**Потіха Наталія Ярославівна. Холінергічна регуляція серця у статевонезрілих щурів з експериментальним гіпотиреозом : дис... канд. мед. наук: 14.03.04 / Тернопільський держ. медичний ун-т ім. І.Я.Горбачевського. - Т., 2006.**

|  |  |
| --- | --- |
| |  | | --- | | **Потіха Н.Я. Холінергічна регуляція серця у статевонезрілих щурів з експериментальним гіпотиреозом. - Рукопис.**  Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія. – Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, 2006 р.  Дисертація присвячена вивченню особливостей холінергічної регуляції серця при експериментальному гіпотиреозі у статевонезрілих щурів. Встановлено, що з наростанням глибини гіпотиреозу порушується співвідношення між тонусом симпатичного і парасимпатичного відділів вегетативної нервової системи. Провідне значення у перебудові вегетативної регуляції серця при гіпотиреозі має підсилення парасимпатичної імпульсації. За умов гіпотиреозу посилюється інтенсивність холінергічних впливів на серце через блукаючий нерв при одночасному компенсаторному зниженні чутливості холінорецепторів. Підсилення ефективності вагусних впливів на серце при гіпотиреозі пов’язане із підвищенням рівня ацетилхоліну у міокарді. Причиною цього є більш висока активність синтезуючого ферменту холінацетилтрансферази, особливо в міокарді передсердь, яка поєднується з підвищенням інтенсивності ферментативного гідролізу ацетилхоліну. Збільшення вмісту парасимпатичного медіатора у передсердях зумовлює розвиток синусової брадикардії, незважаючи на десенситизацію холінорецепторів кардіоміоцитів та активацію холінестерази. Підвищення ефективності вагусної регуляції гіпотиреоїдного серця реалізується через модуляцію чутливості М-холінорецепторів і пропускної здатності іонних каналів. | |
| |  | | --- | | В дисертації наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення наукового завдання, а саме, з’ясовано особливості холінергічної регуляції серця при експериментальному гіпотиреозі у статевонезрілих щурів, проведено фармакологічний аналіз холінергічних порушень при гіпотиреозі і дано їх патофізіологічну оцінку. Експериментально доведено ефективність застосування холіноблокаторів з метою корекції холінергічних розладів у серці гіпотиреоїдних тварин.  1. Експериментальний гіпотиреоз характеризується порушенням співвідношення між тонусом симпатичного і парасимпатичного відділів вегетативної нервової системи і зміщенням вегетативного балансу в бік переважання холінергічних впливів. Провідне значення у перебудові вегетативної регуляції серця при гіпотиреозі має підсилення парасимпатичної імпульсації, пов’язане із збільшенням вагусного тонусу. За даними математичного аналізу серцевого ритму, найчутливішим показником зміщення вегетативного балансу при експериментальному гіпотиреозі є вегетативний показник ритму, достовірне зменшення якого (на 24,86 %, Р<0,02) відбулося вже на 10-ту добу експерименту, раніше від усіх інших показників. Одночасне зниження симпатичного тонусу має менше значення, про що свідчить збільшення варіаційного розмаху тривалості кардіоінтервалів на 14-ту добу згодовування мерказолілу на 45,56 % (Р<0,01), а показника моди – тільки на 24,45 % (Р<0,001).  2. При експериментальному гіпотиреозі підвищується інтенсивність негативно-хронотропних реакцій серця на електричну стимуляцію блукаючого нерва. Це вказує на підвищення рівня ацетилхоліну у везикулах нервових закінченнях, які формують синаптичні контакти з пейсмекерними клітинами синоатріального вузла. Встановлено пряму залежність між глибиною гіпотиреоїдного стану та інтенсивністю негативно-хронотропних реакцій: чим більше була пригнічена функція щитовидної залози, тим інтенсивнішою виявлялася брадикардія.  3. В умовах експериментального гіпотиреозу відмічається десенситизація холінорецепторів пейсмекерних клітин. Це проявляється зниженням їх чутливості до ацетилхоліну в умовах посилення вагусної імпульсації. На 14-ту добу експерименту інтенсивність негативно-хронотропних реакцій на введення екзогенного ацетилхоліну виявилася на 26,47 %, (Р<0,05), а тривалість – на 13,58 %, (Р<0,01) нижчою, порівняно з показниками контрольних тварин. Десенситизацію ми розглядаємо як компенсаторну реакцію, спрямовану на запобігання надмірним впливам парасимпатичного медіатора на клітини водія ритму і підтримання частоти серцевого ритму на оптимальному рівні.  4. У тварин з експериментальним гіпотиреозом відмічається зростання вмісту медіаторного ацетилхоліну передсердь серця. На 14-ту добу згодовування мерказолілу рівень ацетилхоліну складав (21,69±2,47) мкмоль/кг, що у 2,46 рази перевищує рівень контрольних тварин (Р<0,001). Вміст немедіаторного ацетилхоліну шлуночків істотно не змінювався в залежності від функціонального стану щитовидної залози.  5. Зростання вмісту парасимпатичного медіатора у передсердях зумовлене підвищенням його синтезу. На це вказує зростання активності холінацетилтрансферази, особливо в гострому (5-добовому) періоді насичення організму мерказолілом. На 14-ту добу гіпотиреозу активність ферменту становила (7,05±0,80) ммоль/(кггод), що у 3,49 рази перевищувало рівень контрольних тварин (Р<0,001). Стимуляція синтезу ацетилхоліну супроводжується одночасним підвищенням його гідролізу, показником чого служить зростання холінестеразної активності міокарда. На 14-ту добу згодовування мерказолілу активність холінестерази міокарда виявилася на 28,56 % вищою від рівня контрольних тварин і становила (96,37±9,32) ммоль/(кггод). Підвищення активності ферментативного гідролізу ацетилхоліну ми розглядаємо як компенсаторну реакцію, спрямовану на часткове обмеження надмірної вагусної імпульсації на серце при гіпотиреозі.  6. Збільшення синтезу парасимпатичного медіатора у передсердях зумовлює розвиток синусової брадикардії, незважаючи на десенситизацію холінорецепторів кардіоміоцитів та активацію холінестерази. У шлуночках в динаміці експериментального гіпотиреозу стабільність вмісту ацетилхоліну є наслідком збалансованого підвищення інтенсивності його синтезу і гідролізу.  7. Результати дослідів з введенням універсального М-холіноблокатора атропіну, селективного М1-холіноблокатора пірензепіну і блокатора калієвих каналів глібенкламіду підтвердили, що вирішальна роль у формуванні синусової брадикардії належить парасимпатичному відділу вегетативної нервової системи. | |