

В. И. КАНДРОР, В. М. ШАХНАРОВИЧ

**ХРОНОТРОПНОЕ ДЕЙСТВИЕ ТИРЕОИДНЫХ ГОРМОНОВ
НА СЕРДЦЕ И КАТЕХОЛАМИНЫ**

(Представлено академиком В. В. Париным 16 IX 1969)

В литературе существует ряд данных⁽³⁻⁵⁾ о том, что тахикардия при тиреотоксикозе определяется влиянием на сердце симпатической импульсации, блокада которой нормализует ритм сердечных сокращений. С этих позиций тахикардию, наблюдаемую в десимпатизированном сердце или на изолированном органе при перфузии тироксином^(6,7), объясняли повышением чувствительности адренорецепторов миокарда к циркулирующим в крови или освобождаемым из органа катехоламинам.

В настоящей работе предпринята попытка оценить возможность возникновения тахикардии при перфузии тироксином изолированного сердца, предварительно лишённого катехоламинов.

Методика. Изолированные сердца крыс перфузировали раствором Рингера — Локка, насыщенным кислородом, при постоянных температуре (37°) и давлении. Проверочными экспериментами было показано, что тахикардия не является этапом переживания перфузируемого органа. Через 10—15 мин. от начала перфузии, когда ритм сердцебиений стабилизировался, перфузионный раствор меняли на другой с добавлением *l*-тироксина в концентрации 50 мкг/л. Перфузировали сердца контрольных животных; крыс, которым за 2 часа до выделения сердца вводили резерпин (рауседил, 0,5 мг на 100 г веса, внутривенно), и животных, за 24 и 12 час. до забоя получавших по 0,5 мг на 100 г резерпина одновременно с α -метил-ДОФА (допегит, 30 мг на 100 г веса, внутрь через зонд), блокирующим синтез катехоламинов. Частоту сердцебиений регистрировали на электрокардиографе ЭЛКАР-6. Стальные электроды прикрепляли к верхушке изолированного сердца. Параллельно в сердцах животных, подвергшихся аналогичным воздействиям, определяли концентрацию катехоламинов флуориметрическим методом⁽²⁾ с использованием спектрофлуориметра фирмы Opton.

Таблица 1

Содержание катехоламинов (мкг на 1 г ткани) в миокарде крыс ($M \pm m$)

№№ п.п.	Контроль *		Резерпин за 2 часа до забоя (n = 6)		Резерпин и α -метил-ДОФА за 24 и 12 час. до забоя (n = 10)	
	адреналин	норадреналин	адреналин	норадреналин	адреналин	норадреналин
1	0,025±0,01	0,259±0,06	0,0053±0,004 (P = 0,1)	0,0535±0,02 (P < 0,05)	—	—
2	0,085±0,02	0,141±0,03	—	—	0,0099±0,004 (P = 0,002)	0,0042±0,004 (P = 0,001)

* Для № 1 n = 5, для № 2 n = 9.

Результаты. Табл. 1 свидетельствует о том, что уже после однократной инъекции резерпина, освобождающего катехоламины из связанного состояния, содержание адреналина и норадреналина в миокарде сни-

жается в среднем до 21% от исходного, причем, судя по коэффициенту достоверности различий, это в большей мере касается норадреналина. Если в сердцах контрольных животных норадреналин обнаруживался постоянно, а адреналин в 3 случаях из 5, то у подопытных адреналин не удавалось определить уже в 4 органах из 6, а норадреналин в 2 из 6. Двукратное введение резерпина одновременно с α -метил-ДОФА приводило к еще более выраженному снижению концентрации катехоламинов в миокарде. Содержание адреналина понижалось в среднем почти на 90%, причем в 6 из

Таблица 2

Влияние тироксина на ритм сокращений изолированного сердца ($M \pm m$)

Регистрируемый показатель	Контроль (n=13)	Отсутствие 70-80% кате- холаминов (n=10)	Отсутствие 90-100% кате- холаминов (n=10)
Пульс до забоя (уд/мин)	412 \pm 15	325 \pm 8 ($P < 0,001$)	210 \pm 19 ($P < 0,001$; $P_1 < 0,001$)
Частота сердечбиений при перфузии изолированного сердца оксигенированным раствором Рингера — Локка (уд/мин)	227 \pm 13	199 \pm 8 ($0,1 > P > 0,05$)	111 \pm 10 ($P < 0,001$; $P_1 < 0,001$)
Срок наступления тахикардии после начала перфузии тироксином (мин.)	127 \pm 3,6	128 \pm 5,5 ($P > 0,8$)	91 \pm 5,5 ($P < 0,001$; $P_1 < 0,001$)
Максимальная частота ритма при перфузии тироксином (уд/мин)	321 \pm 14	315 \pm 15 ($P > 0,5$)	286 \pm 22 ($P > 0,1$; $P_1 > 0,5$)
Частота аритмий изолированных сердец за 4 часа перфузии тироксином (%)	31	40	70

Примечание. P — достоверность различий между контрольной и подопытной группой, P_1 — между двумя подопытными.

10 случаев его вообще не удавалось обнаружить. Что же касается норадреналина, то его содержание было в среднем всего 3% от контрольного уровня, причем у 9 из 10 животных были зарегистрированы нулевые цифры.

Эти данные явились основанием для попытки выяснить возможность непосредственного влияния тироксина на ритм сердечных сокращений. Результаты соответствующих исследований представлены в табл. 2.

Полученные данные свидетельствуют о том, что уменьшение содержания катехоламинов в миокарде сопровождается урежением сердечбиений, причем чем меньшее количество адреналина и норадреналина сохраняется в сердце, тем меньшим становится частота пульса у экспериментальных животных. Отсюда можно заключить, что хотя адренэргическим веществам принадлежит важная роль в поддержании нормального ритма сердечных сокращений, катехоламины, очевидно, не являются фактором, определяющим саму возможность ритмических сокращений сердца. При практически полном отсутствии этих соединений в миокарде частота сердечбиений падает всего на 50%. Сходные различия сохраняются и после извлечения сердца из организма: у животных всех групп ритм сокращений изолированного сердца оказывался меньше исходного примерно на одинаковую величину.

Перфузия тироксином, однако, выявила определенную разницу в реакции изолированных сердец контрольных и подопытных животных. При очень глубоком падении концентрации катехоламинов в миокарде наблюдалось более быстрое возникновение тахикардии, и, кроме того, сердца с уменьшенным содержанием катехоламинов (и, соответственно, с меньшим исходным ритмом) реагировали на тироксин большим приростом частоты сокращений. Максимальная частота сокращений изолированных сердец при перфузии тироксином практически не отличалась в разных группах.

То обстоятельство, что уменьшение содержания катехоламинов в миокарде предопределяет несколько более высокую частоту возникновения аритмий при перфузии изолированных сердец тироксином, согласуется с данными (1), согласно которым любые воздействия на миокард повышают его «готовность» реагировать нарушением ритма сокращений на влияние избытка тиреоидных гормонов.

Приведенные результаты свидетельствуют в пользу «некатехоламинового» генеза тиреотоксической тахикардии.

Ослабление интенсивности симпатических влияний в организме не предотвращает и других симптомов передозировки тиреоидных гормонов. В специальной серии опытов сравнивали степень потери веса у крыс, получавших на протяжении 10 дней только тиреоидин (суммарная доза 4,7 г) и, кроме тиреоидина, ежедневно резерпин (по 0,03 мг на 100 г веса) и через день α -метил-ДОФА (по 10 мг на 100 г).

Среди животных, получавших тиреоидин на фоне препаратов, ослабляющих симпатический тонус, отмечалась не только большая потеря веса, но и меньшая выживаемость, чем у крыс, получавших только тиреоидин (рис. 1). Небольшая разница между степенью исхудания у животных обеих групп на 10 день опыта ($P \leq 0,2$) была обусловлена, очевидно, тем, что из группы, подвергнутой комбинированному воздействию, выжили лишь наиболее устойчивые особи.

Таким образом, наши данные показывают, что ослабление (или ликвидация) симпатических влияний на ткани организма не смягчает выраженности симптомов тиреотоксикоза.

Авторы выражают глубокую благодарность Р. Н. Щедриной за помощь в работе.

Институт экспериментальной эндокринологии
и химии гормонов
Академии медицинских наук СССР
Москва

Поступило
14 IX 1969

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ Л. М. Гольбер, В. И. Кандрор, И. В. Крюкова, В. И. Матер. I Всероссийского съезда кардиологов, Воронеж, 1968, стр. 134. ² Э. А. Матлина, З. М. Киселева, И. Э. Софиева, В. И. Матер. Методы исслед. некоторых гормонов и медиаторов, М., 1965, в. 3, стр. 25. ³ W. R. Brewster, J. P. Isaacs et al., *Circulation*, 13, 1 (1956). ⁴ T. E. Gaffney, E. Braunwald, R. L. Kahler, *New Engl. J. Med.*, 265, 16 (1961). ⁵ S. Goldstein, T. Killip, *Circulation*, 31, 219 (1965). ⁶ C. Markowitz, W. M. Yater, *Am. J. Physiol.*, 100, 162 (1932). ⁷ W. M. Yater, *Am. J. Physiol.*, 98, 338 (1931).

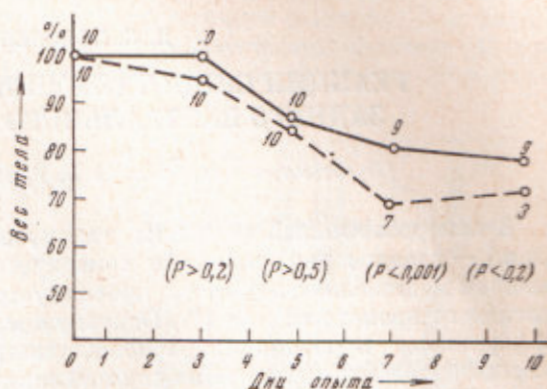


Рис. 1. Динамика веса тела у экспериментальных животных. Сплошная кривая — крысы, получавшие только тиреоидин; пунктирная — получавшие, кроме того, резерпин и α -метил-ДОФА. У каждой точки — число животных, выживших к каждому сроку исследования