

УДК 612.014.1-02:616.12:616.441-008.61]-092.9-055

М. Р. Хара<sup>1</sup>  
В. А. Гаврицьо<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Тернопільський національний педагогічний університет імені В. Гнатюка,

<sup>2</sup>Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

## ОСОБЛИВОСТІ РЕАКЦІЇ ХОЛІНОРЕЦЕПТОРІВ СЕРЦЯ НА РОЗВИТОК ГІПЕРТИРЕОЗУ В ЩУРІВ ЗАЛЕЖНО ВІД ГОРМОНОПРОДУКУЮЧОЇ АКТИВНОСТІ ГОНАД

**Ключові слова:** гіпертиреоз, серце, холінорецептори, стаття.

**Резюме.** В експерименті на статевозрілих щурах вивчали роль статевих гормонів в адаптації холінорецепторів до розвитку гіперфункції щитовидної залози. Гіпертиреоз викликали щоденним протягом 15 днів згодовуванням L-тироксину (500 мг/кг). Через 5, 10 та 15 днів від початку експерименту вивчали інтенсивність реакції серця тварин на внутрішньовенне введення ацетилхоліну та електричну стимуляцію блукаючого нерва. Встановлено, що розвиток L-тироксिनного гіпертиреозу зменшував чутливість холінорецепторів міокарда до функціональних впливів, що в самок характеризувалося певним відтермінуванням виникнення ефекту. За відсутності гонад характер змін чутливості холінорецепторів при розвитку гіпертиреозу був іншим, ніж за їх функціонування. У самців реакція серця на електричну стимуляцію блукаючого нерва та екзогенний ацетилхолін суттєво, порівняно з тваринами зі збереженими гонадами, збільшувалася, а в самок через 15 днів була аналогічною. Замісна терапія статевими гормонами в самок відновлювала закономірність змін чутливості холінорецепторів серця в умовах гіпертиреозу, встановлену для особин зі збереженими гонадами. У самців залишалася достовірно вищою чутливість серця до стимуляції блукаючого нерва.

### Вступ

Патологія щитовидної залози займає чільне місце в переліку причин серцево-судинних розладів. За останні роки частота таких хворих в Україні значно зросла. Серед ймовірних причин варто виділити зменшення уваги до вказаної проблеми, недостатній моніторинг активності щитовидної залози в населення та використання ним йодованих продуктів, зростання частки алергічних захворювань щитовидної залози, мультифакторне техногенне і хімічне навантаження на довкілля, характерне для великих міст і промислових центрів [1, 2, 3, 4, 5]. Щорічні звіти ВООЗ свідчать про наявність гендерної складової в статистиці, яка стосується не лише частоти виникнення гіпертиреозу, але й його ускладнень із боку серця [6]. Дані літератури доводять тісний взаємозв'язок між тиреоїдними та статевими гормонами [7], залежність ступеня пошкодження серця від гормонального дисбалансу [8]. Це визначає актуальність наукових досліджень, присвячених вивченню патогенезу гіпертиреоїдної кардіоміопатії з урахуванням статі та гормонопродукуючої активності гонад.

### Мета дослідження

Встановити вплив порушення рівня статевих гормонів на регуляцію серця в умовах експериментального гіпертиреозу.

### Матеріал і методи

Досліди проведено на 144 статевозрілих самцях та самках щурів (170-200 г) із гіпертиреозом, який відтворювали щоденним 15-денним згодовуванням L-тироксину в дозі 500 мг/кг. Усіх тварин поділили на 3 групи: I – тварини зі збереженими гонадами (ЗГ), II – гонадектомовані (ГЕ), III – ГЕ тварини, яким проводили замісну терапію статевими гормонами (ЗТСГ). Самцям щоденно протягом 28 днів вводили в черевну порожнину 2 мг/кг тестостерону пропіонат («Фармак», м.Київ, Україна), а самкам – 0,1 мг/кг гексестролу («Синестрол», Біофарма, Україна) та 5 мг/щур прогестерону («Прогестерон», Фармак, Україна). Через 5, 10 та 15 днів від початку основного експерименту вивчали реакцію серця на електричну стимуляцію правого блукаючого нерва (БН), оцінюючи інтенсивність брадикардії (ІБбн), якою відповідало серце на даний вплив, інтенсивність та три-

валість брадикардії (ІБах, ТБах) при внутрішньовенному введенні ацетилхоліну (АХ) [9]. Досліди провели 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). Результати дослідження піддавали математичній обробці з використанням параметричних методів статистичного аналізу з визначенням критерію Стюдента.

### Обговорення результатів дослідження

Розвиток гіпертиреозу викликав однотипні, але різні за часом виникнення зміни чутливості постсинаптичних холінорецепторів у ЗГ самців і самок. Зменшення ІБах в самців і самок свідчило про зменшення чутливості холінорецепторів синусового вузла. Така реакція в самців виникала вже через 5 діб від початку згодовування L-тироксину, зменшення показника становило 28 %, через 10 діб – 2 рази, а через 15 діб – 1,9 рази (табл.). Разом із такими змінами достовірно зменшувалася величина ТБах, зокрема через 5, 10 та 15 діб відповідно на 22, 36 та 43 %, що свідчило про пришвидшення процесу функціональної де-

сенситизації холінорецепторів постсинаптичної мембрани.

Аналогічного характеру зміни в самок виникали лише через 15 діб від початку експерименту, про що свідчило зменшення ІБах в 1,8 рази та ТБах – на 64 %. Варто зазначити, що даний показник виявився більш лабільним, ніж попередній, а характер змін був аналогічний такому в самців. Через 5 діб від початку розвитку гіпертиреозу величина ТБах була меншою, ніж у контрольних тварин даної групи на 21 %, через 10 діб – на 65 %, через 15 діб – на 64 %. Завдяки більш інтенсивним змінам даного показника в самок, який у контролі та через 5 діб від початку експерименту був достовірно більшим, ніж в самців, відповідно на 24 та 25 %, у наступні терміни спостереження не відрізнявся.

В умовах гіпертиреозу реакція серця тварин обох статей на електричну стимуляцію БН зменшувалася. Більш ранні зміни відбувалися в самців. Через 5 діб від початку розвитку гіпертиреозу величина ІБбн зменшилася на 39 %, через 10 та 15 діб – у 2,2 рази. У самок достовірні зміни аналогічного спрямування реєстрували лише через 10 діб спостереження, зниження становило 20 %, а через 15 діб – 2,3 рази, що свідчило про наростання виявлених порушень.

Таблиця

Реакція холінергічних рецепторів синусового вузла на внутрішньовенне введення ацетилхоліну та електричну стимуляцію блукаючого нерва в щурів із гіпертиреозом ( $M \pm m$ ,  $n=6$ )

Показник		Період спостереження			
		Контроль	5 діб	10 діб	15 діб
Тварини зі збереженими гонадами					
ІБах, абс. ч.	♀	4,27±0,16	4,86±0,10*#	4,36±0,12 #	2,39±0,13*
	♂	4,59±0,14	3,58±0,11*	2,30±0,16*	2,37±0,18*
ТБах, с	♀	23,6±1,0 #	19,5±0,9*#	14,3±1,0 *	14,4±0,8 *
	♂	19,1±0,4	15,6±0,6*	14,0±1,0 *	13,4±0,6 *
ІБбн, абс. ч.	♀	7,78±0,08 #	7,46±0,14#	6,47±0,15 *#	3,43±0,17 **
	♂	8,81±0,09	6,33±0,14*	4,06±0,20 *	4,07±0,11 *
Гонадектомовані тварини					
ІБах, абс. ч.	♀	3,09±0,10 #^	5,20±0,04*#^	9,04±0,20 *#^	2,71±0,15 #
	♂	4,03±0,06^	3,69±0,17	3,36±0,12 *^	3,24±1,12 *^
ТБах, с	♀	16,7±0,8^	20,0±0,5*	25,1±0,8 *#^	18,5±0,8^
	♂	14,7±0,7^	20,0±0,6*^	17,4±0,4 *^	16,4±0,5^
ІБбн, абс. ч.	♀	3,61±0,14 #^	6,04±0,14*#^	9,65±0,20 *^	3,44±0,13 #
	♂	5,11±0,12^	15,12±0,83*^	10,37±0,30 *^	7,68±0,55 *^
Тварини, що отримували замісну терапію статевими гормонами					
ІБах, абс. ч.	♀	4,15±0,15 #	2,22±0,11*#^	2,33±0,15 *#^	2,54±0,15 *
	♂	4,76±0,09	4,04±0,25*	3,36±0,15 *^	2,36±0,18 *
ТБах, с	♀	30,7±0,8 #^	26,3±0,6*#^	20,4±0,4 *^	15,2±0,7 *
	♂	25,9±1,1^	23,2±0,6^	19,1±0,5 *^	15,7±0,6 *^
ІБбн, абс. ч.	♀	6,91±0,11 #^	3,14±0,11*#^	3,57±0,25 *#^	4,12±0,16 *#^
	♂	10,86±0,38^	10,53±0,53^	15,07±0,62 *^	15,64±0,90 *^

**Примітка.** \* – достовірна відмінність відносно контролю у різні періоди спостереження, # – достовірна відмінність між тваринами різної статі, ^ – достовірна відмінність відносно тварин зі збереженими гонадами

Оцінюючи отримані дані, варто зазначити, що відповідь серця на стимуляцію блукаючого нерва залежить від двох складових – запасів ацетилхоліну в пресинаптичному відділі та чутливості постсинаптичних рецепторів. Отже, зменшення величини ІБн у самців і самок було результатом зменшення запасів ацетилхоліну в закінченнях блукаючого нерва та зменшення чутливості постсинаптичних холінорецепторів.

Значний дефіцит статевих гормонів у самців, викликаний двобічним видаленням гонад, не змінив характеру динаміки ІБах. Достовірне його зменшення, яке становило 20 %, виникало через 10 діб від початку експерименту, через 15 діб дефіцит становив 24 %. При цьому зростання ТБах, яке через 5 та 10 діб гіпертиреозу становило відповідно 36 та 18 %, на тлі значного зростання ІБн (відповідно в 3 та 2 рази) найімовірніше було результатом порушення ефекту функціональної десенситизації [10], що підтверджувалося наростанням тахікардії на тлі збільшення реакції серця на стимуляцію БН. ІБн через 5 діб згодовування L-тироксину зросла в 3 рази, через 10 діб – у 2 рази. Через 15 діб від початку експерименту значення ІБн переважало контрольні лише на 50 %. Це свідчило про суттєве зменшення запасів АХ в пресинаптичному відділі БН.

У ГЕ самок характер динаміки досліджуваних показників дещо відрізнявся. Пік їхнього збільшення реєстрували лише через 10 діб, що за величиною ІБах склало 2,9 рази проти контролю, ТБах – 1,5 рази, ІБн – 2,7 рази. Порівняно з ГЕ самцями величина ІБах та ТБах в самок була більшою відповідно в 2,7 та 1,4 рази. Суттєве через 15 діб зменшення цих показників сприяло тому, що значення ІБах та ІБн були меншими, ніж в ГЕ самців, відповідно на 20 % та у 2,2 рази. Це також відображало суттєве виснаження запасів АХ в пресинаптичному відділі блукаючого нерва.

Порівняння із ЗГ тваринами показало, що через 15 діб від початку розвитку гіпертиреозу в ГЕ самців ІБах була більшою на 10 %, ТБах – на 14 %, ІБн – на 89 %, що могло бути проявом компенсації в умовах полегшеної реалізації адренергічних ефектів L-тироксину. Останнє підтверджувалося переважанням ЧСС над таким у ЗГ самців на 17 %. У когорті самок такої відмінності не було. Загалом, можна стверджувати, що ГЕ більш суттєво змінила перебіг гіпертиреозу в самців, забезпечивши більшу чутливість холінорецепторів та збереження запасів АХ в закінченнях БН. Різке зменшення вмісту естрогенів в ГЕ самок лише відтермінувало зміни, викликані розвитком гіпертиреозу.

За застосування ЗГТ динаміка досліджуваних показників у самок була подібною такої в ЗГ особин, але зміни виникали набагато раніше, тобто вже через 5 діб від початку відтворення гіпертиреозу. До 15 доби спостереження достовірну відмінність реєстрували лише за показником ІБн, величина якого за застосування ЗГТ в самок була більшою на 20 %.

У самців, які отримували ЗГТ, характер змін чутливості постсинаптичних холінорецепторів при розвитку гіпертиреозу був подібний до такого в ЗГ тварин. Суттєвіше зменшення обох показників реєстрували у більш віддалений термін – через 15 діб. За таких умов значення ТБах залишалося достовірно більшим, ніж у ЗГ самців, на 17 %, що свідчило про сповільнення ефекту функціональної десенситизації подібно до ГЕ тварин. Характер змін ІБн кардинально відрізнявся. Його наростання впродовж усіх етапів спостереження (на 44 % проти контролю через 15 діб гіпертиреозу) на тлі зменшення чутливості постсинаптичних холінорецепторів свідчило про полегшене вивільнення квантів АХ та значні запаси медіатора в пресинаптичному відділі БН. Адже, порівняно із ЗГ самцями даний показник через 15 діб спостереження був більшим у 3,8 рази, що відображало інший характер гормонально-медіаторних взаємовідносин в умовах порушення реалізації природних ефектів екзогенного тестостерону, уведеного ГЕ самцями.

### Висновки

1. Розвиток L-тироксिनного гіпертиреозу зменшує чутливість холінорецепторів до функціональних виливів, що в самок характеризується певним відтермінуванням виникнення такого ефекту.

2. За відсутності гонад характер змін чутливості холінорецепторів при розвитку гіпертиреозу є іншим, ніж за їх функціонування. У самців є більшою реакція на електричну стимуляцію блукаючого нерва та екзогенний ацетилхолін, ніж в особин зі збереженими гонадами.

3. Застосування замісної терапії статевими гормонами в самок відновлює закономірність змін чутливості холінорецепторів в умовах гіпертиреозу, встановлену для особин зі збереженими гонадами, а в самців відрізняється, про що свідчить суттєво вища реакція на стимуляцію блукаючого нерва.

### Перспективи подальших досліджень

Будуть продовжені наукові пошуки у вибраному напрямі.

**Література.** 1. Калинин А.П. Современные аспекты тиреотоксикоза / А.П. Калинин, В.С. Лукьянчиков, Н.К. Вьет // Пробл. эндокринолог. – 2000. – Том 46, № 4. – С. 23-26. 2. Хосталек У. Заболевания щитовидной железы и возможности их эффективного лечения / У. Хосталек // М. – 1997. – 158 с. 3. Олійник В.А. Сучасні проблеми тиреоїдології в Україні / В.А. Олійник // Ендокринологія. – 2001. – Т. 6, дод. – С. 216. 4. Порівняльний аналіз захворювання щитоподібної залози у міського населення Криму, оперованого в період 1990-1999рр. / О.Ф. Безруков, І.І. Руднева, В.П. Фесенко [і співавт]. // Вісн. наук. досл. – 2001. – № 4. – С. 7-11. 5. Герасимов Г.А. Всеобщее йодирование пищевой поваренной соли для профилактики йоддефицитных заболеваний: преимущества значительно превышают риск / Г.В. Герасимов // Пробл. эндокринолог. – 2001. – Т. 47, № 3. – С. 22-24. 6. High TSH and low T4 as prognostic markers in older patients / E. Mingote, T. Meroco, R. Rujelman [et al.] // Hormones. – 2012. – V. 11, N 3. – P. 350-355. 7. A meta-analysis of thyroid-related traits reveals novel loci and gender-specific differences in the regulation of thyroid function [Електронний ресурс] / E. Pogcu, M. Medici, G. Pistis [et al.] // PLoS Genet. – 2013. – V. 9, N 2. – Режим доступу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3567175/pdf/pgen.1003266.pdf> 8. Хара М. Р. Статеві відмінності метаболічних змін в міокарді шурів з експериментальним гіпотиреозом, викликаних гонадектомією та корегованих замісною / М. Р. Хара, В. М. Михайлюк // Клінічна та експериментальна патологія. – 2012. – Т. XI, № 2 (40). – С. 152-158. 9. Хара М.Р. Особливості холінергічної регуляції серця інтактних і кастрованих самців та самок шурів / М.Р. Хара // Буков. мед. вісник. – 2004. – Т. 8, № 1. – С. 153-155. 10. Смирнов В.М. Некоторые аспекты биохимического механизма синергизма отделов вегетативной нервной системы / В.М. Смирнов, А.Э. Лычкова // Росс. кардиол. журнал. – 2002. – № 4. – С. 64-69.

#### ОСОБЕННОСТИ РЕАКЦИИ ХОЛИНОРЕЦЕПТОРОВ СЕРДЦА НА РАЗВИТИЕ ГИПЕРТИРЕОЗА У КРЫС В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ГОРМОНОПРОДУЦИРУЮЩЕЙ АКТИВНОСТИ ГОНАД

*М. Р. Хара, В. А. Гаврысо*

**Резюме.** В эксперименте на половозрелых крысах изучали роль половых гормонов в адаптации холинорецепторов к развитию гиперфункции щитовидной железы. Развитие гипертиреоза вызывали ежедневным 15-дневным скормливанием животным L-тироксина (500 мг/кг). Через 5, 10 и 15 дней от начала эксперимента изучали интенсивность реакции сердца животных на внутривенное введение ацетилхолина и электрическую стимуляцию блуждающего нерва. Установлено, что развитие L-тироксिनотого гипертиреоза уменьшает чувствительность миокардиальных холинорецепторов к функциональным влияниям. Такие эффекты у самок возникали значительно позже, чем у самцов. При отсутствии гонад характер изменений чувствительности холинорецепторов при развитии гипертиреоза был иным, чем при их

функционировании. У самцов реакция сердца на электрическую стимуляцию блуждающего нерва и экзогенный ацетилхолин увеличивалась существенно, по сравнению с животными с сохраненными гонадами, а у самок через 15 дней от начала эксперимента – была аналогичной. Проведение заместительной терапии половыми гормонами у самок восстанавливало закономерность изменений чувствительности холинорецепторов сердца в условиях гипертиреоза, свойственную животным с сохраненными гонадами. У самцов сохранялась достоверно большая чувствительность сердца к стимуляции блуждающего нерва.

**Ключевые слова:** гипертиреоз, сердце, холинорецепторы, пол.

#### PECULIARITIES OF THE HEART CHOLINERGIC RECEPTORS REACTION ON THE DEVELOPMENT OF HYPERTHYROIDISM IN THE RATS, DEPENDING ON THE HORMONES PRODUCTION ACTIVITY OF GONADS.

*M. R. Khara<sup>1</sup>, V. A. Havryso<sup>2</sup>*

**Abstract.** In the experiment on mature rats the role of sex hormones in the adaptation of cholinergic receptors in the development of hyperthyroidism was studied. Development of hyperthyroidism was caused by feeding with L-thyroxine (500 mg/kg, daily during 15 days). In 5, 10 and 15 days after the beginning of the experiment intensity of the reaction of the animals heart on intravenous acetylcholine and electrical stimulation of the vagus nerve was studied. It has been found that the development of L-thyroxine hyperthyroidism decreases in myocardial cholinergic receptors sensitivity to the functional impacts. Such effects arose in females significantly later than in males. In case of gonads absence the nature of the changes in sensitivity of cholinergic receptors of hyperthyroidism development was different than in their functioning. Cardiac response to electrical stimulation of the vagus nerve and exogenous acetylcholine in males increased significantly in comparison with the animals with preserved gonads and in females it was the same in 15 days. The use of sexual hormone replacement therapy in females restored the pattern of changes in cardiac cholinergic receptors sensitivity in case of hyperthyroidism, which is peculiar to animals with the preserved gonads. Significantly higher cardiac sensitivity to stimulation of the vagus nerve remained in males.

**Key words:** hypothyroidism, heart, cholinoreceptors, sex.

<sup>1</sup>V. Hnatiuk National Pedagogical University, Ternopil  
<sup>2</sup>I. Horbachevskyy State Medical University, Ternopil  
*Clin. and experim. pathol.*– 2013.– Vol.12, №4 (46).–P.122-125.

*Надійшла до редакції 01.12.2013*

*Рецензент – проф. С.С. Ткачук*

*© М.Р.Хара, В.А.Гаврысо, 2013*