

16. Langhorst P., Schulz B., Lambertz M. et al. Dynamic characteristics of the «unspecific brain stem system» // Central interaction between respiratory and cardiovascular control systems.— Berlin etc.: Springer, 1980.— P. 30—41.
17. Langhorst P., Schulz B., Schulz G., Lambertz M. Reticular formation of the lower brain stem. A common system for cardiorespiratory and somatomotor functions: discharge patterns of neighbouring neurons by cardiovascular and respiratory afferent // J. Auton. Nerv. Syst.— 1983.— 9, N 2/3.— P. 411—432.
18. Stroh-Werz M., Langhorst P., Camerer H. Neuronal activity with cardiac rhythm in the nucleus of the solitary tract in cats and dogs // Brain. Res.— 1977.— 133, N 1.— P. 65—93.
19. Trzebski A. Central interaction between circulatory and respiratory neuronal systems // Acta. physiol. pol.— 1979.— 30, N 1.— P. 29—30.

Кубан. мед. ин-т

Поступила 08.07.85

УДК 616.441—008.6:612.911—092.9

Е. А. Маркова, В. В. Файфура, Л. Н. Бабинская, Р. Е. Нечай

ОЦЕНКА ХОЛИНЕРГИЧЕСКОЙ РЕГУЛЯЦИИ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ СЕРДЦА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ГИПЕРТИРЕОЗЕ

Холинергическая иннервация имеет доминирующее значение в формировании сердечного ритма у человека и животных [4, 6]. Эта ведущая роль сохраняется за блуждающим нервом и в организации адаптивной перестройки сердечной деятельности при физических, эмоциональных и гормональных нагрузках [11, 13]. Тонус блуждающего нерва обеспечивает экономную форму сердечной деятельности путем поддержания частоты сокращений на оптимальном уровне [5].

Мы провели анализ холинергически-адренергических взаимоотношений в регуляции сердца при экспериментальном гипертиреозе с помощью математической обработки систолических интервалов электрокардиограммы. Результаты анализа сопоставлены с изменениями содержания ацетилхолина в сердце и чувствительности сердца к раздражению блуждающего нерва.

Методика

Опыты проведены на белых крысах-самцах. Гипертиреоз воспроизводили введением тиреоидина (1 г/кг массы) в течение 5—30 сут). Электрокардиограмму регистрировали на осциллографе «Keiseg» до нагрузки тиреоидином, а также на 5, 10, 20 и 30 сут гипертиреоза. Затем определяли [1] (M) — среднее значение интервалов $R-R$; моду (Mo) — значение длительности интервалов $R-R$, которое чаще других встречается на исследуемом отрезке времени; амплитуду Mo (AMo) — относительное число интервалов $R-R$ (в %), определяющих моду; размер вариационного размаха (ΔX) в виде разницы между максимальным и минимальным значениями длительности интервалов $R-R$. Из этих данных вычисляли показатель вегетативного баланса (ПВБ), представляющий собой отношение $AMo/\Delta X$, и индекс напряжения (ИН) по формуле $ИН = AMo/2\Delta XMo$ [1].

Колебания показателя ΔX трактуют как свидетельство адаптивных изменений тонуса ядер блуждающих нервов [2]. AMo , как полагают, является показателем активности тех регуляторных влияний, которые реализуются через симпатические нервы. Отсюда следует, что увеличение ПВБ или ИН будет свидетельствовать о смещении вегетативной регуляции в сторону преобладания активности симпатико-адреналоговой системы, а уменьшение — в сторону преобладания парасимпатического тонуса.

О чувствительности сердца к эндогенному ацетилхолину судили по отрицательно-хронотропным эффектам раздражения периферического конца перерезанного блуждающего нерва. Раздражение осуществляли с помощью электростимулятора ЭСЛ-2 в течение 1 мин прямоугольными импульсами напряжением тока — 5, 10 и 20 В, частотой — 50 Гц, длительностью стимула — 1 мс, задержкой — 1 мс.

Содержание ацетилхолина в сердце определяли биологическим методом на прямой мышце живота лягушки. Животных умерщвляли под эфирным наркозом.

Результаты и их обсуждение

Как видно из табл. 1, в динамике 30-суточного экспериментального гипертиреоза происходит нарушение вегетативного гомеостаза со сдвигом в сторону симпатикотонии. Об этом свидетельствуют учащение сердечного ритма, а также увеличение ПВБ и ИН.

Исходные значения этих показателей близки к опубликованным нами ранее [3]. Их абсолютные значения у крыс довольно высоки, что объясняется превалированием симпатической нервной системы даже в нормальном состоянии.

Таблица 1. Данные математического анализа сердечного ритма в динамике гипертиреоза ($\bar{X} \pm S_x$)

Время, прошедшее после введения тиреоидина ($n=32$), сут	Частота ритма в 1 мин	M_0	AM_0	ΔX	ПВБ	ИН
До введения тиреоидина	550 ± 6	$104,8 \pm 1,27$	$26,7 \pm 1,17$	$8,7 \pm 0,51$	$3,45 \pm 0,259$	$0,017 \pm 0,0013$
5	620 ± 7	$93,5 \pm 1,13$	$32,1 \pm 1,40$	$7,0 \pm 0,25$	$4,90 \pm 0,334$	$0,027 \pm 0,0019$
P	$<0,001$	$<0,001$	$<0,01$	$<0,01$	$<0,001$	$<0,001$
10	640 ± 6	$89,0 \pm 0,85$	$30,1 \pm 1,09$	$6,5 \pm 0,25$	$5,03 \pm 0,348$	$0,028 \pm 0,0020$
P	$<0,001$	$<0,001$	$<0,05$	$<0,001$	$<0,001$	$<0,001$
20	640 ± 8	$90,6 \pm 1,20$	$36,2 \pm 2,27$	$6,0 \pm 0,28$	$6,44 \pm 0,588$	$0,036 \pm 0,0033$
P	$<0,001$	$<0,001$	$<0,001$	$<0,001$	$<0,001$	$<0,001$
30	680 ± 4	$84,8 \pm 0,63$	$32,0 \pm 1,78$	$5,6 \pm 0,21$	$5,89 \pm 0,439$	$0,035 \pm 0,0026$
P	$<0,001$	$<0,001$	$=0,01$	$<0,001$	$<0,001$	$<0,001$

Начиная с 5-х суток гипертиреоза, параллельно с учащением ритма и укорочением сердечного цикла отмечено достоверное возрастание ПВБ и ИН. Это происходит как за счет увеличения числителя (AM_0), так и за счет уменьшения знаменателя (ΔX , M_0). Ведущую роль играет здесь сужение вариационного размаха — на 43,8 %, в то время как амплитуда моды увеличилась только на 21,5 %. Увеличение амплитуды моды указывает на то, что уже с первых дней гипертиреоза сердце подвергается сильным адренергическим воздействиям. И наоборот, уменьшение вариационного размаха свидетельствует об ограничении холинергической регуляции.

На 10-е и 20-е сутки гипертиреоза наблюдалось дальнейшее увеличение значений обоих показателей. Другими словами, превосходство адренергических влияний стало еще более заметным. При этом наблюдали ограничение вариационного размаха, который уменьшался к 10-м суткам на 47,7 %, а к 20-м — на 50,8 %. К 30-м суткам наблюдалось заметное, хотя и не достоверное ($P > 0,25$), падение ПВБ. ИН на фоне неуклонного укорочения интервалов $R-R$ остался практически на уровне значений 20-х суток. Уменьшение ПВБ объясняется в основном падением амплитуды моды — на 11,6 %.

Вариационный размах в это время продолжал уменьшаться, но медленно, так что уровень значений на 30-е сутки почти не отличался от уровня на 20-е ($P > 0,25$), т. е. при далеко зашедшем гипертиреозе включались защитные системы ограничения адренергических влияний на сердце, а интенсивность холинергических влияний стабилизировалась на предельно допустимых нижних границах.

Характерно, что синусный ритм при гипертиреозе становится более однообразным, диапазон колебаний продолжительности интервалов $R-R$ резко сужается. Такие изменения свидетельствуют об ограничении приспособительных возможностей сердца в условиях гипертиреоза. Они характерны для всех случаев, когда уменьшается влияние парасимпатической регуляции и повышается частота сердечного ритма. Сужение вариабельности $R-R$ установлено, например, у здоровых

Таблица 2. Изменения интенсивности отрицательно-хронотропных эффектов

Интервал времени от начала раздражения	Максимальная интенсивность			
	5 В			
	контроль (n=14)	гипертиреоз (n=16)	P	контроль (n=12)
Исходная частота ритма	460±14	600±8	<0,001	480±13
0—5	6,3±1,21	3,0±0,53	<0,02	10,0±1,70
6—10	5,9±0,82	3,5±0,45	<0,02	9,1±2,00
11—15	5,6±0,55	3,2±0,38	<0,001	5,9±0,45
16—20	5,3±0,49	3,0±0,35	<0,001	5,1±0,50
21—25	4,7±0,49	2,6±0,35	<0,002	4,7±0,47
26—30	4,3±0,47	2,4±0,34	<0,01	4,1±0,46
31—35	3,7±0,47	2,4±0,34	<0,05	4,1±0,41
36—40	3,6±0,47	2,2±0,29	<0,02	3,6±0,48
41—45	3,4±0,45	2,0±0,27	=0,01	3,3±0,48
46—50	3,1±0,45	1,8±0,22	<0,02	2,9±0,49
51—55	3,1±0,44	1,7±0,22	<0,01	2,6±0,49
56—60	2,8±0,42	1,7±0,19	=0,02	2,6±0,48

Примечание. $R-R_{исх}$ — длительность интервалов до раздражения нерва; $R-R_{макс}$ — в

лиц, принимающих рискованные решения [9], а также у больных сахарным диабетом с проявлениями вегетативной дисфункции [12].

Дальнейшие исследования были направлены на выяснение причин ослабления холинергического контроля сердца в условиях гипертиреоза.

Опыты с раздражением блуждающего нерва (табл. 2) показали, что при гипертиреозе интенсивность отрицательно-хронотропного ответа сердца на раздражение значительно ниже, чем у здоровых крыс. Например, на первых секундах при напряжении тока 5 В разница составляла 52,4 %, при напряжении 10 В — 57,0 %, при напряжении 20 В — 51,8 %. Эта закономерность сохранялась в течение всей реакции. При напряжении тока 10 В значения брадикардии у гипертиреоидных крыс были достоверно ниже до 40-й секунды раздражения. В дальнейшем у части животных наступила нормализация ритма или приближение к норме. Средние значения интенсивности брадикардии при гипертиреозе продолжали оставаться ниже контрольных, а на последних секундах разница составляла 26,9 %. При напряжении тока 20 В максимальная брадикардия в течение всей реакции была слабее, чем в контроле. Только на последних секундах разница в реакциях у гипертиреоидных и контрольных крыс не была достоверной, но в числовом выражении — все равно эта разница оставалась значительной (33,3 %).

Наиболее вероятной причиной затруднения вагусных влияний на сердце гипертиреоидных животных может быть уменьшение рабочей концентрации ацетилхолина в области холинергических синапсов. Средние данные о содержании ацетилхолина в предсердиях и желудочках сердца в контроле и при гипертиреозе представлены в табл. 3.

Распределение ацетилхолина в различных отделах сердца оказалось неравномерным. Содержание его в предсердиях контрольных животных составляло 11,34—25,98 нмоль/г ткани, в желудочках — 1,60—2,70 нмоль/г, т. е. уровень его в предсердиях был примерно в 10 раз выше, чем в желудочках. При гипертиреозе содержание ацетилхолина в сердце было ниже по сравнению с контролем — в предсердиях на 31 % (предельные значения 13,38—20,15 нмоль/г), в желудочках на 35 % (предельные значения — 1,38—1,71 нмоль/г). Распределение ацетилхолина между предсердиями и желудочками сохранилось таким же, как и в норме. Столь значительная разница в содержании ацетилхолина определяет и неодинаковую функциональную активность предсердий и желудочков.

10 В			20 В		
гипертиреоз (n=16)	P	контроль (n=13)	гипертиреоз (n=15)	P	
600±9	<0,001	480±13	610±9	<0,001	
4,3±0,45	<0,002	11,4±1,98	5,5±1,47	<0,05	
4,0±0,44	<0,01	7,7±0,68	5,0±1,28	>0,05	
3,8±0,37	<0,002	6,7±0,44	3,8±0,42	<0,001	
3,4±0,33	<0,01	5,9±0,39	3,5±0,42	<0,001	
3,2±0,33	<0,02	5,6±0,43	3,2±0,35	<0,001	
2,8±0,30	<0,02	5,1±0,48	3,2±0,34	<0,01	
2,8±0,28	<0,02	4,4±0,42	3,0±0,34	<0,02	
2,4±0,30	<0,05	4,0±0,45	2,8±0,32	<0,05	
2,3±0,30	>0,05	3,8±0,46	2,6±0,29	<0,05	
2,1±0,29	>0,1	3,5±0,47	2,2±0,22	<0,02	
2,0±0,29	>0,25	3,4±0,53	2,0±0,24	<0,02	
1,9±0,28	>0,1	3,0±0,55	2,0±0,25	>0,05	

мент наиболее выраженной брадикардии

Окончания блуждающих нервов сконцентрированы, главным образом, в области синоатриального узла, т. е. в правом предсердии. Значительно меньше их в ткани левого предсердия и совсем мало — в миокарде желудочков. В соответствии с плотностью окончаний блуждающего нерва распределяется и содержание ацетилхолина, а в результате — степень автоматизма отдельных звеньев проводящей системы. Установлено, например [10], что у собак степень автоматизма уменьшается от синоатриального узла к левому предсердию и основанию желудочков и от основания — к верхушке, т. е. в том же направлении, в котором убывает концентрация медиатора.

Таблица 3. Содержание ацетилхолина в сердце контрольных и гипертиреоидных крыс (нмоль/г свежей ткани, $\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$)

Серия опыта	Предсердие	Желудочек
Контроль	21,30±0,935 (13)	2,20±0,082 (16)
Гипертиреоз	14,25±0,738 (10)	1,43±0,044 (8)
P	<0,001	<0,001

Примечание. В скобках — число опытов

Хотя при гипертиреозе распределение ацетилхолина между предсердиями и желудочками не изменилось, однако, как показали наши предыдущие исследования [7, 8], активность ацетилхолинэстеразы уменьшалась в желудочках более значительно, чем в предсердиях, при неизменной активности холинацетилтрансферазы. Это создает условия для некоторого повышения возбудимости нижележащих отделов проводящей системы сердца.

Выводы

1. При экспериментальном гипертиреозе происходит смещение холинергически-адренергического равновесия в сторону симпатикотонии. Это обусловлено, с одной стороны, усилением адренергических, с другой — ослаблением холинергических влияний.

2. Ослабление холинергического контроля сердца при гипертиреозе связано с затруднением реализации импульсов с блуждающего нерва на кардиомиоциты, о чем свидетельствует уменьшение отрицатель-

но-хронотропных ответов сердца на электростимуляцию блуждающего нерва.

3. Ослабление вагусных влияний при гипертиреозе имеет в основе низкое содержание в сердце парасимпатического медиатора ацетилхолина.

E. A. Markova, V. V. Faifura, L. N. Babinskaya, R. E. Nechai

ESTIMATION OF THE CHOLINERGIC HEART REGULATION IN EXPERIMENTAL HYPERTHYROIDISM

Mathematical treatment of R-R electrocardiogram intervals was performed in rats with experimental thyroidin toxicosis and the obtained results were compared with acetylcholine content in the heart and heart sensitivity to the vagus nerve irritation. Rearrangement of the cholinergic-adrenergic interrelation with the predominance of sympathicotonia was found to take place in hyperthyroidism which was due to the increased adrenergic influence on the one hand and inhibition of cholinergic influence on the other. A decrease of the cholinergic heart control in hyperthyroidism may be explained by difficulties in transmission of nerve impulses from the vagus nerve to cardiomyocytes, which is indicated by a decrease of negative chronotropic heart responses to electrostimulation of the vagus nerve. Inhibition of the vagus impulsation in hyperthyroidism is due to the low acetylcholine content in the heart.

Medical Institute, Ternopol

1. Баевский Р. М. Прогнозирование состояний на грани нормы и патологии.— М.: Медицина, 1979.—295 с.
2. Баевский Р. М., Никулина Г. А., Тазетдинов И. Г. Математический анализ ритма сердца в оценке особенностей адаптации организма к условиям космического полета // Вестн. АМН СССР.— 1984.— № 4.— С. 62—69.
3. Маркова Е. А., Зоря Л. В. Изменения вегетативного баланса организма при экспериментальной гипокинезии // Патол. физиология и эксперим. терапия.— 1983.— № 2.— С. 25—29.
4. Самонина Г. Е., Соколова Н. А., Копылова Г. Н. Функциональная организация вегетативной нервной системы // Науч. докл. высш. шк. Биол. науки.— 1983.— № 3.— С. 6—20.
5. Смирнов А. И. Роль тонуса центров блуждающих нервов в экономной форме сердечной деятельности.— М.: Медицина, 1967.—51 с.
6. Удельнов М. Г. Физиология сердца.— М.: Изд-во Моск. ун-та, 1975.—303 с.
7. Файфура В. В. Холинэстераза сердца крыс с экспериментальным тиреотоксикозом и гипотиреозом // Патол. физиология и эксперим. терапия.— 1974.— № 4.— С. 67—69.
8. Файфура В. В. Активность холинацетилтрансферазы в миокарде крыс при тиреотоксикозе и гипотиреозе // Там же.— 1982.— № 5.— С. 58—60.
9. Czyżewska E., Kiczka K., Pokinko P. Veränderungen der Herzarrhythmie bei Bahnabschnittsdispatchern während des Treffens komplizierter und riskanter Entscheidungen // Arbeitsmedizin, Sozialmedizin, Präventivmedizin.— 1983.— 18, N 5.— S. 121—124.
10. Faucon G., Eureux J. C., Bazaugour R. et al. Gradients cardiaques d'automatisme sur le coeur in situ // J. physiol., France.— 1971.— 63, N 6.— P. 211—211.
11. Funatsu T. Hemodynamics of hyperthyroidism. The effects of autonomic nervous blocking and antithyroid drug treatment // Jap. Heart J.— 1976.— 17, N 1.— P. 12—24.
12. Persson A., Solders G. R—R variations, a test of autonomic disfunction // Acta neurol. scand.— 1983.— 67, N 5.— P. 285—293.
13. Shimada K., Oshima S. Effect of thyroxine on nervous system in controlling chicken heart rate // Gen. and Comp. Endocrinol.— 1973.— 21, N 1.— P. 196—201.

Тернополь. мед. ин-т

Поступила 05.10.84