

Зміни реактивності серця до речовин медіаторної дії при експериментальному гіпертиреозі у кроликів

В. В. Файфура

Кафедра патологічної фізіології Тернопільського медичного інституту

Відомо, що при посиленні функції щитовидної залози значно змінюється стан нервової системи, зокрема, її вегетативного відділу. Це проявляється, наприклад, у підвищенні чутливості тканин до адренергічних речовин і симпатичних нервових імпульсів [9, 12].

Питанню про зміни реактивності тиреотоксичного серця до холінергічних впливів присвячено порівняно мало праць. Деякі автори [6, 10] виявили зниження електричної збудливості блукаючого нерва в експериментальних тварин після тривалого годування препаратами щитовидної залози. Підшкірне введення ацетилхоліну хворим на гіпертиреоз викликало виникнення або посилення існуючого серцевого блоку, а також фібриляції передсердь, чого не спостерігалось у здорових людей [11]. Серце кроликів з експериментальним гіпертиреозом сильніше, ніж у нормі, відповідає на підшкірне введення ацетилхоліну і внутрішнє введення адреналіну [13]. На думку авторів, це пояснюється підвищеною чутливістю міокарда до медіаторів нервового імпульсу. Проте в цій праці брали до уваги лише хронотропну дію ацетилхоліну і адреналіну, а інші дані про зміни електрокардіограми відсутні. Є окремі повідомлення [1], що після ін'єкції ацетилхоліну інтервал R—R подовжується, а QRS вкорочується дещо сильніше у гіпертиреоїдних щурів, ніж у нормальних.

Ряд дослідників пояснює підвищення чутливості тканин до адреналіну при гіпертиреозі зниженням активності моноаміноксидази [8]. Щодо механізму посилення холінергічних реакцій при гіпертиреозі літературних даних нема.

Ми вивчали особливості реакцій тиреотоксичного серця на ацетилхолін і адреналін та зіставляли реакції на ацетилхолін із змінами активності холінестерази в серці і в крові при гіпертиреозі.

Методика досліджень

Чутливість серця до ацетилхоліну і адреналіну визначали в хронічних дослідах на 13 кроликах породи шиншила вагою 1640—2910 г. Гіпертиреоз викликали щоденним введенням тиреоїдину per os з розрахунку 0,2 г/кг в середньому на протязі 18 днів. Про наявність і ступінь гіпертиреозу судили за зниженням ваги тварин, посиленням обміну речовин, підвищенням ректальної температури і почастищенням серцевих скорочень. Ацетилхолін і адреналін вводили внутрішньо в дозах 1 мкг до і після годування тиреоїдином. Результати дослідів реєструвались електрокардіографічно з допомогою чорнилопишучого осцилографа в I, II, III стандартних відведеннях. Для статистичної обробки використані дані II відведення.

Активність холінестерази визначали з допомогою апарата Варбурга за Амоном [7] у сироватці крові і в тканині передсердь. У цьому відділі серця виявлена найвища

активність ферменту [3], і помітні саме тут. Передсердя лі, а потім подрібнювали міксованого розчину. У головні генату і в боковий відділ — заповнювали газовою суміш виражали в мікролітрах вуглекислоту при 38°С на протязі 0,1 мл сироватки крові.

Після годування тварин чать про наявність гіпертиреозу 17%; збільшення поглинання температури на 1,2°С; і ліну.

Електрокардіографія

	Вольтаж	
	P	Q
Норма . . .	0,12±0,013	0,08±0,013
Гіпертиреоз	0,18±0,019	0,12±0,019
	p<0,02	

Як видно з табл. 1, інтервали P—Q і Q—T ідних кроликів є істотно різними. Її основні компоненти P—Q та Q—T ми авторами для норми визначили за частішання серцевого ритму. Збільшення вольтажу збудження збільшувалась. Інтервал Q—T (Фогельсон і Чорногор) у деяких гіпертиреоїдних кроликів змінювався з варіабільністю — від норми до навіть переходу в неадекватний.

Одержані нами дані свідчать про те, що на температурі щодо гіпертиреозу Серцеві ефекти адреналіну і ацетилхоліну були однотипними. Адреналін наставляло короткочасну тахікардію (фаза тахікардії), яке потім замінялось брадикардією (фаза брадикардії).

Наведені в табл. 2 дані свідчать про те, що для ін'єкції ацетилхоліну Середня тривалість фази тахікардії була значно більшою, ніж для ін'єкції адреналіну.

Окремі компоненти електрокардіограми у нормі і при гіпертиреозі наведені в табл. 3. Зубець P—Q—T впливом ацетилхоліну змінювався в тенденцію до зниження амплітуди і стовірно знижений. Т

активність ферменту [3], і передбачалося, що зміни його активності будуть найбільш помітні саме тут. Передсердя відмивали від крові в ізотонічному розчині кухонної солі, а потім подрібнювали мікрогомогенізатором з додаванням 10 мл кребс-рінгер-бікарбонатного розчину. У головний відділ манометричної скляночки додавали 1,5 мл гомогенату і в боковий відділ — 0,5 мл 1%-ного розчину ацетилхолінхлориду. Манометри заповнювали газовою сумішшю з 95%-ним N_2 і 5%-ним CO_2 . Активність ферменту виражали в мікролітрах вуглекислоти, що вивільнюється внаслідок гідролізу ацетилхоліну при $38^\circ C$ на протязі 1 год на 100 мг свіжої ваги тканини передсердь або на 0,1 мл сироватки крові.

Результати досліджень

Після годування тиреоїдином у кроликів виявлені зміни, що свідчать про наявність гіпертиреозу (середні дані): зниження ваги на 17%; збільшення поглинання кисню на 67%; підвищення ректальної температури на $1,2^\circ C$; почастищення серцевих скорочень на 65 за хвилину.

Таблиця 1
Електрокардіографічні показники до і після годування тиреоїдином

	Вольтаж зубців (мВ)			Тривалість інтервалів (сек)		Систолічний показник (%)
	P	R	T	PQ	QT	
Норма . . .	$0,12 \pm 0,013$	$0,67 \pm 0,082$	$0,14 \pm 0,019$	$0,07 \pm 0$	$0,14 \pm 0,005$	$61 \pm 2,1$
Гіпертиреоз	$0,18 \pm 0,019$ $p < 0,02$	$0,81 \pm 0,077$ $p < 0,01$	$0,21 \pm 0,018$ $p < 0,01$	$0,07 \pm 0,001$	$0,11 \pm 0,005$ $p < 0,001$	$62 \pm 2,4$ $p > 0,5$

Як видно з табл. 1, в електрокардіограмі здорових і гіпертиреоїдних кроликів є істотні відмінності. Перед годуванням тиреоїдином її основні компоненти перебували в межах коливань, наведених іншими авторами для нормальних кроликів [4]. При гіпертиреозі, крім почастищення серцевого ритму, спостерігалось статистично достовірне збільшення вольтажу зубців P, R і T. Тривалість інтервалу PQ не змінювалась. Інтервал QT був укорочений, але систолічний показник (Фогельсон і Черногоров) залишався без змін. Слід відзначити, що у деяких гіпертиреоїдних кроликів зубець T відзначався значною варіабільністю — від різкого збільшення до повного сплюснення і навіть переходу в негативний. В окремих дослідах він був розщеплений.

Одержані нами дані в основному узгоджуються з наявними в літературі щодо гіпертиреозу у кроликів і кішок [2, 5].

Серцеві ефекти ацетилхоліну у нормальних і гіпертиреоїдних тварин були однотипними. Через кілька секунд після введення ацетилхоліну наставало короткочасне сповільнення серцевого ритму (фаза брадикардії), яке потім замінювалося більш тривалим його почастищенням (фаза тахікардії).

Наведені в табл. 2 дані свідчать про те, що при гіпертиреозі після ін'єкції ацетилхоліну посилюється інтенсивність обох фаз реакції. Середня тривалість фаз майже не змінюється.

Окремі компоненти електрокардіограми після ін'єкції ацетилхоліну в нормі і при гіпертиреозі змінювалися в одному й тому ж напрямку (табл. 3). Зубець P зменшувався, а зубець R збільшувався під впливом ацетилхоліну. Зубець T до годування тиреоїдином виявляв тенденцію до зниження ($p=0,5$), тоді як після годування він був достовірно знижений. Тривалість інтервалу PQ не змінювалась. Абсо-

Таблиця 2

Інтенсивність і тривалість серцевих ефектів ацетилхоліну і адреналіну

	Ацетилхолін				Адреналін	
	фаза брадикардії		фаза тахікардії		$\frac{R_1-R_1}{R-R}$	t
	$\frac{R_1-R_1}{R-R}$	t	$\frac{R_2-R_2}{R-R}$	t		
Норма	$1,13 \pm 0,037$	$2,5 \pm 0,59$	$0,81 \pm 0,020$	$19,9 \pm 2,86$	$1,20 \pm 0,047$	$17,3 \pm 8,25$
Гіпертиреоз	$1,39 \pm 0,126$	$2,7 \pm 0,52$	$0,86 \pm 0,021$	$10,4 \pm 2,84$	$1,41 \pm 0,119$	$39,2 \pm 12,86$
	$p < 0,02$	$p > 0,5$	$p < 0,01$	$p > 0,25$	$p < 0,05$	$p < 0,01$

Примітка: $R-R$ — тривалість серцевого циклу до ін'єкції ацетилхоліну або адреналіну; R_1-R_1 — максимальна і R_2-R_2 — мінімальна тривалість серцевого циклу після ін'єкції; t — тривалість ефектів в секундах.

Таблиця 3

Зміни ЕКГ після ін'єкції ацетилхоліну до і після годування тиреоїдином (у фазі брадикардії)

	Вольтаж зубців (мВ)			Тривалість інтервалів (сек)		Систолічний показник (%)
	P	R	T	PQ	QT	
Норма	до ін'єкції ацетилхоліну					
	після ін'єкції ацетилхоліну	$0,12 \pm 0,013$ $0,10 \pm 0,012$ $p < 0,05$	$0,67 \pm 0,082$ $0,73 \pm 0,075$ $p < 0,01$	$0,14 \pm 0,019$ $0,13 \pm 0,016$ $p = 0,05$	$0,07 \pm 0$ $0,07 \pm 0,004$	$0,14 \pm 0,005$ $0,14 \pm 0,006$
						$61 \pm 2,1$ $54 \pm 2,6$ $p < 0,01$
Гіпертиреоз	до ін'єкції ацетилхоліну					
	після ін'єкції ацетилхоліну	$0,18 \pm 0,019$ $0,12 \pm 0,020$ $p < 0,002$	$0,81 \pm 0,077$ $0,87 \pm 0,078$ $p < 0,02$	$0,21 \pm 0,018$ $0,13 \pm 0,026$ $p < 0,01$	$0,07 \pm 0,001$ $0,07 \pm 0,001$	$0,11 \pm 0,005$ $0,11 \pm 0,005$
						$62 \pm 2,4$ $47 \pm 4,1$ $p < 0,01$

лютна тривалість інтервалів показник значно зменшується.

У двох випадках гіпертиреозу тваринам відзначалась аритмія.

Реакції серця на адреналін у дослідках з ацетилхоліном та реакції у вигляді короткочасного сповільнення серцевого ритму та хронотропний ефект адреналіну до уваги тільки фази брадикардії.

Як видно з табл. 2, адреналін посилює ефект адреналіну.

Активність холінергічної системи тиреоїду становила $45,7 \pm 3,71$ мм³ CO₂ ($p < 0,01$) порівняно з контролем у десяти контртиреотропних — $195,3 \pm 10,5$ мм³ CO₂.

Отже, результати досліджень чутливості серця до ацетилхоліну при посиленні інтенсивності опосередкованого через тиреоїд його впливу. Збільшення Вайз і Гоф [13], ми не спостерігали.

Ми відзначали збільшення хронотропного ефекту адреналіну.

Посилення негативного впливу адреналіну на серце пояснити ослабленням його впливу на активність холінергічної системи, але й значно підвищення чутливості серця до ацетилхоліну.

Причиною посилення ефекту адреналіну на серце, можливо, порушення підвищення чутливості серця до ацетилхоліну.

1. При експериментальній брадикардії серця до внутрішньосерцевого введення адреналіну.

2. Активність холінергічної системи збільшується при гіпертиреозі.

1. Вознесенский Б. П. — Бюл. АН УССР, 1955, 4, 61.
2. Дагаева Л. Н., Канатова Л. П. — Патол. физиол. и эксперим. мед., 1963, 263.
3. Крохина Е. М., Плещинская Л. П. — Бюл. АН УССР, 1963, 263.
4. Сайтанов А. О. — Бюл. АН УССР, 1955, 4, 61.
5. Фогельсон Л. И. — Клин. мед., 1963, 39, 1.
6. Albertoni P. — Цит. з.
7. Ammon R. — Arch. ges. Physiol., 1963, 263.
8. Burn J. H. — Brit. J. Med., 1963, 2, 1.
9. Harrison T. S. — Physiol. Rev., 1945, 25, 1.
10. Hoffmann F., Hoffmann E. — Physiol., 1945, 144, 189.

лютна тривалість інтервалу QT залишалась без змін, але систолічний показник значно зменшувався.

У двох випадках після введення ацетилхоліну гіпертиреоїдним тваринам відзначалась аритмія, чого не спостерігалось в нормі.

Реакції серця на адреналін не були такими однотипними, як у дослідах з ацетилхоліном. У частини кроликів спостерігалися дві фази реакції у вигляді короткочасного почастишання і дальшого тривалого сповільнення серцевого ритму. Проте в більшості випадків позитивно-хронотропний ефект адреналіну був відсутній, в зв'язку з чим брали до уваги тільки фазу брадикардії, яка спостерігалася в кожному досліді.

Як видно з табл. 2, інтенсивність і тривалість негативно-хронотропного ефекту адреналіну збільшені при гіпертиреозі.

Активність холінестерази в сироватці крові до викликання гіпертиреозу становила $45,4 \pm 3,09$, після викликання гіпертиреозу — $71,7 \pm 3,71$ мм³ CO₂ ($p < 0,001$). Активність холінестерази в тканині передсердь у десяти контрольних кроликів становила $86,3 \pm 8,42$, у 12 гіпертиреоїдних — $195,3 \pm 20,61$ мм³ CO₂ ($p < 0,001$).

Отже, результати наших дослідів свідчать про підвищення чутливості серця до ацетилхоліну при гіпертиреозі. Це проявляється в посиленні інтенсивності як прямого (негативно-хронотропного), так і опосередкованого через адренергічні механізми (позитивно-хронотропного) його впливу. Збільшення тривалості реакції, про що повідомляють Вайз і Гоф [13], ми не спостерігали.

Ми відзначали збільшення інтенсивності і тривалості негативно-хронотропного ефекту адреналіну.

Посилення негативно-хронотропної дії ацетилхоліну не можна пояснити ослабленням його ферментативного гідролізу. В наших дослідях активність холінестерази в крові та в передсердях не тільки не знизена, але й значно підвищена при гіпертиреозі.

Причиною посилення відповідей тиреотоксичного серця на ацетилхолін є, можливо, порушення метаболізму в серці, які призводять до підвищення чутливості холінореактивних біохімічних систем.

Висновки

1. При експериментальному гіпертиреозі у кроликів чутливість серця до внутрішнього введення ацетилхоліну і адреналіну підвищується.

2. Активність холінестерази в крові та в передсердях значно збільшується при гіпертиреозі.

Література

1. Вознесенский Б. Б., Хитров Н. К.—Бюлл. exper. биол. и мед., 1963, 55, 4, 61.
2. Дагаева Л. Н., Кандрор В. И., Кишинский Е. Л., Славина Л. С.—Патол. физиол. и exper. терапия, 1964, 8, 4, 37.
3. Крохина Е. М., Плечкова Е. К.—В сб.: Физиол. и патол. сердца, М., 1963, 263.
4. Сайтанов А. О.—Бюлл. exper. биол. и мед., 1960, 48, 6, 102.
5. Фогельсон Л. И.—Клин. электрокардиография, М., 1957.
6. Albertoni P.—Цит. за Тренделенбург П., Гормоны, М.—Л., 1936, П.
7. Ammon R.—Arch. ges. Physiol., 1933, 233, 486.
8. Burn J. H.—Brit. J. Med., 1952, 1, 784.
9. Harrison T. S.—Physiol. Rev., 1964, 44, 161.
10. Hoffmann F., Hoffmann E. J., Middleton S., Talesnik J.—Amer. J. Physiol., 1945, 144, 189.

11. Nahum L. H., Hoff H. E.—J. Am. Med. Ass., 1935, 105, 254.
12. Raab W.—Hormonal and Neurogenic Cardiovascular Disorders, Baltimore, 1953.
13. Wise B., Hoff H. E.—J. Pharmacol. Exptl. Therap., 1938, 64, 217.

Надійшла до редакції
4.V 1966 р.

Изменения реактивности сердца к веществам медиаторного действия при экспериментальном гипертиреозе у кроликов

В. В. Файфура

Кафедра патологической физиологии Тернопольского медицинского института

Резюме

В хронических опытах на 13 кроликах определялась чувствительность сердца к ацетилхолину и адреналину до и после вызывания тиреоидного гипертиреоза.

Действие ацетилхолина на сердце проявлялось в кратковременном замедлении (фаза брадикардии) и последующем более длительном учащении ритма (фаза тахикардии). При гипертиреозе отмечалось усиление интенсивности обеих фаз реакции без изменения их длительности.

После введения адреналина в большинстве опытов наблюдалась только брадикардия, иногда ей предшествовала кратковременная тахикардия. При гипертиреозе выявлено увеличение интенсивности и длительности отрицательно-хронотропного действия адреналина.

Активность холинэстеразы в сыворотке крови и в предсердиях оказалась повышенной при гипертиреозе. Поэтому усиление сердечных эффектов ацетилхолина невозможно объяснить ослаблением ферментативного гидролиза этого вещества.

Alterations in Reactivity of Heart to the Mediative Action Substances on Experimental Hyperthyreosis in Rabbits

V. V. Faifura

Department of pathological physiology, the Ternopol Medical Institute

Summary

In chronic experiments on 13 rabbits the cardiac sensitivity to acetylcholine and adrenaline was determined before and after the inducing of thyreoidin hyperthyreosis.

Effect of acetylcholine on the heart was manifested in short-time delay (phase of bradycardia) and subsequent more prolonged increasing of rhythm frequency (phase of tachycardia). In hyperthyreosis the intensification of the both reaction phases without changing their duration was noted.

In most experiments after adrenaline administration only bradycardia was observed; sometimes it is preceded by shorttime tachycardia. In hyperthyreosis the intensification and duration of the negative-chronotropic adrenaline action was revealed.

Cholinesterase activity in serum and in auricles was found to be elevated in hyperthyreosis. Therefore, the intensification of cardiac effects of acetylcholine is impossible to explain by weakening of fermentative hydrolysis of this substance.

Стан гемодинаміки методом до гіпотензії

В.

*Кафедра токсикології
Українського медичного інституту*

Гангліоблокуючі препарати захищають організм від шкідливих впливів супровідна артеріальна гіпертензія не в кожному випадку гіпертензії. Бантон [14], Сікар і Сибоніх визначили відсутність ефекту застосування гангліолітиків при гіпертензії нер [30], Кілпатрик і Сміт визначили зивної дії при послідовному застосуванні. Навіть, призначаючи відкриті препарати викликав зниження артеріального тиску [10] — у 7%, Злотнік і Левицький визначили тахіфілаксії визначено при застосуванні у клініці. Нормальна чутливість до тиску тижні після припинення застосування ності точно не встановлено. Нормування та виділення гангліолітиків резистентність до депресорного впливу мірою до арфонаду, залежності від підвищення чутливості м'язової тканини рацій ендокринного адреналіну служило підставою проведення досліджень підвищення резистентності до гіпотензії.

Метод полягає в послідовному застосуванні на фоні дії початкової, після застосування ності. При цьому гіпотензії викликають толерантність до гіпотензії. Викликаючи толерантність до гіпотензії запобігти зайвої артеріальній гіпертензії вегетативних вузлів для проведення операційну травму.

Метою нашого дослідження є визначення резистентності до гіпотензії застосування стану гемодинаміки та діастолічного тиску в системі артеріального тиску (САТ) в системі введення барвника T-1824.