

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ТЕРНОПІЛЬСЬКА ДЕРЖАВНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ
ім. І.Я.ГОРБАЧЕВСЬКОГО**

САС ЛЕСЯ МИХАЙЛІВНА

УДК 616.441-008.61-039.38:612.171

**ЗМІНИ ХОЛІНЕРГІЧНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ СЕРЦЯ
ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ТИРОКСИНОВОМУ ТОКСИКОЗІ
ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ**

14.03.04 – патологічна фізіологія

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Тернопіль – 2004

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Тернопільській державній медичній академії
ім. І. Я.Горбачевського МОЗ України.

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор
Файфура Василь Васильович,
Тернопільська державна медична академія
ім. І. Я.Горбачевського МОЗ України,
завідувач кафедри патологічної фізіології.

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор Ткачук Світлана Сергіївна, Буковинська
державна медична академія, професор кафедри нормальної фізіології;
доктор медичних наук, Нещерет Олександр Павлович, Інститут ендокринології та обміну
речовин ім. В.П.Комісаренка АМН України, провідний науковий співробітник лабораторії
нейрогормональної регуляції кровообігу.

Провідна установа: Національний медичний університет ім. О.О.Богомольця МОЗ України, м.
Київ, кафедра патологічної фізіології.

Захист відбудеться “26” лютого 2004 р. о 14⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої
ради К 58. 601. 01 у Тернопільській державній медичній академії ім. І. Я.Горбачевського МОЗ
України (46001, м. Тернопіль, Майдан Волі, 1).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Тернопільської державної медичної
академії ім. І.Я.Горбачевського МОЗ України (46001, м. Тернопіль, вул. Руська, 12).

Автореферат розісланий “22” січня 2004 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради
доктор медичних наук, професор

Я.Я.Боднар

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Тиреоїдну патологію відносять до найсерйозніших медико-соціальних проблем України. Захворювання щитовидної залози складають 44 % усіх ендокринних захворювань і за розповсюдженістю посідають перше місце, випереджуючи цукровий діабет (Ю.І.Караченцев, 2001).

Останнім часом частота захворювань щитовидної залози в Україні значно зросла. Можна виділити кілька причин, які цьому сприяли. По-перше, цій проблемі стали приділяти менше уваги. Звузилася мережа ендокринологічних диспансерів, зменшилося виробництво йодованої солі, припинився моніторинг зобної ендемії (В.І.Боцюрко, 2001; В.А.Олійник, 2001). Але найбільший спалах тиреоїдної патології стався після аварії на Чорнобильській АЕС (Е.Ф.Лушников, 1997; О.М.Очередько, О.Г.Процек, 2000). Ще одна причина, на яку звернули увагу останнім часом, – це мультифакторне техногенне і хімічне навантаження на навколишнє середовище, характерне для великих міст і промислових центрів (О.Ф.Безруков і співавт., 2001; В.И.Агарков и соавт., 2002). Черговою проблемою практичної медицини став йодіндукований тиреотоксикоз як наслідок передозування йодвмісних препаратів (Г.А.Герасимов, 2001; Т.Shiga et al., 2001; Е.Martino et al., 2001).

Актуальність теми. У клініці захворювань, що супроводжуються тиреотоксикозом (дифузний токсичний зоб, багатовузловий токсичний зоб, токсична аденома) провідну симптоматику складають розлади серцевої діяльності у вигляді аритмій. Постійним симптомом є синусова тахікардія, рідше зустрічаються фібриляція передсердь, екстрасистолія, пароксизмальна тахікардія, блокади. Важливого значення в патогенезі тиреогенних аритмій надають порушенням обміну катехоламінів і підвищенню чутливості міокарда до них, що знайшло практичний вихід у застосуванні адреноблокаторів для лікування й передопераційної підготовки хворих на тиреотоксикоз (В.А.Одиноква, С.Р.Мравян., 1991; В.Ю.Окнин и соавт., 1994; J.S.Schilling., 1997; В.А.Kolawole, М.О.Balogun., 2001; С.Ю.Марцевич., 2002.). Проте точка зору про виключно симпатичний генез серцевих симптомів тиреотоксикозу не знайшла повного підтвердження (J.Gajek et al., 2000; Е.Tielens et al., 2002). Зараз доведено, що парасимпатична іннервація відіграє провідну роль у формуванні синусового ритму, в тому числі при гормональній перебудові (Ф.З.Меерсон, В.И. Кузнецов., 1990; Н.Н. Алипов., 1993). Логічно припустити, що однією з причин синусової тахікардії може стати пригнічення холінергічних впливів на серце в умовах тиреотоксикозу. З'ясування цього питання може мати не тільки теоретичне значення, але й стати основою для розробки методів лікування та

передопераційної підготовки хворих з тиреотоксикозом шляхом активації холінергічних процесів за допомогою холіноміметиків.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Тема дисертації затверджена вченою радою Тернопільської державної медичної академії ім. І.Я.Горбачевського 13 лютого 2001 року (протокол № 9). Дисертаційна робота є фрагментом комплексної теми “Клініко-патогенетичні та морфофункціональні особливості ішемічної хвороби серця при супутньому хронічному бронхіті, цукровому діабеті, експериментальному гіпертиреозі, гастродуоденальних виразках та їх диференційована терапія” (номер державної реєстрації 0103U001017). Дисертант – співвиконавець даної теми. Тема дисертації затверджена Проблемною комісією “Патологічна фізіологія та імунологія” 25 квітня 2002 року (протокол № 17).

Мета дослідження. З'ясувати особливості обміну ацетилхоліну в серці, а також зміни чутливості міокарда до холінергічних впливів при експериментальному гіпертиреозі, розробити й апробувати в експерименті методи фармакологічної корекції порушень холінергічної регуляції серця за цих умов.

Задачі дослідження. Для досягнення поставленої мети було заплановано розв'язати такі завдання:

1. Встановити, як змінюється вміст ацетилхоліну в передсердях і шлуночках серця в динаміці розвитку експериментального гіпертиреозу.
2. Визначити інтенсивність синтезу ацетилхоліну – активність холінацетилтрансферази та інтенсивність його ферментативного гідролізу – активність холінестерази в передсердях і шлуночках серця щурів з експериментальним гіпертиреозом.
3. Співставити ефективність негативно-хронотропних впливів ендogenous та екзогенного ацетилхоліну на серце контрольних і гіпертиреоїдних тварин.
4. Визначити вміст магнію в передсердях і шлуночках серця контрольних щурів і на різних етапах тироксिनного токсикозу.
5. Оцінити зрушення співвідносної активності симпатичного та парасимпатичного відділів вегетативної нервової системи в процесі двотижневої гіпертиреоїдизації та після відміни тироксину.
6. Розробити методи фармакологічної корекції порушень холінергічної регуляції серця при гіпертиреозі й здійснити їх експериментальну апробацію.

Об'єкт дослідження – експериментальний гіпертиреоз.

Предмет дослідження – обмін ацетилхоліну в міокарді й чутливість його до холінергічних впливів при експериментальному тироксिनному гіпертиреозі.

Методи дослідження – з метою реалізації задач дослідження були використані такі методи: біологічні – для визначення вмісту ацетилхоліну і активності холінацетилтрансфери; фотоелектроколориметричні – для визначення активності холінестерази й вмісту магнію в міокарді; електрофізіологічні (електрокардіографія, електростимуляція блукаючого нерва) – для визначення чутливості міокарда до холінергічних впливів; математичні – для оцінки співвідношення між активністю симпатичного й парасимпатичного відділів вегетативної нервової системи.

Наукова новизна одержаних результатів. Отримано нові дані про взаємовідносини між симпатичним і парасимпатичним відділами вегетативної нервової системи за умов гіпертиреозу, а саме – з'ясовано, що з поглибленням гіпертиреозу наростає переважання адренергічних впливів над холінергічними за рахунок протилежних змін активності обидвох відділів вегетативної нервової системи, але переважно внаслідок ослаблення парасимпатичного відділу. Встановлено, що при гіпертиреозі відбувається зниження ефективності холінергічних регуляторних впливів на серце через блукаючий нерв. Це зрушення відіграє провідну роль у формуванні синусової тахікардії – головного кардіального прояву тиреотоксикозу. Вперше доведено, що причиною ослаблення вагусних впливів на серце при гіпертиреозі є зменшення діючої кількості медіатора, яка досягає холінорецепторів міокарда, при незначному зниженні активності синтезуючого ферменту холінацетилтрансфери. Вперше показано, що зменшення вмісту ацетилхоліну в тиретоксичному серці поєднується зі зменшенням вмісту магнію, що поглиблює енергетичну недостатність і обмежує синтез медіатора. Вперше обгрунтовано в умовах експерименту доцільність застосування фармакологічних середників, здатних стимулювати синтез ацетилхоліну в серці (холіну, метіоніну), з метою корекції холінергічних порушень при гіпертиреозі.

Практичне значення одержаних результатів. Результати проведених досліджень свідчать про те, що зменшення вмісту ацетилхоліну в міокарді й внаслідок цього ослаблення вагусних впливів на серце є важливим фактором формування синусової аритмії при тиреотоксикозі. В експерименті доведено принципову можливість корекції біосинтезу ацетилхоліну в серці здорових і гіпертиреоїдних тварин за допомогою премедіатора холіну, а також метіоніну – донатора метильних груп для ендогенного синтезу холіну. Результати досліджень обгрунтовують доцільність клінічної апробації медикаментозних препаратів, здатних підвищити рівень ацетилхоліну в серці, для лікування й передопераційної підготовки хворих на дифузний токсичний зоб, перш за все, для усунення синусової тахікардії. Найперспективнішим видається застосування премедіатора холіну, який при

введенні в організм навіть у великих дозах не дає небажаних побічних ефектів. Матеріали дисертації можуть бути використані в навчальному процесі на кафедрах патологічної фізіології, ендокринології, внутрішніх хвороб, хірургії, а також у роботі профільних наукових лабораторій. Результати досліджень впроваджено в навчальний процес у Буковинській державній медичній академії, Українській медичній стоматологічній академії, Кримському державному медичному університеті ім. С.І.Георгієвського, Луганському державному медичному університеті, Харківському державному медичному університеті. За матеріалами досліджень оформлено заявку на винахід “Спосіб підвищення чутливості ізолюваного нативного м’яза до ацетилхоліну”.

Особистий внесок здобувача. Дисертант здійснив літературний та патентний пошуки за темою дисертації, результати їх узагальнив в огляді літератури; опанував методики, необхідні для реалізації завдань дисертаційного дослідження, самостійно виконав усі експерименти на тваринах; провів статистичну обробку й науковий аналіз отриманих даних, сформулював головні положення та висновки дисертації.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації оприлюднено на конференції “Історія та сучасні досягнення фізіології в Україні”, присвяченій 160-річчю Національного медичного університету (Київ, 2001), VI і VII Міжнародних конгресах студентів і молодих учених (Тернопіль, 2002, 2003), Пленумі наукового товариства патофізіологів України (Одеса, 2002), II Республіканській науково-практичній конференції студентів та молодих вчених “Сучасні проблеми клінічної та теоретичної медицини” (Суми, 2003), 77-й підсумковій науковій конференції студентів і молодих вчених Буковинської державної медичної академії (Чернівці, 2003). Дисертація пройшла апробацію 23 червня 2003 року на спільному засіданні кафедр патологічної фізіології, нормальної фізіології, фармакології з клінічною фармакологією, медичної хімії, гістології та ембріології, загальної гігієни та екології, факультетської терапії, факультетської хірургії з курсом дитячої хірургії, шпитальної хірургії з курсом урології та реаніматології, хірургії ФПО, патологічної анатомії, медицини катастроф та військової медицини Тернопільської державної медичної академії ім. І.Я.Горбачевського.

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 11 наукових праць, з них 5 – у фахових виданнях, 6 – у матеріалах конгресів, конференцій і пленумів.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація складається з вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методик дослідження, 4 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, списку використаних джерел. Робота викладена на 132 сторінках комп’ютерного тексту, ілюстрована 22 таблицями, 13 рисунками,

п'ятьма додатками. Бібліографічний опис займає 30 сторінок і включає 284 літературних джерела, з яких 142 надруковані кирилицею й 138 – латиницею.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали і методи дослідження. Експериментальні дослідження виконано на 489 білих щурах-самцях лінії Вістар. Гіпертиреоз у щурів відтворювали шляхом годування тварин І-тироксином (“Фармак”, Україна) в дозі 500 мкг/кг маси тіла щодобово протягом 14-15 діб. Показниками глибини тироксинового токсикозу служили маса тіла, ректальна температура, поглинання кисню й частота серцевих скорочень.

З метою кількісної оцінки взаємовідносин між холінергічними й адренергічними регуляторними впливами на серцеву діяльність було використано метод варіаційної кардіоінтервалометрії. Принцип методу й способи математичного аналізу ритму викладено в монографії Р.М.Баевского и соавт. (1984). Електрокардіограму реєстрували на електрокардіографі ЕКІК-01 до годування І-тироксином, а також на 3, 6, 9, 12, 15-у доби гіпертиреозу. Для аналізу брали 100 послідовних інтервалів R-R і визначали такі параметри: М – середнє значення тривалості інтервалів R-R за досліджуваній період часу (в мілісекундах); ΔX – величину варіаційного розмаху тривалості інтервалів R-R, тобто різницю між їх максимальним і мінімальним значеннями (у мілісекундах); M_0 – моду, значення інтервалу R-R, яке найчастіше зустрічається протягом досліджуваного часового періоду (у мілісекундах); AM_0 – амплітуду моди, відносну кількість інтервалів R-R, які визначають моду (у відсотках).

На підставі значень ΔX , M_0 і AM_0 підраховували наступні показники, які найчастіше використовуються для оцінки холінергічно-адренергічного балансу в клінічній і експериментальній медицині (Г.В.Рябыкина, А.В.Соболев, 1998):

- а) показник вегетативного балансу за формулою ПВБ = $AM_0/\Delta X$;
- б) вегетативний показник ритму за формулою ВПР = $1/(M_0 \cdot \Delta X)$;
- в) показник адекватності процесів регуляції за формулою ПАПР = AM_0/M_0 ;
- г) індекс напруження регуляторних систем за формулою ІН = $AM_0/(2\Delta X \cdot M_0)$.

Дослідження негативно-хронотропних реакцій серця у відповідь на ендogenous ацетилхоліну (АХ) проводили шляхом електричної стимуляції правого блукаючого нерва за допомогою електростимулятора ЭСЛ-2: напруга – 5 і 10 В, частота – 50 Гц, тривалість стимулу – 1 мс, тривалість подразнення – 1 хв. Величину негативно-хронотропних реакцій враховували в динаміці в межах кожного 10-секундного інтервалу часу від початку подразнення.

Екзогенний АХ вводили в зовнішню яремну вену в напрямку до серця. Показниками величини негативно-хронотропних ефектів АХ були їх інтенсивність і тривалість. Інтенсивність реакцій визначали як відношення максимального за тривалістю інтервалу R-R під час реакції до вихідного значення R-R ($R-R_{\text{макс}}/R-R_{\text{вих}}$). Тривалість реакцій визначали в секундах.

Вміст АХ визначали окремо в міокарді передсердь і шлуночків за допомогою біологічного методу J.Vlk a. S.Tušek (1961). Тканину зважували, подрібнювали в розчині Рінгер-НСІ-езерину, кип'ятили 5 хв, охолоджували й витримували 2 год при кімнатній температурі. Екстракти центрифугували протягом 20 хв при 1500 об/хв. Після цього проводили тестування екстрактів на прямому м'язі живота жаби й порівнювали з реакціями препарату на стандартні дози АХ. Концентрацію АХ в тканинах визначали шляхом побудови графіка й розраховували на 1 кг свіжої тканини передсердь чи шлуночків.

Активність холінацетилтрансферази (ХАТФ) визначали за методом S.Tušek (1964). Тканину передсердь і шлуночків розтирали в охолодженому ацетоні, відфільтровану тканину висушували в барокамері насоса Комовського над P_2O_5 з парафіновими стружками. До висушених проб додавали фізрозчин-цистеїн, екстрагували в холодильнику 2 год, а після цього центрифугували. Супернатанти зберігали до наступного дня при температурі $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$. Готували інкубаційне середовище, яке містило всі інгредієнти, необхідні для синтезу АХ, і вносили в нього супернатанти. Суміш інкубували протягом 60 хв при температурі $38\text{ }^{\circ}\text{C}$ і постійно струшували, після чого кип'ятили 5 хв. Екстракти тестували на прямому м'язі живота жаби. Кількість синтезованого АХ розраховували на 1 кг ацетонового порошку передсердь чи шлуночків.

Для визначення інтенсивності ферментативного гідролізу АХ в міокарді зважену тканину передсердь і шлуночків подрібнювали з фосфатним буфером. Гомогенати екстрагували при кімнатній температурі протягом 1 год і центрифугували. Активність загальної холінестерази (ХЕ) визначали на фотоелектроколориметрі за методикою Д.Флейшнера і Е.Поупе в модифікації Н.Н.Пушкіної і Н.В.Климкіної (1963). Принцип методу полягає в тому, що при взаємодії АХ з лужним розчином гідроксиламінхлориду утворюється ацетилгідроксамова кислота, яка в кислому розчині дає з хлорним залізом кольорову реакцію. Інтенсивність забарвлення залежить від концентрації АХ.

Вміст магнію в міокарді визначали за стандартною методикою визначення цього іона з використанням набору реактивів фірми "Lachema" (Чехія). Принцип методу полягає в тому, що розчин 1-(2-оксіязо)-2-нафтол-3-(2,4-диметил)-карбоксаніліду (магону) утворює з магнієм у лужному середовищі забарвлений комплекс, який визначається фотометрично.

Усі результати дослідження були піддані математичній обробці з використанням основних статистичних величин (середнього арифметичного, стандартної помилки середнього арифметичного, критерію Стьюдента, показника достовірності P).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Як показали отримані нами дані, за умов гіперфункції щитовидної залози має місце зрушення нормального співвідношення між інтенсивністю симпатичних і парасимпатичних регуляторних впливів на серце, про що свідчать зміни показників математичного аналізу серцевого ритму (табл.1).

Частота серцевих скорочень до 15-ї доби гіпертиреозидизації зросла на 28,6 % ($P < 0,001$). Найбільший приріст частоти спостерігався протягом перших трьох діб. Відповідно до почашення ритму зменшувалася тривалість інтервалу R-R (на 21,3 %, $P < 0,001$). Варіаційний розмах, який відображає ефективність вагусної імпульсації, з поглибленням стану гіпертиреозу неухильно звужувався. Вже протягом перших трьох діб він зменшився в середньому на 12,7 % ($P > 0,05$), а на 12-15-у доби гіпертиреозидизації – майже вдвоє ($P < 0,001$), що говорить про обмеження пристосовного резерву тиреотоксичного серця. Поряд із звуженням ΔX зменшилась величина моди (M_o), що свідчить про посилення адренергічних впливів на серце. Помітно, що до 12-ї доби гіпертиреозидизації, коли зміни цих двох показників досягли максимальних значень, ступінь зменшення ΔX (42,7 %, $P < 0,001$) був набагато меншим, ніж M_o (23,8 %, $P < 0,001$). Звідси можна зробити висновок, що формування симпатикотонії у гіпертиреозидних тварин відбувається внаслідок протилежних зрушень активності обидвох відділів вегетативної нервової системи, проте вирішальне значення має пригнічення вагусних впливів. Про переважання симпатичного тону свідчило різке збільшення ПVB до 12-ї доби гіпертиреозидизації. ВПР виявився ще більш чутливим критерієм оцінки і достовірно збільшився уже протягом перших трьох діб. Максимальне його зростання, як і ПVB, спостерігалось між 9-12-ю добами експерименту. Збільшення цього показника

Таблиця 1

Результати математичного аналізу серцевого ритму щурів
з тироксиновим токсикозом ($M \pm m$)

Етап досліджу	ΔX , мс	M_o , мс	$A M_o$, %	ПVB	ВПР
До годування тироксином	11,0 \pm 0,5	127,4 \pm 1,8	35,7 \pm 2,3	3,27 \pm 0,18	0,013 \pm 0,001

Час від початку гіпертиреозидизації: 3 доби	9,6±0,5 P ₁ >0,05	110,4±2,6 P ₁ <0,001	39,4±1,8 P ₁ >0,1	3,95±0,31 P ₁ >0,05	0,018±0,002 P ₁ <0,02
6 діб	9,4±0,5 P ₁ <0,05P ₂ >0,5	103,2±2,0 P ₁ <0,001 P ₂ <0,05	40,1±2,1 P ₁ >0,1 P ₂ >0,5	4,42±0,37 P ₁ <0,02 P ₂ >0,25	0,022±0,002 P ₁ <0,001 P ₂ >0,1
9 діб	8,6±0,8 P ₁ <0,02 P ₂ >0,5	101,6±1,8 P ₁ <0,001 P ₂ >0,05	40,0±2,1 P ₁ >0,1 P ₂ >0,5	4,94±0,55 P ₁ <0,01 P ₂ >0,25	0,026±0,003 P ₁ <0,001 P ₂ >0,1
12 діб	6,3±0,3 P ₁ <0,001 P ₂ <0,05	97,0±1,7 P ₁ <0,001 P ₂ >0,05	41,6±1,8 P ₁ >0,05 P ₂ >0,5	6,70±0,42 P ₁ <0,001 P ₂ <0,05	0,034±0,002 P ₁ <0,001 P ₂ <0,02
15 діб	6,3±0,5 P ₁ <0,001	98,1±2,2 P ₁ <0,01 P ₂ >0,5	42,3±3,5 P ₁ >0,1 P ₂ >0,5	7,52±1,19 P ₁ <0,001 P ₂ >0,25	0,038±0,006 P ₁ <0,001 P ₂ >0,25
Примітки: 1. P ₁ – достовірність різниці порівняно з показниками до годування тироксином. 2. P ₂ – достовірність різниці порівняно з попереднім етапом.					

також підкреслює переважне значення ослаблення холінергічних впливів у виникненні вегетативного дизбалансу. За цих умов все більше зростає роль центрального контура регуляції через симпатичні нерви. Свідченням цього є зменшення показника Мо і збільшення АМо. Ця закономірність проявлялася у вигляді зростання ІН, який до 15-ї доби гіпертиреозидизації збільшився майже втричі. Надмірність адренергічних впливів знайшла також чітке відображення у збільшенні ПАПР. Ступінь збільшення ПАПР виявився у два рази меншим, ніж ступінь збільшення ВПР. Це ще раз підкреслює справедливість нашого твердження, що гальмування холінергічних впливів має більше значення у виникненні серцевих порушень гіпертиреозу, ніж активація адренергічних.

Після відміни тироксину зміни показників серцевого ритму носили протилежний характер, але відбувалися повільніше, ніж при насиченні організму тварин тироксином. Якщо під час годування гормоном найпомітніші зміни більшості показників відбувалися в перші три доби експерименту, то на 3-тю добу після відміни препарату зміни жодного показника не були достовірними, порівняно з 15-добовим гіпертиреозом. Таким чином,

період між 12-ю добою гіпертиреоїдизації і третьою добою після відміни тироксину являє собою період стабільного гіпертиреозу.

Достовірні зміни показників відбулися між третьою і шостою добами після відміни гормону. Частота серцевих скорочень і тривалість інтервалу R-R через два тижні після відміни препарату практично повернулися до вихідного значення. Найістотніший приріст варіаційного розмаху також спостерігався між третьою і шостою добами після відміни тироксину. До 12-ї доби він практично досяг вихідного рівня. Розширення варіаційного розмаху свідчить про відновлення вагусних адаптаційних впливів на серце в умовах зменшення тироксинового токсикозу. Досить повільно змінювався показник M_o . Суттєвий приріст його спостерігався між шостою й дев'ятою добами й до кінця експерименту вихідного значення не досяг ($P < 0,02$). Таким чином, швидкість нормалізації адренергічних механізмів за нашими даними значно відставала від швидкості відновлення механізмів вагусного контролю. $A M_o$ змінювалася плавно й до 15-ї доби відміни тироксину цей показник став рівним вихідній величині ($P > 0,5$). Отже, відновлення серцевого ритму після відміни тироксину відбувалося в першу чергу внаслідок підсилення холінергічних процесів. Про поступову втрату симпатикотонії й підсилення вагусної регуляції за цих умов свідчить зменшення ПВБ, найсуттєвіші зміни якого відмічались між третьою і шостою добами експерименту, а на 15-ту добу цей показник досяг вихідного рівня ($P > 0,5$). Зменшення ВПР відмічалось вже з перших діб після відміни тироксину, а до 12-ї доби цей показник відрізнявся від вихідної величини лише на 2,7%. ІН достовірно зменшувався, починаючи з 6-ї доби після відміни гормону. На 12-ту добу він досяг вихідного значення ($P > 0,25$). Про обмеження симпатичних впливів на серце свідчить також зниження ПАПР, який на 15-ту добу повністю нормалізувався ($P > 0,25$). Отже, аналіз змін показників після відміни тироксину показав, що нормалізація вегетативного дисбалансу відбувається в 15-ти добовий термін і стається насамперед внаслідок підсилення холінергічних процесів.

На підставі результатів дослідів з подразненням блукаючого нерва можна скласти уявлення про запаси медіатора в синапсах холінергічних терміналей, які контактують з кардіоміоцитами синоатріального вузла. Електрична стимуляція нерва призвела до вираженої брадикардії (рис.1).

Особливо різкі зміни відбулися на початку реакції. На першому 10-секундному відрізку часу максимальна тривалість інтервалу R-R при подразненні струмом напругою 5 В збільшилась в середньому в $(10,6 \pm 1,82)$ разів, а при напрузі 10 В – у $(16,0 \pm 2,84)$ разів. До кінця 60-секундного подразнення реакції поступово послаблювалися, інтенсивність

брадикардії зменшувалася. В цілому динаміку реакції в контрольних тварин можна представити у вигляді трьох фаз:

1. Різко виражена брадикардія впродовж перших 10 с подразнення.
2. Раптове зменшення інтенсивності брадикардії протягом наступних 10 с

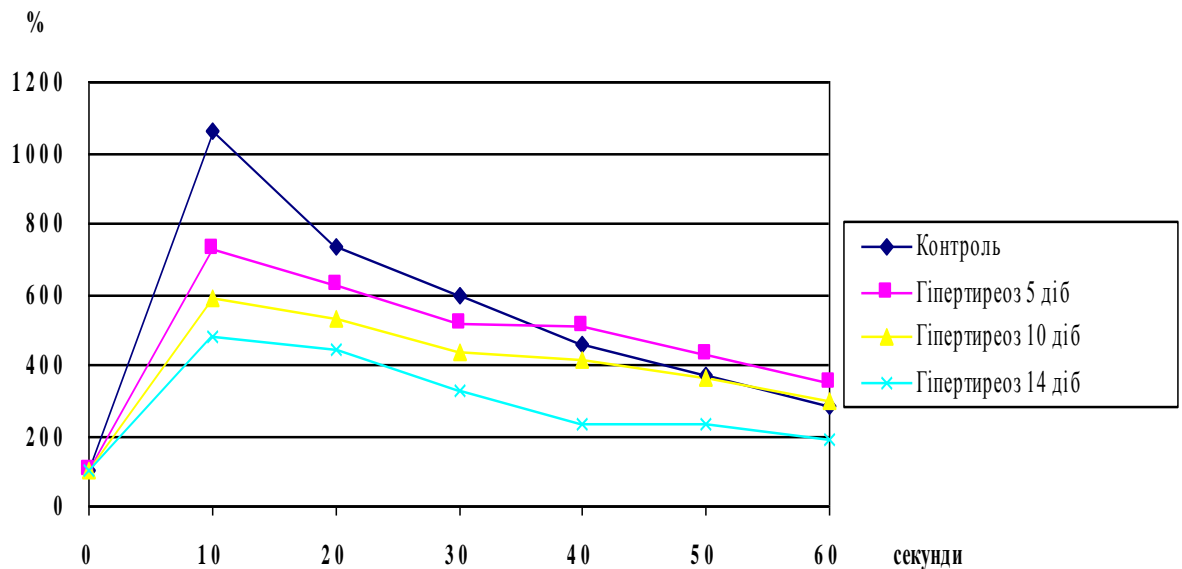


Рис. 4.2. Негативно-хронотропні реакції серця гіпертиреодних тварин на подразнення блукаючого нерва струмом напругою 5 В (за 100 % взято значення до стимуляції блукаючого нерва).

подразнення.

3. Поступове й рівномірне зменшення інтенсивності брадикардії на 30-60 с подразнення.

У щурів з тироксиновим токсикозом характер брадикардії у відповідь на електростимуляцію нерва мав характерні особливості:

а) протягом перших 10 с подразнення інтенсивність брадикардії була значно меншою, ніж у контрольних тварин (при подразненні струмом напругою 5 В – у 2,22 раза, при подразненні струмом 10 В – у 3,02 раза);

б) не спостерігалось раптового зменшення інтенсивності брадикардії протягом подальшого подразнення нерва;

в) у тварин з 14-добовим тироксиновим токсикозом на останньому 10-секундному проміжку часу інтенсивність брадикардії була значно нижчою, ніж у контролі (при напрузі подразнюючого струму 5 В – в 1,48 раза, при напрузі 10 В – в 1,69 раза).

Отже, в цілому при експериментальному гіпертиреозі спостерігалось зниження негативно-хронотропних реакцій серця на інтенсивну вагусну стимуляцію, причому це зменшення посилювалося з поглибленням стану гіпертиреозу.

Ефективність вагусної імпульсації залежить і від чутливості холінорецепторів до парасимпатичного медіатора. Внутрішньовенне введення АХ викликало брадикардію, причому в гіпертиреоїдних тварин ступінь порідшання ритму був більш вираженим, ніж у контрольних тварин (рис.2).

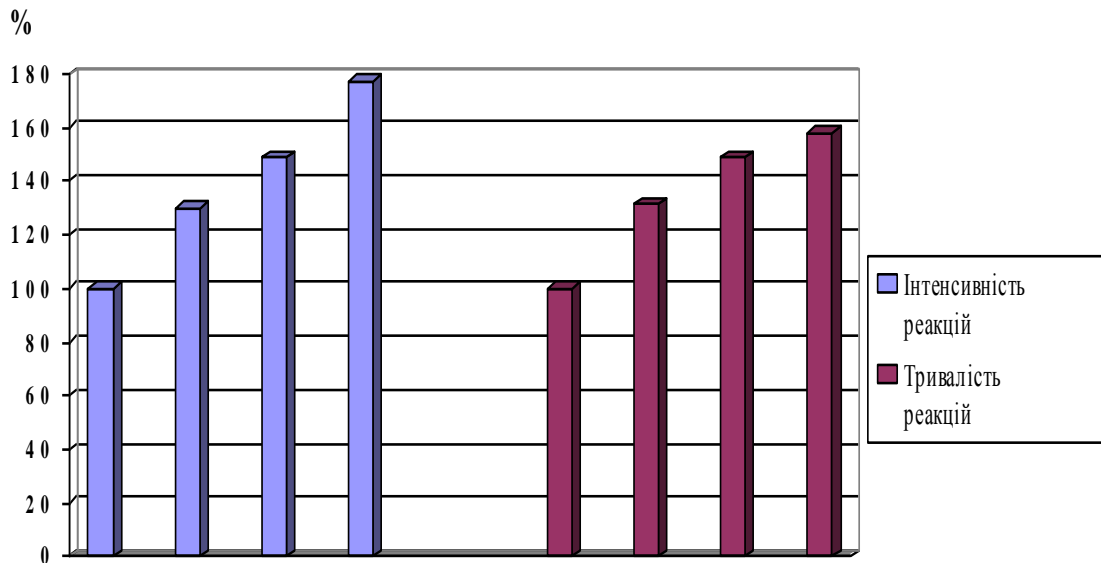


Рис. 2. Інтенсивність і тривалість негативно-хронотропних ефектів ацетилхоліну на серце контрольних і гіпертиреоїдних щурів (за 100 % взято значення показників у контрольних тварин).

На 14-ту добу гіпертиреозидизації інтенсивність брадикардії зросла в порівнянні з контролем на 77,3 % ($P < 0,02$), а тривалість – на 58,0 % ($P < 0,05$). Цей результат можна розцінювати як підвищення реактивності холінорецепторів кардіоміоцитів провідної системи, що має пристосовне значення в умовах зниженого вмісту АХ.

Найбільш вірогідною причиною пригнічення ефективності регуляторних вагусних впливів на серце в умовах гіпертиреозу є порушення функціонування холінергічних структур серця на рівні синапсів між нервовими терміналами й кардіоміоцитами провідної системи. З метою вивчення особливостей передачі нервових імпульсів було досліджено вміст, синтез та гідроліз АХ в передсердях і шлуночках серця контрольних і гіпертиреоїдних тварин (табл.2). Вміст АХ в передсердях контрольних тварин коливався в межах 5,96-50,64 мкмоль/кг тканини, а в шлуночках – 2,75-11,28 мкмоль/кг. Тобто, вміст його в передсердях

виявився в середньому в 4,2 рази вищим, ніж у шлуночках, що відповідає неоднаковій функціональній активності цих відділів серця.

У щурів з тироксиновим токсикозом спостерігалось зменшення вмісту АХ в міокарді. Причому це зменшення найбільш інтенсивним було між п'ятою й 10-ю добами експерименту й торкалося в більшій мірі передсердь. Зменшення вмісту медіатора призводить до обмеження регуляторних впливів блукаючих нервів і сприяє виникненню серцевих аритмій.

З метою вивчення причини зменшення вмісту медіатора було досліджено активність синтезуючого ферменту – ХАТФ і активність гідролізуючого ферменту – ХЕ. У контрольних тварин активність ХАТФ передсердь

Таблиця 2

Зміни обміну ацетилхоліну в міокарді щурів при тироксиновому токсикозі ($M \pm m$)

Серія дослідів	Вміст АХ, мкмоль/кг		Активність ХАТФ, ммоль/(кг·год)		Активність ХЕ, ммоль/(кг·год)	
	Передсердя	Шлуночки	Передсердя	Шлуночки	Передсердя	Шлуночки
Контроль	29,16± 3,41 (11)	7,40± 0,84 (10)	3,09± 0,67 (8)	1,75± 0,62 (8)	139,6± 3,5 (10)	93,3± 4,9 (10)
Тироксиновий токсикоз: 5 діб	31,08± 3,43 (10)	7,15± 0,92 (10)	3,91± 0,41 (10)	1,07± 0,39 (10)	130,8± 2,9 (10)	92,5± 4,9 (10)
10 діб	7,34± 2,26*** (10)	2,98± 1,04** (10)	2,94± 0,45 (8)	0,96± 0,23 (9)	89,7± 3,7*** (10)	57,5± 4,4*** (10)
14 діб	10,90± 1,90*** (10)	2,15± 1,66*** (10)	2,63± 0,31 (10)	0,92± 0,24 (10)	77,3± 3,1*** (10)	47,8± 3,6*** (10)
Примітка. ** - $P < 0,01$; *** - $P < 0,001$; в дужках – кількість дослідів.						

перевищувала активність шлуночків. На 5-ту добу гіпертиреозидизації в передсердях спостерігалось збільшення активності цього ферменту, паралельне збільшенню вмісту АХ. В цілому ж у тварин з тироксиновим токсикозом спостерігалось деяке, статистично недостовірне зменшення активності ферменту, що ми не схильні розглядати як основний лімітуючий фактор синтезу АХ. Розподіл активності ХЕ в серці здорових тварин в цілому відповідав розподілу АХ і ХАТФ. У тварин з тироксиновим токсикозом спостерігалось гальмування активності ферменту як у передсердях, так і в шлуночках. Це гальмування являє собою пристосовну реакцію, спрямовану на збереження АХ в нервових терміналях і економне витрачання викинутих у синаптичну щілину квантів медіатора.

Пряме відношення до холінергічної передачі імпульсів мають іони магнію. У контрольних тварин вміст цього іону в передсердях переважав вміст у шлуночках (табл.3).

З наростанням глибини тироксинового токсикозу вміст магнію поступово зменшувався в обидвох відділах серця, що особливо помітним було між п'ятою і 10-ю добами експерименту ($P < 0,001$). На 14-ту добу гіпертиреозидизації вміст магнію в передсердях зменшився на 23,3 %, а в шлуночках – на 18,3 %. Головний наслідок магнієвої недостатності при гіпертиреозі – поглиблення енергетичного дефіциту, оскільки за даних умов роз'єднувальний вплив тиреоїдних гормонів на процеси окислення й фосфорилування проявлятиметься сильніше. Крім того, при недостатності іонів магнію страждає синтез АХ.

Таблиця 3

Зміни вмісту магнію в міокарді щурів з тироксиновим токсикозом ($M \pm m$)

Серія дослідів	Вміст магнію, ммоль/кг	
	Передсердя	Шлуночки
Контроль	6,87±0,19 (20)	2,63±0,01 (20)
Тироксиновий токсикоз: 5 діб	6,76±0,12 (15) $P_1 > 0,5$	2,53±0,01 (17) $P_1 > 0,1$
10 діб	5,34±0,20 (19) $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,001$	2,16±0,01 (18) $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,001$
14 діб	5,27±0,12 (14) $P_1 < 0,001$ $P_2 > 0,5$	2,15±0,10 (16) $P_1 < 0,001$ $P_2 > 0,5$

Примітки:

1. P_1 – достовірність різниці порівняно з контролем.
2. P_2 – достовірність різниці порівняно з попереднім етапом дослідження.
3. В дужках – кількість тварин у досліді.

З метою посилення холінергічної ланки вегетативного контролю в гіпертиреоїдних тварин було зроблено спробу стимулювати синтез АХ шляхом введення фармакологічних середників (табл. 4). Оскільки синтез АХ проявляє залежність від вмісту премедіатора холіну в позаклітинному просторі, ми зробили спробу стимулювати холінергічні процеси в серці шляхом створення штучного надлишку холіну.

У контрольних тварин внутрішньоочеревинне введення холіну в дозі 200 мг на 1 кг маси тіла викликало добре виражену брадикардію, яка досягала максимуму протягом перших 15 хв після ін'єкції й тривала не менше як 60 хв. Поява брадикардії свідчить про включення холіну в обмін медіатора. У гіпертиреоїдних тварин холін включався в синтез АХ повільніше, на що вказувала менш виражена брадикардія. Найімовірнішою причиною цього був дефіцит енергії, яка потрібна для синтезу самого медіатора й зворотного захоплення холіну в нервову терміналь. Враховуючи це, в наступних серіях дослідів ми вдалися до комплексного застосування холіну й аденозинтрифосфату (АТФ). АТФ вводили внутрішньоочеревинно в дозі 100 мкг/кг, холін – у попередній дозі. Виявилось, що в умовах кращого забезпечення організму енергією холін викликає більший негативно-

Таблиця 4

Вплив холіну й аденозинтрифосфату на частоту серцевого ритму у контрольних і гіпертиреоїдних щурів ($M \pm m$)

Серія дослідів	Частота серцевого ритму						
	до введення	через 5 хв	через 10 хв	через 15 хв	через 30 хв	через 45 хв	через 60 хв
Контроль: холін (n=10)	500±	420±	390±	390±	430±	450±	460±
	8	12****	12****	13****	10*	14*	6*
холін+АТФ (n=10)	480±	380±	310±	290±	330±	350±	360±
	10	15****	16****	21****	23****	22****	17****

Тироксиновий токсикоз: холін (n=9)	590± 6	550± 8****	560± 8**	560± 7**	570± 7	560± 7**	550± 8****
холін+АТФ (n=10)	570± 11	460± 20****	460± 18****	450± 17****	490± 18****	510± 16**	510± 17**
Примітка. * - P<0,05; ** - P<0,01; *** - P<0,002; **** - P<0,001; в дужках – кількість дослідів.							

хронотропний ефект, ніж без АТФ. У контрольних тварин через 15 хв після введення холіну частота ритму зменшилася на 22,0 % (P<0,001), а після введення холіну і АТФ на 39,6 % (P<0,001). У гіпертиреодних тварин брадикардія, що виникла після поєданого введення препаратів, також була більшою, ніж при введенні самого холіну, та все ж і в цьому випадку швидкість включення премедіатора в синтез АХ була нижчою, ніж у контролі.

Метою наступних дослідів було довести, що створення надлишку холіну призводить до синтезу додаткової кількості медіатора. Серце тварини для дослідження брали через 15 хв після введення холіну, на момент розвитку максимальної брадикардії. Вміст АХ збільшився в серці як контрольних, так і гіпертиреодних тварин. Але у тварин з тироксиновим токсикозом це збільшення не було таким істотним. Якщо у здорових тварин у передсердях зміна вмісту медіатора становила 115,7 %, а в шлуночках – 98,7 %, то в гіпертиреодних щурів ці показники відповідно становили 72,5 % (P<0,002) та 58,6 % (P>0,1). Досліди з атропіном доказали холінергічну природу ефектів холіну. Використання холіну з попереднім одноразовим введенням атропіну сульфату у дозі 100 мг/кг маси тіла викликало хоча й помітну, але менш виражену брадикардію, ніж при введенні самого холіну. У гіпертиреодних тварин таке поєднання препаратів практично не змінювало ритму. Тридобова атропінізація нівелювала ефекти холіну як у контрольних, так і в гіпертиреодних тварин.

З метою ініціювання синтезу АХ нами було використано також метіонін (табл. 5), який вводили per os в дозі 0,5 г/кг маси тіла протягом 7 діб.

Таблиця 5

Вплив метіоніну на частоту серцевих скорочень у контрольних і гіпертиреодних щурів

Серії дослідів	Частота скорочень за 1 хв серцевих
Контроль: до введення метіоніну (10)	540±6
після введення метіоніну протягом 7 діб (10)	540±7
Тироксиновий токсикоз:	
до введення тироксину (10)	530±5
після введення тироксину протягом 7 діб (10)	620±5
	$P_1 < 0,001$
після введення тироксину й метіоніну протягом 7 діб (9)	580±6
	$P_1 < 0,001$
	$P_2 < 0,001$
Примітки:	
1. P_1 – достовірність різниці в порівнянні з контролем.	
2. P_2 – достовірність різниці в порівнянні з попереднім етапом дослідження.	
3. В дужках – число дослідів.	

У контрольних тварин введення метіоніну не позначилося на ЧСС і викликало незначне ($P > 0,25$) збільшення вмісту медіатора в серці. У гіпертиреодних тварин відмічалось зменшення ЧСС ($P < 0,001$) і збільшення вмісту АХ в міокарді ($P < 0,001$). Отже, метіонін легко включається в синтез АХ за умов гіпертиреозу.

Таким чином, тироксиновий токсикоз супроводжується ослабленням холінергічної імпульсації, зниженням ефективності вагусних впливів на серце поряд зі зменшенням вмісту парасимпатичного медіатора АХ. Ці зміни ведуть до розвитку синусової тахікардії та інших серцевих порушень. За допомогою холіну, метіоніну й АТФ можна посилити синтез АХ в серці. Отримані дані можуть бути використані для розробки методів лікування й комплексної передопераційної підготовки хворих з синдромом тиреотоксикозу.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення наукової задачі, що полягає у з'ясуванні особливостей холінергічної регуляції серця, обміну ацетилхоліну в міокарді й патогенетичних механізмів синусової тахікардії при експериментальному тироксиновому токсикозі. Отримані дані свідчать про доцільність використання при гіпертиреозі з метою попередження серцевих аритмій фармакологічних засобів, здатних підвищити активність парасимпатичного відділу вегетативної нервової системи. Розроблено

й апробовано в експерименті методи корекції холінергічних процесів у серці тварин з тироксиновим токсикозом.

1. Стан гіпертиреозу характеризується перебудовою холінергічно-адренергічних взаємовідносин і зміщенням вегетативного балансу в бік симпатикотонії за рахунок одночасних різноспрямованих змін тонуусу симпатичного і парасимпатичного відділів вегетативної нервової системи. Провідне значення в перебудові вегетативної регуляції серця при гіпертиреозі має ослаблення холінергічної імпульсації і втрата блукаючим нервом домінуючої ролі у формуванні серцевого ритму. Обмеження холінергічних регуляторних впливів ми вважаємо головним патогенетичним механізмом розвитку синусової тахікардії при гіпертиреозі.

2. При тироксиновому токсикозі знижується ефективність негативно-хронотропних реакцій серця на електричну стимуляцію блукаючого нерва, що свідчить про зниження базового рівня ацетилхоліну в нервових терміналях, які формують синаптичні контакти з пейсмейкерними клітинами синоатріального вузла.

3. Затруднення реалізації регуляторних впливів блукаючого нерва на серцевий ритм в умовах гіпертиреозу супроводжується підвищенням чутливості М-холінорецепторів кардіоміоцитів провідної системи, що можна розцінювати як компенсаторну реакцію, спрямовану на забезпечення ефективного парасимпатичного контролю серця при обмеженні синтезу медіатора.

4. У тварин з експериментальним тироксиновим токсикозом, порівняно з контролем, зменшується вміст ацетилхоліну в міокарді, причому в передсердях відбуваються більш глибокі зміни, особливо на 10-ту добу гіпертиреозу (на 74,8 %, $P < 0,001$), ніж у шлуночках (на 40,3 %, $P < 0,01$). Нерівномірність зменшення ацетилхоліну в передсердях і шлуночках серця поглиблює функціональну неоднорідність провідної системи і сприяє появі аритмій.

5. При тироксиновому токсикозі зменшення вмісту ацетилхоліну в міокарді не супроводжується статистично значущим зниженням активності ключового ацетилхолінсинтезуючого ферменту холінацетилтрансферази (у передсердях – на 14,9 %, $P > 0,5$; у шлуночках – на 47,4 %, $P > 0,1$), тому ці зміни не можна розглядати як головний фактор обмеження синтезу ацетилхоліну в тиреотоксичному серці. Холінестеразна активність міокарда при гіпертиреозі знижується (у передсердях – на 44,6 %, $P < 0,001$; у шлуночках – на 48,8 %, $P < 0,001$), що має компенсаторний характер і сприяє збереженню запасів ацетилхоліну в синаптосомах.

6. Експериментальний тироксиновий токсикоз характеризується зменшенням вмісту магнію в міокарді передсердь (на 23,3 %, $P < 0,001$) і шлуночків (на 18,3 %, $P < 0,001$), що

поглиблює енергетичний дефіцит міокарда, зумовлений прямою дією надлишку тиреоїдних гормонів, і негативно позначається на синтезі ацетилхоліну й реалізації вагусних впливів на серце.

7. Холін при парентеральному введенні й метіонін при введенні per os стимулюють синтез ацетилхоліну в серці контрольних і гіпертиреоїдних тварин і підсилюють холінергічну ланку автономної регуляції серця, на що вказує збільшення вмісту медіатора в міокарді й зменшення частоти серцевого ритму. Проте, за умов тироксинового токсикозу ступінь включення холіну в синтез медіатора нижчий, ніж у контрольних тварин, особливо у передсердях.

8. Холін і метіонін можуть бути використані як фармакологічні засоби стимуляції синтезу ацетилхоліну в міокарді та як метод управління синусовим ритмом в експериментальних умовах, особливо в поєднанні з АТФ.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Сас Л.М. Зміни вмісту АХ в міокарді щурів з експериментальним тироксиновим токсикозом // Медична хімія. – 2002. – Т. 4, № 2. – С. 47-49.
2. Сас Л.М. Холінергічно-адренергічна регуляція серцевого ритму в динаміці розвитку тироксинового токсикозу // Вісник наукових досліджень. – 2002. – № 2. – С. 119-121.
3. Сас Л.М. Синтез та гідроліз АХ в міокарді щурів з тироксиновим токсикозом // Медична хімія. – 2002. – Т. 4, № 4. – С. 44-47.
4. Сас Л.М. Механізм негативно-хронотропної дії холіну у контрольних і гіпертиреоїдних щурів // Вісник наукових досліджень. – 2003. – № 2. – С. 104-106.
5. Сас Л.М. Файфура В.В. Активация холінергічних процесів у серці гіпертиреоїдних щурів за допомогою холіну і аденозинтрифосфату // Буковинський медичний вісник. – 2003. – Т. 7, № 1. – С. 201-204.
6. Сас Л.М. Взаємовідносини між холінергічною і адренергічною регуляцією серця при гіпертиреозі // Матеріали наукової конференції фізіологів України, присвяченої 160-річчю Національного медичного університету “Історія та сучасні досягнення фізіології в Україні”. – К., 2001. – С. 115-116.
7. Файфура В.В., Сас Л.М. Стимуляція синтезу АХ в серці за допомогою премедіатора холіну // Фізіологічний журнал (Пленум Наукового товариства патологіологів України). – 2002. – Т. 48, № 4. – С. 89-90.

8. Сас Л.М. Синтез, вміст та гідроліз АХ в серці щурів з тироксиновим токсикозом // Матеріали 6-го Міжнародного конгресу студентів і молодих учених. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2002. – С. 244.

9. Сас Л.М. Зміни чутливості серця до ендogenousого і екзогенного АХ при експериментальному гіпертиреозі // Матеріали 77-ої підсумкової наукової конференції студентів і молодих вчених. – Чернівці, 2003. – Вип. 4. – С. 71.

10. Сас Л.М. Роль дефіциту магнію в ослабленні холінергічного контролю серця при гіпертиреозі // Матеріали 7-го Міжнародного медичного конгресу студентів і молодих учених. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2003. – С. 210.

11. Сас Л.М. Стимуляція холінергічних процесів у серці гіпертиреозних щурів за допомогою метіоніну // Матеріали II республіканської науково-практичної конференції студентів і молодих вчених “Сучасні проблеми клінічної і теоретичної медицини”. – Суми, 2003. – С. 18-19.

АНОТАЦІЯ

Сас Л.М. Зміни холінергічної регуляції серця при експериментальному тироксиновому токсикозі та їх корекція. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.04-патологічна фізіологія. – Тернопільська державна медична академія імені І.Я.Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, 2004 р.

Дисертація присвячена вивченню особливостей змін холінергічних процесів у серці щурів з тироксиновим токсикозом та розробці методів їх експериментальної корекції.

У дисертації наведено теоретичне узагальнення проблеми, що торкається з'ясування співвідносної ролі холінергічного й адренергічного відділів вегетативної нервової системи у формуванні серцевого ритму при тироксиновому токсикозі, особливостей обміну АХ та вмісту магнію в міокарді гіпертиреозних щурів, змін чутливості серця до стимуляції блукаючих нервів в динаміці розвитку тироксинового токсикозу. У роботі наведено нове вирішення наукової задачі, яка полягає в розробці й обґрунтуванні принципів корекції серцевого ритму при тироксиновому токсикозі шляхом активації холінергічних впливів. Доведено, що в умовах гіпертиреозу відбувається перебудова вегетативної регуляції серця переважно за рахунок ослаблення вагусних впливів, що, на нашу думку, є головним патогенетичним механізмом розвитку синусової тахікардії. Обмеження регуляторних впливів з боку блукаючих нервів виникає внаслідок зниження рівня АХ в холінергічних терміналях. Зменшення вмісту магнію в міокарді при гіпертиреозі поглиблює енергетичний дефіцит тиреотоксичного серця. Результати апробації розроблених методів фармакологічної

корекції серцевого ритму за допомогою метіоніну й холіну можуть бути використані для розробки методів лікування хворих з гіпертиреозом.

Ключові слова: тироксиновий токсикоз, серце, вегетативна нервова система, АХ, блукаючі нерви, магній.

АННОТАЦИЯ

Сас Л.М. Изменения холинергической регуляции сердца при экспериментальном тироксиновом токсикозе и их коррекция. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.04-патологическая физиология. – Тернопольская государственная медицинская академия им. И.Я.Горбачевского МЗ Украины, Тернополь, 2004 г.

В диссертации приведено теоретическое обобщение патогенетических механизмов возникновения синусовой тахикардии в условиях экспериментального тироксинового токсикоза. Работа затрагивает вопросы холинергической регуляции сердца, обмена ацетилхолина и изменения содержания магния в миокарде, чувствительности сердца к вагусной стимуляции в условиях тироксинового токсикоза.. Приведено новое решение научной задачи, которая проявляется в разработке и обосновании принципов коррекции сердечного ритма у гипертиреоидных животных путем активизации холинергических влияний.

Исследование проведено на 489 белых крысах-самцах линии Вистар. Экспериментальный тироксиновый токсикоз вызывали путём скармливания 1-тироксина в дозе 500 мкг/кг массы тела в течение 14-15 дней. Изменения массы тела, ректальной температуры, частоты сердечных сокращений и поглощения кислорода служили показателями развития токсикоза.

В условиях гипертиреоза происходит сдвиг вегетативного баланса в сторону симпатикотонии за счет противоположных сдвигов активности обоих отделов вегетативной нервной системы. Однако основное значение в изменении вегетативной регуляции имеет ослабление холинергической импульсации, что является главным патогенетическим звеном синусовой тахикардии. Восстановление сердечного ритма после отмены тироксина возникает вследствие быстрой нормализации холинергических механизмов регуляции. Об этом свидетельствует более существенное изменение вариационного размаха по сравнению с изменением моды.

В динамике развития тироксинового токсикоза эффективность отрицательно-хронотропных реакций сердца на электрическую стимуляцию блуждающих нервов

снизилась. С углублением тиреотоксического состояния чувствительность сердца к стимуляции уменьшилась. Уменьшение эффективности вагусной импульсации сопровождалось повышением чувствительности холинорецепторов кардиомиоцитов проводящей системы сердца. В условиях гипертиреоза это явление имеет приспособительное значение, так как способствует сохранению холинергического контроля.

Распределение парасимпатического медиатора АХ в сердце контрольных животных неравномерное. В предсердиях его концентрация выше, чем в желудочках. С развитием тироксинового токсикоза отмечалось уменьшение содержания АХ в обоих отделах сердца, но в большей мере в предсердиях. Это неравномерное уменьшение углубляет функциональную неоднородность миокарда и способствует развитию аритмий. Некоторое увеличение содержания АХ в предсердиях на 5-е и 14-е сутки гипертиреоза свидетельствует о включении компенсаторных механизмов, способных поддержать уровень холинергического контроля. Уменьшение содержания парасимпатического медиатора ведет к ослаблению вагусной импульсации, что является важнейшим патогенетическим механизмом развития синусовой тахикардии при гипертиреозе.

Ослабление активности ХАТФ – фермента, синтезирующего АХ, в динамике развития гипертиреоза не было статистически достоверным. Поэтому изменение активности этого фермента не является основным фактором, уменьшающим содержание АХ.

У животных с тироксиновым токсикозом отмечалось угнетение активности АХ-разрушающего фермента – ХЭ. Это угнетение возрастало с углублением состояния гипертиреоза. Оно играет компенсаторную роль, поскольку способствует сохранению запасов АХ в пресинаптических терминалях и экономному его расходованию.

С нарастанием состояния гипертиреоза в миокарде животных наблюдалось уменьшение концентрации ионов магния. Главное последствие магниевой недостаточности – это углубление энергетического дефицита, поскольку разобщающее действие тиреоидных гормонов в этих условиях будет проявляться сильнее. Кроме того, уменьшение концентрации магния ведет к ослаблению синтеза АХ.

На основании результатов исследований были разработаны и апробированы в экспериментальных условиях методы фармакологической коррекции нарушений сердечного ритма при гипертиреозе. Активность холинергических процессов повышали путем стимуляции синтеза парасимпатического медиатора АХ. Внутривентрикулярное введение холина в дозе 200 мг на 1 кг массы тела приводило к урежению сердечного ритма и увеличению содержания АХ в миокарде крыс. Эти изменения в условиях гипертиреоза не были столь значительными, как в норме. Внутривентрикулярное введение АТФ в дозе 100 мкг/кг массы тела

вместе с холином усиливало его действие. Предупреждение эффектов холина предварительной атропинизацией животных доказывает холинергическую природу его действия.

Пероральное введение метионина гипертиреозным крысам привело к возникновению брадикардии и увеличению содержания ацетилхолина в миокарде. У контрольных животных этих изменений не возникало.

Результаты наших исследований могут быть использованы для разработки методов лечения и передоперационной подготовки больных с диффузным токсическим зобом путем воздействия на холинергическое звено вегетативной регуляции сердца.

Ключевые слова: тироксиновый токсикоз, вегетативная нервная система, сердце, ацетилхолин, блуждающие нервы, магний.

ANNOTATION

Sas L.M. The heart cholinergic regulation changes due to experimental thyrotoxicosis and correction . – Manuscript.

Dissertation for a Candidate's degree of Medical Science by speciality – 14.03.04-Pathological Physiology. – I.Ya.Horbachevsky State Medical Academy of Ukraine, Ternopol, 2004.

The dissertation is dedicated to a study of the heart cholinergic processes changes peculiarities in rats with experimental thyrotoxicosis and elaboration the methods of their correction.

The dissertation deals with a theoretical generalization of cholinergic and adrenergic division role of vegetative nervous system in the formation cardiac rhythm in experimental thyroxin toxicosis, the change of acetylcholine metabolism and magnesium contents in myocardium of rats with thyrotoxicosis. The work gives a new solution of the scientific task, consisting of the elaboration and pathogenetic substantiation of the cardiac rhythm principles correction by means of cholinergic influences activity. It is determined, that thyroxin toxicosis is characterized by reorganization of heart vegetative regulation by means of vagus impulses weakening. This appearance plays the main role in development of sinus tachycardia in case of this conditions. The intensivity of negative-chronotropic reactions to vagus stimulation decrease testifies about the lower basic level of acetylcholine in nervous terminations. Reduce of magnesium contents in myocardium makes the energetic insufficiency of the thyrotoxic heart deeper. The results of the cardiac rhythm correction methods by means of choline, ATP and methionini may be used to improve the condition of the patients with thyrotoxicosis.

Key words: thyroxin toxicosis, heart, acetylcholine, vegetative nervous system, magnesium, nerves vagi.