

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
імені І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО**

ПОТІХА НАТАЛІЯ ЯРОСЛАВІВНА

УДК 616.12-085.217.32-02:616.441-008.64]-092.9-053

**ХОЛІНЕРГІЧНА РЕГУЛЯЦІЯ СЕРЦЯ
У СТАТЕВОНЕЗРІЛИХ ЩУРІВ
З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИМ ГІПОТИРЕОЗОМ**

14.03.04 – патологічна фізіологія

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Тернопіль – 2006

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Тернопільському державному медичному університеті імені І.Я. Горбачевського МОЗ України.

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор
Файфура Василь Васильович,
Тернопільський державний медичний університет
імені І.Я. Горбачевського МОЗ України,
завідувач кафедри патологічної фізіології.

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор **Гудима Арсен Арсенович,** Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, завідувач кафедри медицини катастроф і військової медицини;

доктор медичних наук **Нещерет Олександр Павлович,** Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка АМН України, провідний науковий співробітник лабораторії епідеміології цукрового діабету.

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

Захист відбудеться 23 лютого 2006 р. о 14 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 58.601.01 у Тернопільському державному медичному університеті імені І.Я. Горбачевського МОЗ України (46001, м. Тернопіль, майдан Волі, 1).

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України (46001, м. Тернопіль, вул. Січових Стрільців, 8).

Автореферат розісланий 19 січня 2006 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради
доктор медичних наук, професор

Я.Я. Боднар

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Протягом останніх 10-15 років частота захворювань щитовидної залози в Україні зростає більш ніж утричі, помітно зростає частота гіпотиреозу (Тимченко А.М., 2002). Розповсюдженню гіпотиреозу сприяє антропогенне забруднення навколишнього середовища радіонуклідами (Астахова Л.Н. і соавт., 1991; Бебешко В.Г. і співавт., 1999) та хімікатами (Терещенко І.В., 2000), які запобігають адекватній акумуляції йоду щитовидною залозою. Гіпотиреоз часто розвивається на ґрунті вираженого йодного дефіциту (Aghini-Lombardi F. et al., 1999; Фабрі З.Й. і співавт., 2001; Шідловський В.О. і співавт., 2004). Дуже небезпечний за наслідками гіпотиреоз у дітей, який є найчастішою ендокринною патологією новонароджених (1:3000-1:4000) (Radetti G. et al., 2002; Gruters A. et al., 2003; Vliet G.V., 2003). Якщо замісна терапія не була розпочата протягом перших 30 днів після народження, у дітей формуються незворотні порушення фізичного, статевого та інтелектуального розвитку, в результаті чого 30 млн осіб на Землі страждають кретинізмом (Weber G. et al., 2003).

Актуальність теми. При гіпотиреозі зазнають пошкодження всі органи і системи. Ураження серцево-судинної системи проявляється насамперед у вигляді “мікседематозного серця”, симптомами якого є дистрофічні, дисферментозні та електролітні зміни в кардіоміоцитах, зміни ЕКГ (низький вольтаж зубців, подовження інтервалу Q-T, негативний зубець T), аритмії серця (синусова брадикардія, фібриляція передсердь, блокади) (Нугор М. et al., 1991; Самойленко Л.Е. і соавт., 1993; Зыкова Т.А. і соавт., 1996; Wikstrom L. et al., 1998; Терещенко І.В. і соавт., 2002). Традиційно вважається, що механізм брадикардії полягає у зниженні тонуусу симпатичної нервової системи (Dowell R.T. et al., 1994; Klein M. et al., 1995; Zwaveling J. et al., 1996; Zhang Y. et al., 1997; Vischer C.M. et al., 1999). Стан парасимпатичної іннервації серця при гіпотиреозі вивчений дуже мало. Водночас відомо, що блукаючі нерви відіграють провідну роль у формуванні серцевого ритму у здорових осіб (Алипов Н.Н., 1993), при фізичному, емоційному та гормональному навантаженні. Можна припустити, що механізм синусової брадикардії та інших порушень ритму при гіпотиреозі не зводиться лише до пригнічення симпатичної активності. Цілком вірогідно, що у їх розвитку має значення активація холінергічних регуляторних впливів на серце, про що свідчать окремі повідомлення (Inukai T. et al., 1998; Бонецкий А.А. і соавт., 1999; Foley C.M. et al., 2001; Xing H. et al., 2001). Всебічна оцінка холінергічних процесів у гіпотиреоїдному серці, а також результати фармакологічного аналізу механізмів виникнення синусової брадикардії можуть бути враховані при здійсненні замісної гормональної терапії, зокрема у дітей, наслідки гіпотиреозу для яких особливо небезпечні.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом комплексної міжкафедральної 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) Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського. Дисертант є співвиконавцем названої комплексної наукової теми. Тема дисертації затверджена Проблемною комісією “Патологічна фізіологія та імунологія” 17 квітня 2003 року (протокол № 26).

Мета дослідження. З’ясувати особливості обміну ацетилхоліну в міокарді, а також зміни чутливості серця до холінергічних впливів у статевонезрілих щурів з експериментальним гіпотиреозом, здійснити фармакологічний аналіз холінергічних порушень при гіпотиреозі і дати їм патофізіологічну оцінку.

Задачі дослідження. Для досягнення поставленої мети було заплановано виконати такі завдання:

1. Кількісно оцінити співвідношення між активністю симпатичного і парасимпатичного відділів вегетативної нервової системи в процесі розвитку експериментального гіпотиреозу.

2. Дати порівняльну характеристику негативно-хронотропних впливів блукаючого нерва і екзогенного ацетилхоліну на серце контрольних і гіпотиреодних щурів.

3. З’ясувати, як змінюється вміст парасимпатичного медіатора ацетилхоліну в міокарді передсердь і шлуночків серця в динаміці розвитку експериментального гіпотиреозу.

4. Визначити інтенсивність процесів синтезу ацетилхоліну (за активністю холінацетилтрансферази), а також ферментативного розщеплення його (за активністю холінестерази) в міокарді передсердь і шлуночків тварин з експериментальним гіпотиреозом.

5. Шляхом застосування фармакологічних середників з’ясувати механізми і патогенетичне значення синусової брадикардії при гіпотиреозі.

Об’єкт дослідження – експериментальний гіпотиреоз.

Предмет дослідження – обмін ацетилхоліну в міокарді і чутливість серця до холінергічних впливів у статевонезрілих тварин з експериментальним гіпотиреозом.

Методи дослідження. У процесі виконання задач, передбачених планом дослідження, було застосовано наступні методи: біологічні – для визначення вмісту ацетилхоліну і активності холінацетилтрансферази в міокарді; фотоелектроколориметричні – для визначення активності холінестерази в міокарді; електрофізіологічні – для визначення реакцій серця на холінергічні впливи; математичні – для кількісної оцінки співвідношення між активністю симпатичного і парасимпатичного відділів вегетативної нервової системи, а також для статистичної обробки результатів дослідів.

Наукова новизна одержаних результатів. В результаті проведеного дослідження отримано нові дані про особливості холінергічно-адренергічних взаємовідносин при експериментальному гіпотиреозі, зокрема встановлено, що з наростанням глибини гіпотиреозу все більше проявляється

переважання холінергічних регуляторних впливів над адренергічними, яке формується внаслідок різноспрямованих зрушень обидвох відділів вегетативної нервової системи, але головним чином за рахунок посилення холінергічного контролю. Встановлено, що за умов гіпотиреозу посилюється інтенсивність холінергічних впливів на серце через блукаючий нерв при одночасному компенсаторному зниженні чутливості холінорецепторів кардіоміоцитів синоатріального вузла до ацетилхоліну. Вперше доведено, що підсилення ефективності вагусних впливів на серце при гіпотиреозі пов'язане із збільшенням вмісту ацетилхоліну в міокарді і відповідно кількості медіатора, що діє на рівні синапсів між холінергічними терміналами і кардіоміоцитами провідної системи. З'ясовано, що причиною зростання вмісту парасимпатичного медіатора в міокарді є більш висока активність синтезуючого ферменту холінацетилтрансферази, особливо в міокарді передсердь, яка поєднується з підвищенням інтенсивності ферментативного гідролізу ацетилхоліну. За допомогою холінолітичних фармакологічних середників вперше доведено, що підвищення ефективності вагусної регуляції гіпотиреоїдного серця реалізується через модуляцію чутливості М-холінорецепторів кардіоміоцитів провідної системи серця і пропускну здатності іонних каналів.

Практичне значення одержаних результатів. В результаті проведених досліджень з'ясовано, що збільшення вмісту ацетилхоліну в міокарді є однією з патогенетичних ланок формування гіпотиреоїдного серця, зокрема синусової брадикардії та інших аритмій при гіпотиреозі. Експериментально доведено ефективність застосування холіноблокаторів з метою корекції холінергічних розладів у серці гіпотиреоїдних тварин. Найефективнішим виявився універсальний холіноблокатор атропін. Узагальнені результати дисертаційного дослідження можуть бути використані в навчальному процесі на кафедрах патологічної фізіології, педіатрії, внутрішніх хвороб. Результати дослідження впроваджено в навчальний процес в Одеському державному медичному університеті, Буковинському державному медичному університеті, Івано-Франківському державному медичному університеті, Вінницькому національному медичному університеті ім. М.І. Пирогова, Харківському державному медичному університеті, Запорізькому державному медичному університеті, Українській медичній стоматологічній академії, Тернопільському державному медичному університеті імені І.Я. Горбачевського.

Особистий внесок здобувача. Дисертант провела літературний і патентний пошуки згідно обраної теми дослідження, за результатами пошуку оформила огляд літератури, опанувала передбачені планом методи дослідження. За безпосередньою участю дисертанта виконано всі біохімічні та електрофізіологічні дослідження, самостійно статистично опрацьовано, проаналізовано і узагальнено отримані результати. За участю наукового керівника дисертант сформулювала найважливіші положення і висновки. У наукових працях, опублікованих у співавторстві, дисертанту належить експериментальне дослідження, статистична обробка та

узагальнення отриманих результатів. У тій частині актів впровадження, що стосується науково-практичної новизни, викладено фактичний матеріал дисертації.

Апробація результатів дисертації. Основні матеріали дисертаційного дослідження оприлюднені на VIII і IX Міжнародних медичних конгресах студентів і молодих учених (Тернопіль, 2004, 2005), IV Національному конгресі патофізіологів України з міжнародною участю “Фундаментальні аспекти сучасної медицини” (Чернівці, 2004), III-тїх і IV-тїх читаннях ім. В.В. Підвисоцького (Одеса, 2004, 2005), XLVII підсумковій науково-практичній конференції, присвяченій 150-річчю з дня народження академіка І.Я. Горбачевського (Тернопіль, 2004), міжнародній науковій конференції “Молодь – медицині майбутнього” (Одеса, 2005), III Міжнародній науково-практичній конференції студентів і молодих вчених (Ужгород, 2005), науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвяченій 200-річчю з дня заснування Харківського державного медичного університету “Від фундаментальних досліджень – до прогресу в медицині” (Харків, 2005), симпозиумі “Проблеми діагностики і лікування ендокринної патології та її ускладнень у осіб, які постраждали внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС” (Київ, 2005). Дисертація пройшла апробацію 13 червня 2005 року на спільному засіданні кафедр патологічної фізіології, нормальної фізіології, фармакології, загальної гігієни та екології, фармацевтичних дисциплін з клінічною фармацією, соціальної медицини та ООЗ з медичною статистикою, курсу клінічної фармакології, співробітників центральної науково-дослідної лабораторії.

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 17 наукових праць, в тому числі 8 – у фахових виданнях, рекомендованих ВАК України, 9 – у матеріалах конгресів, конференцій і симпозиумів.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація складається із вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методик дослідження, 4 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків, списку використаних джерел, додатків. Робота викладена на 179 сторінках комп’ютерного тексту, ілюстрована 23 таблицями, 17 рисунками. Список використаних джерел налічує 281 найменування, з яких 118 надруковані кирилицею і 163 – латиницею. Бібліографічний опис джерел літератури та додатки викладені на 39 сторінках.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали і методи дослідження. Експериментальні дослідження проведено на 395 статевонезрілих білих щурах-самцях лінії Вістар масою 0,08-0,12 кг у віці 1,5-2,0 місяці. Усі втручання та забій тварин проводилися з дотриманням принципів “Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей”

(Страсбург, 1985) та ухвали Першого національного конгресу з біоетики (Київ, 2001). Комісією з питань біоетики Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського (протокол № 7 від 11 травня 2005 року) порушень морально-етичних норм при проведенні науково-дослідної роботи не виявлено. Експериментальний гіпотиреоз відтворювали щодобовим згодовуванням мерказолілу (“Здоров’я”, Україна) в дозі 75 мг/кг маси тіла протягом 14 діб. Показниками глибини гіпотиреоїдного стану були маса тіла тварин, частота серцевих скорочень, ректальна температура, об’єм поглинутого кисню.

Для співвідносної оцінки функціонального стану парасимпатичного і симпатичного відділів вегетативної нервової системи використано метод варіаційної кардіоінтервалометрії (Баевский Р.М. и соавт., 1984). Електрокардіограму реєстрували на електрокардіографі ЭК1К-01 при швидкості руху стрічки 50 мм/с до годування мерказолілом, а також на 5-ту, 10-ту і 14-ту доби гіпотиреозу. За допомогою стереоскопічного мікроскопа МБС-9 з окулярною сіткою аналізували 100 послідовно розташованих інтервалів R-R. Визначали наступні 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, тобто значення інтервалу R-R, яке найчастіше зустрічається протягом досліджуваного часового періоду (у мілісекундах); AM_0 – амплітуду моди, тобто відносну кількість інтервалів R-R, які визначають моду (у процентах). Використовуючи значення ΔX , M_0 і AM_0 , обчислювали додаткові показники: показник вегетативного балансу (ПВБ) за формулою $AM_0/\Delta X$; вегетативний показник ритму (ВПР) за формулою $1/(M_0 \cdot \Delta X)$; показник адекватності процесів регуляції (ПАПР) за формулою AM_0/M_0 ; індекс напруження регуляторних систем за формулою $IN = AM_0/(2\Delta X \cdot M_0)$.

Негативно-хронотропні ефекти ендогенного ацетилхоліну (АХ) вивчали шляхом подразнення периферичного кінця перерізаного правого блукаючого нерва імпульсами змінного струму напругою 5 і 10 В протягом 1 хв. За допомогою електростимулятора ЭСЛ-2 формували характеристики струму: частота – 50 Гц, тривалість стимулу – 1 мс, затримка – 1 мс. Визначали максимальну інтенсивність негативно-хронотропних реакцій у кожному 10-секундному інтервалі у контрольних і гіпотиреоїдних тварин. Екзогенний АХ (“Мосмедпрепараты”, Росія) вводили в праву зовнішню яремну вену у напрямку до серця в дозі 5 мкг в 0,5 мл 0,9 % розчину натрію хлориду. Величину негативно-хронотропної реакції оцінювали за її інтенсивністю і тривалістю.

Вміст АХ в міокарді передсердь і шлуночків визначали біологічним методом на прямому м’язі живота жаби (Файфура В.В. і співавт., 2004). Активність ключового ферменту синтезу АХ – холінацетилтрансферази (ХАТФ) також визначали біологічним методом в опису Файфури В.В. і співавт. (2005). Активність загальної холінестерази міокарда (ХЕ) визначали фотоелектроколориметричним методом (Пушкина Н.Н. и соавт., 1963).

Усі результати дослідження були піддані математичній обробці з використанням параметричних методів статистичного аналізу (Поляков И.В. и соавт., 1975; Шевченко И.Т. и соавт., 1970). Визначали основні статистичні величини: середнє арифметичне, стандартну помилку середнього арифметичного, критерій Стюдента, показник достовірності Р.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

В умовах експериментального гіпотиреозу відбувається порушення нормального співвідношення між тонусом симпатичного і парасимпатичного відділів вегетативної нервової системи, про що свідчать зміни показників математичного аналізу серцевого ритму (табл.1).

Таблиця 1

Результати математичного аналізу серцевого ритму у щурів з експериментальним мерказоліловим гіпотиреозом ($M \pm m$)

Етап дослідження (n = 9)	Частота скорочень серця, уд./хв	Тривалість R-R, мс	ΔX , мс	Mo, мс	AMo, %
До викликання гіпотиреозу	544 \pm 6	110,3 \pm 1,2	9,0 \pm 0,9	109,6 \pm 1,4	41,7 \pm 2,2
Гіпотиреоз: 5-та доба	523 \pm 6 P ₁ <0,05	114,8 \pm 1,4 P ₁ <0,05	10,0 \pm 0,8 P ₁ >0,25	113,3 \pm 1,6 P ₁ >0,05	39,4 \pm 1,6 P ₁ >0,25
10-та доба	481 \pm 7 P ₁ <0,001 P ₂ <0,001	124,9 \pm 1,8 P ₁ <0,001 P ₂ <0,001	10,2 \pm 0,8 P ₁ >0,25 P ₂ >0,5	124,4 \pm 1,9 P ₁ <0,001 P ₂ <0,001	41,6 \pm 2,6 P ₁ >0,5 P ₂ >0,5
14-та доба	436 \pm 4 P ₁ <0,001 P ₂ <0,001	137,7 \pm 1,5 P ₁ <0,001 P ₂ <0,001	13,1 \pm 0,7 P ₁ <0,01 P ₂ <0,02	136,4 \pm 1,5 P ₁ <0,001 P ₂ <0,001	39,1 \pm 2,6 P ₁ >0,25 P ₂ >0,5
Примітки: 1. P ₁ – достовірність різниці, порівняно з показниками до годування мерказолілом. 2. P ₂ – достовірність різниці, порівняно з попереднім етапом дослідження.					

У тварин з гіпотиреозом показник варіаційного розмаху ΔX , який характеризує надійність і адаптаційні можливості функціонування системи “синаотріальний вузол – блукаючий нерв”, поступово зростає. На 14-ту добу гіпотиреозу його величина перевищувала вихідну на 45,56 % (P<0,01). Як показав аналіз показника Mo, гіпотиреоїдне серце поступово звільнюється від адренергічних впливів. На 10-ту добу Mo збільшилася на 13,50 %, порівняно з вихідним

показником ($P < 0,001$). На 14-ту добу відбулося ще помітніше зростання M_o – на 24,45 %, порівняно з вихідною величиною ($P < 0,001$).

Щоб дати співвідносну оцінку змінам холінергічно-адренергічних взаємовідношень в динаміці гіпотиреозу, ми співставили ступінь змін показника ΔX , за яким судять про вираженість парасимпатичного тону, і показника M_o , який характеризує адренергічні впливи на серцевий ритм. До 10-тої доби гіпотиреозу зміни обидвох показників йшли паралельно. На 14-ту добу цей паралелізм втратився. Ступінь збільшення показника ΔX (на 45,56 %) майже вдвоє перевищував ступінь збільшення показника M_o (на 24,45 %). Отже, наростання холінергічних впливів при гіпотиреозі було вдвоє інтенсивнішим, ніж пригнічення адренергічної регуляції. На відміну від попередніх показників, $A M_o$ при гіпотиреозі майже не змінювалася. Оскільки $A M_o$ відображає активність центрального контура регуляції, який здійснює свої впливи через симпатичні нерви, то незмінність цього показника можна розцінювати як ще один аргумент на користь твердження, що у розвитку вегетативного дисбалансу вирішальне значення мають холінергічні зрушення.

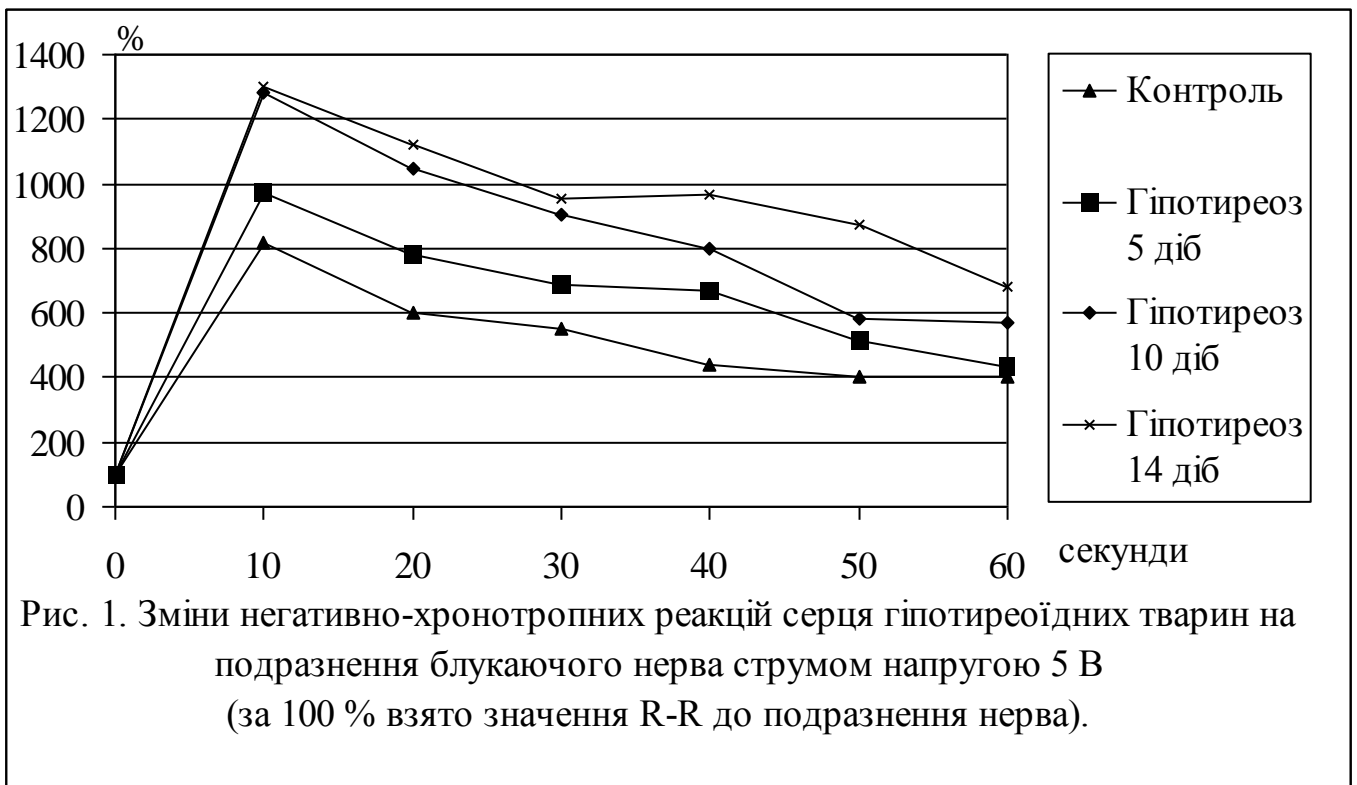
Аналіз додаткових показників підтвердив встановлені раніше закономірності. Найбільш оперативними критеріями виявилися ВПР та ІН. Вони випереджували два інші показники у часі і характеризувалися значно вищим ступенем змін. Достовірне зменшення ВПР сталося на 10-ту добу гіпотиреозу. Зменшення ІН на 10-ту добу також було досить значним і може розцінюватися як виражена тенденція ($P > 0,05$). ПВБ і ПАПР досягли істотного зменшення на 14-ту добу. В кінці експерименту величина ВПР складала 52,67 % від вихідної ($P < 0,001$), що вказує на значну перевагу холінергічного компонента регуляції над адренергічним. ІН на 14-ту добу становив 47,83 % від початкової величини ($P < 0,002$), що свідчить про поступову втрату центрального контролю серцевого ритму і підпорядкування його периферичному контуру регуляції на рівні системи “блукаючий нерв – синоатріальний вузол”. ПВБ до 14-тої доби зменшився помірно – на 39,53 %, порівняно з вихідною величиною ($P < 0,01$). Найбільшу стабільність в динаміці гіпотиреозу проявив ПАПР, який характеризує роль симпатичних впливів у функціонуванні синоатріального вузла, – на 14-ту добу він зменшився на 23,68 % ($P < 0,01$). Переважання змін ВПР над змінами ПАПР також вказує на те, що ваготонія при гіпотиреозі формується переважно внаслідок підсилення парасимпатичних впливів, а не обмеження симпатичних.

Інтенсивність вагусних впливів залежить, з одного боку, від кількості АХ в синаптосомах пресинаптичних закінчень, а з другого – від специфічної чутливості рецепторів постсинаптичної мембрани. Виходячи з цих міркувань, ми дослідили у контрольних і гіпотиреодних тварин негативно-хронотропні ефекти подразнення блукаючого нерва (тобто ендогенного парасимпатичного медіатора), а також негативно-хронотропні ефекти екзогенного АХ.

Негативно-хронотропні реакції серця на подразнення блукаючого нерва у контрольних тварин можна умовно поділити на три стадії, які добре розмежовані при напрузі 5 В. Перша стадія

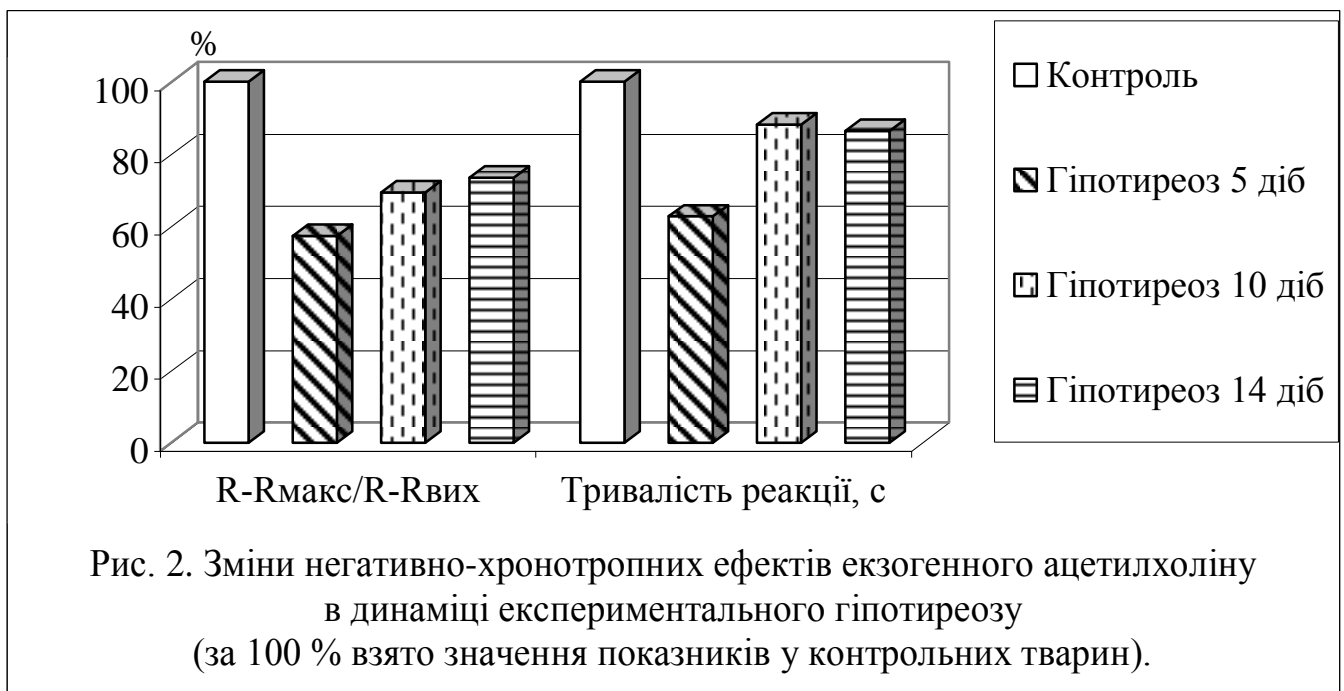
відповідає першому 10-секундному інтервалу часу і характеризується різко вираженою брадикардією. Друга стадія обмежена наступним 10-секундним інтервалом, протягом якого ступінь брадикардії раптово і різко знижується. Для третьої, найтривалішої стадії, яка охоплює 20-60-ті секунди подразнення, характерне плавне, поступове зменшення брадикардії. Поступове ослаблення негативно-хронотропних ефектів під час тривалої вагусної стимуляції ми розглядаємо як прояв “феномену вислизання”. У такий спосіб синоатріальний вузол позбавляється надмірних холінергічних впливів, а частота серцевого ритму не опускається нижче від гранично допустимого рівня.

Динаміка негативно-хронотропних реакцій серця на подразнення блукаючого нерва у тварин з експериментальним гіпотиреозом в цілому зберігала ті ж закономірності, що й у контрольних щурів, проте відрізнялася кількісними характеристиками. У тварин з 5-добовим гіпотиреозом при напрузі струму 5 В (рис. 1) максимально виражена брадикардія також спостерігалася протягом першого 10-секундного інтервалу, але інтенсивність її була на 18,66 % вищою, ніж у контролі. При 10-добовому гіпотиреозі спостерігалася ще помітніша брадикардія у відповідь на подразнення нерва. Інтенсивність її протягом перших 10 с була на 56,34 % вищою, ніж у контролі ($P < 0,05$). У тварин з 14-добовим гіпотиреозом реакції виявилися ще сильнішими: протягом першого 10-секундного інтервалу інтенсивність брадикардії перевищувала показник контролю на 58,78 % ($P < 0,05$). В межах кожного 10-секундного інтервалу ефективність подразнення також була вищою за аналогічний показник контрольних тварин на усіх етапах експериментального гіпотиреозу.



Отже, за результатами дослідів з подразненням блукаючого нерва напругою 5 В можна стверджувати, що з поглибленням гіпотиреозу зростає ефективність вагусних впливів на серцевий ритм. Найбільш імовірно, що залежність вагусних впливів від глибини гіпотиреозу має в своїй основі нагромадження АХ в нервових терміналях, які підходять до синоатріального вузла. Динаміка реакцій серця гіпотиреоїдних тварин на напругу 10 В характеризувалася тими ж закономірностями.

Внутрішньовенне введення АХ контрольним тваринам закономірно викликало сповільнення ритму, інтенсивність якого коливалася в межах 3,90-11,45, а тривалість – 7,58-18,50 с. У тварин з гіпотиреозом негативно-хронотропні реакції серця на АХ ставали меншими (рис. 2). Найбільш помітне ослаблення ацетилхолінових ефектів спостерігалось на 5-ту добу гіпотиреозу: інтенсивність брадикардії зменшилася в середньому на 42,72 % ($P < 0,02$). На 10-ту добу відбулося деяке зростання реакційної здатності холінорецепторів, та все ж вираженість брадикардії залишалася нижчою, ніж у контролі. Подібно змінювалася її тривалість. Особливо чітко це проявилось на 5-ту добу гіпотиреозу, коли середня тривалість реакцій складала лише 62,67 % від показника контрольних тварин ($P < 0,02$).



Отже, гіпотиреоз супроводжувався пригніченням реакційної здатності холінорецепторів пейсмекерних клітин. Виявлену нами десенситизацію холінорецепторів щодо медіатора в умовах гіпотиреозу ми розцінюємо як механізм пристосування, спрямований на захист міоцитів провідної системи від дії великої кількості ендогенного АХ. Завдяки цьому механізму пейсмекерні клітини продовжують генерувати імпульси з деякою оптимальною частотою, незважаючи на безперервне бомбардування постсинаптичної мембрани квантами АХ. У такий спосіб вдається запобігти

критичному сповільненню серцевого ритму в умовах гіпотиреозу і модулювати частоту в межах функціональних потреб організму.

У дослідах з електричним подразненням блукаючого нерва було отримано дані, що ефективність вагусних впливів на серце при гіпотиреозі значно вища, ніж у здорових тварин. Це пов'язано з функціональними змінами в ділянках синаптичних контактів між закінченнями холінергічних нервів і міоцитами синоатріального вузла. Оскільки у гіпотиреоїдних тварин чутливість холінорецепторів міоцитарних мембран до парасимпатичного медіатора знижується, постсинаптичний механізм не може мати значення у виникненні брадикардії при гіпотиреозі. Більш вірогідно, що в основі її виникнення лежить збільшення робочої кількості АХ, який викидається в синаптичну щілину і досягає постсинаптичної мембрани. Ця кількість залежить від інтенсивності одночасно протікаючих і збалансованих процесів синтезу і гідролізу медіатора. У зв'язку з цим нами було досліджено вміст АХ, активність ХАТФ і ХЕ в міокарді передсердь і шлуночків контрольних і гіпотиреоїдних щурів.

Вміст і розподіл АХ в міокарді передсердь і шлуночків контрольних і гіпотиреоїдних щурів представлено в табл. 2.

Таблиця 2

Вміст ацетилхоліну, активність холінацетилтрансферази і холінестерази в міокарді контрольних і гіпотиреоїдних щурів ($M \pm m$)

Серія дослідів	Вміст АХ, мкмоль/кг		Активність ХАТФ, ммоль/(кг·год)		Активність ХЕ, ммоль/(кг·год)	
	Передсердя	Шлуночки	Передсердя	Шлуночки	Передсердя	Шлуночки
Контроль	8,83± 0,68 (11)	4,47± 0,41 (21)	2,02± 0,22 (10)	1,78± 0,21 (10)	74,96± 5,30 (10)	47,33± 3,83 (20)
Гіпотиреоз: 5 діб	18,87± 2,43 (11) $P_1 < 0,001$	3,61± 0,25 (13) $P_1 > 0,1$	3,65± 0,34 (10) $P_1 < 0,001$	2,21± 0,27 (10) $P_1 > 0,1$	128,18± 7,46 (10) $P_1 < 0,001$	97,05± 7,53 (20) $P_1 < 0,001$
10 діб	16,28± 2,93 (10) $P_1 < 0,02$	4,49± 0,44 (14) $P_1 > 0,5$	2,89± 0,23 (10) $P_1 < 0,02$	1,9± 0,19 (10) $P_1 > 0,5$	115,75± 5,49 (10) $P_1 < 0,001$	73,62± 4,44 (20) $P_1 < 0,001$

	$P_2 > 0,5$	$P_2 > 0,1$	$P_2 > 0,05$	$P_2 > 0,25$	$P_2 > 0,1$	$P_2 < 0,01$
14 діб	21,69±	4,61±	7,05±	2,82±	96,37±	68,07±
	2,47	0,54	0,80	0,52	9,32	5,79
	(11)	(22)	(10)	(10)	(10)	(19)
	$P_1 < 0,001$	$P_1 > 0,5$	$P_1 < 0,001$	$P_1 > 0,05$	$P_1 > 0,05$	$P_1 < 0,001$
	$P_2 > 0,1$	$P_2 > 0,5$	$P_2 < 0,001$	$P_2 > 0,1$	$P_2 > 0,05$	$P_2 > 0,25$

Примітки: 1. P_1 – достовірність різниці порівняно з контролем.

2. P_2 – достовірність різниці порівняно з попереднім етапом дослідження.

3. В дужках – число дослідів.

У передсердях тварин з мерказоліловим гіпотиреозом спостерігалось збільшення вмісту АХ. На 14-ту добу середній рівень його зріс на 33,23 %, порівняно з 10-добовим етапом дослідження, і на 145,64 %, порівняно з контролем ($P < 0,001$). Вміст АХ в шлуночках не виявляв залежності від функціонального стану щитовидної залози. Отже, в умовах дефіциту тиреоїдних гормонів піддається модуляції переважно обмін медіаторного (нейронального) АХ, який синтезується в закінченнях холінергічних нервів. Нагромадження “везикулярного” АХ можна вважати головним патогенетичним механізмом підсилення хронотропних впливів блукаючих нервів і розвитку синусової брадикардії при гіпотиреозі. Накопичення АХ в передсердях при незмінній кількості його в шлуночках збільшує природний градієнт концентрацій, сприяє нестабільності трансмембранних потенціалів кардіоміоцитів провідної системи. У поєднанні з структурною дезорганізацією їх це стає вагомим механізмом появи аритмій серця у вигляді екстрасистолій і блокад.

Щоб скласти уявлення про інтенсивність синтезу парасимпатичного медіатора в холінергічних нейронах, нами було досліджено активність ХАТФ. У тварин з гіпотиреозом спостерігалось істотне підвищення активності ХАТФ у передсердях з тенденцією до підвищення у шлуночках. Дуже різке підвищення активності ХАТФ передсердь сталося між 10-тою і 14-тою добами годування мерказолілом – на 249,01 %, порівняно з контролем ($P < 0,001$). Ця стрибкоподібна зміна активності свідчить про втрату механізму саморегуляції холінергічних процесів в передсердях в умовах глибокого пригнічення функції щитовидної залози. У шлуночках не відмічалось такого стрімкого зростання активності ХАТФ.

Співставляючи вміст і розподіл АХ, а також активність ХАТФ в серці контрольних і гіпотиреоїдних щурів, можна помітити паралелізм в динаміці змін цих показників. В обох випадках показники передсердь перевищували показники шлуночків – як у здорових тварин, та і при гіпотиреозі. З поглибленням гіпотиреозу ця різниця збільшувалася за рахунок активації синтезу АХ і збільшення його вмісту в передсердях.

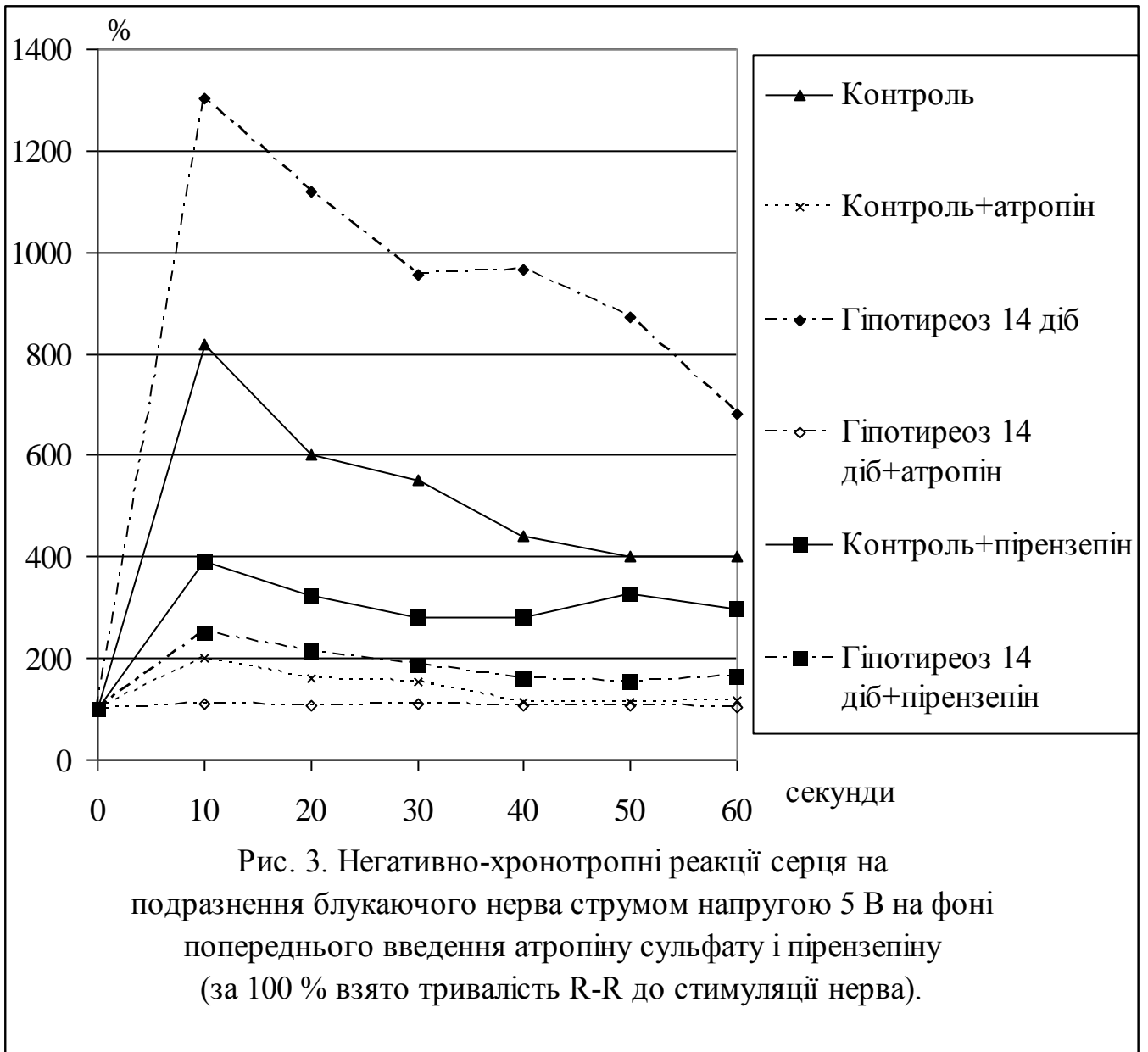
Узагальнивши наведені вище дані, можна вважати, що збільшення вмісту АХ в серці гіпотиреоїдних тварин пов'язано з підвищенням активності ХАТФ. Нагромадження запасів АХ в пресинаптичних везикулах дозволяє викинути одночасно велику кількість квантів медіатора і загальмувати генеруючу здатність пейсмейкерних клітин водія ритму аж до появи синусової брадикардії.

Ще одним фактором, який регулює вміст АХ у тканинах, є швидкість його гідролітичного розщеплення за допомогою холінестерази (ХЕ). У тварин з гіпотиреозом спостерігалось підвищення холінестеразної активності передсердь і шлуночків. Гостре 5-добове навантаження мерказолілом спричинило підвищення активності ХЕ в передсердях на 71,00 %, порівняно з контролем ($P < 0,001$). Зміни ХЕ у шлуночках відбувалися за тими ж закономірностями.

Таким чином, підвищення синтезу АХ і збільшення його вмісту в міокарді поєднувалося з активацією його гідролізу. Підвищення активності ХЕ мало пристосовний характер, суть якого полягала в запобіганні надмірним хроно-, іно- та батмотропним впливам блукаючих нервів на кардіоміоцити.

Оскільки реалізація хронотропних вагусних впливів здійснюється шляхом взаємодії медіатора з М-холінорецепторами пейсмейкерних клітин з подальшою активацією калієвих каналів, ми провели дослідження ефектів подразнення блукаючого нерва на фоні блокади цих мембранних структур універсальним М-холіноблокатором атропіном ("Укрмедпром", Україна), селективним М₁-холіноблокатором пірензепіном (Гастроцепін® "Boehringer Ingelheim", Іспанія), а також блокатором калієвих каналів глібенкламідом ("Здоров'я", Україна).

Результати дослідів з атропіном (1 мг/кг маси внутрішньоочеревинно) стали ще одним аргументом на користь твердження про те, що при гіпотиреозі роль холінергічної регуляції у формуванні серцевого ритму більша, ніж у нормі (рис.3).



У контрольних атропінізованих тварин протягом першого 10-секундного інтервалу негативно-хронотропні ефекти стимуляції блукаючого нерва струмом напругою 5 В стали меншими у 4,1 раза, порівняно з неатропінізованими тваринами, на 60-тій секунді – у 3,43 раза. При аналогічному порівнянні у гіпотиреоїдних щурів ці величини склали 11,73 і 6,49. При подразненні напругою 10 В атропінізація дала зменшення ефектів у контрольних тварин у 3,36 раза на 10-тій секунді і в 1,83 раза – на 60-тій, у гіпотиреоїдних тварин відповідно в 12,64 і 5,53 раза.

При аналізі негативно-хронотропних ефектів ендogenous АХ через 60 хв після введення пірензепіну (7,5 мг/кг маси тіла внутрішньоочеревинно) звертає на себе увагу непропорційність змін у групі контрольних і гіпотиреоїдних тварин (рис.3). Наприклад, протягом першого 10-секундного інтервалу інтенсивність брадикардії на фоні введення пірензепіну в групі контрольних тварин зменшилася в 2,10 раза, в групі гіпотиреоїдних тварин – в 5,23 раза. На 20-тій секунді ці

співвідношення склали відповідно – 1,86 і 5,23, на 30-тій – 1,98 і 5,15, на 40-вій – 1,58 і 5,97, на 50-тій – 1,22 і 5,63, на 60-тій – 1,34 і 4,15. Результати дослідів з подразненням нерва струмом напругою 10 В були подібними.

Отже, введення атропіну і пірензепіну більш суттєво обмежує вагусні впливи на серце у тварин з гіпотиреозом. Ця закономірність більш виражена в випадку застосування універсального М-холіноблокатора атропіну.

У дослідях з подразненням блукаючого нерва струмом напругою 5 В на фоні застосування глібенкламід (50 мг/кг маси інтрагастрально) встановлено, що у контрольних тварин через 120 хв після введення препарату інтенсивність реакцій виявилася сильнішою, порівняно з відповідними величинами контрольних тварин. У тварин з експериментальним гіпотиреозом попереднє введення блокатора АТФ-залежних калієвих каналів також позначилося на особливостях реакції на електростимуляцію блукаючого нерва. При аналізі динаміки реакції можна виділити дві характерні її особливості. По-перше, висока інтенсивність брадикардії на фоні попереднього введення глібенкламід тривала протягом перших 20 с подразнення. На 20-тій секунді вона була на 62,75 % вищою у порівнянні з показником контрольних тварин, яким вводили глібенкламід. Другою характерною особливістю реакції було різке зменшення ефектів, починаючи з 30-тої секунди подразнення: інтенсивність реакції зменшилася на 37,83 %, порівняно з першим 10-секундним інтервалом ($P < 0,02$), і була нижчою на 11,39 %, порівняно з показником гіпотиреодних тварин, яким не вводили глібенкламід.

Динаміка реакцій серця тварин на подразнення блукаючого нерва струмом напругою 10 В не була тотожною попередній. У контрольних тварин на фоні попереднього введення глібенкламід інтенсивність негативно-хронотропних реакцій виявилася нижчою у порівнянні з контрольними показниками до 40-вої секунди. На першому 10-секундному інтервалі ця різниця становила 18,34 %, на 20-тій секунді – 15,96 %, на 30-тій – 33,01 %, на 40-вій – 19,42 %. Аналогічні закономірності відмічались у серії дослідів з електричним подразненням блукаючого нерва гіпотиреодних щурів. Ефективність електростимуляції виявилась нижчою протягом усього періоду стимуляції у тварин, яким вводили глібенкламід. На першому 10-секундному проміжку інтенсивність брадикардії у щурів цієї групи була на 13,96 % нижчою у порівнянні з гіпотиреодними тваринами, яким не вводили препарат. До 20-тої секунди ефективність подразнення різко зменшилася. В подальшому інтенсивність брадикардії стрибкоподібно зросла (до 30-тої секунди), а до 40-вої секунди відмічалось різке зменшення. На останніх 20-ти секундах подразнення не спостерігалось різниці у реакціях гіпотиреодних тварин обох груп.

ВИСНОВКИ

В дисертації наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення наукового завдання, а саме, з'ясовано особливості холінергічної регуляції серця при експериментальному гіпотиреозі у

статевонезрілих щурів, проведено фармакологічний аналіз холінергічних порушень при гіпотиреозі і дано їх патофізіологічну оцінку. Експериментально доведено ефективність застосування холіноблокаторів з метою корекції холінергічних розладів у серці гіпотиреоїдних тварин.

1. Експериментальний гіпотиреоз характеризується порушенням співвідношення між тонусом симпатичного і парасимпатичного відділів вегетативної нервової системи і зміщенням вегетативного балансу в бік переважання холінергічних впливів. Провідне значення у перебудові вегетативної регуляції серця при гіпотиреозі має підсилення парасимпатичної імпульсації, пов'язане із збільшенням вагусного тонусу. За даними математичного аналізу серцевого ритму, найчутливішим показником зміщення вегетативного балансу при експериментальному гіпотиреозі є вегетативний показник ритму, достовірно зменшення якого (на 24,86 %, $P < 0,02$) відбулося вже на 10-ту добу експерименту, раніше від усіх інших показників. Одночасне зниження симпатичного тонусу має менше значення, про що свідчить збільшення варіаційного розмаху тривалості кардіоінтервалів на 14-ту добу згодовування мерказолілу на 45,56 % ($P < 0,01$), а показника моди – тільки на 24,45 % ($P < 0,001$).

2. При експериментальному гіпотиреозі підвищується інтенсивність негативно-хронотропних реакцій серця на електричну стимуляцію блукаючого нерва. Це вказує на підвищення рівня ацетилхоліну у везикулах нервових закінченнях, які формують синаптичні контакти з пейсмеркерними клітинами синоатріального вузла. Встановлено пряму залежність між глибиною гіпотиреоїдного стану та інтенсивністю негативно-хронотропних реакцій: чим більше була пригнічена функція щитовидної залози, тим інтенсивнішою виявлялася брадикардія.

3. В умовах експериментального гіпотиреозу відмічається десенситизація холінорецепторів пейсмеркерних клітин. Це проявляється зниженням їх чутливості до ацетилхоліну в умовах посилення вагусної імпульсації. На 14-ту добу експерименту інтенсивність негативно-хронотропних реакцій на введення екзогенного ацетилхоліну виявилася на 26,47 %, ($P < 0,05$), а тривалість – на 13,58 %, ($P < 0,01$) нижчою, порівняно з показниками контрольних тварин. Десенситизацію ми розглядаємо як компенсаторну реакцію, спрямовану на запобігання надмірним впливам парасимпатичного медіатора на клітини водія ритму і підтримання частоти серцевого ритму на оптимальному рівні.

4. У тварин з експериментальним гіпотиреозом відмічається зростання вмісту медіаторного ацетилхоліну передсердь серця. На 14-ту добу згодовування мерказолілу рівень ацетилхоліну складав ($21,69 \pm 2,47$) мкмоль/кг, що у 2,46 рази перевищує рівень контрольних тварин ($P < 0,001$). Вміст немедіаторного ацетилхоліну шлуночків істотно не змінювався в залежності від функціонального стану щитовидної залози.

5. Зростання вмісту парасимпатичного медіатора у передсердях зумовлене підвищенням його синтезу. На це вказує зростання активності холінацетилтрансферази, особливо в гострому (5-добовому) періоді насичення організму мерказолілом. На 14-ту добу гіпотиреозу активність ферменту становила $(7,05 \pm 0,80)$ ммоль/(кг·год), що у 3,49 рази перевищувало рівень контрольних тварин ($P < 0,001$). Стимуляція синтезу ацетилхоліну супроводжується одночасним підвищенням його гідролізу, показником чого служить зростання холінестеразної активності міокарда. На 14-ту добу згодовування мерказолілу активність холінестерази міокарда виявилася на 28,56 % вищою від рівня контрольних тварин і становила $(96,37 \pm 9,32)$ ммоль/(кг·год). Підвищення активності ферментативного гідролізу ацетилхоліну ми розглядаємо як компенсаторну реакцію, спрямовану на часткове обмеження надмірної вагусної імпульсації на серце при гіпотиреозі.

6. Збільшення синтезу парасимпатичного медіатора у передсердях зумовлює розвиток синусової брадикардії, незважаючи на десенситизацію холінорецепторів кардіоміоцитів та активацію холінестерази. У шлуночках в динаміці експериментального гіпотиреозу стабільність вмісту ацетилхоліну є наслідком збалансованого підвищення інтенсивності його синтезу і гідролізу.

7. Результати дослідів з введенням універсального М-холіноблокатора атропіну, селективного M_1 -холіноблокатора пірензепіну і блокатора калієвих каналів глібенкламіду підтвердили, що вирішальна роль у формуванні синусової брадикардії належить парасимпатичному відділу вегетативної нервової системи.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Потіха Н.Я. Вміст ацетилхоліну в міокарді статевонезрілих щурів з експериментальним гіпотиреозом // Медична хімія. – 2004. – Т. 6, № 1. – С. 96-99.

2. Потіха Н.Я. Синтез і гідроліз ацетилхоліну в міокарді статевонезрілих щурів з експериментальним гіпотиреозом // Експериментальна і клінічна медицина. – 2004. – № 4. – С. 24-28.

3. Потіха Н.Я. Негативно-хронотропні реакції серця статевонезрілих гіпотиреоїдних щурів на ендогенний і екзогенний ацетилхолін // Вісник наукових досліджень. – 2004. – № 4. – С. 92-95.

4. Потіха Н.Я. Співвідношення між холінергічною й адренергічною регуляцією серцевого ритму у статевонезрілих щурів з експериментальним гіпотиреозом // Клінічна та експериментальна патологія. – 2004. – Т. 3, № 4. – С. 55-58.

5. Потіха Н.Я., Файфура В.В. Обмін ацетилхоліну в міокарді статевонезрілих щурів з експериментальним гіпотиреозом // Клінічна та експериментальна патологія. – 2004. – Т. 3, № 2.

Ч. 1. – С. 35-36. (Дисертант самостійно виконала дослідження, статистично опрацювала отримані результати, сформулювала найважливіші положення, оформила роботу до друку).

6. Файфура В.В., Сас Л.М., Потіха Н.Я., Дзига С.В. Біологічний метод визначення вмісту ацетилхоліну в міокарді щурів // Медична хімія. – 2004. – Т. 6, № 4. – С. 118-121. (Дисертант самостійно виконала дослідження, які стосувалися визначення вмісту ацетилхоліну в міокарді статевонезрілих щурів, статистично опрацювала отримані результати).

7. Потіха Н.Я., Сас Л.М. Вагусна регуляція серцевого ритму у статевонезрілих і дорослих щурів // Вісник наукових досліджень. – 2005. – № 1. – С. 153-156. (Дисертант самостійно виконала дослідження, що стосувалися дослідження обміну ацетилхоліну у міокарді, реактивності серця до ендо- і екзогенного ацетилхоліну у групі статевонезрілих щурів, статистично опрацювала отримані результати, сформулювала найважливіші положення, оформила роботу до друку).

8. Файфура В.В., Сас Л.М., Потіха Н.Я., Дзига С.В. Визначення активності холінацетилтрансферази в міокарді щурів // Медична хімія. – 2005. – Т. 7, № 1. – С. 101-103. (Дисертант самостійно виконала дослідження, які стосувалися визначення активності холінацетилтрансферази в міокарді статевонезрілих щурів, статистично опрацювала отримані результати).

9. Потіха Н. Стан холінергічних процесів у серці статевонезрілих гіпотиреоїдних щурів // Матеріали VIII Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих учених. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2004. – С. 149.

10. Потіха Н.Я., Сас Л.М. Вікові особливості реакцій серця на ендogenous та екзогенний ацетилхолін // Здобутки клінічної і експериментальної медицини: Матеріали XLVII підсумкової науково-практичної конференції, присвяченої 150-річчю з дня народження академіка І.Я. Горбачевського. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2004. – С. 137-138. (Дисертант самостійно виконала дослідження, що стосувалися дослідження реакцій серця на ендogenous та екзогенний ацетилхолін у групі статевонезрілих тварин, статистично опрацювала отримані результати, сформулювала висновки).

11. Файфура В.В., Потіха Н.Я. Особливості реакцій серця на електричну стимуляцію блукаючого нерва у статевонезрілих щурів з експериментальним гіпотиреозом // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 200-річчю з дня заснування Харківського державного медичного університету “Від фундаментальних досліджень – до прогресу в медицині”. – Харків: ХДМУ, 2005. – С. 62-63. (Дисертант самостійно виконала дослідження, статистично опрацювала отримані результати, сформулювала найважливіші положення).

12. Файфура В.В., Потіха Н.Я. Вегетативні регуляторні впливи на серце при експериментальному гіпотиреозі // Вибрані матеріали симпозіуму “Проблеми діагностики і

лікування ендокринної патології та її ускладнень у осіб, які постраждали внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС”. – Київ, 2005. – С. 72. (Дисертант самостійно виконала дослідження, статистично опрацювала отримані результати, сформулювала найважливіші положення).

13. Потіха Н.Я. Реактивність серця до ендogenous ацетилхоліну у статевонезрілих щурів з експериментальним гіпотиреозом в умовах блокади АТФ-залежних калієвих каналів // Матеріали III Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених. – Ужгород: ІВА ПРОФІ, 2005. – С. 49-50.

14. Потіха Н.Я. Вегетативна регуляція серця при експериментальному гіпотиреозі у статевонезрілих щурів за даними варіаційної кардіоінтервалометрії // Матеріали IX Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих учених. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2005. – С.144.

15. Потіха Н.Я., Файфура В.В. Вплив повної і селективної блокади М-холінорецепторів серця на реалізацію негативно-хронотропних ефектів ендogenous ацетилхоліну в умовах експериментального гіпотиреозу у статевонезрілих щурів // Бюлетень матеріалів наукової конференції “IV-і читання ім. В.В. Підвисоцького”. – Одеса: Одес. держ. мед. ун-т, 2005. – С.85. (Дисертант самостійно виконала дослідження, статистично опрацювала отримані результати, сформулювала найважливіші положення).

16. Потіха Н.Я., Сас Л.М. Вікові особливості обміну ацетилхоліну в міокарді щурів // Тези доповідей наукової конференції “III-і читання ім. В.В. Підвисоцького”. – Одеса: Одес. держ. мед. ун-т, 2004. – С. 75-76. (Дисертант самостійно виконала дослідження, що стосувалися визначення вмісту ацетилхоліну, активності холінацетилтрансферази, холінестерази в міокарді статевонезрілих щурів, статистично опрацювала отримані результати, сформулювала висновки).

17. Потіха Н.Я., Ковида Д.В., Лясковець Н.В. Реакційна здатність холінорецепторів серця до екзогенного ацетилхоліну при експериментальному гіпотиреозі у статевонезрілих щурів // Тези доповідей міжнародної студентської наукової конференції “Молодь – медицині майбутнього”. – Одеса: Одес. мед. ун-т, 2005. – С. 68. (Дисертант самостійно виконала дослідження, статистично опрацювала отримані результати, сформулювала висновки).

АНОТАЦІЯ

Потіха Н.Я. Холінергічна регуляція серця у статевонезрілих щурів з експериментальним гіпотиреозом. - Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія. – Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, 2006 р.

Дисертація присвячена вивченню особливостей холінергічної регуляції серця при експериментальному гіпотиреозі у статевонезрілих щурів. Встановлено, що з наростанням глибини гіпотиреозу порушується співвідношення між тонусом симпатичного і парасимпатичного відділів вегетативної нервової системи. Провідне значення у перебудові вегетативної регуляції серця при гіпотиреозі має підсилення парасимпатичної імпульсації. За умов гіпотиреозу посилюється інтенсивність холінергічних впливів на серце через блукаючий нерв при одночасному компенсаторному зниженні чутливості холінорецепторів. Підсилення ефективності вагусних впливів на серце при гіпотиреозі пов'язане із підвищенням рівня ацетилхоліну у міокарді. Причиною цього є більш висока активність синтезуючого ферменту холінацетилтрансферази, особливо в міокарді передсердь, яка поєднується з підвищенням інтенсивності ферментативного гідролізу ацетилхоліну. Збільшення вмісту парасимпатичного медіатора у передсердях зумовлює розвиток синусової брадикардії, незважаючи на десенситизацію холінорецепторів кардіоміоцитів та активацію холінестерази. Підвищення ефективності вагусної регуляції гіпотиреоїдного серця реалізується через модуляцію чутливості М-холінорецепторів і пропускну здатності іонних каналів.

Ключові слова: гіпотиреоз, серце, вегетативна нервова система, ацетилхолін, блукаючі нерви.

АННОТАЦІЯ

Потиха Н.Я. Холинергическая регуляция сердца у половонезрелых крыс с экспериментальным гипотиреозом. - Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.04 – патологическая физиология. – Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского МОЗ Украины, Тернополь, 2006 г.

Диссертация посвящена изучению особенностей изменений холинергических процессов в сердце половонезрелых крыс с экспериментальным гипотиреозом. В диссертации обобщены патогенетические механизмы возникновения синусовой брадикардии в условиях экспериментального мерказолилового гипотиреоза, проведён фармакологический анализ холинергических нарушений в сердце и сделана их патофизиологическая оценка. Экспериментально доказано эффективность применения холиноблокаторов с целью коррекции холинергических нарушений в сердце гипотиреоидных крыс.

Исследования проведены на 395 белых половонезрелых крысах-самцах линии Вистар. Экспериментальный гипотиреоз вызывали путём скармливания животным мерказолила в суточной дозе 75 мг/кг массы тела на протяжении 14 дней. Показателями глубины

гипотиреоидного состояния служили: изменение массы тела, частоты сердечных сокращений, ректальной температуры, объёма поглощённого кислорода.

Экспериментальный гипотиреоз характеризуется нарушением соотношения между тонусом симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы и смещением вегетативного баланса в сторону преобладания холинергических влияний. Ведущее значение в изменении вегетативной регуляции сердца при гипотиреозе имеет усиление парасимпатической импульсации, связанное с усилением вагусного тонуса. Одновременное снижение симпатического тонуса имеет меньшее значение. Об этом свидетельствует более существенное увеличение показателя вариационного размаха по сравнению с увеличением моды.

В динамике развития экспериментального гипотиреоза усиливается интенсивность негативно-хронотропных реакций сердца на электрическую стимуляцию блуждающих нервов. Это указывает на увеличение уровня ацетилхолина в везикулах нервных окончаний, которые формируют синаптические контакты с пейсмекерными клетками синоатриального узла. Установлена прямая зависимость между глубиной гипотиреоидного состояния и интенсивностью негативно-хронотропных реакций: чем более была угнетена функция щитовидной железы, тем интенсивнее была брадикардия. Усиление вагусного тонуса является ведущим патогенетическим механизмом развития синусовой брадикардии при гипотиреозе.

В условиях экспериментального гипотиреоза отмечается десенситизация холинорецепторов пейсмекерных клеток, которая проявляется уменьшением их чувствительности к ацетилхолину в условиях увеличения вагусной импульсации. В условиях гипотиреоза это явление имеет приспособительное значение, так как препятствует чрезмерным влияниям парасимпатического медиатора на пейсмекерные клетки и способствует поддержанию частоты сердечного ритма на оптимальном уровне.

С развитием гипотиреоза отмечалось увеличение содержания ацетилхолина предсердий. На 14-тые сутки эксперимента уровень его в 2,46 раза превысил уровень контрольных животных. Не отмечено зависимости между содержанием ацетилхолина желудочков сердца и функциональным состоянием щитовидной железы.

Увеличение содержания парасимпатического медиатора у предсердиях связано с увеличением его синтеза. На это указывает увеличение активности холинацетилтрансферазы. Стимуляция синтеза ацетилхолина сопровождается одновременным усилением его гидролиза, о чём свидетельствует повышение активности холинэстеразы. Это усиление играет компенсаторную роль, поскольку частично ограничивает усиленную вагусную импульсацию на сердце при гипотиреозе.

Усиление синтеза парасимпатического медиатора в предсердиях способствует развитию синусовой брадикардии, несмотря на десенситизацию холинорецепторов кардиомиоцитов и

активацию холинэстеразы. В желудочках сердца в динамике экспериментального гипотиреоза стабильность содержания ацетилхолина есть следствием сбалансированного усиления интенсивности его синтеза и гидролиза.

Результаты исследований с введением универсального М-холиноблокатора атропина, селективного М₁-холиноблокатора пирензепина и блокатора калиевых каналов глибенкламида подтвердили факт, что решающая роль в формировании синусовой брадикардии принадлежит парасимпатическому отделу вегетативной нервной системы.

Результаты наших исследований могут быть использованы для разработки методов фармакологической коррекции нарушений ритма сердца при гипотиреозе.

Ключевые слова: гипотиреоз, сердце, вегетативная нервная система, ацетилхолин, блуждающие нервы.

ANNOTATION

Poticha N.Ya. The heart cholinergic regulation in sexual nonmature rats with experimental hypothyroidism. - Manuscript.

The dissertation for a Candidate's degree of Medical Sciences in speciality – 14.03.04 – Pathological Physiology. – I.Ya. Horbachevsky Ternopil State Medical University of Public Health Service Ministry of Ukraine, Ternopil, 2006.

The dissertation is dedicated to a study of the heart cholinergic regulation peculiarity in sexual nonmature rats with experimental hypothyroidism. It has been determined correlation between cholinergic and adrenergic parts of vegetative nervous system tonus disturbances due to increasing hypothyroid state intensity. The increasing of parasympathetic impulsion has the decisive importance in reorganization of vegetative heart regulation. The intensity of cholinergic vagal nerves influences to heart increases with simultaneously cholinoreceptors sensitivity decreasing in case of hypothyroidism. Increasing of vagal heart influences effectiveness connects with increasing of acetylcholine content in myocardium in case of hypothyroidism. Higher choline acetyltransferase activity is cause of acetylcholine content increasing especially in atrial myocardium which connects with acetylcholine enzymatic hydrolysis increasing. Parasympathetic mediator content increasing in atriums determines sinodal bradycardia development in spite of cholinoreceptors cardiomyocytes desensitization and cholinesterase activation. Increasing of hypothyroid heart vagal regulation effectiveness is realized through M-cholinoreceptors sensitivity modulation and passable ionic channels.

Key words: hypothyroidism, heart, vegetative nervous system, acetylcholine, vagal nerves.