

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
імені І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО

На правах рукопису

ПОТІХА НАТАЛІЯ ЯРОСЛАВІВНА

УДК 616.12-085.217.32-02:616.441-008.64]-092.9-053

ХОЛІНЕРГІЧНА РЕГУЛЯЦІЯ СЕРЦЯ
У СТАТЕВОНЕЗРІЛИХ ЩУРІВ
З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИМ ГІПОТИРЕОЗОМ

14.03.04 – патологічна фізіологія

ДИ С Е Р Т А Ц І Я

на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

Науковий керівник

доктор медичних наук

професор

Файфура Василь Васильович

Тернопіль – 2006

ЗМІСТ

ВСТУП	4
Розділ 1. УРАЖЕННЯ СЕРЦЯ ПРИ ГІПОТИРЕОЗІ ТА ЇХ ПАТОГЕНЕЗ	11
1.1. Структурні зміни міокарда і функціональні розлади серцевої діяльності при гіпотиреозі	11
1.2. Вегетативна регуляція серця при гіпотиреозі	19
Розділ 2. МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	33
2.1. Характеристика експериментальної моделі	33
2.2. Варіаційна кардіоінтервалометрія	36
2.3. Дослідження негативно-хронотропних ефектів електричної стимуляції блукаючого нерва	38
2.4. Дослідження негативно-хронотропних ефектів екзогенного ацетилхоліну	39
2.5. Визначення вмісту ацетилхоліну в міокарді	40
2.6. Визначення активності холінацетилтрансферази в міокарді	42
2.7. Очистка препарату ацетокінази	43
2.8. Визначення інтенсивності ферментативного гідролізу ацетилхоліну в міокарді	44
2.9. Статистичний аналіз результатів дослідів	46
Розділ 3. СПІВВІДНОШЕННЯ МІЖ ХОЛІНЕРГІЧНОЮ І АДРЕНЕРГІЧНОЮ РЕГУЛЯЦІЄЮ СЕРЦЕВОГО РИТМУ У СТАТЕВОНЕЗРІЛИХ ЩУРІВ З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИМ ГІПОТИРЕОЗОМ	47

	4
Розділ 4. РЕАКТИВНІСТЬ СЕРЦЯ ДО ЕНДО- І ЕКЗОГЕННОГО АЦЕТИЛХОЛІНУ У СТАТЕВОНЕЗРІЛИХ ЩУРІВ З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИМ ГІПОТИРЕОЗОМ	62
4.1. Негативно-хронотропні ефекти подразнення блукаючого нерва	63
4.2. Негативно-хронотропні ефекти екзогенного ацетилхоліну	75
Розділ 5. ОБМІН АЦЕТИЛХОЛІНУ В МІОКАРДІ СТАТЕВОНЕЗРІЛИХ ЩУРІВ З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИМ ГІПОТИРЕОЗОМ	79
5.1. Зміни вмісту ацетилхоліну в міокарді при гіпотиреозі	80
5.2. Зміни активності холінацетилтрансферази в міокарді при гіпотиреозі	85
5.3. Зміни активності холінестерази в міокарді щурів з гіпотиреозом	91
Розділ 6. АНАЛІЗ СИНУСОВОЇ БРАДИКАРДІЇ ЗА ДОПОМОГОЮ ФАРМАКОЛОГІЧНИХ ЗАСОБІВ	96
6.1. Негативно-хронотропні ефекти електростимуляції блукаючого нерва на фоні блокади холінорецепторів атропіном	97
6.2. Негативно-хронотропні ефекти електростимуляції блукаючого нерва на фоні селективної блокади M ₁ - холінорецепторів пірензепіном	103
6.3. Негативно-хронотропні ефекти електростимуляції блукаючого нерва на фоні блокади АТФ-залежних калієвих каналів глібенкламідом	109
АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ	118
ВИСНОВКИ	138
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	141
ДОДАТКИ	172

ВСТУП

Захворювання щитовидної залози – найпоширеніша ендокринна патологія в Україні [41]. Вона становить серйозну медико-соціальну проблему [55], особливо для Карпатського регіону [9, 60, 62], а також для прилеглих областей, в тому числі й для Тернопільської [86, 115]. Протягом останніх 10-15 років частота захворювань щитовидної залози в Україні зросла більш ніж утричі [100]. Тиреоїдна патологія охопила не тільки західний ендемічний регіон, але й північні [38, 103], південні [18, 67, 91, 118] і східні [54] області України.

Помітно зросла частота гіпотиреозу [2, 46, 100]. Поширеність маніфестного первинного гіпотиреозу у світі складає 0,2-1,0 % (узагальнення Г.А.Мельниченка [49]). Лише у жінок старшої вікової групи цей показник досягає 10-15 % [106, 236]. Субклінічний первинний гіпотиреоз зустрічається значно частіше – в 1,2-15 % населення [46, 156, 206, 241]. При скринінгових обстеженнях ця форма дисфункції щитовидної залози посідає перше місце за кількістю випадків [20, 170]. Протягом року у не менш як 5 % обстежених осіб латентний гіпотиреоз стає явним [46]. За даними В.І.Паньківа і співавт. [96], які протягом 10 років спостерігали природну еволюцію субклінічного гіпотиреозу у жителів Українських Карпат, перехід у маніфестну форму відбувся у 32,4 % випадків.

Головною причиною первинного гіпотиреозу (маніфестного і субклінічного) вважається аутоімунний тиреоїдит, яким страждає 3-4 % населення планети [39] і який щороку завершується гіпотиреозом у 2 % пацієнтів [106]. Досить часто (до 40 %) [68, 92, 233] гіпотиреоз виникає після хірургічного втручання на щитовидній залозі, внаслідок використання з лікувальною метою радіоактивного йоду [221], літію [208, 242], йодовмісних препаратів – антисептиків, калію йодиду, аміодарону [47, 127, 180, 214, 235]. Гіпотиреоз часто розвивається на ґрунті вираженого йодного дефіциту [101, 116, 261]. За даними Ф. Деланжа [28], у 10 % популяції новонароджених

дітей, що народилися в зоні важкої йодної недостатності, діагностується неонатальний гіпотиреоз. Розповсюдженню гіпотиреозу сприяє антропогенне забруднення навколишнього середовища радіонуклідами [2, 6, 93], хімікатами [98] і екопатогенами, які запобігають адекватній акумуляції йоду щитовидною залозою, хоч він надходить в організм у достатній кількості [39].

Дуже небезпечний за наслідками гіпотиреоз у дітей. Первинний вроджений гіпотиреоз – найчастіша ендокринна патологія новонароджених (1:3000-1:4000) [171, 179, 277], причому на деяких територіях відмічено його зростання [149]. Вроджений гіпотиреоз пов'язують насамперед з дефіцитом йоду [86, 194]. До ендогенних причин належать: дисгенетичні і ектопічні аномалії розвитку щитовидної залози [247, 277], недостатність пероксидазної системи [179], дефекти транспорту йодидів і синтезу тиреоглобуліну [36, 49], генетично зумовлена резистентність ядерних рецепторів до тиреоїдних гормонів [119, 216]. Вторинний (центральний) гіпотиреоз розвивається у дітей з вродженим гіпопітуїтаризмом [19]. Якщо замісна терапія не була розпочата протягом перших 30 діб після народження, у дітей формуються незворотні порушення фізичного, статевого та інтелектуального розвитку, в результаті чого 30 млн осіб на Землі страждають кретинізмом [266]. Навіть транзиторний неонатальний гіпотиреоз загрожує здоров'ю і розвитку дитини [43, 83, 112].

Актуальність теми. При гіпотиреозі зазнають пошкоджень всі органи і системи. Ураження серцево-судинної системи проявляються насамперед у вигляді “мікседематозного серця”, симптомами якого є дистрофічні, дисферментозні та електролітні зміни в кардіоміоцитах, зміни ЕКГ – низький вольтаж зубців, подовження інтервалу Q-T, негативний зубець T, аритмії серця – синусова брадикардія, фібриляція передсердь, блокади [94, 99, 110, 119, 139]. Традиційно вважається, що механізм брадикардії полягає у зниженні тонуусу симпатичної нервової системи [153, 181, 184, 267, 281]. Стан парасимпатичної іннервації серця при

гіпотиреозі вивчений дуже мало. Водночас відомо, що блукаючі нерви відіграють провідну роль у формуванні серцевого ритму у здорових осіб [3]. Можна припустити, що механізм синусової брадикардії та інших порушень ритму при гіпотиреозі не зводиться лише до пригнічення симпатичної активності. Цілком вірогідно, що у їх розвитку має значення активація холінергічних регуляторних впливів на серце, про що свідчать окремі повідомлення [14, 172, 182, 230]. Всебічна оцінка холінергічних процесів у гіпотиреоїдному серці, а також результати фармакологічного аналізу механізмів виникнення синусової брадикардії можуть бути враховані при здійсненні замісної гормональної терапії, зокрема у дітей, наслідки гіпотиреозу для яких особливо небезпечні.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Тема дисертації затверджена вченою радою Тернопільської державної медичної академії ім. І.Я. Горбачевського 18 лютого 2003 року (протокол № 9). Дисертаційна робота є фрагментом комплексної теми “Клініко-патогенетичні та морфофункціональні особливості ішемічної хвороби серця при супутньому хронічному бронхіті, цукровому діабеті, експериментальному гіпертиреозі, гастродуоденальних виразках та їх диференційована терапія” (номер державної реєстрації 0103U001017). Дисертант є співвиконавцем названої комплексної наукової теми. Тема дисертації затверджена Проблемною комісією “Патологічна фізіологія та імунологія” 17 квітня 2003 року (протокол № 26).

Мета дослідження. З'ясувати особливості обміну ацетилхоліну в міокарді, а також зміни чутливості серця до холінергічних впливів у статевонезрілих щурів з експериментальним гіпотиреозом, здійснити фармакологічний аналіз холінергічних порушень при гіпотиреозі і дати їм патофізіологічну оцінку.

Задачі дослідження. Для досягнення поставленої мети було заплановано виконати такі завдання :

1. Кількісно оцінити співвідношення між активністю симпатичного і

парасимпатичного відділів вегетативної нервової системи в процесі розвитку експериментального гіпотиреозу.

2. Дати порівняльну характеристику негативно-хронотропних впливів блукаючого нерва і екзогенного ацетилхоліну на серце контрольних і гіпотиреоїдних щурів.

3. З'ясувати, як змінюється вміст парасимпатичного медіатора ацетилхоліну в міокарді передсердь і шлуночків серця в динаміці розвитку експериментального гіпотиреозу.

4. Визначити інтенсивність процесів синтезу ацетилхоліну (за активністю холінацетилтрансферази), а також ферментативного розщеплення його (за активністю холінестерази) в міокарді передсердь і шлуночків тварин з експериментальним гіпотиреозом.

5. Шляхом застосування фармакологічних середників з'ясувати механізми і патогенетичне значення синусової брадикардії при гіпотиреозі.

Об'єкт дослідження. Експериментальний гіпотиреоз.

Предмет дослідження. Обмін ацетилхоліну в міокарді і чутливість серця до холінергічних впливів у статевонезрілих тварин з експериментальним гіпотиреозом.

Методи дослідження. У процесі виконання задач, передбачених планом дослідження, було застосовано наступні методи: біологічні – для визначення вмісту ацетилхоліну і активності холінацетилтрансферази в міокарді; фотоелектроколориметричні – для визначення активності холінестерази в міокарді; електрофізіологічні – для визначення реакцій серця на холінергічні впливи; математичні – для кількісної оцінки співвідношення між активністю симпатичного і парасимпатичного відділів вегетативної нервової системи, а також для статистичної обробки результатів дослідів.

Наукова новизна одержаних результатів. В результаті проведеного дослідження отримано нові дані про особливості холінергічно-адренергічних взаємовідносин при експериментальному гіпотиреозі, зокрема встановлено, що з наростанням глибини гіпотиреозу все більше проявляється переважання

холінергічних регуляторних впливів над адренергічними, яке формується внаслідок різноспрямованих зрушень обидвох відділів вегетативної нервової системи, але головним чином за рахунок посилення холінергічного контролю. Встановлено, що за умов гіпотиреозу посилюється інтенсивність холінергічних впливів на серце через блукаючий нерв при одночасному компенсаторному зниженні чутливості холінорецепторів кардіоміоцитів синоатріального вузла до ацетилхоліну. Вперше доведено, що підсилення ефективності вагусних впливів на серце при гіпотиреозі пов'язане із збільшенням вмісту ацетилхоліну в міокарді і відповідно кількості медіатора, що діє на рівні синапсів між холінергічними терміналами і кардіоміоцитами провідної системи. З'ясовано, що причиною зростання вмісту парасимпатичного медіатора в міокарді є більш висока активність синтезуючого ферменту холінацетилтрансферази, особливо в міокарді передсердь, яка поєднується з підвищенням інтенсивності ферментативного гідролізу ацетилхоліну. За допомогою холінолітичних фармакологічних середників вперше доведено, що підвищення ефективності вагусної регуляції гіпотиреоїдного серця реалізується через модуляцію чутливості М-холінорецепторів кардіоміоцитів провідної системи серця і пропускну здатності іонних каналів.

Практичне значення одержаних результатів. В результаті проведених досліджень з'ясовано, що збільшення вмісту ацетилхоліну в міокарді є однією з патогенетичних ланок формування гіпотиреоїдного серця, зокрема синусової брадикардії та інших аритмій при гіпотиреозі. Експериментально доведено ефективність застосування холіноблокаторів з метою корекції холінергічних розладів у серці гіпотиреоїдних тварин. Найефективнішим виявився холіноблокатор атропін. Узагальнені результати дисертаційного дослідження можуть бути використані в навчальному процесі на кафедрах патологічної фізіології, педіатрії, внутрішніх хвороб. Результати дослідження впроваджено в навчальний процес в Одеському державному медичному університеті, Буковинському державному медичному університеті,

Івано-Франківському державному медичному університеті, Вінницькому національному медичному університеті ім. М.І. Пирогова, Харківському державному медичному університеті, Запорізькому державному медичному університеті, Українській медичній стоматологічній академії, Тернопільському державному медичному університеті імені І.Я. Горбачевського.

Особистий внесок здобувача. Дисертант провела літературний і патентний пошуки згідно обраної теми дослідження, за результатами пошуку оформила огляд літератури, опанувала передбачені планом методи дослідження. За безпосередньою участю дисертанта виконано всі біохімічні та електрофізіологічні дослідження, самостійно статистично опрацьовано, проаналізовано і узагальнено отримані результати. За участю наукового керівника дисертант сформулювала найважливіші положення і висновки. У наукових працях, опублікованих у співавторстві, дисертанту належить експериментальне дослідження, статистична обробка та узагальнення отриманих результатів. У тій частині актів впровадження, що стосується науково-практичної новизни, викладено фактичний матеріал дисертації.

Апробація результатів дисертації. Основні матеріали дисертаційного дослідження оприлюднені на VIII і IX Міжнародних медичних конгресах студентів і молодих учених (Тернопіль, 2004, 2005), IV Національному конгресі патофізіологів України з міжнародною участю “Фундаментальні аспекти сучасної медицини” (Чернівці, 2004), III-ix і IV-их читаннях ім. В.В. Підвисоцького (Одеса, 2004, 2005), XLVII підсумковій науково-практичній конференції, присвяченій 150-річчю з дня народження академіка І.Я. Горбачевського (Тернопіль, 2004), міжнародній науковій конференції “Молодь – медицині майбутнього” (Одеса, 2005), III Міжнародній науково-практичній конференції студентів і молодих вчених (Ужгород, 2005), науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвяченій 200-річчю з дня заснування Харківського державного медичного університету “Від фундаментальних досліджень – до прогресу в медицині”

(Харків, 2005), симпозіумі “Проблеми діагностики і лікування ендокринної патології та її ускладнень у осіб, які постраждали внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС” (Київ, 2005). Дисертація пройшла апробацію 13 червня 2005 року на спільному засіданні кафедр патологічної фізіології, нормальної фізіології, фармакології, загальної гігієни та екології, фармацевтичних дисциплін з клінічною фармацією, соціальної медицини та ООЗ з медичною статистикою, курсу клінічної фармакології, співробітників центральної науково-дослідної лабораторії.

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 17 наукових праць, в тому числі 8 – у фахових виданнях, рекомендованих ВАК України, 9 – у матеріалах конгресів, конференцій і симпозіумів.

РОЗДІЛ 1

УРАЖЕННЯ СЕРЦЯ ПРИ ГІПОТИРЕОЗІ ТА ЇХ ПАТОГЕНЕЗ

1.1. Структурні зміни міокарда і функціональні розлади серцевої діяльності при гіпотиреозі

Ураження серцево-судинної системи складають один із головних синдромів у клінічній картині гіпотиреозу і проявляються насамперед у вигляді мікседематозного (гіпотиреоїдного) серця. Питання про механізми розвитку цих уражень давно було об'єктом вивчення експериментаторів і практиків, проте остаточного вирішення воно не знайшло до сьогодні.

Патогенез гіпотиреоїдного серця розглядається з двох точок зору. Перша із них полягає в тому, що дефіцит тиреоїдних гормонів прямо позначається на обміні речовин у міокарді з наступним порушенням його структури і функції. Другий погляд зводиться до того, що порушення функцій серця при гіпотиреозі виникають не лише внаслідок ослаблення метаболічного впливу тиреоїдних гормонів, але й в результаті модуляції функціональної активності вегетативної іннервації серця. Поєднання названих механізмів, мабуть, і становить основу кардіальних проявів гіпотиреозу.

Первинний маніфестний гіпотиреоз супроводжується грубими органічними змінами з боку серця. У дорослих знайдено набуті серцеві вади, зокрема пролапс мітрального і аортального клапанів [98], а також масивний випіт у порожнину перикарда (гідроперикард) [59, 116, 138, 139, 222] з колапсом порожнин правого серця і дилатацією верхньої і нижньої порожнистих вен [212]. У деяких пацієнтів ці ускладнення проявляли резистентність до дегідратаційної терапії [246]. Серед 20 дітей у віці від 6 місяців до 14 років, обстежених R. Bhurathi et al. [135], випіт у порожнину перикарда було виявлено у половини з них. У трьох випадках його не вдалося усунути шляхом замісної терапії l-тироксином.

При маніфестному гіпотиреозі наявні структурні зміни самого міокарда – збільшення товщини стінки лівого шлуночка і товщини міжшлуночкової перегородки [143, 268], інфільтрація і фіброз міокарда [139], збільшення кінцевого систолічного розміру лівого шлуночка і зменшення його передньо-заднього розміру, особливо у хворих з важким перебігом гіпотиреозу [117]. В експериментах на щурах з пропілтіоурациловим гіпотиреозом виявлено обширний комплекс субклітинних зрушень у кардіоміоцитах: збільшення розмірів мітохондрій і лізис їх крист, гетерогенність міофібрил, розриви міофіламентів, збільшення міжміофібрилярного колагену, зменшення кількості перинуклеарних гранул у кардіоміоцитах передсердь [253].

В умовах дефіциту тиреоїдних гормонів порушується скоротлива здатність кардіоміоцитів [144, 163, 188, 265, 268]: зменшується ступінь їх скорочення, збільшується час досягнення максимального скорочення і максимального розслаблення, знижуються максимальні коефіцієнти вкорочення і подовження саркомерів. Як наслідок ослаблюється насосна функція серцевого м'яза, особливо лівого шлуночка [117, 143, 201, 274]. Незважаючи на прискорення трансмітрального притоку крові і збільшення ударного об'єму, серцевий викид стає меншим.

Ряд дослідників, опираючись на результати власних обстежень хворих з маніфестним гіпотиреозом, об'єднує сукупність морфологічних і функціональних змін у міокарді терміном “гіпотиреоїдна міокардіодистрофія” [48, 59], або “гіпотиреозне серце” [22]. Вони проявляються неспецифічним ураженням кардіоміоцитів. Електрокардіограма таких хворих характеризується подовженням інтервалу P-Q, зміщенням інтервалу S-T нижче від ізолінії, зниженням вольтажу комплексу QRS, згладженістю і інверсією зубця T. С.Т. Зубкова і О.В. Булат [35] у 27 хворих з постопераційним і спонтанним гіпотиреозом виявили зниження амплітуди зубців T і P у грудних відведеннях. У трьох пацієнтів зубець T був двофазним. За допомогою ехокардіографічного дослідження

знаходять виражені порушення внутрішньосерцевої гемодинаміки [4, 22, 52]. Серед патогенетичних механізмів гіпотиреоїдної міокардіодистрофії головне значення мають порушення транскапілярної проникливості для білка, набряк, дистрофія і фіброз серцевого м'яза. Після досягнення еутиреоїдного стану в міокарді можуть залишитися незворотні або дуже повільно регресуючі зміни.

Незважаючи на значні порушення внутрішньосерцевої гемодинаміки у хворих з гіпотиреозом, у них відсутні явні клінічні симптоми застійної серцевої недостатності. Можна висловити припущення, що це пов'язано із зниженням обмінних процесів і зменшенням потреби в кисні. За даними Н.Б. Зелінської [33], хворі з вираженим гіпотиреозом споживають вдвоє менше кисню, ніж здорові особи. За цих умов серце навіть при зниженні скоротливої спроможності міокарда здатне забезпечити тканини достатньою кількістю поживних речовин і кисню.

Пошкодження серцевого м'яза не завжди мають наслідком різко виражені гемодинамічні розлади, але, як показали спеціально проведені спостереження [198, 244], їх можна виявити методом наростаючих навантажень. У більшості випадків вони піддаються замісній терапії [146].

Систолічну дисфункцію гіпотиреоїдного міокарда пояснюють різними причинами – низьким рівнем функціонування трансмембранного кальцієвого насоса в саркоплазматичному ретикулумі [238, 265, 269], недостатнім зчепленням процесів збудження і скорочення [134], пошкодженням мембран кардіоміоцитів, про що свідчить зростання активності креатинфосфокінази, аспартатамінотрансферази і лактатдегідрогенази у крові [139]. У досліджах на гіпотиреоїдних щурах показано зменшення густоти АТФ-залежних калієвих каналів у мембранах кардіоміоцитів лівого шлуночка [159] і зниження їх специфічної чутливості [189]. Доведено, що в умовах гіпотиреозу затримується реполяризація мембран кардіоміоцитів [166] за рахунок подовження фази 2 [147] і збільшується тривалість потенціалу дії [159].

Якщо у хворих з явним гіпотиреозом давно описано широкий спектр порушень серцевої діяльності, то питання про захоплення серця у

патологічний процес при субклінічному гіпотиреозі стало предметом дослідження тільки протягом останніх двох-трьох десятиліть.

Субклінічний гіпотиреоз (“мінімальна тиреоїдна недостатність”, яка характеризується нормальним рівнем загального і вільного тироксину і підвищеним рівнем тиреотропного гормону) не дає різко вираженої симптоматики з боку серцево-судинної системи. Лише застосування ультразвукових методик дозволяє виявити у таких пацієнтів приховані кардіопатії, зокрема пролапс мітрального клапана і гідроперикард [98]. Особам з субклінічним гіпотиреозом властива артеріальна гіпертензія з підвищенням переважно діастолічного тиску, а також дисліпопротеїдемія з переважанням вмісту атерогенних ліпопротеїдів низької густини над антиатерогенними ліпопротеїдами високої густини [46, 241]. Ці зміни створюють високий ризик розвитку атеросклерозу і коронарної недостатності. Ехокардіографічні дослідження лівого шлуночка виявили подовження ізоволемічної релаксації, збільшення часу досягнення максимального розслаблення, зниження циклічного варіаційного індексу, зниження відношення швидкості раннього діастолічного мітрального току і пізнього діастолічного мітрального току, збільшення періоду передвигнання, збільшення відношення тривалості періоду передвигнання до тривалості періоду викиду [125, 156, 204]. Симптоми дисфункції міокарда стають добре помітними при додатковому навантаженні, наприклад з використанням велоергометра [136, 254].

До найбільш розповсюджених захворювань дитячого віку належить вроджений неонатальний гіпотиреоз. Він зустрічається з частотою 1:4000 новонароджених [171]. У 75-80 % первинна тиреоїдна недостатність розвивається внаслідок аплазії або дистопії щитовидної залози, у 5-10 % – на ґрунті дисгормоногенезу, зрідка – внаслідок спадково зумовленої (мутація β -гена рецептора) резистентності периферичних тканин до тиреоїдних гормонів.

Раніше вважали, що тиреоїдні гормони контролюють розвиток плода (насамперед – мозку) лише на останніх тижнях вагітності і в неонатальному періоді. Тепер відомо [49], що вони необхідні на дуже ранніх стадіях розвитку плода, коли його власна щитовидна залоза ще не функціонує і постачання тиреоїдними гормонами здійснюється за рахунок щитовидної залози матері. Закладка її у плода відбувається на 4-5 тижні вагітності, і до 10-12 тижня вона уже здатна акумулювати йод і синтезувати гормони. До 16-17 тижня її диференціація завершується, але до кінця вагітності плід забезпечується йодом виключно материнським організмом.

Гестація належить до тих факторів, які вимагають підвищеної продукції материнських тиреоїдних гормонів. Під час вагітності, коли підвищується рівень обміну речовин, жінка сама потребує додаткової кількості тиреоїдних гормонів. Водночас функціональні можливості її щитовидної залози обмежені, оскільки при вагітності зростає екскреція йоду з сечею і збільшується концентрація тироксинзв'язуючого альбуміну в крові. На фоні підвищення загального вмісту тироксину зменшується кількість вільного (активного) гормону (транзиторна гестаційна гіпотироксинемія), що особливо помітно в умовах йодної недостатності [11].

Як показали багаторічні скринінгові і ретроспективні спостереження [97, 105], у жінок, які проживають в регіонах йодного дефіциту або на радіоактивно забруднених територіях, щитовидна залоза взагалі не спроможна адекватно реагувати на зрослі потреби організму матері і плода. Відбувається її структурна і функціональна перебудова з переважними ознаками гіпофункції [95]. Найбільш істотне зменшення вмісту тироксину в крові стається після 20-го тижня вагітності [37]. Ці зміни лежать в основі розвитку ембріонального і неонатального гіпотиреозу.

Дисбалансу тиреоїдних гормонів під час вагітності і в перші роки після народження відводять головну роль у затримці психоневрологічного розвитку дітей [42, 102]. На фоні недостатності йоду і гіпотиреозу вона проявляється широким діапазоном розладів – від легких інтелектуальних

відхилень до явного кретинізму. Відомо, що основи інтелекту закладаються в ембріональному періоді [84]. У цей час тиреоїдні гормони матері забезпечують процеси нейрогенезу і міграції нейроцитів. Подальший фетальний розвиток мозку, зокрема процес мієлінізації, залежить від функціонування щитовидної залози плода. При вираженому дефіциті тиреоїдних гормонів диференціація мозку сповільнюється, а потім він піддається незворотним дегенеративним змінам.

Експериментально доведено [131, 232, 264], що в неонатальному періоді тиреоїдні гормони необхідні також для дозрівання серця. У новонароджених щуренят з гіпотиреозом, яких обстежували протягом 10 діб, спостерігалось повільніше, ніж у контрольних тварин, наростання частоти серцевого ритму і більш плавне скорочення тривалості потенціалу дії шлуночкових кардіоміоцитів [275]. З'ясовано, що при вродженому гіпотиреозі у щурів відбувається перерозподіл мембранних і цитозольних фракцій міокардіальних G-білків та їх ізоформ [213]: в цілому вміст G-стимулюючих білків (Gs) зменшується, а вміст G-інгібуючих білків (Gi) – збільшується. Мембранно-цитозольний дисбаланс G-білкових підгруп змінює електрофізіологічні характеристики кардіоміоцитів і гальмує їх постнатальне дозрівання.

При дефіциті тиреоїдних гормонів страждає не тільки скоротливий міокард, але й провідна система серця, що проявляється в різноманітних порушеннях серцевого ритму.

Найбільш показовим симптомом первинного маніфестного гіпотиреозу є синусова брадикардія. Із 157 хворих з гіпотиреозом легкого, середнього і тяжкого ступеня, обстежених П.М. Боряком [8], вона була виявлена у 42,5 %. Автор підкреслює її нерегулярність і нестабільність, що до деякої міри вказує на її вагусне, а не метаболічне походження. Точно таку ж частоту брадикардії спостерігали Л.Е. Самойленко и соавт. [94]. Інші дослідники також відносять брадикардію до найхарактерніших симптомів гіпотиреозу [122, 212, 249, 279].

Як показали дослідження С.Б. Шустова и соавт. [117], частота серцевого ритму проявляє залежність від глибини гіпотиреозу. При легкій формі вона не відрізняється від здорових осіб, при середній тяжкості зменшується на 5,6 %, при тяжкій формі – на 17,1 %. За даними Н.Б. Зелінської [32], брадикардія була зареєстрована у 61 % обстежених нею пацієнтів з гіпотиреозом, причому частота її залежала також від глибини захворювання: при клінічній компенсації брадикардія була виявлена у 14,7 % хворих, при субкомпенсації – у 32,2 %, при декомпенсації – у 53,1 %. В іншому повідомленні цього ж автора наведено такі цифри: при легкій формі первинного гіпотиреозу частота брадикардії складала 46,2 %, при середньоважкій – 64,9 %, при важкій – 82,9 %.

У пацієнтів з транзиторним гіпотиреозом, що виник після тиреоїдектомії з приводу раку щитовидної залози, шляхом цілодобового електрокардіографічного контролю вдалося виявити залежність брадикардії від періоду доби [140]. Вдень частота ритму у них більше відрізнялася від ритму контрольної групи еутиреоїдних пацієнтів, ніж вночі. Дуже низького рівня досягає частота серцевих скорочень в стані мікседематозної коми [183, 215]. Лише у випадках гострого дефіциту тиреоїдних гормонів частота серцевого ритму може залишатися нормальною [167].

Брадикардія при гіпотиреозі піддається замісній терапії. За повідомленнями Т. Ishii [121], введення пацієнтці трийодтироніну з ізопротеренолом протягом 5 діб підвищило частоту серцевих скорочень з 30-40 до 70-80 уд./хв. В одній з робіт [120] описано випадок атропінорезистентної брадикардії (до 45 уд./хв) у жінки, яка протягом 10 років приймала препарати літію. Цю резистентність автори пояснюють важким ураженням синоатріального вузла внаслідок хронічного впливу літію. Ізопротеренол підвищив у неї частоту ритму до 95 уд./хв.

У хворих з явним гіпотиреозом часто знаходять порушення атріовентрикулярної [181] і внутрішньошлуночкової [94] провідності, що проявляється у вигляді подовження інтервалу P-Q [110] або

ж глибокою блокадою. Зрідка трапляється екстрасистолія [45], миготлива аритмія [8, 31], синдром слабості синоатріального вузла [59].

При субклінічному гіпотиреозі, дуже бідному на симптоматику, синусова брадикардія і порушення провідності часто виступають як єдине свідчення наявності хвороби [46].

Масове обстеження новонароджених виявило порушення серцевого ритму при неонатальному, навіть транзиторному гіпотиреозі. Як і в дорослих, найчастіше діагностується синусова брадикардія, ступінь якої залежить від тяжкості гіпотиреозу [128, 161, 227]. T.Yasuda et al. [220] спостерігали ембріональну і неонатальну брадикардію у дівчинки, мати якої практично була позбавлена тиреоїдних гормонів через блокаду її щитовидної залози антитілами. У півторарічного хлопчика з вродженим гіпотиреозом і дифузною кардіоміопатією описано повну атріо-вентрикулярну блокаду [148]. Своєчасно розпочата замісна терапія справляла нормалізуючий вплив на серцевий ритм [272].

Патологія щитовидної залози – звичайне явище у ветеринарній практиці. У тварин міокард так само чутливий до дисбалансу тиреоїдних гормонів, як і в людини, що також проявляється аритміями. У собак із спонтанним гіпотиреозом спостерігалася брадикардія [195, 201], а у великих і гігантських порід – фібриляція передсердь [175]. П'ятирічним обстеженням собак у Школі ветеринарної медицини при Вісконсінському університеті [223] поширеність гіпотиреозу серед цих тварин визначена як 0,2 %. Частота брадикардії у них складала 14 %, у 58 % було знайдено зниження вольтажу зубця R.

У мишей з вродженим гіпотиреозом, зумовленим дефектом одного з ядерних рецепторів тиреоїдних гормонів (α_1), частота серцевих скорочень була на 20 % нижчою від контрольних тварин того ж віку [119]. У тварин з експериментальним гіпотиреозом також вдається відтворити деякі розлади серцевого ритму. Синусова брадикардія була найбільш очевидним

порушенням після експериментальної тиреоїдектомії у щурів [154, 185]. У собак спостерігалася атріовентрикулярна блокада I і II ступеня [252].

1.2. Вегетативна регуляція серця при гіпотиреозі

Як уже було сказано раніше, серце являє собою головну мішень для впливу тиреоїдних гормонів. До найхарактерніших проявів гіпотиреозу з боку серця належать розлади ритму, в першу чергу синусова брадикардія. Виходячи з сучасних уявлень про механізм дії тиреоїдних гормонів [24, 181, 262, 271], патогенез ураження серця при гіпотиреозі можна представити як поєднання наступних взаємозв'язаних факторів:

1. Ослаблення прямих метаболічних ефектів тиреоїдних гормонів на кардіоміоцити. Встановлено, що в здоровому еутиреοїдному організмі вони збуджують ядерні рецептори, а це в свою чергу призводить до синтезу додаткової кількості мРНК. Крім того, вони активують деякі екстрануклеарні зони і модулюють функціональний стан клітинних мембран. Зменшення продукції тиреоїдних гормонів при гіпотиреозі тягне за собою пригнічення метаболізму, а також хронотропної функції провідної системи та інотропної функції робочого міокарда.

2. Розлади непрямой (опосередкованої) дії тиреоїдних гормонів на серце внаслідок порушення його вегетативної іннервації і зміщення балансу між інтенсивністю адренергічних і холінергічних впливів.

3. Зміни периферичного кровообігу, зокрема судинного опору, швидкості кровотоку, рівня артеріального тиску залежно від метаболічних потреб тканин.

Надалі ми будемо торкатися лише розладів опосередкованої дії тиреоїдних гормонів на серце, тобто порушень його вегетативної іннервації на периферичному рівні. Заздалегідь зауважимо, що переважна більшість досліджень у цьому напрямку була зосереджена на ролі симпатичної нервової системи у розвитку кардіальних симптомів гіпотиреозу. Стан парасимпатичної іннервації серця при гіпотиреозі рідко ставав предметом

наукового вивчення і залишився майже не дослідженим. Нижче буде наведено відомі нам дані про порушення холінергічно-адренергічного балансу при гіпофункції щитовидної залози у людей та експериментальних тварин і їх можливу роль у розвитку гіпотиреоїдного серця.

Клінічні прояви гіпотиреозу типу синусової брадикардії передбачають низький тонус симпатичної нервової системи. Його оцінюють, головним чином, за вмістом катехоламінів у міокарді і крові, густиною адренорецепторів на мембранах кардіоміоцитів і їх чутливістю до адренергічних стимулів.

За даними J. Zwaveling et al. [267, 270], вміст адреналіну і норадреналіну різко зменшений у тканині лівого шлуночка гіпотиреоїдних щурів. T. Mano et al. [160], вивчаючи вміст катехоламінів у серцевому м'язі, корі мозку і плазмі крові щурів з експериментальним гіпотиреозом, взагалі не знайшли у міокарді адреналіну, норадреналіну і допаміну. Їх метаболітів, зокрема гомованілової кислоти, також не вдалося виявити. Можна припускати, що наведені зміни принаймні частково відповідальні за порушення серцевої діяльності при гіпотиреозі. Все ж це питання остаточно не розв'язане. За даними U. Momose et al. [191], вміст норадреналіну у плазмі крові пацієнтів з маніфестним гіпотиреозом не знижується, а навпаки – підвищується, що й дозволило авторам зробити висновок про підвищення загальної симпатичної активності при гіпотиреозі. Принагідно підкреслимо, що існують органі відмінності обміну катехоламінів при цьому захворюванні. Наприклад, у корі мозку, на відміну від міокарда, знайдено істотне збільшення вмісту норепінефрину, норметанефрину і їх метаболіта – 3,4-дигідроксифенілоцтової кислоти [160].

Для пояснення хроно- та інотропних розладів діяльності серця при гіпотиреозі залучають такі показники, як число адренорецепторів та розподіл їх підтипів на мембранах кардіоміоцитів. На підставі аналізу наукових повідомлень можна стверджувати, що кількість β -адренорецепторів при гіпотиреозі помітно зменшується [153, 255, 270]. Зменшується також, як

повідомляють J. Zwaveling et al. [267] і A.C. Swann [255], загальне число α_1 - і α_2 -адренорецепторів при відносному зростанні α_1A -зв'язуючих ділянок в міокарді лівого шлуночка, причому серце в цьому відношенні реагувало помітніше, ніж інші органи, наприклад мозок. Все ж повної однотайності в цьому питанні немає. За даними G. Zhang et al. [281], при метилтіоурациловому гіпотиреозі у щурів густина α_1 -адренорецепторів, навпаки, зростає на 20 %. Одночасно змінюється співвідношення між їх підтипами: кількість α_1A - і α_1B -підтипів зростає, зате число α_1D -підтипів зменшується.

Грунтовне дослідження в цьому напрямку здійснили J.B. Pracyk а. Т.А. Slotkin [231]. Вони з'ясували на щурах і собаках, що тиреоїдні гормони вкрай необхідні для становлення адренергічних механізмів регуляції серцевої діяльності у пренатальному періоді розвитку. Фетальний гіпотиреоз пригнічував синтез β -адренорецепторів міокарда під час розвитку плода, але введення тиреоїдних гормонів після народження з досягненням еутиреоїдного стану нормалізувало їх кількість. У гіпотиреоїдних плодів знижувалася також активність аденілатциклази, стимульованої ізопротеренолом, причому навіть після досягнення еутиреоїдного стану фермент слабо відповідав підвищенням активності на стимуляцію ізопротеренолом. Враховуючи, що ізопротеренолстимульована активність аденілатциклази не повернулася до норми за умов нормалізації числа β -адренорецепторів, можна припустити, що тиреоїдні гормони відповідальні за синтез G-протеїну, який об'єднує β -адренорецептори і аденілатциклазу в єдину функціональну систему.

Кількісні зміни адренорецепторів мають інформативну цінність лише у співставленні їх з рівнем чутливості до адренергічних впливів, оскільки зменшення кількості може бути компенсоване підвищенням чутливості. Залежність між клінічними проявами гіпотиреозу і чутливістю тканин до катехоламінів до цього часу твердо не з'ясована, думки з цього приводу суперечливі.

Є дані [184], що синусова брадикардія і подовження інтервалу P-Q у тиреоїдектомованих коней супроводжуються зниженням чутливості β -адренорецепторів до хронотропної дії ізопротеренолу. L.V. Gotzsche а. Н. Orskov [176] спостерігали паралельно із зниженням чутливості міокардіальних ядерних рецепторів до трийодтироніну зниження чутливості β -адренорецепторів до катехоламінів у щурів з експериментальним перхлоратним гіпотиреозом – на 39 %, порівняно з еутиреоїдними тваринами. Тиреоїдектомовані щурі давали також менший приріст лівошлуночкової функції на стимуляцію β -адренорецепторів ізопротеренолом, ніж еутиреоїдні тварини [154]. E.T. Tielens et al. [124], щоб окреслити роль β -адренорецепторів в механізмах інотропної дії трийодтироніну, дослідили реакції міокарда на ізопротеренол на ізольованих серцях контрольних і гіпотиреоїдних щурів-самців. Вони спостерігали потенціювання інотропних відповідей на β -адренергічне збудження в обидвох групах тварин, але менше – у гіпотиреоїдних. Не всі дослідники підтверджують ці дані. Є пізніші повідомлення [142], що реакції β -адренорецепторів на ізопротеренол не змінюються при гіпотиреозі. У єдиному відомому нам дослідженні, проведеному на пацієнтах з гіпотиреозом, що виник після тиреоїдектомії або лікувального застосування радіоактивного йоду, ін'єкції адреналіну давали нормальний приріст частоти серцевих скорочень, незважаючи на вихідну брадикардію [137].

Такі ж розбіжності існують щодо чутливості α -адренорецепторів. За даними Y. Zhang et al. [281], максимальна інотропна відповідь α_1 -адренорецепторів на норадреналін знижена у гіпотиреоїдних щурів, але за даними J. Zwaveling et al. [267], чутливість їх до агоніста метоксаміну підвищена у тих самих тварин.

У новонароджених щурів з гіпотиреозом знайдено різке зменшення густоти β -адренорецепторів на мембранах кардіоміоцитів [192]. Порівняльне дослідження адренергічної регуляції лівого шлуночка гіпотиреоїдних щурів у віці 21 доба і 84 доби показало [178], що у новонароджених щурів втрата

β -адренорецепторів супроводжується істотно зниженою чутливістю їх до ізопротеренолу. Подібні дані було отримано на новонароджених тиреоїдектомованих ягнятах. Ізопротеренол викликав у них менший приріст частоти ритму і серцевого викиду, порівняно з контрольними ягнятами. У 126-добових плодів з гіпотиреозом на мембранах кардіоміоцитів виявилось менше β -адренорецепторів, ніж у нормальних новонароджених ягнят. Було зроблено висновок, що синтез β -адренорецепторів міокарда прямо залежить від забезпечення плода тиреоїдними гормонами. У дорослих тварин передача сигналів через β -адренорецептори компенсована, незважаючи на зменшення їх кількості. Отже, гормони щитовидної залози виступають важливими модуляторами нормального розвитку β -адренорецепторної системи міокарда у пре- і неонатальному періодах.

З метою з'ясування механізмів порушення чутливості гіпотиреоїдного серця до адренергічних впливів були здійснені ґрунтовні дослідження ферментативних систем і мембранних процесів, але результати їх отримали суперечливу оцінку. Однією з найважливіших мішеней тиреоїдних гормонів вважається аденілатциклаза, яка регулює передачу сигналів через циклічний аденозинмонофосфат. Є дані [153], що базова активність аденілатциклази кардіоміоцитів лівого шлуночка тиреоїдектомованих щурів зберігається на рівні контролю, але реакція її на стимуляцію протеренолом ослаблена, особливо при великих дозах агоніста. Водночас знайдено підвищення активності окремих ізоформ цього ферменту у гіпотиреоїдних тварин: V типу – на 173 %, VI типу – на 149 % [142]. Активність аденозинтрифосфатази виявилася нижчою при гіпотиреозі [153, 154].

Глибокi зміни мембранних процесів виявлено при неонатальному гіпотиреозі: зменшення вмісту L-ізоформ стимулюючого білка $G_s\alpha$ при одночасному збільшенні кількості гальмівних білків $G_{i\alpha 2}$ і $G_{i\alpha 3}$ [178]; зменшення густоти мембранних Ca^{2+} -каналів L-типу на 23 % і зменшення густоти Ca^{2+} -каналів саркоплазматичного ретикулуму на 31 % [192]. Ці дані вказують на те, що гормони щитовидної залози мають відношення до

формування ключових механізмів зчеплення збудження і скорочення кардіоміоцитів у неонатальному періоді шляхом перерозподілу густоти каналів, які регулюють кальцієві потоки. Все ж причетність Ca^{2+} -каналів L-типу до зміни інотропних ефектів при гіпотиреозі вважають малоімовірною [267].

Наведені вище дані не дозволяють дійти твердого висновку щодо участі адренергічних механізмів у формуванні синусової брадикардії при гіпотиреозі. З одного боку, існує думка, що дефіцит тиреоїдних гормонів позначається скоріше на метаболізмі кардіоміоцитів, ніж опосередковується через симпатичну нервову систему [137, 267]. З другого боку вважають, що порушення ритму і скоротливості міокарда зумовлене насамперед порушенням синергізму між трийодтироніном і катехоламінами [124, 181, 258]. Наприклад, J. Fagius et al. [169] зробили висновок із власних результатів, що гіпотиреоз супроводжується підвищеною активністю симпатичної нервової системи. T. Matsukawa et al. [126] встановили негативну кореляцію між концентрацією вільного трийодтироніну або вільного тироксину в сироватці крові і тонусом симпатичної нервової системи у пацієнтів з гіпотиреозом. Неоднорідність клінічних і експериментальних даних свідчить про те, що адренергічний механізм не єдиний у хронотропних та інотропних порушеннях міокарда при гіпотиреозі.

Роль парасимпатичної іннервації у розладах серцевого ритму при гіпотиреозі вивчена порівняно мало. Деякі зрушення в цьому напрямку сталися протягом останніх двох десятиліть у зв'язку з впровадженням у клінічну практику методів дослідження варіабельності ритму серця шляхом 24-годинного моніторингу або аналізу варіабельності коротких ділянок ритмограм, що спрощує застосування методу [12, 87, 111]. Про варіабельність ритму судять за тривалістю послідовно розташованих інтервалів R-R протягом певного часового проміжку. Навіть простий візуальний аналіз ритмограм дозволяє виявити періодичні коливання тривалості інтервалів R-R, а застосування спектрального аналізу дає

можливість оцінити їх питому вагу. У загальному спектрі частот виділяють три діапазони: дуже низькочастотний (VLF) – до 0,04 Гц, низькочастотний (LF) – від 0,04 до 0,15 Гц і високочастотний (HF) – від 0,15 до 0,4 Гц. Доведено, що високочастотні коливання пов'язані з діяльністю системи “блукаючий нерв – синоатріальний вузол”, тому за потужністю спектрального піка у високочастотному діапазоні оцінюють тонус парасимпатичної іннервації і стан холінергічної регуляції серця. Низькочастотні коливання відображають активність постгангліонарних симпатичних волокон, тому за спектральною потужністю низькочастотного піка судять про стан адренергічної регуляції серцевого ритму.

Між високо- і низькочастотними коливаннями існують реципрокні взаємозв'язки, які відбивають співвідносну активність симпатичного і парасимпатичного відділів вегетативної нервової системи. З цих міркувань відношення спектральних потужностей низькочастотного і високочастотного діапазонів запропоновано використовувати як показник симпатично-парасимпатичного балансу (коефіцієнт LF/HF). Він знайшов застосування в клінічній тиреоїдології.

Результати дослідження варіабельності серцевого ритму у пацієнтів з гіпотиреозом не дали підстав для однозначної оцінки холінергічно-адренергічних взаємовідношень. А.А. Бонецкий и соавт. [14] обстежили 132 дітей у віці 11-12 років, які проживали в зоні помірної зобної ендемії (Бишкек). Вони виявили, що у дітей з вираженим збільшенням щитовидної залози потужність низькочастотного компонента (LF) у загальному спектрі частот вдвоє нижча від потужності його у дітей без зоба. Водночас потужність високочастотного компонента у дітей з зобом перевищувала його потужність у дітей без зоба майже на 30 %. За їхніми ж даними, концентрація тироксину в сироватці крові дітей з зобом 2 ступеня була достовірно нижчою, ніж у дітей без зоба. Отже, зсув вегетативної регуляції серцевого ритму в бік переважання парасимпатичних впливів корелював із концентрацією тироксину, тобто з глибиною гіпотиреозу.

24-годинна реєстрація електрокардіограми у 38 дорослих пацієнтів з маніфестним гіпотиреозом дала співставні результати [182]. На фоні вираженої брадикардії спостерігалася надмірна спектральна густина у високочастотному діапазоні (HF), що свідчило про наявність вегетативного дисбалансу з високим вагусним тонусом, який усувався тироксином лише частково. J. Gonsorcic et al. [273], які подібним методом обстежили 20 хворих з первинним гіпотиреозом, зробили висновок, що знайдені ними випадки атріо-вентрикулярної блокади зумовлені функціональною ваготонією.

В науковій літературі наводяться і протилежні дані. Ґрунтовне дослідження семи дорослих хворих з маніфестним гіпотиреозом здійснили V. Sacciatori et al. [229]. Вони поєднали спектральний аналіз з пробою Вальсальви, глибоким диханням, переміною положення тіла. За їх даними, гіпотиреоз, всупереч клінічній картині (тобто наявності синусової брадикардії), характеризується гострим обмеженням потужності високочастотного діапазону і одночасним збільшенням потужності низькочастотного діапазону. Автори розглядають зростання симпатичного тону як вторинну компенсаторну реакцію, спрямовану на підтримання функціонального рівня серцево-судинної системи. У хворих з субклінічним гіпотиреозом, незважаючи на брадикардію, були отримані подібні результати [197].

T. Inukai et al. [224], обстеживши хворих з маніфестним гіпотиреозом, що виник як ускладнення тиреоїдиту Хашімото або після прийому антитиреоїдних препаратів, також дійшли висновку про ослаблення холінергічного контролю серцевого ритму, яке начебто корелювало з низьким рівнем тироксину і трийодтироніну в сироватці крові. Проте в пізнішій публікації [230] вони наводять інші дані – про зниження коефіцієнту LF/HF у хворих з тиреоїдитом Хашімото, що свідчить про переважання у них вагусного тону. Про наявність чіткого прямого кореляційного зв'язку між рівнем тиреоїдних гормонів у крові і тонусом парасимпатичного відділу вегетативної нервової системи повідомляють В.Ф. Русаков и соавт. [66].

Результати математичного аналізу серцевого ритму у пацієнтів важко співставити з дуже нечисленними даними експериментального вивчення вегетативної регуляції серця при гіпотиреозі.

C.M. Foley et al. [172], які реєстрували частоту серцевих скорочень, рівень артеріального тиску і активність поперекового симпатичного нерва у гіпотиреодних щурів, представили дані про зниження симпатичного тону при гіпотиреозі. Хронотропна реакція серця на падіння артеріального тиску (барорефлекторна тахікардія) виявилася менш вираженою у тварин з гіпотиреозом. Проте роль парасимпатичної іннервації у регуляції серцевого ритму при гіпотиреозі ними чітко не означена.

L. Kragie et al. [203] в досліджах на тиреоїдектомованих щурах співставили густоту Ca^{2+} -каналів і β -адренорецепторів на мембранах передсердних і шлуночкових кардіоміоцитів, а також густоту мускаринових рецепторів у передсердях з хроно- та інотропними реакціями серця на ізопротеренол, карбахол і кальцій. Було виявлено збільшення кількості Ca^{2+} -каналів у шлуночках на 50 % при незмінній густоті β -адренорецепторів і мускаринових рецепторів. Інотропні реакції серця зменшувалися на кальцій, збільшувалися на карбахол і не змінювалися на ізопротеренол. Хронотропні відповіді збільшувалися на кальцій, втричі зменшувалися на ізопротеренол і не змінювалися на карбахол. Отже, за їх даними, між змінами інотропних і хронотропних реакцій серця на холінергічні і адренергічні впливи в умовах гіпотиреозу не існує паралелізму.

В одній із публікацій [240] наведені дані про підвищення ефективності холіноміметичного збудження внутрішньосерцевих нейронів у тиреоїдектомованих собак (приблизно на 30 %). Атріо-вентрикулярна провідність після введення ацетилхоліну не змінювалася.

Розлади вегетативного контролю серця при гіпотиреозі, можливо, зв'язані частково з порушенням обміну серотоніну [185].

Що стосується прямої оцінки холінергічних процесів у серці гіпотиреодних тварин, то нам відомі лише роботи з лабораторії

В.В. Фролькіса [109], де представлено дані про зміни холінестеразної активності у віковому аспекті. У дорослих тварин з гіпотиреозом активність ферменту, визначена з використанням диференціальних субстратів ацетилхоліну, ацетил- β -метилхоліну і бутирилхоліну, достовірно знижувалася, причому переважно за рахунок бутирилхолінестерази. У старих гіпотиреодних щурів змін не спостерігалось.

Аналіз наукових даних свідчить про те, що тиреоїдні гормони вкрай необхідні для пре- і постнатального розвитку серця і для його функціонування у дорослих тварин. В умовах їх дефіциту піддаються змінам внутрішньосерцеві холінергічні нервові елементи на рівні інтрамуральних гангліїв, нервових волокон і нервово-м'язових синапсів. Залежність становлення і розвитку внутрішньосерцевих нервів від забезпеченості організму тиреоїдними гормонами не є унікальною. Ще більш показові дані отримано в досліджах з вивченням постнатального дозрівання головного мозку.

Показано [164], що у здорових новонароджених щурів за період з 6-тої по 35-ту добу густина мускаринових холінергічних рецепторів у мозку подвоюється. У тварин з неонатальним гіпотиреозом на 35-ту добу густина рецепторів була на 40 % вищою, ніж у здорових тварин. На густоті мускаринових рецепторів у передньому мозку гіпотиреоз не позначався. Таке ж збільшення холінергічних рецепторів підтипу M_1 було виявлено в корі мозку статевонезрілих і дорослих щурів з пропілтіоурациловим гіпотиреозом [157]. Чутливість мускаринових рецепторів гіпокампа і смугастого тіла до антагоністів і антидепресантів з мускариновою дією підвищувалася при експериментальному гіпотиреозі [174].

Н. Ladinski et al. [123] вперше використали як маркер формування холінергічних процесів у мозку дозріваючих щурів холінацетилтрансферазу і з'ясували, що її активність залежить від забезпеченості організму тиреоїдними гормонами. У новонароджених щурят активність холінацетилтрансферази виявилася дуже низькою. Вона складала лише 7 %

від рівня дорослих щурів. За період з 5-тої до 20-тої доби життя вона поступово підвищувалася і досягла 77 % рівня дорослих тварин. Додавання пропілтіоурацилу в раціон матерів сповільнювало зростання активності ферменту у потомства, і на 40-ту добу вона була на 30 % нижча, ніж у контрольній групі. Введення трийодтироніну справляло нормалізуючий вплив.

В іншому дослідженні [225] доведено, що при дефіциті тиреоїдних гормонів відбувається незворотне пошкодження підкоркових нейронів. Якщо у передньому мозку нормальних щурів активність холінацетилтрансферази як маркера холінергічних нейронів підвищувалася до 25-тої доби після народження, то у гіпотиреоїдних вона залишалася низькою і не досягла контрольного значення до 130-тої доби спостереження. В корі мозку, гіпокампі, мозочку активність холінацетилтрансферази також проявляла залежність від функціонального стану щитовидної залози [207].

Розвиток холінергічної іннервації гіпокампа вивчали також за допомогою гістохімічного визначення ацетилхолінестерази [234]. Було з'ясовано, що у нормальних щурів холінергічні волокна входять в гіпокамп протягом першого післяродового тижня, і на 10-ту добу розподіл їх уже не відрізняється від розподілу у дорослих тварин. Гіпотиреоз призводить до затримки формування холінергічної іннервації гіпокампа в неонатальному періоді з можливою гіперіннервацією у дорослих тварин. У досліджах L.M. Juarez et al. [196] самкам протягом усього періоду вагітності, а потім новонародженим щурам з 4-тої по 14-ту добу вводили поліхлордифеніл, який пригнічує функцію щитовидної залози. Наслідком цього була затримка формування холінергічної іннервації гіпокампа, що проявилось в недостатньому синтезі холінацетилтрансферази і ацетилхоліну. Ці зміни автори вважають вторинними саме по відношенню до гіпотиреозу, а не до отруєння поліхлордифенілом.

Зменшення кількості холінергічних нервових закінчень знайдено також в смугастому тілі новонароджених щурів, яким з другої доби після

народження вводили пропілтіоурацил [199]. Це супроводжувалося зменшенням поглинання холіну, зниженням активності холінацетилтрансферази і зменшенням синтезу ацетилхоліну на 39 % до півторамісячного віку.

Судячи з активності холінацетилтрансферази і ацетилхолінестерази, такими ж незворотними є зміни в мозочку новонароджених гіпотиреоїдних щурів [257].

В холінергічних нейронах базального ядра експериментальний гіпотиреоз у щурів також супроводжувався затримкою синтезу холінацетилтрансферази, яка зберігалася до третього післяпологового тижня і поєднувалася із зменшенням кількості дендритів [177]. У досліджах J.D. Oh [218] годування щурів пропілтіоурацилом зразу ж після народження приводило до зменшення активності холінацетилтрансферази у нервових волокнах і закінченнях переднього мозку, а також у великих півкулях.

У досліджах на тиреоїдектомованих новонароджених щурах показано, що зростання вмісту ацетилхоліну в цілому мозку у них випереджувало темпи контрольних тварин (на 15-ту добу – на 49 % і на 30-ту добу – на 64 %) при незмінній активності ацетилхолінестерази [219].

У дорослих щурів після тиреоїдектомії, доповненої введенням пропілтіоурацилу, зросла ацетилхолінестеразна активність у мозочку (на 45 %), корі мозку (на 34 %) і підкорці (на 45 %) [190]. Вразливість дорослого мозочка щура до ефектів тиреоїдектомії співставна з відомими клінічними симптомами мозочкової дисфункції у дорослої гіпотиреоїдної людини. Ці результати підкреслюють важливу роль гормонів щитовидної залози у дозрілому мозку.

Значно краще від тканин вивчена холінестеразна активність крові, що зв'язано, насамперед, з простотою забору біологічного матеріалу і можливістю проведення багатократних досліджень в динаміці розвитку гіпотиреозу. Гіпофункція щитовидної залози супроводжувалася, як правило, пригніченням холінестерази крові [276]. При використанні диференціальних

субстратів виявлено зменшення активності обох ферментів – ацетил- і псевдохолінестерази [263]. У дітей-кретинів було знайдено зниження тільки псевдохолінестерази сироватки без змін ацетилхолінестерази еритроцитів. Якщо оцінювати важкість кретинізму за ступенем дозрівання кісток, то чим більше затримувався цей процес, тим глибшим було пригнічення псевдохолінестерази. Воно залежить і від віку тварин – у молодшій віковій групі (2-8 років) воно було більш вираженим, ніж у старшій віковій групі (8-14 років). В роботі Н. Koga et al. [202] повідомляється, що у гіпотиреоїдних пацієнтів активність сироваткової холінестерази корелює з концентрацією тироксину і трийодтироніну. За даними L. Popović et al. [260], зниження активності холінестерази плазми у гіпотиреоїдних пацієнтів має зворотний характер. Введення їм І-тироксину протягом одного місяця повністю нормалізувало рівень псевдохолінестерази.

Є дані, що у собак з експериментальним гіпотиреозом також знижується сумарна активність холінестерази сироватки, еритроцитів і цільної крові, і це стається, очевидно, за рахунок ацетилхолінестерази, тому що активність псевдохолінестерази зростає [260].

На основі узагальнення даних наукової літератури, яка стосується холінергічної регуляції діяльності серця при гіпотиреозі, можна зробити наступні висновки:

1. Вегетативна регуляція серця при гіпотиреозі залишається актуальною, але мало вивченою проблемою, незважаючи на широке розповсюдження гіпофункції щитовидної залози різноманітного генезу (йодний дефіцит, тиреоїдити, хімічне забруднення довкілля, радіонуклідне пошкодження паренхіми залози, післяопераційні ускладнення, спадкові блоки синтезу тиреоїдних гормонів).

2. Впровадження в клінічну практику неінвазивних методів комп'ютерного аналізу варіабельності серцевого ритму відкрило можливості кількісної оцінки симпатичних і парасимпатичних регуляторних впливів на хронотропну функцію серця у пацієнтів з гіпотиреозом, проте отримані

результати не відзначаються однозначністю і не дозволяють скласти цілісне уявлення про співвідносну роль обидвох відділів вегетативної нервової системи у формуванні серцевого ритму при гіпотиреозі.

3. Незважаючи на те, що, за сучасними уявленнями, холінергічна регуляція відіграє провідну роль у формуванні серцевого ритму в нормі і патології, в наукових джерелах практично відсутні дані про пряму оцінку холінергічних процесів у серці експериментальних гіпотиреоїдних тварин, на основі яких можна було б виділити конкретні механізми порушення вегетативної регуляції серця при гіпотиреозі.

4. З'ясування механізмів порушення вагусної регуляції серця при гіпотиреозі може стати підставою для експериментальної апробації універсальних і селективних холіноблокаторів з метою корекції холінергічних порушень у міокарді.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Характеристика експериментальної моделі

Експерименти проведено на 395 статевонезрілих білих щурах-самцях лінії Вістар масою 0,08-0,12 кг у віці 1,5-2,0 місяці. Відбір тварин здійснювали згідно рекомендацій Т.А. Гуськової [26], враховуючи еквіваленти віку щурів і людини (табл. 2.1).

Таблиця 2.1

Еквіваленти віку щурів і людини

Період життя	Вік щурів, міс.	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

Як правило, експериментальна модель гіпотиреозу створюється шляхом годування тварин (щурів, кролів) синтетичними тиреостатичними (антитиреоїдними) препаратами – мерказолілом, 6-метилтіоурацилом, пропілтіоурацилом [17, 29, 158] або в поєднанні цих препаратів з тиреоїдектомією [51]. Механізм їх дії полягає в гальмуванні синтезу йодовмісних гормонів у щитовидній залозі. Ефект препаратів проявляється також у прискоренні елімінації йодидів із щитовидної залози і пригніченні активності ферментних систем, які беруть участь в окисленні йодидів у йод, що призводить до гальмування йодування тиреоглобуліну і затримки перетворення дийодтирозину в тироксин.

Ми викликали експериментальний гіпотиреоз щодобовим згодовуванням тваринам мерказолілу (“Здоров’я”, Україна) в дозі 75 мг/кг маси тіла протягом 14 діб. Вибір умов відтворення гіпотиреозу зроблено на підставі аналізу наукових джерел [23, 113].

Спеціально проведені дослідження показали, що статевонезрілі щурі більш резистентні до мерказолілу, ніж дорослі і старі [25]. Якщо для 40-50-процентного зниження концентрації тиреоїдних гормонів у крові старих щурів достатньо 9 діб, то статевонезрілим щурам необхідно вводити препарат 14 діб, що й було враховано нами при моделюванні гіпотиреозу.

У наших дослідженнях ми керувалися наступними показниками глибини експериментального гіпотиреозу (табл.2.2): маса тіла тварин, ректальна температура, частота серцевих скорочень, об’єм поглинутого кисню. Їх визначали двічі – до початку годування мерказолілом і на 14-ту добу від початку експерименту. Маса тіла щурів визначали вранці на лабораторній вазі Т-200. Ректальну температуру вимірювали медичним термометром. Для підрахунку частоти серцевих скорочень реєстрували електрокардіограму. За допомогою змонтованої нами респіраційної камери визначали об’єм поглинутого кисню. У тварин з експериментальним гіпотиреозом відмічалось збільшення маси тіла на 37,80 %, зниження частоти серцевих скорочень на

21,35 %, зниження ректальної температури на 1,2 °С і зменшення споживання кисню на 28,71 % (табл. 2.2).

Таблиця 2.2

Показники глибини гіпотиреоїдного стану у щурів після 14-добового ентерального введення мерказолілу в дозі 75 мг/кг маси тіла

Етап спостереження (n=10)	Маса тіла, кг	Ректальна температура, °С	Об'єм поглинутого кисню, мл/(кг·хв)	Частота серцевих скорочень, уд./хв
Вихідний стан	0,082±0,001	38,9±0,1	10,1±0,1	562±5
14-та доба гіпотиреозу	0,113±0,001 P<0,001	37,7±0,1 P<0,001	7,2±0,1 P<0,001	442±6 P<0,001

Про адекватність створеної нами експериментальної моделі свідчить достовірність різниці між вихідними показниками і показниками 14-добового гіпотиреозу.

У зв'язку з тим, що гіпотиреоз ми викликали у статевонезрілих тварин, які продовжували рости, нами було здійснено паралельне двотижневе спостереження за здоровими тваринами того ж віку і статі, які перебували в аналогічних умовах (табл.2.3). Результати спостереження показали, що впродовж 14 діб частота серцевих скорочень, ректальна температура і інтенсивність поглинання кисню тваринами істотно не змінювалися. Достовірно зросла тільки маса тіла. В процесі розвитку гіпотиреозу цей показник також змінювався в напрямку збільшення, проте, якщо у здорових щурів зростання його складало 14,63 %, то у щурів з гіпотиреозом – 37,80 %, тобто приріст маси в динаміці гіпотиреозу був у 2,58 рази більшим, ніж у

здорових тварин за той самий період. Ця різниця достатньо велика, щоб вважати зміну маси тіла об'єктивним показником глибини гіпотиреозу, нарівні з частотою серцевих скорочень, ректальною температурою і об'ємом поглинутого кисню.

Усі втручання та забій тварин проводилися з дотриманням принципів “Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей” (Страсбург, 1985), ухвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001) [30].

Таблиця 2.3

Зміни маси тіла, ректальної температури, поглинання кисню і частоти серцевих скорочень у здорових статевонезрілих щурів впродовж 14-добового спостереження ($M \pm m$)

Етап спостереження (n=10)	Маса тіла, кг	Ректальна температура, °C	Об'єм поглинутого кисню, мл/(кг·хв)	Частота серцевих скорочень, уд./хв
Вихідний стан	0,082±0,001	38,8±0,1	10,3±0,1	549±13
14-та доба спостереження	0,094±0,001 P<0,001	39,0±0,1 P>0,1	10,5±0,1 P>0,25	535±6 P>0,25

2.2. Варіаційна кардіоінтервалометрія

Варіаційна кардіоінтервалометрія була використана нами для співвідносної оцінки функціонального стану парасимпатичного і симпатичного відділів вегетативної нервової системи. Теоретичною основою розробки і практичного впровадження цього методу є уявлення про те, що

синоатріальний вузол як водій ритму функціонує в умовах постійної взаємодії трьох факторів [10]:

а) центральних впливів з вищих вегетативних центрів;

б) оперативних регуляторних впливів з боку симпатичної і парасимпатичної нервової системи через нервові волокна і гуморальні агенти;

в) функціонального стану кардіоміоцитів синоатріального вузла.

Основні принципи методу і способи математичного аналізу серцевого ритму описані у монографії Р.М.Баевского и соавт. [5].

Електрокардіограму реєстрували на електрокардіографі ЭК1К-01 при швидкості руху стрічки 50 мм/с до годування мерказолілом, а також на 5-ту, 10-ту і 14-ту доби гіпотиреозу. За допомогою стереоскопічного мікроскопа МБС-9 з окулярною сіткою аналізували 100 послідовно розташованих інтервалів R-R. Така кількість їх вважається достатньою, щоб визначити наступні параметри [44]:

1. M – середнє значення тривалості інтервалів R-R за досліджуваний період часу (в мілісекундах).

2. ΔX – величину варіаційного розмаху тривалості інтервалів R-R, тобто різницю між їх максимальним і мінімальним значеннями (у мілісекундах).

3. M_0 – моду, тобто значення інтервалу R-R, яке найчастіше зустрічається протягом досліджуваного часового періоду (у мілісекундах).

4. AM_0 – амплітуду моди, тобто відносну кількість інтервалів R-R, які визначають моду (у процентах).

Використовуючи значення ΔX , M_0 і AM_0 , обчислювали додаткові показники:

1. Показник вегетативного балансу за формулою ПВБ = $AM_0/\Delta X$, який кількісно характеризує співвідношення між холінергічними і адренергічними впливами на серце.

2. Вегетативний показник ритму за формулою ВПР = $1/(M_0 \cdot \Delta X)$, який служить для оцінки ролі вагусного тону у формуванні ритму: чим менша

ця величина, тим більше вегетативний тонус зміщений в бік парасимпатикотонії і навпаки.

3. Показник адекватності процесів регуляції за формулою ПАПР = AMo/Mo , який відображає відповідність між функціонуванням синоатріального вузла і симпатичними впливами на нього.

4. Індекс напруження регуляторних систем за формулою ІН = $AMo/(2\Delta X Mo)$, який є відображенням центральних регуляторних впливів на серце.

Ці показники всебічно характеризують відношення між симпатичним і парасимпатичним відділами вегетативної нервової системи і часто знаходять застосування в клінічних і експериментальних дослідженнях для кількісної оцінки адренергічно-холінергічного балансу в умовах норми і патології [13, 87].

2.3. Дослідження негативно-хронотропних ефектів електричної стимуляції блукаючого нерва

Негативно-хронотропні ефекти ендogenous ацетилхоліну вивчали шляхом електричного подразнення правого блукаючого нерва. На підставі результатів дослідів можна скласти уявлення про запаси медіатора у синаптосомах холінергічних терміналей, які контактують з кардіоміоцитами провідної системи серця, і про швидкість викидання його в синаптичну щілину.

Правий блукаючий нерв було вибрано тому, що під його переважним контролем перебуває праве передсердя і синоатріальний вузол, відповідальний за генерацію ритму. Це показано, зокрема, в дослідях з перерізкою правого блукаючого нерва, яка приводить до істотного зменшення об'ємної густоти нервових і м'язових елементів саме в ділянці синоатріального вузла і привузловій зоні міокарда правого передсердя [61]. Електрична стимуляція правого блукаючого нерва дає більш виражену брадикардію, ніж стимуляція лівого нерва, причому ця різниця особливо помітна у статевонезрілих (одномісячних) щурів [34]. В публікаціях

О.Е. Осадчого и В.М. Покровского [57, 58] також наведено дані про більш виражений вплив правого блукаючого нерва на автоматизм серця. Максимальна і мінімальна вираженість хронотропного ефекту, амплітуда його коливань при зміщенні вагусного стимулу в межах кардіоциклу були більшими при подразненні правого блукаючого нерва. Тому для загальної оцінки ефективності регуляторних вагусних впливів на серце (якщо не ставляться інші, спеціальні завдання) використовують подразнення правого блукаючого нерва. Цього ж принципу дотримуються при роботі на ізольованому серці [63].

У наших дослідах техніка подразнення була наступною. Під нембуталовим знеболюванням (100 мг/кг маси) виділяли шийний відділ правого блукаючого нерва, брали його на лігатуру і перерізували гострим лезом на рівні нижнього хряща гортані. Периферичний кінець нерва подразнювали прямокутними імпульсами змінного струму напругою 5 і 10 В протягом 1 хв. Перерва між подразненнями становила 15 хв. За допомогою електростимулятора ЭСЛ-2 формували характеристики подразнюючого струму: частота – 50 Гц, напруга – 5 і 10 В. Тривалість стимулу складала 1 мс, затримка – також 1 мс. Реєстрували електрокардіограму на апараті ЕК1К-01 при швидкості руху стрічки 50 мм/с.

Величину негативно-хронотропних ефектів вираховували в межах кожного 10-секундного інтервалу часу від початку подразнення (окремо для 5 і 10 В). Визначали максимальну інтенсивність негативно-хронотропних реакцій у кожному 10-секундному інтервалі у контрольних і гіпотиреоїдних тварин як відношення $R-R_{\text{макс}}$ для кожного інтервалу до $R-R_{\text{вих}}$ (до подразнення). Порівнювали максимальну інтенсивність брадикардії у кожному 10-секундному інтервалі у контрольних тварин з максимальною інтенсивністю брадикардії у тварин з гіпотиреозом.

2.4. Дослідження негативно-хронотропних ефектів екзогенного ацетилхоліну

За результатами дослідів з введенням екзогенного ацетилхоліну можна зробити висновок про чутливість холінорецепторів постсинаптичної мембрани до дії парасимпатичного медіатора. Для цього вводили ацетилхолін (“Мосмедпрепараты”, Росія) в праву зовнішню яремну вену у напрямку до серця в дозі 5 мкг в 0,5 мл 0,9 % розчину натрію хлориду. Реакції серця на екзогенний ацетилхолін характеризувалися брадикардією, що виникала відразу ж після введення препарату. Величину негативно-хронотропної реакції на екзогенний медіатор оцінювали за її інтенсивністю і тривалістю. Інтенсивність реакцій обчислювали як відношення максимального за тривалістю інтервалу R-R під час реакції до вихідного значення інтервалу R-R ($R-R_{\text{макс}} / R-R_{\text{вих}}$). Тривалість реакцій визначали в секундах.

2.5. Визначення вмісту ацетилхоліну в міокарді

За допомогою біологічного методу [7, 27] визначали вміст ацетилхоліну окремо в міокарді передсердь і шлуночків. Проводили швидку декапітацію тварин, грудну порожнину розкривали і забирали серце, яке ще билось. Швидко 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, від’єднували від судин і жирової тканини і відокремлювали передсердя від шлуночків. Після цього проводили подрібнення тканини ножицями, висушували її на фільтрувальному папері і зважували на торзійній вазі.

У гомогенізатор наливали розчин Рінгер-НСІ-езерину (1 л безбікарбонатного розчину Рінгера; 60 мг езерину; 2 мл 1н розчину соляної кислоти; рН – біля 3,8) в кількості 1 мл для передсердь і 3 мл для шлуночків. Зважену тканину передсердь і шлуночків по чергово переносили у попередньо приготовлений гомогенізатор, розтирали до однорідної маси і переливали в центрифужні пробірки. Додатково ополіскували гомогенізатор

розчином Рінгер-НСІ-езерину і зливали його в центрифужні пробірки. Сумарний об'єм Рінгер-НСІ-езерину, враховуючи попередньо налитий, становив 0,4 мл на 10 мг передсердь і 1 мл – на 100 мг шлуночків.

Екстракти тканини передсердь і шлуночків кип'ятили на водяній бані протягом 5 хв, охолоджували і витримували при кімнатній температурі 2 год. Після цього пробірки з екстрактами центрифугували при 1500 об/хв протягом 20 хв. Пастерівською піпеткою переносили центрифугати в чисті пробірки, зберігали в холодильнику. Тестування екстрактів на прямому м'язі живота жаби проводили не пізніше, ніж на наступний день. Безпосередньо перед дослідом екстракти розводили Рінгер-фосфатним буфером: передсердя – у 5 разів, шлуночки – в 10 разів.

Препарат прямого м'яза живота жаби готували наступним чином. Жабу децеребрували і руйнували спинний мозок. Розрізали ножицями шкіру на передній поверхні черевної стінки. За допомогою хірургічної голки прошивали обидва прямі м'язи в ділянці лонного зчленування і зав'язували петлю. Ножицями відділяли обидва прямі м'язи, відрізали їх разом з мечовидним відростком, останній прошивали ниткою. Препарат переносили в чашку Петрі з Рінгер-фосфатним буфером. Після цього фіксували його в камері, попередньо заповнивши її Рінгер-фосфатним буфером, і налагоджували аерацію (60 пухирців повітря за 1 хв). М'яз залишали в камері на 1 год для повного розслаблення.

Чутливість препарату прямого м'яза живота жаби оцінювали за допомогою стандартних розчинів ацетилхоліну хлориду, які готували на Рінгер-фосфатному розчині такого складу: 1 частина фосфатно-буферної суміші ($\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ М/15 : $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ М/15 = 1:4) і 9 частин розчину Рінгера. Реакції реєстрували на барабані кімографа. Препарат вважався придатним для тестування екстрактів, якщо він давав стабільну реакцію на концентрацію ацетилхоліну 10^{-8} ммоль/л. Подібно до тестування проби на чутливість до стандартних розчинів ацетилхоліну проводили дослідження екстрактів. Пробу вважали закінченою, якщо висота контрактури

знаходилася між двома близькими стандартними дозами ацетилхоліну. Після цього будували графік і розраховували концентрацію ацетилхоліну. Проводили перерахунок на 1 кг свіжої тканини передсердь чи шлуночків.

2.6. Визначення активності холінацетилтрансферази в міокарді

Активність ключового ферменту синтезу ацетилхоліну визначали біологічним методом [15]. У декапітованих щурів видаляли серце, поміщали його в холодний 0,9 % розчин NaCl, де відокремлювали від сторонніх тканин, а передсердя – від шлуночків. У фарфорові ступки наливали надлишкову кількість охолодженого до $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ ацетону (для передсердь – 30 мл, для шлуночків – 250 мл), розтирали окремо тканину передсердь і шлуночків і клали на 5 хв у холодильник. Після цього вміст ступок переливали на паперові фільтри, повторно промивали тканину холодним ацетоном в кількості для передсердь – 5 мл, для шлуночків – 50 мл. Висушували відфільтровану тканину в барокамері насоса Комовського над P_2O_5 з парафіновими стружками.

Зважували висушені проби на торзійній вазі. Готували фізрозчин-цистеїн (на 1 мл 0,9 % NaCl – 6 мг l-цистеїну), наливали його у центрифужні пробірки з розрахунку 1 мл розчину на 20 мг сухого порошку і переносили у них тканину. Пробірки з тканиною екстрагували в холодильник 2 год, після чого протягом 10 хв центрифугували при 5000 об/хв. Супернатанти переносили пастерівською піпеткою в інші пробірки, охолоджували до температури $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ і зберігали до наступного дня.

Наступного дня готували інкубаційне середовище такого складу: KCl – 67 ммоль, l-цистеїн солянокислий – 20 ммоль, натрій лимоннокислий – 20 ммоль, натрій оцтовокислий – 13 ммоль, АТФ (двонатрієва сіль) – 8 ммоль, буфер фосфатний – 8-14 ммоль (див. визначення ацетилхоліну), езерин саліциловокислий – 0,25 ммоль, холін солянокислий – 7,67 ммоль, MgCl_2 – 5 ммоль, коензим А – 0,1 ммоль, ацетокіназа – 10 мг на 1 мл

середовища (спосіб отримання описаний нижче). рН середовища дорівнювало 6,9.

Клади в термостат пробірку з інкубаційним середовищем. Тривалість інкубації становила 15 хв при температурі 38 °С. Пробірку періодично струшували. Після інкубації середовище набирали в пробірки по 0,9 мл. В одну з пробірок доливали 0,1 мл фізрозчину-цистеїну (контроль), в інші – по 0,1 мл супернатанту, який отримали після центрифугування екстрактів. Всі суміші (контрольну і дослідні) інкубували в закритих пробірках 60 хв в термостаті при температурі 38 °С і періодичному струшуванні.

Через годину в усі пробірки додавали 0,3 н НСІ, доводили рН суміші до 3,0 і кип'ятили протягом 5 хв для зупинки реакції. Далі в кожну з пробірок безпосередньо перед тестуванням доливали 1 мл бідистильованої води і 0,3 н NaOH, доводячи рН до 6,9. Доводили суміш до кінцевого об'єму 15 мл шляхом додавання розчину Рінгер-езерину (див. визначення ацетилхоліну).

Готували препарат прямого м'яза живота жаби (див. визначення ацетилхоліну). Перед тестуванням екстрактів готували такі суміші. В одну пробірку наливали 1 мл контрольної суміші, 1 мл стандартного розчину ацетилхоліну і доводили об'єм до 10 мл безбікарбонатним розчином Рінгера. Визначали чутливість препарату прямого м'яза. В іншу пробірку наливали 1 мл досліджуваної суміші і також доводили безбікарбонатним розчином Рінгера до 10 мл. Проводили визначення вмісту ацетилхоліну в досліджуваних сумішах (див. визначення ацетилхоліну). Розраховували кількість синтезованого ацетилхоліну на 1 кг ацетонового порошка передсердь або шлуночків.

2.7. Очистка препарату ацетокінази

У нашій роботі використовувався препарат ацетокінази, який отримували за методом G.D.Novelli [217] з печінки голубів. Його готували наступним чином. Забирали печінку у трьох голубів, охолоджували її в холодильнику, подрібнювали ножицями і зважували. Після цього тканину

печінки заливали 20-кратним об'ємом холодного ацетону і гомогенізували. Гомогенат фільтрували на воронці Бюхнера. Далі підключали воронку до відсмоктувального насоса і в режимі легкого відсмоктування двічі промивали гомогенати свіжим ацетоном і двічі – ефіром. Осад обережно переносили на чашку Петрі і висушували в вакуум-ексикаторі над парафіновими стружками і P_2O_5 . Для досліджень потрібний очищений препарат ацетокінази, тому, щоб позбутися сполучнотканинних елементів, сухий порошок просіювали через дрібне сито. Препарат зберігали в морозильнику.

2.8. Визначення інтенсивності ферментативного гідролізу ацетилхоліну в міокарді

Активність загальної холінестерази міокарда визначали фотоелектроколориметричним методом [82]. Принцип методу полягає в тому, що при взаємодії ацетилхоліну з лужним розчином гідроксиламінхлориду утворюється ацетилгідроксамова кислота, яка з хлорним залізом в кислому середовищі дає кольорову реакцію, інтенсивність забарвлення якої залежить від концентрації парасимпатичного медіатора.

Проводили швидку декапітацію тварин. Ізолювали серце, відділяли його від сторонніх тканин, а передсердя – від шлуночків. Промивали їх 0,9 % розчином NaCl. Тканину обережно переносили на фільтрувальний папір, висушували і зважували на торзійній вазі.

Паралельно готували фосфатний буфер. Для цього змішували 3 мл розчину однозаміщеного фосфорнокислого калію (18,156 г KH_2PO_4 розчиняли в 1 л бідистильованої води) та 7 мл розчину двозаміщеного фосфорнокислого натрію (23,752 г $Na_2HPO_4 \cdot 12H_2O$ розчиняли в 1 л бідистильованої води).

Подрібнювали в гомогенізаторі з фосфатним буфером зважену тканину передсердь і шлуночків (на 100 мг тканини – 1 мл розчину). Гомогенати переносили в центрифужні пробірки, протягом 1 год екстрагували при

кімнатній температурі і центрифугували 30 хв при 3000 об/хв. Екстракт зберігали в холодильнику до 2 діб.

У дві пробірки (контрольну і дослідну) наливали по 0,8 мл бідистильованої води і 0,2 мл екстракту. Далі готували ацетатний буфер. Для цього змішували 6 мл розчину оцтової кислоти (11,4 мл оцтової кислоти розчиняли в 1 л бідистильованої води) і 4 мл розчину оцтовокислого натрію (27,2 г оцтовокислого натрію розчиняли в 1 л бідистильованої води). Готували робочий розчин ацетилхоліну: в ампулу, що містить 0,2 г ацетилхоліну хлориду, додавали 1,8 мл приготованого ацетатного буфера. Цей 10 % розчин використовувався як матричний. Безпосередньо перед дослідом з нього готували 0,1 % розчин ацетилхоліну хлориду на фосфатному буфері, який містив 5,5 мкмоль ацетилхоліну хлориду. Додавали 1 мл 0,1 % розчину ацетилхоліну хлориду, приготовленого *ex tempore*, до дослідної проби. Обидві пробірки (контрольну і дослідну) ставили у водяну баню на 60 хв при температурі 38 °С, постійно струшуючи. Перед завершенням інкубації готували третю пробірку (1 мл 0,1 % розчину ацетилхоліну хлориду і 4 мл лужного гідроксиламіну). Для приготування лужного гідроксиламіну перед використанням змішували 3,5-молярний розчин гідроксиду натрію (на 100 мл бідистильованої води - 14 г NaOH) і 2-молярний розчин солянокислого гідроксиламіну (13,9 г солянокислого гідроксиламіну на 100 мл бідистильованої води) у співвідношенні 1:1.

Після закінчення інкубації вміст контрольної пробірки переливали в приготовлену третю пробірку і перемішували. В дослідну пробірку для зупинки дії ферменту додавали 4 мл лужного гідроксиламіну і також перемішували скляною паличкою. Витримували при кімнатній температурі 3 хв. Після цього у дослідну і контрольну пробірки додавали по 2 мл розчину соляної кислоти (концентрована соляна кислота, розведена бідистильованою водою в рівних об'ємах). Вміст пробірок знову ретельно перемішували, додавали в кожную з них по 2 мл розчину хлорного заліза. Для його приготування 10 г $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ розчиняли в 100 мл 0,1 н HCl. Вміст знову

перемішували. Через 10 хв суміші фільтрували. Для контролю реактивів наливали в окрему пробірку 4 мл хлорного заліза, 4 мл розчину HCl, розведеної бідистильованою водою в рівних об'ємах, 4 мл розчину лужного гідроксиламіну, 1 мл розчину ацетилхоліну хлориду і 1 мл бідистильованої води. За допомогою фотоелектроколориметра КФК-2 з зеленим світлофільтром проти контролю на реактиви колориметрували розчини. Відлік показників фотоелектроколориметра проводили по лівому барабану. З величини оптичної густини контрольної проби вираховували оптичну густину дослідної проби. Отримана величина була прямо пропорційна активності холінестерази і характеризувала кількість гідролізованого ацетилхоліну. Її виражали в мікромолях розщепленого ацетилхоліну протягом 1 год на 1 кг маси свіжої тканини.

2.9. Статистичний аналіз результатів дослідів

Усі результати дослідження піддавались математичній обробці з використанням параметричних методів статистичного аналізу [65, 114]. Визначали основні статистичні величини: середнє арифметичне, стандартну помилку середнього арифметичного, критерій Стьюдента, показник достовірності P. Різниця між середніми вважалась достовірною при $P \leq 0,05$.

РОЗДІЛ 3

СПІВВІДНОШЕННЯ МІЖ ХОЛІНЕРГІЧНОЮ І АДРЕНЕРГІЧНОЮ
РЕГУЛЯЦІЄЮ СЕРЦЕВОГО РИТМУ У СТАТЕВОНЕЗРІЛИХ ЩУРІВ З
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИМ ГІПОТИРЕОЗОМ

Клінічні симптоми гіпотиреозу незаперечно свідчать про наявність вегетативного дисбалансу при даній патології. Порушення холінергічної і адренергічної регуляції серцево-судинної системи у таких хворих – лише окремих прояв загальної вегетативної перебудови, яка завжди супроводжує гіпофункцію щитовидної залози. З боку серця це найчастіше проявляється синусовою брадикардією.

До пояснення механізмів сповільнення серцевого ритму при гіпотиреозі логічно підійти з позицій функціональної невідповідності між тонусом симпатичного і парасимпатичного відділів вегетативної нервової системи. Більшість досліджень у цьому напрямку стосується з'ясування патогенетичної ролі адренергічних зрушень у розладах серцевого ритму. Такий підхід значною мірою базується на традиційних уявленнях про синергізм катехоламінів і тиреоїдних гормонів. Значення холінергічної регуляції в патогенезі кардіальних проявів гіпотиреозу вивчено на даний час значно менше, незважаючи на те, що парасимпатична іннервація відіграє провідну роль в організації синусового ритму. Об'єктивною причиною такого становища є певні труднощі, зумовлені природним переважанням тону симпатичної іннервації, яке нерідко спотворює і маскує холінергічні зрушення і затруднює їх оцінку. У зв'язку з цим дослідження холінергічної перебудови при гіпотиреозі (самі по собі досить обмежені за кількістю) не відзначаються однорідністю результатів і стабільністю їх інтерпретації.

В наше завдання входило не тільки виявити загальні закономірності зміщення холінергічно-адренергічних взаємовідношень в динаміці розвитку експериментального гіпотиреозу, але й дати їм кількісну оцінку. З цією метою ми використали простий і інформативний метод

кардіоінтервалометрії. Електрокардіограму реєстрували і піддавали математичному аналізу – чотири рази – у вихідному стані, а також на 5-ту, 10-ту і 14-ту доби годування мерказолілом. Результати аналізу представлені в табл. 3.1 і на рис. 3.1.

Таблиця 3.1

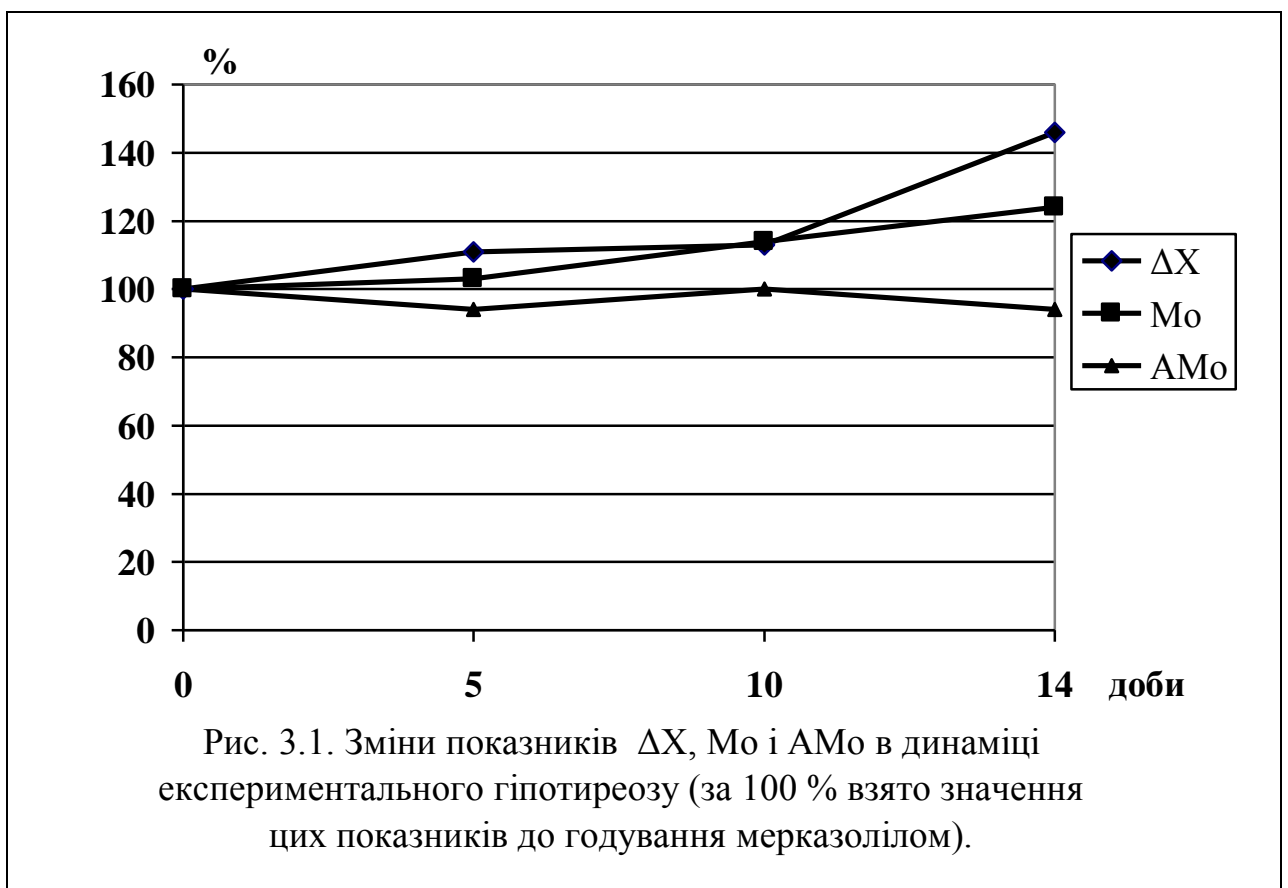
Результати математичного аналізу серцевого ритму у щурів з експериментальним мерказоліловим гіпотиреозом ($M \pm m$)

Етап досліджу (n = 9)	Частота скорочень серця, уд./хв	Тривалість R-R, мс	ΔX , мс	M_0 , мс	AM_0 , %
До викликання гіпотиреозу	544 \pm 6	110,3 \pm 1,2	9,0 \pm 0,9	109,6 \pm 1,4	41,7 \pm 2,2
Гіпотиреоз: 5-та доба	523 \pm 6 $P_1 < 0,05$	114,8 \pm 1,4 $P_1 < 0,05$	10,0 \pm 0,8 $P_1 > 0,25$	113,3 \pm 1,6 $P_1 > 0,05$	39,4 \pm 1,6 $P_1 > 0,25$
10-та доба	481 \pm 7 $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,001$	124,9 \pm 1,8 $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,001$	10,2 \pm 0,8 $P_1 > 0,25$ $P_2 > 0,5$	124,4 \pm 1,9 $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,001$	41,6 \pm 2,6 $P_1 > 0,5$ $P_2 > 0,5$
14-та доба	436 \pm 4 $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,001$	137,7 \pm 1,5 $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,001$	13,1 \pm 0,7 $P_1 < 0,01$ $P_2 < 0,02$	136,4 \pm 1,5 $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,001$	39,1 \pm 2,6 $P_1 > 0,25$ $P_2 > 0,5$

Примітки:

1. P_1 – достовірність різниці, порівняно з показниками до годування мерказолілом.
2. P_2 – достовірність різниці, порівняно з попереднім етапом дослідження.

Виявилося, що насичення організму статевонезрілих щурів мерказолілом протягом 14 діб викликає неухильне і статистично достовірне зменшення частоти серцевого ритму. У вихідному стані, тобто до годування мерказолілом, середня частота складала (544 ± 6) уд./хв. Частота ритму в окремих особин коливалася в досить вузькому діапазоні – від 515 до 565 уд./хв, що вказувало на однорідність взятої для дослідження групи статевонезрілих тварин. Уже на 5-ту добу годування мерказолілом частота серцевого ритму зменшилася. В абсолютних цифрах це зменшення не було сильно вираженим (на 3,86 %), але при статистичному аналізі виявилося достовірним ($P < 0,05$). Індивідуальний розмах частоти ритму став майже вдвоє більшим (489-560 уд./хв), що пов'язано з нерівномірним розвитком брадикардії в окремих тварин.



Більш помітне сповільнення ритму сталося між 5-тою і 10-тою добами експерименту – на 11,58 %, порівняно з вихідною частотою ($P < 0,001$). На

14-ту добу ритм сповільнився до (436 ± 4) уд./хв, тобто на 19,85 %, порівняно з вихідним станом. Сповільнення ритму між 10-тою і 14-тою добами було рівномірним. Крайні межі індивідуальних коливань в динаміці експериментального гіпотиреозу майже не змінювалися (442-503 уд./хв – на 10-ту добу, 410-455 уд./хв – на 14-ту добу). Глибина гіпотиреозу, якщо оцінювати її за частотою ритму, свідчила про те, що добова доза препарату і термін годування були вибрані правильно.

Тривалість інтервалу R-R змінювалася, звичайно, паралельно із зміною частоти ритму. У вихідному стані вона коливалася в межах 106,2-116,4 мс і складала в середньому $(110,3 \pm 1,2)$ мс. На 5-ту добу гіпотиреозу вона зросла на 4,08 % ($P < 0,05$), на 10-ту добу – на 13,24 % ($P < 0,001$), на 14-ту добу – на 24,84 % ($P < 0,001$), порівняно з вихідним показником. Зростання тривалості інтервалу R-R між 10-тою і 14-тою добами експерименту було таким самим рівномірним, як і сповільнення ритму. Діапазон індивідуальних коливань дещо зріс (131,8-146,4 мс), що зумовлено розвитком гіпотиреозу.

Аналіз змін частоти серцевого ритму в процесі годування тварин мерказолілом засвідчив закономірний розвиток синусової брадикардії в усіх піддослідних тварин. Наступним нашим завданням було з'ясувати, яку роль у її виникненні відіграють зрушення інтенсивності холінергічно-адренергічних регуляторних впливів на синоатріальний вузол, і кількісно оцінити величину цих зрушень за такими показниками, як ΔX , M_o і $A M_o$.

Показник варіаційного розмаху ΔX характеризує надійність і адаптаційні можливості функціонування системи “синоатріальний вузол – блукаючий нерв”. Зміни величини цього показника можуть свідчити, з одного боку, про коливання тону центрального апарату еферентної холінергічної іннервації серця, закладеного в довгастому мозку, а з другого – про можливість реалізації цих коливань на рівні пейсмейкерних клітин синоатріального вузла. Отже, в цілому за показником ΔX можна оцінити ефективність холінергічних впливів на серцевий ритм.

Збільшення тонуся ядер блукаючих нервів призводить до перемикання генерації імпульсів із справжніх пейсмейкерів синоатріального вузла на латентні. Вони менш чутливі до ацетилхоліну і продукують імпульси з меншою частотою. При зменшенні парасимпатичного тонуся відбувається зворотний процес – перемикання генерації імпульсів на справжні пейсмейкери з вищою здатністю до автоматизму. Ці безперервні перемикання, які носять пристосовний характер, зумовлюють неоднакову тривалість інтервалів R-R від удару до удару. Навіть при однаковій частоті ритму варіаційний розмах між найменшою і найбільшою тривалістю R-R може істотно відрізнятись. Прийнято вважати, що адаптаційні можливості системи “синаотріальний вузол – блукаючий нерв” (тобто автономного контура регуляції серцевого ритму за Р.М. Баєвським) тим потужніші, чим більший показник ΔX . І навпаки, звуження діапазону коливань інтервалів R-R розглядають як обмеження пристосовних резервів серця.

У тварин з гіпотиреозом показник варіаційного розмаху ΔX поступово зростає. У вихідному стані він становив в середньому $(9,0 \pm 0,9)$ мс з розкидом індивідуальних варіант від 6 до 16 мс. Величина розмаху ΔX у нормі вказує на те, що пристосовні механізми у здорових статевонезрілих щурів уже добре розвинуті.

На 5-ту добу гіпотиреозу варіаційний розмах збільшився на 11,11 %, але це збільшення не було достовірним ($P > 0,25$). На 10-ту добу показник ΔX залишився практично без змін. Збільшення його, порівняно з вихідною величиною, складало всього 13,33 % ($P > 0,25$). В усіх обстежених тварин величина варіаційного розмаху була дуже близькою.

Лише на 14-ту добу гіпотиреозу варіаційний розмах достовірно зріс. Він знаходився в межах 10-16 мс і становив в середньому $(13,1 \pm 0,7)$ мс. Ця величина перевищувала вихідну на 45,56 % ($P < 0,01$).

Виявлене нами збільшення ΔX в кінці експерименту пов'язане, найімовірніше, з загальним сповільненням ритму. Водночас відсутність змін цього показника на ранніх етапах гіпотиреозу ще раз підкреслює той факт,

що у здорових тварин резерв холінергічних регуляторних впливів на серце надзвичайно великий. З поглибленням гіпотиреоїдного стану, коли зменшується потреба в енергозабезпеченні і знижується обмін речовин, цей потужний резерв залишається високим.

Як показав аналіз показника M_0 , гіпотиреоїдне серце поступово звільнюється від адренергічних впливів. У вихідному стані (до годування мерказолілом) M_0 визначав інтервал R-R тривалістю $(109,6 \pm 1,4)$ мс. Індивідуальні коливання M_0 були обмежені величинами 106,0-116,0 мс. На 5-ту добу гіпотиреозу показник M_0 дещо зріс (на 3,38 %). Це зростання поки що не було достовірним ($P > 0,05$), але прослідковувалася чітка тенденція до зміни саме в цьому напрямку. На 10-ту добу M_0 збільшилася на 13,50 %, порівняно з вихідним показником, і це збільшення виявилось істотним ($P < 0,001$). На 14-ту добу відбулося ще помітніше зростання M_0 – на 24,45 %, порівняно з вихідною величиною ($P < 0,001$). Збільшення M_0 паралельно з поглибленням гіпотиреозу свідчить про поступове обмеження адренергічних регуляторних впливів на серцевий ритм. Статистично значущі зміни настають після 5-тої доби експерименту. Вони відзначаються рівномірністю. Зростання M_0 між 5-тою і 10-тою добами, а також між 10-тою і 14-тою добами приблизно однакове і становить коло 10,00 %.

Щоб дати співвідносну оцінку змінам холінергічно-адренергічних взаємовідношень в динаміці гіпотиреозу, варто співставити ступінь змін показника ΔX , за яким судять про вираженість парасимпатичного тону, і показника M_0 , який характеризує адренергічні впливи на серцевий ритм. До 10-тої доби гіпотиреозу зміни обох показників йшли паралельно. На 14-ту добу цей паралелізм втратився. Ступінь збільшення показника ΔX (на 5,56 %) майже вдвоє перевищував ступінь збільшення показника M_0 (на 24,45 %). Звідси виходить, що наростання холінергічних впливів при гіпотиреозі було вдвоє інтенсивнішим, ніж пригнічення адренергічної регуляції.

Отже, при експериментальному гіпотиреозі виникає вегетативний дисбаланс з переважанням холінергічного компонента регуляції, який стає все помітнішим з поглибленням гіпотиреоїдного стану. Цей дисбаланс зумовлений протилежними змінами обидвох відділів вегетативної нервової системи – симпатичного і парасимпатичного. Визначальна роль у цьому зміщенні належить підвищенню вагусного тону, а механізм його може зводитися або до надмірного синтезу парасимпатичного медіатора, або до підвищення чутливості холінорецепторів пейсмейкерних клітин.

На відміну від попередніх показників, АМо при гіпотиреозі майже не змінювалася. До годування мерказолілом відносна кількість інтервалів R-R, які визначали Мо, становила $(41,7 \pm 2,2) \%$. Коливаючись на кілька процентів у той чи інший бік, вона залишалася практично на одному й тому ж рівні протягом 14-добового експерименту. Оскільки АМо відображає активність центрального контура регуляції, який здійснює свої впливи через симпатичні нерви, то незмінність цього показника можна розцінювати як ще один аргумент на користь нашого твердження, що у розвитку вегетативного дисбалансу вирішальне значення мають холінергічні зрушення.

Під час безпосередньої математичної обробки електрокардіограми нами було отримано три показники, які характеризували холінергічно-адренергічні співвідношення в динаміці розвитку гіпотиреозу, – ΔX , Мо і АМо. За цими даними було вираховано ще чотири показники (табл.3.2), які різнобічно характеризують вегетативну регуляцію серця в нормі і патології і часто використовуються в експериментальних дослідженнях і клінічних спостереженнях, а саме: показник вегетативного балансу (ПВБ), вегетативний показник ритму (ВПР), індекс напруження (ІН) і показник адекватності процесів регуляції (ПАПР). Ці показники дозволяють кількісно співставити напруженість холінергічних і адренергічних регуляторних процесів.

Найчастіше з цією метою використовується ПВБ. Відношення АМо/ ΔX перед початком годування мерказолілом складало $5,06 \pm 0,59$ і з поглибленням

Показники вегетативної регуляції синусового ритму у щурів з експериментальним гіпотиреозом ($M \pm m$)

Етап досліджу (n = 9)	ПВБ	ВПР	ІН	ПАПР
До викликання гіпотиреозу	5,06±0,59	1086±91	0,023±0,003	0,38±0,02
Гіпотиреоз: 5-та доба	4,14±0,37 $P_1 > 0,1$	921±59 $P_1 > 0,1$	0,018±0,002 $P_1 > 0,1$	0,35±0,01 $P_1 > 0,1$
10-та доба	4,21±0,33 $P_1 > 0,1$ $P_2 > 0,5$	816±47 $P_1 < 0,02$ $P_2 > 0,1$	0,017±0,001 $P_1 > 0,05$ $P_2 > 0,5$	0,34±0,02 $P_1 > 0,1$ $P_2 > 0,5$
14-та доба	3,06±0,27 $P_1 < 0,01$ $P_2 < 0,02$	572±30 $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,001$	0,011±0,001 $P_1 < 0,002$ $P_2 < 0,002$	0,29±0,02 $P_1 < 0,01$ $P_2 > 0,1$
Примітки:				
1. P_1 – достовірність різниці, порівняно з показниками до годування мерказолілом.				
2. P_2 – достовірність різниці, порівняно з попереднім етапом дослідження.				

гіпотиреозу поступово зменшувалося. Особливо різке зменшення ПВБ сталося між 10-тою і 14-тою добами – на 39,53 %, порівняно з вихідним показником ($P < 0,01$). Ця зміна свідчить про значну перевагу холінергічного компоненту регуляції над адренергічним після двотижневого насичення організму щурів мерказолілом і підтверджує виявлені раніше закономірності.

Ще більш чутливим показником холінергічно-адренергічних взаємовідносин виявився ВПР. Фізіологічна суть його така ж, як і ПVB. Зменшення ВПР свідчить про зрушення вегетативного балансу в бік ваготонії, збільшення – в бік симпатикотонії. У наших дослідах зменшення ВПР почалося з 5-тої доби гіпотиреозу і на 10-ту добу стало достовірним ($P < 0,02$). До 14-тої доби показник продовжував зменшуватися і досяг 52,67 % від вихідного значення ($P < 0,001$).

Судячи з наших даних, ВПР краще демонструє переважання холінергічних процесів при гіпотиреозі, ніж ПVB. По-перше, зміни ВПР стали достовірними на 10-ту добу експерименту, в той час як зміни ПVB – аж на 14-ту. По-друге, ступінь зменшення обидвох показників в кінці експерименту був різним: ПVB зменшився на 39,53 %, ВПР – на 47,33 %.

Зміна величин ВПР сталася виключно за рахунок збільшення величини варіаційного розмаху інтервалів R-R, тобто показника ΔX . Якщо на 14-ту добу ΔX збільшився на 45,56 %, то зменшення АМо становило 6,24 %. Іншими словами, ступінь зміни показника ΔX був у 7,3 раза більшим, ніж зміна показника АМо. Отже, ВПР можна вважати більш точним критерієм вегетативної дисфункції, ніж ПVB.

Зміни ІН в процесі годування тварин мерказолілом засвідчили факт поступового знецінення центральних механізмів регуляції серцевого ритму через адренергічні механізми. На 5-ту добу експерименту величина цього показника зменшилася на 21,74 %, але ця зміна поки що була недостовірною ($P > 0,1$). До 10-тої доби почала прослідковуватися явна тенденція ($P > 0,05$) до обмеження центральних адренергічних впливів. На 14-ту добу ІН різко зменшився (на 52,17 %, $P < 0,002$), що свідчить про поступову втрату центрального контролю серцевого ритму і підпорядкування його периферичному контуру регуляції на рівні системи “блукаючий нерв – синоатріальний вузол”.

Інформативним показником, який характеризує роль симпатичних впливів у функціонуванні синоатріального вузла, вважається ПАПР. В

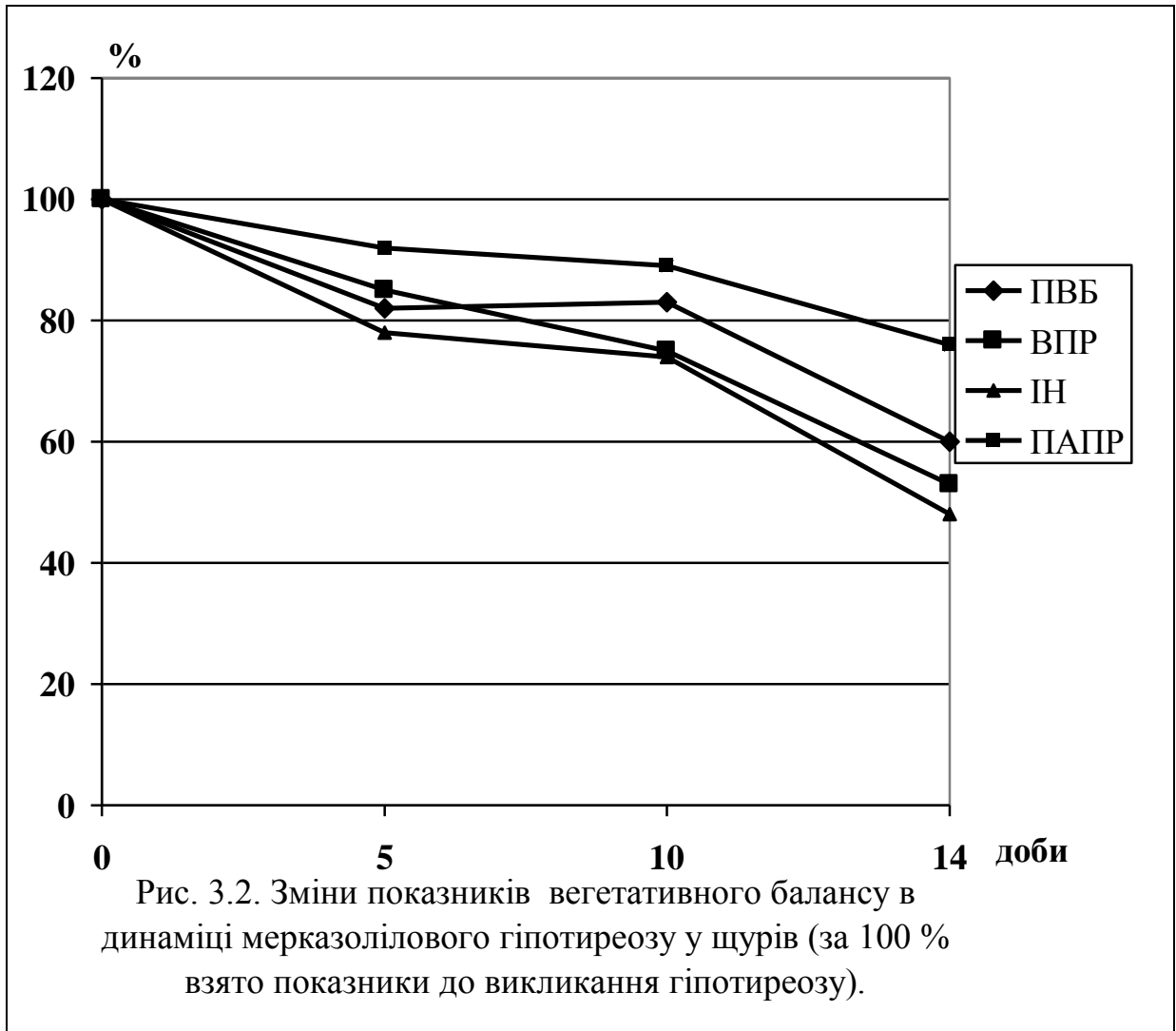
цілому зміни цього показника відбувалися паралельно із змінами показників, розглянутих раніше. Зменшення його до 10-тої доби гіпотиреозу не було достовірним. На 14-ту добу ПАПР зменшився досить істотно – на 23,68 % ($P < 0,01$).

В узагальненому вигляді зміни усіх чотирьох показників демонструє рис. 3.2. Він, по-перше, унаочнює той факт, що всі ці показники в процесі годування мерказолілом змінювалися в одному напрямку і практично паралельно. Проте ступінь зміни їх був різним. Найбільш оперативними критеріями виявилися ВПР і ІН. Вони випереджували два інші показники насамперед у часі. Достовірне зменшення ВПР сталося на 10-ту добу гіпотиреозу, тоді як ПВБ і ПАПР досягли істотного зменшення на 14-ту добу. Зменшення ІН на 10-ту добу також було досить значним і статистично може бути розцінене як виражена тенденція ($P > 0,05$). Друге, що звертає на себе увагу, це значно вищий ступінь змін ВПР і ІН, порівняно з іншими показниками. В кінці експерименту величина ВПР зменшилася вдвоє і складала всього 52,67 % від вихідної ($P < 0,001$). Так само вдвоє зменшився ІН, який на 14-ту добу становив 47,83 % від початкової величини ($P < 0,002$).

Найбільшу стабільність в динаміці гіпотиреозу проявив ПАПР. Зменшення його хоч і досягло статистичної значущості в кінці експерименту ($P < 0,01$), але за абсолютними величинами було досить помірним (на 23,68 %). Переважання змін ВПР над змінами ПАПР – ще один аргумент на користь нашого твердження, що ваготонія при гіпотиреозі формується переважно внаслідок підсилення парасимпатичних впливів, а не обмеження симпатичних.

Наші досліді з математичним аналізом електрокардіограми були проведені на статевонезрілих щурах у віці 1,5-2,0 міс. Оскільки годування мерказолілом продовжувалося тривалий час (два тижні), ми припускали можливість зміни частоти серцевих скорочень в процесі дозрівання щурів. Щоб уникнути цієї похибки, було записано електрокардіограму в серії

контрольних щурів, які перебували в тих самих умовах, що й тварини з



гіпотиреозом. В серію відібрали щурів аналогічного віку, реєстрацію електрокардіограми здійснювали у ті ж терміни – на 1-шу, 5-ту, 10-ту і 14-ту доби. Результати спостереження представлені в таблицях 3.3, 3.4 і на рис. 3.3.

Двотижневе спостереження за групою контрольних тварин показало, що протягом цього часового періоду не сталося статистично достовірних зрушень у частоті ритму, тривалості інтервалів R-R та величині інших кардіометричних показників (ΔX , M_0 , AM_0). Все ж на 14-ту добу можна помітити деяку тенденцію до сповільнення ритму і відповідно до збільшення тривалості інтервалів R-R. Ці дані вказують на те, що до 1,5 місячного віку у щурів ще не завершено формування холінергічно-адренергічного регуляторного балансу. Закладка симпатичної нервової системи в ембріональному періоді відбувається раніше, ніж парасимпатичної. Тому

після народження серце перебуває під переважним адренергічним контролем, що проявляється високою частотою скорочень. Становлення парасимпатичного відділу вегетативної нервової системи надовго затримується, і лише у дорослих тварин встановлюється остаточний холінергічно-адренергічний баланс. Вікове підвищення вагусного тонузу знаходить відображення у сповільненні серцевого ритму, що й було зареєстровано в наших дослідках.

Таблиця 3.3

Результати математичного аналізу серцевого ритму у здорових статевонезрілих тварин в процесі двотижневого спостереження ($M \pm m$)

Етап досліджу (n = 11)	Частота скорочень серця, уд./хв	Тривалість R-R, мс	ΔX , мс	M_0 , мс	AM_0 , %
1-ша доба	544±12	110,9±2,8	10,3±0,8	109,1±2,6	33,4±0,8
5-та доба	538±9 $P_1 > 0,5$	111,8±1,9 $P_1 > 0,5$	10,9±0,7 $P_1 > 0,5$	111,3±1,8 $P_1 > 0,5$	35,7±1,6 $P_1 > 0,1$
10-та доба	551±8 $P_1 > 0,5$ $P_2 > 0,25$	109,2±1,6 $P_1 > 0,5$ $P_2 > 0,25$	9,6±0,8 $P_1 > 0,5$ $P_2 > 0,1$	108,0±1,6 $P_1 > 0,5$ $P_2 > 0,1$	33,6±1,3 $P_1 > 0,5$ $P_2 > 0,25$
14-та доба	529±8 $P_1 > 0,25$ $P_2 > 0,05$	113,6±1,7 $P_1 > 0,25$ $P_2 > 0,05$	10,7±0,8 $P_1 > 0,5$ $P_2 > 0,25$	112,2±1,7 $P_1 > 0,25$ $P_2 > 0,05$	35,2±1,1 $P_1 > 0,1$ $P_2 > 0,25$

Примітки:

1. P_1 – достовірність різниці, порівняно з показниками 1-шої доби дослідження.
2. P_2 – достовірність різниці, порівняно з попереднім етапом дослідження.

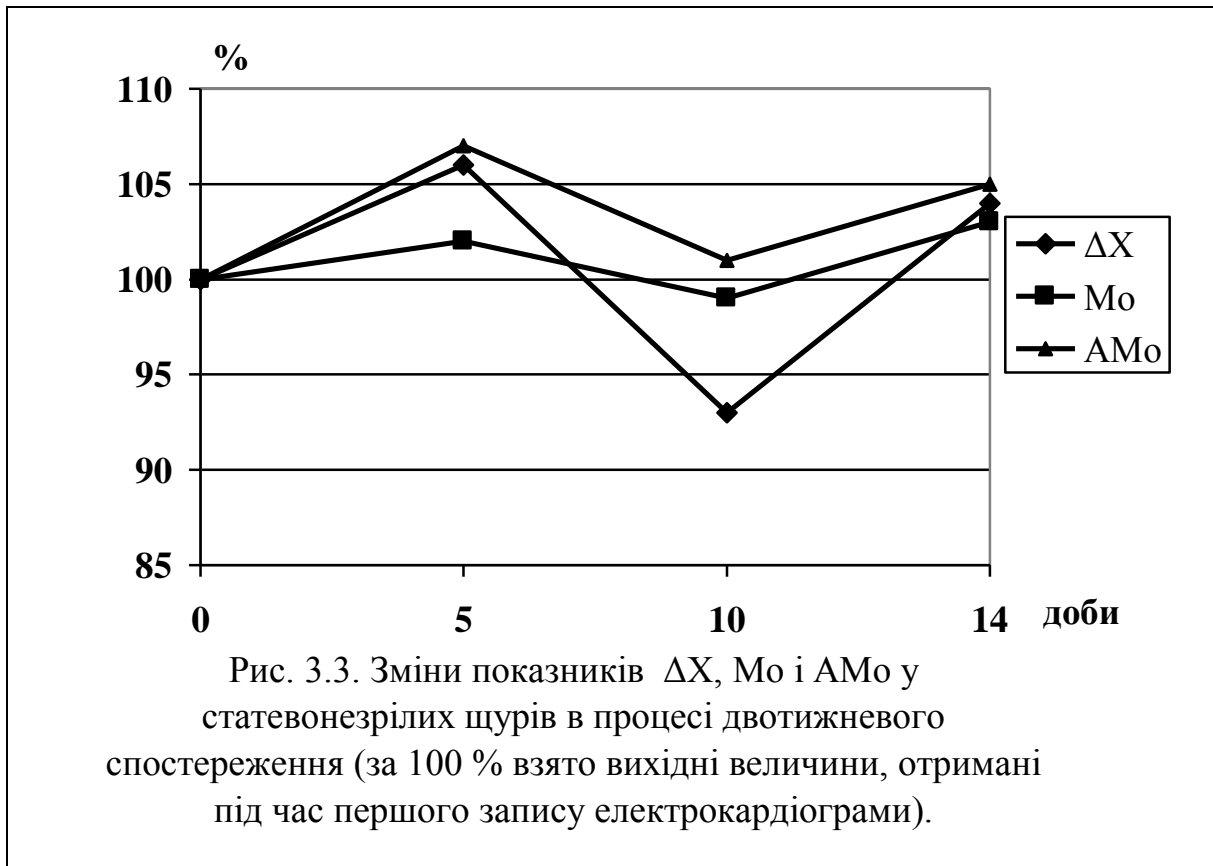
Аналіз показників ПВБ, ВПР, ІН і ПАПР не виявив істотних змін з їх боку протягом 14-добового періоду дослідження. Незначні, статистично

Таблиця 3.4

Зміни показників вегетативного балансу у статевонезрілих щурів протягом двотижневого спостереження ($M \pm m$)

Етапи дослідів (n = 11)	ПВБ	ВПР	ІН	ПАПР
1-ша доба	3,42±0,26	947±72	0,016±0,001	0,31±0,01
5-та доба	3,36±0,19 $P_1 > 0,5$	863±61 $P_1 > 0,25$	0,015±0,001 $P_1 > 0,5$	0,32±0,01 $P_1 > 0,25$
10-та доба	3,81±0,42 $P_1 > 0,25$ $P_2 > 0,25$	1051±105 $P_1 > 0,25$ $P_2 > 0,1$	0,018±0,002 $P_1 > 0,25$ $P_2 > 0,1$	0,31±0,01 $P_1 > 0,5$ $P_2 > 0,5$
14-та доба	3,52±0,34 $P_1 > 0,5$ $P_2 > 0,5$	890±79 $P_1 > 0,5$ $P_2 > 0,1$	0,016±0,001 $P_1 > 0,5$ $P_2 > 0,5$	0,32±0,01 $P_1 > 0,5$ $P_2 > 0,5$
Примітки:				
1. P_1 – достовірність різниці, порівняно з показниками 1-шої доби дослідження.				
2. P_2 – достовірність різниці, порівняно з попереднім етапом дослідження.				

недостовірні коливання їх носили випадковий характер. Знову ж таки найчутливішим індикатором цих природних змін був ВПР, як і в дослідях на гіпотиреоїдних тваринах. Найрезистентнішим залишався ПАПР.



В результаті аналізу наведених вище експериментальних даних можна зробити наступні проміжні висновки:

1. Експериментальний гіпотиреоз характеризується порушенням співвідношення між тонусом симпатичного і парасимпатичного відділів вегетативної нервової системи і зміщенням вегетативного балансу в бік переважання холінергічних впливів.

2. Ваготонія у гіпотиреодних тварин формується внаслідок одночасної і взаємно протилежної зміни тонусу обидвох відділів вегетативної нервової системи: симпатичний тонус зменшується, а парасимпатичний – навпаки, підвищується.

3. Вирішальну роль у перебудові вегетативної регуляції серця при гіпотиреозі відіграє підсилення вагусного тонусу, в той час як зниження симпатичного тонусу має менше значення, про що свідчить зміщення показника ΔX на 45,56 %, а показника Mo – тільки на 24,45 %.

4. Підсилення вагусного тону́су є провідним патогенетичним механізмом розвитку синусової брадикардії при гіпотиреозі.

5. Сповільнення ритму у гіпотиреоїдних тварин є пристосовним регуляторним механізмом, спрямованим на підтримання оптимального режиму функціонування серця в умовах зниження обміну речовин і зменшеної потреби в кисні.

6. Найбільш чутливим узагальнюючим показником зміщення вегетативного балансу при експериментальному гіпотиреозі виявився ВПР, достовірні зміни якого (на 24,86 %, $P < 0,02$) відбулися на 10-ту добу експерименту, раніше від усіх інших показників.

Матеріали даного розділу опубліковані в роботах [69, 74, 107].

РОЗДІЛ 4

РЕАКТИВНІСТЬ СЕРЦЯ ДО ЕНДО- І ЕКЗОГЕННОГО АЦЕТИЛХОЛІНУ У
СТАТЕВОНЕЗРІЛИХ ЩУРІВ З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИМ
ГІПОТИРЕОЗОМ

У попередньому розділі були представлені результати наших досліджень, які засвідчують факт зміщення вегетативного балансу в бік переважання парасимпатичної іннервації при експериментальному гіпотиреозі. На підставі результатів математичного аналізу електрокардіограми було встановлено, що це зміщення стається за рахунок протилежних змін обох ланок вегетативної нервової системи, але головне значення має підсилення вагусних впливів.

Ефективність холінергічного контролю серця залежить, перш за все, від центрального вагусного тону, тобто від функціонального стану ядер блукаючих нервів, закладених у довгастому мозку: дорзального, яке розміщене на дні ромбовидної ямки, подвійного, розташованого більш латерально, і прилеглих нечітко окреслених нейронних скупчень, які також проявляють активність по відношенню до серцевого ритму.

Вирішальну роль в реалізації коливань центрального вагусного тону в фізіологічних і патологічних умовах відіграє рівень функціональної готовності периферичної ланки регуляції серцевого ритму, структурними одиницями якої є синапси між закінченнями холінергічних нервів і міоцитами синоатріального вузла. Парасимпатичні волокна у складі блукаючих нервів досягають інтрамуральних гангліїв серця і в переважній більшості закінчуються на їх нейронах. Звідси починаються постгангліонарні еферентні волокна. Вони об'єднуються з волокнами, що не перериваються в інтрамуральних гангліях, і утворюють моноаксональну термінальну мережу, елементи якої доходять до міоцитів провідної системи і робочого міокарда. Найгустіші сплетення залягають в ділянці синоатріального вузла. Саме через синаптичні контакти з пейсмекерними клітинами цього вузла реалізуються

негативно-хронотропні ефекти блукаючих нервів. Регуляторні холінергічні впливи, які здійснюються через блукаючі нерви, мають домінуюче значення у формуванні синусового ритму в нормі [3, 133], а також під час адаптації до фізичних, емоційних, гормональних і рефлекторних навантажень.

Медіатором у холінергічних нейромускулярних синапсах серця виступає ацетилхолін. Інтенсивність вагусних впливів буде залежати, з одного боку, від кількості ацетилхоліну в синаптосомах пресинаптичних закінчень, яка може бути викинута в синаптичну щілину, а з другого – від специфічної чутливості постсинаптичної мембрани. Виходячи з цих міркувань, ми взяли за мету дослідити у контрольних і гіпотиреоїдних тварин негативно-хронотропні ефекти подразнення блукаючого нерва (тобто ендogenous парасимпатичного медіатора), а також негативно-хронотропні ефекти екзогенного ацетилхоліну. На основі даних, отриманих у дослідах з електростимуляцією блукаючого нерва, можна до деякої міри оцінити запаси медіатора в закінченнях тих холінергічних нервів, які утворюють синаптичні контакти з пейсмекерними клітинами синоатріального вузла. За вираженістю негативно-хронотропних ефектів ацетилхоліну, введеного ззовні, можна скласти уявлення про чутливість пейсмекерних клітин до ацетилхоліну.

4.1. Негативно-хронотропні ефекти подразнення блукаючого нерва

Подразнення дистального відрізка перерізаного правого блукаючого нерва здійснювали струмом напругою 5 і 10 В на протязі 60 с. В межах кожного 10-секундного проміжку часу (тобто 6 разів) визначали максимальну вираженість брадикардії. Цей показник являє собою відношення максимального за тривалістю інтервалу R-R ($R-R_{\text{макс}}$) у кожному 10-секундному проміжку до вихідної тривалості інтервалу R-R ($R-R_{\text{вих}}$). Кількісно оцінювали і співставляли динаміку реакції у контрольних і гіпотиреоїдних тварин.

Результати дослідів на контрольних статевонезрілих тваринах подані в табл. 4.1 і на рис. 4.1. Середня тривалість інтервалу $R-R_{\text{вих}}$ (до подразнення струмом напругою 5 В) дорівнювала $(137,40 \pm 4,24)$ мс при індивідуальних коливаннях від 118 до 158 мс. Ці дані свідчать про те, що уже у вихідному стані індивідуальна частота серцевого ритму коливалася в досить широкому діапазоні, але в цілому вона була вищою за опубліковані нашою лабораторією показники для дорослих щурів на 25,5 % [89].

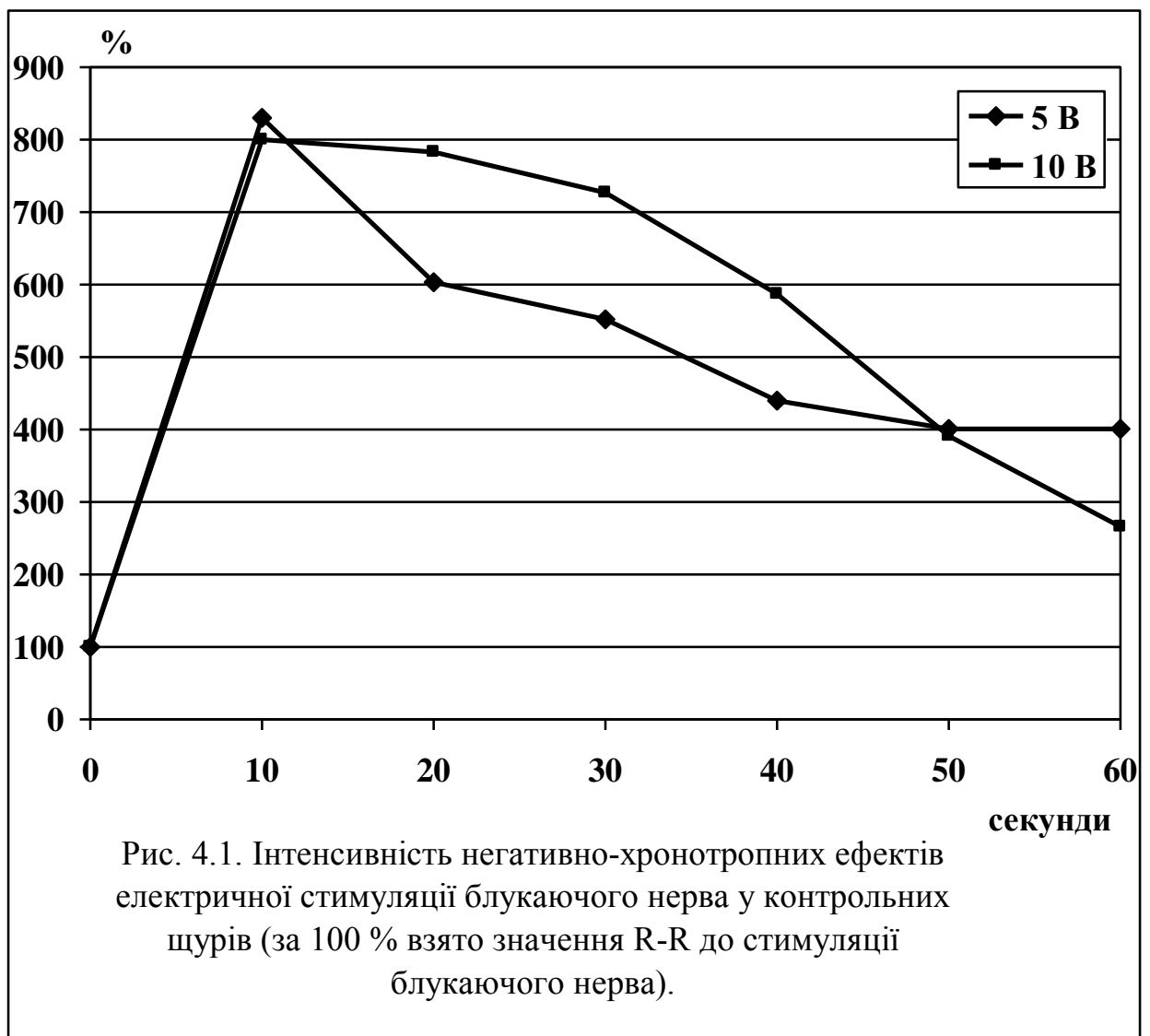
Таблиця 4.1

Негативно-хронотропні ефекти подразнення блукаючого нерва у контрольних щурів ($M \pm m$)

Серія дослідів	$R-R_{\text{вих}}$, мс	$R-R_{\text{макс}} / R-R_{\text{вих}}$					
		10 с	20 с	30 с	40 с	50 с	60 с
5 В (n = 10)	137,40	8,20	6,03	5,52	4,40	4,01	4,01
	$\pm 4,24$	$\pm 0,71$	$\pm 0,78$	$\pm 0,79$	$\pm 0,90$	$\pm 0,65$	$\pm 0,67$
			$P_1 > 0,05$	$P_1 < 0,05$	$P_1 < 0,01$	$P_1 < 0,001$	$P_1 < 0,001$
				$P_2 > 0,5$	$P_2 > 0,25$	$P_2 > 0,5$	$P_2 > 0,5$
10 В (n = 10)	153,60	8,07	7,83	7,27	5,87	3,91	2,66
	$\pm 10,53$	$\pm 1,26$	$\pm 1,13$	$\pm 1,97$	$\pm 1,36$	$\pm 0,74$	$\pm 0,74$
			$P_1 > 0,5$	$P_1 > 0,5$	$P_1 > 0,25$	$P_1 < 0,02$	$P_1 < 0,002$
				$P_2 > 0,5$	$P_2 > 0,5$	$P_2 > 0,1$	$P_2 > 0,1$
Примітки:							
1. P_1 – достовірність різниці, порівняно з першим 10-секундним часовим інтервалом.							
2. P_2 – достовірність різниці, порівняно з попереднім 10-секундним часовим інтервалом.							

Наслідком електричного подразнення блукаючого нерва струмом напругою 5 В була закономірна брадикардія, яка тривала впродовж усіх 60 с.

Відповідно змінювалася тривалість інтервалу R-R. Максимально виражене сповільнення ритму наставало в першому 10-секундному часовому інтервалі – у $(8,20 \pm 0,71)$ раз. Далі інтенсивність брадикардії поступово зменшувалася. Порівняно з першим 10-секундним проміжком часу, на 20-тій секунді вона складала 73,54 %, на 50-тій – 48,90 %. До 60-тої секунди не спостерігалось дальшого зменшення ефектів подразнення нерва. Максимальна тривалість інтервалу R-R залишалася у чотири рази вищою за вихідну.



Загальну характеристику негативно-хронотропних реакцій серця на 60-секундну стимуляцію блукаючого нерва струмом напругою 5 В можна представити таким чином. На початку подразнення відбувається масивне

викидання парасимпатичного медіатора з нервових закінчень у синаптичну щілину. Це й зумовило раптове, стрибкоподібне сповільнення ритму протягом першого 10-секундного інтервалу. Різко виражена брадикардія безпосередньо після нанесення подразнення свідчить про великі запаси ацетилхоліну у пресинаптичних везикулах, про можливість їх одномоментного звільнення у синаптичну щілину і про готовність холінорецепторів до сприйняття ударної дози медіатора. Навіть в умовах потужного гідролітичного розщеплення його ацетилхолінестеразою кількість молекул, які одночасно досягли постсинаптичних мембран кардіоміоцитів атріовентрикулярного вузла, виявилася дуже великою, що й викликало пригнічення генерації імпульсів клітинами водія ритму.

Подальше викидання ацетилхоліну ставало все меншим відповідно до зменшення його запасів у синаптосомах, оскільки швидкість синтезу не могла бути співставною із швидкістю його звільнення і гідролізу. Звертає на себе увагу рівномірність зменшення брадикардії до кінця подразнення, на що вказує відсутність достовірної різниці між двома сусідніми часовими проміжками. Ця рівномірність свідчить про поступову втрату парасимпатичним апаратом здатності передавати імпульси на клітини міокарда. Все ж навіть сильне електричне подразнення не спроможне було повністю виснажити пресинаптичні закінчення. Безперервний синтез медіатора підтримував його кількість на такому рівні, що на 50-60-тій секундах подразнення частота ритму не поверталася до норми, залишаючись вчетверо меншою від вихідних показників ($P < 0,001$).

Динаміка реакцій серця контрольних тварин на подразнення блукаючого нерва струмом напругою 10 В була подібною, але не тотожною попередній. Вихідна тривалість інтервалів R-R перебувала в межах 124-234 мс, середня тривалість складала $(153,60 \pm 10,53)$ мс. Інтенсивність брадикардії протягом першого 10-секундного інтервалу була найвищою $(8,07 \pm 1,26)$ і в числовому виразі приблизно дорівнювала аналогічному показнику при електростимуляції нерва напругою 5 В. При аналізі подальшої динаміки

реакції можна виділити дві характерні її особливості. По-перше, висока інтенсивність брадикардії зберігалася на 20-тій ($7,83 \pm 1,13$) і 30-тій ($7,27 \pm 1,97$) секундах подразнення, тобто зменшилася, порівняно з першим часовим проміжком, всього на 2,97 % ($P > 0,5$) і на 9,91 % ($P > 0,5$). При застосуванні струму напругою 5 В втрата ефективності подразнення складала на 20-тій секунді 26,46 % ($P > 0,05$) і на 30-тій – 32,68 % ($P < 0,05$). Ці дані вказують, зокрема, на те, що існує кількісна межа максимально можливого одномоментного звільнення медіатора з нервових терміналей, оскільки при збільшенні напруги вдвоє інтенсивність брадикардії не зросла. Той факт, що струм напругою 10 В продовжував викидати з синапсом до 30-тої секунди подразнення таку ж кількість медіатора, як і протягом першого 10-секундного інтервалу, свідчить про дуже великі резерви його і можливості швидкої компенсації шляхом прискореного синтезу. І тільки на 40-вій секунді ефекти подразнення стали помітно слабшими (на 27,26 %), хоч ця різниця й не була достовірною ($P > 0,25$).

Другою характерною особливістю реакцій на струм напругою 10 В було різке зменшення ефектів на протязі останнього часового інтервалу. До 60-тої секунди подразнення інтенсивність брадикардії складала $2,66 \pm 0,74$ ($P < 0,002$), в той час як при використанні струму напругою 5 В цей показник дорівнював $4,01 \pm 0,67$ ($P < 0,001$). В обидвох випадках ритм залишався достовірно нижчим від вихідного, але при напрузі 10 В протягом перших 30 с сталося дуже сильне спустошення депо ацетилхоліну, у зв'язку з чим подальша стимуляція стала малоефективною. При напрузі 5 В виснаження запасів ацетилхоліну не було таким різким, і ритм утримувався на значно вищому рівні.

Негативно-хронотропні реакції серця на подразнення блукаючого нерва протягом 60 с можна умовно поділити на три стадії, які добре розмежовані при напрузі 5 В. Перша стадія відповідає першому 10-секундному інтервалу часу і характеризується різко вираженою брадикардією. Друга стадія обмежена наступним 10-секундним інтервалом, протягом якого ступінь брадикардії раптово і різко знижується. Для третьої, найтривалішої стадії, яка

охоплює 20-60-ті секунди подразнення, характерне плавне, поступове зменшення брадикардії.

Зовнішні ефекти подразнення у вигляді трьох послідовних стадій, які закономірно змінюють одна одну, відбивають глибокі зміни у нервових закінченнях. У першій стадії відбувається одночасне звільнення великої кількості медіатора, що й спричинює раптове і різке сповільнення серцевого ритму. Після цього настає таке ж раптове спустошення депо ацетилхоліну, і ефективність подразнення нерва стає нижчою. Нарешті на фоні безперервної стимуляції нерва встановлюється певна динамічна рівновага між синтезом і звільненням ацетилхоліну, і його кількість не опускається нижче від деякого мінімального рівня, через що подальша стимуляція нерва нездатна посилити ступінь брадикардії.

Динаміка реакції при напрузі 10 В відзначалася іншими закономірностями. Стадія вираженої брадикардії затримувалася до 30-тої секунди подразнення, тобто тривалість її була втричі довшою, ніж при напрузі 5 В. Вслід за цим спостерігалось раптове падіння ступеня брадикардії, яке продовжувалося до 60-тої секунди. Отже, при збільшенні напруги з 5 до 10 В реакція набувала іншого вигляду. У її розвитку можна виділити лише дві стадії:

- а) стадію вираженої брадикардії – до 30 с;
- б) стадію різкого зменшення брадикардії – до кінця подразнення.

Різницю в динаміці реакцій ми пояснюємо різним ступенем виснаження депо ацетилхоліну.

Поступове ослаблення негативно-хронотропних ефектів під час тривалої вагусної стимуляції ми розглядаємо як прояв загальної закономірності, яку називають “феноменом вислизання”. Не вдаючись у механізми цього явища, зауважимо лише, що в такий спосіб синоатріальний вузол позбавляється надмірних холінергічних впливів, а частота серцевого ритму не опускається нижче від критичного, гранично допустимого рівня. Тому на 50-60-тій секундах подразнення серцевий ритм не повертається до норми. Ступінь

брадикардії встановлюється на деякому рівні, який забезпечується економним і керованим звільненням медіатора у синаптичну щілину. Серце переходить на інший ритм, оптимальний в умовах інтенсивної вагусної стимуляції. Навіть при застосуванні струму напругою 10 В не вдається повністю витратити резерви ацетилхоліну в пресинаптичних закінченнях і досягти вихідної частоти. Синтез медіатора *de novo* запобігає повній втраті його з пресинаптичних везикул.

Динаміка негативно-хронотропних реакцій серця на подразнення блукаючого нерва у тварин з експериментальним гіпотиреозом в цілому зберігала ті ж закономірності, що й у контрольних щурів, але відрізнялася кількісними характеристиками.

У тварин з 5-добовим гіпотиреозом при напрузі струму 5 В (табл. 4.2 і рис. 4.2) максимально виражена брадикардія також спостерігалася протягом першого 10-секундного інтервалу, але інтенсивність її була на 18,66 % вищою, ніж у контролі. Починаючи з 10-тої секунди подразнення, ступінь брадикардії ставав усе нижчим. Помітне ослаблення брадикардії сталося уже на 20-тій секунді подразнення – на 19,84 % ($P > 0,05$). Надалі спостерігалось неухильне зменшення тривалості $R-R_{\text{макс}}$: на 30-тій секунді вона складала 70,81 % від тривалості $R-R$ в першому 10-секундному інтервалі ($P < 0,05$), на 40-вій – 69,06 % ($P < 0,01$), на 50-тій – 52,62 % ($P < 0,001$), на 60-тій – 44,30 % ($P < 0,001$).

Слід відзначити, що ступінь брадикардії протягом усього періоду подразнення був вищим за аналогічні показники у контрольних щурів, особливо на 40-вій секунді – на 52,73 % ($P = 0,05$). Це підсилення вагусних ефектів ми пояснюємо збільшенням вмісту ацетилхоліну у нервових закінченнях гіпотиреоїдних щурів. Все ж результати, отримані при 5-добовому гіпотиреозі, відносно мало відрізнялися від контролю.

При 10-добовому гіпотиреозі спостерігалася ще помітніша брадикардія у відповідь на подразнення нерва. Максимальна тривалість інтервалу $R-R$ на перших 10 с була майже у 13 разів більшою за $R-R_{\text{вих}}$ і на 56,34 % більшою,

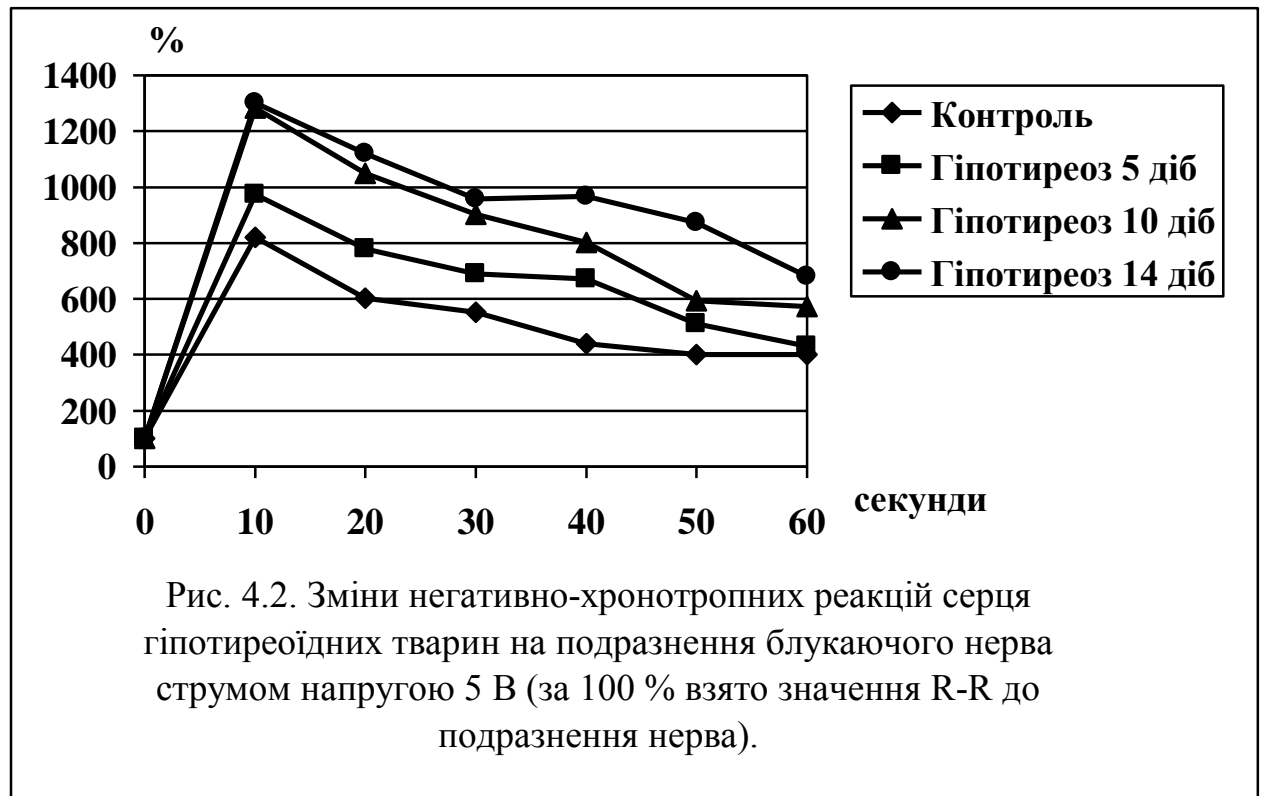
Таблиця 4.2

Інтенсивність брадикардії у статевонезрілих гіпотиреоїдних щурів після подразнення блукаючого нерва струмом напругою 5 В ($M \pm m$)

Серія дослідів	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)	137,40 ±4,24	8,20 ±0,71	6,03 ±0,78 P ₁ >0,05	5,52 ±0,79 P ₁ <0,05 P ₂ >0,5	4,40 ±0,90 P ₁ <0,01 P ₂ >0,25	4,01 ±0,65 P ₁ <0,001 P ₂ >0,5	4,01 ±0,67 P ₁ <0,001 P ₂ >0,5
Гіпотиреоз: 5 діб (n = 10)	149,00 ±9,30	9,73 ±0,71	7,80 ±0,69 P ₁ >0,05 P ₃ >0,1	6,89 ±0,92 P ₁ <0,05 P ₂ >0,25 P ₃ >0,25	6,72 ±0,64 P ₁ <0,01 P ₂ >0,5 P ₃ =0,05	5,12 ±0,75 P ₁ <0,001 P ₂ >0,1 P ₃ >0,25	4,31 ±0,85 P ₁ <0,001 P ₂ >0,25 P ₃ >0,5
10 діб (n = 10)	156,40 ±13,48	12,82 ±1,83 P ₃ <0,05 P ₄ >0,1	10,49 ±2,12 P ₁ >0,25 P ₃ >0,1 P ₄ >0,1	9,03 ±1,69 P ₁ >0,25 P ₂ >0,5 P ₃ >0,05 P ₄ >0,25	8,02 ±1,19 P ₁ >0,25 P ₂ >0,5 P ₃ <0,05 P ₄ >0,25	5,93 ±0,51 P ₁ <0,002 P ₂ >0,1 P ₃ <0,05 P ₄ >0,25	5,72 ±0,76 P ₁ <0,01 P ₂ >0,5 P ₃ <0,05 P ₄ >0,1
14 діб (n = 10)	178,00 ±18,44	13,02 ±2,11 P ₃ <0,05 P ₄ >0,5	11,20 ±1,45 P ₁ >0,1 P ₃ <0,05 P ₄ >0,5	9,57 ±1,99 P ₁ =0,25 P ₂ >0,5 P ₃ >0,05 P ₄ >0,5	9,67 ±2,28 P ₁ >0,25 P ₂ >0,5 P ₃ <0,05 P ₄ >0,5	8,72 ±1,47 P ₁ >0,1 P ₂ >0,5 P ₃ <0,01 P ₄ >0,05	6,81 ±1,19 P ₁ <0,02 P ₂ >0,25 P ₃ >0,05 P ₄ >0,25

Примітки:

1. P₁ – достовірність різниці, порівняно з першим 10-секундним інтервалом часу.
2. P₂ – достовірність різниці, порівняно з попереднім 10-секундним інтервалом.
3. P₃ – достовірність різниці, порівняно з контролем в межах кожного 10-секундного інтервалу.
4. P₄ – достовірність різниці, порівняно з попереднім терміном гіпотиреозу в межах 10-секундного інтервалу.



ніж у контролі ($P < 0,05$). В межах кожного 10-секундного інтервалу ефективність подразнення також була вищою за аналогічний показник контролю: на 30-тій секунді – на 63,59 % ($P > 0,05$), на 40-вій – на 82,27 % ($P < 0,05$), на 50-тій – на 47,88 % ($P < 0,05$), на 60-тій – на 42,64 % ($P < 0,05$).

У тварин з 14-добовим гіпотиреозом реакції на струм напругою 5 В виявилися ще більшими. Ця закономірність зберігалася протягом усього часу подразнення. У кожному 10-секундному інтервалі ступінь брадикардії перевищував аналогічний показник у контрольних тварин: на 10-тій секунді – на 58,78 % ($P < 0,05$), на 20-тій – на 85,74 % ($P < 0,05$), на 30-тій – на 73,37 % ($P > 0,05$), на 40-вій – на 119,77 % ($P < 0,05$), на 50-тій – на 117,46 % ($P < 0,01$), на 60-тій – на 69,83 % ($P > 0,05$). Загальна характеристика реакцій не мала принципових відмінностей від тих реакцій, які спостерігалися у тварин з 5-добовим і 10-добовим гіпотиреозом.

Отже, за результатами дослідів з подразненням блукаючого нерва напругою 5 В можна стверджувати, що з поглибленням гіпотиреозу зростає ефективність вагусних впливів на серцевий ритм. Найбільш імовірно, що

залежність вагусних впливів від глибини гіпотиреозу має в своїй основі нагромадження ацетилхоліну в нервових терміналях, які підходять до синоатріального вузла. Тому навіть на останніх секундах подразнення частота ритму залишається значно нижчою від вихідної, причому чим глибший гіпотиреоз, тим ця різниця ставала помітнішою. У тварин з 5-добовим гіпотиреозом частота ритму в кінці подразнення відрізнялася від вихідної в $(4,31 \pm 0,85)$ рази ($P < 0,001$), на 10-ту добу годування мерказолілом – у $(5,72 \pm 0,76)$ рази ($P < 0,01$), на 14-ту добу гіпотиреозу – у $(6,81 \pm 1,19)$ рази ($P < 0,02$). За нашими даними, ця залежність складає одну з найхарактерніших рис гіпотиреоїдного серця.

Динаміка реакцій серця гіпотиреоїдних тварин на напругу 10 В (табл. 4.3 і рис. 4.3) характеризувалася тими ж закономірностями, що й на напругу 5 В. Величина реакцій змінилася мало. На етапі 5-добового гіпотиреозу інтенсивна брадикардія утримувалася на протязі 30 с. Аж на 40-вій секунді вона стала істотно слабшою ($P < 0,05$), порівняно з першим 10-секундним інтервалом, але в кінці подразнення частота ритму всерівно залишалася майже в п'ять разів нижчою від вихідної ($P < 0,05$) і на 82,71 % нижчою від контрольного показника ($P > 0,05$).

На 10-ту добу годування мерказолілом негативно-хронотропні реакції серця стали ще більш вираженими. Зразу після нанесення подразнення тривалість інтервалу $R-R_{\text{макс}}$ досягла величини $12,47 \pm 2,10$. Виражена брадикардія утримувалася до 30-тої секунди, і тільки після цього наставало суттєве ослаблення брадикардії (як і при 5-добовому гіпотиреозі). Все ж на 60-тій секунді тривалість $R-R_{\text{макс}}$ в $(7,49 \pm 1,19)$ рази перевищувала тривалість $R-R_{\text{вих}}$ ($P < 0,05$) і була на 181,58 % вищою за тривалість $R-R_{\text{макс}}$ у контрольних тварин ($P < 0,01$). Отримані дані підтверджують помічену раніше закономірність, що з поглибленням гіпотиреозу відбувається накопичення ацетилхоліну в нервових закінченнях, що й стало причиною дуже інтенсивної брадикардії у тварин цієї групи.

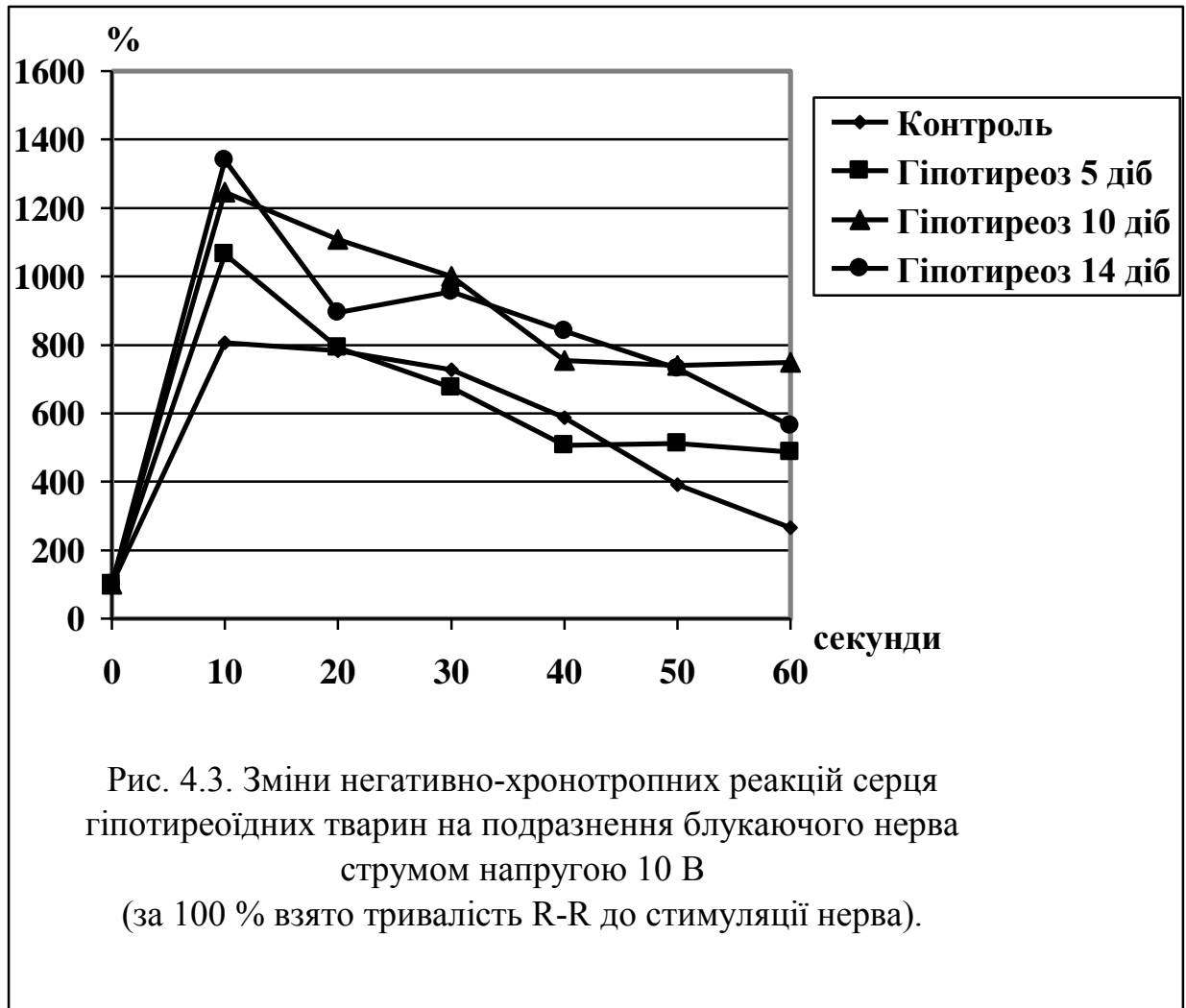
Інтенсивність брадикардії у гіпотиреоїдних щурів після подразнення
блукаючого нерва струмом напругою 10 В ($M \pm m$)

Серія дослідів	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)	153,60 ±10,53	8,07 ±1,26	7,83 ±1,13 P ₁ >0,5	7,27 ±1,97 P ₁ >0,5 P ₂ >0,5	5,87 ±1,36 P ₁ >0,25 P ₂ >0,5	3,91 ±0,74 P ₁ <0,02 P ₂ >0,1	2,66 ±0,74 P ₁ <0,002 P ₂ >0,1
Гіпотиреоз: 5 діб (n = 10)	161,20 ±12,44	10,65 ±0,79	7,92 ±1,02 P ₁ <0,05	6,75 ±0,71 P ₁ >0,1 P ₂ >0,25 P ₃ >0,5	5,06 ±0,59 P ₁ <0,05 P ₂ >0,05 P ₃ >0,5	5,11 ±0,65 P ₁ <0,05 P ₂ >0,5 P ₃ >0,1	4,86 ±0,88 P ₁ <0,05 P ₂ >0,5 P ₃ >0,05
10 діб (n = 10)	165,00 ±15,75	12,47 ±2,10	11,08 ±3,04 P ₁ >0,5	10,00 ±2,35 P ₁ >0,1 P ₂ >0,25 P ₃ >0,25 P ₄ >0,1	7,54 ±0,89 P ₁ <0,05 P ₂ >0,25 P ₃ >0,25 P ₄ <0,05	7,39 ±1,81 P ₁ <0,05 P ₂ >0,5 P ₃ >0,05 P ₄ >0,25	7,49 ±1,19 P ₁ <0,05 P ₂ >0,5 P ₃ <0,01 P ₄ >0,05
14 діб (n = 10)	199,40 ±23,09	13,40 ±1,94	8,95 ±1,46 P ₁ >0,5	9,55 ±1,58 P ₁ >0,25 P ₂ >0,5 P ₃ >0,25 P ₄ >0,5	8,41 ±1,77 P ₁ >0,1 P ₂ >0,5 P ₃ >0,25 P ₄ >0,5	7,31 ±1,35 P ₁ <0,05 P ₂ >0,5 P ₃ <0,05 P ₄ >0,5	5,64 ±1,51 P ₁ <0,02 P ₂ >0,25 P ₃ >0,05 P ₄ >0,25

Примітки:

1. P₁ – достовірність різниці, порівняно з першим 10-секундним інтервалом часу.
2. P₂ – достовірність різниці, порівняно з попереднім 10-секундним інтервалом.
3. P₃ – достовірність різниці, порівняно з контролем в межах кожного 10-секундного інтервалу.
4. P₄ – достовірність різниці, порівняно з попереднім терміном гіпотиреозу в межах 10-секундного інтервалу.

Вагусна брадикардія у тварин з 14-добовим гіпотиреозом мала такий самий характер, як і в попередніх серіях дослідів. Вона утримувалася на високому рівні до 40-вої секунди подразнення, а потім її вираженість почала зменшуватися. В кожному 10-секундному часовому інтервалі вона перевищувала показники контролю, а з 50-тої секунди ця різниця стала достовірною ($P < 0,05$).



Результати дослідів із застосуванням струму напругою 10 В підтвердили наші попередні дані про те, що в умовах гіпотиреозу розвивається вегетативний дисбаланс із зрушенням рівноваги в бік переважання холінергічного компонента регуляції. Враховуючи той факт, що у гіпотиреодних тварин ступінь брадикардії на 60-тій секунді подразнення значно перевищував цей показник у контрольних тварин, можна

стверджувати також, що гіпотиреоїдне серце значною мірою втрачає здатність до вислизання з-під вагусних впливів. Це свідчить про обмеження його адаптаційних можливостей, хоча саме по собі перебування під переважним парасимпатичним контролем забезпечує економну форму серцевої діяльності. Цей факт потребує глибокого і всебічного обговорення з оцінкою позитивної і негативної ролі вагусної гіперактивності при гіпотиреозі.

4.2. Негативно-хронотропні ефекти екзогенного ацетилхоліну

Ефективність хронотропних вагусних впливів на серце залежить, звичайно, не тільки від кількості викинутого в синаптичну щілину медіатора, але й від функціонального стану холінорецепторів, розташованих на мембранах пейсмейкерних клітин. Чутливість холінорецепторів ми оцінювали за інтенсивністю і тривалістю брадикардії. Електрокардіограму реєстрували від моменту введення ацетилхоліну в яремну вену до моменту відновлення вихідної частоти. Результати дослідів представлено в табл. 4.4 і на рис. 4.4.

Внутрішньовенне введення ацетилхоліну контрольним тваринам у вибраній дозі закономірно викликало сповільнення ритму, інтенсивність якого ($R-R_{\text{макс}} / R-R_{\text{вих}}$) коливалася в межах 3,90-11,45, а тривалість – в межах 7,58-18,50 мс. Непостійну тахікардію, яка з'являлася в окремих дослідях після брадикардії, ми не враховували.

У тварин з гіпотиреозом негативно-хронотропні реакції серця на ацетилхолін ставали меншими. Найбільш помітне ослаблення ацетилхолінових ефектів спостерігалось на 5-ту добу гіпотиреозу. Інтенсивність брадикардії у цих тварин зменшилася в середньому на 42,72 % ($P < 0,02$). У тварин з 10-добовим гіпотиреозом ступінь ацетилхолінової брадикардії дещо зріс, порівняно з попереднім етапом дослідження (на 21,03 %), але залишався на 30,67 % нижчим від контролю ($P > 0,05$). На 14-ту добу гіпотиреозу вираженість брадикардії була на 26,47 % нижчою від контролю ($P < 0,05$).

Подібно до змін інтенсивності брадикардії зменшувалася її тривалість. Особливо чітко це проявляється на 5-ту добу гіпотиреозу, коли середня тривалість реакцій складала лише 62,67 % від показника контрольних тварин ($P < 0,02$). У тварин з 10-добовим гіпотиреозом тривалість реакцій дещо зросла і становила 88,24 % від контролю, проте на 14-ту добу годування мерказолілом тривалість реакцій знову зменшилася і становила 86,42 % по відношенню до контрольної величини ($P < 0,01$).

Таблиця 4.4

Негативно-хронотропні реакції серця контрольних і гіпотиреоїдних щурів на введення ацетилхоліну ($M \pm m$)

Серія дослідів	$R-R_{\text{макс}} / R-R_{\text{вих}}$	Тривалість реакції, с
Контроль (n = 11)	7,14±0,89	12,67±1,12
Гіпотиреоз: 5 діб (n = 9)	4,09±0,51 $P_1 < 0,02$	7,94±1,46 $P_1 < 0,02$
10 діб (n = 10)	4,95±0,56 $P_1 > 0,05$ $P_2 > 0,25$	11,18±0,98 $P_1 > 0,25$ $P_2 > 0,05$
14 діб (n = 13)	5,25±0,35 $P_1 < 0,05$ $P_2 > 0,5$	10,95±0,81 $P_1 < 0,01$ $P_2 > 0,5$
Примітки:		
1. P_1 – достовірність різниці, порівняно з контролем.		
2. P_2 – достовірність різниці, порівняно з попереднім етапом дослідження.		

Як видно з наведених даних, гіпотиреоз супроводжувався пригніченням реакційної здатності холінорецепторів пейсмейкерних клітин. Особливо різке ослаблення ацетилхолінової брадикардії спостерігалось після гострого насичення організму щурів мерказолілом протягом п'яти діб. На 10-14-ту доби відбулося деяке відновлення реактивності холінорецепторів, та все ж вираженість брадикардії залишалася нижчою, ніж у контрольних тварин.

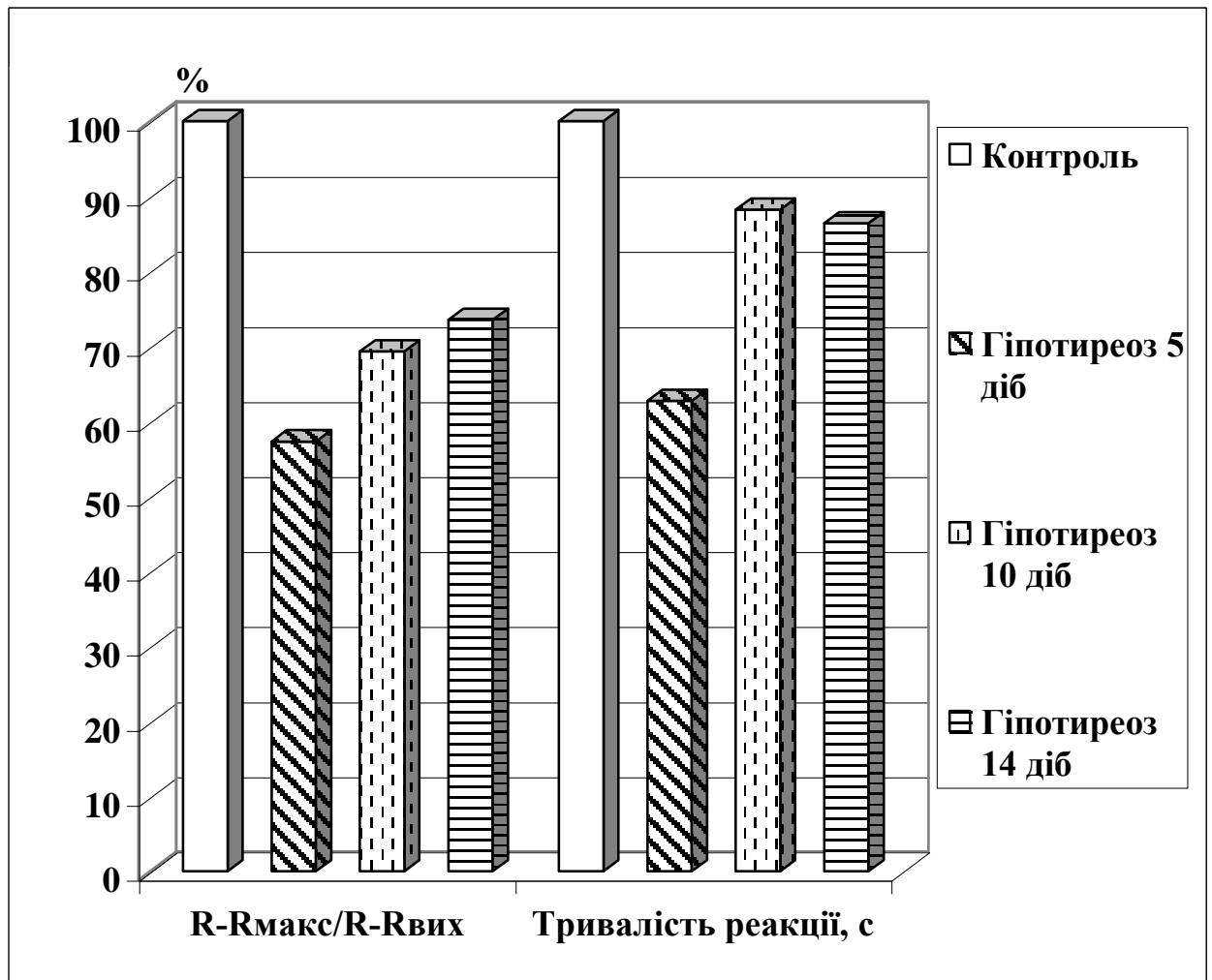


Рис. 4.4. Зміни негативно-хронотропних ефектів екзогенного ацетилхоліну в динаміці експериментального гіпотиреозу (за 100 % взято значення показників у контрольних тварин).

Виявлену нами десенситизацію холінорецепторів щодо медіатора в умовах гіпотиреозу ми розцінюємо як механізм пристосування, спрямований на захист міоцитів провідної системи від дії надмірної кількості ендогенного

ацетилхоліну. Завдяки цьому механізму пейсмеркерні клітини продовжують генерувати імпульси з деякою оптимальною частотою, незважаючи на безперервне бомбардування постсинаптичної мембрани квантами ацетилхоліну. У такий спосіб вдається запобігти критичному сповільненню серцевого ритму в умовах гіпотиреозу і модулювати частоту в межах функціональних потреб організму.

На підставі результатів дослідів, які проаналізовані в даному розділі, можна зробити наступні висновки:

1. В умовах мерказолілового гіпотиреозу посилюються негативно-хронотропні ефекти електричної стимуляції блукаючого нерва, що вказує на збільшення кількості ацетилхоліну, депонованого у везикулах нервових закінчень.

2. Ефективність вагусної імпульсації проявляє залежність від глибини гіпотиреозу: чим більше була пригнічена функція щитовидної залози, тим інтенсивнішою ставала брадикардія у відповідь на стимуляцію блукаючого нерва.

3. Посилення вагусних впливів на серце при гіпотиреозі поєднується з одночасною десенситизацією холінорецепторів пейсмеркерних клітин, що проявляється зниженням їх чутливості до ацетилхоліну, запобігає надмірним впливам медіатора на міюцити водія ритму і протидіє розвитку синусової брадикардії.

Результати власних досліджень автора, які викладено в даному розділі, опубліковано в роботах [71, 76, 77, 79, 108].

РОЗДІЛ 5

ОБМІН АЦЕТИЛХОЛІНУ В МІОКАРДІ СТАТЕВОНЕЗРІЛИХ ЩУРІВ З
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИМ ГІПОТИРЕОЗОМ

Результати математичного аналізу електрокардіограми в динаміці розвитку експериментального гіпотиреозу (див. розділ 3) показали, що гіпофункція щитовидної залози супроводжується переважанням холінергічних впливів на серце над адренергічними. Цей дисбаланс формується в основному за рахунок активації парасимпатичного відділу вегетативної нервової системи. Оскільки вагусній аферентації належить провідна роль в адаптивних зрушеннях серцевого ритму на фізіологічні і патологічні стимули, то це є підставою, щоб розглядати синусову брадикардію, характерну для гіпотиреоїдного серця, як наслідок вагусної гіперактивності.

У дослідах з електричним подразненням блукаючого невра (див. розділ 4) було отримано дані, що ефективність вагусних впливів на серце при гіпотиреозі значно вища, ніж у здорових тварин, причому з поглибленням гіпотиреоїдного стану ця закономірність ставала все більш чіткою. Ми припустили, що це пов'язано з функціональними змінами в ділянках синаптичних контактів між закінченнями холінергічних нервів і міоцитами синоатріального вузла. Оскільки у гіпотиреоїдних тварин чутливість холінорецепторів міоцитарних мембран до парасимпатичного медіатора, за нашими даними, не тільки не стає вищою, але, навпаки, знижується, постсинаптичний механізм не може мати значення у виникненні брадикардії при гіпотиреозі. Більш вірогідно, що в основі її виникнення лежить збільшення робочої кількості ацетилхоліну, який був викинутий в синаптичну щілину і досяг постсинаптичної мембрани. Ця кількість залежить від інтенсивності одночасно протікаючих і збалансованих процесів синтезу і гідролізу медіатора. У зв'язку з цим нами було досліджено вміст ацетилхоліну, активність холінацетилтрансферази і холінестерази в міокарді

передсердь і шлуночків. При аналізі результатів ми враховували, що ацетилхолін у передсердях виконує насамперед медіаторну функцію і дані про його обмін дозволяють скласти уявлення про прямий вплив блукаючих нервів на серцевий ритм. Ацетилхолін шлуночків служить потужним регулятором метаболічних процесів у кардіоміоцитах, підтримує їх трансмембранний потенціал і забезпечує оптимальну (економну) форму функціонування міокарда, опосередковано впливаючи і на стабільність ритму.

5.1. Зміни вмісту ацетилхоліну в міокарді при гіпотиреозі

Вміст і розподіл ацетилхоліну в міокарді передсердь і шлуночків контрольних і гіпотиреоїдних щурів представлено в табл. 5.1 і на рис. 5.1.

Перш за все, звертає на себе увагу нерівномірність розподілу ацетилхоліну в досліджуваних відділах серця. У контрольних тварин передсердя містили ацетилхолін у кількості від 3,96 до 11,32 мкмоль/кг маси міокарда. Ці дані свідчать про досить широкий діапазон коливань вмісту медіатора у статевонезрілих тварин. Крайні величини відрізнялися між собою у 2,86 раза. У міокарді шлуночків середній вміст ацетилхоліну виявився у 1,98 раза нижчим, порівняно з передсердям, при ще більших (у 5,18 раза) індивідуальних коливаннях – від 1,82 до 9,42 мкмоль/кг.

Знайдена нами нерівномірність розподілу парасимпатичного медіатора в передсердях і шлуночках серця в цілому погоджується з даними літератури, але цифрові показники у дорослих тварин значно вищі. У досліджах Л.М.Сас [88], проведених на дорослих щурах, ці величини відрізнялися в 4,2 раза. За даними R.L.Stanley et al. [251], які визначали вміст ацетилхоліну окремо в правому і лівому передсердях і шлуночках, відношення праве передсердя / правий шлуночок складало 7,24, ліве передсердя / лівий шлуночок – 5,25. Менш помітна різниця у вмісті ацетилхоліну між передсердями і шлуночками у статевонезрілих тварин, порівняно з дорослими, свідчить про те, що у щурів 1,5-2,0-місячного віку холінергічна регуляція серця продовжує

перебувати в процесі становлення, яке завершиться після статевого дозрівання.

Таблиця 5.1

Вміст ацетилхоліну в міокарді контрольних і гіпотиреоїдних щурів
($M \pm m$)

Серія дослідів	Вміст ацетилхоліну, мкмоль/кг		АХ _п / АХ _ш
	Передсердя	Шлуночки	
Контроль	8,83±0,68 (11)	4,47±0,41 (21)	1,98
Гіпотиреоз: 5 діб	18,87±2,43 (11) P ₁ <0,001	3,61±0,25 (13) P ₁ >0,1	5,23
10 діб	16,28±2,93 (10) P ₁ <0,02 P ₂ >0,5	4,49±0,44 (14) P ₁ >0,5 P ₂ >0,1	3,63
14 діб	21,69±2,47 (11) P ₁ <0,001 P ₂ >0,1	4,61±0,54 (22) P ₁ >0,5 P ₂ >0,5	4,70
Примітки:			
1. P ₁ – достовірність різниці, порівняно з контролем.			
2. P ₂ – достовірність різниці, порівняно з попереднім етапом дослідження.			
3. В дужках – кількість дослідів.			
4. АХ _п – ацетилхолін передсердь.			
5. АХ _ш – ацетилхолін шлуночків.			

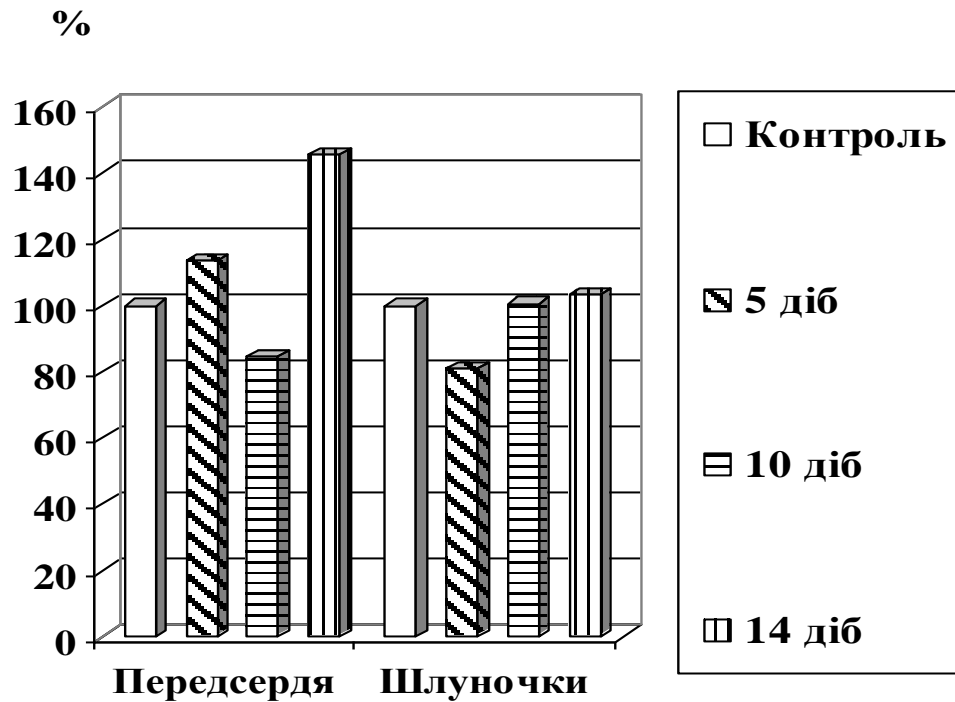


Рис. 5.1. Зміни вмісту ацетилхоліну в міокарді передсердь і шлуночків серця щурів з гіпотиреозом (за 100 % взято значення показників у контрольних тварин).

Закономірне переважання вмісту ацетилхоліну в передсердях відбиває факт густішого залягання холінергічних нервових волокон у цьому відділі серця. Найбільше таких закінчень у правому передсерді, в ділянці синоатріального вузла. Робочий міокард нижче атріо-вентрикулярної борозни іннервується набагато менше, але не позбавлений повністю холінергічних волокон. Зменшення вмісту ацетилхоліну від основи до верхівки серця визначає, з одного боку, зменшення автоматизму в тому ж напрямку, а з другого – специфічні функції ацетилхоліну в діяльності різних відділів серця. У передсердях ацетилхолін є засобом реалізації переважно хронотропних впливів блукаючих нервів на синоатріальний вузол і адаптації серцевого ритму до конкретних потреб. Ацетилхолін в ділянці атріовентрикулярного вузла і верхньої частини пучка Гіса опосередковує дромотропні впливи блукаючих нервів на провідну систему. Ацетилхолін робочого міокарда, який на 90 % утворюється позанейронно, виконує

трофічну роль. Як локальний гормон він забезпечує економний метаболізм у кардіоміоцитах і регулює інотропну функцію міокарда, менше впливаючи на серцевий ритм і проведення нервового збудження.

У передсердях тварин з мерказоліловим гіпотиреозом спостерігалось збільшення вмісту ацетилхоліну. На 5-ту добу гіпотиреозу його кількість зросла, якщо порівняти середні величини, більш ніж вдвоє (на 113,70 %, $P < 0,001$) при індивідуальних коливаннях від 5,50 до 29,36 мкмоль/кг. Отже, індивідуальна варіабельність стала ще більшою, ніж у нормі, крайні величини різнилися між собою у 5,34 раза.

Між 5-тою і 10-тою добами експерименту сталося деяке зменшення кількості ацетилхоліну в передсердях, порівняно з попереднім етапом дослідження – на 13,73 %, але це зменшення не було достовірним ($P > 0,5$). У порівнянні з контролем вміст медіатора залишився достовірно вищим – на 84,37 % ($P < 0,02$) при досить значному розмахові варіант (у 4,61 раза).

У тварин з 14-добовим гіпотиреозом збільшення вмісту ацетилхоліну в міокарді передсердь стало ще помітнішим. При коливаннях в межах 12,17-37,75 мкмоль/кг середній рівень його зріс на 33,23 %, порівняно з 10-добовим етапом дослідження, і на 145,64 %, порівняно з контролем ($P < 0,001$).

Вміст ацетилхоліну в шлуночках не виявляв залежності від функціонального стану щитовидної залози. На 5-ту добу експерименту кількість медіатора в середньому навіть дещо зменшилася, порівняно з контролем (на 19,24 %), і знаходилася в межах 1,98-4,57 мкмоль/кг. Відмінність між вмістом ацетилхоліну в передсердях і шлуночках стала дуже значною (в середньому – у 5,23 раза).

На 10-ту добу кількість ацетилхоліну в шлуночках знову збільшилася і досягла величини контролю ($P > 0,5$) при більшому, ніж у контролі, розмахові індивідуальних показників (у 3,61 раза). Співвідношення між ацетилхоліном передсердь і шлуночків стало дорівнювати 3,63.

На 14-ту добу гіпотиреозу спостерігалось деяке зростання вмісту ацетилхоліну, порівняно з контролем, але воно не досягло значення достовірності. Індивідуальні коливання склали 1,43-10,68 мкмоль/кг, крайні величини відрізнялися між собою дуже сильно – у 7,47 разів. Відношення між ацетилхоліном передсердь і шлуночків становило 4,70.

Наведені вище результати виявили деякі закономірності, характерні для гіпотиреоїдного серця. По-перше, зниження функції щитовидної залози позначилося тільки на вмісті ацетилхоліну в передсердях. В рамках двотижневого дослідження ми не спостерігали паралельних змін у передсердях і шлуночках. Якщо у передсердях на 14-ту добу гіпотиреозу вміст ацетилхоліну зріс майже у 2,46 разів, то у шлуночках він залишився без змін. Отже, в умовах дефіциту тиреоїдних гормонів піддається модуляції переважно обмін медіаторного (нейронального) ацетилхоліну, який синтезується в закінченнях холінергічних нервів, акумулюється в пресинаптичних везикулах, а потім квантами звільнюється у синаптичну щілину під дією стимулів, які надходять через блукаючі нерви. Нагромадження “везикулярного” ацетилхоліну можна вважати головним патогенетичним механізмом підсилення хронотропних впливів блукаючих нервів і розвитку синусової брадикардії при гіпотиреозі.

Інша картина спостерігалася з боку ацетилхоліну шлуночків. З літератури відомо, що нижче від атріо-вентрикулярної борозни холінергічних закінчень зовсім мало і що основна кількість (90 %) ацетилхоліну, який виявляється в міокарді шлуночків, має позанейронне походження. В наших дослідженнях цей пул ацетилхоліну не змінювався в процесі розвитку гіпотиреозу. Дефіцит тиреоїдних гормонів не позначився на швидкості його синтезу. Отже, судячи з цих даних, іотропна функція робочого міокарда в умовах гіпотиреозу мало залежить від холінергічної регуляції.

Звертає на себе увагу і такий факт. На 5-ту добу гіпотиреозу вміст ацетилхоліну в передсердях достовірно збільшився. В той самий час з боку ацетилхоліну шлуночків спостерігалось навіть деяке зменшення, порівняно з

контролем. Ці протилежні тенденції є додатковим підтвердженням нашого припущення, що переважно медіаторний ацетилхолін передсердь (нейронального походження) і переважно немедіаторний ацетилхолін шлуночків (позанейронного походження) проявляють неоднакову залежність від дефіциту тиреоїдних гормонів. Більш характерними для гіпотиреозу є зміни хронотропних ефектів блукаючих нервів, а не впливи його на інотропізм робочого міокарда.

Накопичення ацетилхоліну в передсердях при незмінній кількості його в шлуночках збільшує природний градієнт концентрацій і сприяє нестабільності трансмембранних потенціалів кардіоміоцитів провідної системи. У поєднанні з структурною дезорганізацією їх це стає вагомим механізмом появи аритмій серця у вигляді екстрасистолій і блокад.

Різниця у вмісті ацетилхоліну між передсердями і шлуночками була особливо помітною на 5-ту добу гіпотиреозу, тобто під час гострого навантаження організму мерказолілом, коли раптово настає пригнічення функції щитовидної залози і не встигають ввімкнутися механізми пристосування. Плавне зростання вмісту ацетилхоліну між 5-тою і 14-тою добами гіпотиреозу (в передсердях – достовірне, у шлуночках – недостовірне) свідчить про те, що холінергічні процеси в ці періоди стали більш контрольованими, а перебудова їх набула хоч і неухильного, але поступового характеру.

5.2. Зміни активності холінацетилтрансферази в міокарді при гіпотиреозі

Вище було наведено отримані нами експериментальні дані про зростання вмісту ацетилхоліну в передсердях щурів з гіпотиреозом. Зрозуміло, що надлишок медіатора повинен підтримуватися безперервним синтезом його в холінергічних нейронах. Щоб скласти уявлення про інтенсивність цього процесу, нами було досліджено активність холінацетилтрансферази – основного ферменту, від якого залежить

швидкість ацетилювання холіну. Досліди проведено на контрольних тваринах з 5-, 10- і 14-добовим гіпотиреозом (табл. 5.2 і рис. 5.2).

Виявлено, що активність холінацетилтрансфери в серці статевонезрілих контрольних щурів розподілена в серці так само нерівномірно, як і ацетилхолін. Індивідуальні коливання активності ферменту в передсердях склали 1,11-3,22 ммоль ацетилхоліну, синтезованого тканиною міокарда протягом 1 год в перерахунку на 1 кг маси. Крайні величини відрізнялися між собою в 2,90 рази. У шлуночках активність ферменту перебувала в діапазоні 0,87-2,56 ммоль/(кг·год). Індивідуальні показники активності різнилися в 2,94 рази, що повністю співпадає з показником варіабельності в передсердях.

Статистична обробка даних показала деяке переважання активності ферменту в передсердях, порівняно з шлуночками. Коефіцієнт передсердя / шлуночки дорівнював 1,13. Ця відмінність не така явна, як у розподілі ацетилхоліну, де вона дорівнювала 1,98. В цілому розподіл ферменту і синтезованого ним продукту можна вважати співставним.

Через методичні розбіжності і обмежену кількість повідомлень про активність холінацетилтрансфери в міокарді статевонезрілих щурів ми не маємо можливості всебічно і адекватно порівняти цифрові результати наших експериментів з аналогічними науковими даними, зате можна залучити для порівняння дані про розподіл холінацетилтрансфери між передсердями і шлуночками у дорослих тварин. За даними Л.М.Сас [88], співвідношення між активністю ферменту в передсердях і шлуночках щурів становило 1,8. Найбільшу активність холінацетилтрансфери знаходили в правому передсерді щурів [251] і морських свинок [237] з максимально високим рівнем в ділянці синоатріального вузла. Розподіл холінацетилтрансфери у собак віком 8-16 тижнів був наступним (відділи серця перераховані в напрямку згасання активності): гирло верхньої порожнистої вени, де

Активність холінацетилтрансферази міокарда у контрольних
і гіпотиреоїдних щурів ($M \pm m$)

Серія дослідів	Активність ХАТФ, ммоль/(кг·год)		ХАТФ _п / ХАТФ _ш
	Передсердя	Шлуночки	
Контроль	2,02±0,22 (10)	1,78±0,21 (10)	1,13
Гіпотиреоз: 5 діб	3,65±0,34 (10) $P_1 < 0,001$	2,21±0,27 (10) $P_1 > 0,1$	1,65
10 діб	2,89±0,23 (10) $P_1 < 0,02$ $P_2 > 0,05$	1,90±0,19 (10) $P_1 > 0,5$ $P_2 > 0,25$	1,52
14 діб	7,05±0,80 (10) $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,001$	2,82±0,52 (10) $P_1 > 0,05$ $P_2 > 0,1$	2,50

Примітки:

1. P_1 – достовірність різниці порівняно з контролем.
2. P_2 – достовірність різниці порівняно з попереднім етапом дослідження.
3. В дужках – кількість дослідів.
4. ХАТФ_п – холінацетилтрансфераза передсердь.
5. ХАТФ_ш – холінацетилтрансфераза шлуночків.

локалізований синоатріальний вузол → праве передсердя → ліве передсердя
[104].

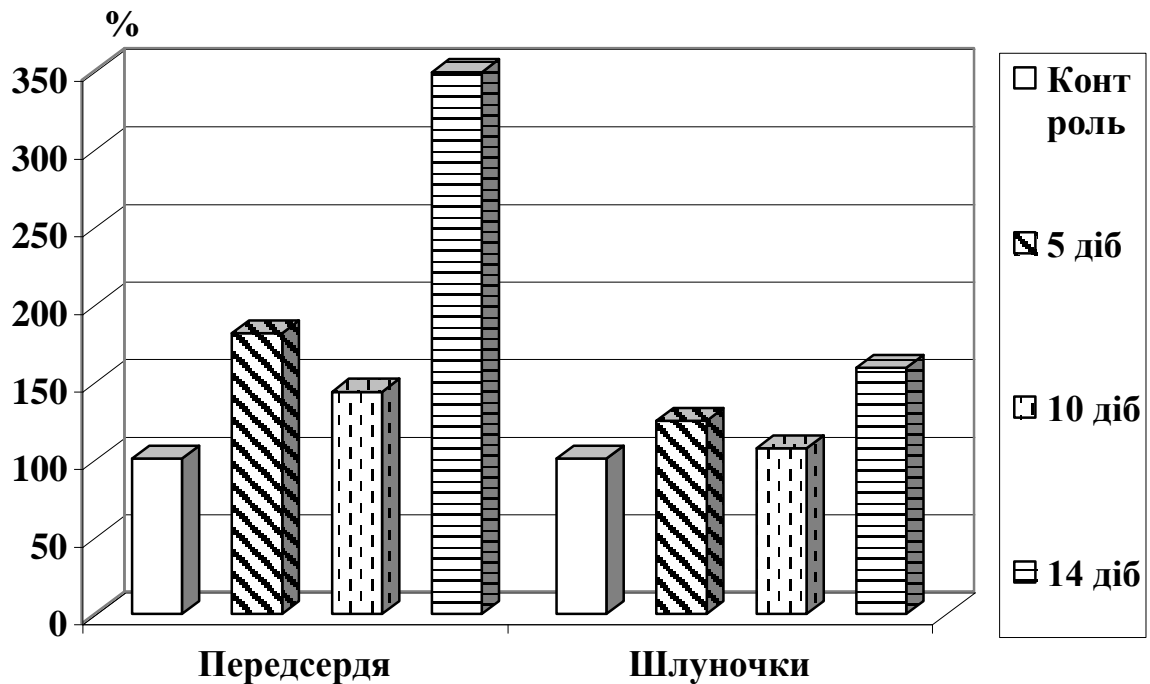


Рис. 5.2. Зміна активності холінацетилтрансферази в міокарді щурів з гіпотиреозом (за 100 % взято значення показників у контрольних тварин).

Порівняльна оцінка активності холінацетилтрансферази у статевонезрілих і дорослих щурів свідчить про те, що у досліджуваний період постнатального розвитку холінергічна система серця щурів остаточно не сформувалася. Якщо у дорослих тварин, за даними Л.М.Сас [89], активність холінацетилтрансферази у передсердях становила $(3,09 \pm 0,67)$ ммоль/(кг·год), а в шлуночках – $(1,75 \pm 0,62)$ ммоль/(кг·год), то у статевонезрілих тварин аналогічні величини дорівнювали $(2,02 \pm 0,22)$ ммоль/(кг·год) і $(1,78 \pm 0,21)$ ммоль/(кг·год). Іншими словами, до настання статевої зрілості інтенсивність синтезу парасимпатичного медіатора в передсердях повинна зрости на 50 %, порівняно з 1,5-2,0-місячним віком, щоб стабілізуватися на рівні дорослих особин.

У тварин з експериментальним гіпотиреозом спостерігалось істотне підвищення активності холінацетилтрансферази у передсердях з тенденцією до підвищення у шлуночках.

На 5-ту добу гіпотиреозу активність ферменту у передсердях зросла на 80,69 %, порівняно з контролем ($P < 0,001$). Крайні показники окремих тварин дорівнювали 2,47-7,36 ммоль/(кг·год), тобто відрізнялися між собою у 2,98 рази, що приблизно відповідає варіабельності у здорових тварин.

На 10-ту добу гіпотиреозу спостерігалось зменшення активності холінацетилтрансферази у передсердях – на 20,82 %, порівняно з 5-добовим етапом дослідження ($P > 0,05$), але всерівно активність її залишалася достовірно вищою за вихідну – на 43,07 % ($P < 0,02$). Індивідуальні показники активності були обмежені цифрами 2,23-4,46 ммоль/(кг·год), крайні величини відрізнялися між собою у 2,00 рази.

Дуже різке підвищення активності холінацетилтрансферази сталося між 10-тою і 14-тою добами годування мерказолілом – на 143,94 %, порівняно з 10-добовим гіпотиреозом ($P < 0,001$), і на 249,01 %, порівняно з контролем ($P < 0,001$). Ця стрибкоподібна зміна активності (після деякого зниження на 10-ту добу) свідчить про втрату механізму саморегуляції холінергічних процесів в передсердях в умовах глибокого пригнічення функції щитовидної залози і вираженої нестачі тиреоїдних гормонів. Активність ферменту в окремих індивідів перебувала в межах 4,67-11,77 ммоль/(кг·год), відношення між крайніми величинами становило 2,52.

У шлуночках, на відміну від передсердь, не відмічалось такого стрімкого зростання активності холінацетилтрансферази в динаміці розвитку гіпотиреозу. У тварин з 5-добовим гіпотиреозом вона підвищилася на 24,16 %, але ця різниця не була достовірною ($P > 0,1$). Індивідуальна варіабельність показників – 1,32-3,76 ммоль/(кг·год) – характеризувалася величиною, близькою до контролю (2,85).

На 10-ту добу експерименту в шлуночках, як і в передсердях, відбувся спад активності ферменту. Середні показники активності у контрольних тварин і тварин з 10-добовим гіпотиреозом практично не відрізнялися.

На 14-ту добу гіпотиреозу активність ферменту в шлуночках знову підвищилася і стала на 58,43 % вищою за показник контрольних тварин ($P > 0,05$). Розмах індивідуальних коливань збільшився до 5,71 при крайніх величинах 1,20-6,85 ммоль/(кг·год).

Отримані результати свідчать про підвищення синтезу ацетилхоліну в холінергічних нейронах передсердь і частково – у шлуночках. Ступінь активації синтезу був далеко не однаковим у цих відділах серця. Якщо у передсердях достовірно підвищення синтезу спостерігалось уже на 5-ту добу експерименту, то в шлуночках на 14-ту добу проявлялася лише тенденція до підвищення.

Асинхронність і неоднаковий ступінь зростання активності холінацетилтрансферази в передсердях і шлуночках привели до збільшення різниці в активності ферменту в міокарді цих відділів серця. Якщо у контрольних тварин коефіцієнт передсердя / шлуночки дорівнював 1,13, то на 5-ту добу гіпотиреозу він збільшився до 1,65, на 10-ту – до 1,52, на 14-ту – до 2,50. Ферментативна гетерогенність міокарда ускладнює здійснення нервової регуляції серцевої діяльності в умовах гіпотиреозу.

Співставляючи вміст і розподіл ацетилхоліну, а також активність холінацетилтрансферази в серці контрольних і гіпотиреоїдних щурів, можна помітити паралелізм в динаміці змін цих показників. В обох випадках показники передсердь перевищували показники шлуночків – як у здорових тварин, та і при гіпотиреозі. З поглибленням гіпотиреозу ця різниця збільшувалася за рахунок активації синтезу ацетилхоліну і збільшення його вмісту в передсердях.

Узагальнивши наведені вище дані, можна вважати, що збільшення вмісту ацетилхоліну в серці гіпотиреоїдних тварин пов'язано з підвищенням активності холінацетилтрансферази. Нагромадження запасів ацетилхоліну в пресинаптичних везикулах дозволяє викинути одночасно велику кількість квантів ацетилхоліну і загальмувати генеруючу здатність пейсмейкерних клітин водія ритму аж до появи синусової брадикардії.

5.3. Зміни активності холінестерази в міокарді щурів з гіпотиреозом

Ще одним фактором, який регулює вміст ацетилхоліну у тканинах, є швидкість його гідролітичного розщеплення за допомогою холінестераз. У попередньому підрозділі було показано, що нагромадження ацетилхоліну у передсердях поєднується з високою активністю холінацетилтрансферази. Нижче будуть наведені дані про зміни холінестеразної активності міокарда при гіпотиреозі і оцінено їх роль у виникненні брадикардії (табл. 5.3 і рис. 5.3).

Результати проведених досліджень ще раз продемонстрували неоднорідність передсердь і шлуночків за їх ферментативними характеристиками. У контрольних тварин міокард передсердь розщеплював ацетилхолін з швидкістю 51,60-101,83 ммоль/год в перерахунку на 1 кг маси. Індивідуальні крайні величини відрізнялися між собою в 1,97 раза. Розщеплююча здатність шлуночків виявилася нижчою, порівняно з передсердями, в 1,58 раза і знаходилася в діапазоні фізіологічних коливань від 14,12 до 80,78 ммоль/(кг·год). Як бачимо, крайні значення активності ферменту в окремих особин відрізнялися між собою значно більше (в 5,72 раза), ніж у передсердях. Іншими словами, холінестеразна активність міокарда шлуночків виявилася менш стабільною.

Розподіл холінестерази між передсердями і шлуночками був аналогічним розподілу ацетилхоліну і холінацетилтрансферази, що відповідає даним літератури, отриманим при дослідженні серця людей, собак, кроликів і щурів [250; 251]. Порівняння абсолютного рівня активності холінестерази у статевонезрілих і дорослих щурів не дозволило зробити однозначні висновки через розбіжність опублікованих даних [1, 89, 250].

У тварин з гіпотиреозом спостерігалось підвищення холінестеразної активності передсердь і шлуночків. Найпомітнішим воно було на 5-ту добу експерименту. Гостре навантаження мерказолілом спричинило підвищення активності холінестерази в передсердях на 71,00 %, порівняно з контролем ($P < 0,001$).

Холінестеразна активність міокарда у контрольних і гіпотиреоїдних щурів
($M \pm m$)

Серія дослідів	Активність ХЕ, ммоль/(кг·год)		ХЕ _п / ХЕ _ш
	Передсердя	Шлуночки	
Контроль	74,96±5,30 (10)	47,33±3,83 (20)	1,58
Гіпотиреоз: 5 діб	128,18±7,46 (10) P ₁ <0,001	97,05±7,53 (20) P ₁ <0,001	1,32
10 діб	115,75±5,49 (10) P ₁ <0,001 P ₂ >0,1	73,62±4,44 (20) P ₁ <0,001 P ₂ <0,01	1,57
14 діб	96,37±9,32 (10) P ₁ >0,05 P ₂ >0,05	68,07±5,79 (19) P ₁ <0,001 P ₂ >0,25	1,42
Примітки:			
<ol style="list-style-type: none"> 1. P₁ – достовірність різниці порівняно з контролем. 2. P₂ – достовірність різниці порівняно з попереднім етапом дослідження. 3. В дужках – кількість дослідів. <p>ХЕ_п / ХЕ_ш – відношення активності холінестерази в передсердях до активності холінестерази у шлуночках.</p>			

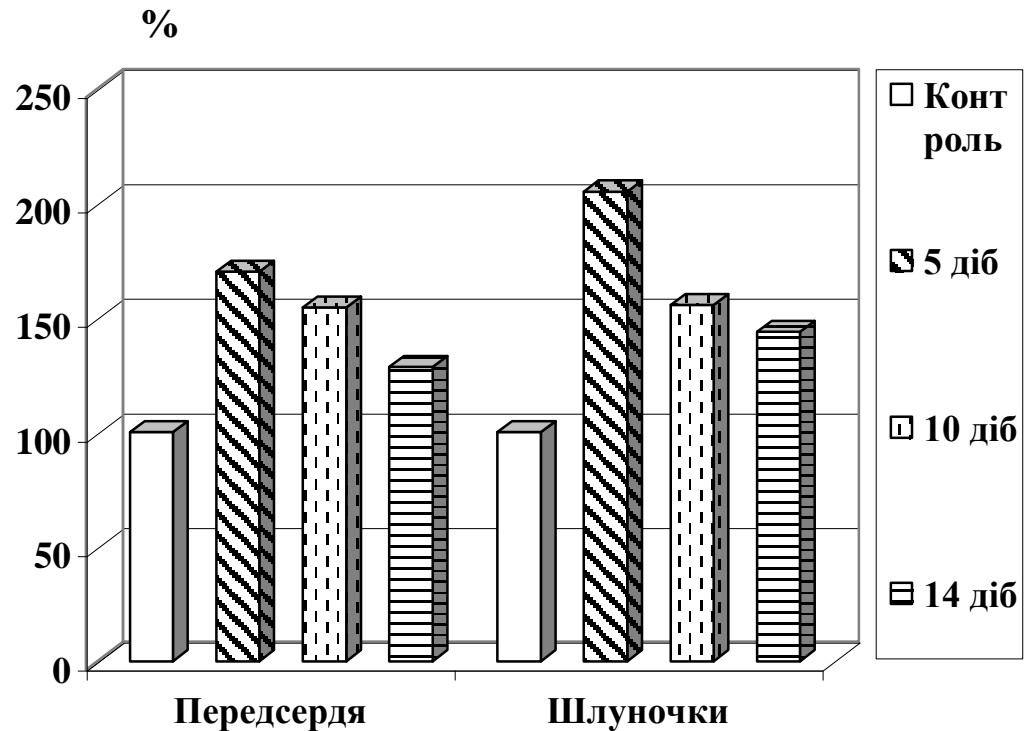


Рис. 5.3. Зміни холінестеразної активності міокарда при експериментальному гіпотиреозі (за 100 % взято показники контрольних щурів).

Індивідуальні величини знаходилися в діапазоні 100,07-161,06 ммоль/(кг·год). Незважаючи на значне підвищення активності ферменту, відношення між крайніми величинами залишилося дуже близьким до нормального.

Після раптового і значного підвищення активності холінестерази передсердь на 5-ту добу далі спостерігалось деяке пригнічення активності на 10-14-ту доби, але всерівно розщеплююча здатність тканини передсердь гіпотиреоїдних щурів залишалася вищою за контрольні величини.

Зокрема, у тварин з 10-добовим гіпотиреозом холінестеразна активність передсердь стала нижчою, порівняно з попереднім станом дослідження, на 9,70 %. Все ж вона перевищувала середню величину контролю на 54,42 % ($P < 0,001$). Розмах індивідуальних значень активності, які знаходилися в межах 101,39-159,80 ммоль/(кг·год), не змінився, порівняно з 5-добовим етапом, і дорівнював 1,58.

До 14-тої доби експерименту, з поглибленням гіпотиреоїдного стану, холінестеразна активність передсердь продовжувала знижуватися до середньої величини ($96,37 \pm 9,32$) ммоль/(кг·год). Це зниження було досить значним і по відношенню до 10-добового етапу (на 16,74 %, $P > 0,05$), і по відношенню до контролю. Активність холінестерази залишалася вищою за показник контролю всього на 28,56 % ($P > 0,05$), що можна розцінювати лише як тенденцію до зростання. Значно зріс показник індивідуального розкиду значень активності. При коливаннях від 65,37 до 161,56 ммоль/(кг·год) він став дорівнювати 2,47, вказуючи на високий ступінь ферментативної неоднорідності міокарда передсердь у гіпотиреоїдних тварин.

Зміни холінестерази у шлуночках відбувалися за тими ж закономірностями. На 5-ту добу спостерігалось різке зростання активності ферменту (на 105,05 %, $P < 0,001$) при значно вищих, ніж у передсердях, індивідуальних коливаннях – від 39,88 до 149,09 ммоль/(кг·год). Розмах крайніх значень становив 3,74, що у півтора раза більше, ніж у контролі.

Незважаючи на дальше насичення організму щурів мерказолілом, активність холінестерази поступово знижувалася. На 10-ту добу гіпотиреозу вона упала на 24,14 % ($P < 0,01$), але перевищувала показник контролю на 55,55 % ($P < 0,001$). Варіабельність індивідуальних величин залишилась близькою до показника тварин з 5-добовим гіпотиреозом (3,45) при коливаннях від 30,16 до 104,14 ммоль/(кг·год).

З 10-тої по 14-ту добу гіпотиреозу гідролізуюча спроможність шлуночків зменшилася ще на 7,54 %, але всерівно була вищою за контроль на 43,82 % ($P < 0,001$). Діапазон індивідуальних величин став ще ширшим – від 26,86 до 106,35 ммоль/(кг·год), а крайні величини відрізнялися в 3,96 раза.

Таким чином, підвищення синтезу ацетилхоліну і збільшення його вмісту в міокарді поєднувалося з активацією його гідролізу. Підвищення активності холінестерази мало пристосовний характер, суть якого полягала в

запобіганні надмірним хроно-, іно- та батмотропним впливам блукаючих нервів на кардіоміоцити.

На підставі аналізу наведених у даному розділі результатів можна зробити такі висновки:

1. У передсердях статевонезрілих тварин з мерказоліловим гіпотиреозом збільшується вміст ацетилхоліну при майже незмінній кількості його у шлуночках.

2. Відсутність паралелізму між змінами ацетилхоліну в передсердях і шлуночках в умовах гіпотиреозу свідчить про неоднакову залежність пулів медіаторного (нейронального) і немедіаторного (позанейронного) ацетилхоліну від функціонального стану щитовидної залози.

3. Підвищення вмісту ацетилхоліну в передсердях зумовлене стимуляцією його синтезу, на що вказує зростання активності холінацетилтрансферази, особливо в гострому (5-добовому) періоді насичення організму мерказолілом.

4. Стимуляція синтезу ацетилхоліну супроводжується одночасним підвищенням його гідролізу в обох відділах серця, показником чого служить зростання холінестеразної активності міокарда.

5. Підвищення активності холінестерази являє собою компенсаторний механізм, який частково нівелює надмірну вагусну імпульсацію на серце гіпотиреоїдних тварин.

6. Стабільність вмісту ацетилхоліну в шлуночках при гіпотиреозі є наслідком збалансованого підвищення інтенсивності його синтезу і гідролізу на відміну від передсердь, де синтез переважав над гідролізом.

7. Збільшення синтезу ацетилхоліну в передсердях зумовлює розвиток синусової брадикардії, незважаючи на активацію холінестерази і десенситизацію холінорецепторів кардіоміоцитів.

8. Нижчий рівень обміну ацетилхоліну в серці статевонезрілих (1,5-2,0-місячних) щурів, порівняно з дорослими, свідчить про незавершеність у них формування холінергічних механізмів регуляції серцевої діяльності.

Матеріали розділу опубліковані в роботах [7, 15, 70, 73, 75, 77, 78, 81].

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ СИНУСОВОЇ БРАДИКАРДІЇ ЗА ДОПОМОГОЮ
ФАРМАКОЛОГІЧНИХ ЗАСОБІВ

Як свідчать результати досліджень, що викладені в попередніх розділах, гіпотиреоз характеризується активацією парасимпатичної ланки регуляції серцевої діяльності і розвитком синусової брадикардії. Встановлено, що при гіпотиреозі в міокарді передсердь збільшується вміст парасимпатичного медіатора ацетилхоліну, і це поєднується з підвищенням активності холінацетилтрансферази і одночасним зростанням холінестеразної активності міокарда. Водночас відомо, що ефективність вагусних впливів на серце залежить і від стану холінорецепторів постсинаптичної мембрани. Оскільки реалізація хронотропних вагусних впливів здійснюється шляхом взаємодії медіатора з М-холінорецепторами пейсмеркерних клітин з подальшою активацією калієвих каналів, ми провели дослідження негативно-хронотропних ефектів подразнення блукаючого нерва на фоні блокади цих мембранних структур.

Популяція М-холінорецепторів серця дуже гетерогенна і включає в себе 5 підтипів, які відрізняються за структурою, локалізацією і функціональними властивостями [50, 56, 85]. Відомо, що в міокарді переважають М₂-холінорецептори, їх збудження забезпечує реалізацію гальмівних ефектів блукаючого нерва [56]. Інші підтипи М-холінорецепторів представлені невеликою кількістю (М₁) або не мають суттєвого значення в реалізації впливів блукаючого нерва (М₃) [278], решта (М₄₋₅) взагалі мало вивчена. У наших дослідах з метою пригнічення вагусних впливів на серце було використано універсальний М-холіноблокатор атропін, селективний М₁-холіноблокатор пірензепін, а також блокатор калієвих каналів глібенкламід.

6.1. Негативно-хронотропні ефекти електростимуляції блукаючого нерва на фоні блокади холінорецепторів атропіном

Атропіну сульфат (“Укрмедпром”, Україна) вводили одноразово внутрішньоочеревинно в дозі 1 мг/кг маси тіла. За допомогою цієї дози досягалася часткова блокада М-холінорецепторів міокарда, що й було нашою метою при підборі дози.

Як видно з табл. 6.1, вихідна частота серцевих скорочень у тварин контрольної групи становила (525±34) уд./хв. У щурів з експериментальним

Таблиця 6.1

Зміни частоти серцевого ритму після внутрішньоочеревинного введення атропіну сульфату (M±m)

Серія дослідів	Частота серцевих скорочень, уд./хв						
	Вихідна	Через 5 хв	Через 10 хв	Через 15 хв	Через 30 хв	Через 45 хв	Через 60 хв
Контроль (n = 8)	525±34	542±31 P ₁ >0,5	537±30 P ₁ >0,5 P ₂ >0,5	539±29 P ₁ >0,5 P ₂ >0,5	538±29 P ₁ >0,5 P ₂ >0,5	531±27 P ₁ >0,5 P ₂ >0,5	549±31 P ₁ >0,5 P ₂ >0,5
Гіпотиреоз 14 діб (n = 7)	425±15	435±13 P ₁ >0,5	437±11 P ₁ >0,5 P ₂ >0,5	433±12 P ₁ >0,5 P ₂ >0,5	428±19 P ₁ >0,5 P ₂ >0,5	433±21 P ₁ >0,5 P ₂ >0,5	441±12 P ₁ >0,25 P ₂ >0,5 P ₃ <0,01
Примітки:							
1. P ₁ – достовірність різниці, порівняно з вихідною частотою.							
2. P ₂ – достовірність різниці, порівняно з попереднім етапом дослідження.							
3. P ₂ – достовірність різниці, порівняно з контролем, в межах кожного етапу дослідження.							

гіпотиреозом вона виявилася нижчою на 19,05 % і складала (425 ± 15) уд./хв ($P < 0,05$). Введення атропіну сульфату викликало поступове прискорення серцевого ритму. У пробних дослідах електрокардіограму реєстрували протягом 2-х год. Було встановлено, що ступінь тахікардії досягає максимуму через 1 год після введення препарату. Протягом наступної години дальшого приросту частоти не спостерігалось. На 60-тій хвилині після ін'єкції атропіну частота серцевих скорочень у контрольних тварин стала вищою на 4,57 %, у тварин з експериментальним гіпотиреозом – на 3,76 %. Ці зміни виявилися недостовірними у щурів обох груп. Почащення частоти серцевих скорочень ми розцінювали як показник обмеження вагусної імпульсації на серце і переважання симпатичних впливів. Разом з тим незначний ступінь тахікардії свідчив про часткову блокаду М-холінорецепторів. Це було передумовою проведення подальших досліджень з подразненням блукаючого нерва. Оскільки максимальний ефект атропіну проявлявся через 1 год після його введення, тварин брали в дослід саме в цей час.

Стимуляція правого блукаючого нерва струмом напругою 5 В (табл. 6.2, рис. 6.1) викликала достовірне зменшення частоти серцевих скорочень у тварин усіх груп. У контрольних тварин найбільш виражена брадикардія спостерігалася на перших 10 с стимуляції. В подальшому інтенсивність її поступово зменшувалася, і до 60-тої секунди вона була вдвічі нижчою, порівняно з першим 10-секундним інтервалом ($P < 0,001$). Ефективність подразнення блукаючого нерва у щурів з експериментальним гіпотиреозом була вищою. Так, протягом першого 10-секундного інтервалу інтенсивність реакції була максимальною і на 58,78 % вищою, порівняно з аналогічним показником контрольних тварин ($P < 0,05$). Інтенсивна брадикардія утримувалася протягом усього періоду подразнення, і лише до 60-тої секунди ступінь її вираженості зменшився на 47,70 % ($P < 0,02$). Отже, ефективність вагусних впливів на серце виявилася вищою при експериментальному гіпотиреозі, що пов'язано з високим базовим рівнем АХ

в пресинаптичних везикулах, а поступове зменшення інтенсивності реакції пояснюється виснаженням запасів медіатора.

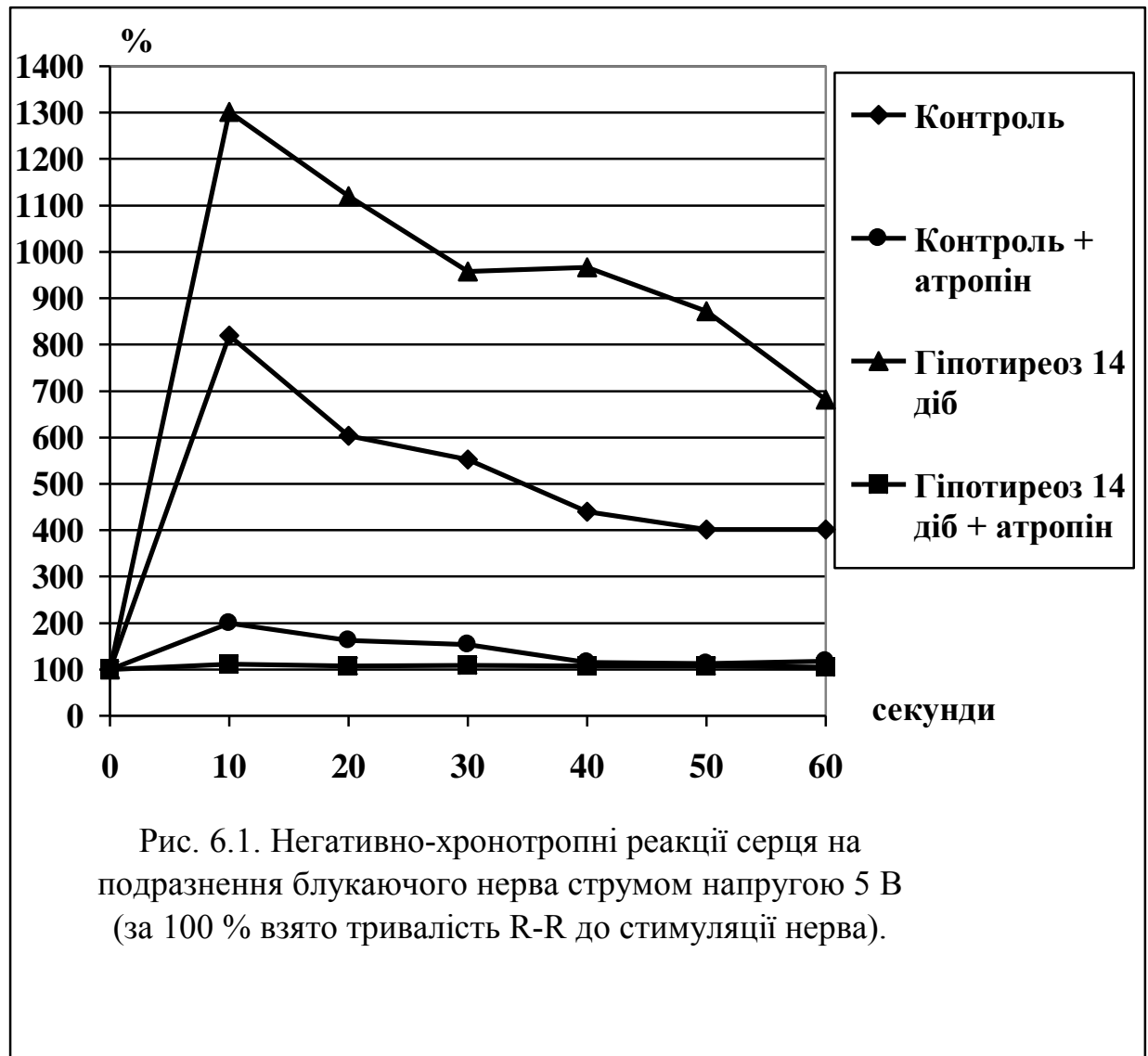
Таблиця 6.2

Інтенсивність негативно-хронотропних ефектів подразнення блукаючого нерва струмом напругою 5 В на фоні попереднього введення атропіну ($M \pm m$)

Серія дослідів	$R-R_{\text{макс}} / R-R_{\text{вих}}$					
	10 с	20 с	30 с	40 с	50 с	60 с
Контроль (n = 10)	8,20 $\pm 0,71$	6,03 $\pm 0,78$ $P_1 > 0,05$	5,52 $\pm 0,79$ $P_1 < 0,05$	4,40 $\pm 0,90$ $P_1 < 0,01$	4,01 $\pm 0,65$ $P_1 < 0,001$	4,01 $\pm 0,67$ $P_1 < 0,001$
Контроль + атропін (n = 8)	2,00 $\pm 0,42$ $P_2 < 0,001$	1,62 $\pm 0,32$ $P_1 > 0,25$ $P_2 < 0,001$	1,53 $\pm 0,31$ $P_1 > 0,25$ $P_2 < 0,001$	1,15 $\pm 0,08$ $P_1 > 0,05$ $P_2 < 0,01$	1,13 $\pm 0,08$ $P_1 > 0,05$ $P_2 < 0,002$	1,17 $\pm 0,05$ $P_1 > 0,05$ $P_2 < 0,002$
Гіпотиреоз 14 діб (n = 10)	13,02 $\pm 2,11$	11,20 $\pm 1,45$ $P_1 > 0,1$	9,57 $\pm 1,99$ $P_1 = 0,25$	9,67 $\pm 2,28$ $P_1 > 0,25$	8,72 $\pm 1,47$ $P_1 > 0,1$	6,81 $\pm 1,19$ $P_1 < 0,02$
Гіпотиреоз 14 діб + атропін (n = 7)	1,11 $\pm 0,03$ $P_2 < 0,001$ $P_3 > 0,05$	1,07 $\pm 0,03$ $P_1 > 0,25$ $P_2 < 0,001$ $P_3 > 0,1$	1,09 $\pm 0,03$ $P_1 > 0,5$ $P_2 < 0,01$ $P_3 > 0,1$	1,07 $\pm 0,03$ $P_1 > 0,25$ $P_2 < 0,01$ $P_3 > 0,25$	1,08 $\pm 0,03$ $P_1 > 0,5$ $P_2 < 0,001$ $P_3 > 0,5$	1,05 $\pm 0,03$ $P_1 > 0,1$ $P_2 < 0,002$ $P_3 > 0,05$

Примітки:

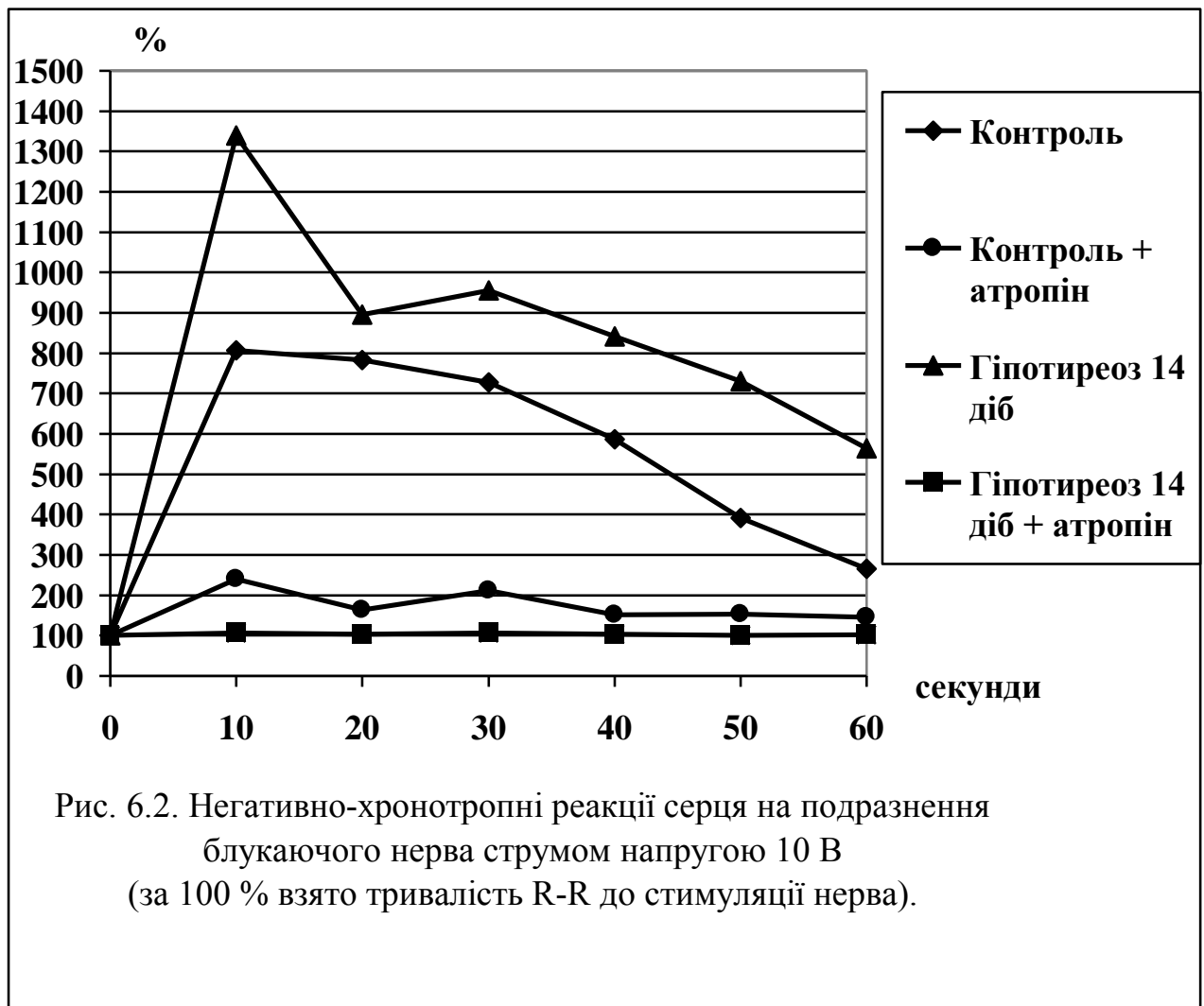
1. P_1 – достовірність різниці, порівняно з першим 10-секундним часовим інтервалом.
2. P_2 – достовірність різниці між атропінізованими і неатропінізованими тваринами.
3. P_3 – достовірність різниці між атропінізованими контрольними і гіпотиреоїдними тваринами.



Одноразова атропінізація викликала суттєве обмеження парасимпатичних впливів на серце. Так, інтенсивність брадикардії у попередньо атропінізованих тварин контрольної групи протягом перших 10 с подразнення виявилася майже в 4 рази нижчою, порівняно з контролем ($P < 0,001$). В процесі подразнення інтенсивність реакції зменшувалася. До 60-тої секунди вона виявилася на 41,50 % нижчою, порівняно з першим 10-секундним інтервалом, і на 70,82 % нижчою, порівняно з аналогічним показником контролю ($P < 0,002$). У тварин з 14-добовим гіпотиреозом спостерігалися аналогічні закономірності. Попередня атропінізація призвела до істотного обмеження реалізації вагусного впливу на серцевий ритм. Інтенсивність реакції протягом перших 10 с подразнення виявилася майже у

13 разів нижчою, порівняно з реакцією не атропінізованих гіпотиреоїдних щурів ($P < 0,001$), і на 44,50 % нижчою, порівняно з попередньо атропінізованими контрольними тваринами. До 60-тої секунди інтенсивність реакції зменшилася і виявилася на 84,58 % нижчою, порівняно із показником контрольних гіпотиреоїдних щурів ($P < 0,002$), і на 10,26 % нижчою, порівняно з попередньо атропінізованими контрольними тваринами.

В серії дослідів із стимуляцією блукаючого нерва напругою 10 В (табл. 6.3, рис. 6.2) описані вище закономірності підтвердилися. Так,



у попередньо атропінізованих контрольних тварин інтенсивність брадикардії на першому 10-секундному інтервалі виявилась на 70,26 % нижчою, порівняно з контролем ($P < 0,01$). У гіпотиреоїдних щурів після попереднього

Таблиця 6.3

Інтенсивність негативно-хронотропних ефектів подразнення блукаючого нерва струмом напругою 10 В на фоні попереднього введення атропіну

($M \pm m$)

Серія дослідів	$R-R_{\text{макс}} / R-R_{\text{вих}}$					
	10 с	20 с	30 с	40 с	50 с	60 с
Контроль (n = 10)	8,07 $\pm 1,26$	7,83 $\pm 1,13$ $P_1 > 0,5$	7,27 $\pm 1,97$ $P_1 > 0,5$	5,87 $\pm 1,36$ $P_1 > 0,25$	3,91 $\pm 0,74$ $P_1 < 0,02$	2,66 $\pm 0,74$ $P_1 < 0,002$
Контроль + атропін (n = 8)	2,40 $\pm 1,01$ $P_2 < 0,01$	1,63 $\pm 0,32$ $P_1 > 0,25$ $P_2 < 0,001$	2,11 $\pm 0,72$ $P_1 > 0,5$ $P_2 < 0,05$	1,51 $\pm 0,27$ $P_1 > 0,25$ $P_2 < 0,02$	1,53 $\pm 0,39$ $P_1 > 0,25$ $P_2 < 0,02$	1,45 $\pm 0,32$ $P_1 > 0,25$ $P_2 > 0,1$
Гіпотиреоз 14 дб (n = 10)	13,40 $\pm 1,94$	8,95 $\pm 1,46$ $P_1 > 0,5$	9,55 $\pm 1,58$ $P_1 > 0,25$	8,41 $\pm 1,77$ $P_1 > 0,1$	7,31 $\pm 1,35$ $P_1 < 0,05$	5,64 $\pm 1,51$ $P_1 < 0,02$
Гіпотиреоз 14 дб + атропін (n = 7)	1,06 $\pm 0,02$ $P_2 < 0,001$ $P_3 > 0,1$	1,03 $\pm 0,02$ $P_1 > 0,25$ $P_2 < 0,001$ $P_3 > 0,1$	1,06 $\pm 0,01$ $P_1 > 0,5$ $P_2 < 0,001$ $P_3 > 0,1$	1,03 $\pm 0,02$ $P_1 > 0,25$ $P_2 < 0,01$ $P_3 > 0,1$	1,00 $\pm 0,02$ $P_1 > 0,05$ $P_2 < 0,002$ $P_3 > 0,1$	1,02 $\pm 0,03$ $P_1 > 0,25$ $P_2 < 0,05$ $P_3 > 0,1$

Примітки:

1. P_1 – достовірність різниці, порівняно з першим 10-секундним часовим інтервалом.
2. P_2 – достовірність різниці між атропінізованими і неатропінізованими тваринами.
3. P_3 – достовірність різниці між атропінізованими контрольними і гіпотиреодними тваринами.

введення атропіну стимуляція блукаючого нерва також спричинила порідшання ритму, проте інтенсивність реакції була невеликою – на 55,83 % нижчою, порівняно з попередньо атропінізованими контрольними тваринами, і майже у 13 раз нижчою у порівнянні з неатропінізованими гіпотиреоїдними щурами ($P < 0,001$). До 60-тої секунди подразнення у попередньо атропінізованих гіпотиреоїдних щурів стимуляція блукаючого нерва ставала все менш ефективною.

Отримані результати свідчать про те, що при гіпотиреозі роль холінергічної регуляції у формуванні серцевого ритму більша, ніж у нормі. У контрольних атропінізованих тварин протягом першого 10-секундного інтервалу негативно-хронотропні ефекти подразнення блукаючого нерва струмом напругою 5 В стали меншими у 4,10 раз, порівняно з неатропінізованими тваринами, а на 60-тій секунді – у 3,43 раз. При аналогічному порівнянні у гіпотиреоїдних тварин ці величини склали 11,73 і 6,49. При подразненні напругою 10 В атропінізація дала зменшення ефектів у контрольних тварин у 3,36 раз на 10-тій секунді і в 1,83 раз – на 60-тій, у гіпотиреоїдних тварин відповідно в 12,64 і 5,53 раз. Отже, при гіпотиреозі вегетативний баланс зсувається в бік переважання парасимпатичної іннервації, що й проявилось більшою ефективністю подразнення блукаючого нерва.

6.2. Негативно-хронотропні ефекти електростимуляції блукаючого нерва на фоні селективної блокади M_1 -холінорецепторів пірензепіном

M_1 -холіноблокатор пірензепін (Гастроцепін[®] “Boehringer Ingelheim”, Іспанія) вводили одноразово внутрішньоочеревинно в дозі 7,5 мг/кг маси тіла [85]. Вибір дози зроблено, виходячи з наступних міркувань. Введення препарату в дозі 5 мг/кг маси тіла суттєво не позначалося на реакціях серця у відповідь на стимуляцію блукаючого нерва. Збільшення дози до 10 мг/кг супроводжувалося відсутністю реакцій у відповідь на подразнення нерва, що пояснюється атропіноподібною дією препарату [56]. Реєстрували частоту

серцевих скорочень у вихідному стані, а також через 5, 10, 15, 30, 45, 60 хв після введення пірензепіну.

Вихідна частота серцевих скорочень у тварин контрольної групи становила (553 ± 9) уд./хв (табл. 6.4). У щурів з експериментальним гіпотиреозом вона виявилася нижчою на 38,16 % ($P < 0,001$). Введення пірензепіну тваринам контрольної групи спричинило статистично недостовірне прискорення серцевого ритму – до 60-тої секунди частота серцевих скорочень збільшилася на 2,53 %, порівняно з вихідною. У тварин з експериментальним гіпотиреозом, навпаки, через 1 год після введення препарату частота серцевих скорочень зменшилася на 18,13 % ($P < 0,002$).

Таблиця 6.4

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

Серія дослідів	Частота серцевих скорочень, уд./хв						
	Вихідна	Через 5 хв	Через 10 хв	Через 15 хв	Через 30 хв	Через 45 хв	Через 60 хв
Контр- роль (n = 9)	553 ± 9	556 ± 10 $P_1 > 0,5$	554 ± 10 $P_1 > 0,5$ $P_2 > 0,5$	554 ± 10 $P_1 > 0,5$ $P_2 > 0,5$	560 ± 10 $P_1 > 0,5$ $P_2 > 0,5$	571 ± 11 $P_1 > 0,1$ $P_2 > 0,25$	567 ± 12 $P_1 > 0,25$ $P_2 > 0,5$
Гіпо- тиреоз 14 діб (n = 8)	342 ± 6	318 ± 8 $P_1 < 0,05$	308 ± 7 $P_1 < 0,01$ $P_2 > 0,25$	301 ± 9 $P_1 < 0,002$ $P_2 > 0,5$	296 ± 10 $P_1 < 0,002$ $P_2 > 0,5$	284 ± 13 $P_1 < 0,001$ $P_2 > 0,25$	280 ± 15 $P_1 < 0,002$ $P_2 > 0,5$
Примітки:							
1. P_1 – достовірність різниці, порівняно з вихідною частотою.							
2. P_2 – достовірність різниці, порівняно з попереднім етапом дослідження.							
3. P_3 – достовірність різниці, порівняно з контролем, в межах кожного етапу дослідження.							

Стимуляція правого блукаючого нерва струмом напругою 5 В (табл. 6.5, рис. 6.3) викликала достовірне зменшення частоти серцевих скорочень у тварин усіх груп.

Введення пірензепіну призвело до обмеження парасимпатичних впливів на серце. Так, у тварин контрольної групи на фоні застосування препарату протягом перших 10 секунд стимуляції інтенсивність брадикардії була майже в два рази нижчою, порівняно з аналогічним показником контрольних тварин ($P < 0,002$). Ця закономірність утримувалася протягом усього періоду подразнення. Зміни виявилися достовірними до 30-тої секунди стимуляції. До кінця подразнення інтенсивність брадикардії у тварин на фоні введення пірензепіну була на 23,53 % нижчою, порівняно з першим 10-секундним інтервалом і на 25,44 % нижчою, порівняно з показником контрольних тварин.

В групі тварин з експериментальним 14-добовим гіпотиреозом відмічалася подібна тенденція. Введення селективного M_1 -холіноблокатора суттєво обмежило вагусні впливи на серце. На протязі перших 10 с інтенсивність реакції у гіпотиреодних тварин на фоні введення пірензепіну виявилася на 80,88 % нижчою, порівняно з гіпотиреодними тваринами, яким не вводили пірензепін ($P < 0,001$), і на 36,32 % нижчою, порівняно з показником контрольних тварин, яким вводили пірензепін. На 20-тій секунді подразнення інтенсивність реакції була нижчою, порівняно з першим 10-секундним інтервалом, на 14,06 %, і на 80,89 % нижчою, порівняно з показником гіпотиреодних тварин ($P < 0,001$). До 30-тої секунди інтенсивність брадикардії виявилася на 80,56 % нижчою, на 40-вій – на 83,25 %, на 50-тій – на 82,22 %, порівняно з гіпотиреодними тваринами. До кінця подразнення інтенсивність брадикардії була на 75,92 % нижчою, порівняно з показником гіпотиреодних тварин.

Звертає на себе увагу непропорційність змін у групі контрольних і гіпотиреодних тварин. Так, протягом першого 10-секундного інтервалу

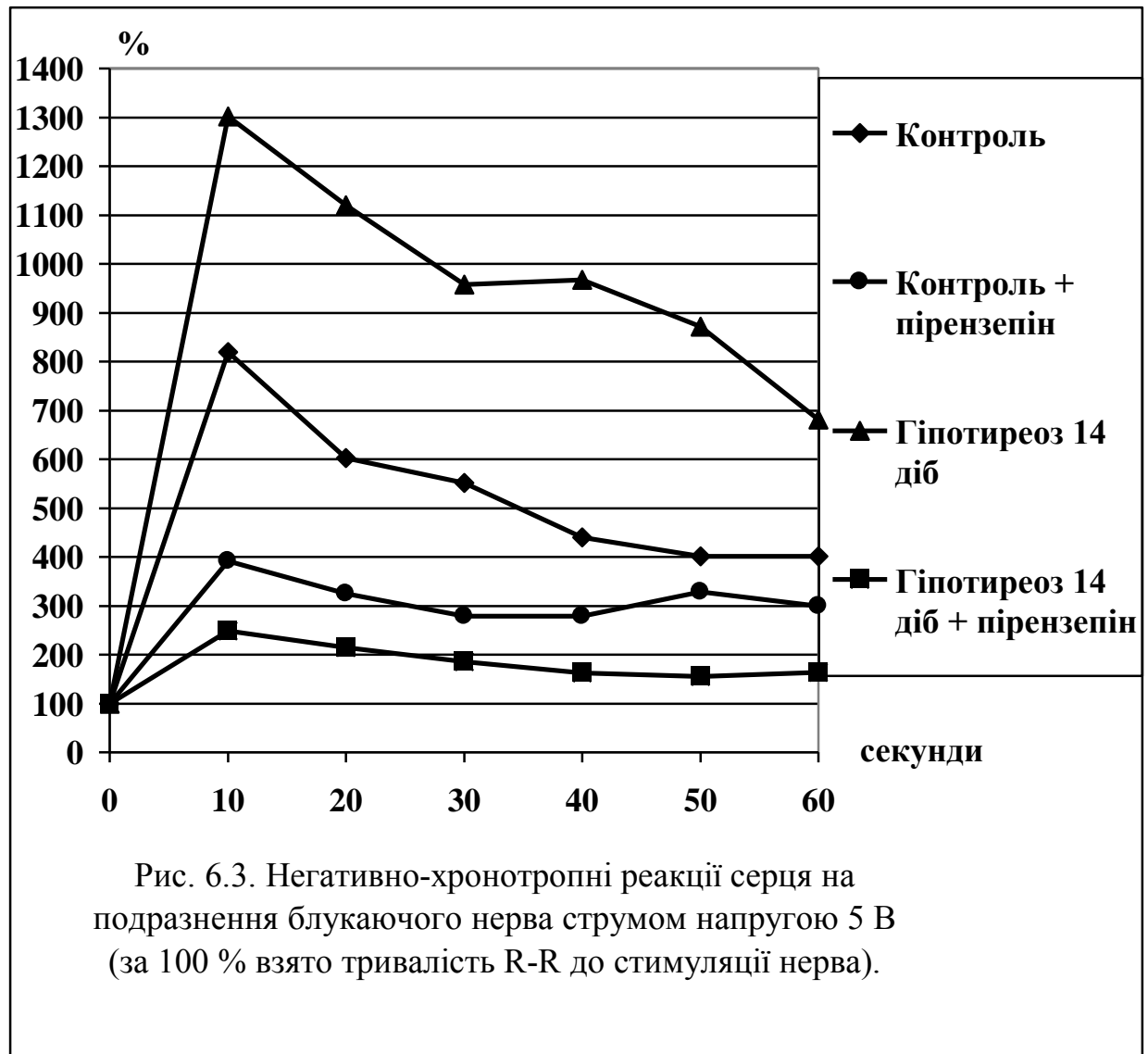
Таблиця 6.5

Інтенсивність негативно-хронотропних ефектів подразнення блукаючого нерва струмом напругою 5 В на фоні введення пірензепіну ($M \pm m$)

Серія дослідів	R-R _{макс} / R-R _{вих}					
	10 с	20 с	30 с	40 с	50 с	60 с
Контроль (n = 10)	8,20 ±0,71	6,03 ±0,78 P ₁ >0,05	5,52 ±0,79 P ₁ <0,05	4,40 ±0,90 P ₁ <0,01	4,01 ±0,65 P ₁ <0,001	4,01 ±0,67 P ₁ <0,001
Контроль + пірензепін (n = 9)	3,91 ±0,95 P ₂ <0,002	3,25 ±0,76 P ₁ >0,5 P ₂ <0,05	2,79 ±0,60 P ₁ >0,25 P ₂ <0,02	2,79 ±0,62 P ₁ >0,25 P ₂ >0,1	3,28 ±0,69 P ₁ >0,5 P ₂ >0,25	2,99 ±0,70 P ₁ >0,25 P ₂ >0,25
Гіпотиреоз 14 діб (n = 10)	13,02 ±2,11	11,20 ±1,45 P ₁ >0,1	9,57 ±1,99 P ₁ =0,25	9,67 ±2,28 P ₁ >0,25	8,72 ±1,47 P ₁ >0,1	6,81 ±1,19 P ₁ <0,02
Гіпотиреоз 14 діб + пірензепін (n = 8)	2,49 ±0,66 P ₂ <0,001 P ₃ >0,1	2,14 ±0,57 P ₁ >0,5 P ₂ <0,001 P ₃ >0,25	1,86 ±0,34 P ₁ >0,25 P ₂ <0,01 P ₃ >0,1	1,62 ±0,18 P ₁ >0,1 P ₂ <0,01 P ₃ >0,1	1,55 ±0,18 P ₁ >0,1 P ₂ <0,001 P ₃ <0,02	1,64 ±0,23 P ₁ >0,1 P ₂ <0,002 P ₃ >0,1

Примітки:

1. P₁ – достовірність різниці, порівняно з першим 10-секундним часовим інтервалом.
2. P₂ – достовірність різниці між тваринами, яким вводили пірензепін і яким не вводили.
3. P₃ – достовірність різниці між контрольними і гіпотиреодними тваринами, яким вводили пірензепін.



інтенсивність брадикардії на фоні введення пірензепіну в групі контрольних тварин зменшилася в 2,10 раза, в групі гіпотиреодних тварин – в 5,23 раза. На 20-тій секунді ці співвідношення склали відповідно – 1,86 і 5,23, на 30-тій – 1,98 і 5,15, на 40-вій – 1,58 і 5,97, на 50-тій – 1,22 і 5,63, на 60-тій – 1,34 і 4,15.

Результати дослідів з подразненням нерва струмом напругою 10 В підтвердили встановлені раніше закономірності (табл. 6.6, рис. 6.4). Так, протягом перших 10 с стимуляції в групі контрольних тварин на фоні попереднього введення пірензепіну інтенсивність брадикардії була на 47,34 % нижчою, порівняно з контрольними тваринами, яким не вводили препарат ($P < 0,05$), тобто виявилася нижчою в 1,90 раза. В групі

Таблиця 6.6

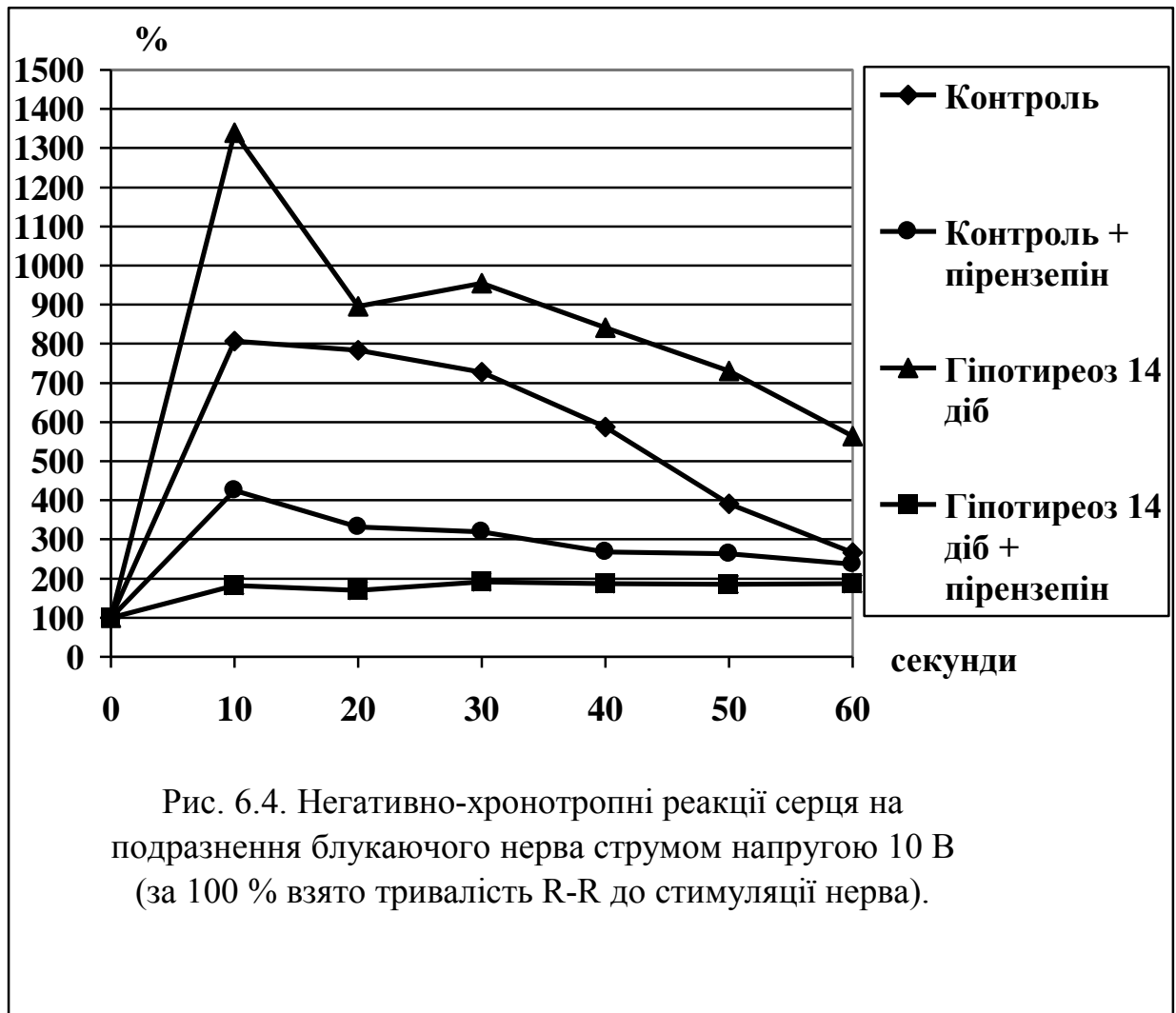
Інтенсивність негативно-хронотропних ефектів подразнення блукаючого нерва струмом напругою 10 В на фоні введення пірензепіну ($M \pm m$)

Серія дослідів	R-R _{макс} / R-R _{вих}					
	10 с	20 с	30 с	40 с	50 с	60 с
Контроль (n = 10)	8,07 ±1,26	7,83 ±1,13 P ₁ >0,5	7,27 ±1,97 P ₁ >0,5	5,87 ±1,36 P ₁ >0,25	3,91 ±0,74 P ₁ <0,02	2,66 ±0,74 P ₁ <0,002
Контроль + пірензепін (n = 9)	4,25 ±1,00 P ₂ <0,05	3,32 ±0,90 P ₁ >0,5 P ₂ <0,01	3,20 ±0,66 P ₁ >0,25 P ₂ >0,05	2,68 ±0,57 P ₁ >0,1 P ₂ >0,05	2,64 ±0,65 P ₁ >0,1 P ₂ >0,1	2,36 ±0,52 P ₁ >0,1 P ₂ >0,5
Гіпотиреоз 14 діб (n = 10)	13,40 ±1,94	8,95 ±1,46 P ₁ >0,5	9,55 ±1,58 P ₁ >0,25	8,41 ±1,77 P ₁ >0,1	7,31 ±1,35 P ₁ <0,05	5,64 ±1,51 P ₁ <0,02
Гіпотиреоз 14 діб + пірензепін (n = 8)	1,83 ±0,30 P ₂ <0,001 P ₃ >0,1	1,70 ±0,29 P ₁ >0,5 P ₂ <0,001 P ₃ >0,1	1,92 ±0,35 P ₁ >0,5 P ₂ <0,001 P ₃ >0,1	1,87 ±0,32 P ₁ >0,5 P ₂ <0,001 P ₃ >0,1	1,85 ±0,27 P ₁ >0,5 P ₂ <0,01 P ₃ >0,25	1,87 ±0,26 P ₁ >0,5 P ₂ <0,05 P ₃ >0,25

Примітки:

1. P₁ – достовірність різниці, порівняно з першим 10-секундним часовим інтервалом.
2. P₂ – достовірність різниці між тваринами, яким вводили пірензепін і яким не вводили.
3. P₃ – достовірність різниці між атропінізованими контрольними і гіпотиреодними тваринами.

гіпотиреоїдних щурів після введення препарату ефективність стимуляції була меншою на 86,34 % (в 7,32 раза) ($P < 0,001$). На 20-тій секунді в групі контрольних щурів на фоні попереднього введення препарату інтенсивність брадикардії була меншою у 2,36 раза, в групі гіпотиреоїдних тварин – в 5,26 раза. На 30-тій секунді ці показники становили відповідно 2,27 і 4,97, на 40-вій – 2,19 і 4,50, на 50-тій – 1,48 і 3,95, на 60-тій – 1,13 і 3,02.



6.3. Негативно-хронотропні ефекти електростимуляції блукаючого нерва на фоні блокади АТФ-залежних калієвих каналів глібенкламідом

Глібенкламід (“Здоров’я”, Україна) вводили одноразово інтрагастрально через зонд в дозі 50 мг/кг маси тіла [16]. Оскільки максимальна концентрація препарату в плазмі крові виявляється через

1-2 год після однократного прийому його, ми реєстрували вихідну частоту серцевих скорочень, а також через 15, 30, 60, 90, 120 хв після введення глібенкламід.

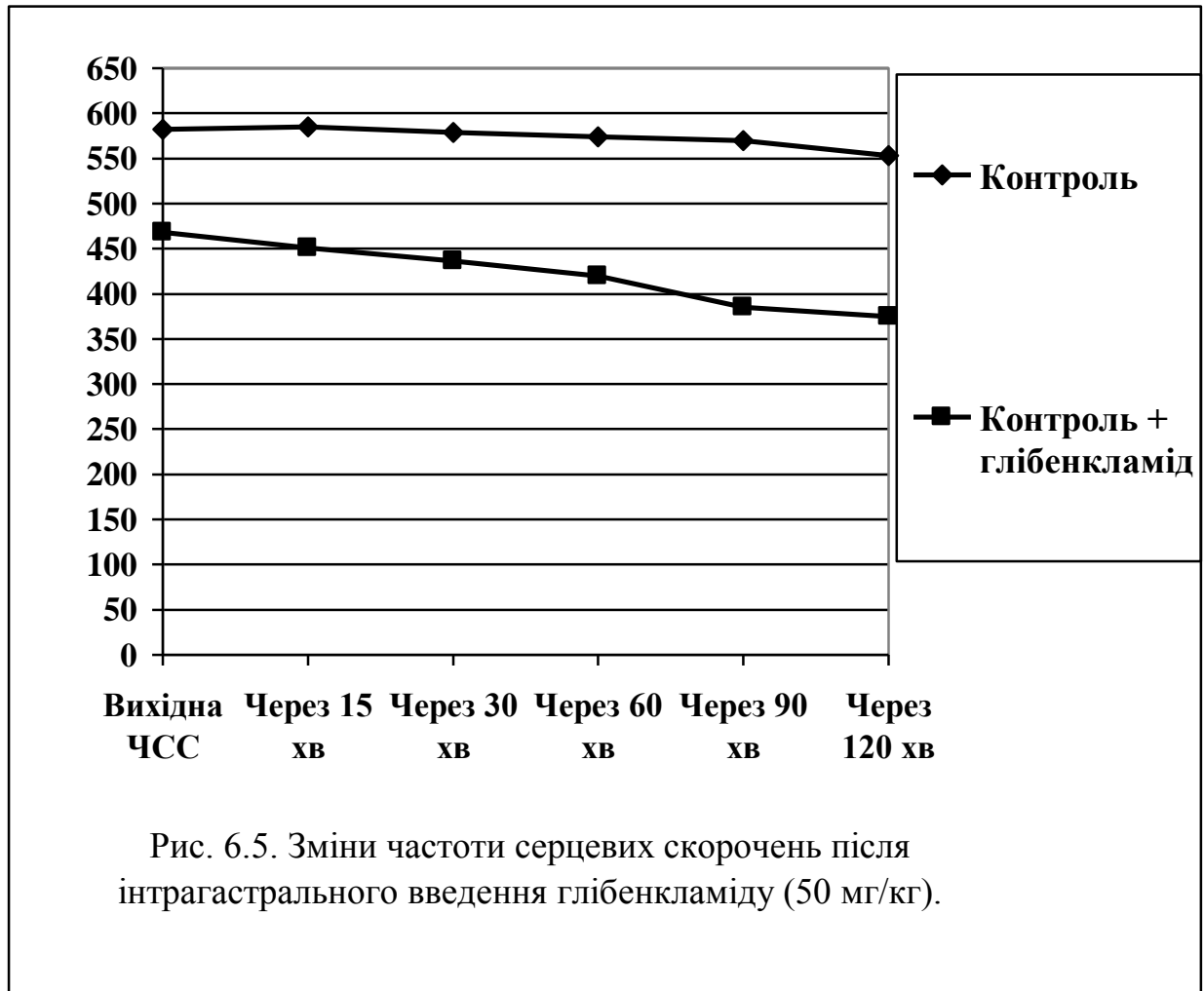
Таблиця 6.7

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

Серія дослідів	Частота серцевих скорочень, уд./хв					
	Вихідна	Через 15 хв	Через 30 хв	Через 60 хв	Через 90 хв	Через 120 хв
Контроль (n = 7)	582±17	585±17 $P_1 > 0,5$	579±18 $P_1 > 0,5$ $P_2 > 0,5$	574±20 $P_1 > 0,5$ $P_2 > 0,5$	570±19 $P_1 > 0,5$ $P_2 > 0,5$	553±24 $P_1 > 0,25$ $P_2 > 0,5$
Гіпотиреоз 14 діб (n = 7)	468±12 $P_3 < 0,001$	451±12 $P_1 > 0,25$ $P_3 < 0,001$	436±14 $P_1 > 0,1$ $P_2 > 0,25$ $P_3 < 0,001$	420±14 $P_1 < 0,05$ $P_2 > 0,25$ $P_3 < 0,001$	385±23 $P_1 < 0,01$ $P_2 > 0,1$ $P_3 < 0,001$	375±21 $P_1 < 0,01$ $P_2 > 0,5$ $P_3 < 0,001$
Примітки:						
1. P_1 – достовірність різниці, порівняно з вихідною частотою.						
2. P_2 - достовірність різниці, порівняно з попереднім етапом дослідження.						
3. P_3 - достовірність різниці, порівняно з контролем, в межах кожного етапу дослідження.						

Вихідна частота серцевих скорочень у тварин контрольної групи становила (582±17) уд./хв (табл. 6.7). У щурів після двотижневого насичення мерказолілом вона складала (468±12) уд./хв, тобто виявилася нижчою на 19,59 % ($P < 0,001$). В процесі двогодинного спостереження встановлено, що введення глібенкламід викликало поступове сповільнення серцевого ритму у тварин обох груп (рис. 6.5). Однак, у тварин контрольної групи до 120-тої

хвилини після введення частота серцевих скорочень зменшилась лише на 4,98 %, порівняно з вихідною і ці зміни не були достовірними ($P > 0,25$). У тварин з 14-добовим гіпотиреозом це зменшення було суттєвим і склало 19,87 % ($P < 0,01$).



У дослідях з електричним подразненням правого блукаючого нерва струмом напругою 5 В (табл. 6.8, рис. 6.6) встановлено, що стимуляція викликала достовірне зменшення частоти серцевих скорочень у тварин усіх груп. Максимально виражене сповільнення ритму наставало в першому 10-секундному часовому інтервалі. Проте ефективність подразнення суттєво відрізнялась у тварин на фоні попереднього введення глібенкламіду. У контрольних тварин через 120 хв після інтрагастрального введення препарату

Інтенсивність негативно-хронотропних ефектів подразнення блукаючого нерва струмом напругою 5 В на фоні попереднього введення глібенкламід

($M \pm m$)

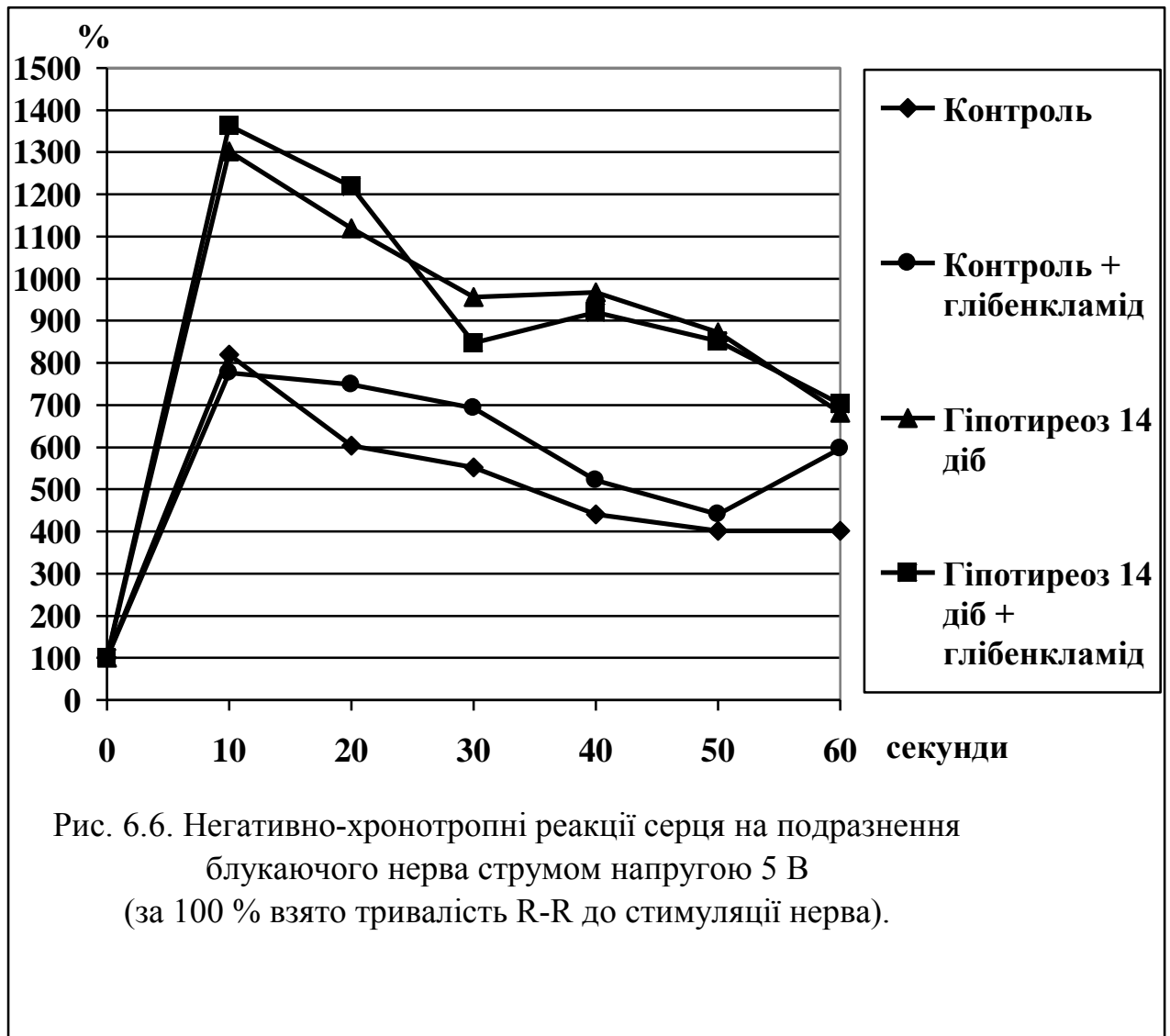
Серія дослідів	$R-R_{\text{макс}} / R-R_{\text{вих}}$					
	10 с	20 с	30 с	40 с	50 с	60 с
Контроль (n = 10)	8,20 $\pm 0,71$	6,03 $\pm 0,78$ $P_1 > 0,05$	5,52 $\pm 0,79$ $P_1 < 0,05$	4,40 $\pm 0,90$ $P_1 < 0,01$	4,01 $\pm 0,65$ $P_1 < 0,001$	4,01 $\pm 0,67$ $P_1 < 0,001$
Контроль + глібенкламід (n = 7)	7,76 $\pm 0,91$ $P_2 > 0,5$	7,49 $\pm 1,12$ $P_1 > 0,5$ $P_2 > 0,25$	6,93 $\pm 1,79$ $P_1 > 0,5$ $P_2 > 0,25$	5,22 $\pm 0,53$ $P_1 < 0,05$ $P_2 > 0,25$	4,41 $\pm 0,90$ $P_1 < 0,05$ $P_2 > 0,5$	5,97 $\pm 2,43$ $P_1 > 0,5$ $P_2 > 0,25$
Гіпотиреоз 14 діб (n = 10)	13,02 $\pm 2,11$	11,20 $\pm 1,45$ $P_1 > 0,1$	9,57 $\pm 1,99$ $P_1 = 0,25$	9,67 $\pm 2,28$ $P_1 > 0,25$	8,72 $\pm 1,47$ $P_1 > 0,1$	6,81 $\pm 1,19$ $P_1 < 0,02$
Гіпотиреоз 14 діб + глібенкламід (n = 7)	13,64 $\pm 1,24$ $P_2 > 0,5$ $P_3 < 0,01$	12,19 $\pm 2,57$ $P_1 > 0,5$ $P_2 > 0,5$ $P_3 > 0,1$	8,48 $\pm 1,22$ $P_1 < 0,02$ $P_2 > 0,5$ $P_3 > 0,25$	9,20 $\pm 1,94$ $P_1 > 0,05$ $P_2 > 0,5$ $P_3 > 0,05$	8,52 $\pm 2,09$ $P_1 > 0,05$ $P_2 > 0,5$ $P_3 > 0,05$	7,02 $\pm 1,71$ $P_1 < 0,01$ $P_2 > 0,5$ $P_3 > 0,5$

Примітки:

1. P_1 – достовірність різниці, порівняно з першим 10-секундним часовим інтервалом.
2. P_2 – достовірність різниці між тваринами, яким вводили і яким не вводили глібенкламід.
3. P_3 – достовірність різниці між контрольними і гіпотиреодними тваринами, яким вводили глібенкламід.

протягом перших 10-ти с подразнення інтенсивність реакцій істотно не відрізнялася від показників контролю. Проте подальша стимуляція блукаючого нерва виявилася сильнішою: на 20-тій секунді – на 24,21 %, на 30-тій – на 25,54 %, на 40-вій – 18,64 % ($P < 0,05$), на 50-тій – на 9,98 % ($P < 0,05$), порівняно з відповідними величинами контрольних тварин. До 60-тої секунди подразнення інтенсивність подразнення перевищувала показник контролю на 48,88 %, але різниця виявилася недостовірною через великий розкид варіант.

У тварин з експериментальним гіпотиреозом (див. табл. 6.8, рис. 6.6) попереднє введення блокатора АТФ-залежних калієвих каналів також позначилося на особливостях реакції на електростимуляцію блукаючого нерва. При аналізі динаміки реакції можна виділити дві характерні її особливості. По-перше, висока інтенсивність брадикардії на фоні попереднього введення глібенкламід тривала довше – протягом перших 20 с подразнення. Так, на 10-тій секунді вона на 75,77% перевищувала показник контрольних тварин, яким попередньо вводили глібенкламід. До 20-тої секунди ця закономірність утримувалася: інтенсивність реакції була на 8,84 % вищою від рівня контрольних гіпотиреодних тварин і на 62,75 % вищою у порівнянні з контрольними тваринами, яким вводили глібенкламід. Другою характерною особливістю реакції було різке зменшення ефектів, починаючи з 30-тої секунди подразнення: інтенсивність реакції зменшилася на 37,83 %, порівняно з першим 10-секундним інтервалом ($P < 0,02$), і була нижчою на 11,39 %, порівняно з гіпотиреодними тваринами, яким не вводили глібенкламід. На 40-вій секунді ефективність стимуляції дещо зросла, проте всерівно залишалася нижчою, порівняно з гіпотиреодними тваринами, яким не вводили глібенкламід, і вищою у порівнянні з показниками контрольних тварин.



Динаміка реакцій серця тварин на подразнення блукаючого нерва струмом напругою 10 В не була тотожною попередній (табл. 6.9, рис. 6.7). Так, у контрольних тварин на фоні попереднього введення глібенкламід у інтенсивність електростимуляції була нижчою у порівнянні з контрольними показниками до 40-вої секунди. На першому 10-секундному інтервалі ця різниця становила 18,34 %, на 20-тій секунді – 15,96 %, на 30-тій – 33,01 %, на 40-вій – 19,42 %, проте зміни виявилися недостовірними. На 50-тій секунді інтенсивність брадикардії у контрольних тварин на фоні попереднього введення глібенкламід була на 19,95 % вищою, порівняно з контрольними тваринами. До 60-тої секунди інтенсивність реакції майже вдвічі перевищувала рівень контрольних тварин.

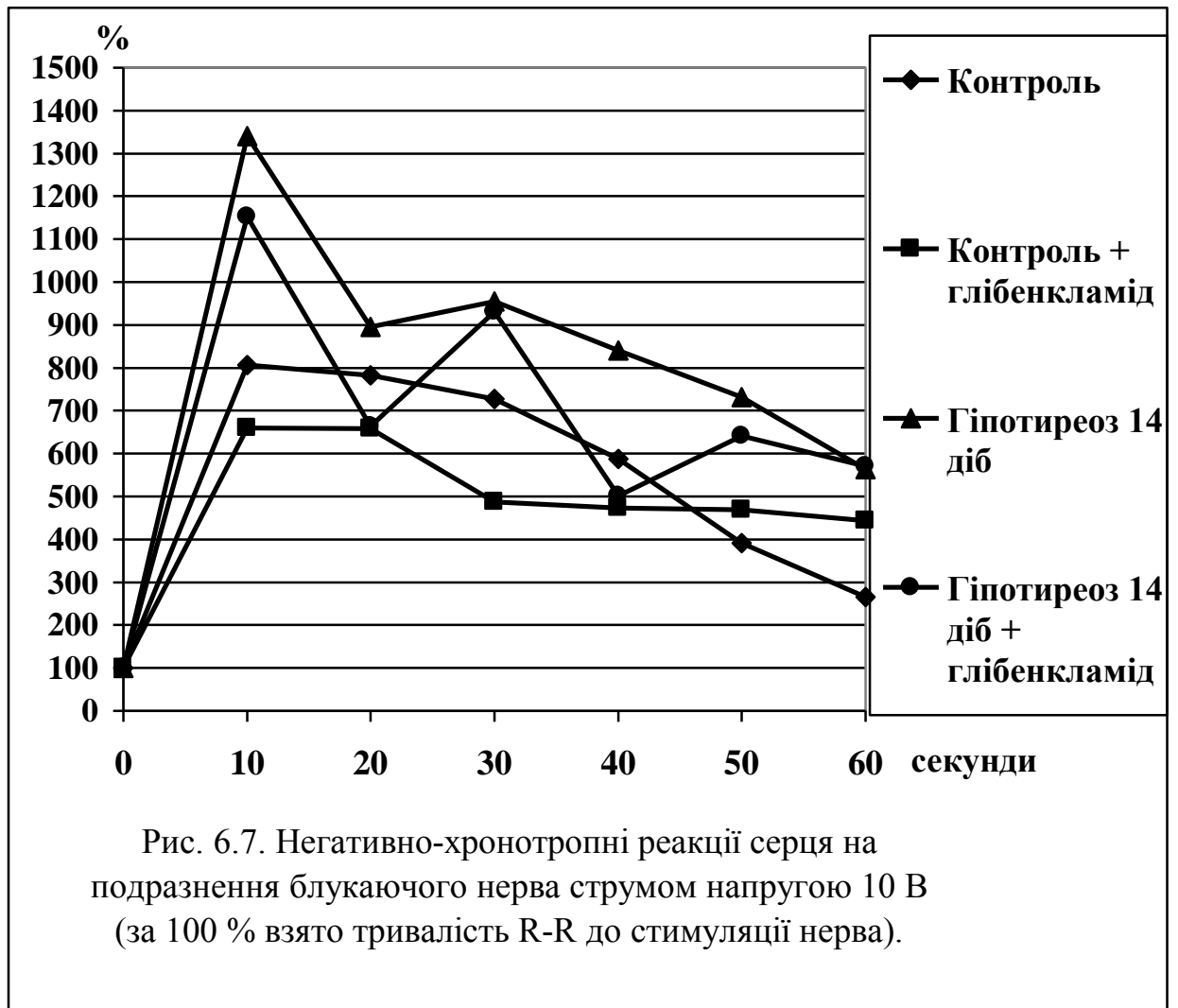
Таблиця 6.9

Інтенсивність негативно-хронотропних ефектів подразнення блукаючого нерва струмом напругою 10 В на фоні попереднього введення глібенкламід
($M \pm m$)

Серія дослідів	$R-R_{\text{макс}} / R-R_{\text{вих}}$					
	10 с	20 с	30 с	40 с	50 с	60 с
Контроль (n = 10)	8,07 $\pm 1,26$	7,83 $\pm 1,13$ $P_1 > 0,5$	7,27 $\pm 1,97$ $P_1 > 0,5$	5,87 $\pm 1,36$ $P_1 > 0,25$	3,91 $\pm 0,74$ $P_1 < 0,02$	2,66 $\pm 0,74$ $P_1 < 0,002$
Контроль + глібенкламід (n = 8)	6,59 $\pm 1,35$ $P_2 > 0,25$	6,58 $\pm 1,91$ $P_1 > 0,5$ $P_2 > 0,5$	4,87 $\pm 0,88$ $P_1 > 0,25$ $P_2 > 0,25$	4,73 $\pm 1,03$ $P_1 > 0,25$ $P_2 > 0,5$	4,69 $\pm 0,55$ $P_1 > 0,1$ $P_2 > 0,25$	4,44 $\pm 1,02$ $P_1 > 0,1$ $P_2 > 0,1$
Гіпотиреоз 14 діб (n = 10)	13,40 $\pm 1,94$	8,95 $\pm 1,46$ $P_1 > 0,5$	9,55 $\pm 1,58$ $P_1 > 0,25$	8,41 $\pm 1,77$ $P_1 > 0,1$	7,31 $\pm 1,35$ $P_1 < 0,05$	5,64 $\pm 1,51$ $P_1 < 0,02$
Гіпотиреоз 14 діб + глібенкламід (n = 6)	11,53 $\pm 2,58$ $P_2 > 0,5$ $P_3 > 0,1$	6,64 $\pm 1,30$ $P_1 > 0,1$ $P_2 > 0,25$ $P_3 > 0,5$	9,31 $\pm 2,53$ $P_1 > 0,5$ $P_2 > 0,5$ $P_3 > 0,1$	5,01 $\pm 1,25$ $P_1 < 0,05$ $P_2 > 0,1$ $P_3 > 0,5$	6,41 $\pm 1,64$ $P_1 > 0,1$ $P_2 > 0,5$ $P_3 > 0,25$	5,71 $\pm 1,46$ $P_1 > 0,05$ $P_2 > 0,5$ $P_3 > 0,25$

Примітки:

1. P_1 – достовірність різниці, порівняно з першим 10-секундним часовим інтервалом.
2. P_2 – достовірність різниці між тваринами, яким вводили і яким не вводили глібенкламід.
3. P_3 – достовірність різниці між контрольними і гіпотиреодними тваринами, яким вводили глібенкламід.



Аналогічні закономірності відмічалися у серії дослідів з електричним подразненням блукаючого нерва гіпотиреоїдних щурів. Так, ефективність електростимуляції виявилась нижчою протягом усього періоду стимуляції у тварин, яким вводили глібенкламід. На першому 10-секундному проміжку інтенсивність брадикардії у щурів цієї групи була на 13,96 % нижчою у порівнянні з контрольними гіпотиреоїдними тваринами і на 74,96 % вищою, порівняно з контрольними тваринами, яким попередньо вводили глібенкламід. До 20-тої секунди ефективність подразнення різко зменшилася і майже досягла рівня контрольних тварин, яким вводили глібенкламід. В подальшому інтенсивність брадикардії стрибкоподібно зросла (до 30-тої секунди), далі знову різко зменшилася, і до 40-вої секунди знову досягла рівня контрольних тварин, яким вводили глібенкламід. На останніх 20-ти

секундах ефективність стимуляції зростає. До 60-тої секунди подразнення не спостерігалось різниці у реакції гіпотиреоїдних тварин обох груп.

На підставі результатів дослідів, проаналізованих в даному розділі, можна зробити наступні висновки:

1. Введення універсального М-холіноблокатора атропіну і селективного M_1 -холіноблокатора пірензепіну обмежує парасимпатичні впливи на серце.

2. Ефективність блокади M_1 -холінорецепторів свідчить про безсумнівну роль цих мембранних структур в реалізації вагусних впливів на серце в нормі та в умовах експериментального гіпотиреозу.

3. Обмеження парасимпатичних впливів на серцевий ритм більш суттєве у тварин з експериментальним гіпотиреозом, особливо на фоні введення універсального М-холіноблокатора атропіну.

4. Модуючий вплив глібенкламід на вагусну регуляцію менш характерний для гіпотиреоїдних тварин.

Матеріали даного розділу опубліковано в роботах [72, 80].

РОЗДІЛ 7

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

Дані наукової літератури незаперечно свідчать, що гіпофункція щитовидної залози викликає структурні [138, 268], метаболічні [141, 155] і функціональні [150, 167, 254, 280] розлади з боку серцево-судинної системи, які об'єднані спільним терміном “мікседематозне (гіпотиреоїдне) серце”. До найхарактерніших клінічних симптомів його належать порушення ритму, насамперед синусова брадикардія [94, 121, 122, 212].

За сучасними уявленнями, дефіцит тиреоїдних гормонів позначається на хроно-, іно- і батмотропних властивостях серця двома шляхами [173, 271]. Перший із них (прямий) полягає в порушенні метаболізму кардіоміоцитів провідної системи і робочого міокарда, а другий (опосередкований) зводиться до появи вегетативного дисбалансу, який вторинно накладає відбиток на функціональну спроможність серця. У наше завдання входить аналіз лише хронотропних порушень при гіпотиреозі, оскільки їм присвячені наші дослідження.

Виходячи з уявлень про синергізм між тиреоїдними гормонами і катехоламінами, ґрунтовному вивченню за умов тиреоїдної патології було піддано симпатичний відділ вегетативної нервової системи. Було виявлено, що кардіоміоцити при гіпотиреозі мають меншу кількість адренорецепторів на мембрані і характеризуються нижчою чутливістю до катехоламінів [176, 184]. Цьому вегетативному зміщенню надають певного значення у патогенезі брадикардії при гіпотиреозі, але нема підстав пояснювати її розвиток самим лише зниженням симпатичного тону. Логічно припустити, що певна роль у формуванні порушень серцевого ритму при гіпотиреозі належить протилежним змінам парасимпатичної нервової системи.

Функціональний стан парасимпатичної іннервації серця в умовах гіпотиреозу досліджений дуже фрагментарно [14, 182, 229, 230]. Існують об'єктивні причини, які ускладнюють вивчення ролі холінергічних

механізмів у клінічній та експериментальній патології, в тому числі й при гіпофункції щитовидної залози. Насамперед це зв'язано з досить істотним переважанням симпатичного тону, який маскує прояви холінергічних реакцій. Тому оцінка останніх, особливо кількісна, стає проблематичною. Крім того, число досліджень, які стосуються холінергічних реакцій при гіпотиреозі, невелике, а результати їх не завжди односпрямовані, що також не сприяє узагальненню наявних у літературі фактичних даних.

Разом з тим проблему холінергічної регуляції серцево-судинної системи в умовах патології ми вважаємо досить важливою з точки зору з'ясування фундаментальних механізмів серцевих аритмій. Парасимпатична регуляція відіграє вирішальну роль у підтриманні серцевого ритму у здорових людей і тварин [3].

Дія ацетилхоліну на пейсмекерні клітини значно різноманітніша, ніж дія катехоламінів, як за біохімічними і електрофізіологічними механізмами, так і за наслідками. Якщо катехоламіни здійснюють свій регуляторний вплив на серцевий ритм тільки через аденілатциклазну систему, то ацетилхолін реалізує властиві йому медіаторні ефекти через три системи внутрішньоклітинних посередників – аденілатциклазну, гуанілатциклазну і фосфоінозитидну. Перші два механізми являють собою пряму протидію ефектам катехоламінів за рахунок гальмування активності аденілатциклази і активації гуанілатциклази. Третій механізм полягає в прискоренні обміну фосфоінозитидів і стимуляції активності протеїнкінази, що може проявитися парадоксальним прискоренням ритму.

Друга особливість ацетилхоліну як медіатора полягає в тому, що він, на відміну від катехоламінів, справляє вплив не тільки за допомогою згаданих вище внутрішньоклітинних посередників, але й шляхом прямої активації калієвого каналу I_{Ach} . Отже, він поєднує в собі властивості медіаторів, які здійснюють регуляторні функції як модулюючого типу (через потенціалозалежні канали I_{sis} , I_K , I_h), так і керуючого типу (через хемочутливий канал I_{Ach}). Завдяки керуючим впливам блукаючі нерви точно

встановлюють частоту ритму в конкретний період часу, синхронізуючи її з частотою власних розрядів.

Багатогранність іонних ефектів після взаємодії ацетилхоліну з рецептором робить холінергічну регуляцію серцевого ритму швидкою, точною і локалізованою, в той час коли адренергічні впливи повільні, монотонні і генералізовані. Дискретність і короткочасність впливу ацетилхоліну через канал I_{ACh} дозволяє, з одного боку, регулювати тривалість кожного кардіоциклу, а з другого – урізноманітнює кінцеві ефекти залежно від того, в яку фазу кардіоциклу подіяли кванти медіатора.

Таким чином, частота серцевого ритму формується як інтегральна величина в процесі взаємодії трьох механізмів: постійних тонічних впливів симпатичних нервів, модулюючих впливів блукаючих нервів і керуючих впливів блукаючих нервів. Судячи з наведених вище даних, адаптаційні можливості холінергічної системи вищі, ніж адренергічної. Саме блукаючим нервам належить головна роль у пристосовних змінах серцевого ритму.

Домінуюча роль зберігається за парасимпатичними нервами і при патології. Для прикладу зішлемось на роботу O.F.Sharifov et al. [243], в якій досліджено роль вегетативної іннервації у виникненні фібриляції передсердь. Автори роблять висновок, що хоча обидва відділи вегетативної нервової системи мають значення у її розвитку, проте ініціюючою ланкою є холінергічна, в той час коли адренергічні впливи лише модулюють її перебіг і ступінь вираженості.

Встановлено прямий зв'язок між блукаючими нервами і тиреоїдними гормонами щодо їх впливу на серцевий ритм. Shimada a. Oshima [248], які вивчали добовий цикл частоти скорочень серця курчат, показали, що після вмикання світла настає підйом частоти, а після вимикання – брадикардія. Введення тироксину попереджувало зменшення частоти в темноті. Оскільки двобічна ваготомія усувала ефект тироксину, можна вважати, що він діє шляхом блокади блукаючих нервів під час підвищення їх тону. Було з'ясовано, що інотропний ефект тироксину пов'язаний з його прямою дією на

кардіоміоцити шлуночків, в той час коли хронотропний ефект зумовлений не прямим впливом на провідну систему, а опосередковано – через зміну тонулу блукаючих нервів.

Дослідження холінергічної регуляції діяльності серця в нормі і патології дозволили встановити ще одну важливу функцію ацетилхоліну в міокарді – немедіаторну, метаболічну. Він вважається тканинним гормоном, який регулює обмін речовин у кардіоміоцитах і забезпечує економний режим діяльності серця шляхом підтримання частоти на оптимальному рівні. Охоронна функція блукаючих нервів полягає у запобіганні перевтоми міокарда, причому вона зберігається навіть при високій частоті скорочень.

Система холінергічного контролю серця складається з двох контурів – центрального і периферичного [5]. Центральний контур регуляції включає ядра блукаючих нервів, тонулу яких проявляється більшою або меншою інтенсивністю імпульсації, яка по еферентних волокнах блукаючих нервів досягає кардіоміоцитів. Ефективність периферичного контура регуляції забезпечується двома факторами: кількістю квантів медіатора, який викидається з нервових терміналей в синаптичну щілину, і чутливістю холінорецепторів до ацетилхоліну, тобто реакційною здатністю ефекторних клітин. При дефіциті тиреоїдних гормонів може страждати кожен із названих вище компонентів холінергічної регуляції серця. В наше завдання входило всебічне дослідження периферичної ланки регуляції з кількісною оцінкою вегетативного дисбалансу, змін обміну медіатора і чутливості рецепторів.

Кількісну оцінку холінергічно-адренергічних співвідношень в процесі виникнення і поглиблення мерказолілового гіпотиреозу було здійснено за допомогою математичного аналізу інтервалів R-R. Наявність брадикардії у гіпотиреоїдних тварин вказувала на зрушення вегетативного балансу в бік парасимпатикотонії. Теоретично цей стан може виникнути в результаті наступних дисфункціональних змін: зниження симпатичного тонулу, підвищення парасимпатичного тонулу, одночасного і протилежного зміщення тонулу обидвох відділів вегетативної нервової системи. Ми

поставили за мету з'ясувати, якому відділу належить провідна роль у сповільненні серцевого ритму при гіпотиреозі. Для цього було визначено низку показників, сукупність яких характеризує функціональний стан автономного контура регуляції серця, тобто стан вегетативного контролю на рівні периферичної ланки, представленої блукаючим нервом і синоатріальним вузлом. Ці показники впливають з частоти і стабільності ритму. Найважливіші з них такі: ΔX – варіаційний розмах, M_o – мода і AM_o – амплітуда моди.

Функціональну здатність системи “блукаючий нерв – синоатріальний вузол” найповніше представляє варіаційний розмах. Його можна взяти за індикатор ефективності холінергічних хронотропних впливів на серце і його адаптаційної ресурсності в умовах норми і патології.

У наших досліджах спостерігалось поступове збільшення варіаційного розмаху у гіпотиреоїдних тварин. Воно стало особливо помітним при глибокому 14-добовому гіпотиреозі, коли показник ΔX збільшився майже вдвоє – на 45,56 % ($P < 0,01$). Отже, у гіпотиреоїдних тварин сповільнення серцевого ритму відбувається при одночасному зростанні варіаційного розмаху. Тому брадикардію при гіпотиреозі можна вважати явищем пристосовним, функціонально виправданим, оскільки при цьому стані зменшується потреба периферичних тканин у кисні [33]. Отримані нами дані вказують на те, що коливання центрального тонусу еферентної холінергічної іннервації серця повністю реалізується на рівні пейсмекерних клітин. Збільшення варіаційного розмаху свідчить про достатній резерв адаптаційних можливостей системи “блукаючий нерв – синоатріальний вузол” і про надійність її функціонування, оскільки прийнято вважати, що ця система тим потужніша, чим більший показник ΔX .

Слід відмітити, що й у здорових статевонезрілих щурів автономний контур регуляції відзначався функціональною лабільністю, на що вказує широкий діапазон індивідуальних коливань показника ΔX (від 6 до 16 мс).

Порівняння цих даних з результатами дослідів на дорослих тваринах [89] дало майже однотипну картину.

Аналіз змін показника M_0 засвідчив, що одночасно із зростанням парасимпатичного тону при гіпотиреозі зменшується інтенсивність адренергічних впливів. До 14-тої доби експерименту M_0 зросла на 24,45 % ($P < 0,001$).

За критерій оцінки співвідносної ролі холінергічного і адренергічного компонентів регуляції серцевого ритму при гіпотиреозі ми взяли ступінь змін показників ΔX і M_0 . На 14-ту добу годування мерказолілом варіаційний розмах зріс на 45,56 %, а мода збільшилася лише на 24,45 %. Оскільки збільшення варіаційного розмаху виявилось майже вдвоє більшим, ніж моди, можна зробити висновок, що у вегетативному дисбалансі при гіпотиреозі і появі синусової брадикардії має значення не стільки ослаблення адренергічного тону, скільки посилення холінергічної імпульсації.

AM_0 в динаміці гіпотиреозу практично не змінювалася. Коливаючись на кілька процентів у той чи інший бік, вона залишалася на одному й тому ж рівні протягом 14-добового гіпотиреозу. Оскільки AM_0 відображає активність центрального контура регуляції, який здійснює свої впливи через симпатичні нерви, то незмінність цього показника можна розцінювати як ще один аргумент на користь нашого твердження, що у розвитку вегетативного дисбалансу при гіпотиреозі вирішальне значення мають холінергічні зрушення.

Чотири додаткові показники, підраховані на основі значень ΔX , M_0 і AM_0 (ПВБ, ВПР, ІН, ПАПР), підтвердили цю закономірність. Найбільш чутливими і інформативними з них виявилися ВПР і ПВБ, причому ВПР, за нашими даними, має перевагу перед ПВБ щодо їх використання для оцінки вегетативного балансу. По-перше, зміни ВПР настають раніше – на 10-ту добу експерименту, в той час коли зміни ПВБ – на 14-ту. По-друге, ступінь зменшення цих показників був не однаковий: в кінці експерименту ВПР зменшився на 47,33 %, ПВБ – тільки на 39,53 %. По-третє, зменшення ВПР

сталось майже повністю за рахунок холінергічного компонента регуляції: якщо показник ΔX на 14-ту добу гіпотиреозу зріс на 45,56 %, то АМо зменшилася всього на 6,24 %, тобто зміна ΔX була в 7,30 разів більшою, ніж зміна АМо. Таким чином, ваготонія при гіпотиреозі виникає в результаті протилежних змін обидвох відділів вегетативної нервової системи, але переважне значення має зростання холінергічних впливів.

Різде зменшення ІН в кінці експерименту (на 52,17 %, $P < 0,002$) демонструє поступове звільнення гіпотиреоїдного серця з-під адренергічного контролю. Зокрема, ці зміни вказують на ослаблення центрального симпатичного тону і зростання ролі автономного контуру „блукаючий нерв – синоатріальний вузол”. Зменшення ПАПР підтверджує попередні дані.

Результати проведеної нами математичної обробки електрокардіограми у гіпотиреоїдних щурів в цілому співставні з даними, отриманими на хворих за допомогою спектрального аналізу серцевого ритму [14, 66, 182, 273]. Розбіжність [197, 229] або обережність [172] висновків окремих авторів про стан парасимпатичної іннервації при гіпофункції щитовидної залози можна пояснити наступними причинами: різним походження гіпотиреозу, різною глибиною гіпотиреоїдного стану, різними методичними підходами до оцінки функціональної активності симпатичної і парасимпатичної іннервації. Наскільки важко трактувати дані, що характеризують вегетативний баланс при патології щитовидної залози, свідчить той факт, що навіть публікації тих самих авторів [224, 230] містять суперечливі висновки.

Оскільки в наших дослідках було отримано дані, що зміщення вегетативного балансу в бік ваготомії при гіпотиреозі стається переважно за рахунок підвищення холінергічного компонента регуляції, метою наступних дослідів було з'ясувати деякі механізми цього явища. Підсилення холінергічної імпульсації може мати в основі такі процеси, як збільшення вмісту ацетилхоліну в пресинаптичних везикулах, полегшене викидання його у синаптичну щілину, підвищена чутливість холінорецепторів. Нами було вивчено інтенсивність негативно-хронотропних ефектів на подразнення

блускаючого нерва і на введення ацетилхоліну. На підставі результатів дослідів з подразненням нерва можна скласти уявлення про запаси ацетилхоліну в пресинаптичних терміналях, на підставі результатів дослідів з введенням екзогенного ацетилхоліну – про чутливість М-холінорецепторів до медіатора.

Електрична стимуляція блускаючого нерва струмом напругою 5 і 10 В закономірно викликала появу вираженої брадикардії. У контрольних тварин при струмі 5 В реакцію можна представити у вигляді трьох фаз, які послідовно змінювали одна одну. Перша фаза вкладається в рамки першого 10-секундного інтервалу, коли спостерігалось максимальне сповільнення ритму – у $(8,20 \pm 0,71)$ разів. Воно було пов'язане з ударним викидом медіатора в синаптичну щілину на початку подразнення. Друга фаза тривала до 20-тої секунди. В цей час інтенсивність брадикардії різко упала внаслідок виснаження медіатора в пресинаптичних закінченнях, коли раптова мобілізація його не покривалася адекватним синтезом. Третя фаза тривала найдовше – до кінця подразнення. В цій фазі відбувалося рівномірне сповільнення ритму, але навіть в кінці подразнення частота ритму була далекою від вихідної. Описана динаміка реакції свідчить, з одного боку, про значні запаси медіатора в нервових закінченнях, які можуть бути одномоментно звільнені в синаптичну щілину, а з другого – про здатність холінорецепторів пейсмейкерних клітин тривалий час зберігати специфічну реактивність на дію великих доз медіатора.

Негативно-хронотропні ефекти подразнення блускаючого нерва струмом напругою 10 В мали деякі особливості. Вони полягали в тому, що різке сповільнення ритму затягувалося до 30-тої секунди, після чого наставала раптова втрата ефективності вагусної стимуляції до 60-тої секунди. Таким чином, у даному випадку можна виділити лише дві фази реакції – фазу вираженої брадикардії і фазу стрімкого ослаблення брадикардії. Відмінності реакцій на струм напругою 5 і 10 В можна розглядати як результат

неоднакового спустошення запасів ацетилхоліну у пресинаптичних везикулах.

Реакції серця на подразнення блукаючого нерва у гіпотиреоїдних щурів зберігали ту ж динаміку, але відрізнялися кількісно. Інтенсивність брадикардії протягом усіх 60 с подразнення була вищою, ніж у контролі. Помітною була залежність ступеня вагусної брадикардії від глибини гіпотиреозу: чим довше тварини одержували мерказоліл, тим вищою була ефективність подразнення блукаючого нерва. Ми припустили, що ця залежність має в основі підсилення синтезу ацетилхоліну і нагромадження його у пресинаптичних нервових закінченнях, які контактують з кардіоміоцитами синоатріального вузла. Тому навіть в кінці електростимуляції частота ритму суттєво відрізнялася від вихідної на всіх етапах дослідження. Наприклад, при напрузі 5 В вона перевищувала вихідну на 5-ту добу гіпотиреозу в $(4,31 \pm 0,85)$ рази ($P < 0,001$), на 10-ту – в $(5,72 \pm 0,76)$ рази ($P < 0,01$), на 14-ту – в $(6,81 \pm 1,19)$ рази ($P < 0,02$). У контрольних тварин ця різниця також була великою – в $(4,01 \pm 0,67)$ рази ($P < 0,001$), але меншою, ніж при гіпотиреозі.

І в контрольних, і в гіпотиреоїдних тварин, незалежно від напруги струму, спостерігалася спільна динаміка реакцій на подразнення блукаючого нерва, а саме – від початку до кінця подразнення негативно-хронотропні ефекти ставали все меншими. Цю закономірність називають феноменом вислизання (escape). Фізіологічне значення феномену полягає в тому, що в такий спосіб синоатріальний вузол як водій ритму частково позбувається надмірних вагусних впливів і генерує ритм як автономна структура, утримуючи його на мінімально допустимому рівні. Для даної ситуації такий ритм буде оптимальним, оскільки дальше зниження частоти поставило б під сумнів сам факт повноцінного функціонування серця.

На рівні пейсмекерних клітин існує багато механізмів, які забезпечують вислизання серця з-під вагусних впливів. Одним із них може служити десенситизація холінорецепторів [21] в умовах збільшення частоти квантової

секреції ацетилхоліну або безперервного неквантового просочування його в синаптичну щілину. В стані десенситизації рецептори виконують роль буферів для молекул медіатора. Вони зберігають здатність до високоафінного зв'язування вільного ацетилхоліну, але не передають сигналу на іонні канали. Тривале перебування десенситизованих рецепторів у зв'язаному стані запобігає повторній взаємодії їх з новими молекулами медіатора. Іншими словами, десенситизовані рецептори стають пастками для ацетилхоліну, що й приводить до гальмування негативно-хронотропних вагусних ефектів.

Н.Н.Алипов [3], не відкидаючи механізму десенситизації, пояснює феномен вислизання, виходячи з вторинних ефектів ацетилхоліну на рівні мембран пейсмейкерних клітин. Відомо, що у високих концентраціях ацетилхолін гіперполяризує мембрани пейсмейкерів за рахунок підвищення калієвої проникливості. Саме такі умови складаються під час тривалого подразнення блукаючого нерва, коли в синаптичну щілину викидається багато ацетилхоліну. Проте гіперполяризуюча дія медіатора обмежується його вторинними ефектами, які протидіють гіперполяризації і ослаблюють його прямі негативно-хронотропні впливи на синоатріальний вузол. Сюди належить, в першу чергу, активація вхідного струму I_h , який переноситься іонами Na^+ , K^+ і Cl^- . Вмикання цього каналу сприяє повільній діастолічній деполяризації пейсмейкерних клітин і відновленню їх ритмогенної функції, незважаючи на безперервну дію ацетилхоліну. Має значення також активація повільного вхідного струму I_{si} , який переноситься іонами Ca^{2+} і Na^+ і який відповідає за повільні деполяризаційні процеси. Вмикання цих каналів запобігає надмірній ацетилхоліновій гіперполяризації і викликає феномен вислизання.

Іншу думку з цього приводу висловили В.М. Покровский и О.Е. Осадчий [64]. Вони вважають, що у випадках чисто гальмівної дії ацетилхоліну вислизання пов'язане із зменшенням діючої концентрації ацетилхоліну в процесі тривалого подразнення. Нам це просте пояснення здається слушним. При подразненні нерва кількість звільненого ацетилхоліну

не може бути повністю компенсованою за рахунок синтезу. В результаті цього брадикардія досягає певного критичного значення, яке відбиває баланс між синтезом і гідролізом медіатора.

Як уже було сказано раніше, рівень цього балансу був вищим у гіпотиреоїдних щурів. Негативно-хронотропні ефекти у них до кінця подразнення залишалися більш вираженими, ніж у контрольних тварин. Отже, гіпотиреоїдне серце має менші можливості звільнитися з-під надмірного вагусного впливу. Причиною цього можуть бути підвищення реакційної здатності постсинаптичних мембран або збільшення запасів ацетилхоліну в нервових закінченнях.

Співставлення негативно-хронотропних реакцій серця на подразнення блукаючого нерва і на екзогенний ацетилхолін показало, що ці реакції змінюються при гіпотиреозі в протилежних напрямках. Якщо з поглибленням гіпотиреоїдного стану вагусні впливи ставали все інтенсивнішими, то ефекти екзогенного ацетилхоліну – все слабшими. Зниження чутливості холінорецепторів можна розцінювати як механізм захисту від надмірних холінергічних впливів і як один із механізмів феномену вислизання.

Зміни реакційної здатності постсинаптичних мембран при гіпотиреозі зв'язані з порушенням негеномної дії тиреоїдних гормонів [151]. Негеномна дія не потребує утворення комплексу між 3,5,3'-трийодотироніном і ядерним рецептором. Вона зводиться до прямого впливу йодотиронінів на процеси, що відбуваються на мембранах кардіоміоцитів. На інтактних клітинах та ізольованих мембранах доведено, що вони стимулюють сарколемальний натрієвий канал, вхідний калієвий канал, Ca^{2+} -залежну АТФазу. Крім того, вони модулюють активність протеїнкіназ, що в свою чергу змінює рівень функціонування каналів цитоплазматичних мембран. Зниження концентрації тиреоїдних гормонів у крові при гіпотиреозі відбивається на мембранних процесах і змінює їх чутливість до медіаторів та інших біологічно активних речовин.

Одним із механізмів синусової брадикардії при гіпотиреозі може стати збільшення діючої концентрації ацетилхоліну в синапсах. Для перевірки цього припущення було досліджено вміст ацетилхоліну в міокарді, а також його синтез і гідроліз.

В серці здорових статевонезрілих щурів ацетилхолін розподілений нерівномірно. Вміст його у передсердях був майже вдвоє вищим, ніж у шлуночках. Такий розподіл ацетилхоліну відбиває густоту залягання парасимпатичної іннервації в різних ділянках міокарда. Спеціальні дослідження, присвячені іннервації провідної системи серця у людей [193, 200], собак [226], свиней [209] і щурів [130, 228], виявили спільну закономірність: густина холінергічних терміналей найвища в ділянці синуса і синоатріального вузла. Від синоатріального до атріо-вентрикулярного вузла і далі до волокон Пуркінє кількість їх прогресивно зменшується. В тому ж напрямку – від основи до верхівки серця – зменшується автоматизм провідної системи і частота генерації імпульсів.

Співставлення вмісту медіатора в міокарді 1,5-2,0-місячних здорових щурів, які були використані в наших дослідках, з аналогічними показниками, отриманими у дорослих щурів [89], виявило помітну вікову різницю. У передсердях статевонезрілих тварин концентрація медіатора виявилася нижчою в 3,30 раза, а в шлуночках – в 1,65 раза. Отримані факти узгоджуються з даними літератури [129], згідно яких після народження вагусна регуляція серця дуже слабо виражена. До 12-тої доби постнатального розвитку в серці щурів взагалі відсутні холінергічні нервові волокна, які були б зв'язані з провідною системою, і лише після двох тижнів кількість їх різко зростає. Показником цього служить збільшення ацетилхоліну в міокарді. Р.А.Абзалов и соавт. [1], які визначали вміст ацетилхоліну в міокарді щурів від 21-шої до 100-тої доби постнатального розвитку, виявили зростання його у 3,27 раза.

Результати наших досліджень показали, що до 1,5-2,0-місячного віку формування парасимпатичної іннервації серця у щурів не завершується. Це

стосується не тільки нижчої концентрації ацетилхоліну в міокарді, але й іншого розподілу його між передсердями і шлуночками, порівняно з дорослими тваринами. Якщо в наших дослідах це співвідношення складало 1,98, то в дослідах Л.М. Сас [89] – 4,2. Менша, порівняно з дорослими тваринами, різниця між вмістом ацетилхоліну у передсердях і шлуночках статевонезрілих щурів зумовлена низькою концентрацією його в передсердях. Як уже було наведено вище, до 1,5-2,0-місячного віку вона залишається нижчою від дорослих щурів у 3,30 раз, в той час як у шлуночках – тільки в 1,65 раз. З цього можна зробити висновок, що в процесі постнатального розвитку дозрівання парасимпатичної іннервації передсердь, де ацетилхолін виконує переважно медіаторну роль, відстає від дозрівання іннервації шлуночків, де ацетилхолін забезпечує проведення імпульсів і підтримує трофіку робочого міокарда. Отже, у новонароджених щурів остаточне становлення хронотропної функції серця відбувається повільніше, ніж інотропної і дромотропної функцій.

Різниця в ступені онтогенетичного дозрівання парасимпатичної іннервації передсердь і шлуночків проявила себе під час експериментального гіпотиреозу. Якщо в міокарді передсердь спостерігалось збільшення вмісту ацетилхоліну, то в міокарді шлуночків він не виявляв залежності від функціонального стану щитовидної залози. Тобто в динаміці експериментального гіпотиреозу відбувалося нагромадження ацетилхоліну в передсердях, в той час коли вміст його в шлуночках залишався без змін. Це призводить до посилення регуляторних впливів блукаючого нерва саме на синоатріальний вузол і супроводжується негативно-хронотропними реакціями з боку серця. Збільшення медіатора у передсердях лежить в основі розвитку синусової брадикардії і робить внесок у зміщення вегетативного балансу в бік переважання холінергічного компонента регуляції, що було встановлено шляхом аналізу варіабельності серцевого ритму у хворих з гіпотиреозом і в наших дослідженнях.

Як свідчать наші дані, немедіаторний ацетилхолін шлуночків, пул якого мало зв'язаний з парасимпатичними нервовими закінченнями, практично не піддається змінам в умовах дефіциту тиреоїдних гормонів. Проте, слід вказати на додаткову обставину, яка затруднює інтерпретацію корелятивних зв'язків між густиною холінергічних закінчень і вмістом ацетилхоліну в шлуночках: 90 % шлуночкового ацетилхоліну синтезується позанейронно і лише 10 % – у закінченнях холінергічних нервів. Нейронний і позанейронний процеси синтезу можуть виявитися неоднаково чутливими до дефіциту тиреоїдних гормонів. В літературі відсутні будь-які дані щодо цього питання, але безсумнівно, що з'ясування його мало б певне значення для розуміння механізмів перебудови холінергічних процесів у гіпотиреоїдному серці.

Вміст ацетилхоліну в міокарді – це баланс між його синтезом і гідролізом. Оскільки основним ферментом синтезу ацетилхоліну є холінацетилтрансфераза, нами було вивчено її активність в нормі і при гіпотиреозі.

У контрольних тварин розподіл холінацетилтрансферази між передсердями і шлуночками був аналогічним розподілу ацетилхоліну, хоча різниця й не була такою великою. Результати гістохімічного вивчення холінацетилтрансферази в серці також засвідчили переважання її в передсердях, особливо в ділянках, що прилягають до *v. cavae* і *v. pulmonalis*, і в передсердній перегородці [187, 205]. Порівняння активності холінацетилтрансферази у статевонезрілих щурів з активністю її у дорослих тварин [88] показало, що в процесі постнатального розвитку відбувається підвищення активності ферменту, яке служить маркером дозрівання парасимпатичної іннервації.

Виявлене нами підвищення активності холінацетилтрансферази у тварин з гіпотиреозом ми вважаємо однією з причин нагромадження ацетилхоліну в міокарді і підсилення вагусних впливів на серце. Звертає на себе увагу той факт, що активність синтезуючого ферменту дуже різко (майже у 3,5 раза) зростає саме в передсердях, де сконцентровані холінергічні терміналі. Це

зростання вказує на стимуляцію синтезу медіаторного ацетилхоліну, який опосередковує негативно-хронотропні ефекти блукаючого нерва на міоцити водія ритму. Відсутність істотних змін активності холінацетилтрансферази у шлуночках вказує, з одного боку, на те, що густина холінергічних терміналей тут значно менша, а з другого – що зміни метаболізму в робочому міокарді мало торкаються позанейронного синтезу немедіаторного ацетилхоліну. В умовах зменшеної потреби в кисні рівень холінацетилтрансферази у міокарді шлуночків виявився достатнім для підтримання нормального вмісту ацетилхоліну і трофіки робочих міоцитів.

Функція потужного регулятора і обмежувача вагусної імпульсації належить холінестеразі міокарда. У досліджуваних нами здорових статевонезрілих тварин переважна більшість ферменту була зосереджена в передсердях, що узгоджується з розподілом ацетилхоліну і холінацетилтрансферази і даними літератури [193, 200]. В цілому активність ферменту була нижчою, порівняно з дорослими тваринами [90]. Є дані [256], що в постнатальному періоді змінюється не лише сумарна активність холінестерази, але й відбувається внутрішня перебудова ферментної системи. У щурів протягом перших 4-х діб в тканині атріовентрикулярного вузла міститься переважно бутирилхолінестераза і тільки після 12-тої доби починає переважати ацетилхолінестераза. Саме з цього часу в міокарді правого передсердя у великій кількості з'являються нервові волокна, зв'язані з атріовентрикулярним вузлом. За даними електрофізіологічних досліджень [145], не тільки у статевонезрілих, але й у дорослих тварин ацетилхолін і бутирилхолін модулюють спонтанну активність внутрішньосерцевих нейронів.

Підвищення активності холінестерази при гіпотиреозі, яке ми виявили в наших дослідах, співставне з підвищенням синтезу ацетилхоліну. У такий спосіб тривалий час може підтримуватися стабільність вмісту ацетилхоліну як одного з факторів, що регулюють частоту серцевого ритму, проведення імпульсів по провідній системі і обмін у міокарді. Проте звертає на себе

увагу непропорційність змін синтезу і гідролізу в різних відділах серця. На 14-ту добу активність холінацетилтрансферази у передсердях зросла у 3,49 раза, порівняно з контролем, а активність холінестерази – тільки в 1,29 раза. Таке переважання синтезу ацетилхоліну над його гідролізом у передсердях гіпотиреоїдних тварин створює умови для нагромадження ацетилхоліну в ділянках синаптичних контактів між холінергічними постгангліонарними терміналами і міоцитами синоатріального вузла. Посилення вагусної імпульсації на міоцити водія ритму на фоні зниження симпатичної активності гальмує генерацію імпульсів пейсмерними клітинами і зумовлює появу синусової брадикардії.

Інші співвідношення склалися в шлуночках серця гіпотиреоїдних тварин. До 14-тої доби експерименту активність холінацетилтрансферази зросла в 1,58 раза і адекватно (в 1,44 раза) зросла активність холінестерази. У такий спосіб забезпечується стабільність вмісту ацетилхоліну в шлуночках як одного з трофічних факторів, що регулюють метаболізм у робочих кардіоміоцитах і підтримують скоротливу функцію серця в оптимальному режимі.

Як уже було сказано, ефективність вагусних впливів на синоатріальний вузол залежить не тільки від процесів, що відбуваються на рівні пресинаптичних нервових терміналей, але й від стану постсинаптичних мембран кардіоміоцитів, зокрема від чутливості холінорецепторів і пропускної здатності іонних каналів. Для модуляції мембранних процесів у контрольних і гіпотиреоїдних тварин ми використали універсальний блокатор М-холінорецепторів атропін, селективний блокатор М₁-холінорецепторів пірензепін і блокатор калієвих каналів глібенкламід.

Результати наших дослідів показали, що в умовах експериментального гіпотиреозу на фоні атропінізації відмічається нижча реактивність М-холінорецепторів пейсмерних клітин до ендogenous ацетилхоліну, ніж у контролі. Після часткової блокади М-холінорецепторів реалізація вагусних

впливів на серцевий ритм спричиняла значно глибшу брадикардію у гіпотиреоїдних тварин, порівняно з контрольними.

Струм напругою 5 В викликав у контрольних атропінізованих щурів зменшення частоти серцевого ритму в 4,10 раза на початку подразнення і в 3,43 раза – на останніх секундах стимуляції. Ступінь брадикардії у гіпотиреоїдних тварин була постійно вищою. На перших секундах подразнення ритм сповільнювався в 11,73 раза, на останніх – в 6,49 раза. Аналогічна закономірність спостерігалася при стимуляції блукаючого нерва струмом напругою 10 В. У контрольних тварин максимальна ступінь брадикардії на перших секундах подразнення складала 3,36, на останніх – 1,83. У гіпотиреоїдних тварин ці величини дорівнювали відповідно 12,64 і 5,53.

Вище було проаналізовано деякі фактори, від яких залежить ефективність вагусної імпульсації на серце (інтенсивність синтезу ацетилхоліну, активність його гідролізу). Менш помітний гальмівний вплив атропіну на постсинаптичну мембрану у гіпотиреоїдних тварин вказує на те, що вагусні ефекти при гіпотиреозі контролюються також на рівні ефекторних клітин. Це може бути зумовлено двома механізмами: зміною кількості холінорецепторів на їх мембранах і зміною реактивності кожного рецептора. У дуже нечисленних публікаціях, де ці питання піддані короткому обговоренню [3], визнається можливість існування обидвох механізмів – і змін реакційної здатності холінорецепторів, і залежності їх густоти від функціонального стану щитовидної залози.

Головним підтипом мускаринових рецепторів у серці є M_2 -холінорецептор [152, 245]. Він у більшій мірі відповідальний за парасимпатичну регуляцію серцевої діяльності. Проте останнім часом нагромаджено експериментальні факти, які свідчать про те, що інші підтипи рецепторів також роблять певний внесок у реалізацію вагусних впливів. Це показано, зокрема, в дослідях на мутантних мишах з M_1 - M_5 -рецепторною недостатністю [210, 211] або шляхом блокади рецепторів специфічними

лігандами [165]. Наприклад, за даними A.U. Trendelenburg et al. [186], у мишей з M_2 -рецепторною недостатністю ефекти M_2 -мускаринового агоніста карбахолу усуваються не повністю, а складають 41-72 % від величини ефектів у нормальних мишей. Серед інших підтипів найкраще вивчені M_1 і M_3 -рецептори [132, 259, 278].

У наших дослідах блокада M_1 -холінорецепторів пірензепіном дала неоднозначні результати у контрольних і гіпотиреоїдних статевонезрілих тварин. У контролі протягом 1 год після ін'єкції препарату частота серцевого ритму практично не змінювалася. Зате у гіпотиреоїдних тварин та ж доза пірензепіну дала виражену брадикардію: частота ритму зменшилася на 18,13 % ($P < 0,002$).

Зниження ефектів подразнення блукаючого нерва після введення пірензепіну, яке спостерігалось в наших дослідах, вказує на те, що у статевонезрілих щурів M_1 -холінорецептори відіграють істотну роль в реалізації вагусних впливів на серце. Порівняння інтенсивності негативно-хронотропних ефектів електричної стимуляції блукаючого нерва у контрольних і гіпотиреоїдних щурів засвідчило, що значення M_1 -холінорецепторів в умовах гіпотиреозу зростає. Ступінь вагусної брадикардії після введення пірензепіну став суттєво нижчим в обох групах тварин, але при гіпотиреозі це зниження було у кілька разів більшим, ніж у контролі.

Неоднотипність результатів у контрольних і гіпотиреоїдних тварин вимагає, звичайно, пояснення. З цього приводу можна висунути наступні міркування:

1. Дефіцит тиреоїдних гормонів обумовив більш високу чутливість M_1 -холінорецепторів до пірензепіну і більш надійне блокування їх, в результаті чого стимуляція блукаючого нерва стала менш ефективною.

2. Відомо, що у контрольних щурів густина M_1 -холінорецепторів на мембранах кардіоміоцитів порівняно невелика. Вони складають приблизно 4 % від загальної кількості. Тому стимуляція блукаючого нерва у

контрольних тварин на фоні введення пірензепіну істотно не відрізнялася від тих результатів, які були отримані в дослідах без застосування пірензепіну. Цілком можливо, що в умовах дефіциту тиреоїдних гормонів відбувається кількісна перебудова всередині мускаринової рецепторної системи. Відносна кількість M_1 -холінорецепторів зростає, їх внесок у реалізацію вагусних впливів на пейсмеркерні клітини збільшується, тому при гіпотиреозі блокада M_1 -холінорецепторів пірензепіном дає брадикардію вищого ступеня, ніж у нормі.

3. Ще одна можливість – зміна функціонального стану M_1 -холінорецепторів серця при тривалій тиреоїдній недостатності. В результаті цього виключення одного з підтипів може компенсаторно підвищити чутливість інших підтипів, особливо коли врахувати, що, за даними Н. Shi et al. [165], гетерогенність мускаринових рецепторів у серці поєднується з такою ж гетерогенністю їх зв'язків з іонними каналами.

Дія глібенкламіду, який вважається найкращим блокатором АТФ-залежних калієвих каналів [53], також була неоднотипною у контрольних і гіпотиреоїдних тварин. В контролі реєстрація електрокардіограми протягом двох годин після інтрагастрального введення препарату виявила поступове сповільнення ритму, яке не досягало рівня статистичної значущості. При гіпотиреозі та ж дозу глібенкламіду викликала статистично достовірне зменшення частоти ритму – на 19,87 % ($P < 0,01$).

В дослідах з подразненням блукаючого нерва на фоні введення глібенкламіду не вдалося підтвердити закономірності, які спостерігалися на фоні введення атропіну і пірензепіну. Очевидно, це пов'язано з тим, що калієві канали є об'єктом функціональної модуляції не тільки з боку парасимпатичної, але й з боку симпатичної нервової системи. Через калієві канали здійснюють свою медіаторну і регуляторну функцію і ацетилхолін, і катехоламіни. Та й сам ацетилхолін діє не лише через власний калієвий канал I_{Ach} , але й через інші канали. Тому сумарний ефект блокади важко піддається вияву і оцінці.

Результати наших дослідів з атропіном, пірензепіном і глібенкламідом свідчать про наявність глибоких порушень в системі мускаринових рецепторів серця при гіпотиреозі. Це означає, що коливання інтенсивності вагусної імпульсації в цих умовах пов'язані не лише з пресинаптичними, але й постсинаптичними розладами, які стосуються, зокрема, кількості і функціонального стану холінорецепторних структур.

ВИСНОВКИ

В дисертації наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення наукового завдання, а саме, з'ясовано особливості холінергічної регуляції серця при експериментальному гіпотиреозі у статевонезрілих щурів, проведено фармакологічний аналіз холінергічних порушень при гіпотиреозі і дано їх патофізіологічну оцінку. Експериментально доведено ефективність застосування холіноблокаторів з метою корекції холінергічних розладів у серці гіпотиреоїдних тварин.

1. Експериментальний гіпотиреоз характеризується порушенням співвідношення між тонусом симпатичного і парасимпатичного відділів вегетативної нервової системи і зміщенням вегетативного балансу в бік переважання холінергічних впливів. Провідне значення у перебудові вегетативної регуляції серця при гіпотиреозі має підсилення парасимпатичної імпульсації, пов'язане із збільшенням вагусного тонусу. За даними математичного аналізу серцевого ритму, найчутливішим показником зміщення вегетативного балансу при експериментальному гіпотиреозі є вегетативний показник ритму, достовірне зменшення якого (на 24,86 %, $P < 0,02$) відбулося вже на 10-ту добу експерименту, раніше від усіх інших показників. Одночасне зниження симпатичного тонусу має менше значення, про що свідчить збільшення варіаційного розмаху тривалості кардіоінтервалів на 14-ту добу згодовування мерказолілу на 45,56 % ($P < 0,01$), а показника моди – тільки на 24,45 % ($P < 0,001$).

2. При експериментальному гіпотиреозі підвищується інтенсивність негативно-хронотропних реакцій серця на електричну стимуляцію блукаючого нерва. Це вказує на підвищення рівня ацетилхоліну у везикулах нервових закінченнях, які формують синаптичні контакти з пейсмерними клітинами синоатріального вузла. Встановлено пряму залежність між глибиною гіпотиреоїдного стану та інтенсивністю негативно-хронотропних реакцій: чим більше була пригнічена функція щитовидної залози, тим інтенсивнішою виявлялася брадикардія.

3. В умовах експериментального гіпотиреозу відмічається десенситизація холінорецепторів пейсмейкерних клітин. Це проявляється зниженням їх чутливості до ацетилхоліну в умовах посилення вагусної імпульсації. На 14-ту добу експерименту інтенсивність негативно-хронотропних реакцій на введення екзогенного ацетилхоліну виявилася на 26,47 %, ($P < 0,05$), а тривалість – на 13,58 %, ($P < 0,01$) нижчою, порівняно з показниками контрольних тварин. Десенситизацію ми розглядаємо як компенсаторну реакцію, спрямовану на запобігання надмірним впливам парасимпатичного медіатора на клітини водія ритму і підтримання частоти серцевого ритму на оптимальному рівні.

4. У тварин з експериментальним гіпотиреозом відмічається зростання вмісту медіаторного ацетилхоліну передсердь серця. На 14-ту добу згодовування мерказолілу рівень ацетилхоліну складав ($21,69 \pm 2,47$) мкмоль/кг, що у 2,46 рази перевищує рівень контрольних тварин ($P < 0,001$). Вміст немедіаторного ацетилхоліну шлуночків істотно не змінювався в залежності від функціонального стану щитовидної залози.

5. Зростання вмісту парасимпатичного медіатора у передсердях зумовлене підвищенням його синтезу. На це вказує зростання активності холінацетилтрансферази, особливо в гострому (5-добовому) періоді насичення організму мерказолілом. На 14-ту добу гіпотиреозу активність ферменту становила ($7,05 \pm 0,80$) ммоль/(кг·год), що у 3,49 рази перевищувало рівень контрольних тварин ($P < 0,001$). Стимуляція синтезу ацетилхоліну супроводжується одночасним підвищенням його гідролізу, показником чого служить зростання холінестеразної активності міокарда. На 14-ту добу згодовування мерказолілу активність холінестерази міокарда виявилася на 28,56 % вищою від рівня контрольних тварин і становила ($96,37 \pm 9,32$) ммоль/(кг·год). Підвищення активності ферментативного гідролізу ацетилхоліну ми розглядаємо як компенсаторну реакцію, спрямовану на часткове обмеження надмірної вагусної імпульсації на серце при гіпотиреозі.

6. Збільшення синтезу парасимпатичного медіатора у передсердях зумовлює розвиток синусової брадикардії, незважаючи на десенситизацію холінорецепторів кардіоміоцитів та активацію холінестерази. У шлуночках в динаміці експериментального гіпотиреозу стабільність вмісту ацетилхоліну є наслідком збалансованого підвищення інтенсивності його синтезу і гідролізу.

7. Результати дослідів з введенням універсального М-холіноблокатора атропіну, селективного М₁-холіноблокатора пірензепіну і блокатора калієвих каналів глібенкламіді підтвердили, що вирішальна роль у формуванні синусової брадикардії належить парасимпатичному відділу вегетативної нервової системи.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Абзалов Р.А., Нигматулина Р.Р., Хурамшин И.Г. Содержание ацетилхолина и активность холинэстераз в тканях крыс, развивающихся в условиях различных двигательных режимов // Бюлл. exper. биол. и мед. – 1997. – Т. 124, № 12. – С. 625-628.
2. Авраменко О.І., Сиваченко Т.П. Стан здоров'я населення після аварії на Чорнобильській АЕС (за даними Київської області) // Лік. справа. – 1993. – № 7. – С. 6-10.
3. Алипов Н.Н. пейсмейкерные клетки сердца: электрическая активность и влияние вегетативных нейромедиаторов // Усп. физиол. наук. – 1993. – Т. 24, № 2. – С. 37-70.
4. Аникин В.В., Егоршин В.Ф., Харькова М.А. Особенности внутрисердечной гемодинамики у больных гипотиреозом // Пробл. эндокринол. – 1991. – Т. 37, № 3. – С. 18-20.
5. **Баевский Р.М., Кириллов О.И., Клецкин С.З. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе. – М.: Наука, 1984. – 221 с.**
6. Бебешко В.Г., Гридько О.М., Міщенко Л.П. Функціональний стан тиреоїдної системи у опромінених внаслідок аварії на ЧАЕС (за даними скринінгового дослідження) // Екологічні проблеми та здоров'я нації. – 1999. – № 2. – С. 44-48.
7. **Біологічний метод визначення вмісту ацетилхоліну в міокарді щурів / В.В. Файфура, Л.М. Сас, Н.Я. Потіха, С.В. Дзига // Мед. хімія. – 2004. – Т. 6, № 4. – С. 118-121.**
8. Боряк П.М. Признаки сердечно-сосудистой недостаточности у больных гипотиреозом // Врачебное дело. – 1973. – № 1. – С. 94-96.
9. Боцюрко В.І. Проблеми йодного дефіциту на Прикарпатті // Ендокринологія. – 2001. – Т. 6, дод. – С. 34.
10. Бренер И.П. Состояние вегетативной нервной системы и нарушение сердечного ритма // Укр. кардіол. ж. – 1995. – № 5. – С. 70-74.

11. Бурумкулова Ф.Ф., Герасимов Г.А. Заболевания щитовидной железы и беременность // Пробл. эндокринолог. – 1998. – Т. 44, № 2. – С. 27-32.
12. Вариабельность ритма сердца: представления о механизмах / С.А. Котельников, А.Д. Ноздрачев, М.М. Одинак, Е.Б. Шустов и соавт. // Физиология человека. – 2002. – Т. 28, № 1. – С. 130-143.
- 13. Вариация ритмограммы как новый метод оценки вариабельности сердечного ритма / А.В. Соболев, Л.Н. Лютикова, Г.В. Рябыкина, М.К. Алеева и соавт. // Кардиология. – 1996. – Т. 36, № 4. – С. 47-52.**
14. Вегетативный статус детей, проживающих в условиях иодной недостаточности / А.А.Бонецкий, О.К.Обидина, Р.Б.Султаналиева, С.К.Мамутова и соавт. // Пробл. эндокринолог. – 1999. – Т. 45, № 6. – С. 18-20.
- 15. Визначення активності холінацетилтрансферази в міокарді щурів / В.В. Файфура, Л.М. Сас, Н.Я. Потіха, С.В. Дзига // Мед. хімія. – 2005. – Т. 7, № 1. – С. 101-103.**
- 16. Використання фітопрепаратів при ускладненому цукровому діабеті в експерименті / Л.М. Малоштан, О.К. Рядних, І.Г. Петренко, В.А. Малоштан і співавт. // Вісн. фармац. – 1996. – № 1-2. – С. 145-148.**
- 17. Вікові особливості прояву експериментального гіпотиреозу / В.О. Бару, І.А. Громакова, С.У. Зільберман, О.О. Коноваленко // Фізіол. ж. – 1998. – Т. 44, № 3. – С. 203-204.**
18. Войно-Ясенецкая О.В., Бурлаченко В.П., Матюшина Н.М. Частота заболеваний щитовидной железы у населения Одесской области в 1982-1998 гг. по данным Одесского областного патолого-анатомического бюро // Вісн. морської мед. – 1999. – № 3. – С. 179-181.
19. Вторичный гипотиреоз: особенности диагностики и лечения / Е.В. Нагаева, О.Б. Безлепкина, Н.П. Гончаров, Г.С. Колесникова и соавт. // Пробл. эндокринолог. – 2002. – Т. 48, № 6. – С. 26-30.

20. Гельфанд М., Редферн К.С. Скрининговые обследования для выявления заболеваний щитовидной железы. Часть I. Обзор литературы // Межд. ж. мед. практики. – 1999. – № 10. – С. 35-49.
21. Гиниатуллин Р.А., Магазаник Л.Г. Играет ли физиологическую роль десенситизация холинорецепторов в нервно-мышечном синапсе? // Росс. физиол. ж. им. И.С. Сеченова. – 1998. – Т. 84, № 1-2. – С. 3-7.
22. Гіпотиреозне серце / Є.М. Нейко, Л.В. Глушко, В.І. Боцюрко, Ю.В. Боцюрко // Укр. кардіол. ж. – 1996. – № 1. – С. 71-74.
23. **Горбань Є.М., Небожина М.В. Вплив функціонального стану щитовидної залози на її реакції на дію іонізуючого опромінення у дорослих і старих щурів // Фізіол. ж. – 1998. – Т. 44, № 3. – С. 309.**
24. Гормональная активность щитовидной железы у больных с пароксизмальными суправентрикулярными тахикардиями / В.А. Бобров, Е.И. Митченко, А.И. Фролов, В.Ю. Романов и соавт. // Кардиология. – 1995. – Т. 35, № 8. – С. 40-43.
25. **Громакова І.А., Зільберман С.У., Коноваленко О.О. Вікові особливості перебігу експериментального гіпотиреозу у щурів // Фізіол. ж. – 2002. – Т. 48, № 1. – С. 80-86.**
26. **Гуськова Т.А. Концепция развития лекарственной токсикологии // Хим. фарм. ж. – 2001. – Т. 35, № 10. – С. 3-8.**
27. **Деклараційний патент на винахід № 65837А, Україна, 7G09B23/28. Спосіб підвищення чутливості ізольованого нативного м'яза до ацетилхоліну / В.В. Файфура, Л.М. Сас. – № 2003065246. – Опубл. 15.04.2004. – Бюл. № 4.**
28. Деланж Ф. Неонатальный скрининг врожденного гипотиреоза: результаты и перспективы // Пробл. эндокринол. – 2000. – Т. 46, № 1. – С. 37-46.
29. **Држевецкая И.А. Принцип системности в нейрогуморальной связи лактирующей матери и её ребёнка, значение для постнатального развития // Физиол. человека. – 1991. – Т. 17, № 5. – С. 164-169.**

30. **Загальні етичні принципи експериментів на тваринах // Ендокринологія. – 2003. – Т. 8, № 1. – С. 142-145.**
31. Зелінська Н.Б. Особливості гіпотиреоїдної міокардіопатії // Бук. мед. вісн. – 2002. – Т. 6, № 1. – С. 43-51.
32. Зелінська Н.Б. Особливості клініки ураження серця при гіпотиреозі (огляд літератури та власні дані) // Ендокринологія. – 2002. – Т. 7, № 2. – С. 274-280.
33. Зелінська Н.Б. Стан оксигенації тканин у хворих на гіпотиреоз // Пробл. ендокр. патол. – 2003. – № 2. – С. 52-56.
34. **Зефирова Т.Л., Святова Н.В. Возрастные особенности вагусной регуляции хронотропной функции сердца десимпатизированных и интактных крыс // Бюлл. exper. биол. и мед. – 1997. – Т. 123, № 6. – С. 703-705.**
35. Зубкова С.Т., Булат О.В. Стан серцево-судинної системи у хворих з патологією щитоподібної залози і вторинним ендокринним остеопорозом // Ендокринологія. – 2003. – Т. 8, № 2. – С. 199-204.
36. Изучение полиморфизма гена тиреоглобулина щитовидной железы человека / Д.А. Кадырова, Б.А. Атаханова, М.Л. Рахимова, Г.Д. Умарова и соавт. // Пробл. эндокринологии. – 1996. – Т. 42, № 5. – С. 34-36.
37. Искрицкий А.М., Сорокина С.Э. Функциональное состояние тиреоидной системы у беременных женщин, рожениц и родильниц Беларуси // Пробл. эндокринологии. – 1997. – Т.43, № 6. – С. 20-23.
38. Йодний дефіцит і стан щитовидної залози у дітей північних регіонів Київської області, що постраждали внаслідок Чорнобильської аварії / М.Д.Тронько, В.І.Кравченко, В.І.Турчин, Еро Суоніо і співавт. // Ендокринологія. – 1999. – Т. 4, № 1. – С. 4-11.
39. Кандрор В.И. Молекулярно-генетические аспекты тиреоидной патологии // Пробл. эндокринологии. – 2001. – Т. 47, № 5. – С. 3-10.

40. Кандрор В.И. Современные проблемы тиреоидологии // Пробл. эндокринол. – 1999. – Т. 45, № 1. – С. 3-8.
41. Караченцев Ю.И. Захворюваність на зоб у районах йоддефіциту і радіоактивного забруднення // Вісн. наук. досл. – 2001. – № 4. – С. 5-6.
42. Касаткина Э.П. Роль щитовидной железы в формировании интеллекта // Пробл. эндокр. патол. – 2003. – № 4. – С. 69-73.
43. Коваленко Т.В. Неонатальный транзиторный гипотиреоз: прогноз для здоровья и развития детей // Пробл. эндокринол. – 2001. – Т. 47, № 6. – С. 23-27.
- 44. Колодийчук Е.В., Макушкина Е.Н., Арушанян Э.Б. Показатели кардиоинтервалограммы у крыс в зависимости от пола и фазы эстрального цикла // Физиол. ж. СССР им. И.М.Сеченова. – 1991. – Т. 77, № 11. – С. 60-63.**
45. Котова Т.А., Лившиц Г.Я. О поражении миокарда при гипер- и гипотиреозе // Пробл. эндокринол. – 1992. – Т. 38, № 1. – С. 24-27.
46. Левченко И.А., Фадеев В.В. Субклинический гипотиреоз // Пробл. эндокринол. – 2002. – Т. 48, № 2. – С. 13-22.
47. Макара Г.Д. Субклінічний гіпотиреоз: сучасна оцінка та підходи до лікування // Експер. та клін. фізіол. і біохім. – 2003. – № 3. – С. 79-85.
48. Маколкин В.И., Старовойтова С.П., Щедрина И.С. Терапевтические “маски” первичного гипотиреоза // Тер. арх. – 1996. – Т. 68, № 1. – С. 49-52.
49. Мельниченко Г.А. Гипотиреоз // Росс. мед. ж. – 1999. – Т. 7, № 7. – С. 47-50.
50. Музаффаров Д.У. Средство М-холиномиметиков к М-холинорецепторам различных тканей // Экспер. и клин. фармакол. – 2000. – Т. 63, № 1. – С. 24-28.
- 51. Мусатова З.І., Ховака В.В. Експериментальне моделювання гіпотиреозу для дослідження препаратів, які впливають на**

- функцію щитоподібної залози // Ендокринологія. – 2001. – Т. 6, дод. – С. 206.**
- 52. Назаров А.Н. Гипотиреоз // Фельдшер и акушерка. – 1991. – № 10. – С. 25-28.**
53. Недосугова Л.В. Глибенкламид (манинил): перспективы применения на пороге XXI века // Клин. фармакол. и терапия. – 1998. – № 2. – С. 70-76.
54. Нікітіна О.В. Патоморфоз захворювань щитовидної залози у Придніпровському промисловому регіоні // Мед. перспективи. – 1998. – Т. 3, № 1. – С. 15-17.
55. Олійник В.А. Сучасні проблеми тиреоїдології в Україні // Ендокринологія. – 2001. – Т. 6, дод. – С. 216.
56. Осадчий О.Е., Покровский В.М. Динамика хронотропного влияния блуждающего нерва при блокаде различных типов М-холинорецепторов // Бюлл. exper. биол. и мед. – 1999. – Т. 127, № 3. – С. 252-255.
57. Осадчий О.Е., Покровский В.М. Пептидная коррекция аритмий, вызванных раздражением вагосимпатического ствола // Пат. физиол. и exper. терап. – 1997. – № 3. – С. 10-13.
- 58. Осадчий О.Е., Покровский В.М. Сравнительный анализ динамики хроно- и дромотропного вагусного влияния при раздражении блуждающего нерва кошек одиночным залпом импульсов // Кардиология. – 1998. – Т. 38, № 10. – С. 53-61.**
59. Особенности морфофункционального состояния миокарда у больных гипотиреозом / И.В. Гурьева, Л.Е. Кузьмишин, В.М. Ткаченко, А.М. Сидоренков // Тер. арх. – 1990. – Т. 62, № 8. – С. 105-108.
60. Оцінка тяжкості йодної недостатності в Українських Карпатах / В.І.Паньків, І.Й.Сидорчук, В.А.Маслянюк, О.К.Руснак і співавт. // Ендокринологія. – 2001. – Т. 6, дод. – С. 226.
- 61. Павлович Е.Р. Количественный анализ тканевого состава синоаурикулярной и атриовентрикулярной областей**

- ваготомированного сердца крысы // Кардиология. – 1997. – Т. 37, № 10. – С. 52-56.**
62. Патологія щитоподібної залози у Львівській області / Ю.М. Вендзилович, М.С. Хрупович, А.Я.Величко, Ю.С. Єрін і співавт. // *Ендокринологія.* – 2001. – Т. 6, дод. – С. 47.
63. **Погорелов А.Г., Ноздрачев А.Д. Один из механизмов ускользания сердца из-под тормозного влияния блуждающего нерва // Физиол. ж. СССР им. И.М. Сеченова. – 1990. – Т. 76, № 1. – С. 71-79.**
64. **Покровский В.М., Осадчий О.Е. Динамика структуры вагусного влияния на ритм сердца при воздействиях, направленных на изменение действующей концентрации ацетилхолина // Бюлл. exper. биол. и мед. – 1992. – Т. 114, № 12. – С. 570-573.**
65. **Поляков И.В., Соколова Н.С. Практическое пособие по медицинской статистике. – Л.: Медицина, 1975. – 151 с.**
66. Поражение миокарда при гипотиреозе / В.Ф. Русаков, В.М. Медведев, С.Б. Шустов, И.Г. Куренкова и соавт. // *Росс. кардиол. ж.* – 1999. – № 4, приложение. – С. 139.
67. Порівняльний аналіз захворювання щитоподібної залози у міського населення Криму, оперованого в період 1990-1999 / О.Ф. Безруков, І.І.Руднєва, В.П.Фесенко, В.О.Безруков і співавт. // *Вісн. наук. досл.* – 2001. – № 4. – С. 7-8.
68. Послеоперационный гипотиреоз в структуре первичного гипотиреоза / Н.А. Белякова, А.Г. Еремеев, Д.В. Килейников, В.А. Иванов и соавт. // *Современные аспекты хирургической эндокринологии: Материалы десятого (двенадцатого) Российского симпозиума по хирургической эндокринологии.* – Смоленск, 2002. – С. 64-65.
69. Потіха Н.Я. Вегетативна регуляція серця при експериментальному гіпотиреозі у статевонезрілих щурів за даними варіаційної кардіоінтервалометрії // *Матеріали ІХ Міжнародного медичного*

- конгресу студентів та молодих учених. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2005. – С. 144.
70. Потіха Н.Я. Вміст ацетилхоліну в міокарді статевонезрілих щурів з експериментальним гіпотиреозом // Мед. хім. – 2004. – Т. 6, № 1. – С. 96-99.
71. Потіха Н.Я. Негативно-хронотропні реакції серця статевонезрілих гіпотиреодних щурів на ендogenousний і екзогенний ацетилхолін // Вісн. наук. досл. – 2004. – № 4. – С. 92-95.
72. Потіха Н.Я. Реактивність серця до ендogenousного ацетилхоліну у статевонезрілих щурів з експериментальним гіпотиреозом в умовах блокади АТФ-залежних калієвих каналів // III Міжнародна науково-практична конференція студентів і молодих вчених. – Ужгород: ІВА ПРОФІ, 2005. – С. 49-50.
73. Потіха Н.Я. Синтез і гідроліз ацетилхоліну в міокарді статевонезрілих щурів з експериментальним гіпотиреозом // Експер. і клін. мед. – 2004. – № 4. – С. 24-28.
74. Потіха Н.Я. Співвідношення між холінергічною й адренергічною регуляцією серцевого ритму у статевонезрілих щурів з експериментальним гіпотиреозом // Клін. та експер. патол. – 2004. – Т. 3, № 4. – С. 55-58.
75. Потіха Н. Стан холінергічних процесів у серці статевонезрілих гіпотиреодних щурів // Матеріали VIII Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих учених. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2004. – С. 149.
76. Потіха Н.Я., Ковида Д.В., Лясковець Н.В. Реакційна здатність холінорецепторів серця до екзогенного ацетилхоліну при експериментальному гіпотиреозі у статевонезрілих щурів // Молодь – медицині майбутнього: Тези доповідей міжнародної студентської наукової конференції 21-22 квітня 2005 року. – Одеса: Одес. мед. ун-т, 2005. – С. 68.

77. Потіха Н.Я., Сас Л.М. Вагусна регуляція серцевого ритму у статевонезрілих і дорослих щурів // Вісн. наук. досл. – 2005. – № 1. – С. 153-156.
78. Потіха Н.Я., Сас Л.М. Вікові особливості обміну ацетилхоліну в міокарді щурів // III-і читання ім. В.В. Підвисоцького: Тези доповідей наук. конф. 27-29 травня 2004 року. – Одеса: Одес. держ. мед. ун-т, 2004. – С. 75-76.
79. Потіха Н.Я., Сас Л.М. Вікові особливості реакцій серця на ендогенний та екзогенний ацетилхолін // Здобутки клінічної і експериментальної медицини: Матеріали XLVII підсумкової науково-практичної конференції, присвяченої 150-річчю з дня народження академіка І.Я. Горбачевського. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2004. – С. 137-138.
80. Потіха Н.Я., Файфура В.В. Вплив повної і селективної блокади М-холінорецепторів серця на реалізацію негативно-хронотропних ефектів ендогенного ацетилхоліну в умовах експериментального гіпотиреозу у статевонезрілих щурів // Бюлетень IV читань ім. В.В. Підвисоцького: Матеріали наук. конф. – Одеса: Одес. держ. мед. ун-т, 2005. – С. 85.
81. Потіха Н.Я., Файфура В.В. Обмін ацетилхоліну в міокарді статевонезрілих щурів з експериментальним гіпотиреозом // Клін. та експер. патол. – 2004. – Т. 3, № 2. Ч. 1. – С. 35-36.
- 82. Пушкина Н.Н., Климкина Н.В. Биохимические методы исследования. – М.: Наука, 1963. – 223 с.**
83. Результаты неонатального скрининга на врожденный гипотиреоз в Красноярском крае / Т.Е. Таранушенко, А.К. Костюк, Т.В. Лейман, С.А. Догадин и соавт. // Пробл. эндокринологии. – 1997. – Т. 43, № 2. – С. 19-21.
84. Роль йодного обеспечения в неонатальной адаптации тиреоидной системы / Э.П. Касаткина, Д.Е. Шилин, Л.М. Петрова, Х.Л. Хатамова и соавт. // Пробл. эндокринологии. – 2001. – Т. 47, № 3. – С. 10-15.

85. Роль блокады отдельных подтипов М-холинорецепторов в возникновении тахикардии у крыс / А.Б. Космачев, А.В. Лычаков, Ю.А. Саункина, О.А. Филько и соавт. // Экспер. и клин. фармакол. – 1997. – Т. 60, № 5. – С. 44-46.
86. Романюк Л., Данилевич Ю. Особливості ендемічного дифузного зобу у дітей Тернопільської області // Вісн. наук. досл. – 2001. – № 4. – С. 28-29.
- 87. Рябыкина Г.В., Соболев А.В. Анализ вариабельности ритма сердца // Кардиология. – 1998. – Т. 36, № 10. – С. 87-97.**
88. Сас Л.М. Зміни вмісту ацетилхоліну в міокарді щурів з експериментальним тироксиновим токсикозом // Мед. хім. – 2002. – Т. 4, № 2. – С. 47-49.
89. Сас Л.М. Зміни холінергічної регуляції серця при експериментальному тироксиновому токсикозі та їх корекція: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Тернопіль, 2004. – 20 с.
90. Сас Л.М. Негативно-хронотропні реакції серця на ендогенний і екзогенний ацетилхолін в умовах тироксинового токсикозу // Науковий вісник Ужгородського університету. Серія „Медицина”. – 2003. – Вип. 21. – С. 158-162.
91. Сердиченко Л.Н., Китораго Н.Ф. Заболевания щитовидной железы у жителей юга Украины // Эндокринология. – 2001. – Т. 6, дод. – С. 271.
92. Сироїд О.В., Коломійцев В.І. Особливості корекції тиреоїдного гомеостазу у хворих похилого і старечого віку після хірургічного лікування тиреотоксикозу // Эндокринология. – 2001. – Т. 6, дод. – С. 275.
93. Состояние здоровья детей и подростков Белоруссии, подвергшихся радиационному воздействию в результате аварии на ЧАЭС / Л.Н.Астахова, Е.П.Демидчик, Е.В.Давыдова, А.Н.Аринчин и соавт. // Вестн. АМН СССР. – 1991. – № 11. – С. 25-27.

94. Состояние перфузии миокарда у больных первичным гипотиреозом по данным сцинтиграфии миокарда с Тl / Л.Е. Самойленко, Б.Д. Сергиенко, М.Г. Болотина, Л.С. Славина и соавт. // Кардиология. – 1993. – Т. 33, № 1. – С. 48-51.
95. Степанов С.А., Тупикина Е.Б. Гистофункциональное состояние щитовидной железы при беременности и у потомства в условиях экспериментального режима потребления йода // Арх. патол. – 1997. – № 5. – С. 39-44.
96. Субклінічний гіпотиреоз: епідеміологія, клініко-біохімічні особливості та підходи до лікування (Огляд літератури та власні дані) / В.І. Паньків, І.Й. Сидорчук, В.А. Маслянко, В.М. Гаврилюк і співавт. // Ендокринологія. – 2000. – Т. 5, № 2. – С. 207-212.
97. Сычик С.И., Стожаров А.Н., Воронежский Б.К. Функциональное состояние тиреоидной системы детей, облученных внутриутробно в результате Чернобыльской катастрофы // Пробл. эндокринолог. – 1999. – Т. 45, № 1. – С. 26-29.
98. Терещенко И.В. Патогенез, диагностика и лечение субклинического гипотиреоза // Клини. мед. – 2000. – Т. 78, № 9. – С. 8-13.
99. Терещенко И.В., Голдырева Т.П., Сандакова Е.А. Вегетативные нарушения при эндемическом зобе // Клини. мед. – 2002. – № 3. – С. 52-57.
100. Тимченко А.М. Динаміка розповсюдженості тиреопатології серед населення // Патогенетичні аспекти фармакотерапії ендокринних захворювань: Матеріали науково-практичної конференції, присвяченої 150-річчю з дня народження академіка В.Я. Данилевського. – Харків, 2002. – С. 112-113.
101. Тиреоїдна функція у дітей Закарпатської області в умовах йодної недостатності / З.Й. Фабрі, Й.І. Пічкач, М.М. Кишко, М.Л. Габор і співавт. // Ендокринологія. – 2001. – Т. 6, дод. – С. 311.

102. Транзиторный неонатальный гипотиреоз: особенности неврологического и интеллектуального статуса детей в возрасте 5-7 лет / Л.Н. Самсонова, Е.В. Киселева, В.П. Зыков, Л.Л. Науменко и соавт. // Пробл. эндокринологии. – 2003. – Т. 49, № 6. – С. 29-32.
103. Турчин В.І., Лузанчук І.А., Кульчинська Я.Б. Епідеміологія захворювань щитовидної залози серед дитячого населення північного регіону України // Ендокринологія. – 2001. – Т. 6, дод. – С. 305.
104. Тучек С. Синтез ацетилхолина в нейронах. – М.: Мир, 1981. – 284 с.
105. Уровень тиреотропного гормона у новорожденных в условиях зобной эндемии и радиационного загрязнения среды / Э.П. Касаткина, Д.Е. Шилин, В.П. Федотов, Т.М. Белослудцева // Пробл. эндокринологии. – 1997. – Т. 43, № 5. – С. 8-12.
106. Фадеев В.В., Мельниченко Г.А., Герасимов Г.А. Аутоиммунный тиреоидит. Первый шаг к консенсусу // Пробл. эндокринологии. – 2001. – Т. 47, № 4. – С. 7-13.
107. Файфура В.В., Потіха Н.Я. Вегетативні регуляторні впливи на серце при експериментальному гіпотиреозі // Проблеми діагностики і лікування ендокринної патології та її ускладнень у осіб, які постраждали внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС: Вибрані матеріали симпозиуму 17-18 березня 2005 року. – Київ, 2005. – С. 72.
108. Файфура В.В., Потіха Н.Я. Особливості реакцій серця на електричну стимуляцію блукаючого нерва у статевонезрілих щурів з експериментальним гіпотиреозом // Від фундаментальних досліджень до прогресу в медицині: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 200-річчю з дня заснування Харківського державного медичного університету 17-18 січня 2005 року. – Харків, 2005. – С. 62-63.

109. Фролькис В.В., Вержиковская Н.В. Изменение механизмов нейрогуморальной регуляции сердца под влиянием тиреоидного гормона у животных разного возраста // Пробл. эндокринолог. – 1970. – Т. 16, № 4. – С. 89-95.
110. Функциональное состояние миокарда у больных с заболеваниями щитовидной железы / Т.А. Зыкова, Т.А. Щекотова, В.М. Голубева, А.А. Панин и соавт. // Клинич. мед. – 1996. – Т. 74, № 6. – С. 42-44.
111. Чабан Т. І. Сучасні методи дослідження вегетативної нервової системи при серцевій недостатності // Укр. кардіол. ж. – 1998. – № 4. – С. 59-63.
112. Чобитько В.Г., Солун М.Н. Заболевания щитовидной железы и беременность // Тер. арх. – 1994. – Т. 66, № 10. – С. 52-55.
- 113. Шадлинский В.Б. Влияние мерказолила на структуру фолликулов щитовидной железы у крыс // Бюлл. экспер. биол. и мед. – 1999. – Т. 127, № 4. – С. 473-476.**
- 114. Шевченко И.Т., Богатов О.П., Хрипта Ф.П. Элементы вариационной статистики для медиков. – К.: Здоров'я, 1970. – 107 с.**
115. Шидловский П.Р. Динамика общей заболеваемости населения Беларуси до и после аварии на Чернобыльской АЭС (1985-1989 гг.) // Врач. дело. – 1992. – № 2. – С. 20-22.
116. Шидловський В.О., Дейкало І.М., Шидловський О.В. Йодний дефіцит і йододефіцитні захворювання. – Київ, 2004. – 68 с.
117. Шустов С.Б., Яковлев В.А., Яковлев В.В. Особенности гемодинамики при нарушениях функции щитовидной железы // Клинич. мед. – 2000. – № 8. – С. 61-65.
118. Ярошенко В.И., Голунов А.И. Выявляемость тиреоидной патологии при скрининговом обследовании населения в Херсонской области // Пробл. эндокринолог. – 1994. – Т. 40, № 4. – С. 13-14.

119. Abnormal heart rate and body temperature in mice lacking thyroid hormone receptor alpha 1 / L. Wikstrom, C. Johansson, C. Salto, C. Barlow et al. // *EMBO J.* – 1998. – V. 17, № 2. – P. 455-461.
120. A case of atropine-resistant bradycardia in a patient on long-term lithium medication / Y. Uchiyama, S. Nakao, T. Asai, K. Shingu // *Masui.* – 2001. – V. 50, № 11. – P. 1229-1231.
121. A case of bradycardia in a patient with secondary hypothyroidism / T. Ishii, N. Iwashita, Y. Imasyuku, K. Takahashi et al. // *Masui.* – 2002. – V. 51, № 10. – P. 1111-1113.
122. Accuracy of physical examination in the diagnosis hypothyroidism: a cross-sectional, double-blind study / R. Indra, S.S. Patil, O. Joshi, M. Pai et al. // *J. Postgrad. Med.* – 2004. – V. 50, № 1. – P. 7-11.
123. Acetylcholine, choline and choline acetyltransferase activity in the developing brain of normal and hypothyroid rats / H. Ladinsky, S. Consolo, G. Peri, S. Garattini // *J. Neurochem.* – 1972. – V. 19, № 8. – P. 1947-1952.
124. 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, S.P. Marrelli et al. // *Cardiovasc. Res.* – 1996. – V. 32, № 2. – P. 306-310.
125. Afs-effects of chronic subclinical hyperthyroidism from levothyroxine on cardiac morphology and function +AFO / B. Biondi, S. Fazio, E.A. Palmieri, R. Tremalattera et al. // *Cardiologia.* – 1999. – V. 44, № 5. – P. 443-449.
126. Altered muscle sympathetic nerve activity in hyperthyroidism and hypothyroidism / T. Matsukawa, T. Mano, E. Gotoh, O. Minamisawa et al. // *J. Auton. Nerv. Syst.* – 1993. – V. 42, № 2. – P. 171-175.
127. Amiodarone-associated thyroid dysfunction: risk factors in adults with congenital heart disease / S.A. Thorne, I. Barnes, P. Cullinan, J. Somerville // *Circulation.* – 1999. – V. 100, № 2. – P. 149-154.
128. Asami T., Wada M., Uchiyama M. Plasma free fatty acids in neonates with congenital hypothyroidism // *Thyroid.* – 2001. – V. 11, № 1. – P. 81-84.

129. 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.
130. Batulevicius D., Paunziene N., Pauza D.H. Key anatomic data for the use of rat heart in electrophysiological studies of the intracardiac nervous system // *Medicina.* – 2004. – V. 40, № 3. – P. 253-259.
131. Boerth S.R, Artman M. Thyroid hormone regulates Na⁺-Ca²⁺ exchanger expression during postnatal maturation and in adult rabbit ventricular myocardium // *Cardiovasc. Res.* – 1996. – V. 31, Spec. No. – P. 145-152.
132. Borda E., Sterin-Borda L. Autoantibodies against neonatal heart M₁ muscarinic acetylcholine receptor in children with congenital heart block // *J. Autoimmun.* – 2001. – V. 16, № 2. – P. 143-150.
133. Braunwald E. Regulation of the circulation. I. // *N. Engl. J. Med.* – 1974. – V. 290, № 20. – P. 1124-1129.
134. Cardiac dysfunction in terms of left ventricular mechanical work and energetics in hypothyroid rats / Y. Ohga, S. Sakata, C. Takenaka, T. Abe et al. // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2002. – V. 283, № 2. – P. 631-641.
135. Cardiac function in hypothyroid children: effect of replacement therapy / R. Bhupathi, S.S. Kothari, A.K. Gupta, P.S. Menon // *Indian. Pediatr.* – 1999. – V. 36, № 8. – P. 779-784.
136. Cardiac systolic and diastolic function at rest and exercise in subclinical hypothyroidism: effect of thyroid hormone therapy / R. Arem, R. Rokey, C. Kiefe, D.A. Escalante et al. // *Thyroid.* – 1996. – V. 6, № 5. – P. 397-402.
137. Cardiovascular and metabolic responses to adrenaline infusion in patients with short-term hypothyroidism / A.B. Johnson, J. Webber, P. Mansell, I. Gallen et al. // *Clin. Endocrinol.* – 1995. – V. 43, № 6. – P. 747-751.

138. Cardiovascular effects of hypothyroidism / E. Tielens, T.J. Visser, J. Hennemann, A. Berghout // *Ned. Tijdschr. Geneeskd.* – 2000. – V. 144, № 15. – P. 703-706.
139. Cardiovascular manifestations of hypothyroidism / M. Nyrop, K.I. Bjornholm, F.E. Nielsen, C. Haedersdal // *Ugeskr. Laeger.* – 1991. – V. 153, № 26. – P. 1849-1851.
140. Cardiovascular parameters in transient hypothyroidism / M. Pies, J. Hellermann, N. Treese, S. Mohr-Kahaly et al. // *Z. Kardiol.* – 1995. – V. 84, № 9. – P. 668-674.
141. Cardiovascular symptoms and risks of subclinical dysthyroidism / J. Arrivie, P. Sbragia, A. Denizot, F. Paganelli et al. // *Rev. Med. Intern.* – 2004. – V. 25, № 3. – P. 207-216.
142. Changes in adenylyl cyclase isoforms as a mechanism for thyroid hormone modulation of cardiac beta-adrenergic receptor responsiveness / K.Ojamaa, I.Klein, A.Sabet, S.F.Steinberg // *Metabolism.* – 2000. – V. 49, № 2. – P. 275-279.
143. Changes in cardiac function at rest before and after treatment in primary hypothyroidism / E.T. Tielens, M. Pillay, C. Storm, A. Berghout // *Am. J. Cardiol.* – 2000. – V. 85, № 3. – P. 376-380.
144. Changes in thyroid state affect pHi and Nai⁺ homeostasis in rat ventricular myocytes / B.M. Wolska, V. Averyhart-Fullard, A. Omachi, M.O. Stojanovic et al. // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 1997. – V. 29, № 10. – P. 2653-2663.
145. Cholinesterase inhibitors modify the activity of intrinsic cardiac neurons / S. Darvesh, R.C. Arora, E. Martin, D. Magee et al. // *Exp. Neurol.* – 2004. – V. 188, № 2. – P. 461-70.
146. Coffland F.I. Thyroid-induced cardiac disorders // *Crit. Care Nurse.* – 1993. – V. 13, № 3. – P. 25-30.

147. Comparison of cardiac electrophysiologic effects of experimental hypothyroidism and chronic oral amiodarone administration in dogs / P.M. Liu, X.M. Zhang, W. Wu, J.M. Liu et al. // Clin. Med. J. – 1994. – V. 107, № 5. – P. 375-379.
148. Complete atrioventricular heart block in congenital hypothyroidism / R. Olgunturk, F.S. Tunaoglu, D. Oguz, P. Cinaz et al. // Turk. J. Pediatr. – 1998. – V. 40, № 3. – P.431-435.
149. Congenital hypothyroidism in Western Australia 1981-1998 / J.J. Kurinczuk, C. Bower, B. Lewis, G. Byrne // J. Paediatr. Child. Health. – 2002. – V. 38, № 2. – P. 187-191.
150. Danzi S., Klein I. Thyroid hormone and the cardiovascular system // Minerva Endocrinol. – 2004. – V. 29, № 3. – P. 139-150.
151. Davis P.J., Davis F.B. Nongenomic actions of thyroid hormone on the heart // Thyroid. – 2002. – V. 12, № 6. – P. 459-466.
152. Dhein S., van Koppen C.J., Brodde O.E. Muscarinic receptors in the mammalian heart // Pharmacol. Res. – 2001. – V. 44, № 3. – P. 161-182.
153. Dowell R.T., Atkins F.L., Love S. Beta-adrenergic receptors, adenylatecyclase activation, and myofibril enzyme activity in hypothyroid rats // Am. J. Physiol. – 1994. – V. 266, № 6.2. – P. 2527-2534.
154. Dowell R.T., Atkins F.L., Love S. Cardiovascular alterations in the hypothyroid rat // Methods Find Exp. Clin. Pharmacol. – 1992. – V. 14, № 7. – P. 507-515.
155. Effect of hypo- and hyperthyroid states on phospholipid composition in developing rat heart / B. Hamplova, O. Novakova, E. Tvrzicka, V. Pelouch et al. // Mol. Cell. Biochem. – 2003. – V. 252, № 1-2. – P. 295-303.
156. Effect of levothyroxine on cardiac function and structure in subclinical hypothyroidism: a double blind, placebo-controlled study / F. Monzani, V. Di Bello, N. Caraccio, A. Bertini et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2001. – V. 86, № 3. – P. 1110-1115.

157. **Effect of propylthiouracil-induced hypothyroidism on cerebral cortex of young and aged rats: lipid composition of synaptosomes, muscarinic receptor sites, and acetylcholinesterase activity / S. Salvati, L. Attorri, L.M. Campeggi, A. Olivieri et al. // Neurochem. Res. – 1994. – V. 19, № 9. – P. 1181-1186.**
158. **Effect of propylthiouracil-induced hypothyroidism on membranes of adult rat brain / S. Salvati, L.M. Campeggi, M. Sorcini, A. Olivieri et al. // Lipids. – 1993. – V. 28, № 12. – P. 1075-1078.**
159. **Effects of thyroid hormone on action potential and repolarizing currents in rat ventricular myocytes / Z.Q. Sun, K. Ojamaa, W.A. Coetzee, M. Artman et al. // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. – 2000. – V. 278, № 2. – P. 302-307.**
160. Effects of thyroid hormone on catecholamine and its metabolite concentrations in rat cardiac muscle and cerebral cortex / T. Mano, H. Sakamoto, K. Fujita, M. Makino et al. // Thyroid. – 1998. – V. 8, № 4. – P. 353-358.
161. Effects of thyroid hormone deficiency on electrocardiogram findings of congenitally hypothyroid neonates / T. Asami, H. Suzuki, S. Yazaki, S. Sato et al. // Thyroid. – 2001. – V. 11, № 8. – P. 765-768.
162. Effects of thyroid hormone on the cardiovascular system / S. Fazio, E.A. Palmieri, G. Lombardi, B. Biondi // Recent. Prog. Horm. Res. – 2004. – № 59. – P. 31-50.
163. Effects of thyroid hormones on heart and kidney functions / G. Capasso, G. De Tommaso, A. Pica, P. Anastasio et al. // Miner. Electrolyte. Metab. – 1999. – V. 25, № 1-2. – P. 56-64.
164. Effects of thyroid state on brain development: acetylcholine muscarinic and GABA receptors / A.J. Patel, R.M. Smith, A.E. Kingsbury, A. Hunt et al. // Brain Res. – 1980. – V. 198, № 2. – P. 389-402.

165. Electrophysiological characterization of cardiac muscarinic acetylcholine receptors: different subtypes mediate different potassium currents / H. Shi, B. Yang, D. Xu, H. Wang et al. // *Cell. Physiol. Biochem.* – 2003. – V. 13, № 2. – P. 59-74.
166. Electrophysiological mechanisms by which hypothyroidism delays repolarization in guinea pig hearts / R.F. Bosch, Z.Wang, G.R. Li, S. Nattel // *Am. J. Physiol.* – 1999. – V. 277, № 1. – P. 211-220.
167. Evaluation, by noninvasive methods, of the effects of acute loss of thyroid hormones on the heart / S. Fazio, B. Biondi, G. Lupoli, A. Cittadini et al. // *Angiology.* – 1992. – V. 43, № 4. – P. 287-293.
168. Expression of multiple subtypes of muscarinic receptors and cellular distribution in the human heart / H. Wang, H. Han, L. Zhang, H. Shi et al. // *Mol. Pharmacol.* – 2001. – V. 59, № 5. – P. 1029-1036.
169. Fagius J., Westermark O., Karlsson A. Baroreflex-governed sympathetic outflow to muscle vasculature is increased in hypothyroidism // *Clin. Endocrinol.* – 1990. – V. 33, № 2. – P. 177-185.
170. Fatourech V. Subclinical thyroid disease // *Mayo Clin. Proc.* – 2001. – V.76, № 4. – P. 413-416.
171. Foetal and neonatal thyroid disorders / G. Radetti, A. Zavallone, L. Gentili, P. Beck-Peccoz et al. // *Minerva Pediatr.* – 2002. – V. 54, № 5. – P. 383-400.
172. Foley C.M., McAllister R.M., Hasser E.M. Thyroid status influences baroreflex function and autonomic contributions to arterial pressure and heart rate // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2001. – V. 280, № 5. – P. 2061-2068.
173. Free choline and choline metabolites in rat brain and body fluids: sensitive determination and implications for choline supply to the brain / J. Klein, R. Gonzalez, A. Koppen, K. Loffelholz // *Neurochem. Int.* – 1993. – V. 22, № 3. – P. 293-300.

174. Genetic and pharmacological models of cholinergic supersensitivity and affective disorders / D.H. Overstreet, R.W. Russell, A.D. Crocker, J.C. Gillin et al. // *Experientia*. – 1988. – V. 44, № 6. – P. 465-472.
175. Gerritsen R.J., van den Brom W.E., Stokhof A.A. Relationship between atrial fibrillation and primary hypothyroidism in the dog // *Vet. Q.* – 1996. – V. 18, № 2. – P. 49-51.
176. Gotzsche L.B., Orskov H. Cardiac triiodothyronine nuclear receptor binding capacities in amiodarone-treated, hypo- and hyperthyroid rats // *Eur. J. Endocrinol.* – 1994. – V. 130, № 3. – P. 281-290.
177. Gould E., Butcher L.L. Developing cholinergic basal forebrain neurons are sensitive to thyroid hormone // *J. Neurosci.* – 1989. – V. 9, № 9. – P.3347-3358.
178. G-proteins, beta-adrenoreceptors and beta-adrenergic responsiveness in immature and adult rat ventricular myocardium: influence of neonatal hypo- and hyperthyroidism / J. Novotny, L. Bourova, O. Malkova, P. Svoboda et al. // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 1999. – V. 31, № 4. – P. 761-772.
179. Gruters A., Biebermann H., Krude H. Neonatal thyroid disorders // *Horm. Res.* – 2003. – V. 59, Suppl 1. – P. 24-29.
180. Harjai K.J., Licata A.A. Effects of amiodarone on thyroid function // *Ann. Intern. Med.* – 1997. – V. 126, № 1. – P. 63-73.
181. Heart and thyroid / M. Klein, V. Pascal, V. Aubert, G. Weryha et al. // *Ann. Endocrinol.* – 1995. – V. 56, № 5. – P. 473-486.
182. Heart rate variability and its response to thyroxine replacement therapy in patients with hypothyroidism / H. Xing, Y. Shen, H. Chen, Y. Wang // *Chin. Med. J.* – 2001. – V. 114, № 9. – P. 906-908.
183. Hehrmann R. Coma in myxedema – a rare complication of hypothyroidism. Possible iatrogenic factors should be taken into account // *Fortschr. Med.* – 1996. – V. 114, № 34. – P. 474-478.

184. Hemodynamic effects of thyroidectomy in sedentary horses / C.M. Vischer, J.H. Foreman, P.D. Constable, G.J. Benson et al. // *Am. J. Vet. Res.* – 1999. – V. 60, № 1. – P. 14-21.
185. Henley W.N., Vladic F. Hypothyroid-induced changes in autonomic control have a central serotonergic component // *Am. J. Physiol.* – 1997. – V. 272, № 2, Pt 2. – P. 894-903.
186. Heterogeneity of presynaptic muscarinic receptors mediating inhibition of sympathetic transmitter release: a study with M₂- and M₄-receptor-deficient mice / A.U. Trendelenburg, J. Gomeza, W. Klebroff, H. Zhou et al. // *Br. J. Pharmacol.* – 2003. – V. 138, № 3. – P. 469-480.
187. Horackowa M., Armour J.A., Byczko Z. Distribution of intrinsic cardiac neurons in whole-mount guinea pig atria identified by multiple neurochemical coding. A confocal microscope study // *Cell. Tissue Res.* – 1999. – V. 297, № 3. – P. 409-421.
188. Hypothyroid dilated cardiomyopathy / L. Bezdah, H. Slimene, M. Kammoun, A. Haddad et al. // *Ann. Cardiol. Angeiol.* – 2004. – V. 53, № 4. – P. 217-220.
189. Hypothyroidism decreases the ATP sensitivity of KATP channels from rat heart / P. Light, Y. Shimoni, S. Harbison, W. Giles et al. // *J. Membr. Biol.* – 1998. – V. 162, № 3. – P. 217-223.
190. Hypothyroidism in the adult rat causes brain region-specific biochemical dysfunction / M.T. Ahmed, A.K. Sinha, M.R. Pickard, K.D. Kim et al. // *J. Endocrinol.* – 1993. – V. 138, № 2. – P. 299-305.
191. Increased cardiac sympathetic activity in patients with hypothyroidism as determined by iodine-123 metaiodobenzylguanidine scintigraphy / M. Momose, S. Inaba, T. Emori, K. Imamura et al. // *Eur. J. Nucl. Med.* – 1997. – V. 24, № 9. – P. 1132-1137.

192. 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, T. Godfraind / *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 1995. – V. 27, № 8. – P. 1731-1743.
193. Innervation of the human cardiac conduction system. A quantitative immunohistochemical and histochemical study / S.J. Crick, J. Wharton, M.N. Sheppard, D. Royston et al. // *Circulation.* – 1994. – V. 89, № 4. – P. 1697-1708.
194. 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, H. Dziatkowiak et al. // *J.Endocrinol. Invest.* – 2003. – V. 26, Suppl 2. –P. 32-38.
195. Jaggy A., Glaus T.J., Tipold A. Neurologic symptoms in relation to hypothyroidism in the dog: review of the literature and case reports // *Schweiz. Arch. Tierheilkd.* – 1994. – V. 136, № 8. – P. 257-264.
196. Juarez de Ku L.M, Sharma-Stokkermans M., Meserve L.A. Thyroxine normalizes polychlorinated biphenyl (PCB) dose-related depression of choline acetyltransferase (ChAT) activity in hippocampus and basal forebrain of 15-day-old rats // *Toxicology.* – 1994. – V. 94, № 1-3. – P. 19-30.
197. Kahaly G.J. Cardiovascular and atherogenic aspects of subclinical hypothyroidism // *Thyroid.* – 2000. – V. 10, № 8. – P. 665-679.
198. Kahaly G.J., Kampmann C., Mohr-Kahaly S. Cardiovascular hemodynamics and exercise tolerance in thyroid disease // *Thyroid.* – 2002. – V. 12, № 6. – P. 473-481.
199. Kalaria R.N., Prince A.K. The effects of neonatal thyroid deficiency on acetylcholine synthesis and glucose oxidation in rat corpus striatum // *Brain Res.* – 1985. – V. 352, № 2. – P. 271-279.

200. Kawano H., Okada R., Yano K. Histological study on the distribution of autonomic nerves in the human heart // *Heart Vessels*. – 2003. – V. 18, № 1. – P. 32-39.
201. Kienle R.D., Bruyette D., Pion P.D. Effects of thyroid hormone and thyroid dysfunction on the cardiovascular system // *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* – 1994. – V. 24, № 3. – P. 495-507.
202. Koga H., Kaku T., Hashiba K. Primary hypothyroidism in severe chronic heart failure // *Japan. J. Med.* – 1988. – V. 27, № 1. – P. 42-48.
203. Kragie L., Smiehorowski R. Measures of skeletal muscle calcium channels and acetylcholine receptors in thyroidectomized rats // *Endocr. Res.* – 1993. – V. 19, № 2-3. – P. 207-219.
204. Left ventricular myocardial impairment in subclinical hypothyroidism assessed by a new ultrasound tool: pulsed tissue Doppler / G. Vitale, M. Galderisi, G.A. Lupoli, A. Celentano et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2002. – V. 87, № 9. – P. 4350-4355.
205. Leger J., Croll R.P., Smith F.M. Regional distribution and extrinsic innervation of intrinsic cardiac neurons in the guinea pig // *J. Comp. Neurol.* – 1999. – V. 407, № 3. – P. 303-317.
206. Lerch M., Meier C., Staub J.J. Is there a need for treatment in subclinical hypo- and hyperthyroidism ? // *Ther. Umsch.* – 1999. – V. 56, № 7. – P. 369-373.
207. Li Z., Yang R., Chen Z. Effects of iodine and thyroid hormone deficiency during brain development on activities of cholinergic neurone-related enzymes in central nervous system of rats // *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi.* – 1996. – V. 30, № 6. – P. 337-339.
208. Lithium-induced subclinical hypothyroidism: review of the literature and guidelines for treatment / J. Kleiner, L. Altshuler, V. Hendrick, J.M. Hershman // *J. Clin. Psychiatry.* – 1999. – V. 60. – P. 249-255.

209. Localisation and quantitation of autonomic innervation in the porcine heart I: conduction system / S.J. Crick, M.N. Sheppard, S.Y. Ho, R.H. Anderson // *J. Anat.* – 1999. – V. 195, № 3. – P. 341-357.
210. Loss of vagally mediated bradycardia and bronchoconstriction in mice lacking M₂ or M₃ muscarinic acetylcholine receptors / J.T. Fisher, S.G. Vincent, J. Gomeza, M. Yamada et al. // *FASEB J.* – 2004. – V. 18, № 6. – P. 711-713.
211. M₁-M₅ muscarinic receptor knockout mice as novel tools to study the physiological roles of the muscarinic cholinergic system / J. Wess, A. Duttaroy, W. Zhang, J. Gomeza et al. // *Receptors Channels.* – 2003. – V. 9, № 4. – P. 279-290.
212. Marti V., Guarinos J., Dominguez de Rozas J.M. Massive pericardial effusion and cardiac tamponade as the presentation form of hypothyroidism // *Rev. Med. Chil.* – 2001. – V. 129, № 10. – P. 1191-1194.
213. 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, P. Svoboda // *J. Cell. Biochem.* – 2001. – V. 82, № 2. – P. 215-224.
214. Moolman J.A. Thyroid hormone and the heart // *Cardiovasc. J. S. Afr.* – 2002. – V. 13, № 4. – P. 159-163.
215. Myxedema coma as a rare differential diagnosis of severe consciousness disturbance / R. Kollmar, P.D. Schellinger, J. Bardutzky, F. Meisel et al. // *Nervenarzt.* – 2002. – V. 73, № 12. – P. 1183-1185.
216. Nishiyama K., Nakamura H. Thyroid hormone receptors and its disorders // *Nippon Rinsho.* – 2002. – V. 60, № 2. – P. 379-384.
217. **Novelli G.D. Methods for determination of coenzyme A // *Methods of Biochemical Analysis.* – 1958. – V. 2. – P. 189-213.**

218. Oh J.D., Butcher L.L., Woolf N.J. Thyroid hormone modulates the development of cholinergic terminal fields in the rat forebrain: relation to nerve growth factor receptor // *Brain. Res. Dev. Brain. Res.* – 1991. – V. 59, № 2. – P.133-142.
219. Ontogenic pattern of dopamine, acetylcholine, and acetylcholinesterase in the brains of normal and hypothyroid rats / P.D. Hrdina, P.K. Ghosh, R.B. Rastogi, R.L. Singhal // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* – 1975. – V. 53, № 5. – P. 709-715.
220. Outcome of a baby born from a mother with acquired juvenile hypothyroidism having undetectable thyroid hormone concentrations / T. Yasuda, H. Ohnishi, K. Wataki, M. Minagawa et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1999. – V. 84, № 8. – P. 2630-2632.
221. 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.
222. Palacios I.F. Pericardial effusion and tamponade // *Options Cardiovasc. Med.* – 1999. – V. 1, № 1. – P. 79-89.
223. Panciera D.L. Hypothyroidism in dogs: 66 cases (1987-1992) // *J. Am. Vet. Med. Assoc.* – 1994. – V. 204, № 5. – P. 761-767.
224. Parasympathetic nervous system activity in hypothyroidism determined by R-R interval variations on electrocardiogram / T. Inukai, I. Kobayashi, T. Kobayashi, A. Ishii et al. // *J. Intern. Med.* – 1990. – V. 228, № 5. – P. 431-434.
225. Patel A.J., Hayashi M., Hunt A. Selective persistent reduction in choline acetyltransferase activity in basal forebrain of the rat after thyroid deficiency during early life // *Brain Res.* – 1987. – V. 422, № 1. – P. 182-185.
226. Pauza D.H., Skripka V., Pauziene N. Morphology of the intrinsic cardiac nervous system in the dog: a whole-mount study employing histochemical staining with acetylcholinesterase // *Cells Tissues Organs.* – 2002. – V. 172, № 4. – P. 297-320.

227. Persistent bradycardia and apnea due to hypothyroidism in a very low-weight newborn infant / A. Avanzini, T. Colombo, G.M. Vitali, S. Santucci // *Minerva Pediatr.* – 1991. – V. 43, № 6. – P. 461-464.
228. Petrecca K., Shrier A. Spatial distribution of nerve processes and beta-adrenoreceptors in the rat atrioventricular node // *J. Anat.* – 1998. – V. 192, № 4. – P. 517-528.
229. Power spectral analysis of heart rate in hypothyroidism / V. Cacciatori, M.L. Gemma, F. Bellavere, R. Castello et al. // *Eur. J. Endocrinol.* – 2000. – V. 143, № 3. – P. 327-333.
230. Power spectral analysis of variations in heart rate in patients with hyperthyroidism or hypothyroidism / T. Inukai, K. Takanashi, H. Kobayashi, Y. Fujiwara et al. // *Horm. Metab. Res.* – 1998. – V. 30, № 8. – P. 531-535.
231. Pracyk J.B., Slotkin T.A. Thyroid hormone regulates ontogeny of beta adrenergic receptors and adenylate cyclase in rat heart and kidney: effects of propylthiouracil-induced perinatal hypothyroidism // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1992. – V. 261, № 3. – P. 951-958.
232. Prenatal exposure to thyroid hormone is necessary for normal postnatal development of murine heart and lungs / M. van Tuyl, P.E. Blommaert, P.A. de Boer, S.E. Wert et al. // *Dev. Biol.* – 2004. – V. 272, № 1. – P. 104-117.
233. Psychopathological and cognitive features in subclinical hypothyroidism / I.M. Baldini, A. Vita, M.C. Mauri, V. Amodei et al. // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* – 1997. – V. 21, № 6. – P. 925-935.
234. Rami A., Rabie A., Clos J. The time course of hippocampal cholinergic innervation in the developing hypothyroid rat. A combined histochemical and biochemical study of acetylcholinesterase activity // *Int. J. Dev. Neurosci.* – 1989. – V. 7, № 3. – P. 301-308.

235. Recommendations for the treatment of recurrent supraventricular tachycardia in infants / E. Villain, D. Bonnet, P. Acar, Y. Aggoun et al. // *Arch. Pediatr.* – 1998. – V. 5, № 2. – P. 133-138.
236. Redmond G.P. Hypothyroidism and women's health // *Int. J. Fertil. Womens Med.* – 2002. – V. 47, № 3. – P. 123-127.
237. Regional choline acetyltransferase activity in the quinea pig heart / P.G. Schmid, B.J. Greif, D.D. Lund, R. Roskoski // *Circulat. Res.* – 1978. – V. 42, № 5. – P. 657-660.
238. Regulation of cardiac sarcolemmal Ca²⁺ channels and Ca²⁺ transporters by thyroid hormone / E.K. Seppet, F. Kolar, I.M. Dixon, T. Hata et al. // *Mol. Cell. Biochem.* – 1993. – V. 129, № 2. – P. 145-159.
239. Release of choline from rat brain under hypoxia: contribution from phospholipase A2 but not from phospholipase D / J. Klein, T. Holler, E. Cappel, A. Koppen et al. // *Brain Res.* – 1993 – V. 630, № 1-2. – P.337-340.
240. Responsiveness of intracardiac neurons to cholinergic stimulation in normal and thyroidectomized dogs / W.W. Simpson, M.B. Curtis, D.V. Priola, J. Mittleman // *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.* – 1982. – V. 36, № 3. – P. 67-82.
241. Risk factors for cardiovascular disease in women with subclinical hypothyroidism / R. Luboshitzky, A. Aviv, P. Herer, L. Lavie // *Thyroid.* – 2002. – V. 12, № 5. – P. 421-425.
242. Roberts C.G., Ladenson P.W. Hypothyroidism // *Lancet.* – 2004. – V. 363, № 9411. – P. 793-803.
243. Roles of adrenergic and cholinergic stimulation in spontaneous atrial fibrillation in dogs / O.F. Sharifov, V.V. Fedorov, G.G. Beloshapko, A.V. Glukhov et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2004. – V. 43, № 3. – P. 483-490.

244. Salter D.R., Dyke C.M., Wechsler A.S. / Triiodothyronine (T3) and cardiovascular therapeutics: a review. // *J. Card. Surg.* – 1992. – V. 7, № 4. – P. 363-374.
245. Scarpero H.M., Dmochowski R.R. Muscarinic receptors: what we know // *Curr. Urol. Rep.* – 2003. – V. 4, № 6. – P. 421-428.
246. Severe cardiac failure as complication of primary hypothyroidism / V. Novik, I.E. Cardenas, R. Gonzalez, M. Pena et al. // *Rev. Med. Chil.* – 1996. – V. 124, № 10. – P. 1248-1250.
247. Sex-specific impact of congenital hypothyroidism due to thyroid dysgenesis on skeletal maturation in term newborns / G. Van Vliet, B. Larroque, L. Bubuteishvili, K. Supernant et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2003. – V. 88, № 5. – P. 2009-2013.
248. Shimada K., Oshima S. Effect of thyroxine on nervous system in controlling chicken heart rate // *General and Comparative Endocrinology.* – 1973. – V. 21, № 1. – P. 196-201.
249. Siddiqui A.S., D'Costa D.F., Moore-Smith B. Covert hypothyroidism with weight loss and atrial fibrillation // *Br. J. Clin. Pract.* – 1993. – V. 47, № 5. – P. 268.
250. Sinha S.N., Keresztes-Nagy S., Frankfater A. Studies on the distribution of cholinesterase: activity in the human and dog heart // *Pediatr. Res.* – 1976. – V. 10, № 8. – P. 754-758.
251. Stanley R.L., Conatser Y., Dettbarn W.-D. Acetylcholine, choline acetyltransferase and cholinesterase in the heart // *Biochem. Pharmacol.* – 1978. – V. 27, № 20. – P. 234-237.
252. Stephan I., Nolte I., Hoppen H.O. The effect of hypothyroidism on cardiac function in dogs // *Deutsc. Tierarct. Wochenschr.* – 2003. – V. 110, № 6. – P. 231-239.
253. Subcellular alterations of cardiac fibers in rats subjected to hypothyroidism / A.C. Lopes, R. Furlanetto, W.S. Sasso, L.J. Didio // *J. Submicrosc. Cytol. Pathol.* – 1993. – V. 25, №2. –P. 263-266.

254. Subclinical hypothyroidism and cardiac function / B. Biondi, E.A. Palmieri, G. Lombardi, S. Fazio // *Thyroid*. – 2002. – V. 12, № 6. – P. 505-510.
255. Swann A.C. Thyroid hormone and norepinephrine: effects on alpha-2, beta, and reuptake sites in cerebral cortex and heart // *J. Neural. Transm.* – 1988. – V. 71, № 3. – P. 195-205.
256. Taylor I.M. The relationship between innervation and the cholinesterases of the rat atrioventricular node // *J. Histochem. Cytochem.* – 1977. – V. 25, № 1. – P. 21-26.
257. The cholinergic system in developing cerebellum: comparative study of normal, hypothyroid and underfed rats / J. Clos, S. Ghandour, R. Eberhart, G. Vincendon et al. // *Dev. Neurosci.* – 1989. – V. 11, № 3. – P. 188-204.
258. The direct effect of the thyroid hormone on cardiac chronotropism / M. Valente, C. De Santo, P.de Martino Rosaroll, V.Di Maio et al. // *Arch. Int. Physiol. Biochim.* – 1989. – V. 97, № 6. – P. 431-440.
259. The M₃ receptor-mediated K⁺ current (IKM₃), a G(q) protein-coupled K⁺ channel / H. Shi, H. Wang, B. Yang, D. Xu et al. // *J. Biol. Chem.* – 2004. – V. 279, № 21. – P. 21774-21778.
260. The relation between plasma lipid levels and pseudocholinesterase activity in hypothyroidism / L. Popovic, K. Oreskovic, B. Zupancic, M. Petrunic et al. // *Horm. Metab. Res.* – 1998. – V. 30, № 3. – P. 137-140.
261. The spectrum of thyroid disorders in iodine-deficient community: the Pescopagano survey / F. Aghini-Lombardi, L. Antonangeli, E. Martino, P. Vitti et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1999. – V. 84, № 2. – P. 561-566.
262. The thyroid and the heart / R. Polikar, A.G. Burger, U. Scherrer, P. Nicod // *Circulation*. – 1993. – V. 87, № 5. – P. 1435-1441.
263. Thompson J.C., Whittaker M. Pseudocholinesterase activity in thyroid disease // *J. of Clin. Pathol.* – 1965. – V. 18, № 6. – P. 811-812.

264. Thyroid control of sarcolemmal Na⁺/Ca²⁺exchanger and SR Ca²⁺-ATPase in developing rat heart / J. Cernohorsky, F. Kolar, V. Pelouch, B. Korecky et al. // *Am. J. Physiol.* – 1998. – V. 275, № 1. – P. 264-273.
265. Thyroid control over membrane processes in rat heart / E.K. Seppet, L.Y. Kadaya, T. Hata, A.P. Kallikorm et al. // *Am. J. Physiol.* – 1991. – V. 261, Suppl. 4. – P. 66-71.
266. Thyroid function and puberty / G. Weber, M.C. Vigone, L. Stroppa, G. Chiumello // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* – 2003. – V. 16, Suppl 2. – P. 253-257.
267. Thyroid hormone modulates inotropic responses, alpha-adrenoceptor density and catecholamine concentrations in the rat heart / J. Zwaveling, H.D. Batink, J. de Jong, E.A. Winkler Prins et al. // *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* – 1996. – V. 354, № 6. – P. 755-764.
268. Thyroid hormone substitution therapy rapidly enhances left-ventricular diastolic function in hypothyroid patients / V.K. Virtanen, H.H. Saha, K.W. Groundstroem, J. Salmi et al. // *Cardiology.* – 2001. – V. 96, № 2. – P. 59-64.
269. Thyroid hormones differentially affect sarcoplasmic reticulum function in rat atria and ventricles / A. Kaasik, A. Minajeva, K. Paju, M. Eimre et al. // *Mol. Cell. Biochem.* – 1997. – V. 176, № 1-2. – P. 119-126.
270. Thyroid status affects the rat cardiac beta-adrenoceptor system transiently and time-dependently / J. Zwaveling, H.D. Batink, K. Taguchi, J.de Jong et al. // *J. Auton. Pharmacol.* – 1998. – V. 18, № 1. – P. 1-11.
271. Thyronin treatment in adult and pediatric heart surgery: clinical experience and review of the literature / T. Carrel, F. Eckstein, L. Englberger, R. Mury et al. // *Eur. J. Heart Fail.* – 2002. – V. 4, № 5. – P. 577-582.
272. Treatment for congenital hypothyroidism: thyroxine alone or thyroxine plus triiodothyronine? / A. Cassio, E. Cacciari, A. Cicognani, G. Damiani et al. // *Pediatrics.* – 2003. – V. 111, № 5. – P. 1055-1060.

273. Variability of ECG changes in ambulatory Holter monitoring during treatment of hypothyroidism / J. Gonsorcik, V. Gonsorcikova, M. Tajtakova, A. Tokarcikova // *Vnitr. Lek.* – 1993. – V. 39, № 5. – P. 424-429.
274. Varma R, Jain A.K, Ghose T. Heart in hypothyroidism – echocardiographic study // *J. Assoc. Physicians India.* – 1996. – V. 44, № 6. – P. 390-392.
275. Ventricular electrophysiological properties in normal and congenitally hypothyroid neonatal rats / S.Di Meo, P.de Martino Rosaroll, M.C. Piro, T. De Leo // *Arch. Int. Physiol. Biochim. Biophys.* – 1994. – V. 102, № 2. – P. 129-134.
276. Vincent D., Guinet P., Poncet J. Le cholinesterase serique dans les maladies thyroïdiennes // *J. Med. Lyon.* – 1973. – V. 54, № 1247. – P. 563-564.
277. Vliet G.V. Development of the thyroid gland: lessons from congenitally hypothyroid mice and men // *Clin. Genet.* – 2003. – V. 63, № 6. – P. 445-455.
278. Wang Z., Shi H., Wang H. Functional M₃ muscarinic acetylcholine receptors in mammalian hearts // *Br. J. Pharmacol.* – 2004. – V. 142, № 3. – P. 395-408.
279. Westphal S.A. Unusual presentations of hypothyroidism // *Am. J. Med. Sci.* – 1997. – V. 314, № 5. – P. 333-337.
280. Zetting G. Hypothyroidism and the heart // *Acta Med. Austriaca.* – 2003. – V. 30, № 4. – P. 100-102.
281. Zhang Y., Xu K., Han C. Alterations of cardiac alpha 1-adrenoceptor subtypes in hypothyroid rats // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* – 1997. – V. 24, № 7. – P. 481-486.