

ОРИГІНАЛЬНІ СТАТТІ

КЛІНІЧНА БАЛЬНЕОЛОГІЯ І РЕАБІЛІТАЦІЯ

УДК 612.461.25+616-008.9]:615.838(1-924.51.54)

С.В. РУЖИЛО

РОЛЬ СЕЧОВОЇ КИСЛОТИ В МЕХАНІЗМАХ КАРДІОІНОТРОПНИХ ЕФЕКТІВ БАЛЬНЕОТЕРАПЕВТИЧНОГО КОМПЛЕКСУ КУОРТУ ТРУСКАВЕЦЬ

В русле концепции об эндогенной мочево́й кислоте как одном из звеньев механизма действия биоактивной воды Нафтуса на функциональные системы организма проанализированы совместные изменения под влиянием бальнеотерапии на курорте Трускавец уровня урикемии и сократительной активности миокарда. Выявлены три типа детерминации урикемией инотропии: ураторто-, уратинверс- и уратнезависимый типы, реализация которых обуславливается констелляцией 22 исходных параметров вегетативной регуляции, велоэргометрии, электролитного и липидного обменов, гемодинамики, а также антропометрии

* * *

ВСТУП

Згідно з сучасними уявленнями, контроль серцевої контрактильності здійснюється ензимними і транспортними системами, що лімітують силу скорочень, залежну від інотропних стимулів, а саме: саркоlemma, саркоплазматичний ретикулум (СПР) і саркомери. Детальніше це: саркоlemmaльна Na,K-АТФаза, Са-АТФази саркоlemma і СПР, саркоlemmaльний Na⁺/Са²⁺-обмінник, потенціалзалежний повільний Са,Na-канал, потенціалнезалежні К-селективний і неселективний Na,K-канали, аденілатциклазний комплекс. Ці системи регулюють вхід екстрацелюлярного Са²⁺ в міоплазму, вивільнення Са²⁺ із СПР і захоплення Са²⁺ останнім, тобто, в кінцевому підсумку, визначають кількість іонів Са²⁺, що взаємодіють із міофібрилами. Ще одним фактором інотропізму є сенситивність міофіламентів до Са²⁺ [46,50,65,76,98,100].

Виділяють такі класи інотропних інтервенцій (позитивноінотропних агентів): високий рівень екстрацелюлярного Са²⁺ і К⁺, низький - екстрацелюлярного Na⁺ [98], аналоги дигіталіса, β-адреноагоністи, Н₂-агоністи, метилксантини, сенситизери кальцію [37,73,100], глюкагон [95,96], ендотелін [113,114]. Всі їх ефекти можуть бути пояснені збільшенням кількості Са²⁺, що вивільняється в простір міофіламент, в результаті посилення вхідного Са²⁺-струму через канали L-типу і Са²⁺-спалаху (transient), або підвищенням сенситивності міофібрил до Са²⁺ [37,40,46,76]. З іншого боку, існують негативноінотропні агенти, як ендогенні: ацетилхолін, соматостатин, натрійуретичний фактор, простангландини, поліненасичені жирні кислоти, аденозин, внутрішньоклітинний ацидоз [25,41,44,68,84,100], так і екзогенні: блокатори кальцієвих каналів, загальні анестетики тощо [40,42,64], що реалізують свою дію шляхом зменшення вхідного Са²⁺-струму, Са²⁺-спалаху, зниження кальцієвої чутливості міофібрил, а також посилення вихідного К⁺-струму.

В попередніх роботах нами показано, що курс бальнеотерапії на курорті Трускавец чинить поліваріантну дію на гемодинаміку та контрактильну активність міокарду [16,17], виявлено дигіталісзалежний і дигіталіснезалежний типи адрено-холінергічної регуляції інотропізму [19].

Дане дослідження присвячене з'ясуванню ролі в механізмах кардіотропних ефектів цього бальнеотерапевтичного комплексу сечової кислоти. Підставою для саме такого аспекту дослідження стали два положення. По-перше, вже згадувана роль метилксантинів в якості позитивноінотропних агентів; по-друге, концепція трускавецкої наукової школи бальнеології про фізіологічну активність ендогенної сечової кислоти як структурно-біохімічного аналога метилксантинів та її роль в механізмах дії води "Нафтуса" на функціональні системи організму [6].

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Під нашим спостереженням знаходились 53 хворих, з них 33 жінки віком 29-67 років і 20 мужчин віком 39-68 років, котрі лікувалися в санаторіях "Каштан" та "Перлина Прикарпаття" курорту Трускавец з приводу профільних для нього хронічних захворювань органів травлення (безкам'яний і калькульозний холецистити, стан після холецистектомії, дискінезія жовчевивідних шляхів, гастрит, гастродуоденіт, виразкова хвороба 12-палої кишки, панкреатит, коліт). Серцево-судинна патологія не діагностувалася, разом з тим, мали місце прояви міокардіодистрофії.

Об'єктами дослідження були: урикемія, а також параметри центральної гемодинаміки, вегетативного гомеостазу в стані спокою та за умов фізичного навантаження, ліпідного та електролітного обмінів, визначували на початку і наприкінці курсу стандартної бальнеотерапії.

Гемодинаміку досліджували методом ехокардіографії (ехокамера фірми "Toshiba-140", Японія) [1,7,15,22]. Стан холінергічної та адренергічної вегетативних регуляторних систем визначали методом варіаційної кардіоінтервалометрії [7]. Реакцію на фізичне навантаження оцінювали методом двоступеневої велоергометрії (навантаження 0,5 і 1,5 Вт/кг) [18].

Рівень в плазмі сечової кислоти визначали уриказним методом, триацилгліцеридів (ТГ) - метаперіодатним методом, загального холестерину (ХС) - прямим методом за реакцією Златкіса-Зака [10], ХС α -ЛП - ензиматичним методом Hiller G. [58] після преципітації ХС пре- β - і β -ЛП з допомогою декстрансульфату/ Mg^{2+} , ХС суми пре- β - і β -ЛП - турбідиметричним методом за Бурштейном-Самай [10], а також розраховували вміст ХС в складі пре- β - і β -ЛП за вмістом ТГ і ХС α -ЛП [3]. На основі отриманих даних обчислювали холестериновий коефіцієнт атерогенності Клімова [9].

Визначення вмісту в плазмі неорганічних фосфатів проводили фосфат-молібдатним методом, хлориду - ртутно-роданідним, кальцію - з використанням арсеназо III, магнію - колгаміте, калію - турбідиметричним методом із застосуванням тетрафенілборату натрію, натрію - методом полум'яної фотометрії. Вміст Na^+ і K^+ визначали також в еритроцитах, користуючись останнім методом [10,11]. З метою оцінки стану катіонного транспорту визначали активність Na, K, Mg , і Ca -АТФ-аз тіней еритроцитів - за приростом неорганічного фосфату в супернатанті середовища інкубації [12].

Актуальні величини співвідносили із середньонормальними (СН) чи належними для статі та віку (ССВН) [21].

Користувалися аналізаторами "Pointe-180" ("Scientific", USA), "Reflotron" (Boehringer Mannheim, BRD) і приданими до них наборами реактивів.

Цифровий матеріал піддано варіаційному, дискримінантному і канонікальному аналізу [70] на персональному комп'ютері за програмами Excel та Statistica.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

В якості преамбули засвідчуємо свою солідарність з відомим положенням Мойбенка О.О. та ін. [13,14] про необхідність розрізняти терміни "скоротливість" і "скоротлива активність" міокарда. Згідно з авторами, скоротливість міокарда є його внутрішньою властивістю, якістю, що визначає здатність міокарда до скорочення, тобто розвитку напруження і вкорочення, яка не змінюється під впливом на нього регуляторних чинників, а лишень реалізується при цьому у вигляді конкретної скоротливої активності. Таким чином, реально спостережувана скоротлива активність міокарда є біжучим проявом його скоротливості за даних умов, тобто за даної активності регуляторних впливів на міокард.

Попри багаторічні зусилля численних дослідників, в клінічній кардіології, на відміну від експериментальної [4,13,14,20], досі відсутній загально визнаний неінвазивний показник скоротливої активності міокарда. Найбільш вживаними є: індекс Sagawa (ICS) [93]: $ICS = Ps/ESV$, де Ps - систолічний артеріальний тиск, ESV - кінцевосистолічний об'єм лівого шлуночка; фракція вигнання (EF): $EF = SV/EDV$, де SV - ударний об'єм лівого шлуночка, EDV - його кінцеводіастолічний об'єм; швидкість циркулярного вкорочення міокарда (MVCF): $MVCF = (LVIDD - LVIDS)/LVIDD * ET$, де $LVIDD$ - кінцеводіастолічний, $LVIDS$ - кінцевосистолічний розмір лівого шлуночка, ET - час вигнання [1,7,15]. Базуючись на положенні, що потужність шлуночка, розрахована на одиницю діастолічного об'єму, характеризує скоротливу активність міокарда [8], нами була запропонована власна формула для обчислення індексу контрактильної активності міокарда [16-19]:

$$ICRP = 0,1332 * P_m * SV / (EDV * ET).$$

ICRP інтерпретується нами трояко: як перша похідна створюваного скороченням лівого шлуночка тиску (кПа/с), як виконана шлуночком робота при перекачуванні за 1с 1л крові (Дж/л*с) і як потужність, розрахована на 1 л діастолічного об'єму (Вт/л).

Індивідуальний аналіз сумісних змін під впливом бальнеотерапії урикемії (У) і скоротливої активності (І) виявив 4 варіанти (табл. 1). Перший варіант (24,5% обстежених) - зростання рівня урикемії, асоційоване із підвищенням скоротливої активності за рахунок збільшення ударного об'єму та вкорочення часу вигнання. Другий варіант (28,3% осіб) характеризується поєднанням зниження урикемії і контрактильної активності, останньої - внаслідок зниження артеріального

тиску, підвищення кінцевосистолічного об'єму і тенденції до зниження ударного об'єму лівого шлуночка. Третій варіант (18,9% пацієнтів) - поєднання зниження урикемії і підвищення контрактильної активності за рахунок збільшення ударного об'єму. Четвертий варіант (28,3%) - реципрокний до третього: підвищення урикемії супроводжується зниженням скоротливої активності внаслідок поєднання зменшення ударного об'єму із збільшенням - кінцевосистолічного.

Таблиця 1. Варіанти ефектів курсу бальнеотерапії на урикемію та параметри скоротливої активності міокарду

№	Варіант Показник	n	У+І+	У-І-	У-І+	У+І-
			13	15	10	15
1.	Урикемія, мкМ/л	П К Δ%	242±22 270±22 +16,2±6,7#	333±24 267±25 -19,1±4,0#	324±18 257±22 -21,7±3,9#	241±22 300±21 +33,2±9,3#
2.	Індекс Sagaва, мм Hg/мл	П К Δ%	2,40±0,17 2,81±0,30 +14,2±5,5#	3,31±0,22 2,69±0,19 -17,8±4,1#	2,58±0,16 2,84±0,24 +9,3±3,8#	3,07±0,17 2,75±0,18 -9,9±3,6#
3.	Індекс Ружило-Поповича, кПа/с	П К Δ%	20,4±1,7 25,9±2,5 +26,2±5,1#	26,5±1,7 22,5±1,4 -14,2±2,7#	21,4±0,9 24,7±1,6 +14,9±4,1#	28,1±1,5 23,8±1,5 -14,6±3,5#
4.	Фракція вигнання, %	П К Δ%	54,4±3,5 56,4±1,9 +7,5±4,1	58,6±2,3 53,7±2,5 -8,0±3,2#	51,9±2,1 54,7±2,5 +6,2±5,1	62,2±1,8 53,7±2,5 -13,3±3,8#
5.	Кінцеводіастолічний об'єм, мл	П К Δ%	128,4±8,2 132,5±5,7 +5,3±3,9	137,4±9,0 134,4±7,0 +0,5±5,0	133,3±6,3 140,2±7,2 +5,6±3,4	137,2±5,7 130,6±7,0 -4,5±4,3
6.	Кінцевосистолічний об'єм, мл	П К Δ%	56,9±4,1 57,7±3,6 +4,6±5,3	56,4±3,8 63,0±5,5 +15,2±7,5#	63,6±3,4 63,1±4,0 -0,9±3,6	52,4±3,8 59,4±3,4 +17,8±7,5#
7.	Ударний об'єм, мл	П К Δ%	71,5±7,2 74,7±3,8 +15,5±7,7#	81,0±7,4 71,4±3,9 -7,8±4,8	69,7±5,2 77,1±6,2 +13,4±6,6#	84,9±3,4 71,2±5,5 -16,4±5,8#
8.	Час вигнання, мсек	П К Δ%	328±14 289±17 -12,1±3,2#	309±15 309±13 +0,6±2,0	298±10 286±11 -3,4±3,0	290±12 287±10 -0,8±2,2
9.	Систолічний тиск, мм Hg	П К Δ%	119,6±4,8 122,7±3,8 +3,3±2,3	136,3±4,5 127,3±4,3 -6,2±2,3#	120,5±2,8 124,0±2,8 +3,1±2,3	127,0±4,6 124,3±4,3 -1,7±2,0
10.	Діастолічний тиск, мм Hg	П К Δ%	77,7±3,4 80,0±2,4 +4,0±2,5	84,7±2,5 80,0±2,8 -5,2±2,5#	77,5±1,7 82,0±2,9 +6,0±3,7	81,7±2,4 78,8±2,6 -3,2±2,9
11.	Середньодинамічний тиск, мм Hg	П К Δ%	91,6±3,7 94,2±2,9 +3,4±1,9	101,8±2,9 95,7±3,2 -5,8±2,3#	91,7±1,9 95,9±2,5 +4,8±2,7	96,7±3,0 94,0±2,9 -2,3±2,2
12.	Симпатичний тонус (АМо), %	П К Δ%	11,3±1,4 18,9±3,5 +57,7±14,1#	20,9±2,7 15,4±2,1 -24,7±3,6#	14,4±1,3 18,8±2,4 +27,3±6,8#	20,5±2,5 16,7±2,3 -17,2±5,1#
13.	Вагальний тонус (ΔХ), сек	П К Δ%	0,31±0,03 0,20±0,03 -40,6±6,1#	0,17±0,03 0,21±0,03 +45,8±9,7#	0,23±0,04 0,15±0,03 -35,5±5,2#	0,14±0,02 0,19±0,03 +38,4±10,3#

Примітка. П - напочатку курсу; К - наприкінці курсу; Δ% - прямі різниці, вірогідні з-поміж яких позначено #.

Звертає на себе увагу задовільна співрозмірність змін обидвох індексів скоротливої активності, натомість фракція вигнання в цьому аспекті значно менш інформативна.

Позитивний інотропний ефект (ПІЕ), констатований у 43,4% осіб, асоціюється із посиленням симпатичних регуляторних впливів на серце і реципрокним ослабленням (через β₂- і, можливо, α₂- адренорецептори пресинаптичних мембран парасимпатичних закінчень) - вагальних впливів. З іншого боку, негативний інотропний ефект (НІЕ), виявлений у 56,6% пацієнтів, зумовлений посиленням вагального тонусу і реципрокним послабленням симпатичного через М-холінерецептори пресинаптичних мембран адренергічних закінчень. Це припущення базується на уявленнях, що ацетилхолін, який вивільняється із вагальних терміналей, гальмує виділення

норадреналіну із симпатичних терміналей, взаємодіючи із гальмівними пресинаптичними М-холінорецепторами [57]. Збудження α_2 -адренорецепторів виділення ацетилхоліну із вагальних терміналей посилює [29] або зменшує [80]. Припускають, що стимуляція β_2 -адренорецепторів вагальних терміналей зменшує вивільнення із них ацетилхоліну [20].

Наша інтерпретація результатів узгоджується із класичними уявленнями про опосередкованість НІЕ М-холінорецепторами, а ПІЕ - β_1 -адренорецепторами [117]. Є дані про ПІЕ, опосередкований стимуляцією α_1 -адренорецепторів, здійснюваний через інозитол-трифосфат-індуковану мобілізацію інтрацелюлярного Ca^{2+} і діацилгліцерол-індуковану потенціацію повільних кальцієвих каналів [89]. Навпаки, блокада α_1 -адренорецепторів *per se* спричиняє НІЕ [71] та відвертає ПІЕ α_1 -агоніста фенілефрину [97]. Отже, можна говорити про детермінованість НІЕ посиленням холінергічних і послабленням адренергічних регуляторних впливів, натомість ПІЕ визначається посиленням адренергічних і послабленням холінергічних чинників.

Перед з'ясуванням можливих механізмів отриманих результатів слід зробити бібліографічний екскурс про роль в регуляції контрактильної активності аденозину.

Аденозин - другий, після 5'-АМФ, продукт деградації ц-АМФ під впливом 5-нуклеотидази. Утворення аденозину індукується ішемією міокарду. Основним його ефектом вважається антиаритмічний, що реалізується шляхом підвищення провідності K^+ -каналів і пригнічення викликаного ц-АМФ входу Ca^{2+} в клітину, наслідком чого є виражена гіперполяризація і пригнічення Са-залежного потенціалу дії (ПД) [60].

Іншим важливим ефектом аденозину є антиадренергічний. Показано, що ендогенний серцевий аденозин, індукований ішемією міокарду, послаблює ПІЕ катехоламінів. Цей кардіопротективний ефект послаблюється антагоністами аденозинових A_1 - і A_2 -рецепторів [101]. Окрім послаблення адренергічного (ізопреналінового) ПІЕ, аденозин *per se* чинить залежний від концентрації НІЕ на ліве передсердя щура [56]. Тобто, аденозин як антагонізує ПІЕ катехоламінів, так і викликає прямий НІЕ [88]. В іншому експерименті показано, що аденозин *per se* чинить на ізольоване передсердя собаки НІЕ, в розвитку якого проявляється феномен затихання (гостра десенситизація). Разом з тим, він суттєво посилює НІЕ, індукований як введенням ацетилхоліну, так і електростимуляцією парасимпатичного нерва, з одного боку, та дещо послаблює ПІЕ, індукований як введенням норадреналіну, так і подразненням симпатичного нерва [107].

НІЕ аденозину, антагоністичний стосовно ц-АМФ, здійснюється через аденозинові A_1 -рецептори, спряжені із пертусин-токсин-чутливим G-протеїном, і включає активацію $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обміну [33].

При з'ясуванні механізму НІЕ аденозину виявилось, що він в значно більшій мірі опосередкований блокуванням Са-каналів L-типу, ніж стимуляцією вихідного К-струму в міоцитах [52]. Аденозин-індукований НІЕ на передсердя щура, частково опосередкований АТФ-залежними К-каналами, зменшується антагоністом A_1 -рецепторів [38]. Разом з тим, НІЕ, спричинений активацією A_1 -рецепторів ізольованого передсердя щура N-циклопентиладенозином, асоціюється із стимуляцією NO-синтази, продукції NO і ц-ГМФ, а також, в якості вторинного ефекту, акумуляцією інозитол-трифосфату шляхом активації фосфоліпази С [102].

Споріднена сполука - диаденозинмонофосфат - теж справляє дозо-залежний НІЕ на ізольований електростимульований препарат передсердя людини, а також антагонізує ПІЕ β -агоніста ізопреналіну. Як прямий, так і непрямий НІЕ блокуються антагоністом A_1 -рецепторів, але не чутливі до аденозиндезамінази. Ці ефекти можуть захистити серце від ексцесивної β -адренергічної стимуляції [123].

Встановлено, що виразність НІЕ аденозину модулюється низкою факторів, зокрема пов'язаних з віком та цукровим діабетом. Так, аденозин послаблює ПІЕ ізопротеренолу на ізольоване перфузоване серце дорослих щурів в більшій мірі (від 37% до 19%), ніж старих (від 35% до 25%) [120]. Вираженість аденозинового дозо-залежного НІЕ на ізольоване праве передсердя щура посилюється за наявності стрептозотоцинового діабету, що зумовлено пошкодженням механізму захоплення аденозину [108]. До слова, саме такий механізм НІЕ - гальмування зворотнього захоплення (reuptake) аденозину - допускається для циталопраму [91].

У новонароджених щурят з інсуліннезалежним діабетом прямий НІЕ аденозину на ліве передсердя не відрізняється від контрольного (у здорових), разом з тим має місце посилення аденозин-індукованого антиадренергічного ефекту. У середньовікових діабетичних щурів проявляється суперсенситивність до прямого НІЕ аденозину порівняно із здоровими, зате не змінений його антиадренергічний ефект. У здорових щурів середнього віку (10 міс) чутливість до прямого інотропного ефекту аденозину менша, ніж у юних (4 міс). ПІЕ ізопреналіну не

відрізняється у новонароджених і 10-місячних діабетичних щурів. Отже, інсуліннезалежний діабет і залежні від віку фактори ведуть до значних змін в реактивності міокарда до НІЕ аденозину, натомість ізопреналін-індукований ПШЕ в діабетичному серці не змінюється у видимій мірі [56]. Як аденозин, так і агоніст A_1 -рецепторів (R-PIA) чинять НІЕ на ізольоване електрокероване ліве передсердя дикої миші. Натомість у трансгенному передсерді, яке експресує A_1 -рецептори, обидві сполуки справляють ПШЕ, що блокується A_1 -антагоністом. В присутності ізопреналіну аденозин створює НІЕ у лівому передсерді дикої миші, але ПШЕ - у передсерді миші, що експресує A_1 -рецептори. Натомість в правому передсерді обох різновидів миші виявляються аналогічні НІЕ аденозину. Отже, експресія A_1 -рецепторів в серці миші може реверсувати інотропний ефект аденозину, означаючи відмінні механізми рецепторно-ефекторного спряження [85].

Проте враження про аденозин як безумовний негативноінотропний агент розвіюється іншою низкою фактів. Показано, що аденозин може спричинити на ізольоване перфузоване серце щура дозо-залежний ПШЕ, як і агоністи A_{2a} -рецепторів (деривати аденозину). Цей ефект відвертається A_{2a} -антагоністами (хлоростирил-кофеїном і ZM-241385), але не β_1 -адреноблокатором (атенолоном). Натомість A_1 -антагоніст і пертусин-токсин потенціюють ПШЕ аденозину. В присутності коронаровасодилатора (гідралазину) ПШЕ аденозину суттєво не зростає, потенціюється A_1 -блокаторами і антагонізується A_{2a} -блокаторами. Отже, аденозин підвищує контрактильність інтактного серця через активацію A_{2a} -рецепторів незалежно від активації β_1 -адренорецепторів або змін коронарного кровоплину [82]. Проте в іншій роботі показано, що агоніст A_{2a} -рецепторів (CGS-21680) посилює контрактильність міокарда свині, що асоціюється із підвищенням рівня в міокардіоцитах ц-АМФ, але лише за умов ішемії та постокклюзійної реперфузії [72]. За даними Marin R.N. et Franchini K.G. [78], ПШЕ аденозину на ізольоване серце щура перестає реєструватися після збагачення перфузійного розчину Нерес еритроцитами, тобто за умов усунення гіпоксії міокарда.

Особливо чітко функціональний антагонізм двох типів аденозинових рецепторів продемонстровано Dobson J.G. et al. [45]. Показано, що агоніст A_1 -рецепторів (фенілізо-пропіладенозин) зменшує ізопротеренол-індукований ПШЕ на 60%, а активацію аденіліциклази ізольованих кардіоміоцитів щура - на 74%. Анти- β -адренергічна дія превентується антагоністом A_1 -рецепторів. Натомість агоніст A_2 -рецепторів (карбоксиетилфенетил-аміноетил-карбоксамідо-аденозин) дозо-залежно збільшує інотропію міоцитів. Аналогічний ПШЕ чинить аденозин в присутності A_1 -антагоніста. Селективний антагоніст A_{2a} -рецепторів хлоростирил-кофеїн, як і антагоніст A_2 -рецепторів (CGS-15943), превентують ПШЕ A_2 -агоністів. Концентрації A_2 -агоністів, необхідні для збільшення контрактильності міоцитів, в 3-12 разів вищі від їх концентрацій, необхідних для підвищення активності аденіліциклази міоцитів та рівня в них ц-АМФ. Викладене дало підстави авторам припустити існування в міоцитах шлуночка щура A_{2a} -рецепторів, відповідальних за підвищення інотропії шляхом ц-АМФ-залежних і ц-АМФ-незалежних механізмів.

На противагу твердженню про A_1 -рецептори як посередники НІЕ, показано, що активація A_1 -рецепторів міокарду шлуночка щура дериватом аденозину послаблює НІЕ активатора протеїнкінази С шляхом презервації (відвернення змін) інтрацелюлярного рівня Ca^{2+} ; з іншого боку, така аттенуація НІЕ блокується антагоністом A_1 -рецепторів [83]. Блокада A_1 -рецепторів майже цілком ліквідує НІЕ α_{1a} -блокатора на папілярні м'язи мурчака, тоді як блокада АТФ-чутливих K^+ -каналів (глібенкламідом) лише послаблює НІЕ. Незворотна блокада α_1 -рецепторів ліквідує цей ефект, тоді як незворотний блокатор α_{1b} -рецепторів і pertussis toxin - лише зменшують його. Звідси авторський висновок: α_{1a} -блокатор в присутності незаблокованих α_{1b} -адренорецепторів запускає НІЕ, який включає стимуляцію A_1 -рецепторів і активацію АТФ-чутливих K^+ -каналів (K[АТР]) через інгібіторний G-протеїн [71].

Окрім аденозину, ПШЕ спричиняють і його полімери. Показано, що диаденозинпентафосфат, джерелом якого є тромбоцити, хромаффіноцити тощо, чинить per se ПШЕ на папілярні м'язи мурчака та препарати трабекул передсердя людини. ПШЕ ліквідується антагоністом динуклеотидних рецепторів діінозинпентафосфатом. Разом з тим, диаденозинпентафосфат в 3-4 рази редукує ПШЕ ізопротеренолу; анти- β -адренергічний ефект ліквідується антагоністом A_1 -рецепторів [23].

Інша ендогенна сполука - диаденозинтетрафосфат - на препарати передсердя і шлуночка людини теж чинить виражений ПШЕ, який усувається антагоністом P_2 -пуринорецепторів сураміном. З іншого боку, ця сполука, як і диаденозинпентафосфат, послаблює ПШЕ β -адреноагоніста через активацію A_1 -рецепторів (позаяк анти- β -адренергічний ефект ліквідується A_1 -антагоністом). Останній ефект отримано і на папілярних м'язах мурчака. Показано, що він реалізується через

послаблення стимульованих ізопротеренолом Са-каналів L-типу і зниження $[Ca^{2+}]_i$. Разом з тим, *per se* сполука виявилася неефективною стосовно папілярних м'язів, а на міокард лівого передсердя мурчака чинила, на відміну від людини, НІЕ [109].

Викладене дає привід звернути увагу на пуринорецептори. Відомо, що АТФ, окрім внутрішньоклітинного джерела енергії, стає агоністом, перебуваючи у екстрацелюлярному просторі. Ідентифіковано метаботропні P_{2y} - і інотропні P_{2x} -пуринорецептори кардіоміоцитів. В одиночному кардіоміоциті мікромольні дози АТФ індукують неспецифічні катіонні і СГ-струми, які деполяризують клітину. АТФ як підвищує прямо, через посередництво G(s)-протеїну, так і знижує Ca^{2+} -струм, активує вхідні випрямляючі струми (АХ- і АТФ-активовані K^+ -струми) і вихідний K^+ -струм. P_2 -пуринергічна стимуляція підвищує рівень ц-АМФ (через активацію АЦ) та ІТФ (через активацію ФЛ С- γ). АТФ *per se* в цілому є позитивно інотропним агентом [112].

Показано, що АТФ спричиняє відчутний ПІЕ на ізольовані міокардіоцити ембріона курки, який реалізується через $P_{2x(4)}$ -пуринорецептори. В основі прямого включення P_2 -рецепторів у підвищення контрактильності міоцита лежить ФЛ С- і ц-АМФ-незалежний механізм стимуляції входу Ca^{2+} у міоцит [61,90].

Пуринорецептори P_{2x} -субтипу виявлено і на сарколеммі кардіоміоцитів щура. Їх активація веде до деполяризації і активації катіонних каналів сарколемми і потоку екстрацелюлярного Ca^{2+} у клітину, що має наслідком дальший потік Ca^{2+} у цитозоль із СПР і в кінцевому підсумку - ПІЕ [27].

ПІЕ агоніста P_{2x} -рецепторів на ізольовані серця щура і миші поступається такому агоніста β_2 -адренорецепторів; при цьому ПІЕ не супроводжується ПХЕ. ПІЕ АТФ і агоніста P_{2x} -рецепторів проявляється і на ізольованих кардіоміоцитах шлуночка щура, супроводжуючись лише слабкою активацією ФЛ С і не послаблюючись інгібітором ФЛ С [81]. *In vivo* ПІЕ АТФ реалізується, очевидно, і через P -рецептори пресинаптичних вагальних терміналей, гальмуючи вивільнення ними ацетилхоліну.

При порівняльному дослідженні показано, що опосередкований через P_2 -рецептори ПІЕ справляють, окрім АТФ, ще й АДФ, АМФ і аденозин (в порядку зниження), а також УТФ [90]. Останнє, на нашу думку, дає принципові підстави для припущення щодо можливості реалізації ПІЕ аденозину, як і його усунення, за участю також і P_2 -рецепторів.

Отже, ендогенний аденозин здатний спричиняти амбівалентний інотропний ефект, знак якого зумовлений задіянням його A_1 - чи A_{2a} -рецепторів, та, до певної міри, P_2 -рецепторів.

Після такого обширного відступу на часі перейти до метилксантинів. Відомо, що метилксантини рослинного походження (кофеїн, теофілін і теобромін) є структурно-біохімічними аналогами сечової кислоти [6]. До слова, є й інші пари рослинно-тваринних, так би мовити, гомологів: серцеві глікозиди - ендогенний убаїн-подібний фактор, морфій - ендорфіни тощо.

В "Basic and Clinical Pharmacology" [32] йдеться, що метилксантини діють на ЦНС, нирки, серце, скелетні і гладенькі м'язи. Зокрема, вони чинять прямий ПІЕ і ПХЕ на серце. При низьких концентраціях цей ефект пов'язаний із підвищенням вивільнення катехоламінів внаслідок блокади пресинаптичних аденозинових рецепторів. При концентраціях понад 10 мкМ/л можливе зростання Са-струму у відповідь на зростання вмісту ц-АМФ внаслідок інгібування фосфодіестерази (ФДЕ). При концентрації понад 100 мкМ/л порушується секвестрація Ca^{2+} в СПР. Залежно від індивідуальної чутливості (!) можливе виникнення аритмії чи лише синусної тахікардії і зростання серцевого викиду. Звичне вживання кофе підвищує, через вивільнення катехоламінів, артеріальний тиск і загальний периферійний опір судин.

Проте численні дані літератури далеко не однозначні стосовно як інотропних ефектів метилксантинів, так і їх взаємодії із аденозиновими рецепторами.

Дійсно, існує багато фактів про ПІЕ метилксантинів на всіх рівнях: організменному, ізольованого серця, міокардіальної тканини, окремих кардіоміоцитів різних видів тварин і людини.

Так, кофеїну цитрат, введений недоношеним дітям внутрішньовенно в навантажувальній дозі 20 мг/кг з наступним щоденним введенням по 5 мг/кг (що створює його концентрацію в плазмі біля 0,05 мМ/л) впродовж тижня, призводить до значущого збільшення ударного і хвилинного об'ємів лівого шлуночка з першого по сьомий день курсу та підвищення артеріального тиску крові впродовж перших трьох днів без зміни частоти ритму [115].

На моделі перфузованого за Langendorff серця щура кофеїн (1 мкМ) реверсує депресивну дію ідарубіцину (-49%) у ПІЕ (+18%), натомість теофілін (3 мкМ) лише послаблює НІЕ цього антрацикліну до -21% [66]. Силу скорочень ізольованого серця риби кофеїн збільшує у 8 разів [40]. Кофеїн, введений інтракоронарно на фоні блокади β -адренорецепторів в концентрації, нижчій від 1

мМ/л, підвищує індекс контрактильності лівого шлуночка собаки [103]. ПІЕ на інтактний шлуночок мурчака чинить ізобутилметилксантин [55].

Продемонстровано ПІЕ кофеїну на ізольоване передсердя миші [69] і щура [79], ізольовані трабекули правого шлуночка свині [97]. Показано, що кофеїн та ізобутилметилксантин чинять ПІЕ на міокард, ізольований від серця хворих людей, при цьому відчутно сильніший за відсутності серцевої недостатності, ніж за наявності термінальної серцевої недостатності [49].

Кофеїн чинить ПІЕ на ізольовані міокардіоцити шлуночка мурчака [104] і реверсує НІЕ простагландину I_2 на ізольовані кардіоміоцити новонародженого щура [26]. Теофілін, кофеїн і теобромін, як і убаїн і дигоксин, застосовані окремо, створюють позитивний інотропізм на ізольованих смужках правого шлуночка кроля. Разом з тим, метилксантини, застосовані за 10 хв до задіяння серцевих глікозидів, реверсують ПІЕ останніх [121]. Кофеїн супресує НІЕ аденозину на ізольоване праве передсердя собаки [36], а 8-Р-сульфофеніл-теофілін (50 мкМ) зводить нанівець НІЕ диаденозин пентафосфату на папілярні м'язи мурчака [23].

Інший ряд авторів свідчать за непевний або фазний зарактер інотропних ефектів метилксантинів. Так, кофеїн (1-3 мМ) дещо збільшує або так же зменшує силу скорочень м'язевих волокон, отриманих із міокарда шлуночка людей із застійною серцевою недостатністю, та суттєво потенціє адреналін-індуковане збільшення сили скорочення і прискорення релаксації [34].

Кофеїн в діапазоні концентрацій 0,1-20 мМ чинить двофазну дію на контрактильність ізольованого серця жаби: транзиторне підвищення амплітуди скорочень змінюється пригніченням. Величина контрактильних змін і тривалість кожної фази залежать від концентрації, плато кривої "доза-дія" досягається при концентрації понад 4 мМ [5]. Силу скорочень електростимульованих волокон Purkinje собаки кофеїн (1мМ) спочатку збільшує, а потім зменшує [94]. На контрактильну активність ізольованого серця щура кофеїн в концентраціях 0,1÷10 мМ/л створює біфазний ефект: початковий короткочасний ПІЕ (30÷60%) переходить у стійкий НІЕ (50÷80%) [54]. При тестуванні на кардіоміоцитах ембріона курки кофеїн (1-20 мМ) спричиняє короткочасне (<10 сек) підвищення амплітуди скорочень на 5-12%, за яким слідує стійке її зниження на 9-76% [92]. Виявлено також трифазний ефект кофеїну (8 мМ) на силу скорочень ізольованих волокон Purkinje: початкове транзиторне підвищення на 94%, наступне зниження на 37% і повільне часткове відновлення (+9%). В умовах високої концентрації в перфузійному розчині K^+ (10 мМ) кофеїн не має НІЕ, натомість при високій концентрації Ca^{2+} (8,1 мМ) додавання кофеїну негайно знижує силу скорочень на 32%. Разом з тим, кофеїн потенціє ПІЕ норадреналіну [62]. Тіо-дериват ксантину - S-теофілін - в низьких концентраціях чинить на передсердя мурчака ПІЕ, який при високих концентраціях реверсується у НІЕ [48].

При введенні анестезованим собакам із відкритою грудною кліткою кофеїн (50 мг/кг) не впливав на контрактильність серця [74].

В клінічному спостереженні кофеїн, введений здоровим літнім мужчинам внутрішньовенно в дозі 4 мг/кг, що еквівалентна його кількості, яка міститься у чашці кави, досягав плазменної концентрації біля 0,05 мМ/л, що спричиняло підвищення систолічного тиску на 14 мм Hg, діастолічного - на 7 мм Hg. Гіпертензивний ефект сховався нанівець через 4 год. Повторна ін'єкція підвищувала артеріальний тиск відповідно на 7 і 4 мм Hg, а третя - знову на 16 і 7 мм Hg, натомість ПІЕ жодного разу не виявлявся [39]. 79-денне вживання кофе (6 чашок в день, вміст кофеїну 860 мг/л) значуще підвищує систолічний артеріальний тиск у жінок на $4,5 \pm 1,8$ мм Hg, натомість у мужчин виявляється лише тенденція до підвищення на $1,7 \pm 1,2$ мм Hg [110].

Нарешті, третя група авторів наводить факти однозначного НІЕ метилксантинів. Зокрема, 4-тижневе вживання кофеїну з ефедрином підвищує у людей щільність β_3 -адренорецепторів різної локалізації, в тому числі в міокарді, через які опосередковується НІЕ [43]. Кофеїн в концентрації 1мМ чинить НІЕ на перфузовану електростимульовану міжшлуночкову перегородку кроля, уповільнюючи її релаксацію і знижуючи економність контрактильного процесу [30], в концентрації 2 мМ послаблює силу скорочень як електростимульованого ізольованого передсердя [99], так і ізольованих кардіоміоцитів кроля [28]. Показано НІЕ кофеїну на ізольоване перфузоване серце щура і мурчака [67]. S-кофеїн (0,01-1 мМ/л) теж чинить НІЕ як на спонтанно працююче, так і електростимульоване передсердя мурчака [48]. Окрім самостійного НІЕ, кофеїн елімінує ПІЕ підвищення концентрації K^+ на перузоване серце щура [86], в дозі 1мМ редує або превентує ПІЕ строфантину на ізольовані волокна Purkinje собаки [111], антагонізує ПІЕ ендотеліну на ізольоване ліве передсердя щура [114], послаблює прямий ПІЕ АТФ, реалізований через пуринорецептори $P_{2\gamma}$ -субтипу [27], модулює НІЕ агоніста α_1 -адренорецепторів (фенілефрину [35]).

Для інтерпретації неоднозначних інотропних ефектів метилксантинів слід звернутися до відомих на сьогодні механізмів їх дії. Вони можуть бути згруповані у наступні блоки: гальмування активності ФДЕ ц-АМФ, блокада аденозинових рецепторів, модуляція рівня інтрацелюлярного Ca^{2+} шляхом впливу на активність Na,K-АТФази сарколемми, Ca-АТФази СПР, Na^+/Ca^{2+} -обмінника. Зупинимось детальніше на можливих точках прикладання метилксантинів.

Історично першим механізмом ПШЕ метилксантинів вважався їх інгібіторний вплив на активність ФДЕ ц-АМФ. Гальмування ФДЕ під впливом кофеїну [25,49] і 3-ізобутил-1-метилксантину (ІВМХ) [24,49,119] дійсно має місце. ІВМХ, інгібуючи ФДЕ, дозо-залежно підвищує в ізольованих кардіоміоцитах мурчака рівень ц-АМФ і активність ц-АМФ-залежної протеїнкінази і активує фосфорилування фосфоламбана [55]. Разом з тим, відомо, що S-кофеїн і S-теофілін, гальмуючи ФДЕ серця бика в 3 і 9 разів сильніше, ніж кофеїн і теофілін відповідно, чинять на передсердя мурчака ПШЕ [48]. Отже, гальмування ФДЕ не може вважатися головним механізмом ПШЕ метилксантинів, як це прийнято стосовно дериватів піридину. До слова, показано, що ПШЕ деривату піридину мілрінона в більшій мірі реалізується через антагонізм із аденозином (його A_1 -рецепторами), ніж через гальмування ФДЕ-Ш, тому що нечутливий до карбахолу [51].

Тому значно реальнішим механізмом ПШЕ метилксантинів слід вважати їх антагонізм із A_1 -рецепторами, через які реалізується ПШЕ аденозину. Здатність селективно блокувати A_1 -рецептори продемонстрована для 8-фенілтеофіліну [23,38] і 1,3-дипропілциклопентилксантину (DPCPX) [45,71,82,83,101,109,123].

З іншого боку, 3,7-диметил-1-пропаргілксантин (DMPX) селективно блокує A_2 -рецептори [101], а хлоростирилкофеїн - їх субтип A_{2a} [82], через реякі реалізується ПШЕ аденозину.

Ще один дериват пуринів - N- (3R-тетрагідрофураніл)-6-амінопурин рибозид - є селективним агоністом A_1 -рецепторів [75].

Але найбільший інтерес для інтерпретації наших результатів викликає здатність теофіліну (в концентрації біля 0,2 мМ), блокувати як A_1 -, так і A_{2a} -рецептори [91].

Отже, метилксантини здатні, в принципі, залежно від певних обставин, спричиняти ПШЕ, ПШЕ, а також фазні зміни контрактильної активності чи їх відсутність у випадку балансу A_1 - і A_{2a} -опосередкованих впливів.

Відомо про існування двох фармакологічно відмінних типів вивільнення Ca^{2+} із СПР: 1) Ca^{2+} , що акумулюється під час попередніх деполяризацій, вивільняється негайно після деполяризації і зменшується ріанодимом і кофеїном (5 мМ); 2) екстрацелюлярний Ca^{2+} , що входить у міоцит, акумулюється і вивільняється після початкового зволікання і селективно пригнічується мікромолярними концентраціями місцевих анестетиків [77].

Кофеїн в низьких концентраціях (100-200 мкМ) посилює систолічний спалах (transient) Ca^{2+} в міокардіоциті щура, продукований першою деполяризацією, однак після наступних імпульсів ця величина повертається до контрольного рівня, попри збереження присутності кофеїну. Вміст Ca^{2+} у СПР зменшується після першого імпульсу на 9%, після наступних - на 21%. Перший імпульс в присутності кофеїну супроводжується збільшенням вхідного (Na-Ca обмін) залишкового струму, що свідчить за збільшення виходу Ca^{2+} із клітини. Зовнішня втрата Ca^{2+} , обчислена за залишковим струмом, узгоджується кількісно із такою від зміни вмісту Ca^{2+} в СПР. Отже, стимуляція кофеїном Ca-індукованого вивільнення Ca^{2+} створює лише короткочасне збільшення систолічного всплеску Ca^{2+} , що відповідальне за значне зниження вмісту Ca^{2+} в СПР. Автори роблять заключення, що жоден агент, в тому числі кофеїн, механізмом дії якого є стимуляція Ca-індукованого вивільнення Ca^{2+} , не буде створювати стійкого ПШЕ [105].

В наступній роботі цієї ж групи авторів [106] продемонстровано, що із підвищенням концентрації кофеїну збільшується як потенціалія систолічного всплеску Ca^{2+} , так і зниження вмісту Ca^{2+} в СПР. При високих концентраціях (>500 мкМ) потенціуючий ефект зникає швидше, але швидкість відновлення після усунення кофеїну не залежить від його концентрації. Кофеїн початково збільшує фракціональне вивільнення Ca^{2+} із СПР. Це має наслідком зниження його рівня в СПР в більшій мірі, ніж в умовах контролю. Фракція систолічного Ca^{2+} , яка відкачується із клітини, після аплікації кофеїну різко збільшується, але потім повертається до контрольного рівня. Збільшення фракціональної втрати зумовлене тим фактом, що коли цитоплазматичні буфери насичуються, дане підвищення під час систоли загального Ca^{2+} створює значне підвищення вільного Ca^{2+} і звідси - виходу Ca^{2+} із клітини. Ці результати доказують, що модуляція кофеїном ріанодинозних рецепторів не має стійкого впливу на систолічний рівень Ca^{2+} , і показують взаємозалежність вмісту Ca^{2+} в СПР, цитоплазматичного кальцієвого буферу сарколеммальних потоків Ca^{2+} [106].

На ізольованих міоцитах шлуночка мурчака показано, що швидка аплікація кофеїну індукує вивільнення Ca^{2+} із СПР і цей кальцій видаляється із клітин шляхом сарколеммального Na/Ca -обміну. Таким чином, інтеграція вхідного Na/Ca -обмінного струму дозволяє оцінити вміст Ca^{2+} у СПР. При досягненні внаслідок електростимуляції стійкого стану контрактильності нанесення кофеїну під час наступного ПД продовжує його тривалість і підвищує вміст Ca^{2+} в СПР. Таке кальцієве навантаження, на думку авторів, може пояснити спостережуваний ПШЕ [104].

Показано, що кофеїн (0,1 мМ) на 80% підвищує Na^+ -індуковане вивільнення Ca^{2+} із сарколеммальних везикул щура. Однак, сарколеммальне Na^+ -залежне поглинальне Ca^{2+} і АТФ-незалежне зв'язування Ca^{2+} нечутливі до кофеїну, тоді як АТФ-залежна акумуляція Ca^{2+} і Ca^{2+} -стимульована активність АТФази пригнічуються кофеїном в концентраціях 1÷10 мМ [54].

У вищих концентраціях (1-20 мМ) кофеїн спричиняє зниження швидкості поглинання ізольованим кардіоміоцитом ембріона курки $^{45}\text{Ca}^{2+}$, зниження загального обмінюваного вмісту Ca^{2+} і підвищення швидкості виходу $^{45}\text{Ca}^{2+}$. Отже, кофеїн, зменшуючи поглинання Ca^{2+} СПР-ом і/або збільшуючи вивільнення Ca^{2+} із СПР, в кінцевому підсумку спустошує СПР від Ca^{2+} , що в цілому пояснює ПШЕ [92].

На активність Na,K -АТФази сарколемми серця щура кофеїн чинить двофазний ефект: в низьких концентраціях (0,1-1 мМ) підвищує на 25%, натомість в концентрації 10 мМ - знижує на 25% [54]. В цілому він антагонізує активації $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обміну аденозином, через яку, можливо, реалізується ПШЕ останнього [33].

Інотропні ефекти кофеїну (5 мМ), як і ізопротеренолу [113] та фенілефрину [35], не чутливі до дії селективного блокатора Ca -АТФази СПР тапсигаргіну, який індукує повільне підвищення $[\text{Ca}^{2+}]_i$, незалежне від $[\text{Ca}^{2+}]_o$ [113] і спустошення СПР від Ca^{2+} [63]. З іншого боку, кофеїн редукує ефект тапсигаргіну на $[\text{Ca}^{2+}]_i$ [113]. Натомість ПШЕ норадреналіну і підвищеної до 5,0 мМ $[\text{Ca}^{2+}]_o$ зростають [63], а ендотеліну - майже цілком супресується в умовах блокади тапсигаргіном Ca -АТФази СПР [113]. Відомо, що деякі інгібітори Ca -помпи СПР (ТВQ і циклопіазонова кислота) індукують ПШЕ у різних видів (кроля, щура і тхора), зменшуючи вміст в СПР Ca^{2+} [26,31]. Натомість інший інгібітор - тапсигаргін - лише дещо зменшує амплітуду скорочень ізольованих кардіоміоцитів мурчака [63] та на 48% підвищує контрактильність лівого передсердя щура [113].

Викладене дає підстави для наступної гіпотези. Сечова кислота, тобто 2,6,8-триоксипурин, в якості структурно-біохімічного аналога кофеїну (1,3,7-триметилксантину або 2,6-диокси-1,3,7-триметилпурину) чи теофіліну (1,3-диметилксантину або 2,6-диокси-1,3-диметилпурину), здатна гальмувати як A_1 -, так і A_{2a} -рецептори, модулювати активність Na,K -АТФази, $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обмінника і в кінцевому підсумку рівень $[\text{Ca}^{2+}]_i$, спричиняючи як ПШЕ, так і ПШЕ.

Виходячи з цього припущення, слід гадати, що у осіб першого варіанту підвищення рівня урикемії з 72% до 83% ССВН блокує гальмівні пресинаптичні аденозинові A_1 -рецептори симпатичних терміналей, чим розгальмовує вивільнення ними норадреналіну. Останній, активуючи пресинаптичні β_2 -адренорецептори власних нервових закінчень, за механізмом позитивного зворотнього зв'язку, потенціює власне вивільнення. Додатковим ефектом сечової кислоти, мабуть, є підвищення рівня ц-АМФ через гальмування фосфодіестерази. В кінцевому підсумку інтенсивність адренергічних впливів зростає на 57,7% (від 57% до 95% СН). З іншого боку, норадреналін, дифундуючи до пресинаптичних β_2 -адренорецепторів сусідніх вагальних терміналей, гальмує вивільнення ними ацетилхоліну, що проявляється у ослабленні на 40,6% холінергічних впливів (від 282% до 182% СН). Індекс вегетативного балансу зростає на 159% (із 36,5 од. до 94,5 од.). Іншою важливою ланкою механізму ПШЕ є блокада сечовою кислотою A_1 -рецепторів міокардіоміоцитів, а отже - редукція ПШЕ ендogenous аденозину можна допустити певну роль у ПШЕ одночасної стимуляції останнім A_{2a} -рецепторів, особливо з огляду на гіпотетичне збільшення утворення аденозину в міокардіоцитах, адже внаслідок гальмування ФДЕ підвищується рівень його попередників - ц-АМФ і 5'-АМФ. Не слід цілком відкидати можливості активації P_2 -рецепторів, через які реалізується як гальмування вивільнення ацетилхоліну, так і ПШЕ не лише АТФ, а й аденозину і сечової кислоти.

У осіб другого варіанту зниження рівня урикемії із 100% до 80% ССВН, розгальмовуючи пресинаптичні A_1 -рецептори симпатичних терміналей, сприяє зменшенню вивільнення ними норадреналіну, а розгальмовуючи фосфодіестеразу, знижує вміст в міокардіоцитах ц-АМФ, так що у підсумку інтенсивність адренергічних впливів послаблюється на 24,7% (від 105% до 77% СН). Паралельно послаблюється гальмування вивільнення ацетилхоліну, опосередковане β_2 -адренорецепторами вагальних терміналей, що проявляється посиленням холінергічних впливів на серце на 45,8% (від 155% до 191% СН) і зниженням індексу вегетативного балансу на 46% (із 122,9

од. до 73,3 од.). Крім того, розгальмування A_1 -рецепторів міокардіоцитів сприяє прояву НІЕ аденозину.

Отже, у 52,8% осіб інотропні ефекти від зміни рівня урикемії реалізуються через односкеровані зміни інтенсивності адренергічних регуляторних впливів на серце, опосередковані пресинаптичними аденозиновими A_1 -рецепторами та β_2 -адренорецепторами симпатичних терміналей та пресинаптичними β_2 -адренорецепторами вагальних терміналей, а також через реципрокні зміни активності міокардіальної фосфодіестерази ц-АМФ.

Співставлення змін контрактильної активності, урикемії та параметрів вегетативної регуляції серця навіюють думку, що в четвертому варіанті НІЕ внаслідок підвищення рівня сечової кислоти (з 74% до 92% ССВН) реалізується через посилення на 38,4% (від 127% до 173% СН) центральних холінергічних регуляторних впливів на серце. Це узгоджується із хрестоматійним фактом про здатність кофеїну підвищувати центральний тонус п.п. vagi. Одночасне ослаблення на 17,2% адренергічних впливів (від 103% до 84% СН) спричинене, мабуть, дифузією в синаптичну щілину адренергічного синапсу із сусіднього холінергічного синапсу ацетилхоліну, який через М-холінорецептори пресинаптичної мембрани симпатичних терміналей інгібує вивільнення ними норадреналіну. У підсумку індекс вегетативного балансу зсувається у бік ваготонії на 40% (від 146,4 од. до 87,9 од.). Додатковим механізмом НІЕ сечової кислоти може бути блокада нею A_{2a} -рецепторів міокардіоцитів, а отже - редукція ПІЕ ендogenous аденозину. Не слід нехтувати гіпотетичною можливістю послаблення ПІЕ екстрацелюлярного АТФ, опосередкованого через P_{2y} -пурино-рецептори, шляхом аттенуації АТФ-індукованого підвищення $[Ca^{2+}]_i$, як це показано для кофеїну [27].

З іншого боку, у осіб третього варіанту зниження рівня урикемії (від 106% до 83% ССВН) спричиняє ПІЕ внаслідок зниження на 35,5% центрального тонусу п.п. vagi з одночасним посиленням на 27,3% адренергічних впливів, зумовленим розгальмуванням симпатичних терміналей, тобто зняттям гальмівної дії на них ацетилхоліну. У підсумку індекс вегетативного балансу зсувається у бік симпатотонії на 100% - від 62,6 од. до 125,3 од. Мабуть, певну роль у ПІЕ відіграє розгальмування A_{2a} -рецепторів.

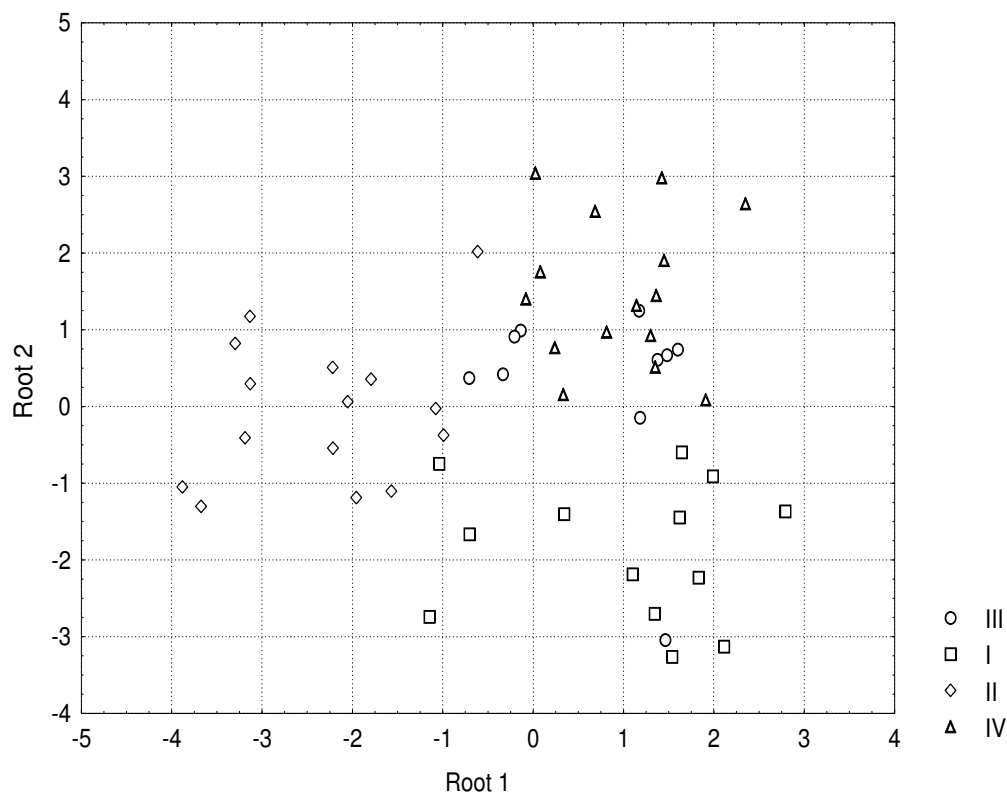


Рис. 1. Діаграма розсіювання величин перших двох радикалів осіб із різними варіантами реакцій на бальнеотерапію урикемії та інотропії

Отже, у 47,2% осіб інотропні ефекти від зміни рівня урикемії реалізуються через односкеровані зміни центрального тонуусу п.п. vagi та зумовлені ацетилхоліном реципрокні зміни вивільнення норадреналіну серцевими симпатичними терміналями.

Залишається відкритим запитання, чому у того чи іншого конкретного хворого має місце один із чотирьох варіантів сумісних змін урикемії і контрактильної активності міокарда, чому сечова кислота приблизно однаково часто виступає в якості то позитивноінотропного, то негативноінотропного агента, іншими словами, якими чинниками зумовлений характер інотропного ефекту сечової кислоти?

Тому з метою прогнозу типу сумісних реакцій урикемії та інотропії за низкою початкових параметрів застосовано дискримінантний аналіз (метод forward stepwise). В якості предикторів відібрано 18 параметрів (табл. 2).

Таблиця 2. Підсумки дискримінантного аналізу факторів, що зумовлюють певний тип сумісної реакції урикемії та інотропії на курс бальнеотерапії

№	Тип реакції Предиктор	n	Y+I+	Y-I-	Y-I+	Y+I-		
			13	15	10	15		
1.	Вагальний тонуус (ΔX), сек	X \pm m	0,31 \pm 0,03	0,17 \pm 0,03	0,23 \pm 0,04	0,14 \pm 0,02	Λ	0,70
		CCF	-140	-129	-167	-161	F	7,00
2.	Урикемія, мкМ/л	X \pm m	242 \pm 22	333 \pm 24	324 \pm 18	241 \pm 22	Λ	0,53
		CCF	-0,08	-0,08	-0,05	-0,10	F	5,89
3.	Коефіцієнт атерогенності Клімова, % СВН	X \pm m	119 \pm 15	103 \pm 11	146 \pm 21	129 \pm 17	Λ	0,41
		CCF	0,06	-0,03	-0,06	0,08	F	5,55
4.	Час вигнання, % належного	X \pm m	127 \pm 6	123 \pm 7	115 \pm 5	112 \pm 4	Λ	0,35
		CCF	1,24	1,26	1,43	1,32	F	5,00
5.	Na,K-АТФаза, М/л*год	X \pm m	0,75 \pm 0,06	0,56 \pm 0,05	0,75 \pm 0,07	1,20 \pm 0,05	Λ	0,29
		CCF	195	201	201	211	F	4,65
6.	Індекс Sagawa, мм Hg/мл	X \pm m	2,40 \pm 0,17	3,31 \pm 0,22	2,58 \pm 0,16	3,07 \pm 0,17	Λ	0,25
		CCF	12,5	12,0	14,4	13,6	F	4,35
7.	Пре- β - і β -ліпопротеїди, од.	X \pm m	46 \pm 5	53 \pm 4	60 \pm 5	47 \pm 4	Λ	0,22
		CCF	1,70	1,65	1,77	1,64	F	4,11
8.	ЧСС при навантаженні 0,5 Вт/кг, хв ⁻¹	X \pm m	94 \pm 2	99 \pm 3	103 \pm 3	97 \pm 3	Λ	0,19
		CCF	-0,49	-0,49	-0,43	-0,65	F	3,88
9.	Кальційемія, мМ/л	X \pm m	2,46 \pm 0,18	2,43 \pm 0,09	2,05 \pm 0,05	2,22 \pm 0,08	Λ	0,17
		CCF	-4,67	0,83	-2,76	-4,35	F	3,71
10.	Магнійемія, мМ/л	X \pm m	0,79 \pm 0,02	0,72 \pm 0,03	0,74 \pm 0,01	0,80 \pm 0,02	Λ	0,15
		CCF	220	227	205	232	F	3,53
11.	Площа тіла, м ²	X \pm m	1,83 \pm 0,05	1,84 \pm 0,05	1,99 \pm 0,06	1,87 \pm 0,06	Λ	0,13
		CCF	39,0	29,9	27,3	40,4	F	3,45
12.	Натрійемія, мМ/л	X \pm m	129 \pm 1	143 \pm 3	137 \pm 5	137 \pm 1	Λ	0,12
		CCF	13,5	13,2	13,7	13,7	F	3,28
13.	Натрій еритроцитів, мМ/л	X \pm m	26,6 \pm 2,4	28,0 \pm 3,5	23,9 \pm 1,0	26,9 \pm 2,2	Λ	0,11
		CCF	-2,01	-1,70	-2,14	-2,19	F	3,14
14.	Холінестераза, мкМ/л*с	X \pm m	126 \pm 14	107 \pm 13	164 \pm 19	127 \pm 22	Λ	0,10
		CCF	-0,23	-0,20	-0,25	-0,25	F	2,99
15.	Холестерин α -ЛП, мМ/л	X \pm m	1,24 \pm 0,09	1,40 \pm 0,09	1,23 \pm 0,18	1,24 \pm 0,09	Λ	0,09
		CCF	27,5	12,5	20,0	27,9	F	2,89
16.	Са-АТФаза, М/л*год	X \pm m	1,31 \pm 0,02	0,92 \pm 0,08	0,86 \pm 0,24	0,74 \pm 0,04	Λ	0,08
		CCF	14,6	30,2	29,6	17,5	F	2,86
17.	Холестерин загальний, % СВН	X \pm m	90 \pm 6	88 \pm 4	93 \pm 6	87 \pm 5	Λ	0,07
		CCF	-0,36	-0,25	-0,27	-0,39	F	2,84
18.	Індекс Кердо при навантаженні 1,5 Вт/кг, од.	X \pm m	55 \pm 4	45 \pm 6	72 \pm 8	57 \pm 7	Λ	0,06
		CCF	-0,01	-0,07	-0,11	-0,04	F	2,76
		Constant	-1078	-1053	-1107	-1110		

Примітки. 1. X \pm m - початкові середні значення змінних та їх стандартні похибки.

2. CCF - коефіцієнти класифікаційних функцій.

3. Constant - константи класифікаційних функцій.

4. Λ , F - параметри статистики Wilks' (для всіх змінних p \leq 0,001).

Точність прогнозу варіанту У+І+ складає 92,3% (1 помилка на 13 осіб), У-І- - 86,7% (2 помилки на 15 осіб), У-І+ - 90% (1 помилка на 10 осіб) та У+І- - 93,3% (1 помилка на 15 осіб). У І дискримінантній функції міститься 48,0% дискримінантних можливостей, доля дисперсії, пояснювана розподілом на варіанти, складає 69,8% ($r^*=0,835$; Wilks' $\Lambda=0,061$; $\chi^2=114$; $p<10^{-4}$), у ІІ - відповідно 34,0% і 62,1% ($r^*=0,788$; Wilks' $\Lambda=0,204$; $\chi^2=65$; $p=0,001$), у ІІІ - 18,0% і 46,3% ($r^*=0,681$; Wilks' $\Lambda=0,537$; $\chi^2=25,5$; $p=0,062$).

І канонічна функція корелює лише із індексом контрактильності Sagawa ($r=-0,27$); ІІ функція - із вагальним тонусом ($r=-0,46$) та нормованим часом вигнання крові ($r=-0,24$); ІІІ - із урикемією ($r=-0,38$), сумарним вмістом пре- β - і β -ліпопротеїдів ($r=-0,33$), індексом Кердо після навантаження 1,5 Вт/кг ($r=-0,29$), тахікардією після навантаження 0,5 Вт/кг ($r=-0,28$), площею тіла ($r=-0,28$) та кальційемією ($r=0,25$).

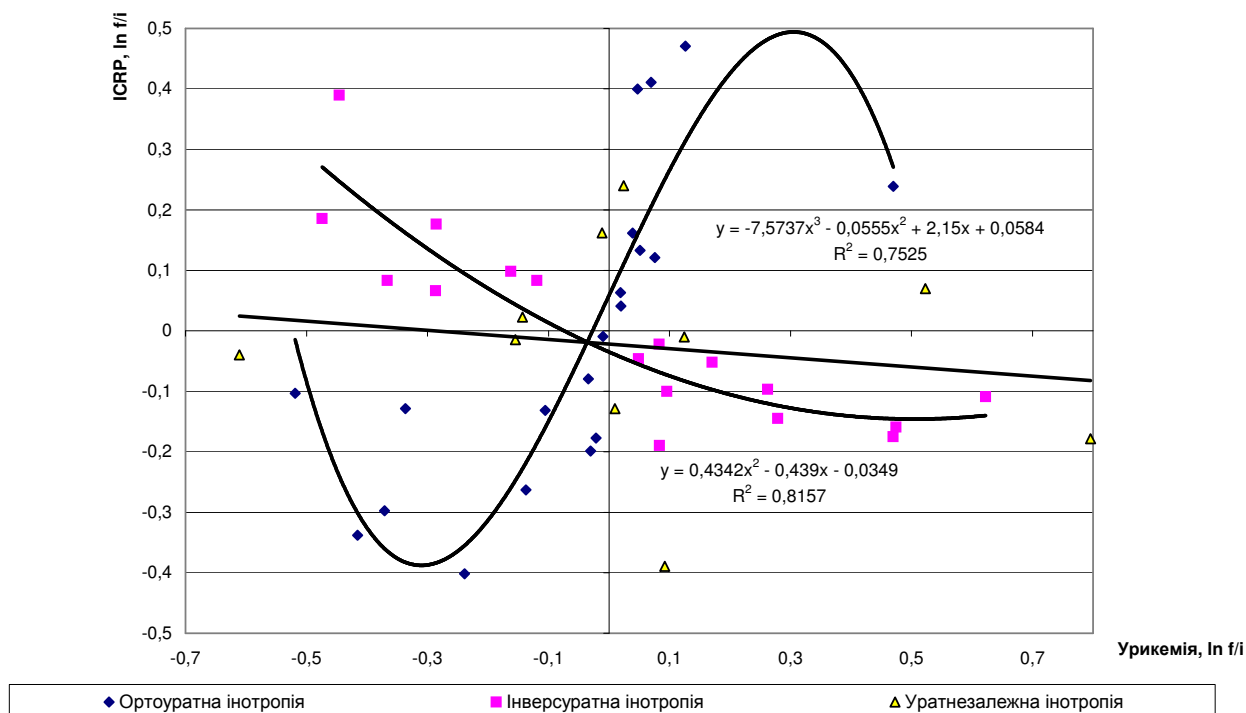
Потужність дискримінації (за критерієм Wilks' Λ) складає 0,061; значення F-статистики, зв'язаної з Wilks' Λ : $F(54,96) = 2,76$; $p<10^{-4}$. Квадрати віддалей Mahalanobis між кластерами склали: (У-І+ і У+І+) - 10,5 ($F=1,97$; $p=0,046$); (У-І+ і У-І-) - 13,8 ($F=2,75$; $p=0,006$); (У-І+ і У+І-) - 8,4 ($F=1,68$; $p=0,099$); (У+І+ і У-І-) - 15,9 ($F=3,73$; $p=0,0006$); (У+І+ і У+І-) - 12,4 ($F=2,91$; $p=0,004$); (У-І- і У+І-) - 14,6 ($F=3,71$; $p=0,0006$). Отже, кластери-варіанти чітко розмежовуються за констеляцією початкових параметрів.

Як видно на рис. 1, варіант У+І+ (І) спостерігається у тих осіб, у яких величини першого радикалу знаходяться в діапазоні $-1,2 \div +2,8$, а другого - $-3,3 \div -0,5$. Варіант У-І- (ІІ) характеризується дзеркальним розміщенням значень перших двох радикалів: І - в діапазоні $-4 \div -0,5$; ІІ - $-1,3 \div +2$. Величини першого радикалу варіанту У-І+ (ІІІ) знаходяться в інтервалі $-0,7 \div +1,5$, а більшість другого - в інтервалі $-0,2 \div +1,2$. Особи, які реагують за варіантом У+І- (ІV), характеризуються аналогічним спектром першого радикалу ($-0,2 \div +2,4$), проте значно ширшим спектром другого радикалу ($0 \div +3$).

Стосовно конкретних предикторів, звертає на себе увагу максимальний кондиціонуючий вплив рівнів вагального тонусу і урикемії, а також гемодинаміки, що цілком зрозуміло. Такими ж логічними видаються ролі параметрів катіонного обміну, а також пов'язаних з ними параметрів реактивності на фізичне навантаження. Окремо слід відзначити виявлену кондиціонуючу роль параметрів ліпідного обміну, що узгоджується з положенням про їх зв'язок із складом клітинних мембран та активністю вмонтованих в них ензимних і транспортних систем [2,9].

Отже, низка параметрів вегетативної регуляції, гемодинаміки, електролітного та ліпідного обмінів закономірно зумовлюють певний тип сумісної реакції урикемії та інотропії на курс бальнеотерапії.

Рис.2. Зв'язки між урикемічними та інотропними ефектами курсу бальнеотерапії



Аналіз індивідуальних сумісних реакцій з позицій аргумента (зміна урикемії) та функції (зміна індексу контрактильної активності) дозволив виділити три типи детермінації уриемією інотропії: ураторто-, уратінверс- та уратнезалежний типи (рис. 2).

Знову ж з метою прогнозу типу детермінації урикемією інотропії в курсі бальнеотерапії за низкою початкових параметрів було застосовано дискримінантний аналіз (метод forward stepwise). Із 40 зареєстрованих параметрів програмою відібрані в якості предикторів 22 (табл. 3).

Таблиця 3. Підсумки дискримінантного аналізу факторів, що зумовлюють певний тип детермінації урикемією інотропії

№	Тип детермінації	n	Уратрото	Уратінверс-	Уратнезалежний		
			тип	тип	тип		
№	Змінна (предиктор)	n	20	17	10		
1.	Індекс Кердо при навантаженні 1,5 Вт/кг, од.	X±m CCF	45±5 -2,32	53±6 -2,07	78±5 -2,13	Λ F	0,78 6,1
2.	Вагальний тонус (ΔX), сек	X±m CCF	0,25±0,03 165	0,16±0,02 139	0,25±0,05 176	Λ F	0,69 4,4
3.	Симпатичний тонус (АМо), %	X±m CCF	15,7±2,2 -3,34	17,1±1,2 -3,64	16,0±3,6 -3,90	Λ F	0,59 4,3
4.	Ріст, см	X±m CCF	166±2 -2,75	168±2 -1,93	166±2 -2,39	Λ F	0,52 3,9
5.	Са-АТФаза, М/л*год	X±m CCF	1,07±0,07 195	0,53±0,05 160	1,14±0,16 179	Λ F	0,48 3,6
6.	Магнійемія, мМ/л	X±m CCF	0,70±0,02 -188	0,79±0,02 -125	0,78±0,02 -159	Λ F	0,43 3,4
7.	Коефіцієнт атерогенності Клімова, % СВН	X±m CCF	113±11 -1,49	127±15 -1,08	113±25 -1,22	Λ F	0,40 3,2
8.	ЧСС при навантаженні 1,5 Вт/кг, од.	X±m CCF	125±3 2,84	126±4 2,66	133±5 2,67	Λ F	0,37 3,0
9.	Час вигнання, % належного	X±m CCF	128±5 0,83	116±3 0,81	112±6 0,70	Λ F	0,34 2,8
10.	Холестерин α-ЛПІ, мМ/л	X±m CCF	1,25±0,08 -175	1,30±0,10 -130	1,38±0,16 -141	Λ F	0,31 2,8
11.	Кальційемія, мМ/л	X±m CCF	2,49±0,13 91,2	2,22±0,07 79,3	2,07±0,06 82,5	Λ F	0,26 2,9
12.	Холестерин загальний, % СВН	X±m CCF	88±4 1,14	91±5 0,63	86±7 0,74	Λ F	0,22 3,1
13.	Урикемія, мкМ/л	X±m CCF	289±22 0,37	260±18 0,31	298±35 0,34	Λ F	0,18 3,4
14.	Калійемія, мМ/л	X±m CCF	4,68±0,08 408	4,47±0,19 387	4,70±0,17 400	Λ F	0,17 3,2
15.	Хлоридемія, мМ/л	X±m CCF	94,9±2,7 4,04	100,9±1,7 3,64	99,4±2,6 3,87	Λ F	0,15 3,1
16.	Кінцеводіастолічний розмір лівого шлуночка, мм	X±m CCF	52,4±0,9 23,3	54,5±1,3 21,6	54,5±0,2 22,5	Λ F	0,14 3,0
17.	Індекс Sagawa, мм Hg/мл	X±m CCF	2,83±0,22 47,8	2,80±0,10 44,4	2,75±0,24 46,1	Λ F	0,12 3,0
18.	Натрій еритроцитів, мМ/л	X±m CCF	25,5±2,3 10,9	24,2±1,0 10,4	31,2±2,1 11,1	Λ F	0,11 2,9
19.	Na,K-АТФаза, М/л*год	X±m CCF	0,65±0,06 124	0,92±0,05 111	0,94±0,12 125	Λ F	0,10 2,9
20.	Вік, років	X±m CCF	46,1±2,3 -1,01	46,9±1,8 -0,96	41,7±4,0 -1,21	Λ F	0,09 2,8
21.	Індекс Ружило-Поповича, кПа/с	X±m CCF	22,9±1,5 -3,53	25,0±1,1 -2,51	23,6±2,5 -1,84	Λ F	0,09 2,7
22.	Фракція вигнання, %	X±m CCF	56±2 309	59±2 290	55±4 272	Λ F	0,08 2,7
		Constant	-1932	-1992	-2027		

Примітки. 1. X±m - початкові середні значення змінних та їх стандартні похибки.

2. CCF - коефіцієнти класифікаційних функцій.

3. Constant - константи класифікаційних функцій.

4. Λ, F - параметри статистики Wilks' (для всіх змінних p≤0,001).

Точність прогнозу як ортотипу, так і інверстипу детермінації інотропії урикемією складає 100%, тоді як уратнезалежні зміни інотропії вірно передбачені ретроспективно у 8 осіб із 10. Прогностична інформація міститься у двох дискримінантних функціях, при цьому I має 76,4% дискримінантних можливостей, а II - 23,6%. Коефіцієнт канонічної кореляції (r^*), як міра залежності між дискримінантною функцією і групами, складає в першому випадку 0,904 (Wilks' $\Lambda=0,077$; $\chi^2=86$; $p=0,0002$), в другому - 0,760 (Wilks' $\Lambda=0,422$; $\chi^2=29$; $p=0,11$). Іншими словами, доля дисперсії ($\eta^2=r^{*2}$), яка пояснюється розподілом на групи, для I канонічної функції складає 0,816, для II - 0,578.

I канонічна функція не корелює із жодним із параметрів, а II - із індексом Кердо при навантаженні 1,5 Вт/кг ($r=0,43$) та, до певної міри, із активністю Са-АТФази ($r=0,19$) і кальційемією ($r=-0,19$).

Потужність дискримінації (за критерієм Wilks' Λ) складає 0,077; значення F-статистики, зв'язаної з Wilks' Λ : $F(44,5) = 2,71$; $p=0,0005$. Квадрати віддалей Mahalanobis між кластерами-типами склали: уратортотип-уратінверстип - 22,3 ($F=4,61$; $p<10^{-4}$); уратортотип-уратнезалежний - 15,8 ($F=2,30$; $p=0,027$) і уратінверстип-уратнезалежний - 12,3 ($F=1,68$; $p=0,11$).

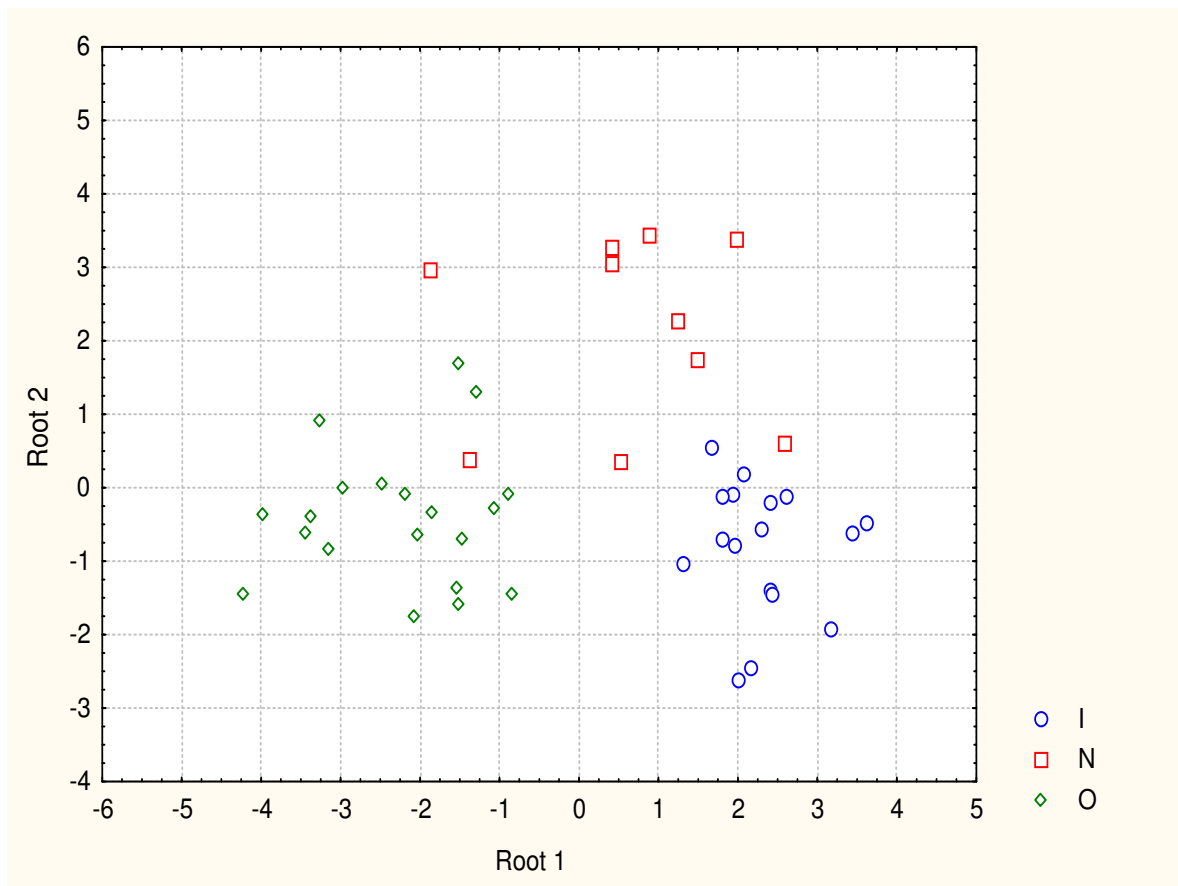


Рис. 3. Діаграма розсіювання нестандартизованих канонікальних значень перших двох радикалів осіб різних типів зв'язків між інотропією та урикемією

Рисунок 3 візуалізує просторове розмежування осіб з різними типами детермінації інотропії урикемією на площині першого та другого радикалів. Видно, що ортотип уратінотропної детермінації має місце у осіб із виключно від'ємними величинами першого радикалу за широкого розкиду величин другого радикалу. Натомість інверстип детермінації зумовлений виключно позитивними величинами першого радикалу в поєднанні із від'ємними та близькими до нуля величинами другого радикалу. Нарешті, уратнезалежні зміни інотропії спостерігаються у осіб із виключно позитивними величинами другого радикалу за широкого розкиду величин першого радикалу.

Отже, відома із літератури поліваріантність та амбівалентність інотропних ефектів метилксантинів виявлена нами і стосовно сечової кислоти. Доведено, що вона зумовлена так

званою індивідуальною чутливістю (реактивністю), що базується на констеляції початкових параметрів вегетативної регуляції, гемодинаміки, електролітного та ліпідного обмінів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бобров В.О., Стаднюк Л.А., Крижанівський В.О. Ехокардіографія.- Навч. посібник.- К.: Здоров'я, 1997.- 152 с.
2. Бондарь О.П. Структурные особенности мембран эритроцитов с различным содержанием холестерина в норме и при развитии атеросклероза: Автореф. дис. ... канд. биол. наук.- К., 1984.- 24 с.
3. Горячковский А.М. Клиническая биохимия.- Одесса: Астропринт, 1998.- 603 с.
4. Гуревич М.И., Доломан Л.Б., Дмитриева А.В. Оценка сократимости миокарда с помощью метода транс-торакальной импедансной реоплетизмографии // Физиол. журн.- 1988.- 34, № 4.- С. 3-8.
5. Дмитриева Н.В., Китайгородская В.М., Мукумов М.Р., Сорокин Л.В. Двухфазное действие кофеина на сократительную активность миокарда лягушки // Физиологический ж. СССР.- 1980.- 66, №9.- С. 1363-1368.
6. Івасівка С.В., Попович І.Л., Аксентійчук Б.І., Флюнт І.С. Фізіологічна активність сечової кислоти та її роль в механізмах дії води Нафтуса.- К.: Комп'ютерпрес, 2004.- 162 с.
7. Инструментальные методы исследования сердечно-сосудистой системы: Справочник / Под ред. Т.С. Виноградовой.- М.: Медицина, 1986.- 416 с.
8. Капелько В.И. Исследование сократительной функции сердца // Методы исследования кровообращения. В серии: Методы физиологических исследований.- Л.: Наука, 1976.- С. 79-89.
9. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Липиды, липопротеиды и атеросклероз.- СПб: Питер Прес, 1995.- 304 с.
10. Клінічна лабораторна діагностика / Л.П. Аксененко, З.С. Баркаган, З.П. Гетте та ін.; За ред. Н.А. Базарнової, З.П. Гетте.- К.: Вища школа, 1994.- 423 с.
11. Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник / Под ред. В.В. Меньшикова.- М.: Медицина, 1987.- С. 240-249.
12. Макаренко Е.В. АТФазная активность эритроцитов при хронических заболеваниях печени и желудка // Лаб. дело.- 1987.- № 2.- С. 14-17.
13. Мойбенко А.А., Казьмин С.Г., Сагач В.Ф. Сократимость и сократительная активность миокарда // Физиол. журн.- 1984.- 30, №3.- С. 333-345.
14. Мойбенко А.А., Сагач В.Ф. Иммуногенные нарушения деятельности сердечно-сосудистой системы.- К.: Наук. думка, 1992.- 203 с.
15. Мухарлямов Н.М., Беликов Ю.Н., Атьков О.Ю., Соболев Ю.С. Исследование функции желудочков и предсердий сердца // Клиническая ультразвуковая диагностика: Рук-во для врачей: В 2 т. Т. 1 / Под ред. Н.М. Мухарлямова.- М.: Медицина, 1987.- С. 142-158.
16. Ружи́ло С.В. Типи реакцій гемодинаміки на курс бальнеотерапії на курорті Трускавець // Укр. бальнеол. журн.- 2002.- № 3.- С. 54-61.
17. Ружи́ло С.В. Фактори, які кондиціонують поліваріантність ефектів бальнеотерапевтичного комплексу курорту Трускавець на центральну гемодинаміку // Медична гідрологія та реабілітація.- 2004.- 2, №1.- С. 20-29.
18. Ружи́ло С.В., Церковнюк А.В., Попович І.Л. Актотропні ефекти бальнеотерапевтичного комплексу курорту Трускавець.- К.: Комп'ютерпрес, 2003.- 131 с.
19. Ружи́ло С.В., Попович І.Л., Білас В.Р. Механізми інотропних ефектів бальнеотерапії на курорті Трускавець // Медична гідрологія та реабілітація.- 2004.- 2, №2.- С. 36-48.
20. Ткаченко Б.И., Евлахов В.И., Шалковская Л.Н. Механизмы потенциации тормозных парасимпатических влияний на сердце при сочетанной стимуляции его вегетативных нервов // Экспер. і кліні. фізіол. та біохім.- 1998.- 1 (1).- С. 31-44.
21. Хмельевский Ю.В., Усатенко О.К. Основные биохимические константы человека в норме и при патологии.- К.: Здоров'я, 1987.- 160 с.
22. Шиллер Н., Осипов М.А. Клиническая эхокардиография.- М., 1993.- 347 с.
23. Arvola L., Bertelsen G., Hassaf D., Ytrehus K. Positive inotropic and sustained anti-beta-adrenergic effect of diadenosine pentaphosphate in human and guinea pig hearts. Role of dinucleotide receptors and adenosine receptors // Acta Physiol. Scand.- 2004.- 182(3).- P. 277-285.
24. Asada M., Endou M. Possible involvement of cyclic adenosine monophosphate-independent mechanism in the positive chronotropic effect of norepinephrine in the isolated guinea pig right atrium // Anesthesiology.- 2003.- 95(2).- P. 437-444.
25. Auclair M.C., Vernimmen C., Lechat P. Influence of prostacyclin and two metabolites on the contractility of cultured rat heart cells // Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids.- 1988.- 32(1).- P. 33-38.
26. Baudet S., Do E., Noireaud J. Le Marec H. Alterations in the force-frequency relationship by tert-butyl-benzohydroquinone, a putative SR Ca²⁺ pump inhibitor, in rabbit and rat ventricular muscle // Br. J. Pharmacol.- 1996.- 117(2).- P. 258-267.
27. Bjornsson O.G., Monck J.R., Williamson J.R. Identification of P2Y purinoceptors associated with voltage-activated cation channels in cardiac ventricular myocytes of the rat // Eur. J. Biochem.- 1989.- 186(1-2).- P. 395-404.
28. Blanchard E.M., Alpert N.R. The effects of isoproterenol, UDCG 115, and caffeine on the heart related to excitation-contraction coupling in heart muscle // Can. J. Physiol. Pharmacol.- 1987.- 65(4).- P. 659-666.
29. Bognar I.T., Baretti R., Fisher S. et al. Alpha-adrenoceptor mediated facilitation of acetylcholine release in rat perfused heart // J. Pharm. Exper. Ther.- 1990.- 254(2).- P. 702-710.
30. Bonazzola P., Ponce-Hornos J.E. Effects of caffeine on energy output of rabbit heart muscle // Basic. Res. Cardiol.- 1987.- 82(5).- P. 428-436.
31. Bonnet V., Leoty C. An estimate of the participation of the sarcoplasmic reticulum in the intracellular Ca²⁺ regulation in adult and newborn ferret hearts // Comp. Biochem. Physiol. A. Physiol.- 1996.- 115(4).- P. 341-348.
32. Boushey H.A. Метилксантины // Базисная и клиническая фармакология / Под ред. Б.Г. Катцунга.- Пер. с англ.- Т.1.- СПб.: Невский Диалект, 1998.- С. 385-388.
33. Brechler V., Pavoinc C., Lotersztajn S. et al. Activation of Na⁺/Ca²⁺ exchange by adenosine in ewe heart sarcolemma is mediated by a pertussis toxin-sensitive G protein // J. Biol. Chem.- 1990.- 265(28).- P. 16851-16855.
34. Chang C.Y., Yeh T.C., Chiu H.C. et al. Electromechanical effects of caffeine in failing human ventricular myocardium // Int. J. Cardiol.- 1995.- 50(1).- P. 43-50.
35. Chen W., Su M. Role of protein kinase C in mediating alpha-1-adrenoceptor-induced negative inotropic response in rat ventricles // J. Biomed. Sci.- 2000.- 7(5).- P. 380-389.
36. Chiba S. Differences in chronotropic and inotropic responses of canine atrial muscle and SA node pacemaker activity to adenosine and Ach // Jpn. Heart. J.- 1976.- 17(1).- P. 73-79.
37. Chiu Y.C., Walley K.R., Ford L.E. Comparison of the effects of different inotropic interventions on force, velocity, and power in rabbit myocardium // Circ. Res.- 1989.- 65(5).- P. 1161-1171.
38. Cinel I., Gur S. Direct inotropic effects of propofol and adenosine on rat atrial muscle: possible mechanisms // Pharmacol. Res.- 2000.- 42(2).- P. 123-128.
39. Conrad K.A., Blanchard J., Trang J.M. Cardiovascular effects of caffeine in elderly men // J. Am. Geriatr. Soc.- 1982.- 30(4).- P. 267-272.

40. Coyne M.D., Kim C.S., Cameron J.S., Gwathmey J.K. Effects of temperature and calcium availability on ventricular myocardium from rainbow trout // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*- 2000.- 278(6).- P. 1535-1544.
41. Damron D.S., Bond M. Modulation of Ca²⁺ cycling in cardiac myocytes by arachidonic acid // *Circ. Res.*- 1993.-72(2).- P. 376-386.
42. Davies L.A., Gibson C.N., Boyett M.R. et al. Effects of isoflurane, sevoflurane, and halothane on myofilament Ca²⁺ sensitivity and sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ release in rat ventricular myocytes // *Anesthesiology.*- 2000.- 93(4).-P. 1034-1044.
43. De Matteis R., Arch J.R., Petroni M.L. et al. Immunohistochemical identification of the beta(3)-adrenoceptor in intact human adipocytes and ventricular myocardium: effect of obesity and treatment with ephedrine and caffeine // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*- 2002.- 26(11).- P. 1442-1450.
44. Diez J., Tamargo J., Valenzuela C. Negative inotropic effect of somatostatin in guinea-pig atrial fibres // *Br. J. Pharmacol.*- 1985.- 86(3).- 547-555.
45. Dobson J.G. Jr, Fenton R.A. Adenosine A2 receptor function in rat ventricular myocytes // *Cardiovasc. Res.*- 1997.- 34(2).- P. 337-247.
46. Dorigo P., Floreani M., Santostasi G. et al. Pharmacological characterization of a new Ca²⁺ sensitizer // *J. Pharmacol. Exp. Ther.*- 2000.- 295(3).- P. 994-1004.
47. Dorigo P., Fraccarolo D., Gaion R.M. et al. Neu inotropic effects: milrinone analogs // *Gen. Pharmacol.*- 1997.- 28(5).- P. 781-788.
48. Fassina G., Gaion R.M., Caparrotta L., Carpenedo F. A caffeine analogue (1,3,7-trimethyl-6-thioxo-2-oxopurine) with a negative inotropic and chronotropic effect // *Naunyn. Schmiedebergs Arch. Pharmacol.*- 1985.- 330(3).- P. 222-226.
49. Feldman M.D., Copelas L., Gwathmey J.K. et al. Deficient production of cyclic AMP: pharmacologic evidence of an important cause of contractile dysfunction in patients with end-stage heart failure // *Circulation.*- 1987.- 75(2).- P. 331-339.
50. Floreani M., Fossa P., Gessi S. et al. New milrinone analogues: in vitro study of structure-activity relationships for positive inotropic effect, antagonism towards endogenous adenosine, and inhibition of cardiac type III phosphodiesterase // *Naunyn. Schmiedebergs Arch. Pharmacol.*- 2003.- 367(2).- P. 109-118.
51. Floreani M., Borea P.A., Gessi S. et al. A new milrinone analog: role of binding to A1 adenosine receptor in its positive inotropic effect on isolated guinea pig and rat atria // *J. Pharmacol. Exp. Ther.*- 1997.- 283(2).- P. 541-547.
52. Ford W.R., Broadley K.J. Effects of K⁺-channel blockers on A1-adenosine receptor-mediated negative inotropy and chronotropy of guinea-pig isolated left and right atria // *Fundam. Clin. Pharmacol.*- 1999.- 13(3).- P. 320-329.
53. Fujino M., Fujino S. An immunohistochemical study of the significance of a new 31.5-kD ouabain receptor protein isolated from cat cardiac muscle // *Jpn. J. Pharmacol.*- 1995.- 67(2).- P. 125-135.
54. Gupta M.P., Makino N., Takeo S. et al. Cardiac sarcolemma as a possible site of action of caffeine in rat heart // *J. Pharmacol. Exp. Ther.*- 1990.- 255(3).- P. 1188-1194.
55. Gupta R.C., Neumann J., Watanabe A.M., Sabbah H.N. Muscarinic-cholinoceptor mediated attenuation of phospholamban phosphorylation induced by inhibition of phosphodiesterase in ventricular cardiomyocytes: evidence against a cAMP-dependent effect // *Mol. Cell. Biochem.*- 1998.- 187(1-2).- P. 155-161.
56. Gur S. Effects of adenosine and isoprenaline in left atria from both neonatal and middle-aged noninsulin-dependent diabetic rat models // *Gen. Pharmacol.*- 1997.- 29(4).- P. 517-522.
57. Henning R.J., Khall I.R., Levy M.N. Vagal stimulation attenuates sympathetic enhancement of left ventricular function // *Am. J. Physiol.*- 1991.- 258 (Pt2, №5).- H. 1470-1475.
58. Hiller G. Test for the quantitative determination of HDL cholesterol in EDTA plasma with Reflotron ® // *Klin. Chem.*- 1987.- 33.- P. 895-898.
59. Hirose M., Furukawa Y., Kurogouchi F. et al. C-type natriuretic peptide increases myocardial contractility and sinus rate mediated by guanylyl cyclase-linked natriuretic peptide receptors in isolated, blood-perfused dog heart preparations // *J. Pharmacol. Exp. Ther.*- 1998.- 286(1).- P. 70-76.
60. Hondeghem L.M., Roden D.M. Аденозин // *Базисная и клиническая фармакология / Под ред. Б.Г. Катцунга.- Пер. с англ.- Т.1.- СПб.: Невский Диалект, 1998.- С. 288.*
61. Hu B., Senkler C., Yang A. et al. P2X4 receptor is a glycosylated cardiac receptor mediating a positive inotropic response to ATP // *J. Biol. Chem.*- 2002.- 277(18).- P. 15752-15757.
62. Iacono G., Vassalle M. Effects of caffeine on intracellular sodium activity in cardiac Purkinje fibres: relation to force // *Br. J. Pharmacol.*- 1994.- 113(1).- P. 289-295.
63. Janiak R., Lewartowski B. Thapsigargin inhibits the effects of noradrenaline and high [Ca²⁺]_o on kinetics but not on amplitude of contraction in the single myocytes of guinea-pig heart // *J. Physiol. Pharmacol.*- 1995.- 46(1).- P. 45-55.
64. Kanaya N., Murray P.A., Damron D.S. The differential effects of midazolam and diazepam on intracellular Ca²⁺ transients and contraction in adult rat ventricular myocytes // *Anesth. Analg.*- 2002.- 95(6).- P. 1637-1644.
65. Kanaya N., Zakhary D.R., Murray P.A., Damron D.S. Thiopental alters contraction, intracellular Ca²⁺, and pH in rat ventricular myocytes // *Anesthesiology.*- 1998.- 89(1).- P. 202-214.
66. Kang W., Weiss M. Caffeine enhances myocardial uptake of idarubicin but reverses its negative inotropic effect // *Naunyn. Schmiedebergs Arch. Pharmacol.*- 2003.- 367(2).- P. 151-155.
67. Kapelko V.I., Williams C.P., Morgan J.P. Intracellular calcium and mechanical function in isolated perfused hearts from rats and guinea pigs // *Arch. Int. Physiol. Biochim. Biophys.*- 1994.- 102(6).- P. 285-291.
68. Kentish J.C., Xiang J.Z. Ca²⁺- and caffeine-induced Ca²⁺ release from the sarcoplasmic reticulum in rat skinned trabeculae: effects of pH and Pi // *Cardiovasc. Res.*- 1997.- 33(2).- P. 314-323.
69. Kirchhefer U., Baba H.A., Kobayashi Y.M. et al. Altered function in atrium of transgenic mice overexpressing triadin 1 // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.*- 2002.- 283(4).- H. 1334-1343.
70. Klecka W.R. Discriminant Analysis (Seventh Printing, 1986) // *Факторный, дискриминантный и кластерный анализ: Пер. с англ./ Под ред. И.С. Енюкова.- М.: Финансы и статистика, 1989.- С. 78-138.*
71. Kocic I., Korolkiewicz K.Z. Negative inotropic action of alpha-1a adrenoceptor blocking agents: role of adenosine and ATP-sensitive K⁺ channels // *Gen. Pharmacol.*- 1998.- 30(3).- P. 351-356.
72. Lasley R.D., Jahania M.S., Mentzer R.M. Jr. Beneficial effects of adenosine A2a agonist CGS-21680 in infarcted and stunned porcine myocardium // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.*- 2001.- 280(4).- H. 1660-1666.
73. Lehtonen L.A., Antila S., Pentikainen P.J. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous inotropic agents // *Clin. Pharmacokinet.*- 2004.- 43(3).- P. 187-203.
74. Leite-Moreira A.F., Correia-Pinto J., Gillebert T.C. Load dependence of left ventricular contraction and relaxation. Effects of caffeine // *Basic. Res. Cardiol.*- 1999.- 94(4).- P. 284-293.
75. Lerman B.B., Ellenbogen K.A., Kadish A. et al. Electrophysiologic effects of a novel selective adenosine A1 agonist (CVT-510) on atrioventricular nodal conduction in humans // *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.*- 2001.-6(3).- P. 237-245.
76. Liu S.J., Kennedy R.H., Creer M.H., McHowat J. Alterations in Ca²⁺ cycling by lysoplasmenylcholine in adult rabbit ventricular myocytes // *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.*- 2003.- 284(4).- P. 826-838.
77. Lynch C. Pharmacological evidence for two types of myocardial sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ release // *Am. J. Physiol.*- 1991.- 260(3 Pt 2).- H. 785-795.
78. Marin R.M., Franchini K.G. Reduced Oxygen Supply Explains the Negative Force-Frequency Relation and the Positive Inotropic Effect of Adenosine in Buffer Perfused Hearts // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.*- 2004.

79. Mazumder P.K., Gupta A.K., Kumar D. et al. Mechanism of cardiotoxicity induced by a marine toxin isolated from *Ptychodiscus brevis* // *Indian. J. Exp. Biol.*- 1997.- 35(6).- P. 650-654.
80. McGrattan P.A., Brown J.H., Brown O.M. Parasympathetic effects on in vivo rat heart can be modulated through an alpha-adrenergic receptors // *Circ. Res.*- 1987.- 60(4).- P. 475-471.
81. Mei Q., Liang B.T. P2 purinergic receptor activation enhances cardiac contractility in isolated rat and mouse hearts // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.*- 2001.- 281(1).- H. 334-341.
82. Monahan T.S., Sawmiller D.R., Fenton R.A., Dobson J.G. Jr. Adenosine A(2a)-receptor activation increases contractility in isolated perfused hearts // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.*- 2000.- 279(4).- H. 1472-1481.
83. Narayan P., Valdivia H.H., Mentzer R.M. Jr., Lasley R.D. Adenosine A1 receptor stimulation antagonizes the negative inotropic effects of the PKC activator diocanoylglycerol // *J. Mol. Cell. Cardiol.*- 1998.- 30(5).- P. 913-921.
84. Negretti N., Perez M.R., Walker D., O'Neill S.C. Inhibition of sarcoplasmic reticulum function by polyunsaturated fatty acids in intact, isolated myocytes from rat ventricular muscle // *J. Physiol.*- 2000.- 23 Pt 2.- P. 367-375.
85. Neumann J., Vahlensieck U., Boknik P. et al. Functional studies in atrium overexpressing A1-adenosine receptors // *Br. J. Pharmacol.*- 1999.- 128(7).- P. 1623-1629.
86. Ng Y.C., Hume J.R., Akera T. Paradoxical positive inotropic effect of K⁺ in the rat heart // *Am. J. Physiol.*- 1987.-252(5 Pt 2).- H. 1005-1015.
87. Nir A., Zhang D.F., Fixler R. et al. C-type natriuretic peptide has a negative inotropic effect on cardiac myocytes // *Eur. J. Pharmacol.*- 2001.- 412(3).- P. 195-201.
88. Oriji G.K. Adenosine induced direct negative inotropic effect is abolished during global ischemia: role of protein kinase C and prostacyclin // *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids.*- 2000.- 63(6).- P. 343-349.
89. Otani H., Otani H., Das D.K. Alpha 1-adrenoceptor-mediated phosphoinositide breakdown and inotropic response in rat left ventricular papillary muscles // *Circ. Res.*- 1988.- 62(1).- P. 8-17.
90. Podrasky E., Xu D., Liang B.T. A novel phospholipase C- and cAMP-independent positive inotropic mechanism via a P2 purinoceptor // *Am. J. Physiol.*- 1997.- 273(5 Pt2).- H. 2380-2387.
91. Pousti A., Deemyad T., Malihi G. Mechanism of inhibitory effect of citalopram on isolated guinea-pig atria in relation to adenosine receptor // *Hum. Psychopharmacol.*- 2004.- 19(5).- P. 347-350.
92. Rasmussen C.A. Jr., Sutko J.L., Barry W.H. Effects of ryanodine and caffeine on contractility, membrane voltage, and calcium exchange in cultured heart cells // *Circ. Res.*- 1987.- 60(4).- P. 495-504.
93. Sagawa K. The end-systolic pressure-volume relation of the ventricle: definition modifications and clinical use // *Circulation.*- 1981.- 63, № 6.- P. 1223-1227.
94. Satoh H., Vassalle M. Ca⁺⁺-dependence of caffeine modulation of the rate-force relation in canine cardiac Purkinje fibers // *J. Pharmacol. Exp. Ther.*- 1996.- 278(2).- P. 826-835.
95. Sauvadet A., Rohn T., Pecker F., Pavoine C. Arachidonic acid drives mini-glucagon action in cardiac cells // *J. Biol. Chem.*- 1997.- 272(19).- P. 12437-12445.
96. Sauvadet A., Rohn T., Pecker F., Pavoine C. Synergistic actions of glucagon and miniglucagon on Ca⁺⁺ mobilization in cardiac cells // *Circ. Res.*- 1996.- 78(1).- P. 102-109.
97. Scholz J., Roewer N., Rum U. et al. Effects of caffeine, halothane, succinylcholine, phenylephrine and isoproterenol on myocardial force of contraction of malignant hyperthermia susceptible swine // *Acta Anaesthesiol. Scand.*- 1991.-35(4).- P. 320-325.
98. Schouten V.J., Bucx J.J., de Tombe P.P., ter Keurs H.E. Sarcolemma, sarcoplasmic reticulum, and sarcomeres as limiting factors in force production in rat heart // *Circ. Res.*- 1990.- 67(4).- P. 913-922.
99. Shadle S.E., Bammel B.P., Cusack B.J. et al. Daunorubicin cardiotoxicity: evidence for the importance of the quinone moiety in a free-radical-independent mechanism // *Biochem. Pharmacol.*- 2000.- 60(10).- P. 1435-1444.
100. Sperelakis N. Медленный потенциал действия и свойства медленных каналов миокардиальных клеток // *Физиология и патофизиология сердца: В 2 т. Т 1: Пер. с англ./ Под ред. Н. Сперелакиса.- М.: Медицина, 1990.- С. 241-277.*
101. Stangl V., Harms C., Frank T. et al. Cardiodepressant mediators are released after myocardial ischaemia: modulation by catecholamines and adenosine // *Acta Physiol. Scand.*- 1999.- 165(4).- P. 387-393.
102. Sterin-Borda L., Gomez R.M., Borda E. Role of nitric oxide/cyclic GMP in myocardial adenosine A1 receptor-inotropic response // *Br. J. Pharmacol.*- 2002.- 135(2).- P. 444-450.
103. Takasago T., Goto Y., Hata K. et al. Mechanoenergetics characterizing oxygen wasting effect of caffeine in canine left ventricle // *Jpn. J. Physiol.*- 2000.- 50(2).- P. 257-265.
104. Terracciano C.M., Tweedie D., MacLeod K.T. The effects of changes to action potential duration on the calcium content of the sarcoplasmic reticulum in isolated guinea-pig ventricular myocytes // *Pflugers. Arch.*- 1997.-433(4).- P. 542-544.
105. Trafford A.W., Diaz M.E., Eisner D.A. Stimulation of Ca-induced Ca release only transiently increases the systolic Ca transient: measurements of Ca fluxes and sarcoplasmic reticulum Ca // *Cardiovasc. Res.*- 1998.- 37(3).- P.710-717.
106. Trafford A.W., Diaz M.E., Sibbring G.C., Eisner D.A. Modulation of CICR has no maintained effect on systolic Ca²⁺: simultaneous measurements of sarcoplasmic reticulum and sarcolemmal Ca²⁺ fluxes in rat ventricular myocytes // *J. Physiol.*- 2000.- 522 Pt 2.- P. 259-270.
107. Tsuboi M., Chiba S. Adenosine infusion inhibits adenosine-induced cardiac actions but enhances acetylcholine-induced actions in isolated dog atria // *Heart. Vessels.*- 2003.- 18(1).- P. 26-31.
108. Usta C.K., Adan G., Ozdem S.S. The effects of adenosine on isolated right atrial preparations from streptozotocin-diabetic rats // *J. Auton. Pharmacol.*- 2001.- 21(4).- P. 191-195.
109. Vahlensieck U., Boknik P., Gombosova I. et al. Inotropic effects of diadenosine tetraphosphate (AP4A) in human and animal cardiac preparations // *J. Pharmacol. Exp. Ther.*- 1999.- 288(2).- P. 805-813.
110. Van Dusseldorp M., Smits P., Lenders J.W. et al. Boiled coffee and blood pressure. A 14-week controlled trial // *Hypertension.*- 1991.- 18(5).- P. 607-613.
111. Vassalle M., Lin C.I. Effect of calcium on strophanthidin-induced electrical and mechanical toxicity in cardiac Purkinje fibers // *Am. J. Physiol.*- 1979.- 236(5).- H. 689-697.
112. Vassort G. Adenosine 5'-triphosphate: a P2-purinergic agonist in the myocardium // *Physiol. Rev.*- 2001.- 81(2).- P. 767-806.
113. Vigne P., Breittmayer J.P., Frelin C. Thapsigargin, a new inotropic agent, antagonizes action of endothelin-1 in rat atrial cells // *Am. J. Physiol.*- 1992.- 263(6 Pt 2).- H. 1689-1694.
114. Vigne P., Lazdunski M., Frelin C. The inotropic effect of endothelin-1 on rat atria involves hydrolysis of phosphatidylinositol // *FEBS Lett.*- 1989.- 249(2).- P. 143-146.
115. Walther F.J., Erickson R., Sims M.E. Cardiovascular effects of caffeine therapy in preterm infants // *Am. J. Dis. Child.*- 1990.- 144(10).- P. 1164-1166.
116. Wang S., Cone J., Fong M. et al. Interplay between inhibition of adenosine uptake and phosphodiesterase type 3 on cardiac function by cilostazol, an agent to treat intermittent claudication // *J. Cardiovasc. Pharmacol.*- 2001.-38(5).- P. 775-83.
117. Watanabe A.M., Lindeman J.P. Механизмы адренергической и холинергической регуляции сократимости миокарда // *Физиология и патофизиология сердца: В 2 т. Т 2: Пер. с англ./ Под ред. Н. Сперелакиса.- М.: Медицина, 1990.- С. 124-168.*

118. Xiong W., Ferrier G.R., Howlett S.E. Diminished inotropic response to amrinone in ventricular myocytes from myopathic hamsters is linked to depression of high-gain Ca^{2+} -induced Ca^{2+} release // *J. Pharmacol. Exp. Ther.*- 2004.- 310(2).- P. 761-773.
119. Xiong W., Moore H.M., Howlett S.E., Ferrier G.R. In contrast to forskolin and 3-isobutyl-1-methylxanthine, amrinone stimulates the cardiac voltage-sensitive release mechanism without increasing calcium-induced calcium release // *J. Pharmacol. Exp. Ther.*- 2001.- 298(3).- P. 954-963.
120. Xu J., Gao F., Ma X.L. et al. Effect of aging on the negative chronotropic and anti-beta-adrenergic actions of adenosine in the rat heart // *J. Cardiovasc. Pharmacol.*- 1999.-34(6).- P. 904-912.
121. Zavec J.H. Negative inotropic effect of the combination of theophylline and ouabain in rabbit right ventricle: relation to elevated baseline tension // *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.*- 1984.- 44(2).- P. 319-322.
122. Zhang X., Cao C.M., Wang L.L. et al. Negative inotropic effect of meperidine in rat ventricular muscle and the underlying mechanism // *Sheng Li Xue Bao.*- 2003.- 55(2).- P. 197-200.
123. Zimmermann N., Nacke P.R., Neumann J. et al. Inotropic effects of diadenosine monophosphate (AP1A) in isolated human cardiac preparations // *J. Cardiovasc. Pharmacol.*- 2000.- 35(6).- P. 881-886.

S.V. RUZHYLO

THE ROLE OF URIC ACID IN MECHANISMS OF CARDIOINOTROPIC EFFECTS OF BALNEOTHERAPEUTIC COMPLEX OF SPA TRUSKAVETS'

It is detected three types determination of inotropy by plasma level of uric acid: uratorthodependent, uratinversdependent and uratindependent types. It is selected constellation of initial parameters of vegetative regulation, veloergometry, haemodynamic, antropometry, electrolythic and lipid exchange conditionizes these types.

Група клінічної бальнеології та фітотерапії Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, санаторій "Кришталевий палац", м. Трускавець

Дата поступлення: 25. 10. 2004 р.