05$), але далі до 14-тої доби гіпотиреозу його зміни були незначними. Отже, величина варіаційного розмаху і після згодовування мерказолілу, і після тиреоїдектомії змінювалася в одному і тому ж напрямку, хоча динаміка цих змін виявилася різною. У тварин із мерказоліловим гіпотиреозом спостерігалось повільне наростання показника ΔX паралельно з поглибленням гіпотиреоїдного стану, в той час коли у

тиреоїдектомованих тварин наставало різке збільшення цього показника на 5-ту добу без подальших істотних змін. Друга відмінність полягала в тому, що за абсолютними величинами збільшення варіаційного розмаху в кінці досліду було істотнішим при мерказоліловому гіпотиреозі, порівняно з тиреоїдектомією. У тварин із комбінованим гіпотиреозом зміни варіаційного розмаху майже не відрізнялися від змін після тиреоїдектомії.

Співставлення динаміки показника ΔX і динаміки гіпотиреоїдного стану виявило кореляційну залежність між цими процесами. В процесі згодовування мерказолілу, судячи із частоти серцевих скорочень, гіпотиреоїдний стан наростав поступово, відповідно до цього і варіаційний розмах поступово збільшувався до 14-тої доби експерименту. У тиреоїдектомованих тварин наставало раптове зниження функції щитовидної залози до 5-тої доби, після чого ступінь гіпотиреозу майже не наростав. Аналогічно змінювався варіаційний розмах: після достовірного збільшення його на 5-ту добу він майже не змінювався на наступних термінах дослідження. Виходячи з цього, можна зробити висновок, що величина варіаційного розмаху прямо залежить від глибини гіпотиреоїдного стану, і відбиває адаптацію серця до нових умов функціонування.

Характерне для тиреоїдектомії раптове зниження частоти серцевих скорочень і збільшення варіаційного розмаху до 5-тої доби з незначними змінами цих показників на пізніших етапах експерименту пов'язане, на нашу думку, з тим, що під час операції не вдається повністю видалити залозу. Незначні залишки її під впливом тиреотропного гормону можуть збільшити синтез тироксину й трийодтироніну і частково компенсувати гормональний дефіцит. Поєднання тиреоїдектомії зі згодовуванням мерказолілу нівелювало ці особливості тиреоїдектомованих тварин, і варіаційний розмах наростав поступово, як при мерказоліловому гіпотиреозі.

Про стан адренергічних впливів на серце в умовах гіпотиреозу судили за змінами M_0 . У щурів з мерказоліловим гіпотиреозом спостерігалось прогресуюче збільшення цього показника, яке свідчило про обмеження

адренергічних впливів на гіпотиреоїдне серце, тобто про поступову втрату їхньої регуляторної ролі в адаптаційній перебудові хронотропної функції серця. Зміни M_o після тиреоїдектомії виявилися співставними зі змінами частоти ритму і величини варіаційного розмаху. Достовірне збільшення показника сталося протягом перших 5 діб після операції. Пізніше відбулася часткова компенсація функції щитовидної залози, внаслідок чого подальші зміни M_o не досягли статистичної значущості. Слід зазначити, що сумарний ступінь збільшення M_o на 14-ту добу був помітно вищий при мерказоліловому гіпотиреозі (на 33,5 %), порівняно з тиреоїдектомією (на 22,9 %). Зміни M_o при комбінованому гіпотиреозі свідчать про те, що ступінь гальмування адренергічної регуляції синоатріального вузла при цій моделі перевищує показники перших двох моделей. Уже на 5-ту добу M_o зросла на 13,1 % ($p < 0,001$), на 10-ту – на 22,1 % ($p < 0,001$), на 14-ту – на 41,2 % ($p < 0,001$). Ці дані можна розглядати як пряме свідчення того, що з поглибленням гіпотиреозу серце все більше позбується адренергічного контролю, тобто стає значною мірою незалежним від адренергічних регуляторних впливів.

A_{Mo} яка відбиває центральну регуляцію синоатріального вузла через симпатoadреналові механізми, майже не змінювалася при мерказоліловому гіпотиреозі. Стабільність A_{Mo} при одночасному збільшенні ΔX можна розцінювати як факт переважання холінергічних впливів над адренергічними. Якщо перші набувають при гіпотиреозі домінуючого значення в регуляції серцевого ритму й розвитку брадикардії, то роль останніх стає відносно меншою, а це приводить до зміщення вегетативного балансу в бік парасимпатикотонії з пригніченням генеруючої функції синоатріального вузла. Цією закономірністю характеризувався і післяопераційний гіпотиреоз. Коливання A_{Mo} були малозначущими й незакономірними. Лише при глибокому комбінованому гіпотиреозі сила центральних впливів на серцевий ритм стала нижчою, але не настільки, як сила периферичних впливів.

Виходячи з наведених вище даних, можна стверджувати, що характерна для гіпотиреозу парасимпатикотонія виникає в результаті взаємної перебудови

обидвох відділів вегетативної нервової системи. Суть цієї перебудови полягає в тому, що система „блукаючий нерв – синоатріальний вузол” стає вирішальним фактором адаптації хронотропної функції серця до умов гіпотиреозу, в той час коли регуляторне значення симпатичних нервів і гуморальних адренергічних впливів значною мірою втрачається. Синусова брадикардія виникає як результат цього дисбалансу.

Аналіз додаткових показників холінергічно-адренергічних взаємовідносин – ПВБ, ВПР, ІН і ПАПР – підтвердив висновок про домінуючу роль парасимпатичної іннервації в розвитку брадикардії при гіпотиреозі.

ПВБ при всіх трьох моделях гіпотиреозу зменшувався, що свідчило про переважання холінергічної регуляції. При мерказоліловому і постопераційному гіпотиреозі це відбувалося виключно за рахунок парасимпатичного компонента регуляції (збільшення варіаційного розмаху), при комбінованому гіпотиреозі – за рахунок протилежних змін АМо і ΔX , що відрізняло цю модель від попередніх двох.

Зміни ВПР також засвідчили взаємний і протилежний зсув холінергічної і адренергічної активності з розвитком парасимпатикотонії. Серед усіх показників ВПР найоперативніше характеризував порушення вегетативного балансу. Його достовірні зміни сталися вже на 5-ту добу гіпотиреозу, тобто раніше від усіх показників.

ІН, який розраховують на підставі всіх трьох первинних показників, знижувався при кожній моделі гіпотиреозу. Його зниження свідчить про те, що роль центральних регуляторних механізмів за цих умов знецінюється, і синусовий ритм формується, головним чином, периферичними механізмами регуляції, представленими постгангліонарними холінергічними закінченнями і пейсмейкерами синоатріального вузла. ІН, як і ВПР, виявився точним і мобільним критерієм холінергічно-адренергічних взаємовідносин.

Зміни ПАПР у бік зменшення підтвердили ослаблення адренергічного контролю синусового ритму при гіпотиреозі.

Наступним завданням наших досліджень було з'ясувати, чи піддаються порушення вегетативного балансу корекції замісною терапією. При вибраній дозі тироксину уже через 5 діб від початку його згодовування частота серцевого ритму і всі показники вегетативного балансу (ΔX , M_0 , $A M_0$) наблизились до вихідних значень. Проте відновлення показника ΔX не відбувалося паралельно з нормалізацією M_0 . Зворотні зміни ΔX відставали в часі від змін M_0 , тобто функціональна активність симпатичної нервової системи поверталася до норми швидше, ніж функціональна активність парасимпатичного відділу. Динаміка нормалізації показників вегетативного балансу нагадувала динаміку їх виникнення в процесі розвитку післяопераційного гіпотиреозу. Замісний ефект тироксину максимально проявлявся протягом перших 5 діб від початку його застосування, тому перехід від гіпотиреоїдного до еутиреоїдного стану відбувався швидко. Надалі дія гормону слабшала, відповідно до цього зміни вегетативного балансу в бік відновлення набували повільного темпу. Таким чином, можна зробити висновок, що зміщення вегетативного балансу при гіпотиреозі являють собою функціональні зміни, мають зворотний характер і можуть бути усунені тиреоїдними гормонами.

Результати проведених досліджень свідчать про те, що при гіпотиреозі домінуюче значення в регуляції хронотропної функції серця відіграє парасимпатична іннервація. Переважання вагусних імпульсів над адренергічними впливами створює умови для розвитку синусової брадикардії. Ці дані збігаються з більшістю наукових повідомлень [9, 112, 133]. Проте деякі дослідники [145, 169] дійшли іншого висновку. Синусову брадикардію, постійний симптом гіпотиреозу, вони розглядають як вторинну, компенсаторну реакцію на підвищення тону симпатичної нервової системи. Фізіологічний зміст цієї реакції, на їхню думку, – гомеостатичний. Вона повинна забезпечити стабільність вегетативного балансу в умовах первинної інтенсифікації адренергічних впливів. У деяких публікаціях [128, 170] взагалі не зроблено щодо цього питання однозначного узагальнення.

Між холінергічними і адренергічними процесами в серці існують складні взаємовідносини переважно антагоністичного характеру. Адренергічні механізми справляють інгібіторний вплив на парасимпатичну іннервацію і тим самим модулюють залежні від неї процеси, зокрема частоту синусового ритму. Антагонізм між двома ланками регуляції здійснюється на пре- і постсинаптичному рівнях. Т. Akiyama а. Т. Yamazaki [90] показали в дослідях *in vivo*, що нанесення на серце котів норадреналіну зменшує виділення в діалізат ацетилхоліну у відповідь на стимуляцію блукаючого нерва. Блокада α -адренорецепторів фентоламіном і кальцієвих каналів ω -конотоксином запобігала ефектам норадреналіну. Отже, норадреналін має властивість регулювати звільнення парасимпатичного медіатора із постгангліонарних холінергічних терміналей шляхом зменшення притоку іонів Ca^{++} у синаптичні везикули.

Доведено [89], що регульований ацетилхоліном калієвий канал I_{Kb} , який сприяє реполяризації кардіоміоцитів провідної системи, одночасно перебуває під подвійним контролем з боку адренергічної системи: а) через β_1 -адренорецептори і протеїнкіназу А; б) через α_{1A} -адренорецептори і протеїнкіназу С. Антагонізм між М-холіноорецепторами і β -адренорецепторами на рівні цАМФ і протеїнкіназ встановили також N.J. Zafalon et al. [207]. Аденілатциклаза C_5 , як виявилось, регулює відповідь кардіоміоцитів і на симпатичні, і на парасимпатичні стимули [199].

Стимуляція β -адренорецепторів глибоко порушує механізм негативно-хронотропної дії ацетилхоліну. За даними М. Miura et al. [138], в цих умовах він втрачає здатність до гіперполяризації максимального діастолічного потенціалу і лише зменшує нахил фази 4 деполяризації.

Прямі дослідження адренергічних процесів у серці гіпотиреоїдних тварин не привели до одностайної думки про стан адренергічної регуляції серця в умовах гіпотиреозу – ні щодо вмісту катехоламінів [118, 140], ні щодо густоти α -адренорецепторів [193, 200, 209] і β -адренорецепторів [131, 197], ні щодо чутливості їх до адреноміметиків [106]. З урахуванням розбіжності даних про

стан симпатичної нервової системи при гіпотиреозі нами було досліджено негативно-хронотропні реакції серця на ендogenous ацетилхолін (електростимуляцію n. vagus) і екзогенні холіноміметики на фоні блокади β -адренорецепторів окспренололом. Шляхом зниження симпатичного тону ми намагалися створити умови для вивчення холінергічних реакцій без антагоністичних маскуючих і спотворюючих нашарувань.

Аналіз реакцій серця на електричне подразнення блукаючого нерва дає змогу скласти уявлення, перш за все, про запаси ацетилхоліну в пресинаптичних нервових закінченнях.

У контрольних тварин, незалежно від напруги струму (5 В, 10 В), подразнення нерва давало типову брадикардію, динаміка якої складалася із трьох фаз. Перша фаза проявлялася максимальним сповільненням ритму і тривала протягом перших 10 с подразнення. Її появу можна пояснити раптовим масивним викидом ацетилхоліну із синаптичних везикул у синаптичну щілину. Різде збільшення робочої концентрації медіатора викликало надмірну стимуляцію М-холіноорецепторів на мембранах міоцитів синоатріального вузла і таке ж різке гальмування генерації імпульсів. Друга фаза характеризувалася значним зниженням інтенсивності брадикардії і укладалася в рамки 20-40-вої секунд подразнення. Її розвиток пов'язаний зі швидким виснаженням запасів медіатора в пресинаптичних терміналях. У відповідь на подразнення нерва ацетилхолін вивільнюється в такій кількості, що навіть максимально можлива активація синтезу неспроможна компенсувати його втрату з депо в умовах безперервної електростимуляції. Під час третьої фази, яка тривала до кінця подразнення, серце відповідало все слабшими реакціями. У цій фазі величина негативно-хронотропного ефекту визначалася тією мінімальною кількістю медіатора, яка підтримується як результат балансу між надмірним вивільненням і активним синтезом.

Динаміка третьої фази віддзеркалює по суті відомий феномен вислизання серця з-під вагусного контролю, коли встановлюється максимальний рівень реакції, і подальша стимуляція нерва не поглиблює брадикардію. Механізм

феномену вислизання пояснюють по різному. Його розглядають як наслідок зменшення робочої концентрації ацетилхоліну в синаптичній щілині, десенситизації холінорецепторів під впливом ацетилхоліну [13], активації вхідного струму I_h , який протидіє гіперполяризації мембран пейсмерних клітин, перемикання генерації імпульсів на пейсмерки другого порядку, менш чутливі до ацетилхоліну [54].

Особливості негативно-хронотропних реакцій серця в контрольних тварин із блокадою β -адренорецепторів можна узагальнити наступним чином: а) вони були меншими за інтенсивністю; б) не спостерігалось стрімкого падіння інтенсивності брадикардії між 10-тою і 20-тою секундами подразнення; в) не спостерігалось періодичного короткочасного зростання інтенсивності в третій фазі реакції. Цим результатам можна дати наступну інтерпретацію. В нормі на синаптичному рівні існує антагоністичне напруження холінергічних і адренергічних процесів, яке не допускає виходу частоти серцевих скорочень за межі фізіологічного діапазону. В умовах блокади β -адренорецепторів різко знижується симпатичний тонус і відповідно зменшується частота серцевих скорочень (в наших дослідах – на 14,5-18,3 % від вихідної). Тому ослаблення холінергічних впливів (незалежно, за яким механізмом воно розвивається) виступає в даному разі як адаптаційна реакція, покликана зберегти баланс між двома відділами вегетативної нервової системи. Вона запобігає зниженню частоти скорочень нижче від критичного рівня.

У гіпотиреоїдних тварин (без блокади β -адренорецепторів) реакції серця на подразнення *n. vagus* виявилися інтенсивнішими, порівняно з контролем. Цей факт непрямо свідчить про більший везикулярний резерв ацетилхоліну при гіпотиреозі. Реакції гіпотиреоїдних тварин з блокадою β -адренорецепторів, зберігали основні закономірності динаміки, але характеризувалися нижчою інтенсивністю, ніж без блокади.

Для наших міркувань важливе значення має співставлення реакцій у контрольних і гіпотиреоїдних тварин з блокадою β -адренорецепторів. Виявилось, що при гіпотиреозі, незалежно від напруги, інтенсивність

брадикардії на подразнення нерва перевищує аналогічний показник у контрольних тварин. Ця різниця стала особливо помітною при напрузі 10 В: на 10-тій секунді – в 3,2 рази ($p < 0,01$), на 20-тій – також в 3,2 рази ($p < 0,001$), на 30-тій в 3,6 рази ($p < 0,001$), на 40-вій – 3,4 рази ($p < 0,001$), на 50-тій – 3,5 рази ($p < 0,01$), на 60-тій – 5,6 рази ($p < 0,05$).

Якщо порівняти величину негативно-хронотропних ефектів у контрольних і гіпотиреоїдних тварин без блокади β -адренорецепторів, то загальна закономірність буде такою ж: при гіпотиреозі серце відповідає більш глибокою брадикардією. Проте, коли ми співставили ступінь зростання ефектів, то він виявився значно меншим, ніж у тварин з блокадою. При напрузі 10 В ефекти контрольних і гіпотиреоїдних тварин різнилися на 10-тій секунді в 1,3 рази ($p > 0,25$), на 20-тій – в 1,8 рази ($p < 0,05$), на 30-тій – 1,2 рази ($p > 0,25$), на 40-вій – в 1,6 рази ($p > 0,1$), на 50-тій – в 1,6 рази ($p > 0,05$), на 60-тій – в 1,8 рази ($p > 0,05$).

Як свідчать ці дані, блокада β -адренорецепторів у гіпотиреоїдних тварин викликає більший приріст брадикардії, ніж у контрольній групі. Звідси можна зробити висновок, що хоча при гіпотиреозі в цілому має місце явне переважання парасимпатичних регуляторних впливів над симпатичними, все ж на рівні постсинаптичних мембран відбувається одночасна мобілізація антагоністичних адренергічних механізмів. Зростання їх активності ми вважаємо вторинним, компенсаторним явищем, спрямованим на ослаблення парасимпатикотонії. Домінування її при гіпотиреозі супроводжується не пригніченням, а, навпаки, активацією протилежно діючих адренергічних процесів, але ця активація поширюється лише на кінцеві ланки регуляції серцевого ритму і спроможна хіба що ослабити, але не усунути вегетативний дисбаланс.

Наступне наше завдання полягало в тому, щоб з'ясувати, як змінюється реакційна спроможність холінорецепторів серця щодо дії екзогенних холіноміметичних агентів.

Для дослідження було взято дві речовини: ацетилхолін, який гідролізується ацетилхолінестеразою, і карбахолін, який діє аналогічно ацетилхоліну, але не піддається ферментативному гідролізу.

Одноразове внутрішньовенне введення ацетилхоліну контрольним тваринам обов'язково викликало брадикардію певної інтенсивності і тривалості. У гіпотиреоїдних тварин інтенсивність брадикардії виявилася меншою (на 16 %). Це зменшення ми вважаємо закономірним. Воно стало свідченням пристосовного зниження реактивності гіпотиреоїдного серця до інтенсивної вагусної імпульсації, завдяки чому пейсмейкерні клітини частково уникають гальмівного впливу парасимпатикотонії і не знижують генерації імпульсів до гранично допустимої частоти. Можна виділити два механізми для пояснення цього факту: а) висока активність холінестерази, внаслідок чого кількість введеного ацетилхоліну, яка досягає постсинаптичних мембран кардіоміоцитів, різко зменшується; б) десенситизація М-холінорецепторів серця, яка розвивається у відповідь на хронічну вагусну гіперактивність в умовах гіпотиреозу.

Аналіз результатів дослідів на тваринах з блокадою β -адренорецепторів виявив інші закономірності. У контрольних тварин ацетилхолінові ефекти на фоні блокади стали на 32,2 % ($p < 0,05$) слабшими, ніж без блокади. Ослаблення їх у даному випадку пов'язане з тим, що блокада адренергічних механізмів зробила перевагу парасимпатичної нервової системи ще більшою, а відповідно до цього реактивність холінорецепторів стала нижчою.

Внутрішньоочеревинне введення карбахоліну контрольним і гіпотиреоїдним тваринам викликало різко виражену брадикардію. Частота ритму не поверталася до норми протягом 1-годинного спостереження. Протягом перших 15 хв після ін'єкції інтенсивність брадикардії в нормі і при гіпотиреозі мало відрізнялася, але подальша нормалізація ритму не була однаковою. У контрольних тварин вона відбувалася швидше, у гіпотиреоїдних – повільніше. Так, на 30-тій хвилині брадикардія у гіпотиреоїдних тварин була в 1,4 раза інтенсивнішою ($p < 0,05$), на 45-тій – в 1,8 раза ($p < 0,01$), на 60-тій – у

2,2 раза ($p < 0,001$). Отже, після ін'єкції карбахоліну відбувалася сумація його дії на рецептори з вагусної імпульсацією, але оскільки потужність останньої вища при гіпотиреозі, то й нормалізація ритму у гіпотиреоїдних тварин запізнювалася.

Блокада β -адренорецепторів у контрольних тварин не справила істотного впливу на вираженість негативно-хронотропних ефектів карбахоліну. Зате у гіпотиреоїдних тварин інтенсивність брадикардії стала вищою, порівняно з аналогічною серією без блокади (на 60-тій хвилині – в 1,4 раза, $p < 0,05$), а максимум її розвинувся раніше (до 10-тої хвилини). Останні дані вказують на те, що напруженість механізмів антагоністичної адренергічної протидії тим зрушенням частоти ритму, які залежать від холінергічних впливів, при гіпотиреозі вища, ніж у контролі.

У наступних дослідах нами було з'ясовано роль змін активності холінестерази в реалізації вагусних впливів у контролі і гіпотиреозі. Реакція серця на прозерин у цих двох серіях дослідів відрізнялася незначно – виникала брадикардія приблизно однакової інтенсивності, незважаючи на те, що холінестеразна активність міокарда гіпотиреоїдних щурів, за даними літератури [46], вища, ніж у контрольних тварин.

Негативно-хронотропні ефекти подразнення блукаючого нерва на фоні блокади холінестерази виявилися вищими при гіпотиреозі. Крім того, звертає на себе увагу той факт, що феномен вислизання у цих тварин був виражений слабше, тобто втрата інтенсивності брадикардії впродовж 60-секундного подразнення стала повільнішою. Ця особливість динаміки реакцій пов'язана з тим, що роль холінестерази в регуляції хронотропної функції серця при гіпотиреозі зростає і гальмування її призводить до різкого збільшення робочої концентрації ацетилхоліну в синаптичній щілині. Наведені результати – ще один доказ на користь нашого твердження про домінування вагусної імпульсації при гіпотиреозі, яка стає вирішальним фактором адаптації частоти серцевого ритму до потреб організму.

Реалізація холінергічних впливів на синоатріальний вузол здійснюється, насамперед, шляхом більшої або меншої швидкості синтезу ацетилхоліну. Цей процес відбувається у пресинаптичних нервових закінченнях, де наявні усі компоненти синтезу: холінацетилтрансфераза, вільний холін і ацетил-Коа. Холінацетилтрансфераза надходить сюди з постгангліонарних нейронів за механізмом аксонального току. Через амідазольне кільце гістидину вона з'єднується з холіном, а цей комплекс реагує з ацетил-Коа. Медіатор, який утворився, надходить у пресинаптичні везикули і зберігається там разом із специфічним білком везикуліном та АТФ.

Встановлено, що активність холінацетилтрансферази в серці гіпотиреоїдних статевонезрілих щурів підвищена [46]. Вона спроможна синтезувати значно більшу кількість ацетилхоліну, ніж в нормі, тобто нема підстав відводити їй роль лімітуючого фактора. Запасів макроергів, необхідних для синтетичних процесів, у гіпотиреоїдному серці також достатньо. За цих обставин ключовою ланкою регуляції синтезу медіатора в міокарді стає кількість вільного холіну.

У пресинаптичних нервових закінченнях холін ніколи не нагромаджується. Відсутність більш-менш значного інтраневрального депо цього премедіатора передбачає безперервне поновлення його запасів. Є два джерела надходження вільного холіну. Незначна кількість його постійно утворюється в нейронах з використанням метильної групи метіоніну. Але основна кількість холіну надходить з позаневрального простору. По-перше, для синтезу використовується холін, який разом з іншими харчовими компонентами всмоктався у кишечнику і надійшов до серця з током крові. По-друге, холін як дефіцитний субстрат синтезу медіатора повторно використовується після ферментативного гідролізу ацетилхоліну в синаптичній щілині. Зворотний трансмембранний транспорт холіну здійснюється особливою системою швидкого захвату, основу якої складає пермеаза.

У наступних дослідах ми переслідували мету встановити, як змінюється при гіпотиреозі інтенсивність включення готового холіну (введеного ззовні) і

заново синтезованого (при введенні донатора метильних груп метіоніну) в синтез ацетилхоліну в серці. Про ступінь включення міркували за вираженістю брадикардії (непрямий показник) і збільшення вмісту ацетилхоліну в міокарді (прямий показник). З'ясування даного питання дозволило б кількісно охарактеризувати основний механізм формування синусової брадикардії при гіпотиреозі – здатність серця до надмірного синтезу парасимпатичного медіатора.

І в контролі, і при гіпотиреозі створення надлишку холіну в організмі спричинювало виражену брадикардію, яка свідчила про те, екзогенний холін активно включається в синтез медіатора. Брадикардія у гіпотиреодних тварин виявилася вдвоє інтенсивнішою, ніж у контрольних. Іншими словами, при гіпотиреозі існують умови, за яких екзогенна стимуляція синтезу ацетилхоліну визначає більш потужну вагусну імпульсацію на синоатріальний вузол, ніж у нормі. Це й призводить до дестабілізації хронотропної функції серця з пригніченням генерації імпульсів пейсмейкерними клітинами. На нашу думку, більша вираженість холінових ефектів у гіпотиреодних тварин зумовлена двома механізмами: а) вищою активністю холінацетилтрансферази – ключового ферменту синтезу; б) більшим базовим запасом ацетилхоліну, депонованого в синаптосомах.

Визначення вмісту ацетилхоліну в міокарді показало, що в передсердях і шлуночках він розподілений не рівномірно. У передсердях контрольних тварин рівень його був у 2,4 раза вищим, ніж у шлуночках. Після введення холіну вміст ацетилхоліну достовірно збільшився в обидвох відділах серця, але більш помітно у передсердях, на що вказує зростання передсердно-шлуночкового відношення з 2,4 до 2,8.

Слід підкреслити, що ацетилхолін передсердь – це переважно медіаторний ацетилхолін, який знаходиться в холінергічних нервових закінченнях. Саме він регулює хронотропну функцію серця і здійснює адаптаційні зміни частоти серцевого ритму залежно від конкретних функціональних потреб. Ацетилхолін шлуночків – в основному немедіаторний.

Поряд з іншими біологічно активними речовинами він забезпечує трофіку кардіоміоцитів і регулює інотропну функцію серця. Його називають локальним тканинним гормоном.

В умовах штучного насичення організму холіном медіаторний ацетилхолін передсердь проявляє більшу лабільність, ніж немедіаторий ацетилхолін шлуночків. Отже, екстранейрональний синтез його в шлуночках менше залежить від субстрату, ніж інтранейрональний синтез у передсердях, можливо тому, що сам процес його синтезу в кардіоміоцитах повільніший, ніж у нейронах. Якщо адаптаційні коливання частоти ритму вимагають негайних змін синтезу медіатора, то виконання ним трофічної функції не пов'язане із швидкими змінами його концентрації.

У тварин з 14-добовим мерказоліловим гіпотиреозом вміст ацетилхоліну в міокарді підвищився, причому однаково в обидвох відділах серця. Стимуляція синтезу ацетилхоліну у гіпотиреодних тварин шляхом введення екзогенного премедіатора викликала підвищення його вмісту в міокарді: в передсердях – у 5,0 разів ($p < 0,05$), у шлуночках – в 3,0 рази ($p < 0,001$). Відношення АХп/АХш зросло з 2,5 до 4,2. Таким чином, надлишок холіну більше позначається на хронотропній функції передсердь, ніж на інотропній функції шлуночків. В цілому можна зробити висновок, що гіпотиреодне серце має схильність синтезувати медіатор у надмірних кількостях. Ця його властивість становить головну патогенетичну ланку розвитку синусової брадикардії при гіпотиреозі.

Даний висновок підтверджується дослідами з подразненнями блукаючого нерва після введення холіну. У гіпотиреодних тварин струм напругою 5 В викликав вдвоє більшу брадикардію на початку подразнення, порівняно з контролем. Цей факт свідчить про те, що гіпотиреодне серце здатне нагромаджувати медіатор у більших кількостях, ніж серце контрольних тварин. Можна вважати, що за умов надлишку холіну ми маємо справу з максимальною ацетилхолінсинтезуючою спроможністю інтрамуральних гангліїв серця, яка виявляється вищою при гіпотиреозі.

Згодовування метіоніну також збільшувало вміст ацетилхоліну в міокарді контрольних і гіпотиреоїдних тварин. Спостерігалася та ж закономірність, що й у дослідах з холіном. В контролі збільшення ацетилхоліну в шлуночках (у 2,6 раз, $p < 0,001$) відставало від його нагромадження в передсердях (у 3,6 раз, $p < 0,02$). Отже, насичення організму метіоніном стимулювало синтез медіаторного ацетилхоліну передсердь у більшій мірі, ніж тканинного ацетилхоліну шлуночків.

Введення метіоніну гіпотиреоїдним тваринам справило ще виразніший стимулюючий ефект. Вміст ацетилхоліну у передсердях збільшився в 6,3 раз ($p < 0,01$), у шлуночках – в 3,0 раз ($p < 0,001$). Відповідно інтенсивнішими стали у них і негативно-хронотропні ефекти подразнення блукаючого нерва.

Досліди з холіном і метіоніном переконливо показали, що в гіпотиреоїдному серці холінергічні нейрони набувають властивості не тільки посилено акумулювати готовий холін (наприклад, той що звільнюється в синаптичній щілині внаслідок гідролізу медіатора), але й активно нагромаджувати ацетилхолін за рахунок ендogenous синтезу його попередника.

Наведені вище дані підтверджують висловлене нами раніше положення про те, що головним механізмом розвитку синусової брадикардії при гіпотиреозі є надмірний синтез ацетилхоліну холінергічними нейронами міокарда.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення наукової задачі, яка полягає у з'ясуванні особливостей холінергічної регуляції хронотропної функції серця і патогенетичних механізмів розвитку синусової брадикардії при експериментальному гіпотиреозі, що є істотним внеском у проблему патогенезу гіпотиреоїдного серця.

1. Експериментальний гіпотиреоз, незалежно від типу створеної моделі, характеризується зміщенням вегетативного балансу в бік переважання холінергічного компоненту регуляції за рахунок одночасних змін функціональної активності симпатичного й парасимпатичних відділів вегетативної нервової системи.

2. Хронотропна функція серця при експериментальному гіпотиреозі перебуває під домінуючим впливом вагусної імпульсації, про що свідчить збільшення варіаційного розмаху (на 15,1-26,4 %, залежно від моделі гіпотиреозу) при співставних змінах моди (на 22,9-41,2 %) і незмінності амплітуди моди.

3. Порушення холінергічно-адренергічної регуляції серцевого ритму при гіпотиреозі мають функціональну основу і характеризуються зворотністю, на що вказує нормалізація показників вегетативного балансу після замісної терапії тироксином.

4. Найбільш чутливим і точним показниками холінергічно-адренергічних взаємовідносин при експериментальному гіпотиреозі є вегетативний показник ритму (ВІР) та індекс напруження (ІН). Зміни їх настають раніше від інших показників (як правило, на 5-ту добу гіпотиреозу) і відзначаються ширшим діапазоном зрушень.

5. Низька частота серцевого ритму при гіпотиреозі встановлюється в умовах напруження протидіючих адренергічних механізмів, свідченням чого є значне підвищення інтенсивності у гіпотиреоїдних тварин, порівняно з контролем, негативно-хронотропних ефектів електростимуляції блукаючого

нерва на фоні блокади β -адренорецепторів (при напрузі струму 10 В – в 5,6 раз, $p < 0,05$).

6. При гіпотиреозі зростає роль холінестерази міокарда в модуляції вагусних впливів на серце, про що свідчить збільшення ефектів вагусної стимуляції у гіпотиреоїдних тварин на фоні гальмування активності ферменту (при напрузі 10 В – в 2,5 раз, $p < 0,01$).

7. Інтенсифікація вагусних впливів на серце при гіпотиреозі пов'язана з нагромадженням ацетилхоліну в міокарді: у передсердях гіпотиреоїдних тварин вміст його зріс у 3,2 раз ($p < 0,05$), у шлуночках – в 3,1 раз ($p < 0,01$). Ацетилхолінсинтезуюча здатність гіпотиреоїдного серця вища, ніж у контролі. Так, стимуляція синтезу медіатора метіоніном підвищила вміст ацетилхоліну в передсердях контрольних і гіпотиреоїдних тварин відповідно в 3,6 раз ($p < 0,02$) і в 6,3 раз ($p < 0,01$).

8. Головним патогенетичним механізмом порушення хронотропної функції серця і розвитку синусової брадикардії при гіпотиреозі є підвищення ацетилхолінсинтезуючої здатності холінергічних нейронів серця, надмірний синтез медіатора й збільшення його везикулярного резерву в міокарді передсердь.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Абзалов Р. А. Содержание ацетилхолина и активность холинэстераз в тканях крыс, развивающихся в условиях различных двигательных режимов / Р. А. Абзалов, Р. Р. Нигматуллина, И. Г. Хурамшин // Бюлл. экспер. биол. и мед. – 1997. – Т. 124, № 12. – С. 625–628.
2. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем / Р. М. Баевский, Г. Г. Иванов, Л. В. Чирейкин [и др.] // Вестн. аритмол. – 2001. – № 24. – С. 65–87.
3. Баевский Р. М. Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и возможности клинического применения / Р. М. Баевский, Г. Г. Иванов // Ультразвук. и функц. диагностика. – 2001. – № 3. – С. 108–127.
4. Бебешко В. Г. Функціональний стан тиреоїдної системи у опромінених внаслідок аварії на ЧАЕС (за даними скринінгового дослідження) / В. Г. Бебешко, О. М. Гридько, Л. П. Міщенко // Екол. пробл. та здоров'я нації. – 1999. – Т. 22, № 2. – С. 44–48.
5. Безруков О. Ф. Вузловий зоб у Кримському регіоні як екологічна проблема / О. Ф. Безруков // Вісн. наук. досл. – 2005. – № 1. – С. 6–7.
6. Біологічний метод визначення вмісту ацетилхоліну в міокарді щурів / В.В. Файфура, Л.М. Сас, Н.Я. Потіха [та ін.] // Мед. хімія. – 2004. – Т. 6, № 4. – С. 118–121.
7. Бурумкулова Ф. Ф. Заболевания щитовидной железы и беременность / Ф. Ф. Бурумкулова, Г. А. Герасимов // Пробл. эндокринолог. – 1998. – Т. 44, № 2. – С. 27–32.
8. Вариабельность ритма сердца: представления о механизмах / С. А. Котельников, А. Д. Ноздрачев, М. М. Одинак [и др.] // Физиол. человека. – 2002. – Т. 28, № 1. – С. 130–143.
9. Вегетативный статус детей, проживающих в условиях иодной недостаточности / А. А. Бонецкий, О. К. Обидина, Р. Б. Султаналиева [и др.] // Пробл. эндокринолог. – 1999. – Т. 45, № 6. – С. 18–20.

10. Войно-Ясенецкая О. В. Частота заболеваний щитовидной железы у населения Одесской области в 1982-1998 гг. по данным Одесского областного патолого-анатомического бюро / О. В. Войно-Ясенецкая, В. П. Бурлаченко, Н. М. Матюшина // Вісн. морськ. мед. – 1999. – № 3. – С. 179–181.
11. Гаврилюк В. М. Функціональний стан серцево-судинної та нейро-м'язової систем при субклінічному гіпотиреозі за умов йодної недостатності / В. М. Гаврилюк // Ендокринологія. – 2007. – Т. 12, дод. – С. 35.
12. Гельфанд М. Скрининговые обследования для выявления заболеваний щитовидной железы. Часть I. Обзор литературы / М. Гельфанд, К. С. Редферн // Межд. ж. мед. практики. – 1999. – № 10. – С. 35–49.
13. Гиниатуллин Р. А. Играет ли физиологическую роль десенситизация холинорецепторов в нервно-мышечном синапсе? / Р. А. Гиниатуллин, Л. Г. Магазаник // Росс. физиол. ж. им. И.С. Сеченова. – 1998. – Т. 84, № 1-2. – С. 3–7.
14. Гіпотиреозне серце / Є. М. Нейко, Л. В. Глушко, В. І. Боцюрко [та ін.] // Укр. кардіол. ж. – 1996. – № 1. – С. 71–74.
15. Громакова І. А. Вікові особливості перебігу експериментального гіпотиреозу у щурів / І. А. Громакова, С. У. Зільберман, О. О. Коноваленко // Фізіол. ж. – 2002. – Т. 48, № 1. – С. 80–86.
16. Гуськова Т.А. Концепция развития лекарственной токсикологии / Т. А. Гуськова // Хим. фарм. ж. – 2001. – Т. 35, № 10. – С. 3–8.
17. Деланж Ф. Неонатальный скрининг врожденного гипотиреоза: результаты и перспективы / Ф. Деланж // Пробл. эндокринолог. – 2000. – Т. 46, № 1. – С. 37–46.
18. Дисфункция щитовидной железы на фоне длительного приема амиодарона. Связь антиаритмической эффективности амиодарона с действием препарата на функцию щитовидной железы / С. Е. Сердюк,

- С. А. Вакалов, С. П. Голицин [и др.] // Кардиология – 2005. – Т. 45, № 1. – С. 22–27.
19. Дическул М. Л. Показатели вариабельности сердечного ритма в зависимости от функционального состояния щитовидной железы / М. Л. Дическул // Вестн. аритмол. – 2001. – № 4. – С. 40–43.
 20. Загальні етичні принципи експериментів на тваринах // Ендокринологія. – 2003. – Т. 8, № 1. – С. 142–145.
 21. Зелінська Н. Б. Вікові особливості серцевої гемодинаміки у хворих на гіпотиреоз / Н. Б. Зелінська // Галиц. лікар. вісн. – 2002. – Т. 9, № 1. – С. 47–49.
 22. Зелінська Н. Б. Центральна гемодинаміка і важкість гіпотиреозу / Н. Б. Зелінська // Галиц. лікар. вісн. – 2003. – Т. 10, № 1, ч. 1. – С. 54–56.
 23. Зелінська Н. Б. Стан серцевої гемодинаміки при гіпотиреозі / Н. Б. Зелінська // Буков. мед. вісн. – 2002. – Т. 6, № 3. – С. 42–45.
 24. Зелінська Н. Б. Особливості гіпотиреодної міокардіопатії / Н. Б. Зелінська // Буков. мед. вісн. – 2002. – Т. 6, № 1. – С. 43–47.
 25. Зелінська Н. Б. Особливості клініки ураження серця при гіпотиреозі (огляд літератури та власні дані) / Н. Б. Зелінська // Ендокринологія. – 2002. – Т. 7, № 2. – С. 274–280.
 26. Зубкова С. Т. Стан серцево-судинної системи у хворих з патологією щитоподібної залози і вторинним ендокринним остеопорозом / С. Т. Зубкова, О.В. Булат // Ендокринологія. – 2003. – Т. 8, № 2. – С. 199–204.
 27. Искрицкий А. М., Сорокина С. Э. Функциональное состояние тиреоидной системы у беременных женщин, рожениц и родильниц Беларуси / А. М. Искрицкий, С. Э. Сорокина // Пробл. эндокринолог. – 1997. – Т. 43, № 6. – С. 20–23.
 28. 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 [та ін.] // *Ендокринологія*. – 1999. – Т. 4, № 1. – С. 4–11.
29. Йододефіцит і розвиток дітей у гірській місцевості Закарпатської області / Й. І. Пічкарь, О. М. Крафчик, Т. В. Голубка [та ін.] // *Ендокринологія*. – 2007. – Т. 12, дод. – С. 221.
30. Кабак Я. М. Практикум по эндокринологии / Я. М. Кабак. – М.: Издательство Московского университета, 1968. – 275 с.
31. Кандрор В. И. Молекулярно-генетические аспекты тиреоидной патологии / В. И. Кандрор // *Пробл. эндокринолог.* – 2001. – Т. 47, № 5. – С. 3–10.
32. Кандрор В. И. Современные проблемы тиреоидологии / В. И. Кандрор // *Пробл. эндокринолог.* – 1999. – Т. 45, № 1. – С. 3–8.
33. Коваленко Т. В. Проявления и последствия неонатального транзиторного гипотиреоза / Т. В. Коваленко, И. Н. Петрова // *Педиатрия*. – 2001. – № 3. – С. 25–29.
34. Кравченко В. І. Моніторинг йододефіциту в Україні та проблеми попередження йодозалежних захворювань / В. І. Кравченко // *Ендокринологія* – 2007. – Т. 12, дод. – С. 128.
35. Левченко И. А. Субклинический гипотиреоз / Левченко И. А., Фадеев В. В. // *Пробл. эндокринолог.* – 2002. – Т. 48, № 2. – С. 13–22.
36. Ляшук П. М. Актуальні проблеми тиреоїдології / П. М. Ляшук // *Буков. мед. вісн.* – 2002. – № 3. – С. 225–228.
37. Македонська В. О. Хірургічне лікування дифузного токсичного зоба у осіб похилого та старечого віку / В. О. Македонська, В. В. Хазієв, І. І. Чапай // *Ендокринологія*. – 2001. – Т. 6, дод. – С. 184.
38. Маколкин В. И. Терапевтические „маски” первичного гипотиреоза / В. И. Маколкин, С. П. Старовойтова, И. С. Щедрина // *Тер. арх.* – 1996. – Т. 68, № 1. – С. 49–52.
39. Мельниченко Г. А. Гипотиреоз / Г. А. Мельниченко // *Росс. мед. ж.* – 1999. – Т. 7, № 7. – С. 47–50.

40. Нікітіна О. В. Патоморфоз захворювань щитовидної залози у Придніпровському промисловому регіоні / О. В. Нікітіна // Мед. перспективи. – 1998. – Т. 3, № 1. – С. 15–17.
41. Олійник В. А. Захворювання щитовидної залози і вагітність / В. А. Олійник // Ендокринологія – 2007. – Т. 12, дод. – С. 199.
42. Помелова В. Г. Неонатальный скрининг на врожденный гипотиреоз в экологически неблагоприятных регионах / В. Г. Помелова, С. Г. Калиненкова // Пробл. эндокринолог. – 2000. – Т. 46, № 6. – С. 18–26.
43. Попович Л. В. Вплив йодного дефіциту на тиреоїдний статус вагітних та народжених ними дітей / Л. В. Попович // Ендокринологія. – 2007. – Т. 12, дод. – С. 232.
44. Поражение миокарда при гипотиреозе / В. Ф. Русаков, В. М. Медведев, С. Б. Шустов [и др.] // Росс. кардиол. ж. – 1999. – № 4, приложение. – С. 139.
45. Послеоперационный гипотиреоз в структуре первичного гипотиреоза / Н. А. Белякова, А. Г. Еремеев, Д. В. Килейников [и др.] // Современные аспекты хирургической эндокринологии: Материалы десятого (двенадцатого) Российского симпозиума по хирургической эндокринологии. – Смоленск, 2002. – С. 64–65.
46. Потіха Н. Я. Синтез і гідроліз ацетилхоліну в міокарді статевонезрілих щурів з експериментальним гіпотиреозом / Н. Я. Потіха // Експер. і клін. мед. – 2004. – № 4. – С. 24–28.
47. Потіха Н. Я. Співвідношення між холінергічною і адренергічною регуляцією серцевого ритму у статевонезрілих щурів з експериментальним гіпотиреозом / Н. Я. Потіха // Клін. та експер. патол. – 2004. – Т. 3, № 4. – С. 55–58.
48. Романишен А. Ф. Клинические особенности диффузного токсического зоба у мужчин / А. Ф. Романишен, В. А. Волерт // Вестн. хир. им. И.И. Грекова. – 2005. – Т. 164, № 6. – С. 43–47.

49. Рябыкина Г. В. Анализ variability ритма сердца / Г. В. Рябыкина, А. В. Соколов // Кардиология. – 1998. – Т. 36, № 10. – С. 87–97.
50. Семененя И. Н. Функциональное значение щитовидной железы / И. Н. Семененя // Усп. физиол. наук. – 2004. – Т. 35, № 2. – С. 41–56.
51. Сироїд О. В. Особливості корекції тиреоїдного гомеостазу у хворих похилого і старечого віку після хірургічного лікування тиреотоксикозу / О. В. Сироїд, В. І. Коломійцев // Ендокринологія. – 2001. – Т. 6, дод. – С. 275.
52. Степанов С. А. Гистофункциональное состояние щитовидной железы при беременности и у потомства в условиях экспериментального режима потребления йода / С. А. Степанов, Е. Б. Тупикина // Арх. патол. – 1997. – № 5. – С. 39–44.
53. Субклінічний гіпотиреоз: епідеміологія, клініко-біохімічні особливості та підходи до лікування (Огляд літератури та власні дані) / В. І. Паньків, І. Й. Сидорчук, В. А. Масляно [та ін.] // Ендокринологія. – 2000. – Т. 5, № 2. – С. 207–212.
54. Сутягин П. В. Влияние ацетилхолина на параметры функционирования синусно-передсердного узла сердца крыс *in vitro* / П. В. Сутягин, Е. Е. Калинина, А. С. Пылаев // Бюлл. exper. биол. и мед. – 2004. – Т. 138, № 8. – С. 218–220.
55. Сычик С. И., Стожаров А. Н., Воронежский Б. К. Функциональное состояние тиреоидной системы детей, облученных внутриутробно в результате Чернобыльской катастрофы / С. И. Сычик, А. Н. Стожаров, Б. К. Воронежский // Пробл. эндокринолог. – 1999. – Т. 45, № 1. – С. 26–29.
56. Тананакіна Н. В. Оцінка йодної недостатності в Дніпропетровській області / Н. В. Тананакіна, В. І. Кравченко, Е. Ю. Маляр // Ендокринологія. – 2007. – Т. 12, дод. – С. 276.
57. Терещенко И. В. Патогенез, диагностика и лечение субклинического гипотиреоза / И. В. Терещенко // Клини. мед. – 2000. – Т. 78, № 9. – С. 8–13.

58. Терещенко И. В. Вегетативные нарушения при эндемическом зобе / И. В. Терещенко, Т. П. Голдырева, Е. А. Кандакова // Клин. мед. – 2002. – № 3. – С. 52–58.
59. Тимченко А. М. Динаміка розповсюдженості тиреопатології серед населення / А. М. Тимченко // Патогенетичні аспекти фармакотерапії ендокринних захворювань: Матеріали науково-практичної конференції, присвяченої 150-річчю з дня народження академіка В.Я. Данилевського. – Харків, 2002. – С. 112–113.
60. Тиреоїдна функція у дітей Закарпатської області в умовах йодної недостатності / З. Й. Фабрі, Й. І. Пічкарь, М. М. Кишко [та ін.] // Ендокринологія. – 2001. – Т. 6, дод. – С. 311.
61. Турчин В. І. Епідеміологія захворювань щитовидної залози серед дитячого населення північного регіону України / В. І. Турчин, І. А. Лузанчук, Я. Б. Кульчинська // Ендокринологія. – 2001. – Т. 6, дод. – С. 305.
62. Турчина С. И. Тиреопатии в структуре эндокринной патологии у детей и подростков / С. И. Турчина, Л. П. Левчук // Ендокринологія. – 2007. – Т. 12, дод. – С. 293.
63. Фадеев В. В. Современные концепции диагностики и лечения гипотиреоза у взрослых / В. В. Фадеев // Пробл. эндокринолог. – 2004. – Т. 50, № 2. – С. 47–53.
64. Фадеев В. В. Аутоиммунный тиреоидит. Первый шаг к консенсусу / В. В. Фадеев, Г. А. Мельниченко, Г. А. Герасимов // Пробл. эндокринолог. – 2001. – Т. 47, № 4. – С. 7–13.
65. Файфура В. В. Холінергічна регуляція гіпотиреоїдного серця / В. В. Файфура, Н. Я. Потіха, С. М. Чарнош // VII з'їзд ендокринологів України, 15-18 травня 2007 р.: матеріали. – Ендокринологія. – 2007. – Т. 12, дод. – С. 296.

66. Чабан Т. І. Сучасні методи дослідження вегетативної нервової системи при серцевій недостатності / Т. І. Чабан // Укр. кардіол. ж. – 1998. – № 4. – С. 59–63.
67. Чарнош С. Реактивність серця гіпотиреоїдних щурів до ендо- і екзогенних холінергічних впливів в умовах блокади β -адренорецепторів / Софія Чарнош // XI Міжнародний медичний конгрес студентів і молодих вчених, присвячений 50-річчю заснування ТДМУ, 10-12 травня 2007 р.: матеріали конгресу. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2007. – С. 221.
68. Чарнош С. М. Вегетативний контроль серцевого ритму у статевонезрілих щурів з експериментальним гіпотиреозом / С. М. Чарнош // Здобутки клін. і експер. мед. – 2006. – № 1. – С. 98–101.
69. Чарнош С. М. Ефективність різних способів моделювання гіпотиреозу у щурів / С. М. Чарнош // Актуальні питання патофізіології: науково-практична конференція, жовтня 2006 р.: матеріали конференції. – Труды Крымского гос. мед. ун-та. – 2006. – Т. 142, ч. 3. – С. 256–257.
70. Чарнош С. М. Зіставна оцінка вегетативного балансу при різних моделях експериментального гіпотиреозу / С. М. Чарнош // Вісн. наук. досл. – 2007. – № 3. – С. 62–64.
71. Чарнош С. М. Комплексні показники вегетативного балансу при різних моделях експериментального гіпотиреозу / С. М. Чарнош // Бюлетень VI читань ім. В.В. Підвисоцького, присвячених до 150-річчя з дня народження: наукова конференція, 31 травня-1 червня 2007 р.: матеріали. – Одеса: Одеський державний медичний університет, 2007. – С. 124.
72. Чарнош С. М. Порівняльна характеристика трьох експериментальних моделей гіпотиреозу / С. М. Чарнош // Вісн. наук. досл. – 2007. – № 2. – С. 113–115.
73. Чарнош С. М. Холінергічно-адренергічні взаємовідносини при експериментальному гіпотиреозі, змодельованому тиреоїдектомією і

- введенням мерказолілу / С. М. Чарнош // Здобутки клін. і експер. мед. – 2006. – № 2. – С. 116–119.
74. Чарнош С. М. Вегетативна регуляція серця при гіпотиреозі, викликаному поєднанням тиреоїдектомії із згодовуванням мерказолілу / С. М. Чарнош, В. В. Файфура // Психофізіологічні та вісцеральні функції в нормі і патології: III Всеукраїнська наукова конференція, присвячена 70-річчю з дня народження Г.М. Чайченка, 4-6 жовтня 2006 р.: тези доповідей. – К.: Знання України, 2006. – С. 136–137.
75. Чарнош С. М. Вегетативна регуляція хронотропної функції серця в тиреоїдектомованих щурів / С. М. Чарнош, В. В. Файфура // Клін. та експер. патол. – 2007. – Т. 6, № 1. – С. 116–119.
76. Частота возникновения и предикторы развития дисфункций щитовидной железы, вызванных длительным приемом амиодарона / С. Е. Сердюк, С. А. Вакалов, С. П. Голицин [и др.] // Тер. арх. – 2005. – Т. 77, № 10. – С. 33–39.
77. Шевченко И. Т. Элементы вариационной статистики для медиков / И. Т. Шевченко, О. П. Богатов, Ф. П. Хрипта. – К.: Здоров'я, 1970. – 107 с.
78. Шідловський В. О. Йодний дефіцит і йододефіцитні захворювання / В. О. Шідловський, І. М. Дейкало, О. В. Шідловський. – К., 2004. – 68 с.
79. Шустов С. Б., Яковлев В. А., Яковлев В. В. Особенности гемодинамики при нарушениях функции щитовидной железы / С. Б. Шустов, В. А. Яковлев, В. В. Яковлев // Клин. мед. – 2000. – № 8. – С. 61–65.
80. A case of atropine-resistant bradycardia in a patient on long-term lithium medication / Y. Uchiyama, S. Nakao, T. Asai [et al.] // Masui. – 2001. – V. 50, № 11. – P. 1229–1231.
81. A case of bradycardia in a patient with secondary hypothyroidism / T. Ishii, N. Iwashita, Y. Imasyuku [et al.] // Masui. – 2002. – V. 51, № 10. – P. 1111–1113.
82. A case of transient 2:1 atrioventricular block, resolved by thyroxine supplementation for subclinical hypothyroidism / Y. Nakayama, M. Ohno,

- S. Yonemura [et al.] // *Pacing. Clin. Electrophysiol.* – 2006. – V. 29, № 2. – P. 106–108.
83. A novel missense mutation (G2320R) in thyroglobulin causes hypothyroidism in rdw rats / A. Hishinuma, S. Furudate, M. Oh-Ishi [et al.] // *Endocrinology.* – 2000. – V. 141, № 11. – P. 4050–4055.
84. A novel mutation (M310L) in the thyroid hormone receptor beta causing resistance to thyroid hormone in a Brazilian kindred and a neonate / T. W. Furlanetto, P. Kopp, S. Peccin [et al.] // *Mol. Genet. Metab.* – 2000. – V. 71, № 3. – P. 520–526.
85. A single amino acid change in the acetylcholinesterase-like domain of thyroglobulin causes congenital goiter with hypothyroidism in the cog/cog mouse: a model of human endoplasmic reticulum storage diseases / P. S. Kim, S. A. Hossain, Y. N. Park [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1998. – V. 95, № 17. – P. 9909–9913.
86. Abnormal heart rate and body temperature in mice lacking thyroid hormone receptor alpha 1 / L. Wikstrom, C. Johansson, C. Salto [et al.] // *EMBO J.* – 1998. – V. 17, № 2. – P. 455–461.
87. Accuracy of physical examination in the diagnosis hypothyroidism: a cross-sectional, double-blind study / R. Indra, S. S. Patil, O. Joshi [et al.] // *J. Postgrad. Med.* – 2004. – V. 50, № 1. – P. 7–11.
88. Acute L-triiodothyronine administration potentiates inotropic responses to beta-adrenergic stimulation in the isolated perfused rat heart / E. T. Tielens, J. R. Forder, J. C. Chatham [et al.] // *Cardiovasc. Res.* – 1996. – V. 32, № 2. – P. 306–310.
89. Adrenergic control of a constitutively active acetylcholine-regulated potassium current in canine atrial cardiomyocytes / Y. H. Yeh, J. R. Ehrlich, X. Qi [et al.] // *Cardiovasc. Res.* – 2007. – V. 74, № 3. – P. 406–415.
90. Akiyama T. Adrenergic inhibition of endogenous acetylcholine release on postganglionic cardiac vagal nerve terminals / T. Akiyama, T. Yamazaki // *Cardiovasc. Res.* – 2000. – V. 46, № 3. – P. 531–538.

91. Asami T. Plasma free fatty acids in neonates with congenital hypothyroidism / T. Asami, M. Wada, M. Uchiyama // *Thyroid*. – 2001. – V. 11, № 1. – P. 81–84.
92. Autonomic innervation of the human cardiac conduction system: changes from infancy to senility an immunohistochemical and histochemical analysis / L. T. Chow, S. S. Chow, R. H. Anderson, J. A. Gosling // *Anat. Rec.* – 2001. – V. 264, № 2. – P. 169–182.
93. Batulevicius D. Key anatomic data for the use of rat heart in electrophysiological studies of the intracardiac nervous system / D. Batulevicius, N. Paunziene, D. Pauza // *Medicina*. – 2004. – V. 40, № 3. – P. 253–259.
94. Biondi B. Cardiovascular effects of mild hypothyroidism / B. Biondi // *Thyroid*. – 2007. – V. 17, № 7. – P. 625–630.
95. Body, heart, thyroid gland and skeletal muscle weight changes in rats with altered thyroid status / T. Soukup , G. Zacharova, V. Smerdu [et al.] // *Physiol. Res.* – 2001. – V. 50, № 6. – P. 619–626.
96. Cappola A. R. Subclinical thyroid dysfunction and the heart / A. R. Cappola // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2007. – V. 92, № 9. – P. 3404–3405.
97. Cardiac consequences of clinical dysthyroidism. Pathophysiological, clinical, and epidemiologic data / S. Vinzio, M. S. Brafin-Busch, J. L. Schlienger [et al.] // *Presse Med.* – 2005. – V. 16, Pt 1. – P. 1123–1124.
98. Cardiac dysfunction in terms of left ventricular mechanical work and energetics in hypothyroid rats / Y. Ohga, S. Sakata, C. Takenaka [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2002. – V. 283, № 2. – P. 631–641.
99. Cardiac function in hypothyroid children: effect of replacement therapy / R. Bhupathi, S. S. Kothari, A. K. Gupta [et al.] // *Indian. Pediatr.* – 1999. – V. 36, № 8. – P. 779–784.
100. Cardiac spectral power reflects parasympathetic but not sympathetic nervous system activity in a clinical population / E. R. Muth, G. R. Morrow, W. Jiang [et al.] // *J. Auton. Nerv. Syst.* – 1996. – V. 61, №2. – P. 201–203.

101. Cardiac tamponade in hypothyroidism. Probability of coexisting viral pericarditis – a case report / W. Elikovski, M. Malek, K. Zemnicka [et al.] // *Kardiol. Pol.* – 2005. – V. 62, № 6. – P. 575–578.
102. Cardiovascular and metabolic responses to adrenaline infusion in patients with short-term hypothyroidism / A. B. Johnson, J. Webber, P. Mansell [et al.] // *Clin. Endocrinol.* – 1995. – V. 43, № 6. – P. 747–751.
103. Cardiovascular effects of hypothyroidism / E. Tielens, T. J. Visser, J. Hennemann [et al.] // *Ned. Tijdschr. Geneesk.* – 2000. – V. 144, № 15. – P. 703–706.
104. Cardiovascular risk with subclinical hyperthyroidism and hypothyroidism: pathomorphology and management / J. Duggal, S. Singh, C. P. Barsano [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2007. – V. 92, № 9. – P. 3404–3405.
105. Carranza D. Congenital hypothyroidism / D. Carranza, G. Van Vliet, M. Polac // *Ann. Endocrinol.* – 2006. – V. 67, № 4. – P. 295–302.
106. Changes in adenylyl cyclase isoforms as a mechanism for thyroid hormone modulation of cardiac beta-adrenergic receptor responsiveness / K. Ojamaa, I. Klein, A. Sabet [et al.] // *Metabolism.* – 2000. – V. 49, № 2. – P. 275–279.
107. Changes in autonomic modulation to the heart and intracellular catecholamines. A longitudinal study in differentiated thyroid carcinoma during short-term hypothyroidism and thyroid hormone replacement / L. Guasti, F. Marino, M. Cosentino [et al.] // *Horm. Res.* – 2007. – V. 67, № 4. – P. 171–178.
108. Changes in cardiac function at rest before and after treatment in primary hypothyroidism / E. T. Tielens, M. Pillay, C. Storm [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2000. – V. 85, № 3. – P. 376–380.
109. Chrastek J. Signs of extreme vagotonia in the electrocardiogram of an Olympic 5km running champion / J. Chrastek // *Vnitr. Lek.* – 2002. – Suppl. 1. – P. 216–219.

110. Complete atrioventricular heart block in congenital hypothyroidism / R. Olgunturk, F. S. Tunaoglu, D. Oguz [et al.] // Turk. J. Pediatr. – 1998. – V. 40, № 3. – P.431–435.
111. Congenital hypothyroidism in Western Australia 1981-1998 / J.J.Kurinczuk, C. Bower, B. Lewis [et al.] // J. Paediatr. Child. Health. – 2002. – V. 38, № 2. – P. 187–191.
112. Correlation of autonomic indices with thyroid status / S. Gautam, O. P. Tandon, R. Awachi [et al.] // Indian J. Physiol. Pharmacol. – 2003. – V. 47, № 2. – P. 164–170.
113. Devdhar M. Hypothyroidism / M. Devdhar, Y. H. Ousman, K. D. Burman // Endocrinol. Metab. Clin. North. Am. – 2007. – V. 36, № 3. – P. 595–615.
114. Early textural and functional alterations of left ventricular myocardium in mild hypothyroidism / F. Aghini-Lombardi, V. Di Bello, E. Talini [at al.] // Eur. J. Endocrinol. – 2006. – V. 155, № 1. – P. 3–9.
115. Effect of hypothyroidism on G protein-coupled receptor kinase 2 expression levels in rat liver, lung and heart / P. Penela, M. Barradas, M. Alvarez-Dolado [et al.] // Endocrinology. – 2001. – V. 142, № 3. – P. 987–991.
116. Effects of thyroid hormone deficiency on electrocardiogram findings of congenitally hypothyroid neonates / T. Asami, H. Suzuki, S. Yazaki [et al.] // Thyroid. – 2001. – V. 11, № 8. – P. 765–768.
117. Effects of thyroid hormone on action potential and repolarizing currents in rat ventricular myocytes / Z. Q. Sun, K. Ojamaa, W. A. Coetzee [et al.] // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. – 2000. – V. 278, № 2. – P. 302–307.
118. Effects of thyroid hormone on catecholamine and its metabolite concentrations in rat cardiac muscle and cerebral cortex / T. Mano, H. Sakamoto, K. Fujita [et al.] // Thyroid. – 1998. – V. 8, № 4. – P. 353–358.
119. Effects of thyroid hormone on the cardiovascular system / S. Fazio, E. A. Palmieri, G. Lombardi [et al.] // Recent Prog. Horm. Res. – 2004. – № 59. – P. 31–50.

120. Effects of thyroid hormones on heart and kidney functions / G. Capasso, G. De Tommaso, A. Pica [et al.] // *Miner. Electrolyte. Metab.* – 1999. – V. 25, № 1-2. – P. 56–64.
121. Effects of thyroxine as compared with thyroxine plus triiodothyronine in patients with hypothyroidism / R. Bunevicius, G. Kazanavicius, R. Zalinkevicius [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1999. – V. 340, № 6. – P. 424–429.
122. Electrophysiological mechanisms by which hypothyroidism delays repolarization in guinea pig hearts / R. F. Bosch, Z. Wang, G. R. Li [et al.] // *Am. J. Physiol.* – 1999. – V. 277, № 1. – P. 211–220.
123. Evacuation of right ventricular function in patients with thyroid dysfunction / H. Arinc, H. Gunduz, A. Tamer [et al.] // *Cardiology.* – 2006. – V. 105, № 2. – P. 89–94.
124. Evaluation of autonomic activity in patients with subclinical hypothyroidism / I. Sahin, N. Turan, F. Kosar [et al.] // *Endocrinol. Invest.* – 2005. – V. 28, № 3. – P. 209–213.
125. Fatourehchi V. Subclinical thyroid disease / V. Fatourehchi // *Mayo Clin. Proc.* – 2001. – V. 76, № 4. – P. 413–416.
126. Feldt-Rasmussen U. Treatment of hypothyroidism in elderly patients and in patients with cardiac disease / U. Feldt-Rasmussen // *Thyroid.* – 2007. – V. 17, № 7. – P. 619–624.
127. Foetal and neonatal thyroid disorders / G. Radetti, A. Zavallone, L. Gentili, [et al.] // *Minerva Pediatr.* – 2002. – V. 54, № 5. – P. 383–400.
128. Foley C. M. Thyroid status influences baroreflex function and autonomic contributions to arterial pressure and heart rate / C. M. Foley, R. M. McAllister, E. M. Hasser // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2001. – V. 280, № 5. – P. 2061–2068.
129. Gallowitsch H. J. Thyroid and cardiovascular system / H. J. Gallowitsch // *Wein. Med. Wochenschr.* – 2005. – V. 155, № 19-20. – P. 436–443.

130. Garel C., Leger J. Thyroid imaging in children / C. Garel, J. Leger // *Endocr. Dev.* – 2007. – № 10. – P. 43–61.
131. 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 [et al.] // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 1999. – V. 31, № 4. – P. 761–772.
132. Gruters A. Neonatal thyroid disorders / A. Gruters, H. Biebermann, H. Krude // *Horm. Res.* – 2003. – V. 59, Suppl 1. – P. 24–29.
133. Heart rate variability and its response to thyroxine replacement therapy in patients with hypothyroidism / H. Xing, Y. Shen, H. Chen [et al.] // *Chin. Med. J.* – 2001. – V. 114, № 9. – P. 906–908.
134. Heart rate variability and QT dispersion in patients with subclinical hypothyroidism / F. Galetta, F. Frazoni, P. Fallahi [et al.] // *Biomed. Pharmacother.* – 2006. – V. 60, № 8. – P. 425–430.
135. Hemodynamic effects of thyroidectomy in sedentary horses / C. M. Vischer, J. H. Foreman, P. D. Constable [et al.] // *Am. J. Vet. Res.* – 1999. – V. 60, № 1. – P. 14–21.
136. Henley W. N. Hypothyroid-induced changes in autonomic control have a central serotonergic component / W. N. Henley, F. Vladic // *Am. J. Physiol.* – 1997. – V. 272, № 2, Pt 2. – P. 894–903.
137. Horackowa M. Distribution of intrinsic cardiac neurons in whole-mount guinea pig atria identified by multiple neurochemical coding. A confocal microscope study / M. Horackowa, J. A. Armour, Z. Byczko // *Cell. Tissue Res.* – 1999. – V. 297, № 3. – P. 409–421.
138. Hyperpolarization is not responsible for the acetylcholine-induced negative chronotropic action in the presence of isoproterenol / M. Miura, T. Furuta, H. Ueda [et al.] // *Basic Res. Cardiol.* – 2000. – V. 95, № 6. – P. 442–448.
139. Hypothyroid dilated cardiomyopathy / L. Bezdah, H. Slimene, M. Kammoun [et al.] // *Ann. Cardiol. Angeiol.* – 2004. – V. 53, № 4. – P. 217–220.

140. Increased cardiac sympathetic activity in patients with hypothyroidism as determined by iodine-123 metaiodobenzylguanidine scintigraphy / M. Momose, S. Inaba, T. Emori [et al.] // *Eur. J. Nucl. Med.* – 1997. – V. 24, № 9. – P. 1132–1137.
141. Influence of thyroid status on postnatal maturation of calcium channels, beta-adrenoceptors and cation transport ATPases in rat ventricular tissue / M. Wibó, F. Kilar, L. Zheng [et al.] // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 1995. – V. 27, № 8. – P. 1731–1743.
142. Iodine deficiency disorders incidence in neonates based on the experience with mass screening for congenital hypothyroidism in southeast Poland in the years 1985-2000 / D. Tylek-Lemanska, M. Rybakowa, M. Kumorowicz-Kopiec [et al.] // *J. Endocrinol. Invest.* – 2003. – V. 26, Suppl. 2. – P. 32–38.
143. Is subclinical hypothyroidism a cardiovascular risk factor? / J. L. Schlienger, S. Vinzio, F. Grunenberger [et al.] // *Rev. Med. Intern.* – 2006. – V. 27, № 12. – P. 927–931.
144. Kahaly G. J. Thyroid hormone action in the heart / G. J. Kahaly, W. H. Dillmann // *Endocr. Rev.* – 2005. – V. 26, № 5. – P. 704–728.
145. Kahaly G. J. Cardiovascular and atherogenic aspects of subclinical hypothyroidism / G. J. Kahaly // *Thyroid.* – 2000. – V. 10, № 8. – P. 665–679.
146. Kahaly G. J. Cardiovascular hemodynamics and exercise tolerance in thyroid disease / G. J. Kahaly, C. Kampmann, S. Mohr-Kahaly // *Thyroid.* – 2002. – V. 12, № 6. – P. 473–481.
147. Kawano H. Histological study on the distribution of autonomic nerves in the human heart / H. Kawano, R. Okada, K. Yano // *Heart Vessels.* – 2003. – V. 18, № 1. – P. 32–39.
148. Kragie L. Measures of skeletal muscle calcium channels and acetylcholine receptors in thyroidectomized rats / L. Kragie, R. Smiehorowski // *Endocr. Res.* – 1993. – V. 19, № 2-3. – P. 207–219.

149. Left ventricular myocardial impairment in subclinical hypothyroidism assessed by a new ultrasound tool: pulsed tissue Doppler / G. Vitale, M. Galderisi, G. A. Lupoli [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2002. – V. 87, № 9. – P. 4350–4355.
150. Leger J. Regional distribution and extrinsic innervation of intrinsic cardiac neurons in the guinea pig / J. Leger, R. P. Croll, F. M. Smith // *J. Comp. Neurol.* – 1999. – V. 407, № 3. – P. 303–317.
151. Lerch M., Meier C., Staub J. J. Is there a need for treatment in subclinical hypo- and hyperthyroidism? / M. Lerch, C. Meier, J. J. Staub // *Ther. Umsch.* – 1999. – V. 56, № 7. – P. 369–373.
152. Lerebours G. Sinus rhythm: mechanisms and function / G. Lerebours // *Med. Sci.* – 2007. – V. 23, № 6-7. – P. 657–662.
153. Lithium-induced subclinical hypothyroidism: review of the literature and guidelines for treatment / J. Kleiner, L. Altshuler, V. Hendrick [et al.] // *J. Clin. Psychiatry.* – 1999. – № 60. – P. 249–255.
154. Localisation and quantitation of autonomic innervation in the porcine heart I: conduction system / S. J. Crick, M. N. Sheppard, S. Y. Ho [et al.] // *J. Anat.* – 1999. – V. 195, № 3. – P. 341–357.
155. Membrane-bound and cytosolic forms of heterotrimeric G proteins in young and adult rat myocardium: influence of neonatal hypo- and hyperthyroidism / J. Novotny, L. Bourova, F. Kolar [et al.] // *J. Cell. Biochem.* – 2001. – V. 82, № 2. – P. 215–224.
156. Mitochondrial and energetic cardiac phenotype in hypothyroid rat. Relevance to heart failure / Y. Athea, A. Garnier, D. Fortin [et al.] // *Pflugers. Arch.* – 2007. – V. 455, № 3. – P. 431–442.
157. Monzani F. Does treating subclinical hypothyroidism improve markers of cardiovascular risk? / F. Monzani, A. Dardano, N. Caraccio // *Treat. Endocrinol.* – 2006. – V. 5, № 2. – P. 65–81.
158. Moolman J. A. Thyroid hormone and the heart / J. A. Moolman // *Cardiovasc. J. S. Afr.* – 2002. – V. 13, № 4. – P. 159–163.

159. Myxedema coma as a rare differential diagnosis of severe consciousness disturbance / R. Kollmar, P. D. Schellinger, J. Bardutzky [et al.] // *Nervenarzt*. – 2002. – V. 73, № 12. – P. 1183–1185.
160. Neonatal hypothyroidism after amiodarone therapy / H. Ninikoski, A. M. Hamalainen, H. Ekblad [et al.] // *Acta Paediatr.* – 2007. – V. 96, № 5. – P. 773–774.
161. Nishiyama K. Thyroid hormone receptors and its disorders / K. Nishiyama, H. Nakamura // *Nippon Rinsho*. – 2002. – V. 60, № 2. – P. 379–384.
162. Oltarzewski M. Neonatal hypothyroid screening in monitoring of iodine deficiency and iodine supplementation in Poland / M. Oltarzewski, J. Szymborski // *J. Endocrinol.* – 2003. – V. 26, Suppl. 2. – P. 27–31.
163. Outcome of a baby born from a mother with acquired juvenile hypothyroidism having undetectable thyroid hormone concentrations / T. Yasuda, H. Ohnishi, K. Wataki [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1999. – V. 84, № 8. – P. 2630–2632.
164. Outcome of pediatric Graves' disease after treatment with antithyroid medication and radioiodine / L. Ward, C. Huot, R. Lambert, C. Deal et al. // *Clin. Invest. Med.* – 1999. – V. 22, № 4. – P. 132–139.
165. Palacios I. F. Pericardial effusion and tamponade / I. F. Palacios // *Options Cardiovasc. Med.* – 1999. – V. 1, № 1. – P. 79–89.
166. Peeters R. P. Genetic variation in thyroid hormone pathway genes: polymorphisms in the TSH receptor and the iodothyronine deiodinases / R. P. Peeters, W. M. van der Deure, T. J. Visser // *Eur. J. Endocrinol.* – 2006. – V. 155, № 5. – P. 655–662.
167. Petrecca K. Spatial distribution of nerve processes and beta-adrenoreceptors in the rat atrioventricular node / K. Petrecca, A. Shrier // *J. Anat.* – 1998. – V. 192, № 4. – P. 517–528.
168. Porter G. A. Ontogeny of humoral heart rate regulation in the embryonic mouse / G. A. Porter, S. A. Rivkees // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2001. – V. 281, № 2. – P. 401–407.

169. Power spectral analysis of heart rate in hypothyroidism / V. Cacciatori, M. L. Gemma, F. Bellavere [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* – 2000. – V. 143, № 3. – P. 327–333.
170. Power spectral analysis of variations in heart rate in patients with hyperthyroidism or hypothyroidism / T. Inukai, K. Takanashi, H. Kobayashi [et al.] // *Horm. Metab. Res.* – 1998. – V. 30, № 8. – P. 531–535.
171. Prenatal exposure to thyroid hormone is necessary for normal postnatal development of murine heart and lungs / M. van Tuyl, P. E. Blommaart, P. A. de Boer [et al.] // *Dev. Biol.* – 2004. – V. 272, № 1. – P. 104–117.
172. Redmond G. P. Hypothyroidism and women's health / G. P. Redmond // *Int. J. Fertil. Womens Med.* – 2002. – V. 47, № 3. – P. 123–127.
173. Results of TcTUs-optimized radioiodine therapy in multifocal and disseminated autonomy / S. Dunkelmann, D. Endlicher, A. Prillwitz [et al.] // *Nuclearmedizin.* – 1999. – V. 38, № 5. – P. 131–139.
174. Richardson R. J. Immunohistochemical analysis of intracardiac ganglia of the rat heart / R. J. Richardson, I. Grcovic, C. R. Anderson // *Cell. Tissue Res.* – 2003. – V. 314, № 3. – P. 337–350.
175. Risk factors for cardiovascular disease in women with subclinical hypothyroidism / R. Luboshitzky, A. Aviv, P. Herer [et al.] // *Thyroid.* – 2002. – V. 12, № 5. – P. 421–425.
176. Roberts C. G., Ladenson P. W. Hypothyroidism / C. G. Roberts, P. W. Ladenson // *Lancet.* – 2004. – V. 363, № 9411. – P. 793–803.
177. Roles of adrenergic and cholinergic stimulation in spontaneous atrial fibrillation in dogs / O. F. Sharifov, V. V. Fedorov, G. G. Beloshapko [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2004. – V. 43, № 3. – P. 483–490.
178. Rozen A. Abnormal fetal heart rate tracings and congenital fetal hypothyroidism / A. Rozen, E. Sheiner // *Int. J. Fertil. Womens Med.* – 2006. – V. 51, № 6. – P. 267–269.

179. Schenck J. B. Severe primary hypothyroidism manifesting with torsades de pointes / J. B. Schenck, A. A. Rizvi, T. Lin // *Am. J. Med. Sci.* – 2006. – V. 331, № 3. – P. 154–156.
180. Schmidt-Ott U. M. Thyroid hormone and heart failure / U. M. Schmidt-Ott, D. D. Ascheim // *Curr. Heart. Fail. Rep.* – 2006. – V. 3, № 3. – P. 114–119.
181. Sex-specific impact of congenital hypothyroidism due to thyroid dysgenesis on skeletal maturation in term newborns / G. Van Vliet, B. Larroque, L. Bubuteishvili [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2003. – V. 88, № 5. – P. 2009–2013.
182. Solis J. C. Neonatal hypothyroidism. Pathophysiogenic, molecular and clinical aspects / J. C. Solis, C. Valverde // *Rev. Invest. Clin.* – 2006. – V. 58, № 4. – P. 318–334.
183. Stephan I. The effect of hypothyroidism on cardiac function in dogs / I. Stephan, I. Nolte, H. O. Hoppen // *Deutsch. Tierarzt. Wochenschr.* – 2003. – V. 110, № 6. – P. 231–239.
184. Subclinical hypothyroidism / G. Papi, E. D. Uberti, C. Carani [et al.] // *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* – 2007. – V. 14, № 3. – P. 197–208.
185. Subclinical hypothyroidism and cardiac function / B. Biondi, E. A. Palmieri, G. Lombardi [et al.] // *Thyroid.* – 2002. – V. 12, № 6. – P. 505–510.
186. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease: a meta-analysis / N. Rodondy, D. Aujesky, E. Vittighoff [et al.] // *Am. J. Med.* – 2006. – V. 119, № 7. – P. 541–551.
187. Subclinical hypothyroidism dysfunction as a risk factor for cardiovascular disease / J. P. Walsh, A. P. Bremner, M. K. Bulsara [et al.] // *Arch. Intern. Med.* – 2005. – V. 165, № 21. – P. 2451–2472.
188. Subclinical hypothyroidism influences ventricular repolarization measured by QTc interval / M. Owecki, A. Michalak, E. Nikisch [et al.] // *Przegl. Lek.* – 2006. – V. 63, № 4. – P. 185–187.
189. Takasu N. Thyroid hormone and the cardiovascular system / N. Takasu // *Nippon Rinsho.* – 2006. – V. 64, № 12. – P. 2330–2338.

190. The relation between plasma lipid levels and pseudocholinesterase activity in hypothyroidism / L. Popovic, K. Oreskovic, B. Zupancic [et al.] // *Horm. Metab. Res.* – 1998. – V. 30, № 3. – P. 137–140.
191. Thyroid dyshormonogenesis / P. G. Kumar, S. S. Anand, V. Sood [et al.] // *Indian. Pediatr.* – 2005. – V. 42, № 12. – P. 1233–1235.
192. Thyroid hormone controls myocardial substrate metabolism through nuclear receptor-mediated and rapid posttranscriptional mechanisms / O. M. Hyyti, X. H. Ning, N. E. Buroker [et al.] // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2006. – V. 290, № 2. – E. 372—379.
193. Thyroid hormone modulates inotropic responses, alpha-adrenoceptor density and catecholamine concentrations in the rat heart / J. Zwaveling, H. D. Batink, J. de Jong [et al.] // *Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* – 1996. – V. 354, № 6. – P. 755–764.
194. Thyroid hormone substitution therapy rapidly enhances left-ventricular diastolic function in hypothyroid patients / V. K. Virtanen, H. H. Saha, K. W. Groundstroem [et al.] // *Cardiology.* – 2001. – V. 96, № 2. – P. 59–64.
195. Thyroid hormones and the cardiomyocytes / A. Gatnar, B. Marec, D. Pacula [et al.] // *Endocrinol. Pol.* – 2006. – V. 57, № 2. – P. 144–148.
196. Thyroid hormones concentrations and ECG picture in the dog / U. Paslawska, A. Noszyk- Nowak, K. Kungl [et al.] // *Pol. J. Vet. Sci.* – 2006. – V. 9, № 4. – P. 253–257.
197. Thyroid status affects the rat cardiac beta-adrenoceptor system transiently and time-dependently / J. Zwaveling, H. D. Batink, K. Taguchi [et al.] // *J. Auton. Pharmacol.* – 1998. – V. 18, № 1. – P. 1–11.
198. Treatment for congenital hypothyroidism: thyroxine alone or thyroxine plus triiodothyronine? / A. Cassio, E. Cacciari, A. Cicognani [et al.] // *Pediatrics.* – 2003. – V. 111, № 5. – P. 1055–1060.
199. Type 5 adenylyl cyclase disruption alters not only sympathetic but also parasympathetic and calcium-mediated cardiac regulation / S. Okumura,

- J. Kawabe, A. Yatani [et al.] // *Circ. Res.* – 2003. – V. 93, № 4. – P. 364–371.
200. Upregulation of the α_1 -adrenoreceptor-induced phosphoinositide and inotropic response in hypothyroid rat heart / S. Jalali, M. Durston, V. Panagia [et al.] // *Mol. Cell. Biochem.* – 2006. – V. 283, № 1-2. – P. 93–100.
201. Usefulness of pulsed-wave tissue Doppler echocardiography for the assessment of the left and right ventricular function in patients with clinical hypothyroidism / F. Kosar, I. Sahin, Y. Aksoy [et al.] // *Echocardiography.* – 2006. – V. 23, № 6. – P. 471–477.
202. Vagosympathetic interactions in ischemia-induced myocardial norepinephrine and acetylcholine release / T. Kawada, T. Yamazaki, T. Akiyama [et al.] // *J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2001. – V. 280, № 1. – H. 216–221.
203. Vassalo P. Prescribing amiodarone: an evidence-based review of clinical indications / P. Vassalo, R. G. Trohman // *JAMA* – 2007. – V. 298, № 11. – P. 1312–1322.
204. Vliet G. V. Development of the thyroid gland: lessons from congenitally hypothyroid mice and men / G. V. Vliet // *Clin. Genet.* – 2003. – V. 63, № 6. – P. 445–455.
205. Wang Y. F. Clinical analysis of hypothyroidism during pregnancy / Y. F. Wang, H. X. Yang // *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* – 2007. – V. 42, № 3. – P. 157–160.
206. Westphal S. A. Unusual presentations of hypothyroidism / S. A. Westphal // *Am. J. Med. Sci.* – 1997. – V. 314, № 5. – P. 333–337.
207. Zafalon N. Cholinergic-adrenergic antagonism in the induction of tachyarrhythmia by electrical stimulation in isolated rat atria / N. Zafalon, J. W. Bassani, R. A. Bassani // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 2004. – V. 37, № 1. – P. 127–135.
208. Zettinig G. Hypothyroidism and the heart / G. Zettinig // *Acta Med. Austriaca.* – 2003. – V. 30, № 4. – P. 100–102.

209. Zhang Y. Alterations of cardiac alpha 1-adrenoceptor subtypes in hypothyroid rats / Y. Zhang, K. Xu, C. Han // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* – 1997. – V. 24, № 7. – P. 481–486.
210. Zysko D., Gajek J. Thyroid and cardiovascular disorders / D. Zysko, J. Gajek // *Pol. Merkuriusz Lek.* – 2004. – V. 16, № 95. – P. 411–414.