

## МЕХАНІЗМИ ФЕНОМЕНА ВИСЛИЗАННЯ СЕРЦЯ З-ПІД НАДМІРНИХ ВАГУСНИХ ВПЛИВІВ У КОНТРОЛЬНИХ І ГІПОТИРЕОЇДНИХ ЩУРІВ

©В.В. Файфура, Н.Я. Потіха, С.М. Чарнош, Л.М. Сас

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

При гіпотиреозі відбувається зміщення вегетативного балансу в бік переважання холінергічного компонента регуляції ритму серця. В основі цього лежить надмірна імпульсація з холінергічних терміналей на пейсмерні клітини внаслідок збільшення вмісту ацетилхоліну (АХ) в синапсосомах. Метою дослідження було перевірити це припущення шляхом порівняння інтенсивності негативно-хронотропних реакцій (НХР) подразнення блукаючого нерва у контрольних і гіпотиреодних тварин. Експерименти проведено на 40 білих статевонезрілих щурах-самцях. Гіпотиреоз викликали щодобовим введенням мерказолілу per os в дозі 75 мг/кг маси тіла протягом 14 днів. Подразнення правого блукаючого нерва здійснювали струмом напругою 5 і 10 В протягом 60 с. Кількісно оцінювали і зіставляли НХР у контрольних і гіпотиреодних тварин. Динаміку реакції у контрольних тварин при струмі 5 В можна представити у вигляді трьох фаз. У першій фазі (протягом 10 с) відмічалася максимальне сповільнення ритму – у  $(8,20 \pm 0,71)$  разів, яке було пов'язане з одночасним звільненням великої кількості АХ в синаптичну щілину. Після цього наставало раптове спустошення депо медіатора, коли його мобілізація не покривалася адекватним синтезом, і ефективність стимуляції знижувалася. Це відбуває фазу швидкого зменшення інтенсивності брадикардії – протягом 10-20 с від початку електростимуляції. Далі на фоні безперервної стимуляції встановлювалася певна динамічна рівновага між синтезом і звільненням АХ, і його кількість не опускалася нижче від деякого мінімального рівня, через що подальше подразнення нерва не підсилювало ступінь брадикардії. Проте навіть в кінці стимуляції частота ритму була значно нижчою від вихідної. Це – фаза рівномірного зменшення інтенсивності брадикардії (через 30-60 с від початку подразнення). Така динаміка реакції свідчить про значні запаси АХ в нервових закінченнях, які можуть бути одночасно вивільнені в синаптичну щілину, а з другого боку, підтверджує думку про здатність холінергічних пейсмерних клітин тривалий час підтримувати специфічну реактивність у відповідь на дію великих доз медіатора. Динаміка реакції при нарузі 10 В мала інші закономірності. Тривалість стадії вираженої брадикардії була втричі довшою, ніж при нарузі 5 В, після чого наставала раптова втрата ефективності вагусної стимуляції до 60-ї секун-

ди, що відбуває стадію різкого зменшення брадикардії. Відмінності реакцій на струм напругою 5 і 10 В розцінюються як наслідок неоднакового спустошення запасів АХ у пресинаптичних везикулах. Динаміка НХР на подразнення нерва у щурів з гіпотиреозом зберігала ті ж закономірності, що й у контрольній групі, але відрізнялася кількісно. Інтенсивність брадикардії протягом 60 с була вищою, ніж у контролі. Причому, чим довше тварини одержували мерказоліл, тим вищою була ефективність подразнення. Очевидно, ця залежність має в основі підсилення синтезу АХ і нагромадження його у пресинаптичних нервових закінченнях. Тому навіть в кінці стимуляції частота ритму суттєво відрізнялася від вихідної на всіх етапах дослідження. У тварин обох груп, незалежно від напруги струму, спостерігалася спільна динаміка реакцій: від початку до кінця подразнення НХР ставали все меншими. Цю закономірність називають феноменом вислизання. Фізіологічне значення його у тому, що таким чином синоатріальний вузол частково позбувається надмірних вагусних впливів і генерує оптимальний ритм як автономна структура, утримуючи його на мінімально допустимому рівні, який забезпечується керованим і економічним звільненням АХ у синаптичну щілину. Одним із механізмів, які пояснюють феномен вислизання серця з-під вагусних впливів, є десенситизація холінергічних рецепторів в умовах збільшення частоти квантової секреції АХ або безперервного неквантового просочування його в синаптичну щілину. В такому стані рецептори виконують роль буферів для молекул медіатора, зберігаючи здатність до висококофінного зв'язування вільного АХ, але не передаючи сигналу на іонні канали. Тривале перебування рецепторів у зв'язаному стані запобігає повторній взаємодії їх з новими молекулами медіатора. Десенситизовані рецептори стають пастками для АХ, що й приводить до гальмування негативно-хронотропних вагусних впливів. З іншого боку, феномен вислизання можна пояснити, виходячи з вторинних ефектів АХ на рівні мембран клітин-пейсмеркерів. У високих концентраціях АХ гіперполяризує їх за рахунок підвищення калієвої проникності. Такі умови складаються під час тривалого подразнення блукаючого нерва, коли в синаптичну щілину викидається багато АХ. Але гіперполяризуюча дія медіатора обмежується його вторинними ефектами, які протидіють гіперполяризації і ос-

лаблюють його прямі негативно-хронотропні впливи на синоатріальний вузол. Сюди належить активація вхідного струму  $I_h$ , який переноситься іонами  $Na^+$ ,  $K^+$  і  $Cl^-$ , що сприяє повільній діастолічній деполяризації пейсмеркерів і відновленню їх ритмогенної функції, незважаючи на постійну дію АХ. Має значення і активація повільного вхідного струму  $I_{si}$ , який переноситься іонами  $Ca^{2+}$  і  $Na^+$  і який відповідає за повільні деполяризаційні процеси. Вмикання цих каналів запобігає надмірній ацетилхоліновій гіперполяризації і викликає феномен вислизання. Феномен вислизання пов'язаний також зі зменшенням діючої концентрації АХ в синаптичній щілині в процесі тривалого подразнення, яка не може бути повністю компенсованою за рахунок синтезу. Брадикардія досягає критичного значення, яке відбиває баланс між синтезом і гідролізом медіатора. Синтез медіатора

де пово запобігає повній втраті його з пресинаптичних везикул. У наших дослідях рівень цього балансу був вищим у гіпотиреоїдних щурів. НХР у них до кінця подразнення були більш вираженими, ніж у контролі. Отже, гіпотиреоїдне серце значною мірою втрачає здатність до вислизання з-під вагусних впливів. Причиною цього може бути збільшення запасів АХ в нервових закінченнях. Наші досліді підтвердили, що синтез АХ при гіпотиреозі підсилюється за рахунок підвищення активності холінацетилтрансферази, що зумовлює нагромадження медіатора в нервових терміналях і утруднює вихід серця з-під вагусного контролю. Це свідчить про обмеження адаптаційних можливостей гіпотиреоїдного серця, хоча саме по собі перебування під переважним вагусним контролем забезпечує економну форму серцевої діяльності.