

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"**ІНТЕНСИВНІСТЬ ВИКОРИСТАННЯ  
ХОЛІНУ ДЛЯ СИНТЕЗУ ПАРАСИМ-  
ПАТИЧНОГО МЕДІАТОРА В  
ГІПОТИРЕОЇДНОМУ СЕРЦІ****Ключові слова:** гіпотиреоз, серце,  
блукаючий нерв.**Резюме.** Насичення організму холіном і метіоніном збільшує вміст ацетилхоліну в передсердях і шлуночках серця контрольних і гіпотиреоїдних щурів. У тварин з експериментальним гіпотиреозом стимуляція синтезу ацетилхоліну більш виражена, ніж у контрольних тварин. Стимуляція синтезу інтранейронального (медіаторного) ацетилхоліну передсердь проявляється сильніше, ніж стимуляція екстранейронального (тканинного) ацетилхоліну шлуночків.**Вступ**

Встановлено [2, 7, 8, 9], що формування серцевого ритму при гіпотиреозі відбувається в умовах домінування холінергічних впливів через блукаючий нерв. Підсилення вагусної імпульсації відбувається внаслідок підвищеного синтезу ацетилхоліну в інтрамуральних нейронах серця і надмірного викидання його в синаптичну щілину. Ацетилхолін синтезується за допомогою холінацетилтрансферази, активність якої зростає при гіпотиреозі [3]. Суть процесу зводиться до приєднання аміноетилового спирту холіну до активованого залишку оцтової кислоти. Є два пули холіну, який використовується для синтезу парасимпатичного медіатора - екстра- і інтранейрональний. Екстранейрональний пул - це той холін, який звільнюється при гідролізі ацетилхоліну в синаптичній щілині під впливом ацетилхолінестерази. Існує специфічна пермеазна система, яка забезпечує швидке захоплення і зворотне переміщення премедіатора в нервову терміналь. Інтранейрональний холін утворюється *de novo* з незамінної амінокислоти метіоніну. За умови високої активності холінацетилтрансферази холін виступає головним регуляторним фактором синтезу ацетилхоліну при гіпотиреозі.

**Мета дослідження**

З'ясувати інтенсивність включення готового і заново синтезованого холіну в синтез ацетилхоліну в серці гіпотиреоїдних щурів.

**Матеріали та методи**

Експерименти виконано на білих статевонезрілих щурах-самцях. Стан гіпотиреозу відтворювали шляхом згодовування мерказолілу (75 мг/кг маси тіла). Холіну хлорид вводили внутрішньоочеревинно в дозі 200 мг/кг маси тіла. Метіонін

згодовували протягом 7 діб в дозі 0,5 г/кг. Для оцінки інтенсивності включення премедіатора в синтез ацетилхоліну використовували два показники - вміст ацетилхоліну в міокарді і ступінь брадикардії на подразнення блукаючого нерва. Вміст ацетилхоліну визначали біологічним методом окремо в міокарді передсердь і шлуночків [5]. Периферичний кінець блукаючого нерва подразнювали імпульсами змінного струму протягом 60 с. Характеристики подразнюючого струму формували за допомогою електростимулятора ЭСЛ-2: частота - 50 Гц, напруга - 5 В, тривалість стимулу - 1 мс, затримка - 1 мс. Перерва між подразненнями становила 15 хв. Електрокардіограму записували на апараті ЭКІК-01. Тривалість інтервалів R-R вимірювали за допомогою стереоскопічного мікроскопа МБС-9 з окулярною сіткою.

**Обговорення результатів дослідження**

У контрольних тварин внутрішньоочеревинне введення холіну спричинювало помітно виражену брадикардію з максимумом інтенсивності через 15 хв після ін'єкції. Частота серцевих скорочень зменшилася, в середньому, з (540±6) уд./хв до (449±18) уд./хв, тобто на 16,9 % (P<0,001). У гіпотиреоїдних тварин спостерігалися аналогічні зміни частоти ритму. До 15-ї хвилини вона зменшилася на 30,9 % - з (496±12) за/хв до (343±28) за/хв (P<0,001). Отже, ступінь брадикардії в гіпотиреоїдних тварин виявився майже вдвоє вищим, ніж у контрольних. Така суттєва різниця свідчить про вищу готовність гіпотиреоїдного серця захоплювати холін і включати його в синтез медіатора.

7-добове насичення організму щурів метіоніном, тобто речовиною, яка є донатором метильних груп для синтезу ацетилхоліну і яка могла б справити стимулюючий вплив на цей

процес, все ж не змінювало частоти серцевих скорочень ні в нормі, ні при гіпотиреозі. Відсутність хронотропних реакцій серця на метіонін вказувала на вмикання компенсаторних механізмів на пре- і постсинаптичному рівнях, здатних нівелювати втручання додаткового метіоніну в синтез ацетилхоліну і стабілізувати частоту ритму в цих умовах.

Зміни вмісту ацетилхоліну в міокарді після навантаження тварин холіном і метіоніном наведено в таблиці.

У контрольних тварин після введення холіну

вміст ацетилхоліну в передсердях зріс в середньому в 4,8 раза, в шлуночках - в 4,1 раза. Переважання вмісту ацетилхоліну на одиницю маси передсердь, порівняно із шлуночками, стало ще більшим. Екзогенний холін у більшій мірі стимулював інтранейрональний синтез медіаторного ацетилхоліну передсердь, ніж екстранейрональний синтез тканинного ацетилхоліну шлуночків. Іншими словами, введення холіну сильніше позначалося на хронотропній функції провідної системи серця, ніж на обмінних процесах у робочому міокарді.

Таблиця 1

Вплив холіну і метіоніну на вміст ацетилхоліну в міокарді (M±m)

Серія	Вміст ацетилхоліну, мкмоль/кг		АХп/ АХш
	Передсердя	Шлуночки	
<b>1. Контроль</b>	9,20±1,98 (5)	3,87±0,31 (10)	2,4
<b>2. Контроль+холін</b>	44,49±8,75 (6)	15,93±2,56 (12)	2,8
<b>P<sub>1-2</sub></b>	<0,01	<0,001	
<b>3. Контроль+метіонін</b>	33,12±6,82 (5)	10,08± 1,32 (10)	3,3
<b>P<sub>1-3</sub></b>	<0,02	<0,001	
<b>4. Гіпотиреоз</b>	29,58±8,15 (5)	11,84±2,51 (10)	2,5
<b>P<sub>1-4</sub></b>	<0,05	<0,01	
<b>5. Гіпотиреоз+холін</b>	146,83±42,91 (5)	34,96±3,81 (10)	4,2
<b>P<sub>4-5</sub></b>	<0,05	<0,001	
<b>6. Гіпотиреоз+метіонін</b>	184,95±36,01 (5)	34,93±3,81 (10)	5,3
<b>P<sub>4-6</sub></b>	<0,01	<0,001	

Примітки: 1. АХп і АХш – ацетилхолін передсердь і шлуночків. 2. У дужках – кількість дослідів.

У гіпотиреодних щурів введення холіну також викликало зростання вмісту ацетилхоліну в передсердях (в 5 разів) і в шлуночках (у 3 рази), причому це відбувалося на фоні більш високого вихідного рівня ацетилхоліну, оскільки навантаження щурів мерказолілом само по собі давало приріст ацетилхоліну, рівномірний в обох відділах серця: в передсердях - в 3,2 раза, в шлуночках - в 3,1 раза. Про домінуюче включення холіну в синтез медіаторного ацетилхоліну передсердь свідчило збільшення коефіцієнту АХп/АХш з 2,5 до 4,2.

Введення метіоніну також викликало статистично достовірне зростання вмісту ацетилхоліну в передсердях і шлуночках серця. У передсердях контрольних тварин, яким вводили метіонін, вміст медіатора виявився, в середньому, в 3,6 раза вищим, ніж у тварин, яким не згодували метіонін. В міокарді шлуночків спостерігалася аналогічна закономірність: вміст ацетилхоліну в контрольних тварин, яких годували метіоніном, також виявився вищим, порівняно з тваринами, яких метіоніном не годували. Все ж ступінь нагромадження ацетилхоліну в міокарді шлуночків не досяг рівня передсердь. Кількість його зросла тільки в 2,6 раза. Ця перебудова має істотне

значення. Як уже було сказано вище, вміст ацетилхоліну і в нормі в передсердях вищий, ніж у шлуночках (в наших дослідях - в 2,4 раза), а при насиченні організму метіоніном ця різниця стала ще помітнішою. Метіонін стимулює синтез медіаторного ацетилхоліну в передсердях більшою мірою, ніж тканинного ацетилхоліну в шлуночках.

Збільшення вмісту ацетилхоліну в міокарді гіпотиреодних тварин після введення їм метіоніну виявилось ще більш значимим, ніж у контролі. У передсердях рівень його зріс у 6,3 раза, у шлуночках - в 3,0 рази. Відношення АХп/АХш зросло з 2,5 до 5,3 (в контролі - з 2,4 до 3,3).

Дослідження холінергічних впливів на хронотропну функцію серця шляхом електростимуляції блукаючого нерва показало наступне.

При введенні холіну брадикардія протягом перших 10 с подразнення за інтенсивністю переважала аналогічний показник у контрольних тварин у 2,0 рази, при згодуванні метіоніну - в 1,4 раза. Це переважання пов'язане з надмірним синтезом медіатора під впливом холіну чи метіоніну і раптовим викидом його в синаптичну щілину у відповідь на електростимуляцію. Більший запас медіатора у нервових закінченнях

спричинював помітнішу гальмівну дію на пейс-мекерні клітини водія ритму.

У гіпотиреоїдних тварин, яких годували метіо-ніном, реакції на електростимуляцію також виявилися більш вираженими, ніж у нормі, що свідчить про великий запас ацетилхоліну у нервових закінченнях. Як і в дослідях з холіном, це найкраще було помітно на початку подразнення, коли ставався раптовий викид медіатора в синаптичну щілину.

В усіх випадках динаміка реакцій в процесі подразнення являла собою прогресуюче зменшення інтенсивності брадикардії з помірно вираженими і статистично недостовірними коливаннями. Зменшення брадикардії є проявом феномену вислизання - своєрідного компенсаторного механізму, що протидіє надмірному пригніченню хронотропної функції серця. В його основі лежить кілька механізмів: а) швидкий гідроліз ацетилхоліну високоактивною ацетилхолі-нестеразою в синаптичній щілині [3] і зменшення робочої концентрації медіатора; б) тимчасова десенситизація М-холінорецепторів постсинап-тичної мембрани під впливом ацетилхоліну [1]; в) активація вхідного струму  $I_h$ , який протидіє гіперполяризації мембран пейсмеркерних клітин; перемикавання функції водіїв ритму на менш чутливі до ацетилхоліну пейсмеркери другого порядку [4], а також активація місцевих адре-нергічних процесів [6].

### Висновки

1. Насичення організму холіном і метіоїном збільшує вміст ацетилхоліну в міокарді перед-сердь і шлуночків контрольних і гіпотиреоїдних тварин.

2. У тварин з експериментальним гіпотиреозом стимуляція синтезу ацетилхоліну в міокарді більш виражена, порівняно з контролем.

3. Стимуляція синтезу інтранейронального (ме-діаторного) ацетилхоліну передсердь після введення премедіатора проявляється сильніше, ніж стимуляція екстранейронального (тканинного) ацетилхоліну шлуночків.

4. Динаміка негативно-хронотропних ефектів на подразнення блукаючого нерва у тварин з гіпотиреозом після введення їм холіну і метіоїну відзначається швидким настанням феномену вислизання, що запобігає надмірним вагусним впливам на гіпотиреоїдне серце.

### Перспективи подальших досліджень

Можна вважати доцільним з'ясування інтен-сивності включення холіну в процес синтезу

ацетилхоліну в умовах гальмування цього про-цесу за допомогою геміхолінію.

**Література.** 1. Гиниатуллин Р.А. Играет ли физиологическую роль десенситизация холинорецепторов в нервно-мышечном синапсе? / Р.А. Гиниатуллин, Л.Г. Магазаник // Росс. физиол. ж. им. И.С. Сеченова. - 1998. - Т. 84, № 1-2. - С. 3-7. 2. 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. 3. Потіха Н.Я. Синтез і гідроліз ацетилхоліну в міокарді статевонезрілих щурів з експериментальним гіпотиреозом / Н.Я. Потіха // Экспер. і клін. мед. - 2004. - № 4. - С. 24-28. 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. exper. биол. и мед. - 2004. - Т. 138, № 8 - С. 218-220. 5. Файфура В.В. Біологічний метод визначення ацетилхоліну в міокарді щурів / В.В. Файфура, С.М. Сас, Н.Я. Потіха, С.В. Дзига // Мед. хім. - 2004. - Т. 6, № 4. - С. 118-121. 6. Файфура В.В. Адре-нергічний компонент в патогенезі брадикардії при гіпотиреозі / В.В. Файфура та ін. // Здобутки клін. і експер. мед. - 2009. - № 2. - С. 78-80. 7. Чарнош С.М. Зіставна оцінка вегетативного балансу при різних моделях експериментального гіпотиреозу / С.М. Чарнош. // Вісн. наук. досл. - 2007. - № 3. - С. 62-64. 8. Foley C.M. Thyroid status influences baroreflex function and autonomic contributions to arterial pressure and heart rate / C.M. Foley et al. // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. - 2001. - V. 280, № 5. - P. 2061-2068. 9. Inukai T. Power spectral analysis of variations in heart rate in patients with hyperthyroidism or hypothyroidism / T. Inukai et al. // Horm. Metab. Res. - 1998. - V. 30, № 8. - P. 531-535.

### ВКЛЮЧЕНИЕ ХОЛИНА В СИНТЕЗ АЦЕТИЛХОЛИНА В ГИПОТИРЕОИДНОМ СЕРДЦЕ

*С.М. Чарнош*

**Резюме.** Насыщение организма холином и метионином увеличивает содержание ацетилхолина в предсердиях и желудочках сердца контрольных и гипотиреоидных крыс. У животных с экспериментальным гипотиреозом стимуляция синтеза ацетилхолина более выражена, чем у контрольных животных. Стимуляция синтеза интранейронального (медиаторного) ацетилхолина предсердий проявляется сильнее, чем стимуляция экстранейронального (тканевого) ацетилхолина желудочков.

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

### CHOLINE INVOLVEMENT INTO ACETYLCHOLINE SYNTHESIS IN THE HYPOTHYROID HEART

*S.M. Charnosh*

**Abstract.** Saturation of the body by choline and methionine increases levels of acetylcholine in the atriums and ventricles of control and hypothyroid rats.

Stimulation of acetylcholine synthesis in the animals with experimentally hypothyroidism is more expressed than in the control animals. Stimulation of the synthesis of interneuron (mediator) acetylcholine of the atria is stronger than stimulation extraneuron (tissue) acetylcholine of the ventricles.

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

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

*Clin. and experim. pathol.* - 2014. - Vol.13, №4 (50). - P.155-157.

Надійшла до редакції 15.11.2014

Рецензент – проф. І.А. Плеш

© С. М. Чарнош, 2014