

УДК 616.12:612.014.1-02:616.441-008.64:612.018]-092.9

© М.Р. Хара, В.М. Михайлюк, 2012.

ЧУТЛИВІСТЬ ХОЛІНЕРГІЧНИХ РЕЦЕПТОРІВ СЕРЦЯ САМЦІВ І САМОК ЩУРІВ З ГІПОТИРЕОЗОМ ПРИ ДЕФІЦИТІ СТАТЕВИХ ГОРМОНІВ

М.Р. Хара¹, В.М. Михайлюк²*¹Тернопільський національний педагогічний університет імені В.Гнатюка, ²Тернопільський державний медичний університет імені І.Я.Горбачевського, м. Тернопіль.*

SENSITIVITY OF THE HEART CHOLINERGIC RECEPTORS OF THE FEMALE AND MALE RATS WITH HYPOTHYROIDISM AT SEX HORMONES DEFICITE

M.R. Khara, V.M. Mykhailiuk

SUMMARY

The reaction of the heart to intravenous acetylcholine injections and electrical stimulation of the nervus vagus at mercazolil hypothyroidism is experimentally studied on sexually mature gonadectomized male and female rats. The development of hypothyroidism in gonadectomized rats is proved to cause more significant impairments of the cholinergic regulation of the heart comparing to animals with functioning gonads. The progression of bradycardia is caused by a significant increase in sensitivity of postsynaptic cardiac cholinoreceptors in gonadectomized females and increased acetylcholine storage as well as decreased desensitization of postsynaptic cholinoreceptors in gonadectomized males respectively. Hormone replacement therapy has worsened the impairments of cholinergic regulation of the heart in hypothyroidism, especially in males.

ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ ХОЛИНЕРГИЧЕСКИХ РЕЦЕПТОРОВ СЕРДЦА САМЦОВ И САМОК КРЫС С ГИПОТИРЕОЗОМ ПРИ ДЕФИЦИТЕ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ

М.Р. Хара, В.М. Михайлюк

РЕЗЮМЕ

В экспериментах на половозрелых гонадэктомированных самцах и самках крыс исследовали реакцию сердца на внутривенное введение ацетилхолина и электрическую стимуляцию блуждающего нерва в динамике развития мерказолилового гипотиреоза. Установили, что развитие гипотиреоза в гонадэктомированных крыс вызывало более существенные, чем у животных с функционирующими гонадами, нарушения холинергической регуляции сердца. Прогрессирование брадикардии в гонадэктомированных самок было вызвано значительным увеличением чувствительности постсинаптических холинорецепторов сердца, у гонадэктомированных самцов – увеличением запасов ацетилхолина и замедлением десенситизации постсинаптических холинорецепторов. Заместительная гормонотерапия усугубляла нарушения холинергической регуляции сердца в условиях гипотиреоза, особенно у самцов.

Ключові слова: гіпотиреоз, статеві гормони, серце, холінорецептори.

Патологія серцево-судинної системи на сьогоднішній день залишається домінуючою серед причин високої смертності та інвалідності за звітами ВООЗ. Серед кардіоміопатій різного генезу, що вражають українців, чільне місце відводиться тиреоїдним її формам, що зумовлено наслідками аварії на Чорнобильській атомній електростанції. Гіпотиреоз виникає також з причини дефіциту йоду в питній воді, ґрунті та в їжі, що провокує при невчасній діагностиці появу значної кількості субклінічних форм [1, 2]. За останні роки в науковій літературі з'явилася велика кількість робіт, які свідчать про суттєву кардіопротекторну ефективність жіночих статевих гормонів, що підтверджується значним зростанням показника смертності жінок від ішемічної хвороби серця при настанні менопаузи [3]. У контексті сказаного важливо зазначити, що ефективність за таких умов тривалої замісної гормонотерапії є дискусійною, зважаючи на значну кількість негативних наслідків [4, 5]. Відомо, що кількість жінок до 60 років, які страждають на гіпотиреоз, в 10 разів

більша, ніж чоловіків аналогічного віку, а серед людей віком більше 60-ти така відмінність становить лише 4 рази за рахунок різкого приросту хворих чоловіків [6]. Зважаючи на те, що одним із найважливіх проявів гіпотиреозу є порушення серцевого ритму, дослідженням його патогенезу активно займаються значна кількість учених. Зокрема, встановлено, що розвиток брадикардії при гіпотиреозі є результатом суттєвих порушень холинергічної регуляції серця [7, 8, 9]. Проте на сьогоднішній день залишаються невідомими окремі механізми, які лежать в її основі, зокрема не вивченою залишається роль статевих гормонів.

Мета дослідження. Встановити особливості реакції холинорецепторів серця тварин різної статі в динаміці розвитку гіпотиреозу на тлі зниженого рівня статевих гормонів та його корекції замісною гормонотерапією.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

Досліди провели на 144 статевозрілих самцях та

самках щурів, у яких відтворювали гіпотиреоз введенням мерказолілу (75 мг/кг) протягом 15-ти днів. Через 5, 10 та 15 діб експерименту визначали інтенсивність (ІБах) та тривалість брадикардії (ТБах), що виникала у відповідь на введення в яремну вену ацетилхоліну (АХ, 50 мкг/кг) та реакцію серця на електричне подразнення блукаючого нерва (БН) за величиною інтенсивності брадикардії (ІБбн). Усіх тварин поділили на 3 групи: 1-а – тварини зі збереженими гонадами (ЗГ), 2-а – гонадектомовані тварини (ГЕ), 3-я – гонадектомовані тварини, що отримували замісну гормонотерапію (ЗГТ). Самкам щоденно протягом 4 тижнів, починаючи з наступного дня після гонадектомії, та в період згодовування мерказолілу вводили в черевну порожнину синестрол (0,1 мг/кг) та прогестерон (0,5 мг/щур), а самцям – тестостерон (2 мг/кг). 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 ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У попередніх повідомленнях було вказано на наявність статевих відмінностей характеру та інтенсивності змін регуляції серця в умовах експериментального гіпотиреозу [9]. Доведені більш суттєві порушення автономної регуляції серця у самок, що характеризувалися домінуванням холінергічної ланки, та зміни чутливості холінорецепторів свідчили про значну роль статевих гормонів у їх формуванні. Це визначило зміст наступних досліджень, які були проведені на гонадектомованих тваринах.

Незважаючи на аналогічний до такого у ЗГ тварин характер порушень серцевого ритму, значне зменшення ЧСС в ГЕ у самок реєструвався вже через 5 днів згодовування мерказолілу, тоді як в ЗГ у самок лише через 10 днів (табл. 1). Якщо інтенсивність пригнічення активності пейсмейкерів синусового вузла при розвитку гіпотиреозу в ГЕ у самців була аналогічною такій у ЗГ самців, то в ГЕ самок – суттєвішою. Зменшення ЧСС в останніх через 15 днів експерименту склало 92 % проти 63 % у ЗГ самок, що можна пояснити суттєвішим збільшенням ролі *n. vagus* у формуванні ритму серця.

Таблиця 1

Частота серцевих скорочень у самців і самок щурів в динаміці розвитку гіпотиреозу ($M \pm m$, $n=6$)

Група	Стать	Період спостереження			
		Контроль	5 діб	10 діб	15 діб
(ЗГ)	♂	478±3	388±6 *	323±9 *	306±8 *
	♀	476±7	417±9 * #	314±3 *	292±4 *
ГЕ	♂	452±9 ^	374±9 *	339±1 *	311±16 *
	♀	544±5 # ^	384±3 * ^	371±9 * # ^	283±8 *
ЗГТ	♂	390±9 ^	329±7 * ^	150±6 * ^	206±3 * ^
	♀	380±9 ^	314±7 * ^	199±2 * # ^	202±12 * ^

Примітка: * – достовірна ($p \leq 0,05$) відмінність відносно контролю у різні періоди спостереження, # – достовірна відмінність між тваринами різної статі, ^ – достовірна відмінність відносно тварин зі збереженими гонадами.

Відомо, що характер реакції синусового вузла на холінергічні впливи залежить від запасів АХ в пресинаптичному відділі та чутливості постсинаптичних холінорецепторів. Проведені дослідження показали, що інтенсивність брадикардії, якою відповідало серце ГЕ самців на електричну стимуляцію *n. vagus*, з поглибленням ознак гіпотиреозу збільшувалася і через 15 діб спостереження переважала контрольне значення цієї групи в 4 рази, в той час, як у ЗГ самців – лише на 42 % (табл. 2). Пояснити такі зміни можна накопиченням АХ в синаптосомах пресинаптичного відділу, а не зростанням чутливості постсинаптичних холінорецепторів. Адже інтенсивність брадикардії, яка виникала при введенні АХ, навпаки зменшилася в 3,4 рази. Разом з тим, тривалість брадикардичного ефекту зросла в 3,5 рази, що могло свідчити ще й про сповільнення гідролізу медіатора.

На відміну від ГЕ самців, розвиток брадикардії в ГЕ у самок мав дещо інший патогенез. Реакція серця цих тварин на стимуляцію *n. vagus* в динаміці розвитку гіпотиреозу зросла лише на 39 % (проти 108 % у ЗГ самок). Збільшення на такому тлі показника інтенсивності брадикардії у відповідь на введення АХ в 7 разів (проти 3,3 рази у ЗГ самок) і показника її тривалості на 41 % (проти 28 %) свідчило, що порушення ритму серця цих тварин було наслідком прогресуючого наростання чутливості холінорецепторів, а не накопичення АХ в синаптосомах чи порушення його гідролізу в синаптичній щілині.

Отримані результати доводять, що при гострому дефіциті статевих гормонів в самок розвиток гіпотиреоїдної брадикардії має аналогічні до таких у ЗГ самок механізми (домінує збільшення чутливості постсинаптичних холінорецепторів), відмінність

Таблиця 2

Холінергічні реакції серця на функціональні впливи щурів з гіпотиреозом ($M \pm m$, $n=6$)

Показник		Період спостереження			
		Контроль	5 діб	10 діб	15 діб
Тварини зі збереженими гонадами					
ІБах	♂	4,59±0,14	4,66±0,11#	7,62±0,13*#	7,90±0,16*#
	♀	4,27±0,16	6,12±0,09*	8,21±0,14*	14,20±0,18*
ТБах	♂	19,1±0,4#	20,1±0,9#	22,7±1,1*	25,1±0,9*#
	♀	23,6±1,0	24,1±1,1	26,2±1,3	30,1±1,1*
ІБбн	♂	8,81±0,09#	7,90±0,16*#	9,10±0,10#	12,54±0,15*#
	♀	7,78±0,08	8,98±0,11*	10,20±0,14*	16,20±0,13*
Гонадектомовані тварини					
ІБах	♂	4,03±0,06^	3,03±0,16*^	2,09±0,09*^	1,17±0,01*^
	♀	3,09±0,10#^	3,47±0,13*^	10,49±0,24*#^	21,81±1,14*#^
ТБах	♂	14,7±0,7^	28,1±0,6*^	40,3±2,5*^	51,3±2,1*^
	♀	16,7±0,8^	17,5±0,6#^	17,9±0,4#^	23,5±0,7*#^
ІБбн	♂	5,11±0,12^	8,31±0,23*	15,33±0,64*^	20,09±0,86*^
	♀	3,61±0,14#^	3,88±0,10#^	3,99±0,09*#^	5,03±0,18*#^
Тварини, що отримували замісну гормонотерапію					
ІБах	♂	4,76±0,09	4,80±0,06	4,86±0,19^	1,26±0,03*^
	♀	4,15±0,15	3,72±0,09^	1,91±0,23*#^	1,58±0,11*#^
ТБах	♂	25,9±1,1^	28,5±0,5^	54,3±1,3*^	55,1±1,2*^
	♀	30,7±0,8^	31,2±0,7^	44,5±2,5*#	54,2±1,1*^
ІБбн	♂	10,86±0,38^	18,80±0,79*^	39,08±1,28*^	37,73±0,70*^
	♀	6,91±0,11^	7,92±0,14*^	29,39±1,4*#^	37,09±0,74*^

Примітка: * – достовірна ($p \leq 0,05$) відмінність відносно контролю у різні періоди спостереження, # – достовірна відмінність між тваринами різної статі, ^ – достовірна відмінність відносно тварин зі збереженими гонадами.

полягає лише в збільшенні ступеня їх вираженості. У ГЕ самців закономірність холінергічної регуляції серця в умовах гіпотиреозу показує суттєвіше накопичення АХ на тлі сповільненої десенситизації холінорецепторів. Зменшення їх чутливості за таких умов можна розглядати як компенсацію за для збереження функціональної активності синусового вузла. Отримані результати окреслили проблему, яка стосується коректності узагальнень, сформульованих на основі отриманих лише на тваринах однієї статі даних.

Зважаючи на встановлені закономірності, логічно було припустити, що застосування ЗГТ сприятиме збалансуванню регуляторних впливів і відтворенню чи хоча б наближенню до встановленої у ЗГ тварин закономірності холінергічної регуляції серця в умовах гіпотиреозу. Проте, це припущення не підтвердилося. Навпаки, було отримано результати, які свідчили про інші механізми регуляції серця за участі холінорецепторів, а ніж ті, що спостерігали у ЗГ тварин. За застосування тестостерону в ГЕ самців та естрогену з прогестином в ГЕ самок динаміка ЧСС була аналогічною такій у ЗГ та ГЕ тварин, тобто прогресування гіпотиреозу викликало розвиток брадикардії. Разом з тим, абсолютні значення цього показника через 10 та 15 днів згодуювання

мерказолілу були значно меншими, ніж у ЗГ тварин (самці – відповідно на 115 та 49%, самки – на 58 та 45%) та ГЕ тварин (самці – на 126 та 51%, самки – на 86 та 40%), що свідчило про глибші розлади ритму серця. Провідним у такому випадку механізмом було не лише полегшене вивільнення АХ з нервових закінчень, але й сповільнення його руйнування в синаптичній щілині. Перше підтверджувалося тим, що у ЗГТ самців ІБбн через 15 днів спостереження переважала аналогічне значення ЗГ особин в 3 рази, а в самок – в 2,3 рази, а значення ТБах – в 2,2 та 1,8 рази відповідно. За таких умов значне зменшення чутливості постсинаптичних холінорецепторів як у самців, так і в самок, можна розцінювати як прояв компенсації, спрямованої на підтримання функціональної активності водія ритму.

По при недостатню ефективність даного виду корекції, ЗГТ самок продемонстрували подібну до ЗГ самок закономірність, що стосувалося відтермінування змін стану холінорецепторів в динаміці розвитку гіпотиреозу та накопичення АХ в пресинаптичному відділі. Замісна гормонотерапія у самців навпаки спровокувала суттєвіші регуляторні зрушення. Як у самців, так і в самок застосування ЗГТ не мало очікуваного нормалізуючого впливу на досліджувані процеси. Очевидно, порушення

кінцевого метаболізму відповідних гормонів у печінці [10] виникали зміни в системі зворотного зв'язку, погіршуючи стан серця в таких умовах і поглиблюючи патологічні прояви гіпотиреозу більшою мірою в самців.

З огляду на отримані дані для більш об'єктивної їх оцінки планується вивчити вплив замісної гормонотерапії на метаболізм АХ в міокарді за згаданих вище модельних умов.

ВИСНОВКИ

1. Розвиток мерказолілового гіпотиреозу в гонадектомованих щурів викликає більш суттєві порушення холінергічної регуляції серця, що в самок характеризується значним зростанням чутливості холінорецепторів пейсмейкерів синусового вузла, а в самців – полегшеним вивільненням ацетилхоліну в синаптичну щілину та сповільненням його гідролізу.

2. Замісна гормонотерапія в самців тестостероном, а в самок – естрадіолом та прогестероном не має позитивного впливу на викликані гіпотиреозом розлади холінергічної регуляції серця, а навпаки поглиблює їх, сприяючи значному накопиченню ацетилхоліну в нервових закінченнях блукаючого нерва та сповільненню гідролізу медіатора в синаптичній щілині. Більший негативний вплив замісної гормонотерапії на перебіг гіпотиреозу виявляється у самців.

ЛІТЕРАТУРА

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, N 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. Барна О.М. Гендерна кардіологія. Проекція на аритмії у жінок [Електронний ресурс] / О.М. Барна // *Здоров'я України*. – 2007. – № 4 (7). – С. 43-47.

4. Караченцев А. Н. Заместительная эстрогенотерапия в постменопаузе и риск тромботических осложнений / А. Н. Караченцев, И. В. Кузнецова // *Акушерство и гинекология*. – 2004. – №3. – С. 13–16.

5. Postmenopausal Hormone Replacement Therapy: Scientific Review / D. Heidi, V. Nelson, L. Linda [et al.] // *JAMA*. – 2002. – V. 288. – P. 872–881.

6. Герасимов Г.А. Заболевания щитовидной железы / Г.А.Герасимов, Н.А.Петунина – М.: Издательский дом журнала “Здоровье”, 1998. – С. 38.

7. Потіха Н.Я. Негативно-хронотропні реакції серця статевонезрілих гіпотиреоїдних щурів на ендогенний і екзогенний ацетилхолін // *Вісник наукових досліджень*. – 2004. – № 4. – С. 92-95.

8. Чарнош С. М. Порівняльна характеристика трьох експериментальних моделей гіпотиреозу / С. М. Чарнош // *Вісн. наук. досл.* – 2007. – № 2. – С. 113–115.

9. Хара М.Р., Михайлюк В.М. Стан автономної регуляції серця та чутливість міокардіальних холінорецепторів в динаміці розвитку гіпотиреозу у щурів різної статі / *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. – 2011. – № 1. – С. 103-107.

10. Половая дифференцировка функций печени / В.Б.Розен, Г.Д.Матарадзе, О.В.Смирнова, А.Н.Смирнов. – Москва: Медицина, 1991. – 336 с.