

УДК 616.441-008.64+616.12-008.1]-06:612.819.911-092.9

©С. М. Чарнош

ДВНЗ “Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського”

## ГІПОТИРЕОЗ І СЕРЦЕВИЙ РИТМ

ГІПОТИРЕОЗ І СЕРЦЕВИЙ РИТМ – У досліджах на білих статевонезрілих щурах показано, що головним патогенетичним механізмом розвитку синусної брадикардії при гіпотиреозі є активація вагусних впливів на синоатріальний вузол за рахунок вищої здатності гіпотиреоїдного серця синтезувати ацетилхолін і акумулювати його у пресинаптичних везикулах.

ГІПОТИРЕОЗ И СЕРДЕЧНЫЙ РИТМ – В опытах на белых половозрелых крысах показано, что главным патогенетическим механизмом развития синусной брадикардии при гипотиреозе является активация вагусных влияний на сердце за счет высокой способности гипотиреоидного сердца синтезировать ацетилхолин и аккумулировать его в пресинаптических везикулах.

HYPOTHYROIDISM AND CARDIAC RHYTHM – It was showed at the experiments on nonmature rats that the main mechanism of sinus bradycardia development at the hypothyroidism is the activation of vagus influences on the sinus node due to higher capacity of hypothyroid heart to synthesize the acetylcholin and accumulate it in the presynaptic vesicles.

**Ключові слова:** гіпотиреоз, серце, блукаючий нерв.

**Ключевые слова:** гипотиреоз, сердце, блуждающий нерв.

**Key words:** hypothyroidism, heart, vagus nerve.

**ВСТУП** У клінічній картині гіпотиреозу провідне місце посідають кардіальні симптоми [7, 8, 14], сукупність яких позначають терміном “мікседематозне (гіпотиреоїдне) серце”. Гіпофункція щитоподібної залози позначається як на властивостях скоротливого міокарда, так і на функціональному стані провідної системи серця. Дефіцит тиреоїдних гормонів стає основою для появи розладів серцевого ритму. Найчастіше реєструється синусна брадикардія [5, 10, 13]. Частота її при маніфестному гіпотиреозі у дорослих перевищує 40 % і з віком зростає. Розвиток брадикардії пов’язують зі зниженням симпатичного тону і лише поодинокі роботи присвячені ролі холінергічних механізмів у її формуванні [3, 9, 11].

Метою дослідження стало з’ясувати значення парасимпатичного відділу вегетативної нервової системи у розвитку синусної брадикардії при гіпотиреозі.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Експерименти проведені на білих статевонезрілих щурах-самцях віком 1,5–2,0 міс. Гіпотиреоз викликали за допомогою мерказолілу (75 мг/кг маси тіла per os протягом 14 діб). Вегетативний баланс оцінювали за методом варіаційної кардіоінтервалометрії [1]. Електрокардіограму записували на апараті ЭК1К-01 до годування мерказолілом і на 5, 10, 14 доби гіпотиреозу. Тривалість інтервалів R-R вимірювали під стереоскопічним мікроскопом МБС-9 з окулярною сіткою. Периферичний кінець перерізаного блукаючого нерва протягом 60 с подразнювали прямокутними імпульсами змінного струму від електростимулятора ЭСЛ-2: частота – 50 Гц, напруга – 5–10 В, тривалість стимулу – 1 мс, затримка – 1 мс, перерва між подразненнями – 15 хв. Вміст ацетилхоліну в міокарді визначали на прямому м’язі живота жаби [2].

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

Вважають, що діяльність автономного контура регуляції серцевого ритму, тобто системи “блукаючий нерв – синоатріальний вузол” досить об’єктивно відбиває величина варіаційного розмаху  $\Delta X$ . Коливання варіаційного розмаху можна розцінювати як прояв адаптаційних змін у цій системі. Амплітуду моди (АМо) вважають показником активності тих адренергічних впливів, які надходять через симпатичні нерви або гуморальним шляхом. Тому відношення амплітуди моди до варіаційного розмаху повинно відбивати баланс між адренергічними і холінергічними впливами на синоатріальний вузол. Збільшення його буде вказувати на зміщення вегетативного балансу в бік переважання симпатикоадреналової системи, а зменшення – в бік переважання парасимпатичних впливів. У наших досліджах (рис. 1) величина варіаційного розмаху збільшувалася паралельно з поглибленням гіпотиреозу і свідчила про зростаючу роль парасимпатичних впливів на хронотропну функцію серця. Різке збільшення його (на 26,4 %) сталося між 10 і 14 добами експерименту ( $p < 0,001$ ).

Про стан адренергічних впливів на серце в умовах гіпотиреозу судили також за змінами моди (Мо). У щурів із мерказоліловим гіпотиреозом спостерігали прогресуюче збільшення цього показника, яке свідчило про обмеження адренергічних впливів на гіпотиреоїдне серце, тобто про поступову втрату їх регуляторної ролі в адаптаційній перебудові хронотропної функції серця. Ці дані можна розглядати як свідчення того факту, що з поглибленням гіпотиреозу серце все більше позбувається адренергічного контролю, тобто стає значною мірою незалежним від адренергічних регуляторних впливів.

АМо, що відбиває центральну регуляцію синоатріального вузла через симпатикоадреналові механізми, май-

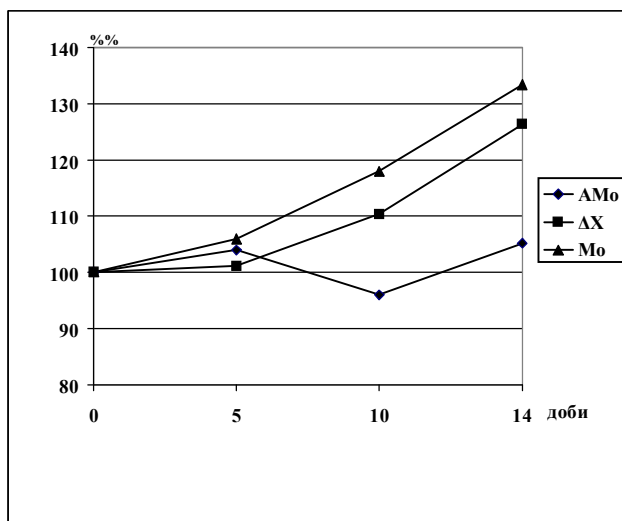


Рис. 1. Зміни показників  $\Delta X$ , Мо і АМо в динаміці гіпотиреозу (за 100 % взято їх вихідні значення).

же не змінювалася при мерказоліловому гіпотиреозі. Стабільність АМо при одночасному збільшенні  $\Delta X$  можна розцінювати як факт переважання холінергічних впливів над адренергічними. Якщо перші набувають при гіпотиреозі домінуючого значення в регуляції серцевого ритму й розвитку брадикардії, то роль останніх стає відносно меншою, а це приводить до зміщення вегетативного балансу в бік парасимпатикотонії з пригніченням генеруючої функції синоатріального вузла.

Синоатріальний вузол не однорідний за клітинним складом. Він містить пейсмейкерні клітини з різними структурними і функціональними характеристиками. Морфологічно й електрофізіологічно виділяють типові подальні клітини (справжні водії ритму) і перехідні клітини (латентні водії ритму) [4]. Встановлено пряму залежність між функціональною активністю клітин синоатріального вузла і їх чутливістю до парасимпатичного медіатора, а саме: чим вища генеруюча здатність, тим вони чутливіші до ацетилхоліну.

Виходячи із цих міркувань, періодичні коливання тривалості серцевих циклів можна пояснити постійним перемиканням діяльності синоатріального вузла на клітини, що генерують імпульси з більшою чи меншою частотою. Адаптивне порідшення ритму при підвищенні вагусної імпульсації – це результат міграції домінантного пейсмейкерного регіону й оперативної передачі функції водіїв клітинам з нижчою генеруючою здатністю.

Результати проведених досліджень свідчать про те, що при гіпотиреозі домінує значення в регуляції хронотропної функції серця відіграє парасимпатична іннервація. Переважання вагусних імпульсів над адренергічними впливами створює умови для розвитку синусної брадикардії. Ці дані збігаються з більшістю наукових повідомлень [6, 11]. Проте деякі дослідники [12] дійшли іншого висновку. Синусну брадикардію, постійний симптом гіпотиреозу вони розглядають як вторинну, компенсаторну реакцію на підвищення тону симпатичної нервової системи. Фізіологічний зміст цієї реакції, на їх думку, – гомеостатичний.

Більш високий рівень холінергічних процесів у гіпотиреїдному серці ми підтвердили в дослідях з подразненням блукаючого нерва (рис. 2). У контрольних тварин інтенсивність брадикардії була найбільш вираженою на перших 10 с подразнення нерва. В процесі електростимуляції брадикардія ставала все слабшою. На 20-й с вона зменшилася, порівняно з першим 10-секундним інтервалом, в 1,4 раза, на 40-й с це зменшення стало достовірним (у 1,9 раза,  $p < 0,05$ ). Різке сповільнення ритму в перші секунди подразнення було викликане раптовим і значним вивільненням ацетилхоліну з пресинаптичних везикул. Вслід за зменшенням запасів медіатора у нервових закінченнях зменшився ступінь вираженості негативно-хронотропних ефектів подразнення блукаючого нерва. В умовах безперервної електростимуляції нерва серце відповідало все слабшими реакціями адекватно зменшенню робочої концентрації ацетилхоліну в синаптичній щілині.

Негативно-хронотропні реакції серця на подразнення блукаючого нерва у гіпотиреїдних тварин характеризувалися тими ж закономірностями. Максимум брадикардії спостерігався в першому 10-секундному інтервалі. Порівнюючи результати електростимуляції блукаючого нерва у контрольних і гіпотиреїдних тварин, можна помітити, що при гіпотиреозі ступінь брадикардії на першому 10-секундному відрізку часу був у 1,4 раза вищим, ніж у контролі. Це свідчить про більший базовий запас медіатора у нервових закінченнях гіпотиреїдних тварин, оскільки величина ефекту на початку подразнення залежить від максимально можливого викиду його з пресинаптичних везикул у синаптичну щілину.

Результати дослідів із штучною стимуляцією синтезу медіатора за допомогою холіну підтвердили це припущення. У контрольних тварин вміст ацетилхоліну в тканині передсердь становив  $(9,20 \pm 1,98)$  мкмоль/кг, після навантаження холіном хлоридом (200 мг/кг маси тіла внутрішньоочередово) –  $(44,49 \pm 8,75)$  мкмоль/кг, тобто в 4,8 раза більше ( $p < 0,01$ ).

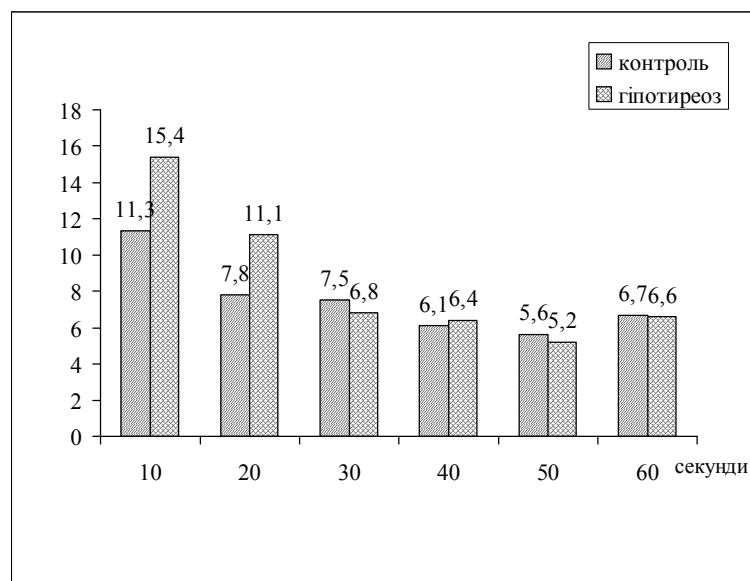


Рис. 2. Негативно-хронотропні ефекти подразнення блукаючого нерва струмом напругою 5 В.

У гіпотиреоїдних тварин вміст ацетилхоліну в міокарді передсердь виявився значно вищим, порівняно з контролем ( $29,58 \pm 8,15$ ) мкмоль/кг, а після введення холіну досяг ( $146,83 \pm 42,91$ ) мкмоль/кг ( $p < 0,05$ ), що в 16,0 разів перевищує його рівень у контролі.

Отже, гіпотиреоїдне серце має схильність синтезувати і нагромаджувати медіатор у надмірних кількостях. Ця його властивість становить головну патогенетичну ланку розвитку синусної брадикардії при гіпотиреозі.

Даний висновок підтверджується дослідженнями з подразненнями блукаючого нерва після введення холіну. У гіпотиреоїдних тварин струм напругою 5 В викликав вдвоє більшу брадикардію на початку подразнення порівняно з контролем. Цей факт ще раз підтверджує, що гіпотиреоїдне серце має більшу здатність синтезувати і нагромаджувати медіатор, ніж серце контрольних тварин. Можна вважати, що за умов надлишку холіну ми маємо справу з максимальною ацетилхолінсинтезуючою спроможністю інтрамуральних гангліїв серця, яка виявляється вищою при гіпотиреозі.

**ВИСНОВКИ** 1. Гіпотиреоз супроводжується активацією вагусних впливів на синоатріальний вузол, що можна вважати головним патогенетичним механізмом порушення хронотропної функції серця і розвитку синусної брадикардії.

2. В основі ваготонії лежить збільшення везикулярного резерву ацетилхоліну в міокарді передсердь за рахунок вищої здатності гіпотиреоїдного серця акумулювати синтезований медіатор.

**Перспективи подальших досліджень** З'ясування компенсаторних механізмів запобігання критичному зниженню частоти генерації імпульсів пейсмейкерними клітинами синоатріального вузла при гіпотиреозі.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Баевский Р. М. Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и возможности клинического применения /

Р. М. Баевский, Г. Г. Иванов // Ультразвук. и функцион. диагностика. – 2001. – № 3. – С. 108–127.

2. Біологічний метод визначення вмісту ацетилхоліну в міокарді шурів / В. В. Файфура, Л. М. Сас, Н. Я. Потіха [та ін.] // Мед. хімія. – 2004. – Т. 6, № 4. – С. 118–121.

3. Потіха Н. Я. Співвідношення між холінергічною і адренергічною регуляцією серцевого ритму у статевозрілих шурів з експериментальним гіпотиреозом / Н. Я. Потіха // Клін. та експер. патол. – 2004. – Т. 3, № 4. – С. 55–58.

4. Сутягин П. В. Влияние ацетилхолина на параметры функционирования синусно-предсердного 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.

5. Cardiac consequences of clinical dysthyroidism. Pathophysiological, clinical, and epidemiologic data / S. Vinzio, M. S. Brafin-Busch, J. L. Schlienger [et al.] // Presse Med. – 2005. – Vol. 16, Pt 1. – P. 1123–1124.

6. Correlation of autonomic indices with thyroid status / S. Gautam, O. P. Tandon, R. Awachi [et al.] // Indian J. Physiol. Pharmacol. – 2003. – Vol. 47, № 2. – P. 164–170.

7. Devdhar M. Hyperthyroidism / M. Devdhar, Y. H. Ousman, K. D. Burman // Endocrinol. Metab. Clin. North. Am. – 2007. – Vol. 36, № 3. – P. 595–615.

8. Feldt-Rasmussen U. Treatment of hypothyroidism in elderly patients and in patients with cardiac disease / U. Feldt-Rasmussen // Thyroid. – 2007. – Vol. 17, № 7. – P. 619–624.

9. Foley C. M. Thyroid status influences baroreflex function and autonomic contributions to arterial pressure and heart rate / C. M. Foley, R. M. McAllister, E. M. Hasser // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2001. – Vol. 280, № 5. – P. 2061–2068.

10. Gallowitsch H. J. Thyroid and cardiovascular system / H. J. Gallowitsch // Wein. Med. Wochenschr. – 2005. – Vol. 155, № 19–20. – P. 436–443.

11. 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.

12. 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.

13. Schenck J. B. Severe primary hypothyroidism manifesting with torsades de pointes / J. B. Schenck, A. A. Rizvi, T. Lin // Am. J. Med. Sci. – 2006. – Vol. 331, № 3. – P. 154–156.

14. Tanaku N. Thyroid hormone and the cardiovascular system / N. Tanaku // Nippon Rinsho. – 2006. – Vol. 64, 12. – P. 2330–2338.

Отримано 27.02.13