

ULTRASTRUCTURAL CHANGES OF THE HIPPOCAMPAL TISSUE UNDER THE INFLUENCE OF BILATERAL CAROTID ISCHEMIA-REPERFUSION IN MALE RATS WITH EXPERIMENTAL DIABETES MELLITUS

S.S. Tkachuk, K.S. Volkov, A.M. Lenkov

Bucovynian State Medical University, Chernivtsy

SUMMARY. Bilateral carotid ischemia-reperfusion leads to neurons shape and content changes, reduction in the number of organelles and their structure violation, swelling of capillary endotheliocytes and spaces around capillaries in different hippocampal zones in male rats with streptozotocin-induced diabetes mellitus.

KEY WORDS: bilateral carotid ischemia-reperfusion, brain, diabetes mellitus, streptozotocin, electron microscopy.

УДК 616.441-008.64+616.12-008.314-092]-092.9

АДРЕНЕРГІЧНИЙ КОМПОНЕНТ В ПАТОГЕНЕЗІ БРАДИКАРДІЇ ПРИ ГІПОТИРЕОЗІ

©В.В. Файфура, С.М. Чарнош, Н.Я. Потіха, Л.М. Сас, О.Р. Вербовецька, П.А. Сас

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

РЕЗЮМЕ. У досліджах на білих щурах показано, що при гіпотиреозі в системі “блукаючий нерв – синоатріальний вузол” відбувається компенсаторна активація адренергічних механізмів, які протидіють надмірній вагусній імпульсації і запобігають критичному зниженню частоти серцевих скорочень.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: гіпотиреоз, серце, вегетативна нервова система.

Вступ. До найтипівіших проявів маніфестного гіпотиреозу відносять розлади серцевого ритму, в першу чергу синусну брадикардію [1]. Існує думка, що її патогенетичну основу складає зниження тонуусу симпатичної нервової системи [2]. Проте оскільки брадикардія при гіпотиреозі відзначається нерегулярністю і непостійністю протягом доби, було висловлено припущення [3], що вона має вагусне походження. Деякі експериментальні і клінічні дослідження підтвердили його. Все ж співвідносна роль симпатичного і парасимпатичного відділів вегетативної нервової системи в розвитку брадикардії при гіпотиреозі залишається не цілком зрозумілою.

Мета дослідження – з’ясувати значення адренергічних механізмів у розвитку синусної брадикардії при експериментальному гіпотиреозі.

Матеріал і методи дослідження. Досліди проведено на 82 білих статевонезрілих щурах-самцях віком 1,5-2,0 міс. Експериментальну модель гіпотиреозу створювали шляхом згодування мерказолілу (“Здоров’я”, Україна) в дозі 75 мг/кг маси тіла протягом 14 діб. При виборі дози ми враховували дані літератури, що статевонезрілі щури менш чутливі до антигіпоїдних пре-

паратів, ніж дорослі [4]. За критерії глибини гіпоїдного стану було взято зміни частоти серцевих скорочень, ректальної температури і об’єму спожитого кисню. Електрокардіограму реєстрували на апараті ЭК1К-01 до впливу на щитоподібну залозу, а також на 5-ту, 10-ту і 14-ту доби гіпоїдизму. Співвідносну функціональну активність симпатичного і парасимпатичного відділів вегетативної нервової системи оцінювали за методом варіаційної кардіоінтервалометрії [5]. Чутливість серця до ендogenous ацетилхоліну визначали за ступенем брадикардії у відповідь на електроїмуляцію блукаючого нерва [6].

Результати й обговорення. Результати проведених досліджень показали, що при гіпоїдизмі домінуюче значення в регуляції хронотропної функції серця належить парасимпатичній іннервації. На зростаючу роль парасимпатичних впливів у формуванні частоти серцевого ритму при гіпоїдизмі вказувало збільшення величини варіаційного розмаху (між 10-ю і 14-ю добями експерименту – на 24,0 %, $p < 0,001$). Паралельно з цим спостерігалось прогресуюче збільшення показника моди (на 5-ту добу – на 13, 2 %, $p < 0,001$; на 14-ту добу – на 41,2 %, $p < 0,001$). Ці зміни свідчать

про обмеження адренергічних впливів на гіпотиреоїдне серце, тобто про поступову втрату їх регуляторної ролі в адаптаційній перебудові хронотропної функції серця. Стабільність показника амплітуди моди при одночасному збільшенні варіаційного розмаху також можна розцінювати як факт переважання холінергічних впливів над адренергічними.

Далі в досліді з електростимуляцією блукаючого нерва на тваринах з блокадою і без блокади β -адренорецепторів ми спробували з'ясувати значення адренергічного компонента у формуванні брадикардії при гіпотиреозі. У гіпотиреоїдних тварин без блокади β -адренорецепторів електростимуляція блукаючого нерва змінним струмом (напруга – 10 В, тривалість подразнення – 60 с) викликала сильнішу реакцію, ніж у контрольних тварин (в 1,3-1,8 раза). Нами встановлено, що посилення вагусної імпульсації при гіпотиреозі поєднується із збільшенням вмісту ацетилхоліну в міокарді передсердь. У контрольних тварин його концентрація складала ($9,2 \pm 2,0$) мкмоль/кг, в гіпотиреоїдних – ($29,6 \pm 8,2$) мкмоль/кг, тобто виявилася в 3,2 раза більшою ($p < 0,05$). Паралельно як антагоністична компенсаторна реакція відбувалося зростання активності холінергери і внаслідок цього – інтенсивніше руйнування медіатора в синаптичній щілині. Передсердя контрольних тварин в перерахунку на 1 кг маси розщеплювали протягом 1 год ($75,0 \pm 5,3$) ммоль ацетилхоліну, передсердя гіпотиреоїдних тварин в 1,6 раза більше – ($128,2 \pm 7,5$) ммоль ($p < 0,01$). В умовах блокади β -адренорецепторів спостерігалася та ж закономірність, проте величина негативно-хронотропних ефектів подразнення блукаючого нерва значно перевищувала аналогічні показники без блокади: на 10-20-й секундах подразнення – в 3,2 раза ($p < 0,001$), на 30-й – в 3,6 раза ($p < 0,001$), на 40-й – в 3,4 раза ($p < 0,001$), на 50-й – в 3,5 раза ($p < 0,001$), на 60-й – в 5,6 раза ($p < 0,001$). Оскільки електростимуляція блукаючого нерва в гіпотиреоїдних щурів на фоні блокади β -адренорецепторів викликала більш виражену брадикардію, ніж у тварин без блокади, це означає, що при гіпотиреозі встановлюється вище антагоністичне напруження між адренергічними і холінергічними регуляторними впливами на синоатріальний вузол. Таким чином, з наведених даних можна зробити висновок, що в умовах гіпотиреозу в системі “блукаючий нерв – синоатріальний вузол” включаються два основні компенсаторні механізми, що обмежують надмірну вагусну імпульсацію, – підвищення активності холінергери і мобілізація адренергічних процесів. Загальне домінування парасимпатикотонії при гіпотиреозі супроводжується не пригніченням, а, навпаки, активацією локальних

адренергічних механізмів, які, діючи протилежним чином, запобігають критичному зниженню частоти генерації імпульсів водієм ритму.

Деякі дослідники [7, 8] дійшли ще категоричнішого висновку. Синусну брадикардію, постійний симптом гіпотиреозу, вони розглядають як вторинну, компенсаторну реакцію на первинне підвищення тону симпатичної нервової системи. Фізіологічний зміст цієї реакції, на їхню думку, – гомеостатичний. Вона повинна забезпечити стабільність вегетативного балансу в умовах первинної інтенсифікації адренергічних впливів.

Між холінергічними і адренергічними процесами в серці існують складні взаємовідносини переважно антагоністичного характеру. Адренергічні механізми справляють інгібіторний вплив на парасимпатичну іннервацію і тим самим модулюють залежні від неї процеси, зокрема частоту серцевих скорочень. Антагонізм між двома ланками регуляції здійснюється на пре- і постсинаптичному рівнях. Т. Akiyama а. Т. Yamazaki [9] показали в досліді *in vivo*, що нанесення на серце котів норадреналіну зменшує виділення в діалізат ацетилхоліну у відповідь на стимуляцію блукаючого нерва. Блокада α -адренорецепторів фентоламіном і кальцієвих каналів ω -конотоксином запобігала ефектам норадреналіну. Отже, норадреналін має властивість регулювати звільнення парасимпатичного медіатора із постгангліонарних холінергічних терміналей шляхом зменшення притоку іонів Ca^{++} у синаптичні везикули.

Доведено [10], що регульований ацетилхоліном калієвий канал I_{K1} , який сприяє реполяризації кардіоміоцитів провідної системи, одночасно перебуває під подвійним контролем з боку адренергічної системи: а) через β_1 -адренорецептори і протеїнкіназу А; б) через α_{1A} -адренорецептори і протеїнкіназу С. Антагонізм між М-холінергери і β -адренорецепторами на рівні цАМФ і протеїнкінази встановили N.J. Zafalon et al. [11]. Аденілатциклаза C_5 , як виявилось, регулює відповідь кардіоміоцитів і на симпатичні, і на парасимпатичні стимули [12]. З'ясовано також, що стимуляція β -адренорецепторів глибоко порушує механізм негативно-хронотропної дії ацетилхоліну. За даними М. Miura et al. [13], в цих умовах він втрачає здатність до гіперполяризації максимального діастолічного потенціалу і лише зменшує нахил фази 4 деполяризації.

Результати наших дослідів свідчать про те, що загальне переважання парасимпатичної іннервації при гіпотиреозі супроводжується не пригніченням, а активацією локально функціонуючих адренергічних механізмів, які контролюють інтенсивність вагусних впливів на синоатріальний вузол і запобігають зниженню частоти серцевих скорочень до критичної межі.

Висновки. 1. Головним патогенетичним механізмом розвитку синусної брадикардії при гіпотиреозі є підсилення вагусної імпульсації на синоатріальний вузол.

2. За умов гіпотиреозу у функціональній системі “блукаючий нерв – синоатріальний вузол” активуються адренергічні механізми, які проти-

діють зниженню частоти генерації імпульсів кардіоміоцитами провідної системи і сприяють стабілізації частоти серцевих скорочень.

Перспективи подальших досліджень.

Для уточнення ролі адренергічних механізмів у формуванні синусної брадикардії при гіпотиреозі доцільно провести аналогічні дослідження в умовах стимуляції β -адренорецепторів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Gallowitsch H. J. Thyroid and cardiovascular system // Wein. Med. Wochenschr. – 2005. – V. 155, № 19-20. – P. 436-443.

2. Thyroid hormone modulates inotropic responses, alpha-adrenoceptor density and catecholamine concentrations in the rat heart / J. Zwaveling, H. D. Batink, J. de Jong et al. // Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. – 1996. – V. 354, № 6. – P. 755-764.

3. Increased cardiac sympathetic activity in patients with hypothyroidism as determined by iodine-123 metaiodobenzylguanidine scintigraphy / M. Momose, S. Inaba, T. Emori et al. // Eur. J. Nucl. Med. – 1997. – V. 24, № 9. – P. 1132-1137.

4. Громакова І.А., Зільберман С.У., Коноваленко О.О. Вікові особливості перебігу експериментального гіпотиреозу у щурів // Фізіол. ж. – 2002. – Т. 48, № 1. – С. 80-86.

5. Баевский Р.М., Иванов Г.Г. Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и возможности клинического применения // Ультразвук. и функционал. диагностика. – 2001. – № 3. – С. 108-127.

6. Потіха Н.Я., Сас Л.М. Вагусна регуляція серцевого ритму у статевонезрілих і дорослих щурів // Вісн. наук. досл. – 2005. – № 1. – С. 153-156.

7. Kahaly G. J. Cardiovascular and atherogenic aspects

of subclinical hypothyroidism // Thyroid. – 2000. – V. 10, № 8. – P. 665-679.

8. Power spectral analysis of heart rate in hypothyroidism / V. Cacciatori, M. L. Gemma, F. Bellavere et al. // Eur. J. Endocrinol. – 2000. – V. 143, № 3. – P. 327-333.

9. Akiyama T., Yamazaki T. Adrenergic inhibition of endogenous acetylcholine release on postganglionic cardiac vagal nerve terminals // Cardiovasc. Res. – 2000. – V. 46, № 3. – P. 531-538.

10. Adrenergic control of a constitutively active acetylcholine-regulated potassium current in canine atrial cardiomyocytes / Y. H. Yeh, J.R. Ehrlich, X. Qi et al. // Cardiovasc. Res. – 2007. – V. 74, № 3. – P. 406-415.

11. Zafalon N., Bassani J.W., Bassani R.A. Cholinergic-adrenergic antagonism in the induction of tachyarrhythmia by electrical stimulation in isolated rat atria // J. Mol. Cell. Cardiol. – 2004. – V. 37, № 1. – P. 127-135.

12. Type 5 adenylyl cyclase disruption alters not only sympathetic but also parasympathetic and calcium-mediated cardiac regulation / S. Okumura, J. Kawabe, A. Yatani et al. // Circ. Res. – 2003. – V. 93, № 4. – P. 364-371.

13. Hyperpolarization is not responsible for the acetylcholine-induced negative chronotropic action in the presence of isoproterenol / M. Miura, T. Furuta, H. Ueda et al. // Basic Res. Cardiol. – 2000. – V. 95, № 6. – P. 442-448.

ADRENERGIC COMPONENT IN PATHOGENESIS OF INCREASE HEART RATE IN HYPOTHYROIDISM

V.V. Faifura, S.M. Charnosh, N.Ya. Potikha, L.M. Sas, O.R. Verbovetska, P.A. Sas

Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky

SUMMARY. In experiments on white rats it is demonstrated, that in hypothyroidism in the system “n. vagus – nodus sinuatrialis” takes a place compensative activation of adrenergic mechanisms which counteract surplus vagal impulsation and prevent the critical increase of heart rate.

KEY WORDS: hypothyroidism, heart, vegetative nervous system.