

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНИЙ ВИЩИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД
“ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ імені І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО”**

ЧАРНОШ СОФІЯ МИХАЙЛІВНА

УДК 616.12-008.1-02:616.441-008.64-092]-092.9

**ЗМІНИ ХОЛІНЕРГІЧНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ СЕРЦЕВОГО РИТМУ ПРИ
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ГІПОТИРЕОЗІ У СТАТЕВОНЕЗРІЛИХ ЩУРІВ ТА ЇХ
ПАТОФІЗІОЛОГІЧНИЙ АНАЛІЗ**

14.03.04 – патологічна фізіологія

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Тернопіль – 2008

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в державному вищому навчальному закладі “Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського” МОЗ України.

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор **Файфура Василь Васильович**, державний вищий навчальний заклад “Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського” МОЗ України, професор кафедри патологічної фізіології.

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор **Ткачук Світлана Сергіївна**, Буковинський державний медичний університет МОЗ України, завідувач кафедри фізіології;

доктор медичних наук, старший науковий співробітник **Зінкович Ігор Іванович**, Донецький національний медичний університет ім. М. Горького МОЗ України, завідувач центральної науково-дослідної лабораторії.

Захист відбудеться 12 грудня 2008 р. о 12 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 58.601.01 у державному вищому навчальному закладі “Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського” МОЗ України (46001, м. Тернопіль, Майдан Волі, 1).

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці державного вищого навчального закладу “Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського” МОЗ України (46001, м. Тернопіль, вул. Січових Стрільців, 8).

Автореферат розісланий 28 жовтня 2008 р.

Вчений секретар спеціалізованої вченої ради
доктор медичних наук, професор

Я.Я. Боднар

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Останніми роками на території України спостерігається зростання тиреоїдної патології (А.М. Тимченко, 2002), яка серед ендокринних захворювань посідає друге місце після цукрового діабету (П.М. Ляшук, 2002). Крім західного, традиційно ендемічного регіону з високим рівнем тиреопатій кількість їх помітно збільшилася на півдні, зокрема в Криму (О.Ф. Безруков, 2005), а також у північних районах Київщини (М.Д. Тронько і співавт., 1999; В.І. Турчин і співавт., 2001) і на сході України (С.И. Турчина, Л.П. Левчук, 2007). Серед усіх тиреопатій найбільш розповсюджений гіпотиреоз (F. Monzani et al., 2006; В.М. Гаврилюк, 2007).

Захворювання найчастіше виникає на ґрунті вираженого дефіциту йоду (В.О. Шідловський та ін., 2004; В.І. Кравченко, 2007). Причиною гіпотиреозу може стати тривале використання йодовмісних медикаментів – аміодарону (С.Е. Сердюк и др., 2005; P. Vassalo, R.G. Trohman, 2007) і антисептиків (А.Ф. Романишен, В.А. Волерт, 2005). Ятрогенний гіпотиреоз розвивається після призначення радіоактивного йоду (L. Ward et al., 1999) і тиреоїдектомії (В.В. Фадеєв, 2004). Вроджені форми гіпотиреозу пов'язані з мутаціями генів рецепторів трийодтироніну (K. Nishiyama, H. Nakamura, 2002) і тиреотропіну (D. Carranza et al., 2006), дефектами пероксидазної і йодотироніндейодиназної систем (P.G. Kumar et al., 2005; R.P. Peeters et al., 2006), аномаліями закладки залози (C. Garel, J. Leger, 2007). Зростанню захворюваності сприяє антропогенне забруднення навколишнього середовища (В.Г. Бебешко та ін., 1999; И.В. Терещенко, 2000).

Актуальність теми. Гіпотиреоз характеризується ураженням усіх систем організму, у тому числі серцево-судинної. Кардіальні прояви гіпотиреозу об'єднуються терміном „мікседематозне (гіпотиреоїдне) серце”. Основу його складають структурні (E.T. Tielens et al., 2000; V.K. Virtanen et al., 2001) і функціональні (A. Gatnar et al., 2006; J.B. Schenck et al., 2006) зміни з боку робочого міокарда й провідної системи. Хворим із гіпотиреозом властиві розлади серцевого ритму, насамперед синусова брадикардія (H.J. Gallowitsch, 2005). Є окремі повідомлення, що в її патогенезі відіграє роль підсилення холінергічних впливів на серце (L. Guasti et al., 2007). З'ясування механізмів цього підсилення має теоретичний і практичний інтерес, оскільки блукаючим нервам належить вирішальна роль в організації серцевого ритму (G. Lerebours, 2007). Результати досліджень у цьому напрямку можуть бути враховані при обґрунтуванні оптимальних режимів замісної терапії, особливо у випадках вродженого гіпотиреозу в дітей, який спричиняє найнебезпечніші наслідки для організму.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дане дослідження є частиною комплексної наукової теми Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського „Особливості вікової та статевої реактивності за змінених умов функціонування організму” (№ державної реєстрації 0107U004457). Дисертант – співвиконавець

названої теми. Тема дисертації затверджена Проблемною комісією „Патологічна фізіологія та імунологія” 13 квітня 2006 року (протокол № 52).

Мета дослідження. Встановити особливості холінергічної регуляції хронотропної функції серця при експериментальному гіпотиреозі в статевонезрілих тварин і з'ясувати механізми розвитку синусової брадикардії.

Задачі дослідження:

1. Дати кількісну характеристику активності симпатичного і парасимпатичного відділів вегетативної нервової системи в статевонезрілих щурів у динаміці розвитку експериментального гіпотиреозу.

2. З'ясувати шляхом замісної терапії, який характер – зворотний чи незворотний – мають виявлені зміни.

3. Оцінити роль антагоністичних адренергічних механізмів у формуванні синусового ритму в нормі й при гіпотиреозі.

4. Визначити особливості холінергічної регуляції серцевого ритму в контрольних і гіпотиреоїдних щурів на фоні пригнічення активності холінестерази.

5. Встановити ацетилхолінсинтезуючу здатність серця контрольних і гіпотиреоїдних щурів шляхом її стимуляції премедіатором холіном, уведеним ззовні або утвореним ендогенно після навантаження організму метіоніном.

6. Сформулювати головний патогенетичний механізм виникнення синусової брадикардії при гіпотиреозі.

Об'єкт дослідження. Експериментальний гіпотиреоз.

Предмет дослідження. Патогенетичні механізми перебудови холінергічної регуляції серцевого ритму при експериментальному гіпотиреозі в статевонезрілих щурів.

Методи дослідження: електрофізіологічні – для реєстрації реакцій серця на холінергічні впливи; біологічні – для визначення вмісту ацетилхоліну в міокарді; математичні – для кількісної характеристики холінергічно-адренергічних співвідношень; статистичні – для оцінки результатів дослідів.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше дано порівняльну кількісну оцінку холінергічно-адренергічних зрушень у статевонезрілих щурів із трьома експериментальними моделями гіпотиреозу. Встановлено, що для експериментального гіпотиреозу, незалежно від способу його моделювання, характерне зміщення вегетативного балансу в бік переважання холінергічного компонента регуляції. Домінування холінергічних регуляторних механізмів створюється внаслідок взаємно протилежних зрушень функціональної активності обох відділів вегетативної нервової системи, але головним чином – внаслідок підсилення ефективності парасимпатичної імпульсації. Ступінь парасимпатикотонії прямо залежить від глибини

гіпотиреоїдного стану. Доведено, що порушення вегетативного балансу при гіпотиреозі мають зворотний характер, про що свідчить нормалізація показників вегетативного балансу після замісної терапії тироксином. З'ясовано, що частота серцевого ритму при гіпотиреозі формується в умовах напруження антагоністичних адренергічних механізмів, показником чого є зростання ефективності негативно-хронотропних ефектів подразнення блукаючого нерва на фоні блокади β -адренорецепторів. При гіпотиреозі зростає роль холінестерази міокарда як контролюючого механізму, який обмежує вагусну імпульсацію. Інтенсифікація вагусних впливів на синоатріальний вузол при гіпотиреозі пов'язана з нагромадженням ацетилхоліну в закінченнях холінергічних волокон міокарда. Шляхом стимуляції синтезу ацетилхоліну уведенням холіну і метіоніну доведено, що синтезуюча здатність гіпотиреоїдного серця вища, ніж у контролі, причому стимуляція синтезу ацетилхоліну в передсердях проявляється сильніше, ніж у шлуночках. Зроблено висновок, що головним механізмом розвитку синусової брадикардії при гіпотиреозі є збільшення запасів медіатора в холінергічних нервових закінченнях міокарда.

Практичне значення одержаних результатів. Нормалізуючий вплив замісної терапії тироксином на холінергічно-адренергічний дисбаланс при гіпотиреозі свідчить про функціональний характер виявлених змін і можливість їх фармакологічної корекції. Найчутливішими показниками вегетативної перебудови при гіпотиреозі є вегетативний показник ритму та індекс напруження. Матеріали дисертації можуть бути використані при вивченні курсів патологічної фізіології, ендокринології, внутрішніх хвороб. Результати досліджень впроваджено в навчальний процес у державному вищому навчальному закладі “Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського”, Буковинському державному медичному університеті, Вінницькому національному медичному університеті ім. М.І. Пирогова, Львівському національному медичному університеті ім. Данила Галицького, Кримському державному медичному університеті ім. С.І. Георгієвського, Одеському державному медичному університеті, Луганському державному медичному університеті, у ВДНЗУ „Українська медична стоматологічна академія”.

Особистий внесок здобувача. Дисертант самостійно здійснила науковий пошук у відповідності з темою дослідження й оформила огляд літератури. Опанувала заплановані методи досліджень, самостійно виконала всі експерименти, провела статистичний і науковий аналіз отриманих результатів і спільно з науковим керівником сформулювала висновки. У наукових працях, опублікованих у співавторстві, дисертанту належать результати експериментальних досліджень, їх статистичний та науковий аналіз і теоретичне узагальнення фактичного матеріалу. У тій частині актів впроваджень, що стосується науково-практичної новизни, викладено дані, отримані автором при виконанні дисертаційного дослідження.

Апробація результатів дисертації. Результати експериментальних досліджень і основні положення дисертації оприлюднені на XI і XII Міжнародних медичних конгресах студентів і

молодих вчених (Тернопіль, 2007, 2008), науково-практичній конференції „Актуальні питання патофізіології” (Сімферополь-Ялта, 2006), III Всеукраїнській науковій конференції „Психофізіологічні та вісцеральні функції в нормі і патології” (Київ, 2006), VII з’їзді ендокринологів України (Київ, 2007), VI читаннях ім. В.В. Підвисоцького (Одеса, 2007). Дисертація пройшла попередній захист 13 травня 2008 року на спільному засіданні кафедр патологічної фізіології, нормальної фізіології, фармакології з клінічною фармакологією, клінічної фармації, медичної хімії, загальної гігієни та екології, патологічної анатомії з секційним курсом і судовою медициною, гістології та ембріології, медицини катастроф та військової медицини.

Публікації. Результати дослідження викладено в 13 наукових працях, із яких 7 опубліковано у фахових виданнях, рекомендованих ВАК України, і 6 – у матеріалах конгресів, з’їздів і конференцій.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація складається зі вступу, шести розділів, висновків, списку використаних джерел, додатків (актів впровадження). Дисертація викладена на 163 сторінках комп’ютерного тексту, ілюстрована 38 таблицями і 19 рисунками. У списку використаних джерел – 210 найменувань, у тому числі 79 – кирилицею і 131 – латиницею. Бібліографічний опис наукових джерел і додатки займають 31 сторінку.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали і методи дослідження. Досліди проведено на 269 статевонезрілих білих щурах-самцях лінії Вістар віком 1,5-2,0 місяці. Експериментальний гіпотиреоз моделювали трьома способами. Мерказолілову модель створювали, згодовуючи цей тиреостатик („Здоров’я”, Україна) у дозі 75 мг/кг маси тіла протягом 14 діб. Тиреїдектомію проводили за Я.М. Кабаком. Третя модель гіпотиреозу була створена поєднанням тиреоїдектомії з уведенням мерказолілу в дозі 75 мг/кг протягом 14 діб, починаючи з дня операції. За критерії глибини гіпотиреїдного стану було взято зміни частоти серцевих скорочень, маси тіла, ректальної температури і об’єму спожитого кисню. Оперативні втручання і виведення тварин з дослідів проводили з дотриманням „Загальних етичних принципів експериментів на тваринах”, ухвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001). Комісією з біоетики Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського порушень цих принципів не виявлено (протокол № 16 від 18 квітня 2008 року).

Вегетативний баланс оцінювали методом варіаційної кардіоінтервалометрії (Р.М. Баевский, Г.Г. Иванов, 2001). Електрокардіограму реєстрували на апараті ЭК1К-01 при швидкості руху стрічки 50 мм/с. Тривалість 100 послідовно розташованих інтервалів R-R вимірювали за допомогою стереоскопічного мікроскопа МБС-9 з окулярною сіткою. Визначали такі показники:

M – середнє значення тривалості інтервалів R-R (у мілісекундах); ΔX – варіаційний розмах, тобто різницю між найбільшим і найменшим значеннями тривалості R-R (в мілісекундах); M_o – моду, тобто тривалість інтервалу R-R, який на досліджуваному відрізку електрокардіограми зустрічався найчастіше (в мілісекундах); AM_o – амплітуду моди, тобто відносну кількість інтервалів R-R, які характеризують моду (у відсотках). На підставі цих значень підраховували чотири додаткові показники: показник вегетативного балансу $PVB=AM_o/\Delta X$, вегетативний показник ритму $VPR=1/(M_o \cdot \Delta X)$, показник адекватності процесів регуляції $ПАПР=AM_o/M_o$, індекс напруження $ІН=AM_o/(2\Delta X \cdot M_o)$.

Досліди з електростимуляцією блукаючого нерва проводили під нембуталовим наркозом (100 мг/кг). Периферичний кінець нерва подразнювали прямокутними імпульсами змінного струму протягом 60 с. Характеристики подразнюючого струму формували за допомогою електростимулятора ЭСЛ-2: частота – 50 Гц, напруга – 5 і 10 В, тривалість стимулу – 1 мс, затримка – 1 мс. Перерва між подразненнями становила 15 хв. Визначали максимальний ступінь брадикардії в кожному 10-секундному інтервалі від початку подразнення. Чутливість серця до екзогенних холіноміметиків оцінювали за реакціями на ацетилхолін („Мосмедпрепараты”, Росія), який вводили в зовнішню яремну вену в дозі 5 мкг в 0,5 мл 0,9 % розчину натрію хлориду, і карбахолін (“Химико-фармацевтическое объединение”, Росія), який вводили в черевну порожнину в дозі 0,4 мг/кг.

З метою фармакологічного аналізу порушень холінергічної регуляції серця використано чотири препарати: окспренолол (тразикор, “Хиноин”, Угорщина) – для блокади β -адренорецепторів міокарда, прозерин (“Здоров’я народу”, Україна) – для гальмування активності холінестерази, холіну хлорид (“Уральский завод химреактивов”, Росія) і метіонін (“Київський вітамінний завод”, Україна) – для стимуляції синтезу ацетилхоліну.

Вміст ацетилхоліну визначали біологічним методом на прямому м’язі живота жаби (В.В. Файфура та ін., 2004).

Статистичний аналіз результатів дослідів здійснювали за допомогою параметричних методів. Підраховували такі показники: M – середнє арифметичне, $\pm m$ – стандартну помилку середнього арифметичного, t – критерій Стьюдента, p – показник достовірності різниці між середніми величинами (різниця вважалася достовірною при $p \leq 0,05$).

Результати досліджень та їх обговорення. Насамперед нами було зроблено загальну оцінку холінергічно-адренергічних взаємовідносин у тварин з трьома моделями гіпотиреозу (табл. 2). За первинні характеристики вегетативного балансу були прийняті наступні показники: ΔX – варіаційний розмах, M_o – мода і AM_o – амплітуда моди.

У наших дослідах величина варіаційного розмаху збільшувалася незалежно від способу моделювання гіпотиреозу і свідчила про зростаючу роль парасимпатичних впливів на

хронотропну функцію серця. При мерказоліловій моделі різке збільшення ΔX (на 26,4 %) сталося між 10-ю і 14-ю добами експерименту ($p < 0,001$). У тиреоїдектомованих тварин варіаційний розмах достовірно збільшився вже на п'яту добу ($p = 0,05$), але далі до 14-ї доби гіпотиреозу його зміни були незначними. Отже, величина варіаційного розмаху і після згодовування мерказолілу, і після тиреоїдектомії змінювалася в одному і тому ж напрямку, хоча динаміка цих змін виявилася різною. У тварин із мерказоліловим гіпотиреозом спостерігалось повільне наростання показника ΔX паралельно з поглибленням гіпотиреоїдного стану, у той час коли в тиреоїдектомованих тварин наставало різке збільшення цього показника на п'яту добу без подальших істотних змін. Друга відмінність полягала в тому, що за абсолютними величинами збільшення варіаційного розмаху в кінці досліду було істотнішим при мерказоліловому гіпотиреозі порівняно з тиреоїдектомією. У тварин із комбінованим гіпотиреозом зміни варіаційного розмаху майже не відрізнялися від змін після тиреоїдектомії.

Таблиця 1

Результати варіаційної кардіоінтервалометрії у щурів з гіпотиреозом ($M \pm m$)

Серія	ЧСС, уд./хв	R-R, мс	ΔX , мс	Mo, мс	Амо, %
Мерказоліловий гіпотиреоз					
Вихідні дані	572 \pm 5	105,0 \pm 1,0	8,7 \pm 0,5	105,6 \pm 1,2	40,1 \pm 2,1
14-та доба	430 \pm 9	140,4 \pm 2,9	11,0 \pm 0,5	141,0 \pm 3,0	42,2 \pm 2,5
p	<0,001	<0,001	<0,01	<0,001	>0,5
Тиреоїдектомія					
Вихідні дані	591 \pm 8	101,6 \pm 1,4	8,4 \pm 0,4	101,4 \pm 0,5	36,9 \pm 1,6
14-та доба	486 \pm 15	125,0 \pm 4,0	10,0 \pm 0,4	124,6 \pm 4,1	35,1 \pm 1,7
p	<0,001	<0,001	<0,02	<0,001	>0,25
Комбінований гіпотиреоз					
Вихідні дані	598 \pm 6	100,4 \pm 1,1	8,6 \pm 0,4	98,3 \pm 1,5	39,4 \pm 2,9
14-та доба	432 \pm 16	139,6 \pm 2,7	9,9 \pm 0,5	138,8 \pm 2,4	33,4 \pm 1,1
p	<0,001	<0,001	>0,05	<0,001	>0,05

Співставлення динаміки показника ΔX і динаміки гіпотиреоїдного стану виявило кореляційну залежність між цими процесами. У процесі згодовування мерказолілу, судячи з частоти серцевих скорочень, гіпотиреоїдний стан наростав поступово, відповідно до цього і варіаційний розмах поступово збільшувався до 14-ї доби експерименту. У тиреоїдектомованих тварин наставало раптове зниження функції щитовидної залози до п'ятої доби, після чого ступінь гіпотиреозу майже не наростав. Аналогічно змінювався варіаційний розмах: після достовірного збільшення його на п'яту добу він майже не змінювався на наступних термінах дослідження.

Виходячи з цього, можна зробити висновок, що величина варіаційного розмаху прямо залежить від глибини гіпотиреоїдного стану, і відображує адаптацію серця до нових умов функціонування.

Характерне для тиреоїдектомії раптове зниження частоти серцевих скорочень і збільшення варіаційного розмаху до п'ятої доби з незначними змінами цих показників на пізніших етапах експерименту пов'язане, на нашу думку, із тим, що під час операції не вдається повністю видалити залозу. Незначні залишки її під впливом тиреотропного гормону можуть збільшити синтез тироксину й трийодтироніну й частково компенсувати гормональний дефіцит. Поєднання тиреоїдектомії зі згодовуванням мерказолілу нівелювало ці особливості тиреоїдектомованих тварин, і варіаційний розмах наростав поступово, як при мерказоліловому гіпотиреозі.

Про стан адренергічних впливів на серце в умовах гіпотиреозу судили за змінами Мо. У щурів із мерказоліловим гіпотиреозом спостерігалось прогресуюче збільшення цього показника, яке свідчило про обмеження адренергічних впливів на гіпотиреоїдне серце, тобто про поступову втрату їх регуляторної ролі в адаптаційній перебудові хронотропної функції серця. Зміни Мо після тиреоїдектомії виявилися співставними зі змінами частоти ритму й величини варіаційного розмаху. Достовірне збільшення показника сталося протягом перших п'яти діб після операції. Пізніше відбулася часткова компенсація функції щитовидної залози, внаслідок чого подальші зміни Мо не досягли статистичної значущості. Слід зазначити, що сумарний ступінь збільшення Мо на 14-ту добу був помітно вищий при мерказоліловому гіпотиреозі (на 33,5 %), порівняно з тиреоїдектомією (на 22,9 %). Зміни Мо при комбінованому гіпотиреозі свідчать про те, що ступінь гальмування адренергічної регуляції синоатріального вузла при цій моделі перевищує показники перших двох моделей. Уже на п'яту добу Мо зросла на 13,1 % ($p < 0,001$), на 10-ту – на 22,1 % ($p < 0,001$), на 14-ту – на 41,2 % ($p < 0,001$). Ці дані можна розглядати як пряме свідчення того, що з поглибленням гіпотиреозу серце все більше позбувається адренергічного контролю, тобто стає значною мірою незалежним від адренергічних регуляторних впливів.

АМо, яка відображує центральну регуляцію синоатріального вузла через симпатoadреналові механізми, майже не змінювалася при мерказоліловому гіпотиреозі. Стабільність АМо при одночасному збільшенні ΔX можна розцінювати як факт переважання холінергічних впливів над адренергічними. Якщо перші набувають при гіпотиреозі домінуючого значення в регуляції серцевого ритму й розвитку брадикардії, то роль останніх стає відносно меншою, а це призводить до зміщення вегетативного балансу в бік парасимпатикотонії з пригніченням генеруючої функції синоатріального вузла. Цією закономірністю характеризувався й післяопераційний гіпотиреоз. Коливання АМо були малозначущими й незаконірними. Лише при глибокому комбінованому гіпотиреозі центральні впливи на серцевий ритм стали слабшими.

Виходячи з наведених вище даних, можна стверджувати, що характерна для гіпотиреозу парасимпатикотонія виникає внаслідок взаємної перебудови обох відділів вегетативної нервової

системи. Суть цієї перебудови полягає в тому, що система „блукаючий нерв – синоатріальний вузол” стає вирішальним фактором адаптації хронотропної функції серця до умов гіпотиреозу, у той час, коли регуляторне значення симпатичних нервів і гуморальних адренергічних впливів значною мірою втрачається. Синусова брадикардія виникає як результат цього дисбалансу.

Аналіз додаткових показників холінергічно-адренергічних взаємовідносин – ПВБ, ВПР, ІН і ПАПР – підтвердив висновок про домінуючу роль парасимпатичної іннервації в розвитку брадикардії при гіпотиреозі.

ПВБ при всіх трьох моделях гіпотиреозу зменшувався, що свідчило про переважання холінергічної регуляції. При мерказоліловому й післяопераційному гіпотиреозі це відбувалося виключно за рахунок парасимпатичного компонента регуляції (збільшення ΔX), при комбінованому гіпотиреозі – за рахунок протилежних змін A_{Mo} і ΔX , що відрізняло цю модель від попередніх двох.

Зміни ВПР також засвідчили взаємний і протилежний зсув холінергічної і адренергічної активності з розвитком парасимпатикотонії. Серед усіх вивчених показників ВПР найоперативніше характеризував порушення вегетативного балансу. Його достовірні зміни сталися вже на п'яту добу гіпотиреозу, тобто раніше від усіх інших показників.

ІН, який розраховують на підставі всіх трьох первинних показників, знижувався при кожній моделі гіпотиреозу. Його зниження свідчить про те, що роль центральних регуляторних механізмів за цих умов знецінюється, і синусовий ритм формується, головним чином, периферичними механізмами регуляції, представленими постгангліонарними холінергічними закінченнями й пейсмекерами синоатріального вузла. ІН, як і ВПР, виявився точним і мобільним критерієм холінергічно-адренергічних взаємовідносин.

Зміни ПАПР у бік зменшення підтвердили ослаблення адренергічного контролю синусового ритму при гіпотиреозі.

Наступним завданням наших досліджень було з'ясувати, чи піддаються порушення вегетативного балансу корекції замісною терапією. При обраній дозі l-тироксину (0,5 мг/кг маси тіла) уже через п'ять діб від початку його згодовування частота серцевих скорочень і всі показники вегетативного балансу (ΔX , Mo , A_{Mo}) наблизились до вихідних значень. Проте відновлення показника ΔX не відбувалося паралельно з нормалізацією Mo . Зворотні зміни ΔX відставали в часі від змін Mo , тобто функціональна активність симпатичної нервової системи поверталася до норми швидше, ніж функціональна активність парасимпатичного відділу. Динаміка нормалізації показників вегетативного балансу нагадувала динаміку їх виникнення в процесі розвитку післяопераційного гіпотиреозу. Замісний ефект тироксину максимально проявлявся протягом перших п'ять діб від початку його застосування, тому перехід від гіпотиреодного до еутиреодного стану відбувався швидко. Надалі дія гормону слабшала,

відповідно до цього зміни вегетативного балансу в бік відновлення набували повільного темпу. Таким чином, можна зробити висновок, що зміщення вегетативного балансу при гіпотиреозі являють собою функціональні зміни, мають зворотний характер і можуть бути усунені тиреоїдними гормонами.

З урахуванням розбіжності даних про стан симпатичної нервової системи при гіпотиреозі нами було досліджено негативно-хронотропні реакції серця на ендогенний ацетилхолін (електростимуляцію n. vagus) і екзогенні холіноміметики на фоні блокади β -адренорецепторів окспренололом. Шляхом зниження симпатичного тону ми намагалися створити умови для вивчення холінергічних реакцій без антагоністичних маскуючих і спотворюючих нашарувань.

Аналіз реакцій серця на електричне подразнення блукаючого нерва (табл. 2) дає змогу скласти уявлення, перш за все, про запаси ацетилхоліну в пресинаптичних нервових закінченнях.

У контрольних тварин, незалежно від напруги струму (5 В, 10 В), подразнення нерва давало типову брадикардію, динаміка якої складалася із трьох фаз. Перша фаза проявлялася максимальним сповільненням ритму й тривала протягом перших 10 с подразнення. Її появу можна пояснити швидким масивним викидом ацетилхоліну із синаптичних везикул у синаптичну щілину. Друга фаза характеризувалася значним зниженням інтенсивності брадикардії й спостерігалася між 20-ю та 40-ю секундами подразнення. Її розвиток пов'язаний зі швидким виснаженням запасів медіатора в пресинаптичних терміналях. У відповідь на подразнення нерва ацетилхолін вивільнюється в такій кількості, що навіть максимально можлива активація синтезу неспроможна компенсувати його втрату з депо в умовах безперервної електростимуляції. Під час третьої фази, яка тривала до кінця подразнення, серце відповідало все слабшими реакціями. У цій фазі величина негативно-хронотропного ефекту визначалася тією мінімальною кількістю медіатора, яка підтримується як результат балансу між надмірним вивільненням і активним синтезом. Динаміка третьої фази віддзеркалює, по суті, відомий феномен вислизання серця з-під вагусного контролю, коли встановлюється максимальний рівень реакції й подальша стимуляція нерва не поглиблює брадикардію.

Таблиця 2

**Негативно-хронотропні ефекти подразнення блукаючого нерва
струмом напругою 10 В на фоні блокади β -адренорецепторів ($M \pm m$)**

Серія	R-R макс / R-R вих					
	10 с	20 с	30 с	40 с	50 с	60 с
Контроль	13,8 \pm 3,7	5,9 \pm 0,9	5,6 \pm 0,6	6,3 \pm 0,4	5,5 \pm 0,6	4,7 \pm 0,9
p ₁		<0,05	<0,05	>0,05	<0,05	<0,05
Гіпотиреоз	18,0 \pm 3,4	10,8 \pm 2,0	6,9 \pm 1,2	10,3 \pm 3,7	8,8 \pm 1,7	8,5 \pm 1,6
p ₁		>0,05	<0,01	>0,05	<0,05	<0,05

p_2	>0,25	<0,05	>0,25	>0,1	>0,05	>0,05
Контроль+	4,8±0,7	3,1±0,4	2,5±0,4	3,0±0,5	2,4±0,2	1,6±0,1
окспренолол						
p_1		>0,05	<0,02	=0,05	<0,01	<0,001
Гіпотиреоз+	15,5±1,7	9,8±1,1	9,0±1,8	10,3±1,8	8,4±2,0	8,9±3,9
окспренолол						
p_1		>0,1	>0,1	>0,1	>0,05	>0,05
p_3	<0,01	<0,001	<0,001	<0,001	<0,01	<0,05

Примітки: 1. p_1 – достовірність різниці, порівняно з першим 10-секундним інтервалом.
 2. p_2 – достовірність різниці між показниками в контрольних і гіпотиреодних щурів.
 3. p_3 - достовірність різниці між величинами контрольних і гіпотиреодних щурів на фоні блокади β -адренорецепторів.

Особливості негативно-хронотропних реакцій серця в контрольних тварин із блокадою β -адренорецепторів можна узагальнити наступним чином: а) вони були меншими за інтенсивністю; б) не спостерігалось стрімкого падіння інтенсивності брадикардії між 10-ю і 20-ю секундами подразнення; в) не спостерігалось періодичного короткочасного зростання інтенсивності в третій фазі реакції. Цим результатам можна дати наступну інтерпретацію. У нормі на синаптичному рівні існує антагоністичне напруження холінергічних й адренергічних процесів, яке не допускає виходу частоти серцевих скорочень за межі фізіологічного діапазону. В умовах блокади β -адренорецепторів різко знижується симпатичний тонус і, відповідно, зменшується частота серцевих скорочень (у наших дослідах – на 14,5-18,3 % від вихідної). Тому ослаблення холінергічних впливів (незалежно, за яким механізмом воно розвивається) виступає, в даному разі, як адаптаційна реакція, покликана зберегти баланс між двома відділами вегетативної нервової системи. Вона запобігає зниженню частоти ритму нижче критичного рівня.

У гіпотиреодних тварин без блокади β -адренорецепторів реакції серця на подразнення п. vagus виявилися інтенсивнішими, порівняно з контролем. Цей факт непрямо свідчить про більший резерв ацетилхоліну при гіпотиреозі. Реакції гіпотиреодних тварин з блокадою β -адренорецепторів зберігали основні закономірності динаміки, але характеризувалися більшою інтенсивністю.

Для наших міркувань важливе значення має співставлення реакцій у контрольних і гіпотиреодних тварин з блокадою β -адренорецепторів. Виявилось, що при гіпотиреозі, незалежно

від напруги струму, інтенсивність брадикардії на подразнення нерва перевищує аналогічний показник у контрольних тварин. Ця різниця стала особливо помітною при нарузі 10 В: на 10-й секунді – у 3,2 раза ($p < 0,01$), на 20-й – також у 3,2 раза ($p < 0,001$), на 30-й – у 3,6 раза ($p < 0,001$), на 40-й – у 3,4 раза ($p < 0,001$), на 50-й – у 3,5 раза ($p < 0,01$), на 60-й – у 5,6 раза ($p < 0,05$). Як свідчать ці дані, блокада β -адренорецепторів у гіпотиреоїдних тварин спричиняє більший приріст брадикардії, ніж у контрольній групі. Звідси можна зробити висновок, що хоча при гіпотиреозі в цілому має місце переважання парасимпатичних регуляторних впливів над симпатичними, все ж на рівні постсинаптичних мембран відбувається одночасна мобілізація антагоністичних адренергічних механізмів. Зростання їх активності ми вважаємо вторинним, компенсаторним явищем, спрямованим на ослаблення парасимпатикотонії. Домінування її при гіпотиреозі супроводжується не пригніченням, а, навпаки, активацією протилежно діючих адренергічних процесів, але ця активація поширюється лише на кінцеві ланки регуляції серцевого ритму і не спроможна усунути вегетативний дисбаланс.

Наступне завдання полягало в тому, щоб з'ясувати, як змінюється реакційна спроможність холінорецепторів серця щодо дії екзогенних холіноміметичних агентів. Для дослідження було взято дві речовини: ацетилхолін, який гідролізується холінестеразою, і карбахолін, який діє аналогічно ацетилхоліну, але не піддається ферментативному гідролізу.

Одноразове внутрішньовенне уведення ацетилхоліну контрольним тваринам обов'язково спричиняло брадикардію певної інтенсивності і тривалості. У гіпотиреоїдних тварин інтенсивність брадикардії виявилася меншою (на 16 %). Це зменшення ми вважаємо закономірним. Воно стало свідченням пристосовного зниження реактивності гіпотиреоїдного серця до інтенсивної вагусної імпульсації, завдяки чому пейсмейкерні клітини частково уникають гальмівного впливу парасимпатикотонії і не знижують генерації імпульсів до гранично допустимої частоти. Можна виділити два механізми для пояснення цього факту: а) висока активність холінестерази, внаслідок чого кількість уведеного ацетилхоліну, яка досягає постсинаптичних мембран кардіоміоцитів, різко зменшується; б) десенситизація М-холінорецепторів серця, яка розвивається у відповідь на хронічну вагусну гіперактивність в умовах гіпотиреозу.

Аналіз результатів дослідів на тваринах із блокадою β -адренорецепторів виявив інші закономірності. У контрольних тварин ацетилхолінові ефекти на фоні блокади стали на 32,2 % ($p < 0,05$) слабшими. Ослаблення їх, у даному випадку, пов'язане з тим, що блокада адренергічних механізмів зробила перевагу парасимпатичної нервової системи ще більшою, відповідно до чого реактивність холінорецепторів стала нижчою.

Внутрішньоочеревинне уведення карбахоліну контрольним і гіпотиреоїдним тваринам спричиняло різко виражену брадикардію. Частота ритму не поверталася до норми протягом одногодинного спостереження. Протягом перших 15 хв після ін'єкції інтенсивність брадикардії в

нормі і при гіпотиреозі мало відрізнялася, але подальша нормалізація ритму не була однаковою. У контрольних тварин вона відбувалася швидше, ніж у гіпотиреодних. Так, на 30-й хвилині брадикардія у гіпотиреодних тварин була інтенсивнішою в 1,4 раза ($p < 0,05$), на 45-й – в 1,8 раза ($p < 0,01$), на 60-й – у 2,2 раза ($p < 0,001$). Отже, після ін'єкції карбахоліну відбувалася сумація його дії на рецептори з вагусної імпульсацією, але оскільки потужність останньої вища при гіпотиреозі, то й нормалізація ритму в гіпотиреодних тварин запізнювалася.

Блокада β -адренорецепторів у контрольних тварин не справила істотного впливу на вираженість негативно-хронотропних ефектів карбахоліну. Зате в гіпотиреодних тварин інтенсивність брадикардії стала вищою, порівняно з аналогічною серією без блокади (на 60-й хвилині – в 1,4 раза, $p < 0,05$), а максимум її розвинувся раніше (до 10-ї хвилини). Останні дані вказують на те, що напруженість механізмів антагоністичної адренергічної протидії тим зрушенням частоти ритму, які залежать від холінергічних впливів, при гіпотиреозі вища, ніж у контролі.

У наступних дослідках нами було з'ясовано роль змін активності холінестерази в реалізації вагусних впливів у контролі і при гіпотиреозі. Негативно-хронотропні ефекти подразнення блукаючого нерва на фоні блокади холінестерази виявилися вищими при гіпотиреозі. Крім того, привертає увагу той факт, що феномен вислизання в цих тварин був виражений слабше, тобто втрата інтенсивності брадикардії впродовж 60-секундного подразнення стала повільнішою. Ця особливість динаміки реакцій пов'язана з тим, що роль холінестерази в регуляції хронотропної функції серця при гіпотиреозі зростає й гальмування її призводить до різкого збільшення робочої концентрації ацетилхоліну в синаптичній щілині. Наведені результати – ще один доказ на користь нашого твердження про домінування вагусної імпульсації при гіпотиреозі, яка стає вирішальним фактором адаптації частоти серцевого ритму до потреб організму.

Реалізація холінергічних впливів на синоатріальний вузол здійснюється, насамперед, шляхом більшої або меншої швидкості синтезу ацетилхоліну. У наступних дослідках ми переслідували мету встановити, як змінюється при гіпотиреозі інтенсивність включення готового холіну (уведеного ззовні) і заново синтезованого (при уведенні донатора метильних груп метіоніну) в синтез ацетилхоліну в серці. Про ступінь включення міркували за вираженістю брадикардії (непрямий показник) і збільшення вмісту ацетилхоліну в міокарді (прямий показник). З'ясування даного питання дозволило б кількісно охарактеризувати основний механізм формування синусової брадикардії при гіпотиреозі – здатність серця до синтезу великої кількості парасимпатичного медіатора.

І в контролі, і при гіпотиреозі створення надлишку холіну в організмі спричинювало виражену брадикардію, яка свідчила про те, екзогенний холін активно включається в синтез медіатора. Брадикардія в гіпотиреодних тварин виявилася вдвоє інтенсивнішою, ніж у контрольних. Іншими словами, при гіпотиреозі існують умови, за яких екзогенна стимуляція

синтезу ацетилхоліну визначає більш потужну вагусну імпульсацію на синоатріальний вузол, ніж у нормі. Це й призводить до пригнічення хронотропної функції серця і гальмування генерації імпульсів пейсмерними клітинами.

Визначення вмісту ацетилхоліну в міокарді (табл. 3) показало, що в передсердях і шлуночках він розподілений нерівномірно. У передсердях контрольних тварин рівень його був у 2,4 раза вищим, ніж у шлуночках. Після уведення холіну вміст ацетилхоліну достовірно збільшився в обох відділах серця, але більш помітно в передсердях, на що вказує зростання передсердно-шлуночкового відношення.

В умовах штучного насичення організму холіном ацетилхолін передсердь проявляє більшу лабільність, ніж ацетилхолін шлуночків. Отже, екстранейрональний синтез його в шлуночках менше залежить від субстрату, ніж інтранейрональний синтез у передсердях, можливо тому, що сам процес його синтезу в кардіоміоцитах повільніший, ніж у нейронах. Якщо адаптаційні коливання частоти ритму вимагають негайних змін синтезу медіатора, то виконання ним трофічної функції не пов'язане із швидкими змінами його концентрації.

У тварин з 14-добовим мерказоліловим гіпотиреозом вміст ацетилхоліну в міокарді підвищився, причому однаково в обох відділах серця. Стимуляція синтезу ацетилхоліну у гіпотиреоїдних тварин шляхом уведення екзогенного премедіатора спричиняла підвищення його вмісту в міокарді: у передсердях – у 5 разів ($p < 0,05$), у шлуночках – у 3 рази ($p < 0,001$). Відношення АХп/АХш зросло з 2,5 до 4,2. У цілому можна зробити висновок, що гіпотиреоїдне серце має схильність синтезувати медіатор у надмірних кількостях.

Таблиця 3

Вплив холіну і метіоніну на вміст ацетилхоліну в міокарді ($M \pm m$)

Серія	Вміст ацетилхоліну, мкмоль/кг		АХ передсердь/ АХ шлуночків
	Передсердя	Шлуночки	
Контроль	9,20±1,98	3,87±0,31	2,4
Контроль + холін	44,49±8,75	15,93±2,56	2,8
p_1	<0,01	<0,001	
Контроль + метіонін	33,12±6,82	10,08±1,32	3,3
p_1	<0,02	<0,001	
Гіпотиреоз	29,58±8,15	11,84±2,51	2,5
p_1	<0,05	<0,01	
Гіпотиреоз + холін	146,83±42,91	34,93±3,81	4,2
p_2	<0,05	<0,001	
Гіпотиреоз + метіонін	184,95±36,01	34,93±3,81	5,3

p ₂	<0,01	<0,001	
Примітка. p ₁ – показник достовірності різниці порівняно з контролем, p ₂ – порівняно з гіпотиреозом.			

Даний висновок підтверджується дослідями з подразненнями блукаючого нерва після уведення холіну. У гіпотиреодних тварин струм напругою 5 В спричиняв удвоє більшу брадикардію, порівняно з контролем. Цей факт свідчить про те, що гіпотиреодне серце здатне нагромаджувати медіатор у більших кількостях, ніж серце контрольних тварин. Можна вважати, що за умов надлишку холіну ми маємо справу з максимальною ацетилхолінсинтезуючою спроможністю інтрамуральних гангліїв серця, яка виявляється вищою при гіпотиреозі.

Згодовування метіоніну також збільшувало вміст ацетилхоліну в міокарді контрольних і гіпотиреодних тварин. Спостерігалася та ж закономірність, що й у дослідях із холіном. У контролі збільшення ацетилхоліну в передсердях (у 3,6 раза, $p < 0,001$) перевищувало його нагромадження в шлуночках (у 2,6 раза, $p < 0,02$). Отже, насичення організму метіоніном стимулювало синтез ацетилхоліну передсердь у більшій мірі, ніж тканинного ацетилхоліну шлуночків.

Уведення метіоніну гіпотиреодним тваринам справило ще виразніший стимулюючий ефект. Вміст ацетилхоліну в передсердях збільшився в 6,3 раза ($p < 0,01$), у шлуночках – в 3,0 раза ($p < 0,001$). Відповідно, інтенсивнішими стали в них і негативно-хронотропні ефекти подразнення блукаючого нерва.

Досліди з холіном і метіоніном показали, що в гіпотиреодному серці холінергічні нейрони набувають властивості не тільки посилено акумулювати готовий холін (наприклад, той що звільнюється в синаптичній щілині внаслідок гідролізу медіатора), але й активно нагромаджувати ацетилхолін за рахунок ендогенного синтезу його попередника.

Наведені вище дані підтверджують висловлене нами припущення про те, що головним механізмом розвитку синусової брадикардії при гіпотиреозі є надмірний синтез ацетилхоліну холінергічними нейронами міокарда.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення й нове вирішення наукової задачі, яка полягає в з'ясуванні особливостей холінергічної регуляції хронотропної функції серця й патогенетичних механізмів розвитку синусової брадикардії при експериментальному гіпотиреозі в статевонезрілих тварин, що є істотним внеском у проблему патогенезу гіпотиреодного серця.

1. Експериментальний гіпотиреоз, незалежно від типу створеної моделі, характеризується зміщенням вегетативного балансу в бік переважання холінергічного компонента регуляції за

рахунок одночасних змін функціональної активності симпатичного й парасимпатичних відділів вегетативної нервової системи.

2. Хронотропна функція серця при експериментальному гіпотиреозі перебуває під домінуючим впливом вагусної імпульсації, про що свідчить збільшення варіаційного розмаху (на 15,1-26,4 %, залежно від моделі гіпотиреозу) при співставних змінах моди (на 22,9-41,2 %) і незмінності амплітуди моди.

3. Порушення холінергічно-адренергічної регуляції серцевого ритму при гіпотиреозі мають функціональну основу і характеризуються зворотністю, на що вказує нормалізація показників вегетативного балансу після замісної терапії тироксином.

4. Найбільш чутливими показниками холінергічно-адренергічних взаємовідносин при експериментальному гіпотиреозі є вегетативний показник ритму та індекс напруження. Зміни їх настають раніше від інших показників (як правило, на 5-ту добу гіпотиреозу) і відзначаються ширшим діапазоном зрушень.

5. Низька частота серцевих скорочень при гіпотиреозі встановлюється в умовах напруження протидіючих адренергічних механізмів, свідченням чого є значне підвищення інтенсивності негативно-хронотропних ефектів електростимуляції блукаючого нерва на фоні блокади β -адренорецепторів у гіпотиреоїдних тварин (при напрузі струму 10 В – в 5,6 раз, $p < 0,05$).

6. При гіпотиреозі зростає роль холінестерази міокарда в модуляції вагусних впливів на серце, про що свідчить збільшення ефектів вагусної стимуляції в гіпотиреоїдних тварин на фоні гальмування активності ферменту (при напрузі 10 В – в 2,5 раз, $p < 0,01$).

7. Інтенсифікація вагусних впливів на серце при гіпотиреозі пов'язана з нагромадженням ацетилхоліну в міокарді: у передсердях гіпотиреоїдних тварин вміст його зріс у 3,2 раз ($p < 0,05$), у шлуночках – в 3,1 раз ($p < 0,01$). Ацетилхолінсинтезуюча здатність гіпотиреоїдного серця вища, ніж у контролі (стимуляція синтезу медіатора метіоніном підвищила вміст ацетилхоліну в передсердях контрольних і гіпотиреоїдних тварин відповідно в 3,6 раз ($p < 0,02$) і в 6,3 раз ($p < 0,01$)).

8. Головним патогенетичним механізмом порушення хронотропної функції серця й розвитку синусової брадикардії при гіпотиреозі є підвищення ацетилхолінсинтезуючої здатності холінергічних нейронів серця, надмірний синтез медіатора й збільшення його резерву в міокарді передсердь.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Чарнош С. М. Вегетативний контроль серцевого ритму у статевонезрілих щурів з експериментальним гіпотиреозом / С. М. Чарнош // Здобутки клін. і експер. мед. – 2006. – № 1. – С. 98–101.
2. Чарнош С. М. Холінергічно-адренергічні взаємовідносини при експериментальному гіпотиреозі, змодельованому тиреоїдектомією і введенням мерказолілу / С. М. Чарнош // Здобутки клін. і експер. мед. – 2006. – № 2. – С. 116–119.
3. Чарнош С. М. Порівняльна характеристика трьох експериментальних моделей гіпотиреозу / С. М. Чарнош // Вісн. наук. досл. – 2007. – № 2. – С. 113–115.
4. Чарнош С. М. Зіставна оцінка вегетативного балансу при різних моделях експериментального гіпотиреозу / С. М. Чарнош // Вісн. наук. досл. – 2007. – № 3. – С. 62–64.
5. Чарнош С. М. Вегетативна регуляція хронотропної функції серця в тиреоїдектомованих щурів / С. М. Чарнош, В. В. Файфура // Клін. та експер. патол. – 2007. – Т. 6, № 1. – С. 116–119. (Здобувачем самостійно зібрано й систематизовано матеріал, здійснено аналіз результатів дослідження, підготовлено статтю до друку).
6. Чарнош С. М. Включення екзогенного холіну в синтез ацетилхоліну в серці контрольних і гіпотиреїдних щурів / С. М. Чарнош, В. В. Файфура // Мед. хім. – 2008. – Т. 10, № 1. – С. 67–71. (Здобувачем самостійно виконано дослідження, систематизовано матеріал, проаналізовано результати, підготовлено статтю до друку).
7. Чарнош С. М. Реакції серця статевонезрілих контрольних і гіпотиреїдних щурів на ендогенний ацетилхолін в умовах блокади β -адренорецепторів / С. М. Чарнош, В. В. Файфура // Таврический мед.-биол. вестн. – 2008. – Т. 11, № 1. – С. 106–109. (Здобувачем самостійно виконано дослідження, систематизовано матеріал, проаналізовано результати, підготовлено статтю до друку).
8. Чарнош С. М. Ефективність різних способів моделювання гіпотиреозу у щурів / С. М. Чарнош // Актуальні питання патофізіології: наук.-практ. конф., 5-6 жовтня 2006 р. : матеріали конф. – Труды Крымского гос. мед. ун-та. – 2006. – Т. 142, ч. 3. – С. 256–257.
9. Чарнош С. М. Вегетативна регуляція серця при гіпотиреозі, викликаному поєднанням тиреоїдектомії із згодовуванням мерказолілу / С. М. Чарнош, В. В. Файфура // Психофізіологічні та вісцеральні функції в нормі і патології: III Всеукраїнська наукова конференція, присвячена 70-річчю з дня народження Г.М. Чайченка, 4-6 жовтня 2006 р. : тези доп. – К. : Знання України, 2006. – С. 136–137. (Здобувачем самостійно виконано дослідження, статистично опрацьовано отримані результати, сформульовано висновки).

10. Чарнош С. М. Комплексні показники вегетативного балансу при різних моделях експериментального гіпотиреозу / С. М. Чарнош // Бюлетень VI читань ім. В.В. Підвисоцького, присвячених до 150-річчя з дня народження: наук. конф., 31 травня - 1 червня 2007 р. : матеріали конф. – Одеса : Одеський державний медичний університет, 2007. – С. 124.

11. Чарнош С. Реактивність серця гіпотиреоїдних щурів до ендо- і екзогенних холінергічних впливів в умовах блокади β -адренорецепторів / Софія Чарнош // XI Міжнародний медичний конгрес студентів і молодих вчених, присвячений 50-річчю заснування ТДМУ, 10-12 травня 2007 р. : матеріали конгресу. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2007. – С. 221.

12. Файфура В. В. Холінергічна регуляція гіпотиреоїдного серця / В. В. Файфура, Н. Я. Потіха, С. М. Чарнош // VII з'їзд ендокринологів України, 15-18 травня 2007 р. : матеріали з'їзду. – Ендокринологія. – 2007. – Т. 12, дод. – С. 296. (Здобувачем самостійно виконано дослідження, статистично опрацьовано отримані результати).

13. Грицуняк О. Чутливість серця до холіноміметиків в умовах експериментального гіпотиреозу на фоні блокади β -адренорецепторів / Оксана Грицуняк, Ольга Шуклінова, Софія Чарнош // XII Міжнародний медичний конгрес студентів і молодих вчених, 31 березня - 2 квітня 2008 р. : матеріали конгресу. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2008. – С. 175. (Здобувачем самостійно виконано дослідження, статистично опрацьовано результати).

АНОТАЦІЯ

Чарнош С.М. Зміни холінергічної регуляції серцевого ритму при експериментальному гіпотиреозі у статевонезрілих щурів та їх патофізіологічний аналіз. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія. – Державний вищий навчальний заклад “Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського” МОЗ України. Тернопіль, 2008.

Дисертація присвячена з'ясуванню особливостей холінергічної регуляції хронотропної функції серця й механізмів розвитку синусової брадикардії при експериментальному гіпотиреозі у статевонезрілих щурів.

Встановлено, що для експериментального гіпотиреозу, незалежно від способу його моделювання, характерне зміщення вегетативного балансу в бік переважання холінергічного компонента регуляції. Домінування холінергічних механізмів створюється внаслідок взаємно протилежних змін функціональної активності обох відділів вегетативної нервової системи. Ступінь парасимпатикотонії прямо залежить від глибини гіпотиреоїдного стану. Порушення вегетативної регуляції серця при гіпотиреозі мають зворотний характер. Частота серцевих скорочень при гіпотиреозі формується в умовах напруження антагоністичних адренергічних

механізмів. Зростає роль холінестерази міокарда, яка обмежує надмірні вагусні впливи. Підсилення вагусної імпульсації при гіпотиреозі пов'язане з нагромадженням ацетилхоліну в нервових закінченнях. Методом стимуляції синтезу ацетилхоліну за допомогою холіну й метіоніну доведено, що ацетилхолінсинтезуюча здатність гіпотиреоїдного серця вища, ніж у контролі. Зроблено висновок, що головним патогенетичним механізмом розвитку синусової брадикардії при гіпотиреозі є надлишковий синтез ацетилхоліну й збільшення його запасів у міокарді.

Ключові слова: гіпотиреоз, серце, блукаючий нерв, ацетилхолін, холінестераза, β -адренорецептори.

АННОТАЦІЯ

Чарнош С.М. Изменения холинергической регуляции сердечного ритма при экспериментальном гипотиреозе у неполовозрелых крыс и их патофизиологический анализ. – Рукопись.

Диссертация на соискание научной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.04 – патологическая физиология. – Государственное высшее медицинское заведение “Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского” МЗ Украины. Тернополь, 2008.

Диссертация посвящена изучению особенностей холинергической регуляции хронотропной функции сердца и механизмов развития синусовой брадикардии при экспериментальном гипотиреозе у неполовозрелых крыс.

На основании анализа и обобщения результатов проведенных исследований дана сравнительная количественная оценка холинергически-адренергических сдвигов у неполовозрелых крыс с тремя экспериментальными моделями гипотиреоза, созданными скормливанием мерказолила, удалением щитовидной железы и сочетанием названных способов. Установлено, что для экспериментального гипотиреоза, независимо от способа его моделирования, характерно смещение вегетативного баланса в сторону преобладания холинергического компонента регуляции. Доминирование холинергических регуляторных механизмов над адренергическими создаётся в результате взаимно противоположных сдвигов функциональной активности обоих отделов вегетативной нервной системы, но, главным образом, вследствие усиления эффективности парасимпатической импульсации, на что указывают результаты анализа показателей вариационного размаха, моды и амплитуды моды. Степень парасимпатикотонии прямо зависит от глубины гипотиреоидного состояния. Нарушения холинергически-адренергической регуляции хронотропной функции сердца при гипотиреозе имеют обратимый характер, о чём свидетельствует нормализация показателей вегетативного

баланса после заместительной терапии тироксином. Наиболее чувствительными показателями вегетативной перестройки при экспериментальном гипотиреозе являются вегетативный показатель ритма и индекс напряжения, изменения которых наступают в раннем периоде гипотиреоза и наиболее полно характеризуют холинергически-адренергические взаимоотношения. Частота сердечных сокращений как интегральный показатель вегетативного баланса формируется при гипотиреозе в условиях напряжения антагонистических адренергических механизмов, свидетельством чего является усиление отрицательно-хронотропных эффектов электростимуляции блуждающего нерва на фоне блокады β -адренорецепторов. Более значительный прирост брадикардии у гипотиреоидных животных свидетельствует о том, что хотя при гипотиреозе в целом имеет место явное преобладание парасимпатических регуляторных влияний над симпатическими, все же на уровне постсинаптических мембран происходит одновременная мобилизация антагонистических адренергических механизмов. Повышение их активности является вторичным, компенсаторным приспособлением, направленным на ограничение парасимпатикотонии. Доминирование её при гипотиреозе сопровождается не угнетением, а, наоборот, активацией противоположно действующих адренергических процессов, но эта активация распространяется лишь на конечные звенья регуляции сердечного ритма и способна разве что ослабить, но не устранить вегетативный дисбаланс. При гипотиреозе возрастает роль холинэстеразы миокарда как контролирующего механизма, который ограничивает чрезмерные вагусные влияния путем усиления гидролиза медиатора. На фоне блокады холинэстеразы отрицательно-хронотропные эффекты раздражения блуждающего нерва у гипотиреоидных животных оказались более сильными, а феномен ускользания сердца из-под вагусного контроля был менее выражен. Интенсификация вагусных влияний на синоатриальный узел при гипотиреозе связана с накоплением ацетилхолина в холинергических окончаниях, иннервирующих миокард. Методом стимуляции синтеза ацетилхолина с помощью холина и метионина показано, что синтезирующая способность гипотиреоидного сердца превышает таковую в контроле, причем увеличение синтеза ацетилхолина происходит как вследствие ускорения захвата готового премедиатора из экстранейронального пространства, так и вследствие активации его синтеза в нейронах. Гипотиреоидное сердце приобретает склонность синтезировать и накапливать медиатор в чрезмерном количестве, причём стимуляция синтеза ацетилхолина в предсердиях проявляется сильнее, чем в желудочках. Следует подчеркнуть, что именно ацетилхолин предсердий, который находится преимущественно в холинергических нервных окончаниях, регулирует хронотропную функцию сердца и осуществляет адаптационные изменения частоты сердечных сокращений в зависимости от конкретных функциональных потребностей. Сделан вывод о том, что главным патогенетическим механизмом нарушения хронотропной функции сердца и развития синусовой брадикардии при гипотиреозе является

избыточный синтез ацетилхолина и увеличение его запасов в холинергических нервных окончаниях миокарда.

Ключевые слова: гипотиреоз, сердце, блуждающий нерв, ацетилхолин, холинэстераза, β -адренорецепторы.

SUMMARY

Charnosh S.M. Changes of the cholinergic regulation of cardiac rhythm in an experimental hypothyroidism in sexual nonmature rats and their pathophysiological analysis. – Manuscript.

The dissertation for obtaining a scientific degree of candidate of medical sciences on speciality 14.03.04 – Pathological physiology. The State Higher Educational Establishment “Ternopil State Medical University named after I. Ya. Horbachevsky” of Ukraine’s MPH. Ternopil, 2008.

Dissertation is dedicated to the study of features of the cholinergic regulation of chronotropic function of heart and mechanisms of sinus bradycardia development in an experimental hypothyroidism in sexual nonmature rats.

It was shown that the experimental hypothyroidism, regardless of the type of its model, is characterized by displacement of vegetative balance toward predominance of cholinergic component of regulation is present. The degree of parasympatheticotonia straight depends on the depth of the hypothyroid state. Violations of the vegetative regulation of heart in hypothyroidism have reversible character. Heart-rate frequency in hypothyroidism is formed with coexistent tension of antagonistic adrenergic mechanisms. The role of myocardial cholinesterase, which limits surplus vagal influences, grows. Strengthening of vagal impulsation in hypothyroidism is related to the accumulation of acetylcholine in nerval terminals. It was proved by stimulating acetylcholine synthesizing ability of hypothyroid heart is higher, than in control. A conclusion was made that the main pathogenetic mechanism of development of sinus bradycardia in hypothyroidism is a surplus synthesis of acetylcholine and increase of his supplies in myocardium.

Key words: hypothyroidism, heart, vagus, acetylcholine, cholinesterase, β -adrenoreceptors.