

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ І. Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО МОЗ УКРАЇНИ**

Фармацевтичний факультет
Кафедра патологічної фізіології

ЗАТВЕРДЖУЮ
Завідувач кафедри
_____ Ольга ДЕНЕФІЛЬ
«__» _____ 2024 р.

УДК 615.03.252:616.12:616.441-008.64

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

**На тему: ЕФЕКТИ КОМБІНАЦІЇ L-ТИРОКСИНУ ТА АЛЬФА-ЛІПОЄВОЇ
КИСЛОТИ У ФАРМАКОКОРЕКЦІЇ ПОРУШЕНЬ СЕРЦЕВОЇ
РЕГУЛЯЦІЇ ПРИ ГІПОТИРЕОЗІ**

Виконала здобувачка вищої освіти 5 курсу
заочної форми навчання
спеціальності 226 Фармація, промислова фармація

_____ Катерина БЛЯШУК

Науковий керівник:

кандидат медичних наук, доцент

кафедри патологічної фізіології

Тернопільського національного

медичного університету

імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

_____ Софія ЧАРНОШ

ТЕРНОПІЛЬ 2024

ЗМІСТ

ЗМІСТ.....	2
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	4
ВСТУП.....	5
РОЗДІЛ 1 МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ ГІПОТИРЕОЇДНОГО СЕРЦЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	8
1.1 Дисфункція щитоподібної залози та порушення функціонування серцевої діяльності.....	8
1.2 Сучасні фармакологічні та патофізіологічні аспекти корекції гіпотиреозу.....	10
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	15
2.1 Відбір та групування тварин для досліджень.....	15
2.2 Дослідження стану регуляції ритму серця автономною нервовою системою.....	15
2.3 Масометрія та планіметрія серця.....	16
2.4 Статистичний аналіз результатів досліджень.....	17
РОЗДІЛ 3. ПОРУШЕННЯ СЕРЦЕВОЇ РЕГУЛЯЦІЇ ПРИ ГІПОТИРЕОЗИ ТА ЙОГО КОРЕКЦІЇ.....	18
3.1. Аналіз змін частоти серцевих скорочень за умов розвитку експериментального гіпотиреозу та його корекції.....	19
3.2. Динаміка показника моди в умовах експериментального гіпотиреозу і його корекції.....	21
3.3. Характеристика змін амплітуди моди при моделюванні мерказолілового гіпотиреозу і його фармакокорекції.....	22
3.4. Закономірності динаміки показника ΔX за умов розвитку експериментального гіпотиреозу та його лікування.....	24
3.5. Зміни індексу напруження регуляторних систем в процесі розвитку гіпотиреозу і можливості його фармакокорекції.....	25
3.6. Вплив гіпофункції щитовидної залози на індекс вегетативної рівноваги.....	27

3.7. Характеристика змін вегетативного показника ритму (ВПР) за умов експериментального гіпотиреозу та його фармакотерапії.....	29
3.8. Особливості змін показника адекватності процесів регуляції (ПАПР).....	30
РОЗДІЛ 4. РЕМОДЕЛЮВАННЯ СЕРЦЯ ЗА УМОВ ГІПОТИРЕОЗУ ТА ЙОГО ФАРМАКОКОРЕКЦІЇ.....	33
4.1. Зміни планіметричних індексів серця щурів при розвитку мерказолілового гіпотиреозу та його корекції.....	33
4.2. Масометричні зміни шлуночків серця за умов гіпотиреозу та його корекції.....	36
ВИСНОВКИ.....	38
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	40

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

T₄ – тироксин (тетрайодтиронін)

T₃ – трийодтиронін

ТГ – тиреоїдні гормони

ТТГ – тиреотропний гормон

ЩЗ – щитоподібна залоза.

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження

Гіпотиреоз є поширеним станом дефіциту гормонів щитовидної залози (ЩЗ), який легко діагностується та лікується, але світова статистика вказує на високі показники захворюваності. 6,6 % населення земної кулі страждає на ураження ЩЗ. Гіпотиреоз діагностується у діапазоні 0,2 % - 5,3 % європейського населення. Понад 12 % населення США має ризик розвитку гіпотиреозу [9]. За останніх 5 років рівень захворюваності в Україні збільшився на 20,3 %, особливо в ендемічних зонах. У світі дефіцит йоду є найчастішою причиною всіх захворювань ЩЗ, в тому числі гіпотиреозу. Практично вся територія України знаходиться в йододефіциті різного ступеня тяжкості [2].

Ризик розвитку гіпотиреозу підвищується у вагітних, новонароджених або в період менопаузи. З віком у людей ризик розвитку гіпотиреозу також зростає [7]. Визначення гіпотиреозу базується на статистичних референтних діапазонах відповідних біохімічних маркерів і все частіше є предметом дискусій. Клінічні прояви гіпотиреозу варіюють в діапазоні від загрози життю до відсутності ознак чи симптомів. Стандартним лікуванням є замісна гормональна терапія левотироксином. Однак значна частина пацієнтів, які досягли цілей біохімічного лікування, мають стійкі скарги.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами.

Наукова робота виконана в рамках науково-дослідної програми кафедри патофізіології Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України “Патогенетичні особливості системних та органних порушень за дії надзвичайних факторів на організм” (номер Державної реєстрації 0121U100071).

Мета та завдання дослідження. Вивчення впливу альфа-ліпоєвої кислоти в комплексній корекції порушень регуляції серцевої діяльності при експериментальному гіпотиреозі.

Для досягнення даної мети були поставлені наступні завдання:

- проаналізувати джерела літератури;
- дати кількісну характеристику активності ланок автономної нервової системи в динаміці гіпотиреозу та під час фармакокорекції;
- здійснити морфометричні дослідження для кількісного аналізу показників серця щурів залежно від функції щитоподібної залози.

Об'єкт дослідження. Експериментальний гіпотиреоз.

Предмет дослідження. Патогенетичні механізми впливу альфа-ліпоєвої кислоти на серце в комплексній корекції розладів при експериментальному гіпотиреозі у щурів.

Методи дослідження. В процесі виконання запланованих завдань нами було використано наступні методи дослідження: електрофізіологічні – для вивчення балансу ланок автономної нервової системи; математичні – для проведення математичного аналізу серцевого ритму в динаміці гіпотиреозу і під час фармакокорекції; статистичні – для оцінки цифрових даних методом однофакторного дисперсійного аналізу з використанням непараметричного критерію Н'юмана-Кейлса, морфометричні – для кількісного аналізу показників серця щурів залежно від функції щитоподібної залози та при її корекції.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше досліджено кількісну характеристику активності ланок автономної нервової системи в динаміці гіпотиреозу та під час його фармакокорекції. Вперше оцінено морфометричні показники серця щурів залежно від функції щитоподібної залози зв'язок та проаналізовано вплив комплексної корекції на можливість попередження ремоделювання серця.

Практичне значення одержаних результатів. Обґрунтовано перспективність подальшого вивчення впливу альфа-ліпоєвої кислоти в фармакокорекції порушень серцевої регуляції при гіпотиреозі.

Обсяг і структура роботи. Наукова робота складається зі вступу, огляду літератури, трьох розділів власних досліджень, висновків, списку використаних джерел літератури. Обсяг основного тексту наукової роботи складає 39 сторінок друкованого тексту без врахування списку літератури. Робота ілюстрована 10 таблицями і 2 рисунками. Перелік використаних джерел містить 33 найменування, з яких кирилицею 3, латиницею – 30 .

РОЗДІЛ 1

МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ ГІПОТИРЕОЇДНОГО СЕРЦЯ

(огляд літератури)

1.1 Дисфункція щитоподібної залози та порушення функціонування серцевої діяльності

Щитоподібна залоза виділяє тиреоїдні гормони (ТГ), а саме тироксин (Т₄) і трийодтиронін (Т₃), які діють на клітинному рівні [25]. ТГ мають значний вплив на функцію серця, опосередкований геномними та негеномними ефектами [21]. Гормони ЩЗ модулюють усі компоненти серцево-судинної системи, необхідні для нормального розвитку та функціонування серцево-судинної системи. Рецептори ТГ знаходяться в міокарді та в судинах, тому зміна їх концентрації впливає на роботу серцево-судинної системи [22]. Дефіцит гормонів ЩЗ, призводить до глибоких змін у регуляції серцевої функції та серцево-судинної гемодинаміки [3].

Зміни стану ЩЗ помітно впливають на скоротливу та електричну активність серця. При наявності гіпотиреозу відбуваються важливі зміни в структурі та функції серця, тяжкість яких залежить від ступеня та тривалості дефіциту ТГ. Цей стан характеризується низьким серцевим викидом, зниженням частоти серцевих скорочень і ударного об'єму серця, зниженням систолічної і діастолічної функцій; також спостерігається зниження переднавантаження серця та об'єму циркулюючої крові. Низький серцевий викид спричинений брадикардією та зниженням наповнення шлуночків і скоротливості серця [31].

Існують різні погляди щодо гіпотиреозу, як фактора ризику фатальних аритмій [1].

Загальновідомо, що надлишок або дефіцит гормонів ЩЗ негативно позначається на роботі серцево-судинної системи [11]. Типова ЕКГ при гіпотиреозі демонструє брадикардію, низький вольтаж комплексів QRS, подовження PQ і сплющення або інвертування зубців Т. Однак менш відомим є той факт, що гіпотиреоз може бути причиною атріовентрикулярних блокад і набутого синдрому подовженого інтервалу QT. Повідомлялося про загрозові для життя ситуації через можливість розвитку тахікардії типу *torsade de pointes* і фібриляції шлуночків у пацієнтів із синдромом подовженого QT під час гіпотиреозу [28].

Глибокий гіпотиреоз і зниження експресії T_3 в клітинах серця можуть викликати погіршення серцевої скоротливості, зниження частоти серцевих скорочень і уповільнення провідності електричних стимулів у серцевому м'язі. Це може бути причиною брадикардії та подовження інтервалу QT і, як наслідок, виникнення небезпечних для життя аритмій. Знижена експресія T_3 та електролітні розлади, такі як помірна гіпокаліємія та гіпокальціємія, ймовірно, спричинюють синдром подовженого інтервалу QT та шок у цьому випадку [10].

Гіпотиреоз може бути причиною небезпечних для життя аритмій, вторинних по відношенню до набутого синдрому подовженого інтервалу QT. Метою більшості оглядових статей та досліджень була оцінка результатів досліджень, які оцінювали ризик розвитку серцевої недостатності у пацієнтів із явними та субклінічними захворюваннями ЩЗ, та обговорення механізмів цієї дисфункції.

Оглядаючи статтю Biondi В. [6], можна зробити певні висновки про те, що результати цього аналізу свідчать, що пацієнти з нелікованою явною дисфункцією ЩЗ мають підвищений ризик серцевої недостатності. Крім того, стійка субклінічна тиреоїдна дисфункція асоціюється з розвитком

серцевої недостатності у пацієнтів із сироватковим рівнем ТТГ $< 0,1$ або > 10 мОд/л.

Попередні дослідження показали, що гіпотиреоз може призвести до синдрому слабкості синусового вузла або інших порушень ритму [18]. Відомо, що варіанти альфа-субодиниці натрієвого каналу серця є одними з генетичних причин синдрому слабкості синусового вузла [32].

Субклінічний гіпотиреоз є поширеним розладом, що характеризується підвищеним рівнем ТТГ в сироватці крові, нормальним рівнем вільного T_4 і вільного T_3 [33]. Повідомляється, що його поширеність коливається в межах від 1,3 % до 17,5 % залежно від віку, статі та кількості йоду [19]. Vakiner та ін. виявили подовження інтервалу QT серед субклінічних випадків гіпотиреозу. Пролонгація залишалася значущою як для всієї групи, так і всередині підгруп. Спостерігалася позитивна кореляція між рівнями ТТГ і QT. Повернення рівня ТТГ у сироватці крові від 110 мМО/л до значень у межах референтного діапазону призвело до нормалізації QT. Такий результат для пацієнтів із рівнем ТТГ від 5 до 10 мМО/л ще належить дослідити [5]. Концентрація ТТГ відіграє важливу роль у шлуночковій неоднорідності, і, отже, субклінічний гіпотиреоз може сприяти розвитку шлуночкових аритмій [24]. Зрештою, навіть при субклінічному гіпотиреозі відбувається активація оксидативного стресу, про що свідчить підвищений рівень продуктів перекисного окиснення ліпідів [8]

1.2 Сучасні фармакологічні та патофізіологічні аспекти корекції гіпотиреозу

Поглиблені знання про фармакокінетичні характеристики перорального L-тироксину покращили індивідуалізацію схем дозування. Проте до 40–45% пацієнтів, залежно від основної причини гіпотиреозу, все

ще отримують надмірне або, частіше, недостатнє лікування. Ненавмисне недотримання замісної терапії L-тироксину включає всі ситуації ненавмисної взаємодії між одним видом ліків та іншим видом, їжею, а також умови голодування, які не обов'язково дотримуються пацієнтами [29]

Серцево-судинні розлади легкої та клінічно вираженої дисфункції ЩЗ включають широкий спектр патологічних змін. У роботі [15] вивчали вплив гіпотиреозу у щурів та замісну терапію L-тироксином для збереження серцевої функції і вивчення впливу гормонів ЩЗ на ремоделювання серця на молекулярному та клітинному рівнях. Експресія генів серцевого ремоделювання була індукована у щурів з гіпотиреозом паралельно з розвитком фіброзу. Швидке усунення гіпотиреозу та відновлення еутиреоїдного стану покращило серцеву функцію зі зниженням рівня маркерів серцевого ремоделювання. Однак ця зміна додатково підвищила рівень запальних і фіброзних маркерів у плазмі та серці та призвела до клітинної інфільтрації міокарда. Показано, що гіпотиреоз пов'язаний із зниженням серцевої функції, фіброзом і запаленням; головне, що швидка корекція гіпотиреозу призвела до серцевих ушкоджень. Тому актуальним є пошук нових ідей щодо лікування серцевої патології, спричиненою гіпотиреозом.

Наразі перспективним варіантом корегування рівня гормонів ЩЗ та зменшення показників оксидативного стресу є поєднане використання препаратів альфа-ліпоєвої кислоти та L-тироксину.

Альфа-ліпоєва кислота, або 1,2-дитіолан-3-пентанова кислота або тіоктова кислота, є ендогенним кофактором важливих ферментних комплексів, необхідних для виробництва енергії (див. рис. 1).

Ліпоєва кислота бере участь в мітохондріальному обміні речовин, зокрема окисному декарбоксилюванні пірвіноградної кислоти та

α -кетокислот. Також ліпоєва кислота бере участь у регулюванні ліпідного та вуглеводного обміну в організмі.

Альфа-ліпоєва кислота є природною сполукою з антиоксидантними та прооксидантними властивостями, різноманітними біохімічними функціями, особливо у відновленій формі дигідроліпоєвої кислоти. Вона діє як хелатор металів, регенерує ендogenous антиоксиданти, такі як вітаміни С і Е, і є модулятором сигнальної трансдукції кількох шляхів. [23]

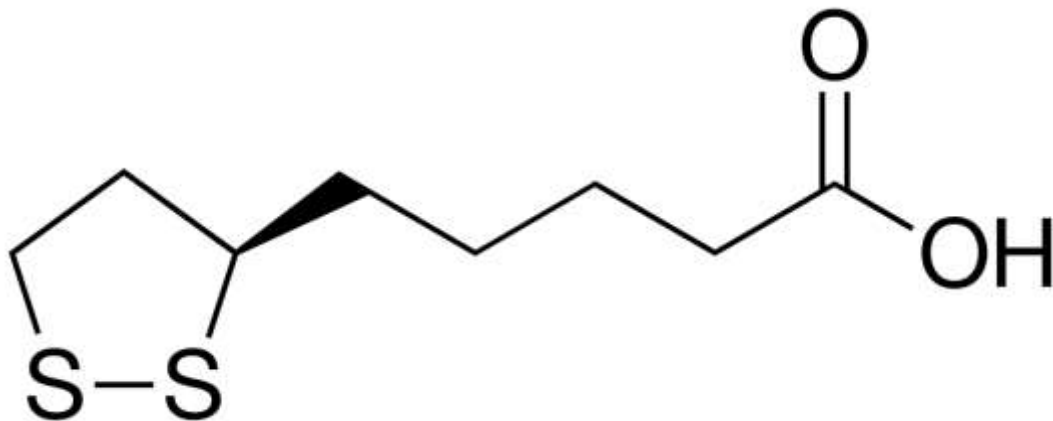


Рисунок 1. Структурна формула 1,2-дитіолан-3-пентанової кислоти (альфа-ліпоєва кислота або тіоктова кислота)

Термін альфа-ліпоєва кислота походить від того факту, що вона розчиняється в жирах. Молекула складається з двох атомів сірки і восьми атомів вуглецю, є амфифільною і завдяки цій властивості легко поглинається тканинами, включаючи нервову систему, оскільки ліпоєва кислота може долати гематоенцефалічний центральний бар'єр [20].

Альфа-ліпоєва кислота має асиметричний атом вуглецю з двома оптичними ізомерами, правообертаючим і лівообертаючим. Окислена та відновлена форма працює як потужний антиоксидант, вона поглинає гідроксильні радикали, синглетний кисень і пероксильні

радикали посилюючи активність інших ендогенних антиоксидантів (вітаміни, глутатіон) [27].

Дослідження [26] довело пряму кореляцію між впливом альфа-ліпоєвої кислоти та зменшенням оксидативного стресу. Це підтверджують інші дослідження [16], де транскрипційний фактор NRF₂ активується альфа-ліпоєвою кислотою, що призводить до експресії генів, які відповідають за захист від окисного стресу. NRF₂ регулює експресію антиоксидантних ферментів, таких як глутатіон-S-трансфераза, гемоксигеназа-1 і НАДФ-хінон-оксидоредуктаза 1. Ці ферменти сприяють нейтралізації вільних радикалів і захищають клітини від пошкоджень. Активація транскрипційного фактору NRF₂ робить клітини стійкими до хімічних канцерогенів і запальних процесів, оскільки він регулює клітинний захист від токсичних і окислювальних ушкоджень за допомогою експресії генів, залучених у відповідь на окислювальний стрес і детоксикацію ліків.

Альфа-ліпоєва кислота міститься у високих концентраціях як у тваринних, так і в рослинних джерелах, хоча найвищий вміст міститься в тканинах тварин з високою метаболічною активністю, таких як серце. [4].

У тваринній моделі гіпотиреозу, яку коригували альфа-ліпоєвою кислотою [17], серцевий м'яз все ще демонстрував патологічні зміни у вигляді хвилястих міокардіальних волокон, які здавалися тоншими, ніж зазвичай. Крім того, були очевидні збільшення цитоплазми або набухання клітин та інтерстиціальний набряк. Гістопатологічні зміни в серцевому м'язі тваринної моделі гіпотиреозу, які одночасно отримували альфа-ліпоєву кислоту та метформін, майже показали відновлення тканини міокарда, про що свідчить нормальна смугастість серцевого м'яза, хоча фокальні вогнища запальної інфільтрації та інтерстиціального набряку все

ще були присутні. Спільне введення метформіну і альфа-ліпоєвої кислоти викликало покращення біохімічних і гістопатологічних показників.

Найважливішим впливом альфа-ліпоєвої кислоти можна вважати антиаритмічний вплив. Аналізуючи роботу [13] розуміємо, що ішемічне посткондиціонування не могло суттєво зменшити кількість, тривалість і частоту передчасного скорочення шлуночків, шлуночкової тахікардії та фібриляції шлуночків, а також тяжкість аритмій у серцях. Проте ішемічне посткондиціонування у поєднанні з прекодиціонуванням альфа-ліпоєва кислотою значно знизив вищезазначені параметри порівняно з щурами, які не отримували лікування або отримували монотерапію. Крім того, ця комбінована терапія значно підвищила експресію коннексину-43 і рівні NO порівняно з нелікованими щурами.

На підставі цих досліджень можна зробити висновок, що альфа-ліпоєва кислота є ідеальним антиоксидантом у профілактиці розвитку окисного стресу в шлуночках і передсердях, вона послаблює перекисне окиснення ліпідів, поглинає вільні радикали та посилює синтез антиоксидантів, що містять групи -SH і -GSH, окрім того регулює метаболізм глюкози, ліпідів, [12], холестерину, [14] має антиаритмічний вплив, а також інгібує запальні сигнали, захищаючи тим самим клітини ЩЗ від пошкодження.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Відбір та групування тварин для досліджень

Дослід виконано на 24 білих нелінійних щурах віком 2,5 місяці. Відібрані для дослідження тварини утримувалися в умовах віварію Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України на стандартному раціоні у відповідності до санітарно-гігієнічних норм і вимог GLP. Втручання проводили в ранковій годині із дотриманням загальних правил і положень Європейської Конвенції із захисту хребетних тварин, які використовуються для дослідницьких та інших наукових цілей (Страсбург, 1986), Загальних етичних принципів експериментів на тваринах (Київ, 2001), Закону України “Про захист тварин від жорстокої поведінки” (2006).

Гіпотиреоз викликали згодовуючи тваринам тиреостатик «Мерказоліл» (Здоров'я, Україна) в дозі 75 мг/кг протягом усього експерименту. Після перших 10 днів групам корекції лікування проводили препаратом «L-Тироксин» в дозі 7,5 мкг/кг, а також «Еспа-ліпон» в дозі 100 мг/кг протягом наступних 10 днів. Всього було 4 групи тварин: 1 – контрольна (інтактні), 2 – з гіпотиреозом, 3 – група корекції L-тироксином, та 4 – комбіноване корегування L-тироксином та α -ліпоєвою кислотою.

2.2 Дослідження стану регуляції ритму серця автономною нервовою системою

Математичний аналіз варіабельності серцевого ритму дозволяє визначити зміни функціонального стану регуляції ритму серця за різних патологій, а саме співвідношення впливу симпатичної та парасимпатичної ланок автономної нервової системи на роботу синусового вузла. Для цього

в II стандартному відведенні реєстрували електрокардіограму за допомогою комп'ютерного комплексу «Кардіолаб-СЕ» (ХАИ-Медика, м. Харків). Програмний комплекс дозволяє аналізувати інтервалограми тривалістю 1000 послідовно розташованих кардіоінтервалів між зубцями R-R з точністю до 1 мілісекунди. В процесі аналізу оцінювали наступні показники:

- 1) частоту серцевих скорочень (ЧСС, хв^{-1});
- 2) величину моди (M_o , сек) – тривалість інтервалу R-R, який на досліджуваному відрізку електрокардіограми зустрічався найчастіше;
- 3) амплітуду моди (AM_o , %) – відношення кількості кардіоінтервалів, які відповідають значенню моди, до загальної кількості проаналізованих кардіоінтервалів (1000 кардіоінтервалів);
- 4) варіаційний розмах кардіоінтервалів (ΔX , сек) – різниця між найбільшим і найменшим значеннями тривалості R-R у вибірці (1000 кардіоінтервалів);
- 5) індекс напруження (ІН), який відображає ступінь централізації управління серцевим ритмом та визначається за формулою:

$$ІН = AM_o / (2 \cdot \Delta X \cdot M_o).$$

2.3 Масометрія та планіметрія серця

Розтин серця проводили за методикою Г. Г. Автанділова, розділивши його на 4 частини: лівий шлуночок та правий шлуночок, міжшлуночкову перегородку та передсердя. Зважували окремо частини серця за W. Muller з урахуванням модифікації Г.І. Ільїна та ін. Комплексом макрометричних досліджень було окреме зважування частин серця, їх планіметрія, масометрично-планіметрична кардіометрія, об'ємні виміри.

При дослідженні враховувалися такі морфометричні показники і параметри: маса щура, маса лівого, правого шлуночка, міжшлуночкової

перегородки, маса передсердь, чиста маса серця (ЧМС) – маса серцевого м'яза без клапанів, великих судин, субепікардіальної жирової клітковини, абсолютна маса лівого (амЛШ) і правого шлуночка (амПШ) – маса шлуночка з пропорційною йому масою міжшлуночкової перегородки, шлуночковий індекс (ШІ) – відношення амПШ до амЛШ, індекс Фултона (ІФ) – відношення маси лівого шлуночка разом з міжшлуночковою перегородкою до маси правого шлуночка; серцевий індекс (СІ) – відношення чистої маси серця до маси тварини, маса лівого передсердя (МЛП) і правого передсердя (МПП), площа ендокардіальної поверхні лівого (пЛШ) і правого шлуночка (пПШ), площа міжшлуночкової перегородки (пМШП), планіметричний індекс (ПІ) = пЛШ / пПШ.

При масометрично-планіметричних вимірах визначали планіметрично-морфометричний індекс (ПМШІ) – відношення питомої ваги лівого і правого шлуночка.

2.4 Статистичний аналіз результатів досліджень

Статистичний аналіз отриманих даних проводили за допомогою непараметричних методів – дисперсійний аналіз з непараметричним варіантом критерію Ньюмена-Кейлса, визначали середнє арифметичне (M), стандартну похибку середнього арифметичного (m). Відмінність між середніми арифметичними величинами вважали достовірною при значенні $p \leq 0,05$. Для розрахунків використовували ліцензійну версію комп'ютерної програми BioStat, AnalystSoft Inc., версія 6 (США).

РОЗДІЛ 3

ПОРУШЕННЯ СЕРЦЕВОЇ РЕГУЛЯЦІЇ ПРИ ГІПОТИРЕОЗІ ТА ЙОГО КОРЕКЦІЇ

Серце є незалежним органом, адже його "нервова система" створює більшість імпульсів самостійно в синусовому вузлі. Однак цей процес імпульсації піддається контролю вищих нервових структур, зокрема автономної нервової системи. Симпатична нервова система активізує енергетичні процеси в міокарді і підсилює його діяльність, тоді як парасимпатична система сповільнює ці процеси і виконує захисну функцію, особливо в аспекті енергопостачання клітин. Порухення рівноваги у вегетативному регулюванні серцевої діяльності часто призводить до створення умов, що сприяють розвитку патологій в міокарді та можуть вести до негативних наслідків. Варто відмітити, що на вегетативне регулювання впливає багато факторів, які можуть визначати хід патологічного процесу в серці. Одним з перших і частих симптомів гіпотиреозу може бути синусова брадикардія, яка як відомо є наслідком порушення балансу вегетативної регуляції діяльності серця. Дане порушення ритму на жаль не єдине можливе. Глибокі порушення серцевої регуляції разом із загальними порушеннями метаболізму при гіпофункції щитовидної залози викликають серйозні загрози в аспекті енергопостачання тканин в тому числі серцевого м'яза. Основне лікування гіпотиреозу замісною гормонотерапією передбачає довгий пошук і підбір дози препарату. В той час порушення регуляції внутрішніх органів автономною нервовою системою, особливо на ранніх етапах розвитку гіпотиреозу буде суттєво впливати на роботу внутрішніх органів. Пошук нових засобів для комбінованого застосування дає перспективу полегшити

даний етап розвитку патології та попередити виникнення порушень в різних органах, зокрема серця.

3.1. Аналіз змін частоти серцевих скорочень за умов розвитку експериментального гіпотиреозу та його корекції

Розвиток гіпотиреозу спричинив до достовірного зниження частоти серцевих скорочень (див. табл. 3.1). За 5 діб зниження склало 10,6 % ($p < 0,001$), з 5-ї до 10-ї доби даний показник ще знизився на 11,5 % ($p < 0,001$) і в загальному брадикардія склала 20,9 % порівняно з інтактними тваринами ($p < 0,001$).

Таблиця 3.1 – Динаміка частоти серцевих скорочень при розвитку гіпотиреозу та його корекції, хв^{-1} ($n=6$, $M \pm m$)

Умови експерименту	Частота серцевих скорочень	
Інтактні тварини	548 ± 17	
	Гіпотиреоз 5 діб	Гіпотиреоз 10 діб
Некорегований гіпотиреоз	490 ± 15 *	434 ± 11 * #
Корекція L-тироксином	505 ± 17 *	498 ± 11 * ^
Корекція комбінацією L-тироксину та α-ліпоєвої кислоти	520 ± 17 * ^	533 ± 23 “
Примітка. * – достовірна відмінність відносно показника інтактних тварин ($p < 0,05$), # – достовірна відмінність відносно показника тварин з гіпотиреозом 5 діб ($p < 0,05$), ^ – достовірна відмінність відносно показника тварин з некорегованим гіпотиреозом ($p < 0,05$), “ – достовірна відмінність відносно показника тварин з корегованим L-тироксином гіпотиреозом ($p < 0,05$).		

Замісна гормонотерапія L-тироксина дозволила покращити стан регуляції серцевої діяльності в порівнянні з нелікованими, зокрема частота серцевих скорочень достовірно зросла на 14,9 % лише у тварин експериментальної групи на 10 добу ($p < 0,001$) (на 5 добу проявилась тенденція до збільшення аналізованого показника, але зміни були ще не достовірні). Тобто моно- замісна терапія лише L-тироксина на таких періодах спостереження не змогла відновити частоту серцевих скорочень і вона була все ще нижчою на 5 та 10 доби експерименту від інтактних тварин (на 7,8 % та 9,1 % відповідно ($p < 0,001$)).

Корекція гіпотиреозу комбінацією L-тироксину та α -ліпоевої кислоти забезпечила достовірне зростання частоти серцевих скорочень як на 5 так і на 10 доби розвитку гіпотиреозу (на 6,1 % ($p = 0,0027$) та 22,9 % ($p < 0,001$) відповідно). В таких умовах аналізована величина на 5 добу була все ще на 5,1 % ($p = 0,003$) нижчою від інтактних і не відрізнялась достовірно від монотерапії L-тироксина (хоча тенденція на відновлення була). На відміну від цього, на 10 добу комбінованої терапії відбулось фактично повне відновлення частоти серцевих скорочень до рівня інтактних тварин (що на 7 % вище рівня показника аналогічного періоду спостереження у тварин з монотерапією).

Отже можна зробити висновок про те, що α -ліпоева кислота в поєднанні з стандартною гормонотерапією гіпотиреозу вже у ранніх періодах (5 та 10 доби) дозволяє покращити стан серцево-судинної регуляції, що проявилось пришвидшенням відновлення частоти серцевих скорочень, зокрема на 10 добу відбулось повне відновлення показника до рівня інтактних тварин (що виявилось неможливим при монотерапії L-тироксина).

3.2. Динаміка показника моди в умовах експериментального гіпотиреозу і його корекції

Зниження вироблення гормонів щитовидної залози у щурів проявилось поступовим достовірним збільшенням показника моди (див. табл. 3.2). На 5 добу експерименту зростання склало 11,7 % ($p=0,001$), далі показник до 10 доби ще зріс на 12,9 % ($p<0,001$), що було в загальному на 26,2 % ($p<0,001$) більше порівняно з інтактними.

Таблиця 3.2 – Зміни показника моди (M_0) при розвитку гіпотиреозу та його корекції, сек ($n=6$, $M\pm m$)

Умови експерименту	Показник	
	Гіпотиреоз 5 діб	Гіпотиреоз 10 діб
Інтактні тварини	0,1095 \pm 0,0034	
Некорегований гіпотиреоз	0,1223 \pm 0,0034 *	0,1382 \pm 0,0034 * #
Корекція L-тироксином	0,1188 \pm 0,0039 *	0,1203 \pm 0,0027 * ^
Корекція комбінацією L-тироксину та α -ліпоєвої кислоти	0,1153 \pm 0,0038 * ^	0,1127 \pm 0,0050 ^ ”
Примітка. * – достовірна відмінність відносно показника інтактних тварин ($p<0,05$), # – достовірна відмінність відносно показника тварин з гіпотиреозом 5 діб ($p<0,05$), ^ – достовірна відмінність відносно показника тварин з некорегованим гіпотиреозом ($p<0,05$), “ – достовірна відмінність відносно показника тварин з корегованим L-тироксином гіпотиреозом ($p<0,05$).		

Замісна гормонотерапія гіпотиреозу L-тироксином сприяла достовірному зниженню на 12,9 % ($p<0,001$) аналізованого показника

лише на 10 добу. Проте слід відмітити, що в обидва періоди спостереження (5 та 10 добу експерименту) значення моди залишались на 8,5 % та 9,9 % відповідно вищим від показника інтактних тварин ($p < 0,001$).

Комбінація L-тироксину та α -ліпоєвої кислоти характеризувалась кращим відновлювальним потенціалом для показника моди. До 5 доби аналізована величина знизилась на 5,7 % ($p = 0,0024$) а до 10-ї ще додатково на 6,4 % і досягла 18,5 % ($p < 0,001$) порівняно з не лікованими. В результаті цього показник моди на 5 добу був всього на 5,3 % ($p < 0,01$) вище і на 10 добу повністю досяг рівня інтактних тварин.

Отже комбінація α -ліпоєвої кислоти та L-тироксин на ранніх етапах розвитку гіпотиреозу (5 та 10 доби) дозволяє пришвидшити відновлення показника моди, зокрема на 10 добу відбулось повне відновлення показника до рівня інтактних тварин (чого не спостерігалось при моно-замісній гормонотерапії).

3.3. Характеристика змін амплітуди моди при моделюванні мерказолілового гіпотиреозу і його фармакокорекції

Гіпотиреоз проявив тенденцію до зниження амплітуди моди на 5 добу та достовірно знизив її на 34,3 % ($p = 0,001$) порівняно з інтактними (див. табл. 3.3) (достовірне зниження з 5-ї до 10-ї доби складало 27,7 % ($p < 0,001$)).

Замісна гормонотерапія L-тироксином модельованої недостатності щитовидної залози сприяла достовірному зростанню амплітуди моди на 5 добу на 10,7 % ($p < 0,05$). В подальшому (до 10 доби) аналізована величина стала на 35,1 % ($p < 0,001$) вищою від тварин даного періоду спостереження з гіпотиреозом, проте все ще на 11,2 % ($p < 0,02$) залишалась нижчою від рівня інтактних тварин.

Зростання амплітуди моди на 10 добу комбінованої корекції комбінацією L-тироксину та α -ліпоєвої кислоти на 46,6 % ($p=0,001$) забезпечило повне відновлення показника порівняно з інтактними тваринами.

Таблиця 3.3 – Динаміка показника амплітуди моди (АМо) при розвитку гіпотиреозу та його корекції, % ($n=6$, $M\pm m$)

Умови експерименту	Показник	
	Інтактні тварини	56,0 \pm 3,2
	Гіпотиреоз 5 діб	Гіпотиреоз 10 діб
Некорегований гіпотиреоз	50,9 \pm 5,3	36,8 \pm 2,2 * #
Корекція L-тироксином	56,3 \pm 3,4 ^	49,7 \pm 3,0 * # ^
Корекція комбінацією L-тироксину та α -ліпоєвої кислоти	53,3 \pm 3,5	53,9 \pm 5,6 ^
Примітка. * – достовірна відмінність відносно показника інтактних тварин ($p<0,05$), # – достовірна відмінність відносно показника тварин з гіпотиреозом 5 діб ($p<0,05$), ^ – достовірна відмінність відносно показника тварин з некорегованим гіпотиреозом ($p<0,05$), “ – достовірна відмінність відносно показника тварин з корегованим L-тироксином гіпотиреозом ($p<0,05$).		

Хоч і показник амплітуди моди був змінений лише на 10 добу гіпотиреозу, лише комбінована терапія L-тироксином та α -ліпоєвою кислотою змогли повністю повернути показник до рівня інтактних тварин.

3.4. Закономірності динаміки показника ΔX за умов розвитку експериментального гіпотиреозу та його лікування

Показник варіабельності серцевого ритму ΔX до 5-ої доби гіпотиреозу проявив тенденцію до зростання, проте зміни не були достовірними, подальший розвиток гіпофункції щитовидної залози продовжив тренд зростання з 5-ої до 10-ої доби достовірно на 86,1 % ($p < 0,001$) (див. табл. 3.4). В результаті цього, показник ΔX на 10 добу зріс порівняно з інтактними тваринами в 2,4 раза ($p < 0,001$).

Таблиця 3.4 – Характеристика змін варіабельності серцевого ритму (ΔX) в процесі розвитку гіпофункції щитовидної залози та її корекції, $\times 10^{-3}$ сек ($n=6$, $M \pm m$)

Умови експерименту	Показник	
Інтактні тварини	4,7 ± 1,0	
	Гіпотиреоз 5 діб	Гіпотиреоз 10 діб
Некорегований гіпотиреоз	6,0 ± 1,4	11,2 ± 1,0 *
Корекція L-тироксином	5,8 ± 0,4	6,7 ± 1,0 * # ^
Корекція комбінацією L-тироксину та α -ліпоєвої кислоти	5,3 ± 1,0	4,8 ± 1,0 ^ “
Примітка. * – достовірна відмінність відносно показника інтактних тварин ($p < 0,05$), # – достовірна відмінність відносно показника тварин з гіпотиреозом 5 діб ($p < 0,05$), ^ – достовірна відмінність відносно показника тварин з некорегованим гіпотиреозом ($p < 0,05$), “ – достовірна відмінність відносно показника тварин з корегованим L-тироксином гіпотиреозом ($p < 0,05$).		

Закономірним подібно щурам з гіпотиреозом була відсутня достовірна різниця на 5 добу експерименту відносно інтактних і у тварин з замісною як моно- так і комбінованою корекцією.

На відміну від попереднього періоду спостереження, на 10 добу експериментального гіпотиреозу застосування замісної гормонотерапії L-тироксином дозволило знизитись в 1,7 раза ($p < 0,001$) показнику варіабельності серцевого ритму, проте він все ще достовірно залишався вищим на 42,9 % ($p < 0,001$) порівняно з інтактними щурами.

Застосування для комбінованої терапії гіпотиреїдного стану L-тироксину та α -ліпоєвої кислоти супроводжувалось зниженням аналізованої величини в 2,3 раза ($p < 0,001$), що в свою чергу повністю повернуло рівень варіабельності серцевого ритму до такого показника в інтактних тварин.

Варіабельність серцевого ритму ΔX достовірно реагує тільки через 10 діб розвитку гіпотиреозу. Замісна гормонотерапія значно покращує, але не відновлює показник до рівня інтактних тварин, на відміну від комбінованої терапії, яка забезпечила достовірно однакові рівні реакції показника.

3.5. Зміни індексу напруження регуляторних систем в процесі розвитку гіпотиреозу і можливості його фармакокорекції

Індекс регуляторних систем суттєво реагував на розвиток експериментального гіпотиреозу (див. табл. 3.4). До 5-ої доби даний показник знизився на 36,0 % ($p < 0,001$). До 10-ої доби показник ще суттєвіше зменшився – в 3 рази ($p < 0,001$). В загальному він став відрізнятися від інтактних тварин в 4,7 раза ($p < 0,001$).

Замісна гормонотерапія L-тироксином на 5 добу досліду хоч і проявила тенденцію до відновлення, проте зростання показника було не

достовірне, в той час, як до 10-ої доби різниця порівняно з гіпотиреоїдними щурами аналогічної по періоду спостереження групи виявила суттєве зростання – в 2,7 раза ($p < 0,001$). Проте слід відмітити, що навіть така інтенсивна реакція все одно не призвела до повного відновлення. Порівняно з інтактними показник був на 5 та на 10 доби все ще на 28,1 % та в 1,8 раза відповідно нижчим ($p < 0,001$).

Таблиця 3.5 – Динаміка індексу напруження регуляторних систем за умов гіпотиреозу та його корекції, у.о. ($n=6$, $M \pm m$)

Умови експерименту	Показник	
Інтактні тварини	56791 ± 11459	
	Гіпотиреоз 5 діб	Гіпотиреоз 10 діб
Некорегований гіпотиреоз	36346 ± 9007 *	12003 ± 1281 * #
Корекція L-тироксином	40829 ± 31461 *	31461 ± 4137 * # ^
Корекція комбінацією L-тироксину та α-ліпоєвої кислоти	44985 ± 10614 *	50333 ± 8686 ^ “
Примітка. * – достовірна відмінність відносно показника інтактних тварин ($p < 0,05$), # – достовірна відмінність відносно показника тварин з гіпотиреозом 5 діб ($p < 0,05$), ^ – достовірна відмінність відносно показника тварин з некорегованим гіпотиреозом ($p < 0,05$), “ – достовірна відмінність відносно показника тварин з корегованим L-тироксином гіпотиреозом ($p < 0,05$).		

Корекція гіпотиреозу комбінацією L-тироксину та α-ліпоєвої кислоти на 5 добу не супроводжувалась достовірними змінами (показник був на

20,8 % ($p=0,01$) все ще нижчим ніж в інтактних), в той час як на 10 добу індекс напруження достовірно зріс в 4,2 раза ($p<0,001$), що повністю нівелювало різницю між групами.

Отже можна зробити висновок, що гіпотиреоз призводить до серйозного зниження індексу напруження регуляторних систем, більше вираженого на 10 добу. Замісна гормонотерапія L-тироксином через 10 днів лікування суттєво покращує стан регуляторних систем, проте показник не відновлюється до рівня інтактних щурів. Тільки комбінована терапія L-тироксином та α -ліпоевою кислотою дозволили достовірно повернути показник до вихідного.

3.6. Вплив гіпофункції щитовидної залози на індекс вегетативної рівноваги

Індекс вегетативної рівноваги в процесі розвитку гіпотиреозу різко знизився (див. табл. 3.6). До 5-ої доби значення показника опустилось на 28,5 % ($p=0,0022$), подальше падіння з 5-ої до 10-ої доби склало 2,7 раза ($p<0,001$). Це в свою чергу було в 3,8 раза менше ніж у інтактних тварин ($p<0,001$).

Застосування замісної гормонотерапії L-тироксином хоч і проявило на 5 добу тенденцію до росту, але достовірно не змінило картини. Показник залишався на 21,9 % ($p<0,02$) нижчим від інтактних тварин. При аналізі змін аналізованої величини на 10 добу виявилось достовірне суттєве зростання індексу вегетативної рівноваги (у 2,3 раза ($p<0,001$)). Хоч і величина досить суттєво зросла, але все ж не відновила даний показник повністю. Індекс вегетативної рівноваги залишався все ще на 39,0 % ($p=0,001$) нижчим за рівень інтактних тварин.

Корекція комбінацією L-тироксину та α -ліпоевої кислоти кардинально відрізнялась своєю ефективністю, до 10-ої доби значення

індексу вегетативної рівноваги зросло в 3,5 раза ($p < 0,001$) порівняно з гіпотиреоїдними тваринами, тому показники і на 5 і на 10 добу не відрізнялись від таких у інтактних тварин, – відбулось повне відновлення.

Таблиця 3.6 – Динаміка індексу вегетативної рівноваги (ІВР) в процесі розвитку гіпотиреозу та його корекції, у.о. ($n=6$, $M \pm m$)

Умови експерименту	Показник	
Інтактні тварини	12417 ± 2442	
	Гіпотиреоз 5 діб	Гіпотиреоз 10 діб
Некорегований гіпотиреоз	8882 ± 2181 *	3317 ± 402 * #
Корекція L-тироксином	9695 ± 909 *	7573 ± 1058 * ^
Корекція комбінацією L-тироксину та α -ліпоєвої кислоти	10373 ± 2511	11420 ± 1896 ^ “
Примітка. * – достовірна відмінність відносно показника інтактних тварин ($p < 0,05$), # – достовірна відмінність відносно показника тварин з гіпотиреозом 5 діб ($p < 0,05$), ^ – достовірна відмінність відносно показника тварин з некорегованим гіпотиреозом ($p < 0,05$), “ – достовірна відмінність відносно показника тварин з корегованим L-тироксином гіпотиреозом ($p < 0,05$).		

Гіпотиреоз сприяє інтенсивному зниженню індексу вегетативної рівноваги. Замісна монотерапія лише L-тироксином значно покращує, але не відновлює повністю значення показника на відміну від комбінованої терапії.

3.7. Характеристика змін вегетативного показника ритму (ВІР) за умов експериментального гіпотиреозу та його фармакотерапії

Вегетативний показник ритму внаслідок розвитку гіпотиреозу до 5-ї доби знизився на 29,4 % ($p=0,0025$) (див. табл. 3.7). До 10-ої доби показник ще знизився в 2,2 раза ($p<0,001$), що було в 3,1 раза ($p<0,001$) нижче ніж у інтактних.

Таблиця 3.7 – Зміни вегетативного показника ритму (ВІР) за умов експериментального гіпотиреозу та його фармакотерапії, у.о. ($n=6$, $M\pm m$)

Умови експерименту	Показник	
	Гіпотиреоз 5 діб	Гіпотиреоз 10 діб
Інтактні тварини	2033 ± 412	
Некорегований гіпотиреоз	1434 ± 372 *	652 ± 53 * #
Корекція L-тироксином	1451 ± 140 *	1269 ± 175 * ^
Корекція комбінацією L-тироксину та α -ліпоєвої кислоти	1686 ± 370	1908 ± 412 ^ “
Примітка. * – достовірна відмінність відносно показника інтактних тварин ($p<0,05$), # – достовірна відмінність відносно показника тварин з гіпотиреозом 5 діб ($p<0,05$), ^ – достовірна відмінність відносно показника тварин з некорегованим гіпотиреозом ($p<0,05$), “ – достовірна відмінність відносно показника тварин з корегованим L-тироксином гіпотиреозом ($p<0,05$).		

Корекція L-тироксином при аналізі періоду 5 днів не виявила лікувального ефекту, вегетативний показник ритму залишався достовірно

нижчим на 28,6 % ($p=0,0021$) від рівня інтактних щурів. На 10 добу у тварин групи даної корекції порівняно з гіпотиреоїдними, показник зріс у 2 рази ($p=0,003$), ці зміни хоча і не відновили, але значно наблизили вегетативний показник ритму до рівня інтактних (він залишався на 37,6 % ($p=0,0002$) все ще нижчим від останніх).

5 доба комбінованої терапії гіпотиреозу L-тироксिनном та α -ліпоєвою кислотою характеризувалась абсолютним лікувальним ефектом, аналізована величина достовірно не відрізнялась від рівня інтактних тварин. Порівняно з гіпотиреоїдними щурами 10-та доба при комбінованому застосуванні лікарських засобів вегетативний показник ритму зріс у 2,9 рази ($p<0,001$), це збільшення також забезпечило відновлення первинного (як у інтактних (відсутність достовірної різниці)) стану регуляції.

Отже можна зробити висновок про те, що гіпотиреоз спричиняє суттєве зниження вегетативного показника ритму. Замісна терапія L-тироксिनном на всіх періодах спостереження покращує, але не відновлює повністю значення даного показника на відміну від комбінованої терапії.

3.8. Особливості змін показника адекватності процесів регуляції (ПАПР)

Розвиток гіпотиреозу у тварин на 5 добу супроводжувався достовірним зниженням показника адекватності процесів регуляції на 18,6 % ($p=0,001$) (див. табл. 3.). До 10-ої доби аналізований індекс ще зменшився на 36,1 % ($p<0,001$), тому в даної групи тварин він в загальному був в 1,9 рази ($p<0,001$) нижчим за такий у інтактних щурів.

Лікувальний ефект L-тироксину був достатньо виражений (але не абсолютний), оскільки як до 5-ої так і 10-ої доби показник адекватності процесів регуляції зріс відповідно на 13,9 % ($p=0,0011$) та у 1,6 рази

($p < 0,001$) порівняно з аналогічними періодами гіпотиреоїдних щурів. Слід відмітити, що терапевтичний ефект був більше виражений у тварин на 5 добу спостереження ніж на 10-ту, оскільки аналізована величина у останніх була достовірно нижчою на 12,9 % ($p = 0,001$) (порівняно з 5-ю добою). Також цей факт підтверджується тим, що на 5 добу показник адекватності процесів регуляції був на 7,3 % ($p = 0,01$), а на 10-ту добу на 19,3 % ($p = 0,001$) все ще нижчий від значень інтактних тварин.

Таблиця 3.8 – Динаміка показника адекватності процесів регуляції за умов гіпотиреозу та його корекції, у.о. ($n=6$, $M \pm m$)

Умови експерименту	Показник	
	0,511 ± 0,028	
Інтактні тварини	0,511 ± 0,028	
	Гіпотиреоз 5 діб	Гіпотиреоз 10 діб
Некорегований гіпотиреоз	0,416 ± 0,042 *	0,266 ± 0,013 * #
Корекція L-тироксином	0,474 ± 0,022 * ^	0,412 ± 0,024 * # ^
Корекція комбінацією L-тироксину та α-ліпоєвої кислоти	0,462 ± 0,035 * ^	0,478 ± 0,039 * ^ “
Примітка. * – достовірна відмінність відносно показника інтактних тварин ($p < 0,05$), # – достовірна відмінність відносно показника тварин з гіпотиреозом 5 діб ($p < 0,05$), ^ – достовірна відмінність відносно показника тварин з некорегованим гіпотиреозом ($p < 0,05$), “ – достовірна відмінність відносно показника тварин з корегованим L-тироксином гіпотиреозом ($p < 0,05$).		

Щодо ефектів комбінованого застосування L-тироксину та α-ліпоєвої кислоти, то можна відмітити той факт, що 5-та доба лікування достовірно

не відрізнялась від монотерапії, – показник адекватності процесів регуляції порівняно з гіпотиреоїдними щурами аналогічного періоду спостереження збільшився на 11,1 % ($p=0,0034$). Повного відновлення також не відбулось, показник був все ще на 9,6 % ($p=0,01$) достовірно нижчим за рівень інтактних.

Комбінована корекція L-тироксинам та α -ліпоєвою кислотою на 10 добу була більш ефективнішою, ніж замісна моно- гормонотерапія. Порівняно з гіпотиреоїдними у згаданій групі щурів показник адекватності процесів регуляції збільшився у 1,8 рази ($p<0,001$), що було на 15,8 % ($p<0,01$) більшою реакцією ніж при застосуванні лише L-тироксину. На жаль цього не було достатньо для повного відновлення до вихідного стану, згаданий показник все ще відрізнявся на 6,5 % ($p<0,05$) (був нижчим) від рівня інтактних.

Отже, можна підсумувати, що показник адекватності процесів регуляції знижується при гіпотиреозі, особливо це виражено на 10 добу експерименту. Корекція моно- і особливо комбінованим лікуванням суттєво збільшує аналізований показник, проте не відновлює його повністю до рівня інтактних. Більший лікувальний ефект комбінованої терапії проявляється яскравіше на 10 добу експерименту.

РОЗДІЛ 4

ПЛАНІМЕТРИЧНО-МОРФОМЕТРИЧНІ ПОКАЗНИКИ СЕРЦЯ ЩУРІВ З ГІПОТИРЕОЗОМ ТА ЙОГО КОРЕКЦІЄЮ

Планіметрично-морфометричні показники серця дозволяють оцінити макроструктурну перебудову міокарда, тобто фактично його ремоделювання. Основною мішенню гормонів щитовидної залози є метаболізм, а отже їхня відсутність буде спричиняти вплив в тому числі і на серцевий м'яз, який є надзвичайно залежним від процесів енергозабезпечення. З іншого боку, автономна нервова система також окрім прямого впливу на ритм серця має ще метаболічні ефекти, а саме активація симпатичної ланки буде мобілізувати ресурси (стимулювати катаболізм), а активація парасимпатичної ланки навпаки буде сприяти енергозабезпеченню міокарда і таким чином проявляти протекторні ефекти. Звісно, що 10 денний період гіпотиреозу + ще 10 днів корекції це недостатній відрізок часу для значної перебудови серця (наприклад гіпертрофія, гіпотрофія, атрофія чи склероз), проте нас цікавив в першу чергу сам факт можливості фармакопротекції, попередження в ранніх періодах ремоделювання серця.

4.1. Зміни планіметричних індексів серця щурів при розвитку мерказолілового гіпотиреозу та його корекції.

При визначенні площі поверхонь частин серця тварин було встановлено, що площа лівого шлуночка не змінювалась суттєво (зміни були не достовірні).

На відміну від лівого шлуночка, площа поверхні міжшлуночкової перегородки у відповідь на пригнічення вироблення гормонів щитовидної залози достовірно зменшилась на 20,5 % ($p=0,015$) (див. табл. 4.1).

Замісна монотерапія L-тироксином суттєво не вплинула на даний показник, він залишався на 17,7 % ($p=0,023$) нижчим за рівень інтактних тварин.

Таблиця 4.1 – Площа поверхні міжшлуночкової перегородки при гіпотиреозі та його корекції, мм² (n=6, M±m)

Умови експерименту	Показник
Інтактні тварини	72 ± 9
Некорегований гіпотиреоз 10 діб	57 ± 12 *
Корекція L-тироксином	59 ± 6 *
Корекція комбінацією L-тироксину та α-ліпоєвої кислоти	63 ± 8
Примітка. * – достовірна відмінність відносно показника інтактних тварин ($p<0,05$).	

При корекції гіпофункції щитовидної залози комбінацією L-тироксину та α-ліпоєвої кислоти абсолютні значення площі міжшлуночкової перегородки хоч і мали тенденцію до нижчих значень, проте слід відмітити факт відсутності достовірної різниці між цією та групою інтактних тварин, що свідчить про повне відновлення даного планіметричного показника.

Показник площі поверхні правого шлуночка у відповідь на розвиток гіпотиреозу відреагував достовірним зниженням незалежно від корекції (див рис. 2).

Експериментальний гіпотиреоз після застосування тиреостатика мерказолілу спричинив до достовірного ($p<0,001$) зниження площі правого

шлуночка на 28,9 %. Моно- терапія L-тироксином як і застосування разом з гормоном α -ліпоєвої кислоти суттєво (достовірно) не змінили даний параметр. Відповідно площа правого шлуночка була на 33,8 % та 20,6 % меншими ніж у інтактних щурів. Судячи по графіку можна лише припустити деяку тенденцію до покращення у групі комбінованого лікування.



Рисунок 2. Зміни площі правого шлуночка при гіпотиреозі та його корекції. * – відмічена достовірна різниця порівняно з інтактними тваринами.

Можна зробити висновок, що гіпотиреоз не впливає на площу стінки лівого шлуночка, зменшує площу міжшлуночкової перегородки та правого шлуночка. Замісна гормонотерапія саме в комбінації з α -ліпоєвою кислотою проявила здатність до повного відновлення площі міжшлуночкової перегородки і деяку тенденцію відновлення аналізованого показника правого шлуночка до рівня інтактних щурів.

4.2. Масометричні зміни шлуночків серця за умов гіпотиреозу та його корекції.

Модельована введенням мерказолілу гіпофункція щитовидної залози супроводжується зростанням абсолютної маси як лівого так і правого шлуночків (див. табл. 4.2). Збільшення абсолютної маси лівого шлуночка склало 24,6 % ($p=0,023$), правого – 26,3 % ($p<0,001$). Замісна гормонотерапія L-тироксином виявилась ефективною, – згадані масометричні показники знизились і достовірно не відрізнялись від таких у групі інтактних щурів.

Таблиця 4.2 – Зміни абсолютних мас лівого та правого шлуночків серця щурів при гіпотиреозі та його фармакокорекції, г ($n=6$, $M\pm m$)

Група	Абсолютна маса лівого шлуночка, г	Абсолютна маса правого шлуночка, г
Інтактні тварини	$0,270 \pm 0,051$	$0,061 \pm 0,004$
Некорегований гіпотиреоз 10 діб	$0,336 \pm 0,035$ *	$0,077 \pm 0,011$ *
Корекція L-тироксином	$0,289 \pm 0,031$	$0,071 \pm 0,014$
Корекція комбінацією L-тироксину та α -ліпоєвої кислоти	$0,313 \pm 0,053$	$0,083 \pm 0,009$ * “

Примітка. * – достовірна відмінність відносно показника інтактних тварин ($p<0,05$), ^ – достовірна відмінність відносно показника тварин з некорегованим гіпотиреозом ($p<0,05$), “ – достовірна відмінність відносно показника тварин з корегованим L-тироксином гіпотиреозом ($p<0,05$).

Щодо корекції гіпотиреоїдного стану комбінацією L-тироксину та α -ліпоевої кислоти, то слід відмітити, що права та ліва половини серця реагували по різному. Абсолютна маса лівого шлуночка повернулась до рівня інтактних тварин (показники достовірно не відрізнялись між собою), хоча деяка тенденція до збільшення даної маси була. Абсолютна маса ж правого шлуночка після 10 днів комбінованої терапії не тільки не зменшилась, а навпаки зросла і стала на 36,4 % ($p < 0,001$) вищою ніж у інтактних (слід повторитись, що за чистого гіпотиреозу дане збільшення становило 26,3 %).

Підсумовуючи отримані результати, можна сказати, що гіпотиреоз супроводжується зростанням абсолютної маси як лівого так і правого шлуночків. Корекція L-тироксином відновлює дані масометричні показники до рівня інтактних тварин, а за умов комбінованої терапії відновлення наступає лише для абсолютної маси лівого шлуночка, в той час як правого росте.

ВИСНОВКИ

1. Альфа-ліпоева кислота в поєднанні з стандартною гормонотерапією гіпотиреозу вже у ранніх періодах (5 та 10 доби) дозволяє покращити стан серцево-судинної регуляції, що проявляється пришвидшенням відновлення частоти серцевих скорочень.

2. Лише комбінована терапія L-тироксином та α -ліпоевою кислотою змогли повністю повернути показники (амплітуди моди та варіаційний розмах) до рівня інтактних тварин.

3. Замісна гормонотерапія L-тироксином через 10 днів лікування суттєво покращує стан регуляторних систем, проте показник індексу напруження не відновлюється до рівня інтактних щурів. Тільки комбінована терапія L-тироксином та α -ліпоевою кислотою дозволили достовірно повернути показники до вихідного.

4. Замісна монотерапія L-тироксином значно покращує, але не відновлює повністю значення показників (вегетативної рівноваги та вегетативного показника ритму) на відміну від комбінованої терапії.

5. Гіпотиреоз не впливає на площу стінки лівого шлуночка, зменшує площу міжшлуночкової перегородки та правого шлуночка. Замісна гормонотерапія саме в комбінації з α -ліпоевою кислотою проявила здатність до повного відновлення площі міжшлуночкової перегородки і деяку тенденцію відновлення аналізованого показника правого шлуночка до рівня інтактних щурів.

6. Корекція L-тироксином відновлює дані масометричні показники до рівня інтактних тварин, а за умов комбінованої терапії відновлення наступає для абсолютної маси лівого шлуночка, в той час як правого росте.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Кондратюк В. Є., Стахова А. П. Щитоподібна залоза і серце: погляд кардіолога на ендокринну патологію. Огляд літератури. *Clinical Endocrinology and Endocrine Surgery*. 2023;(3):41-50.
2. Тронько М.Д., Кравченко В.І. Профілактика йодозалежних захворювань в Україні (огляд літератури). *Environment & Health*. 2019; (2): 65-69.
3. Чарнош С.М. Холінергічні механізми порушення хронотропної функції серця при гіпотиреозі. Клінічна та експериментальна патологія. 2014;1 (47):149-152.
4. Amenta F, Traini E, Tomassoni D, Mignini F. Pharmacokinetics of different formulations of tioctic (alpha-lipoic) acid in healthy volunteers. *Clin Exp Hypertens*. 2008 Nov;30(8):767-75. doi: 10.1080/10641960802563568.
5. Bakiner O, Ertorer ME, Haydardedeoglu FE et al. Subclinical hypothyroidism is characterized by increased QT interval dispersion among wom- en. *Med Princ Pract*. 2008;17(5):390-394.
6. Biondi B. Mechanisms in endocrinology: Heart failure and thyroid dysfunction. *Eur J Endocrinol*. 2012 Nov;167(5):609-18. doi: 10.1530/EJE-12-0627.
7. Chaker L, Bianco AC, Jonklaas J, Peeters RP. Hypothyroidism. *Lancet*. 2017;390(10101):1550-1562. doi:10.1016/S0140-6736(17)30703-1.
8. Cheserek MJ, Wu GR, Ntazinda A, Shi YH, Shen LY, Le GW. Association Between Thyroid Hormones, Lipids and Oxidative Stress Markers in Subclinical Hypothyroidism. *J Med Biochem*. 2015 Jul;34(3):323-331. doi: 10.2478/jomb-2014-0044.

9. Chiovato L, Magri F, Carlé A. Hypothyroidism in context: where we've been and where we're going. *Adv Ther.* 2019 Sep;36 (Suppl 2):47-58. doi:10.1007/s12325-019-01080-8.
10. Chojnowski K, Bielec A, Czarkowski M et al. Repeated ventricular. *Cardiol J.* 2007;14(2):198-201.
11. Denefil O., Liuta O., Charnosh S., Boitsaniuk S., Kuchyrka L. Liver and heart damage in female rats with hypothyroidism. *Pharmacology OnLine.* 2021; 2: 398-404.
12. Erickson N, Zafron M, Harding SV, Marinangeli CPF, Rideout TC. Evaluating the Lipid-Lowering Effects of α -lipoic Acid Supplementation: A Systematic Review. *J Diet Suppl.* 2020;17(6):753-767. doi: 10.1080/19390211.2019.1651436.
13. Gholami, S., Mokhtari, B. & Badalzadeh, R. Alpha-lipoic acid potentiates the anti-arrhythmic effects of ischemic postconditioning in the setting of cardiac ischemia/reperfusion injury in rats. *J Diabetes Metab Disord.* 2022 Mar 31;21(1):707-716. doi: 10.1007/s40200-022-01034-y.
14. Guo S, Yan K, Fang X, Ni Y, Ma W, Zhao R. α -Lipoic Acid Alleviates Hepatic Lipid Deposition by Inhibiting FASN Expression via miR-3548 in Rats. *Nutrients.* 2021 Jul 8;13(7):2331. doi: 10.3390/nu13072331.
15. Hajje G, Saliba Y, Itani T, Moubarak M, Aftimos G, Farès N. Hypothyroidism and its rapid correction alter cardiac remodeling. *PLoS One.* 2014 Oct 15;9(10):e109753. doi: 10.1371/journal.pone.0109753.
16. He F, Ru X, Wen T. NRF2, a Transcription Factor for Stress Response and Beyond. *Int J Mol Sci.* 2020 Jul 6;21(13):4777. doi: 10.3390/ijms21134777.
17. Khoder, N.M., Sawie, H.G., Sharada, H.M. et al. Metformin and alpha lipoic acid ameliorate hypothyroidism and its complications in adult male

- rats. *J Diabetes Metabolic Disord.* 2022 June;21:1327-1337. doi.org/10.1007/s40200-022-01063-7.
- 18.Marrakchi S, Kanoun F, Idriss S, Kammoun I, Kachboura S. Arrhythmia and thyroid dysfunction. *Herz.* 2015;40(2):101-109.
- 19.Mendes D, Alves C, Silverio N, Batel Marques F. Prevalence of Undiagnosed Hypothyroidism in Europe: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur Thyroid J.* 2019 Jun;8(3):130-143. doi: 10.1159/000499751.
- 20.Moreau R.F., Smith E.J., Smith A.R., Hagen T.M. Alpha-lipoic acid as a dietary supplement: Molecular mechanisms and therapeutic potential. *Biochim. Biophys. Acta* 2009;1790:1149-1160.
- 21.Olanrewaju OA, Asghar R, Makwana S, et al. Thyroid and Its Ripple Effect: Impact on Cardiac Structure, Function, and Outcomes. *Cureus.* 2024 Jan 3;16(1):e51574. doi:10.7759/cureus.51574.
- 22.Paschou SA, Bletsas E, Stampouloglou PK, Tsigkou V, Valatsou A, Stefanaki K, et al. Thyroid disorders and cardiovascular manifestations: an update. *Endocrine.* 2022 Mar;75(3):672-83. doi: 10.1007/s12020-022-02982-4.
- 23.Rochette L, Ghibu S, Richard C, Zeller M, Cottin Y, Vergely C. Direct and indirect antioxidant properties of alpha-lipoic acid and therapeutic potential. *Mol. Nutr. Food Res.* 2013; 57:114-125.
- 24.Singh H, Shahid MZ, Harrison SL, Lane DA, Lip GYH, Logantha SJRJ. Subclinical thyroid dysfunction and the risk of incident atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2024 Jan 2;19(1):e0296413. doi: 10.1371/journal.pone.0296413.
- 25.Sirakov M, Plateroti M. Thyroid Hormone Signaling and Function: News from Classical and Emerging Models. *Cells.* 2022 Jan 28;11(3):453. doi:10.3390/cells11030453.

26. Skibska B, Goraca A, Skibska A, Stanczak A. Effect of Alpha-Lipoic Acid on Rat Ventricles and Atria under LPS-Induced Oxidative Stress. *Antioxidants* (Basel). 2022 Apr 8;11(4):734. doi: 10.3390/antiox11040734.
27. Tibullo D, Li Volti G, Giallongo C, Grasso S, Tomassoni D, Anfuso CD, Lupo G, Amenta F, Avola R, Bramanti V. Biochemical and clinical relevance of alpha lipoic acid: antioxidant and anti-inflammatory activity, molecular pathways and therapeutic potential. *Inflamm Res*. 2017 Nov;66(11):947-959. doi: 10.1007/s00011-017-1079-6.
28. Tribulova N, Knezl V, Shainberg A, Seki S, Soukup T. Thyroid hormones and cardiac arrhythmias. *VasculPharmacol*. 2010 Mar-Apr;52(34):102-12. doi: 10.1016/j.vph.2009.10.001.
29. Trimboli, P.; Mouly, S. Pharmacokinetics and Clinical Implications of Two Non-Tablet Oral Formulations of L-Thyroxine in Patients with Hypothyroidism. *J. Clin. Med*. 2022;11:3479.
30. Tronko M.D., Pasteur I. P., Zamotayeva G.A., Masyk S.V. Ukrainian-American thyroid project: review of scientific publication on epidemiology, dosimetry and iodine protection. *Endocrinology*. 2018;23(2):154-166.
31. Vargas-Uricoechea H, Bonelo-Perdomo A, Sierra-Torres CH. Effects of thyroid hormones on the heart. *Clin Investig Arterioscler*. 2014. Nov-Dec; 266:296-309. doi: 10.1016/j.arteri.2014.07.003.
32. Yamane H, Seki M, Ikeda T, Matsumoto A, Furui S, Sato T, Muramatsu K, Tajima T, Yamagata T. An Adolescent Patient with Sick Sinus Syndrome Complicated by Hypothyroidism Carrying an SCN5A Variant. *Int Heart J*. 2022;63(3):627-632. doi: 10.1536/ihj.21-722.

33. Yoo WS, Chung HK. Subclinical Hypothyroidism: Prevalence, Health Impact, and Treatment Landscape. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2021 Jun;36(3):500-513. doi: 10.3803/EnM.2021.1066.

Додатки

Список опублікованих робіт

1. Бляшук К, Шкорбецька Ю. Зміни чсс щурів при мерказоліловому гіпотиреозі та її корекція. Тези доповідей XXVIII конгресу студентів та молодих учених «Майбутнє за наукою» (присвяченого 170-літтю з дня народження І.Я. Горбачевського). Укрмедкнига, Тернопіль, 8-10 квітня 2024. С. 281-282. *(тези)*