

## ВПЛИВ НОВОЇ СПОЛУКИ З ТИРЕОСТАТИЧНОЮ ДІЄЮ НА РОБОТУ СЕРЦЯ У ЩУРІВ

*В.М.Кравченко*

Національний фармацевтичний університет

*Ключові слова: гіпертиреоз; серцево-судинна система; ЕКГ; тетракон; мерказоліл*

*Відомо, що при дисфункції щитовидної залози відбуваються різноманітні порушення в серцево-судинній системі. При гіпертиреозі виникає комплекс симптомів, який назвали "тиреотоксичним серцем". У представленій роботі проведено дослідження впливу потенційного лікарського тиреостатичного засобу тетракону на функціональний стан серця у щурів при тривалому введенні з метою з'ясування його можливої кардіопротекторної або кардіотоксичної дії. Встановлено, що тетракон при тривалому введенні не завдає виразного негативного впливу на показники ЕКГ, не призводить до розвитку тахікардії, виявляє непрямий позитивний вплив на стан провідникової системи серця і міокарда в цілому. Мерказоліл призводить до змін окремих показників ЕКГ, що може свідчити про його негативний вплив на роботу серця у тварин в умовах експерименту.*

В останні роки проблеми тиреоїдології набули особливої актуальності. Багаточисленність органів і систем, які реагують на тиреоїдні гормони, включає проблеми тиреоїдології у сфері інтересів різних медичних дисциплін, а зростаюча частота захворювань щитовидної залози серед населення виводить цю проблему на перший план сучасної ендокринології.

Серце є одним з головних органів-мішеней для впливу тиреоїдних гормонів. Зміни, які спостерігаються в серцево-судинній системі при дисфункції щитовидної залози, є результатом як прямої дії тиреоїдних гормонів на міокард, так і непрямой, опосередкованої через гемодинамічні порушення. Гіперфункція щитовидної залози характеризується гіперкінетичним типом гемодинаміки: збільшенням частоти серцевих скорочень (ЧСС), підвищенням ударного і хвилинного об'єму крові, зниженням загального периферичного опору судин [4, 11]. Одним із основних симптомів гіпертиреозу є синусова тахікардія. Частота її виникнення у хворих варіює

від 50 до 99,9%, що може пояснюватись різними критеріями оцінки. Так, при гіпертиреозі вона пов'язана з підвищенням чутливості міокарда до катехоламінів внаслідок збільшення числа  $\beta$ -адренорецепторів без зміни їх структури, що є причиною їх позитивної хронотропної дії [5, 7, 10]. Відомо також, що тиреоїдні гормони володіють і позитивною інотропною дією.

Однією з відмінних ознак гіпертиреозу вважають також помірне підвищення систолічного артеріального тиску у зв'язку з посиленням серцевих скорочень без суттєвих змін діастолічного та помітного підвищення пульсового тиску [8]. Однак слід зауважити, що як систолічна, так і діастолічна гіпертензія при порушеннях функції щитовидної залози носять зворотний характер: цифри артеріального тиску нормалізуються при відновленні еутиреїдного статусу навіть без прийому гіпертензивних препаратів [4, 9].

Під впливом надлишку гормонів щитовидної залози в серці відбуваються різні біохімічні порушення: гіпоксія, зменшення вмі-

сту глікогену, білка, креатину, АТФ, порушення електролітного балансу в міокарді, зменшення вмісту калію і збільшення натрію в клітинах міокарда [2, 11]. Невідповідність між потребою міокарда в кисні і його транспортуванням по кровотоку може сприяти розвитку миготливої аритмії, яка спостерігається у 15% всіх хворих і 30-40% з важким тиреотоксикозом у людей похилого віку. Спочатку миготлива аритмія носить пароксизмальний характер, а потім переходить у стійку форму [4, 6].

У хворих з важкою формою дифузного токсичного зобу (ДТЗ) характерними є зміни зубця Р (збільшення, розширення, розщеплення), ознаки гіпертрофії лівого шлуночка, деформація QRS-комплексу і Т-зубця в лівих грудних відведеннях. Нерідко у хворих молодого віку відмічаються коронарноподібні зубці (від'ємний зубець Т, подовження QRST-комплексу, зміщення ST-інтервалу вниз), ява яких пов'язана з метаболічними порушеннями в міокарді [5, 12].

Тому при захворюваннях щитовидної залози, зокрема ДТЗ, призначається як специфічне, так і неспецифічне лікування, тобто поряд з тиреостатичними препа-

Таблиця

## Динаміка показників ЕКГ у щурів при введенні тетракону та мерказолілу

Показники	Інтакт (вихідні дані)	Контроль		Тетракон		Мерказоліл	
		2 міс.	4 міс.	2 міс.	4 міс.	2 міс.	4 міс.
PQ, с	0,04±0,000	0,041±0,003	0,037±0,003	0,032±0,004	0,027±0,003*/**	0,037±0,003	0,035±0,005
QRS, с	0,02±0,000	0,016±0,004	0,015±0,003	0,013±0,002*	0,010±0,000	0,017±0,003	0,01±0,000
Q-T, с	0,075±0,005	0,065±0,004	0,059±0,002*	0,063±0,006	0,040±0,000*/**	0,053±0,003*	0,055±0,005*
R, mB	0,73±0,05	0,72±0,09	0,69±0,08	0,68±0,08	0,56±0,20	0,47±0,09*/**	0,40±0,10*/**
P, mB	0,10±0,00	0,09±0,01	0,08±0,02	0,09±0,01	0,05±0,02	0,08±0,02	0,08±0,03
T, mB	0,19±0,01	0,15±0,01*	0,17±0,02	0,16±0,02	0,13±0,03	0,12±0,02*/**	0,10±0,00*/**
ЧСС	415,20±13,40	501,40-36,75	520,15±51,25	498,35±60,64	526,25±79,30	566,67±33,3*	464,30±35,70
СП, %	51,73±3,37	52,05±7,10	48,22±6,78	51,10±6,09	37,08±5,29	50,00±0,00	42,30±0,60*
Зміщення ST, мм	0,00 (0-0)	-1,0 (-0,5-0,5)*	1,00 (-0,5-1,5)*	-1,25 (-1,5-1,0)*	-1,5 (-1,0-2,0)*	-1,83 (-3-0,5)*/**	-3 (-3-3)*/**

Примітки:

- 1) \* — відхилення показника ймовірне до інтакту ( $p \leq 0,05$ );  
 2) \*\* — відхилення показника ймовірне до контролю ( $p \leq 0,05$ ).

ратами призначаються, наприклад, і такі серцеві препарати як  $\beta$ -адреноблокатори, які сприяють зниженню артеріального тиску, зменшенню частоти серцевих скорочень, а також антиаритмічні препарати, серцеві глікозиди та ін. [5, 8].

Метою нашої роботи стало вивчення впливу тривалого введення нової сполуки з тиреостатичним ефектом на функціональний стан серця для з'ясування його можливої кардіопротекторної або кардіотоксичної дії в порівнянні з мерказолілом. Ця сполука була синтезована в Національному фармацевтичному університеті (умовна назва "Тетракон") і всебічно вивчається як потенційний тиреостатичний лікарський засіб.

### Матеріали та методи

Досліди проведені на щурах різної статі масою 160-180 г, які були розділені на 3 групи: 1 — контрольні, які отримували плацебо, 2 — тварини, яким давали щоденно досліджувану сполуку тетракон, і 3 група — тварини, які отримували препарат порівняння "Мерказоліл" та інтактний контроль. Тривалість експерименту склала 4 місяці. Функціональний стан серця оцінювали за даними електрокардіографії (ЕКГ), які визначали за допомогою електрокардіографа типу ЕК 1Т-03 М в другому стандартному відведенні

[1]. Запис показників ЕКГ проводили у всіх тварин на початку експерименту, а потім через 2 і 4 місяці. Визначались наступні показники [3]: 1) частота серцевих скорочень (ЧСС) за даними інтервалу R-R; 2) вольтаж основних зубців ЕКГ; 3) тривалість інтервалів ЕКГ; 4) величина систолічного показника (СП).

СП представляє відношення тривалості електричної систоли і довгочасності всього серцевого циклу (в %):

$$СП = (Q-T) / (R-R) \cdot 100.$$

СП характеризує не тільки тривалість електричної систоли, а й розповсюдженість збудження по серцевому м'язу.

### Результати та їх обговорення

Аналіз отриманих результатів динаміки показників ЕКГ показав, що введення досліджуваної сполуки тетракону і препарату порівняння "Мерказолілу" щурам на протязі 4 місяців характеризується такими змінами функціональності серцевого м'яза (табл.) як: зниження скорочувальної здатності (R) через 2 і 4 місяці експерименту і зменшення потенціалу реполяризації шлуночків (T) після 4-місячного уведення референс-препарату "Мерказолілу" в порівнянні з групою інтактних і

контрольних тварин, наслідком чого є вірогідне зниження інтегрального показника скорочувальності міокарда, зокрема СП на 4 місяці спостереження в даній групі тварин. У щурів, які одержували тетракон, відбувалось вірогідне збільшення передсердної провідності міокарда (PQ) на 4 місяці експерименту в порівнянні з групами як інтактних, так і контрольних тварин. Час збудження шлуночків у момент систоли (показник QT) характеризується вірогідним зниженням на 4 місяці вивчення впливу тетракону в порівнянні з групами інтактних і контрольних тварин. Вплив мерказолілу на цей показник можна характеризувати лише тенденцією до зниження на протязі всього періоду експерименту. У тварин, що отримували препарат порівняння "Мерказоліл", спостерігалось вірогідне зміщення сегменту ST від ізолінії в порівнянні з групами інтактних і контрольних тварин, а також збільшення ЧСС на 2 місяці спостереження в порівнянні з групою інтактних тварин, що може призвести до появи тахікардії і, можливо, в подальшому до розвитку ішемії міокарда.

Підсумовуючи, можна зазначити, що препарат порівняння "Мерказоліл" у наших експериментах проявив більш виразний

кардіотоксичний ефект в порівнянні з тетраконом, про що свідчить його вірогідний вплив на показники ішемії міокарда і ЧСС, а також більш виразний вплив на скорочувальну здатність міокарда (зубці R і T).

#### ВИСНОВКИ

1. Тетракон при тривалому введенні не чинить виразного нега-

тивного впливу на показники ЕКГ, які характеризують стан серцево-судинної системи.

2. При наявності тенденції до збільшення передсердної і шлуночкової провідності за умов дії тетракону тахікардія не розвивається, що можна розцінити як непрямий позитивний вплив вивчаємої сполуки на стан провіднико-

вої системи серця і міокарда в цілому.

3. Мерказоліл при тривалому введенні шурам викликає підвищення потреби міокарда в кисні, про що свідчить вірогідне зміщення сегменту ST від ізолінії, і може призвести до гіпоксії і навіть ішемії, а також може негативно впливати на скорочувальну здатність міокарда.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Гуминский А.А., Леонтьева Н.Р., Маринова О.З. *Руководство к лабораторным занятиям по общей и возрастной физиологии.* — М.: Медицина, 1990. — С. 160-163.
2. Лавин Н. *Эндокринология / Пер. с англ.* — М.: Практика, 1999. — 1128 с.
3. Мурашко В.В., Струтынский А.В. *Электрокардиография.* — М.: Медицина, 1991. — 288 с.
4. Панченкова Л.А., Трошина Е.А., Юркова Т.Е. и др. // *Росс. мед. вестн.* — 2000. — №1. — С. 18-25.
5. Холодова Е.А. *Справочник по клинической эндокринологии.* — Мн: Беларусь, 1998. — 510 с.
6. Biagini A., Iervasi G., Clerico A. et al. // *Am. J. Cardiol.* — 1995. — №75. — P. 630-633.
7. Dillmann W.H., Oppenheimer J.H. // *Thyroid Today.* — 1996. — №19. — P. 1-11.
8. Fazio S., Biondi B., Carella C. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1995. — №80. — P. 2222-2226.
9. Kahaly G.J. // *Thyroid International.* — 1998. — №4. — 24 p.
10. Khanna C.M., Dubey Y.S., Shancar R., Kaur G. // *Ind. Heart J.* — 1997. — №49. — P. 289-292.
11. Klein M., Pascal V., Aubert V. et al. // *Ann. Endocrinol. (Paris).* — 1995. — Vol. 56, №5. — P. 473-486.
12. Perc M., O'Neil B.J. // *Can. J. Cardiol.* — 1997. — №13. — P. 273-276.

Адреса для листування: 61002, м. Харків,  
вул. Мельникова, 12. Тел. (057) 706-30-99.  
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 26.04.2004 р.