

С.М. ЧарношДВНЗ "Тернопільський державний
медичний університет імені
І.Я. Горбачевського"**ХОЛІНЕРГІЧНІ МЕХАНІЗМИ ПОРУШЕННЯ
ХРОНОТРОПНОЇ ФУНКЦІЇ СЕРЦЯ ПРИ
ГІПОТИРЕОЗІ****Ключові слова:** гіпотиреоз, серце,
вегетативна нервова система.**Резюме.** У досліджах на статевонезрілих білих щурах-самцях
показано, що зниження чутливості серця до холінергічних
впливів виконує компенсаторну роль, запобігаючи зниженню
частоти серцевих скорочень до критичного рівня.**Вступ**

Результати наших попередніх досліджень [6] дозволили зробити висновок про домінуючу роль парасимпатичної іннервації у регуляції серцевого ритму при гіпотиреозі. Вагусний контроль хронотропної функції серця реалізується через викидання медіатора ацетилхоліну з пресинаптичних закінчень. Інтенсивність цього контролю залежить насамперед від робочої концентрації ацетилхоліну в синаптичній щілині, яка формується як баланс між його синтезом і гідролізом. Проте кінцевий результат вагусного впливу на провідну систему серця пов'язаний не лише з тією кількістю медіатора, яка досягла холінорецепторів постсинаптичної мембрани, але й з реакційною здатністю холінорецепторів. У зв'язку з цим нами було досліджено негативно-хронотропні ефекти екзогенного ацетилхоліну і карбахоліну у контрольних і гіпотиреодних тварин.

Мета дослідження

З'ясувати роль холінергічних процесів у серці в розвитку брадикардії при гіпотиреозі.

Матеріал та методи

Досліди проведено на статевонезрілих білих щурах-самцях віком 1,5-2,0 міс. Вибір експериментальних тварин обґрунтовано тим, що парасимпатична іннервація серця у них дуже подібна до іннервації серця людини [7]. Це стосується розподілу еферентних закінчень блукаючих нервів, іннервації провідної системи, розподілу вмісту ацетилхоліну, активності холін-ацетилтрансферази і холінестерази.

Онтогенетично молоді тварини періоду статевої незрілості були взяті в дослід із двох міркувань: а) гіпотиреоз є найчастішою ендокринною патологією періоду новонародженості і раннього дитячого віку; б) наслідки гіпотиреозу найбільш відчутні тоді, коли він починається зразу або невдовзі після народження. Негативні антропогенні впливи на зовнішнє середовище сприя-

ють розвитку гіпотиреозу насамперед у дітей.

Модель гіпотиреозу створювали, згодовуючи тиреостатик мерказоліл ("Здоров'я", Україна) в дозі 75 мг/кг маси тіла протягом 14 діб. Величину дози і тривалість годування запозичено з наукових джерел і апробовано в нашій лабораторії [4]. При виборі дози ми враховували дані літератури, що статевонезрілі щурі менш чутливі до антигіпотиреодних препаратів, ніж дорослі [2].

Регістрацію електрокардіограми здійснювали на апараті ЭК1К-01 до впливу на щитовидну залозу, а також на 5-ту, 10-ту і 14-ту доби гіпотиреозу (швидкість руху стрічки - 50 мм/с). Тривалість інтервалів R-R вимірювали за допомогою стереоскопічного мікроскопа МБС-9 з окулярною сіткою.

Для дослідження реакцій серця на зовнішні холінергічні впливи було застосовано дві речовини - ацетилхолін, який розщеплюється холінестеразою, і карбахолін, який діє аналогічно, але не піддається ферментативному гідролізу.

Ацетилхолін ("Мосмедпрепараты", Росія) вводили в зовнішню яремну вену в напрямку до серця в дозі 5 мкг в 0,5 мл 0,9 % розчину натрію хлориду. Результат оцінювали за інтенсивністю і тривалістю негативно-хронотропних реакцій. Інтенсивність брадикардії визначали як відношення найтривалішого інтервалу R-R після введення ацетилхоліну до вихідного значення інтервалу R-R (R-R_{макс}/R-R_{вих}). Тривалість брадикардії визначали в секундах. Карбахолін ("Химико-фармацевтическое объединение", Росія) вводили в черевну порожнину в дозі 0,4 мг/кг. Електрокардіограму записували протягом 1 год. Ступінь брадикардії враховували через кожних 15 хв як відношення R-R_{макс}/R-R_{вих}.

Результати всіх експериментів були піддані статистичному аналізу. Різниця між середніми величинами вважалася достовірною при $p \leq 0,05$.

Обговорення результатів дослідження

Як видно з табл. 1, після однократної ін'єкції

Таблиця 1

Негативно-хронотропні реакції серця на введення ацетилхоліну ($M \pm m$)

Серія	R-R вих, мс	R-R макс / R-R вих	Тривалість реакції, с
Контроль (n = 10)	115,0 \pm 3,1	3,1 \pm 0,3	12,2 \pm 2,0
Гіпотиреоз (n = 8)	139,5 \pm 12,2	2,6 \pm 0,3	17,4 \pm 2,7
P	<0,05	>0,25	>0,1

ацетилхоліну контрольним і гіпотиреодним тваринам закономірно наставало сповільнення серцевого ритму, причому у гіпотиреодних тварин інтенсивність ацетилхолінових ефектів виявилася нижчою на 16,1 %, хоч різниця й не була достовірною. Це зменшення ми вважаємо закономірним. Воно стало свідченням пристосовного зниження реактивності гіпотиреодного серця до інтенсивної вагусної імпульсації, завдяки чому пейсмейкерні клітини частково уникають гальмівного впливу блукаючого нерва і не знижують генерації імпульсів до гранично допустимої частоти. Можна виділити два механізми для пояснення цього факту: а) висока активність холінестерази, внаслідок чого кіль-

кість введеного ацетилхоліну, який досягає пост-синаптичних мембран кардіоміоцитів, різко зменшується; б) десенситизація М-холіно-рецепторів серця, яка розвивається у відповідь на хронічну вагусну гіперактивність в умовах гіпотиреозу.

Оскільки одним із факторів, що обмежують ефективність вагусних впливів на серце, виступає холінестераза, яка шляхом гідролізу ацетилхоліну в синаптичній щілині зменшує діючу концентрацію медіатора, нами було додатково застосовано холіноміметик карбахолін, який діє аналогічно ацетилхоліну, але не піддається ферментативному розщепленню. Результати дослідів представлено в таблицях 2 і 3.

Таблиця 2

Дія карбахоліну на частоту серцевого ритму ($M \pm m$)

Серія	Вихідна частота, уд./хв	Після введення карбахоліну, уд./хв					
		5 хв	10 хв	15 хв	30 хв	45 хв	60 хв
Контроль (7) p	592 \pm 9	184 \pm 21 <0,001	17 \pm 16 <0,001	179 \pm 11 <0,001	272 \pm 34 <0,001	381 \pm 31 <0,001	443 \pm 27 <0,001
Гіпотиреоз (7) p	457 \pm 9	139 \pm 18 <0,001	111 \pm 9 <0,001	103 \pm 9 <0,001	122 \pm 11 <0,001	164 \pm 14 <0,001	210 \pm 12 <0,001

Таблиця 3

Ступінь брадикардії після введення карбахоліну ($M \pm m$)

Серія	Вихідна частота, уд./хв	Після введення карбахоліну, %					
		5 хв	10 хв	15 хв	30 хв	45 хв	60 хв
Контроль (n = 7)	592 \pm 9	68,9 \pm 3,6	71,1 \pm 2,8	69,6 \pm 2,0	54,1 \pm 5,7	38,2 \pm 5,5	25,2 \pm 11,2
Гіпотиреоз (n = 7) p	457 \pm 9 <0,001	69,3 \pm 4,1 >0,5	75,7 \pm 2,2 >0,1	77,4 \pm 2,0 <0,02	73,2 \pm 2,5 <0,01	63,9 \pm 3,3 <0,002	53,8 \pm 2,7 <0,05

Внутрішньоочеревинне введення карбахоліну контрольним тваринам викликало різко виражену брадикардію, максимум якої припадав на перші 15 хв після ін'єкції, коли частота зменшилася до 28,7 % від вихідної ($p < 0,001$). Надалі частота почала поступово відновлюватися. На 30-тій хвилині вона складала 45,9 % від вихідної ($p < 0,001$), на 45-тій - 64,4 % ($p < 0,001$), на 60-тій - 74,8 % ($p < 0,001$).

У тварин з гіпотиреозом реакції на карбахолін виявилися приблизно такими ж за інтенсивністю протягом перших 15 хв після ін'єкції. Максимум їх

також припадав на 15-ту хвилину. Подальша динаміка брадикардії від 30-тої до 60-тої хвилини зводилася до поступового відновлення частоти ритму, але кількісні показники її істотно відрізнялися від показників контрольних тварин. У контролі нормалізація ритму відбувалася досить швидко, при гіпотиреозі - повільно. Так, на 30-тій хвилині ступінь брадикардії у гіпотиреодних тварин був в 1,4 раза вищим, ніж у контрольних ($p < 0,05$), на 45-тій хвилині - в 1,8 раза ($p < 0,01$), на 60-тій - у 2,2 раза ($p < 0,001$). Неоднотипність реакцій серця на холіноміметики ацетилхолін і

карбахолін свідчить про те, що синусова брадикардія при гіпотиреозі справді пов'язана як із змінами чутливості холінорецепторів, так із змінами активності холінестерази.

Крім того, синоатріальний вузол не однорідний за клітинним складом. Він містить пейсмейкерні клітини з різними структурними і функціональними характеристиками. Морфологічно і електрофізіологічно виділяють типові нодальні клітини (справжні водії ритму) і перехідні клітини (латентні водії ритму) [5]. Встановлено пряму залежність між функціональною активністю клітин синоатріального вузла і їх чутливістю до парасимпатичного медіатора, а саме: чим вища генеруюча здатність клітин, тим вони чутливіші до ацетилхоліну. Виходячи із цих міркувань, періодичні коливання тривалості серцевих циклів можна пояснити постійним перемиканням діяльності синоатріального вузла на клітини, як генерують імпульси з більшою чи меншою частотою. Адаптивне порідшання ритму при підвищенні вагусної імпульсації або введенні ацетилхоліну - це результат міграції домінантного пейсмейкерного регіону і оперативної передачі функції водіїв клітинам з нижчою генеруючою здатністю.

Виходячи з наведених вище даних, можна стверджувати, що характерна для гіпотиреозу парасимпатикотонія виникає в результаті перебудови вегетативної нервової системи. Суть цієї перебудови полягає в тому, що система "блукаючий нерв - синоатріальний вузол" стає вирішальним фактором адаптації хронотропної функції серця до умов гіпотиреозу, в той час коли регуляторне значення симпатичних нервів і гуморальних адренергічних впливів значною мірою втрачається. Синусова брадикардія виникає як результат цього дисбалансу.

Наші дані збігаються з більшістю наукових повідомлень [1, 8, 9]. Проте деякі дослідники [10, 11] дійшли іншого висновку. Синусову брадикардію, постійний симптом гіпотиреозу, вони розглядають як вторинну, компенсаторну реакцію на 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.

Реалізація холінергічних впливів на синоатріальний вузол здійснюється, насамперед, шляхом більшої або меншої швидкості синтезу ацетилхоліну. Цей процес відбувається у пресинаптичних нервових закінченнях, де наявні усі компоненти синтезу - холінацетилтрансфераза, вільний холін і

ацетил-Коа. Холінацетилтрансфераза надходить сюди з постгангліонарних нейронів за механізмом аксонального току. Через амідазольне кільце гістидину вона з'єднується з холіном, а цей комплекс реагує з ацетил-Коа. Медіатор, який утворився, надходить у пресинаптичні везикули і зберігається там разом із специфічним білком везикуліном та АТФ.

Встановлено, що активність холінацетилтрансферази в серці гіпотиреоїдних щурів підвищена [3]. Вона спроможна синтезувати значно більшу кількість ацетилхоліну, ніж в нормі, тобто нема підстав відводити їй роль лімітуючого фактора. Запасів макроергів, необхідних для синтетичних процесів, у гіпотиреоїдному серці також достатньо. За цих обставин ключовою ланкою регуляції синтезу медіатора в міокарді стає кількість вільного холіну.

У пресинаптичних нервових закінченнях холін ніколи не нагромаджується. Відсутність більшої значного інтраневрального депо цього премедіатора передбачає безперервне поновлення його запасів. Є два джерела надходження вільного холіну. Незначна кількість його постійно утворюється в нейронах з використанням метильної групи метіоніну. Але основна кількість холіну надходить із позаневрального простору. По-перше, для синтезу використовується холін, який разом з іншими харчовими компонентами всмоктався в кишечнику і надійшов до серця з током крові. По-друге, холін як дефіцитний субстрат синтезу повторно використовується після ферментативного гідролізу ацетилхоліну в синаптичній щілині. Зворотний трансмембранний транспорт холіну здійснюється особливою системою швидкого захвату, основу якої складає пермеаза.

Висновки

1. Головним патогенетичним механізмом порушення хронотропної функції серця і розвитку синусової брадикардії при гіпотиреозі є підвищення ацетилхолінсинтезуючої здатності холінергічних нейронів серця, надмірний синтез медіатора й збільшення його везикулярного резерву в міокарді передсердь.

2. Зниження чутливості серця гіпотиреоїдних тварин до холінергічних впливів є запобіжною реакцією, яка протидіє критичному зниженню частоти серцевого ритму.

Перспективи подальших досліджень

З'ясувати роль місцевих адренергічних процесів у розвитку порушень хронотропної функції серця при гіпотиреозі.

Література. 1. Вегетативный статус детей, проживающих в условиях иодной недостаточности / А.А. Бонещкий, О.К. Обидина, Р.Б. Султаналиева [и др.] // Пробл. эндокринол. - 1999. - Т. 45, № 6. - С. 18-20. 2. Громакова І.А. Вікові особливості перебігу експериментального гіпотиреозу у щурів / І.А. Громакова, С.У. Зільберман, О.О. Коноваленко // Фізіол. ж. - 2002. - Т. 48, № 1. - С. 80-86. 3. Потіха Н. Я. Синтез і гідроліз ацетилхоліну в міокарді статевонезрілих щурів з експериментальним гіпотиреозом / Н.Я. Потіха // Експер. і клін. мед. - 2004. - № 4. - С. 24-28. 4. Потіха Н.Я. Співвідношення між холінергічною і адренергічною регуляцією серцевого ритму у статевонезрілих щурів з експериментальним гіпотиреозом / Н.Я. Потіха // Клін. та експер. патол. - 2004. - Т. 3, № 4. - С. 55-58. 5. Сутягин П.В. Влияние ацетилхолина на параметры функционирования синусно-передсердного узла сердца крыс in vitro / П.В. Сутягин, Е.Е. Калинина, А.С. Пылаев // Бюлл. экспер. биол. и мед. - 2004. - Т. 138, № 8. - С. 218-220. 6. Чарнош С.М. Вегетативний контроль серцевого ритму у статевонезрілих щурів з експериментальним гіпотиреозом / С.М. Чарнош // Здобутки клін. і експер. мед. - 2006. - № 1. - С. 98-101. 7. Batulevicius D. Key anatomic data for the use of rat heart in electrophysiological studies of the intracardiac nervous system / D. Batulevicius, N. Paunziene, D. Pauza // Medicina. - 2004. - V. 40, № 3. - P. 253-259. 8. Correlation of autonomic indices with thyroid status / S. Gautam, O.P. Tandon, R. Awachi [et al.] // Indian J. Physiol. Pharmacol. - 2003. - V. 47, № 2. - P. 164-170. 9. 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. - V. 114, № 9. - P. 906-908. 10. Kahaly G.J. Cardiovascular and atherogenic aspects of subclinical hypothyroidism / G.J. Kahaly // Thyroid. - 2000. - V. 10, № 8. - P. 665-679. 11. 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.

ХОЛИНЕРГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ НАРУШЕНИЯ ХРОНОТРОПНОЙ ФУНКЦИИ СЕРДЦА ПРИ ГИПОТИРЕОЗЕ

С.М. Чарнош

Резюме. В опытах на неполовозрелых белых крысах-самцах показано, что снижение чувствительности сердца к холинергическим воздействиям выполняет компенсаторную роль, предотвращая снижению частоты сердечных сокращений до критического уровня.

Ключевые слова: гипотиреоз, сердце, вегетативная нервная система

CHOLINERGIC MECHANISMS OF CHRONOTROPIC FUNCTION OF THE HEART AT HYPOTHYROIDISM

S.M. Charnosh

Abstract. In experiments on immature white rats male shown the decreasing of the sensitivity of the heart to cholinergic effects performs a compensatory role, preventing the decrease in heart rate to a critical level.

Key words: hypothyroidism, heart, vegetative nervous system.

SHEI "Ternopil State Medical University by I.Ya Horbachevsky"

Clin. and experim. pathol. - 2014. - Vol.13, №1 (47). - P.149-152.

Надійшла до редакції 15.03.2014

Рецензент – проф. В.Ф. Мислицький

© С.М. Чарнош, 2014