

РОЛЬ СТАТЕВИХ ГОРМОНІВ У ВЕГЕТАТИВНІЙ РЕГУЛЯЦІЇ СЕРЦЯ ЩУРІВ З ГІПОТИРЕОЗОМ

РОЛЬ СТАТЕВИХ ГОРМОНІВ У ВЕГЕТАТИВНІЙ РЕГУЛЯЦІЇ СЕРЦЯ ЩУРІВ З ГІПОТИРЕОЗОМ – В експериментах на статевозрілих щурах-самцях і самках досліджено особливості вегетативної регуляції серця в динаміці розвитку мерказолілового гіпотиреозу за умов гонадектомії та застосування замісної гормонотерапії (тестостерону – в самців, синестролу з прогестероном – у самок). Тварин досліджували через 5; 10 та 15 днів від початку згодовування мерказолілу. Встановили, що недостатність гормонотерапією функції гонад суттєво не впливає на закономірність порушень адренергічного контролю діяльності серця з боку вегетативної нервової системи, підсилює роль блукаючого нерва, викликаючи регуляторну дисфункцію, особливо в самок. Замісна гормонотерапія не має позитивного коригуючого впливу на стан регуляції серця вегетативною нервовою системою в динаміці розвитку гіпотиреозу. Чутливішими до негативних ефектів мерказолілу в таких умовах є самці.

РОЛЬ ПОЛОВИХ ГОРМОНІВ В ВЕГЕТАТИВНІЙ РЕГУЛЯЦІЇ СЕРЦЯ КРИС С ГІПОТИРЕОЗОМ – В експериментах на половозрілих крысах-самцях і самках досліджено особливості вегетативної регуляції серця в динаміці розвитку мерказолілового гіпотиреоза при відсутності полових желез і використанні замісної гормонотерапії (тестостерону – у самців, синестролу з прогестероном – в самок). Животних досліджували через 5; 10 і 15 днів з моменту моделювання патології. Дослідження показали, що недостатність гормонотерапією функції гонад суттєво не впливає на закономірність розвитку порушень адренергічного контролю діяльності серця со стороны вегетативної нервової системи, посилює роль блуждающего нерва, викликає розвиток регуляторної дисфункції, особливо в самок. Замісна гормонотерапія не проявляє позитивного впливу на состояние регуляції серця вегетативною нервовою системою в динаміці розвитку гіпотиреоза. Более чутливими к патологічним ефектам мерказолілу в таких умовах являються самці.

THE ROLE OF SEX HORMONES IN VEGETATIVE REGULATION OF RATS' HEART WITH HYPOTHYROIDISM – The peculiarities of the autonomic cardiac regulation in the dynamics of the development of mercazole hypothyroidism under gonadectomy and the use of hormone replacement therapy (testosterone – in males, Sinestrol with progesterone – in females) were experimentally studied on sexually mature male and female rats. Animals were assessed after 5, 10 and 15 days after mercazole administration. The disorders of hormone producing function of the gonads were proved not to significantly affect the violations of the adrenergic control of the heart by the autonomic nervous system, to strengthen the role of the vagus nerve, causing the regulatory dysfunction, especially in females. Hormone replacement therapy doesn't have a positive corrective influence on the cardiac regulation by the autonomic nervous system in the dynamics of hypothyroidism development. Males are more sensitive to mercazole negative effects under such conditions.

Ключові слова: гіпотиреоз, статеві гормони, вегетативна регуляція, серце.

Ключевые слова: гипотиреоз, половые гормоны, вегетативная регуляция, сердце.

Key words: hypothyroidism, sex hormones, vegetative regulation, heart.

ВСТУП За даними ВООЗ, кардіоміопатії різного ґенезу разом із хворобами судин є домінуючою групою патологій, що викликають порушення працездатності та

інвалідизацію. Серед відомих на сьогодні причин чільне місце відводять порушенню стану ендокринної системи, зокрема функції щитоподібної залози. Гіпотиреоз за останні роки все частіше привертає увагу вчених через зростання середньої тривалості життя людини, кількості субклінічних форм, а в Україні ще й унаслідок катастрофи на Чорнобильській АЕС, погіршення раннього виявлення таких пацієнтів [1, 2]. У статевозрілому віці кількість жінок, які страждають від гіпотиреозу, становить 1,5–2 %, а чоловіків – 0,2 %, серед людей старше 60 років дану патологію реєструють у 6 % жінок та в 2,5 % чоловіків [3]. Разом з тим, аналіз статистичних даних щодо серцево-судинних захворювань показує домінування представників чоловічої статі. Так звана “жіноча” перевага стала предметом багатьох досліджень з огляду на результати, які підтверджують причетність статевих гормонів до регуляції функцій органів, що не належать до репродуктивної сфери [4–7]. Так, в експериментах на тваринах було встановлено суттєвішу в самок, порівняно з самцями, роль холінергічних механізмів у регуляції функцій серця за умов пошкодження адреналіном [8, 9]. У роботах, присвячених вивченню патогенезу брадикардії при гіпотиреозі, провідним вважають порушення саме холінергічної регуляції серця [10, 11]. Разом з тим, залишаються невідомими окремі механізми, які лежать в її основі, зокрема не вивченим є питання, що стосується встановлення ролі в даних порушеннях статевих гормонів.

Метою дослідження стало дослідити особливості холінергічної регуляції серця в умовах гіпотиреозу за відсутності гормонотерапії функції гонад та застосування замісної гормонотерапії у тварин різної статі.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Досліди провели на 96 статевозрілих гонадектомованих щурах-самцях та самках, у яких відтворювали гіпотиреоз введенням мерказолілу (75 мг/кг) через 4 тижні після видалення гонад. У тварин через 5; 10 та 15 діб від початку відтворення гіпотиреозу реєстрували електрокардіограму для проведення математичного аналізу серцевого ритму, що передбачало визначення величин моди (Мо, с), амплітуди моди (АМо, %), варіаційного розмаху кардіоінтервалів (ДХ, с), індексу напруження (ІН) [11]. Замісну гормонотерапію (ЗГТ) в самок здійснювали щоденно протягом усього експерименту, починаючи з наступного дня після видалення гонад, введенням синестролу (0,1 мг/кг) та прогестерону (0,5 мг/щур), а в самців – тестостерону (2 мг/кг) в черевну порожнину. Гіпотиреоз починали моделювати не раніше, ніж через 28 днів після гонадектомії чи ЗГТ. Усі експерименти проводили 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, визначали критерій Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Особливістю змін діяльності серця в динаміці розвитку гіпотиреозу було наростання брадикардії. В самців суттєве зменшення ЧСС розвивалося вже через 5 днів спостереження, що викликало встановлення достовірної різниці між тваринами різної статі, зокрема в самців величина показника була на 7,5 % меншою, ніж у самок (табл.). До завершення експерименту різниці між порівнюваними групами не було. Незалежно від статі тварин, розвиток аритмії супроводжувався порушенням балансу між активністю адренергічної та холінергічної ланок вегетативної нервової системи (ВНС) на користь останньої. Серед механізмів таких змін слід відмітити зменшення активності адренергічних регуляторних впливів на діяльність синусового вузла через гуморальний та нервовий канали, що підтверджувалося збільшенням величини Мо та зменшенням значення АМо, та зростання впливу блукаючого нерва на ритм серця. Аналогічно зі значенням ЧСС, величина Мо в самців через 5 днів розвитку гіпотиреозу була достовірно більшою, порівняно з самками, на 7,1 %. Величина АМо в самців зазнала достовірного зменшення вже через 5 днів розвитку гіпотиреозу, а в самок – лише до 15 дня експерименту, до того ж аналізована величина самок була на 63 % меншою, ніж в самців, що свідчило про суттєвіше обмеження ад-

ренергічних впливів на серце з боку ВНС. Про посилення ролі блукаючого нерва в регуляції серцевого ритму свідчило збільшення величини варіабельності кардіоінтервалів ДХ, що в самців до 15 доби спостереження складо 78 %, а в самок – 2,5 раза. В останній дана величина переважала таку в самців на 50 %. Зменшення величини інтегрального показника, яким є ІН, свідчило про дизрегуляцію синусового вузла з боку ВНС, ступінь якої в самок виявився суттєвішим. Внаслідок цього аналізований показник у них був у 2 рази меншим, ніж у самців, незважаючи на аналогічний ступінь брадикардії. Варто також зазначити, що ознаки суттєвого порушення вегетативної регуляції серця у самок виникло значно пізніше, що свідчило про певне відтермінування патологічних ефектів завдяки більш тривалій компенсації, виснаження якої було наслідком суттєвіших негативних результатів щодо досліджуваних явищ.

Для встановлення ролі статевих гормонів у виникненні таких розладів наступний етап дослідження провели на гонадектомованих тваринах. Аналіз результатів показав, що і за умов відсутньої гормонотерапії функції гонад розвитку гіпотиреозу супроводжувався аналогічною такою у тварин зі збереженими гонадами динамікою усіх зазначених вище показників. Відмінність полягала лише в ступені таких змін (див. табл.). Зокре-

Таблиця. Показники варіаційної кардіоінтервалометрії у щурів з гіпотиреозом за різного гормонального фону ($M \pm m$, $n=6$)

Показник	Стать	Період спостереження			
		контроль	5 діб	10 діб	15 діб
Тварини зі збереженими гонадами					
ЧСС, абс. ч.	♂	478±3	388±6*	323±9*	306±8*
	♀	476±7	417±9*#	314±3*	292±4*
Мо, $c \cdot 10^{-2}$	♂	12,52±0,08	15,45±0,26*	18,53±0,48*	19,65±0,48*
	♀	12,83±0,18	14,43±0,31*#	19,08±0,21*	20,57±0,26*
АМо, %	♂	37,1±1,9	32,4±0,9*	20,4±2,8*#	19,5±1,3*
	♀	37,4±2,8	34,4±3,2	33,2±1,1	15,3±1,2*#
ДХ, $c \cdot 10^{-2}$	♂	0,45±0,02	0,62±0,03*	0,72±0,05*	0,80±0,05*#
	♀	0,48±0,02	0,67±0,03*	0,65±0,20	1,20±0,10*
ІН, абс. ч.	♂	33692±2939	17538±1524*	7670±1273*#	6510±1015*#
	♀	30561±3306	18572±2846*	13427±481*	3247±323*
Гонадектомовані тварини					
ЧСС, абс. ч.	♂	452±9^	374±9*	339±1*	311±16*
	♀	544±5#^	384±3*^	371±9*#^	283±8*
Мо, $c \cdot 10^{-2}$	♂	13,30±0,24^	16,00±0,39*	17,80±0,61*	19,40±0,90*
	♀	11,00±0,11#	15,60±0,16*^	16,20±0,39*^	21,20±0,56*
АМо, %	♂	48,8±1,4^	30,6±1,5*	21,1±2,9*	19,7±2,1*
	♀	53,7±1,0#^	45,0±1,0*#^	22,1±0,9*^	21,2±1,1*^
ДХ, $c \cdot 10^{-2}$	♂	0,32±0,02^	0,78±0,03*^	0,92±0,08*	0,93±0,05*
	♀	0,33±0,02^	0,45±0,02*#^	0,90±0,03*^	1,65±0,05*#^
ІН, абс. ч.	♂	58753±3421^	12460±1173*^	7013±1220*	5688±1042*
	♀	74684±4240#^	32528±2025*#^	7615±248*^	3063±233*#
Тварини, що отримували замісну гормонотерапію					
ЧСС, абс. ч.	♂	390±9^	329±7*^	150±6*^	206±3*^
	♀	380±9^	314±7*^	199±2*#^	202±12*^
Мо, $c \cdot 10^{-2}$	♂	15,40±0,35^	18,20±0,37*^	40,10±1,61*^	29,20±0,48*^
	♀	15,80±0,37^	19,10±0,40*^	30,10±0,32*#^	30,00±1,65*^
АМо, %	♂	38,0±1,9	22,5±1,5*^	12,2±1,5*^	13,0±0,9*^
	♀	32,1±1,6#	40,5±4,6#	15,5±1,0*^	10,9±0,7*^
ДХ, $c \cdot 10^{-2}$	♂	0,47±0,02	0,87±0,05*^	3,13±0,15*^	1,82±0,10*^
	♀	0,85±0,05#^	0,68±0,05*	1,73±0,08*#^	1,88±0,06*^
ІН, абс. ч.	♂	26881±1721	7263±851*^	511±91*^	1262±156*^
	♀	12240±1169#	16749±3719#	1503±134*#^	983±76*#^

Примітки: 1. * – достовірна відмінність відносно контролю у різні періоди спостереження;

2. # – достовірна відмінність між тваринами різної статі;

3. ^ – достовірна відмінність відносно тварин зі збереженими гонадами.

ма, характерним було зменшення ЧСС, що в самців через 15 днів від початку згодовування мерказолілу складало 45 %, а в самок – 92 % (проти відповідно 56 та 63 % у тварин зі збереженими гонадами). Величина Мо у цих тварин також зростала, зокрема у самців – на 46 % (проти 57 %), в самок – на 93 % (проти 60 %), величина АМо зменшувалася в самців у 2,5 раза (проти 90 %), в самок – в 2,5 раза (проти 2,4 раза), збільшення ДХ в самців у 2,9 раза (проти 78 %), в самок в 5 разів (проти 2,6 раза). Таке порівняння показало, що розвиток гіпотиреозу в гонадектомованих тварин супроводжувався зменшенням участі адренергічних впливів на синусовий вузол, зокрема в самок більшою мірою через гуморальні канали, а в самців – через нервовий. В гонадектомованих тварин обох статей, а в самок суттєвіше, посилювалася участь блукаючого нерва у регуляції серця. Це мало наслідком значне зменшення ІН, зокрема в самців – у 10,3 раза (проти 5,2 раза), в самок – в 24,4 раза (проти 9,4 раза), що можна оцінити як більш суттєвий прояв регуляторної дисфункції в умовах гострого дефіциту статевих гормонів [12]. Незважаючи на відсутність достовірної різниці між тваринами цієї груп та тими, що мали збережені гонади, динаміка змін аналізованих показників за відсутності гонад була суттєвішою і це було підтвердженням важливої ролі чоловічих та жіночих статевих гормонів у стримуванні патологічного впливу мерказолілу на стан автономної регуляції діяльності серця. До того ж гонадектомовані самки виявилися чутливішими до патогенних ефектів мерказолілу.

Попри очікування, значного коригувального впливу замісної гормонотерапії не спостерігали. Про це свідчила достовірна відмінність усіх досліджуваних показників, порівняно з такими, у тварин зі збереженими гонадами. Крім того, характер змін демонстрував інші механізми адаптації організму цих тварин до блокування гормонотворючої функції щитоподібної залози. Так, у самців через 15 днів згодовування мерказолілу ЧСС зменшилася на 89 %, а в самок – на 88 %, що також суттєво не відрізнялося від інтенсивності змін, зареєстрованих у гонадектомованих тварин. До того ж обидва значення були достовірно меншими, ніж такі у тварин зі збереженими гонадами, зокрема в самців – на 49 %, а у самок – на 45 %. За застосування замісної гормонотерапії збільшення Мо через 15 днів спостереження за розвитком гіпотиреозу в самців і у самок складало 90 % в обох випадках. Цікаво, що за таких умов абсолютні значення показника були достовірно більшими, ніж у тварин зі збереженими гонадами, відповідно на 49 та 46 %, що свідчило про суттєвіше обмеження адренергічних регуляторних впливів на діяльність серця з боку ВНС через гуморальний канал. Зменшення АМо, що складало 2,9 раза як в самців, так і в самок, було інтенсивнішим, ніж у тварин зі збереженими гонадами. За описаних експериментальних умов абсолютне значення АМо в самців було на 50 %, а в самок на 40 % меншим, ніж у тварин зі збереженими гонадами, а також на 50 та 95 % відповідно за показник гонадектомованих особин, що характеризувало суттєве пригнічення адренергічного контролю діяльності серця з боку ВНС через нервові канали. Розвиток гіпотиреозу на тлі замісної гормонотерапії викликав збільшення варіабельності кардіоінтервалів, зокрема в самців у 3,9 раза, в самок – у 2,2 раза. Більш суттєвими такі зміни були в самців, які отримували замісну гормонотерапію,

на відміну від особин зі збереженими гонадами. Цікаво, що зменшення ІН в динаміці розвитку гіпотиреозу на тлі замісної гормонотерапії, що в самців становила 21 раз, а в самок – в 12,5 раза, було закономірним і свідчило, що суттєвіший регуляторний дисбаланс виникав у самців.

ВИСНОВКИ Недостатність гормонотворючої функції гонад суттєво не впливає на закономірність порушень адренергічного контролю діяльності серця з боку вегетативної нервової системи, значно більшою мірою в самок, підсилює роль блукаючого нерва, викликаючи регуляторну дисфункцію. Замісна гормонотерапія не має позитивного коригувального впливу на стан регуляції серця вегетативною нервовою системою в умовах гіпотиреозу, чутливішими до негативних ефектів мерказолілу щодо розвитку вегетативного дисбалансу за таких умов є самці.

З огляду на отримані дані перспективним є дослідження впливу замісної гормонотерапії на чутливість рецепторної системи серця при розвитку гіпотиреозу.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study / A. E. Hak, H. A. Pols, T. J. Visser [et al.] // *Ann Intern Med* – 2000 – Vol. 132, № 4. – P. 270–278.
2. Катеренчук В. І. Серцево-судинні маски гіпотиреозу / В. І. Катеренчук // *Внутренняя медицина*. – 2007. – № 3(3). – Електронний ресурс <http://internal.mif-ua.com/archive/issue-178/article-419/>
3. Герасимов Г. А. Заболевания щитовидной железы / Г. А. Герасимов, Н. А. Петунина. – М. : Издательский дом журнала "Здоровье", 1998. – С. 38.
4. Влияние 17 в-эстрадиола и его изомера 17 б-эстрадиола на обучение крыс с хроническим холинергическим дефицитом в мозге / Н. Н. Лермонтова, В. К. Пычев, Б. К. Безноско [и др.] // *Бюлл. эксперим. биол. и мед.* – 2000. – Т. 129, № 5. – С. 525–527.
5. Половая дифференцировка функций печени / В. Б. Розен, Г. Д. Матарадзе, О. В. Смирнова, А. Н. Смирнов. – Москва : Медицина, 1991. – 336 с.
6. Сергеев П. В. Влияние половых стероидных гормонов на процессы перекисного окисления липидов и антиперекисную систему глутатиона в тканях кожи крыс / П. В. Сергеев, Т. В. Ухина, Н. Л. Шимановский // *Бюлл. эксперим. биол. и мед.* – 1999. – Т. 128, № 12. – С. 663–666.
7. Хара М. Р. Зміни метаболізму міокарда кастрованих щурів з адреналіновою міокардіодистрофією під впливом атропіну / М. Р. Хара // *Вісн. наук. досл.* – 2004. – № 4. – С. 87–88.
8. Хара М. Р. Модулюючий вплив карбахоліну та кастрації на холинергічну регуляцію серцевого ритму щурів різної статі в умовах пошкодження міокарда адреналіном / М. Р. Хара // *Вісн. Укр. стомат. акад.* – 2003. – Т. 3, вип. 2. – С. 13–15.
9. Хара М. Р. Особливості холинергічної регуляції серця інтактних і кастрованих самців та самок щурів / М. Р. Хара // *Буков. мед. вісник*. – 2004. – Т. 8, № 1. – С. 153–155.
10. Потіха Н. Я. Холинергічна регуляція серця у статевонезрілих щурів з експериментальним гіпотиреозом автореф. дис... на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: 14.03.04 / Н. Я. Потіха. – Тернопіль, 2006. – 19 с.
11. Чарнош С. М. Зміни холинергічної регуляції серцевого ритму при експериментальному гіпотиреозі у статевонезрілих щурів та їх патофізіологічний аналіз : автореф. дис... на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: 14.01.03 / С. М. Чарнош : – Тернопіль, 2008. – 19 с.
12. Хара М. Р. Вплив гонадектомії та гормонотерапії на показники математичного аналізу ритму пошкодженого адреналіном серця самок щурів / М. Р. Хара, В. Є. Пелих // *Вісник наукових досліджень*. – 2009. – № 3. – С. 74–76.

Отримано 10.04.12