

## РЕАЛІЗАЦІЯ НЕГАТИВНО-ХРОНОТРОПНИХ ЕФЕКТІВ ЕЛЕКТРИЧНОЇ СТИМУЛЯЦІЇ БЛУКАЮЧОГО НЕРВА В УМОВАХ ПОВНОЇ БЛОКАДИ M-ХОЛІНОРЕЦЕПТОРІВ СЕРЦЯ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ГІПОТИРЕОЗІ

©Н. Я. Потіха

*ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України»*

**РЕЗЮМЕ.** У роботі представлені результати дослідження інтенсивності негативно-хронотропних ефектів електричної стимуляції блукаючого нерва в умовах блокади M-холінорецепторів серця атропіном при експериментальному гіпотиреозі. Встановлено більш суттєве обмеження парасимпатичних впливів на серцевий ритм у тварин з експериментальним гіпотиреозом на фоні введення універсального M-холіноблокатора атропіну, що свідчить про те, що вирішальна роль у формуванні синусової брадикардії належить парасимпатичному відділу вегетативної нервової системи.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** гіпотиреоз, серце, блукаючий нерв, M-холінорецептори.

**Вступ.** Грунтовний аналіз даних наукової літератури вказує на те, що в умовах дефіциту тиреоїдних гормонів розвиваються структурні і функціональні порушення з боку скоротливого міокарда і провідної системи, які об'єднуються терміном "гіпотиреоїдне серце" [1, 2]. Аритмії, зокрема синусова брадикардія, належать до найбільш показових його клінічних симптомів [3, 4]. Дефіцит гормонів щитоподібної залози змінює хроно-, іно- та батмотропні властивості серця двома шляхами: прямим і опосередкованим [5]. Прямий шлях зводиться до порушення метаболізму кардіоміоцитів, а опосередкований полягає у виникненні вегетативного дисбалансу, який змінює функціональну активність серця. Протягом останніх десятиліть за умов патології щитоподібної залози детально вивчалися зміни функціонування симпатичного відділу вегетативної нервової системи. Стан холінергічної регуляції серця при гіпотиреозі досліджений фрагментарно [6, 7, 8]. На це існують об'єктивні причини, зокрема, значне переважання симпатичного тону, який маскує прояви парасимпатичних реакцій і робить їх кількісну оцінку проблематичною. Проблему парасимпатичної регуляції серцево-судинної системи в умовах патології ми вважаємо важливою з точки зору з'ясування фундаментальних механізмів розвитку аритмій [9].

Як засвідчують результати попередніх досліджень, гіпотиреоз характеризується активацією парасимпатичної ланки регуляції серцевої діяльності. Встановлено, що при даній патології в міокарді передсердь збільшується вміст ацетилхоліну, і це поєднується з підвищенням активності ключового ферменту його синтезу холінацетилтрансферази з одночасним зростанням холінестеразної активності міокарда [10]. Ефективність негативно-хронотропних вагусних впливів на серце залежить також і від стану M-холінорецепторів постсинаптичної мембрани, з якими взаємодіє медіатор ацетилхолін. Відомим є факт, що популяція M-холінорецепторів серця включає в себе 5 підтипів, які

відрізняються за структурою, розміщенням та функціональними особливостями [11, 12]. В міокарді переважають  $M_2$ -холінорецептори, їх збудження забезпечує реалізацію ефектів блукаючого нерва [13]. Інші підтипи M-холінорецепторів представлені невеликою кількістю ( $M_1$ ) або не мають суттєвого значення в забезпеченні впливів блукаючого нерва ( $M_3$ ) [14], решта ( $M_{4,5}$ ) маловивчена.

**Мета дослідження:** вивчити та проаналізувати негативно-хронотропні ефекти електричної стимуляції правого блукаючого нерва на фоні блокади холінорецепторів серця універсальним M-холіноблокатором атропіном та з'ясувати роль постсинаптичних процесів у формуванні синусової брадикардії при гіпотиреозі.

**Матеріал і методи дослідження.** Експеримент проведено на 35 статевонезрілих білих щурах-самцях масою 0,08–0,12 кг віком 1,5–2,0 місяці. Експериментальний гіпотиреоз відтворювали щодобовим пероральним введенням мерказолілу ("Здоров'я", Україна) в дозі 75 мг/кг маси тіла протягом 14 діб. Атропіну сульфат ("Укрмедпром", Україна) вводили одноразово внутрішньоочеревинно в дозі 1 мг/кг маси тіла. Негативно-хронотропні ефекти вивчали шляхом електричної стимуляції периферійного кінця перерізаного правого блукаючого нерва імпульсами змінного струму напругою 5 і 10 В протягом 1 хв через 1 год після введення атропіну. Перерва між подразненнями становила 15 хв. За допомогою електростимулятора ЕСЛ-2 формували характеристики струму: частота – 50 Гц, напруга – 5 і 10 В, тривалість стимулу – 1 мс, затримка – 1 мс. Реєстрували електрокардіограму при швидкості руху стрічки 50 мм/с. Визначали максимальну інтенсивність негативно-хронотропних реакцій у кожному 10-секундному інтервалі (окремо для 5 і 10 В) у контрольних і гіпотиреоїдних тварин як відношення  $R-R_{\text{макс}}$  для кожного інтервалу до  $R-R_{\text{вих}}$  (до подразнення). Результати досліджень оброблено параметричними методами варіаційної статистики з визначенням t-критерію Стьюдента.

Усі експерименти проводилися з дотриманням принципів “Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей” (Страсбург, 1985), ухвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001) [15].

**Результати й обговорення.** У серії дослідів з атропіном вихідна частота серцевих скорочень у тварин контрольної групи становила  $(525 \pm 34)$  уд./хв. У щурів з експериментальним гіпотиреозом вона виявилася нижчою на 19,1 % і складала  $(425 \pm 15)$  уд./хв ( $P < 0,05$ ). Введення атропіну сульфату викликало поступове прискорення серцевого ритму. У пробних дослідях електрокардіограму реєстрували протягом 2 год. Було встановлено, що ступінь тахікардії досягає максимуму через 1 год після введення препарату. Протягом наступної години подальшого приросту частоти

серцевих скорочень не спостерігалось. На 60-тій хвилині після ін'єкції атропіну частота серцевих скорочень у контрольних тварин стала вищою на 4,6 %, у тварин з експериментальним гіпотиреозом – на 3,8 %. Ці зміни виявилися недостовірними у щурів обох груп. Прискорення частоти серцевих скорочень ми розцінювали як показник обмеження вагусної імпульсації на серце і переважання симпатичних впливів. Разом з тим, незначний ступінь тахікардії свідчив про часткову блокаду М-холінорецепторів. Це було передумовою для проведення подальших досліджень з подразненням блукаючого нерва. Оскільки максимальний ефект атропіну проявлявся через 1 год після його введення, тварин брали в дослід саме в цей час.

Стимуляція правого блукаючого нерва струмом напругою 5 В (рис. 1.) викликала достовірне зменшення частоти серцевих скорочень у тварин усіх груп.

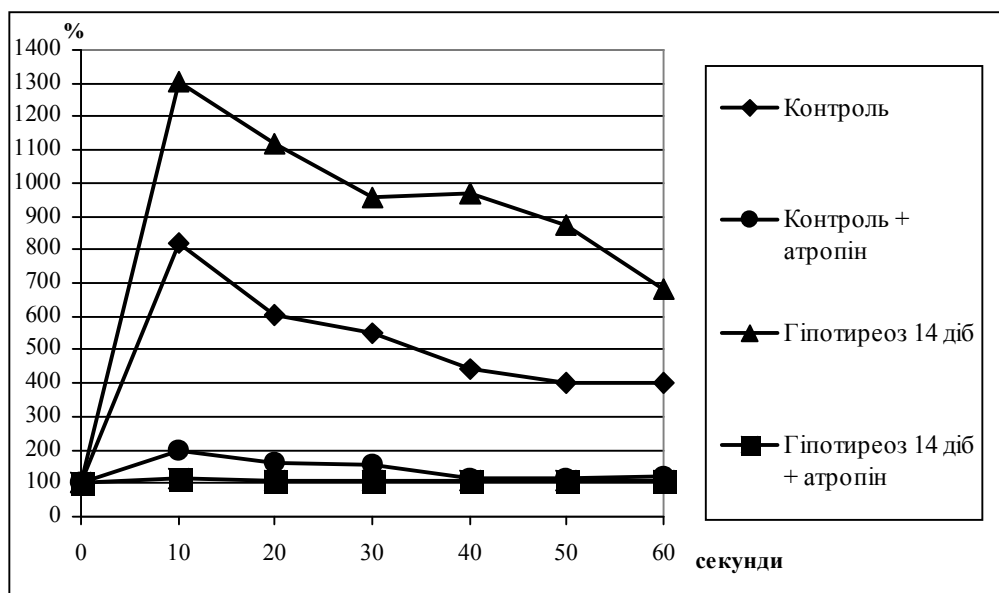


Рис. 1. Негативно-хронотропні реакції серця на подразнення блукаючого нерва струмом напругою 5 В на фоні попереднього введення атропіну сульфату (за 100 % взято тривалість R-R до стимуляції нерва).

У тварин контрольної групи найбільш виражена брадикардія спостерігалася протягом першого 10-секундного інтервалу. В подальшому інтенсивність її поступово зменшувалася, і до 60 секунди стимуляції вона була вдвічі нижчою, порівняно з першим 10-секундним інтервалом ( $P < 0,001$ ). Ефективність подразнення блукаючого нерва у щурів з експериментальним гіпотиреозом була вищою. Так, протягом першого 10-секундного інтервалу інтенсивність реакції була максимальною і на 58,8 % вищою, порівняно з аналогічним показником контрольних тварин ( $P < 0,05$ ). Інтенсивна брадикардія утримувалася протягом усього періоду подразнення, і лише до 60 секунди ступінь її вираженості зменшився на 47,7 % ( $P < 0,02$ ). Отже, ефективність

вагусних впливів на серце виявилася вищою при гіпотиреозі, що пов'язано з високим базовим рівнем ацетилхоліну в пресинаптичних везикулах, а поступове зменшення інтенсивності реакції пояснюється виснаженням запасів медіатора.

Введення універсального М-холіноблокатора атропіну викликало суттєве обмеження вагусних впливів на серце. Інтенсивність брадикардії у попередньо атропінізованих тварин контрольної групи протягом перших 10 с подразнення виявилася майже в 4 рази нижчою, порівняно з контролем ( $P < 0,001$ ). В динаміці стимуляції інтенсивність реакції поступово зменшувалася. До 60-тої секунди вона виявилася на 41,5 % нижчою, порівняно з першим 10-секундним інтервалом, і на 70,8 % ниж-

чою, порівняно з аналогічним показником контролю ( $P < 0,002$ ). У тварин з 14-добовим гіпотиреозом спостерігалися аналогічні тенденції. Попередня атропінізація призвела до істотного обмеження реалізації вагусного впливу на ритм серця. Інтенсивність реакції протягом перших 10 с подразнення виявилася майже у 13 разів нижчою, порівняно з реакцією неатропінізованих гіпотиреодних щурів ( $P < 0,001$ ), і на 44,5 % нижчою, порівняно з попередньо атропінізованими контрольними тваринами. До 60 секунди інтенсивність реакції зменшилася і виявилася на 84,6 % нижчою,

порівняно із показником контрольних гіпотиреодних щурів ( $P < 0,002$ ), і на 10,3 % нижчою, порівняно з попередньо атропінізованими контрольними тваринами.

Такі ж закономірності підтвердилися в серії дослідів із електричною стимуляцією блукаючого нерва струмом напругою 10 В (рис. 2). Так, у контрольних тварин, яким попередньо вводили атропін, інтенсивність негативно-хронотропних реакцій протягом перших 10 секунд подразнення виявилася на 70,3 % нижчою, порівняно з інтактними тваринами ( $P < 0,01$ ).

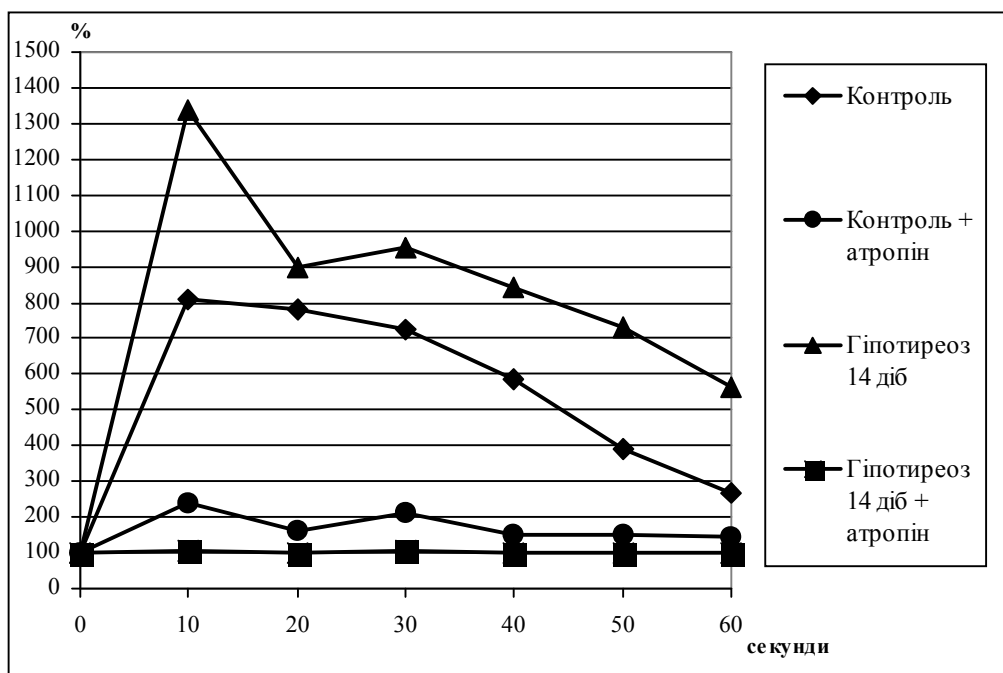


Рис. 2. Негативно-хронотропні реакції серця на подразнення блукаючого нерва струмом напругою 10 В на фоні попереднього введення атропіну сульфату (за 100 % взято тривалість R-R до стимуляції нерва).

У щурів з експериментальним гіпотиреозом після попереднього введення атропіну стимуляція блукаючого нерва також спричинила брадикардію, але інтенсивність реакції була незначною – на 55,8 % нижчою у порівнянні з контрольними тваринами, яким попередньо вводили атропін, і майже у 13 разів нижчою порівняно з неатропінізованими гіпотиреодними щурами ( $P < 0,001$ ). Подібна динаміка спостерігалася протягом усього періоду подразнення. До 60 секунди у попередньо атропінізованих гіпотиреодних щурів стимуляція блукаючого нерва ставала менш ефективною.

Отримані результати свідчать про те, що при гіпотиреозі роль холінергічної регуляції у формуванні серцевого ритму більша, ніж у нормі. У контрольних атропінізованих тварин протягом першого 10-секундного інтервалу негативно-хронотроп-

ні ефекти подразнення блукаючого нерва струмом напругою 5 В стали меншими у 4,1 раза, порівняно з неатропінізованими тваринами, а на 60 секунді – у 3,4 раза. При аналогічному порівнянні у гіпотиреодних тварин ці величини склали 11,7 і 6,5. При подразненні струмом напругою 10 В атропінізація дала зменшення ефектів у контрольних тварин у 3,4 раза на 10 секунд і в 1,8 раза – на 60-й, у гіпотиреодних тварин відповідно в 12,6 і 5,5 раза. Отже, при гіпотиреозі вегетативний баланс зсувається в бік переважання парасимпатичної іннервації, що й проявилось більшою ефективністю подразнення блукаючого нерва.

**Висновки** 1. Введення універсального М-холіноблокатора атропіну суттєво обмежує парасимпатичні впливи на серце.

2. Обмеження вагусних впливів на серцевий ритм більш суттєво у тварин з експериментальним

гіпотиреозом, особливо на фоні введення універсального М-холіноблокатора атропіну.

**Перспективи подальших досліджень.** Доцільним є вивчення особливостей негативно-хронотропних ефектів електричної стимуляції блукаю-

чого нерва на фоні попереднього введення селективних М-холіноблокаторів з метою детального з'ясування механізмів синусової брадикардії в умовах експериментального гіпотиреозу.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Danzi S. Thyroid hormone and the cardiovascular system / S. Danzi, I. Klein. // *Minerva Endocrinol.* – 2004. – Vol. 29, № 3. – P. 139–150.
2. Zetting G. Hypothyroidism and the heart / G. Zetting // *Acta Med. Austriaca.* – 2003. – Vol. 30, № 4. – P. 100–102.
3. Indra R. Accuracy of physical examination in the diagnosis hypothyroidism: a cross-sectional, double-blind study / R. Indra, S. S. Patil, O. Joshi [et al.] // *J. Postgrad. Med.* – 2004. – Vol. 50, № 1. – P. 7–11.
4. Marti V. Massive pericardial effusion and cardiac tamponade as the presentation form of hypothyroidism / Vol. Marti, J. Guarinos, J. M. Dominguez de Rozas // *Rev. Med. Chil.* – 2001. – Vol. 129, № 10. – P. 1191–1194.
5. Carrel T. Thyronin treatment in adult and pediatric heart surgery: clinical experience and review of the literature / T. Carrel, F. Eckstein, L. Englberger [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2002. – Vol. 4, № 5. – P. 577–582.
6. Вегетативний статус дітей, проживаючих в умовах йодної недостаточності / А. А. Бонецкий, О. К. Обидина, Р. Б. Султаналиева [и др.] // *Пробл. ендокринолог.* – 1999. – Т. 45, № 6. – С. 18–20.
7. Xing H. Heart rate variability and its response to thyroxine replacement therapy in patients with hypothyroidism / H. Xing, Y. Shen, H. Chen [et al.] // *Chin. Med. J.* – 2001. – Vol. 114, № 9. – P. 906–908.
8. Cacciatori V. Power spectral analysis of heart rate in hypothyroidism / V. Cacciatori, M. L. Gemma, F. Bellavere [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* – 2000. – Vol. 143, № 3. – P. 327–333.
9. Бренер И. П. Состояние вегетативной нервной системы и нарушение сердечного ритма / И. П. Бренер // *Укр. кардіол. ж.* – 1995. – № 5. – С. 70–74.
10. Потіха Н. Я. Обмін ацетилхоліну в міокарді статевонезрілих щурів з експериментальним гіпотиреозом / Н. Я. Потіха, В. В. Файфура // *Клін. та експер. патол.* – 2004. – Т. 3, № 2. Ч. 1. – С. 35–36.
11. Музаффаров Д. У. Сродство М-холинорецепторів к М-холинорецепторам различных тканей / Д. У. Музаффаров // *Экспер. и клин. фармакол.* – 2000. – Т. 63, № 1. – С. 24–28.
12. Роль блокады отдельных подтипов М-холинорецепторов в возникновении тахикардии у крыс / А. Б. Космачев, А. В. Лычаков, Ю. А. Саункина [и др.]. // *Экспер. и клин. фармакол.* – 1997. – Т. 60, № 5. – С. 44–46.
13. Осадчий О. Е. Динамика хронотропного влияния блуждающего нерва при блокаде различных типов М-холинорецепторов / О. Е. Осадчий, В. М. Покровский // *Бюлл. экпер. биол. и мед.* – 1999. – Т. 127, № 3. – С. 252–255.
14. Wang Z. Functional M muscarinic acetylcholine receptors in mammalian hearts / Z. Wang, H. Shi, H. Wang // *Br. J. Pharmacol.* – 2004. – Vol. 142, № 3. – P. 395–408.
15. Загальні етичні принципи експериментів на тваринах // *Ендокринологія.* – 2003. – Т. 8, № 1. – С. 142–145.

## REALIZATION OF NEGATIVE-CHRONOTROPIC EFFECTS OF VAGAL NERVE ELECTRICAL STIMULATION IN COMPLETE BLOCKADE OF M-CHOLINORECEPTORS OF HEART IN CASE OF EXPERIMENTAL HYPOTHYROIDISM

©N. Ya. Potikha

*SHEI «Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky of MPH of Ukraine»*

**SUMMARY.** The results of investigation of negative-chronotropic effects of vagal nerve electrical stimulation intensity in blockade of M-cholinergic of the heart receptors by atropine in case of experimental hypothyroidism are presented in this paper. A deeper limitation of parasympathetic influences on heart rate in animals with experimental hypothyroidism after introduction of universal M-cholinoblocker atropine was established, suggesting that the decisive role in the formation of sinus bradycardia belongs to the parasympathetic division of the autonomic nervous system.

**KEY WORDS:** hypothyroidism, heart, vagal nerve, M-cholinoreceptors.