

**МОДЕЛИРОВАНИЕ ТОКСИЧЕСКОГО МИОКАРДИТА НА ФОНЕ ГИПОТИРЕОЗА**

Мирзамухамедов О.Х., Ахмедова С.М.

**ТОКСИК МИОКАРДИТНИ ГИПОТИРЕОЗ ФОНИДА МОДЕЛЛАШТИРИШ**

Мирзамухамедов О.Х., Ахмедова С.М.

**MODELING TOXIC MYOCARDITIS ON THE BACKGROUND OF HYPOTHYROIDISM**

Mirzamukhamedov O.X., Axmedova S.M.

Ташкентская медицинская академия

**Мақсад:** гипотиреоз билан касалланган она каламушлардан туғилган болаларининг юрак мушаги турли қисмларининг деворларини таркибий ўзгаришлари ва морфологик хусусиятларини аниқлаш. **Материал ва усуллар:** тадқиқот объекти сифатида ёш гуруҳларининг 3, 7, 14, 21, 30 кунлик 50 та оқ зотдор бўлмаган каламушларининг юраклари олинган. Ҳайвонлар 3 гуруҳга бўлинди. Биринчи ҳайвонлар гуруҳига мерказолил қабул қиладиган урғочи каламушлар киритилган. Тажрибанинг иккинчи гуруҳига мерказолил билан биргаликда ҳомиладорликдан кейинги биринчи гуруҳдаги сингари экспериментал кунларда, токоферол ацетат билан мерказолил биргаликда юборилган урғочи каламушлар киритилган. Учинчи гуруҳга назорат гуруҳининг она урғочи каламушлари киритилган. Шундан сўнг ҳайвонлар ўлдирилиб, юрак гистологик текширувга тайёрланди. **Натижалар:** юракнинг дистрофик ва ультраструктуравий ўзгаришлари кузатилди, бу тадқиқотнинг 14-кунига келиб максимал даражага етди. **Хулосалар:** миокардда юрак кардиомиоцитларда дистрофик ва атрофик ўзгаришлар, диффуз шиш ва стромал фиброзлар кузатилди. Антиоксидант токоферол ацетатини экспериментал гуруҳлар юрагининг миокардиясида қўллашда, морфологик ўзгаришларнинг интенсивлиги ва тарқалиши камроқ аниқланади, миокарддаги деструктив ўзгаришлар аниқланмади.

**Калит сўзлар:** юрак, миокардит, гипотиреоз, кардиомиоцитлар, бириктирувчи тўқима толалари.

**Objective:** To identify structural changes and morphological features of the walls of various sections of the heart of rat pups born to mothers with hypothyroidism. **Materials and methods:** The object of the study was the hearts of 50 white outbred rats of the 3rd, 7th, 14th, 21st, 30th days of age groups. Animals were divided into 3 groups. The first group of animals included female rats receiving mercazolil. The second group of the experiment included female rats who were injected with mercazolil on the same experimental days as in the first group after pregnancy, receiving tocopherol acetate together with mercazolil. The third group included female rats of the mother of the control group. After this, the animals were sacrificed and the heart was prepared for histological examination. **Results:** Dystrophic and ultrastructural changes in the heart were observed, which reached a maximum by the 14th day of the study. **Conclusion:** Data showed that in the myocardium, the heart has dystrophic and atrophic changes in cardiomyocytes, diffuse edema and stromal fibrosis. When using the antioxidant tocopherol acetate in the myocardium of the heart of the experimental groups, the intensity and prevalence of morphological changes are less pronounced, destructive changes in the myocardium are not detected.

**Key words:** heart, myocarditis, hypothyroidism, cardiomyocytes, connective tissue fibers.

Заболевания щитовидной железы занимают первое место в структуре эндокринной патологии. Одно из самых частых заболеваний эндокринной системы – Распространенность гипотиреоза у женщин составляет 4-21%, у мужчин – 3-16%. Субклинический гипотиреоз у женщин встречается в 2-2,5 раза чаще, чем у мужчин [4]. В старшей возрастной группе распространенность субклинического гипотиреоза выше и достигает 10-16% [3]. Гормоны щитовидной железы играют важную роль в регуляции основного обмена. Уменьшение концентрации этих гормонов приводит к резкому снижению уровня метаболизма. При недостатке гормонов щитовидной железы развивается различные виды обмена веществ, нарушается работа органов и систем [1]. Патология щитовидной железы – причина повреждения миокарда.

Экспериментальные модели на животных открывают новые перспективы в кардиологии как для практических врачей, так и для морфологов, изучающих строение и развитие сердца.

Состояние межорганных взаимосвязей внутриэндокринной системы является определяющим в патогенезе многих заболеваний. Анализ научно-медицинской литературы свидетельствует о том, что у детей, рожденных от матерей с нарушениями щитовидной железы, развиваются различные неблагоприятные последствия. Даже субклинический гипотиреоз становится фактором риска потери плода и аномалий его развития. Особенно это касается гипотиреодного состояния в период беременности и лактации [6].

**Цель исследования**

Выявление структурных изменений и морфологических особенностей стенки различных участков сердца крысят, рожденных от матерей с гипотиреозом.

**Материал и методы**

Объектом исследования послужили сердца 50 белых беспородных крыс 3, 7, 14, 21 и 30 суток. Крысы-самки 1-й группы получали мерказолил в дозе 5 мг на 100 г массы в течение 30 суток, далее в течение месяца до наступления беременности – поддержива-

ющую дозу мерказолила из расчета 2,5 мг на 100 г. После наступления беременности и во время кормления крысят мерказолил вводили в поддерживающей дозе из расчета 2,5 мг на 100 г через зонд [2]. В качестве растворителя для мерказолила использовали 1% крахмальный клейстер. Крысам-самкам 2-й группы вводили мерказолил в аналогичные дни эксперимента, а после наступления беременности совместно с мерказолилом животные получали токоферола ацетат в дозе 0,5 мг на 100 г массы. Животные 3-й группы, которым после рождения крысят ежедневно натошак в зависимости от срока вводили дистиллированную воду в количестве 1 мл, служили контролем. После каждой экспериментальной недели определили уровень гормона в крови, которую брали из хвостовой вены крысы.

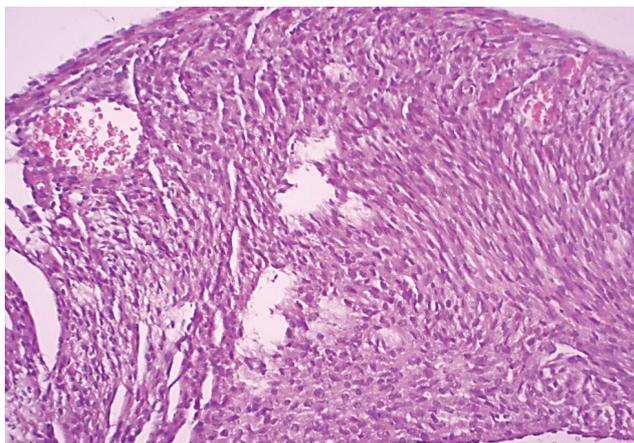
Животных контрольной и экспериментальной групп содержали в одинаковых условиях вивария. По истечении срока эксперимента крысят экспериментальных и контрольных групп забивали под эфирным наркозом. У животных выделяли сердца, которые фиксировали в 10% нейтральном формали-

не с последующей проводкой в спиртах, заливкой в парафин и приготовлением срезов. Из парафиновых блоков готовили гистологические срезы толщиной 8-10 мкм. Микросрезы окрашивали гематоксилином и эозином и по Ван-Гизону [5].

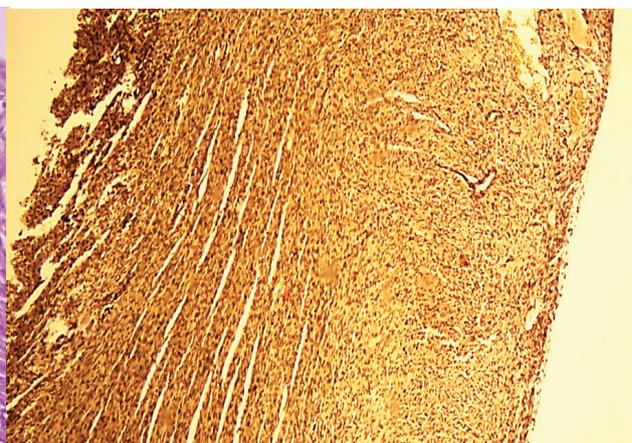
### Результаты и обсуждение

Анализ результатов исследования показывает, что у трехдневных крысят гистологическая картина миокарда не отличалась от таковой у контрольных животных. Кардиомиоциты имеют продолговатую форму, формируют мышечные волокна. Ядра кардиомиоцитов овальной формы, расположены в центре волокна, четко дифференцируются миофибриллы. В субэпикардиальной зоне миокарда обнаруживаются расширенные и полнокровные вены с признаками перераспределения крови, присутствуют сладжированных эритроцитов. В строме миокарда выявляется начинающийся отек.

При морфологическом исследовании сердца у 7-дневных крысят выявляются незначительные изменения в виде расширения видимых сосудов. Отек стромы миокарда имеет очаговый характер (рис. 1).



**Рис. 1.** Полнокровные сосуды правого желудочка сердца и кровенаполненность. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.: об. 20, ок. 10.



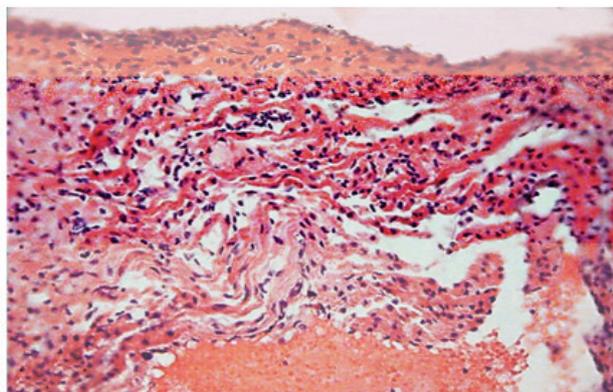
**Рис. 2.** Миокард левого желудочка 14-дневного крысенка с кровенаполненностью и расширенностью сосудов. Окраска по Ван-Гизону. Ув.: об. 10, ок. 10.

Через 14 суток в строме миокарда отмечается усиление отека преимущественно в перивенулярных и перикапиллярных пространствах. Коллагеновые волокна набухшие, разрыхлены, местами наблюдается расслоение коллагеновых пучков (рис. 2), набухание основного вещества соединительной ткани с начальными признаками поверхностной дезорганизации. Клетки соединительной ткани на, ядра их слегка увеличиваются в размерах. Сосудистые нарушения носят распространенный характер, эндотелиальные клетки в сосудах набухшие, приобретают округлую форму. В цитоплазме кардиомиоцитов обнаружены мелкие вакуоли, заполненные прозрачной цитоплазматической жидкостью, т.е. развивается гидропическая дистрофия. Внутриклеточный отек носит очаговый характер, наряду с дистрофическими измененными кардиомиоцитами, встречаются непораженные клетки.

Через 21 сутки в миокарде сохраняются сосудистые нарушения: резко выраженное полнокровие вен, стазы, многочисленные периваскулярные кровоизлияния диапедезного характера. Отмечается усиление интенсивности отека. жидкость располагается между мышечными волокнами, как бы раздвигая их (рис. 3).

Выявлено набухание не только клеток соединительной ткани, но и их отростков. Набухшие отростки соседних фибробластов соприкасаются друг с другом, как бы формируя синцитий. В строме миокарда многочисленные мелкие инфильтраты из лимфоцитов, гистиоцитов и фибробластов. В кардиомиоцитах наблюдаются признаки белковой гидропической дистрофии с развитием внутриклеточного отека, определяются многочисленные очажки плазмоллиза по всему миокарду. Участки плазмоллиза (внутриклеточного миоцитоллиза) выглядят как оптически пустые пространства. При внутриклеточном миоцитоллизе отмечается растворение мио-

фибрилл на определенных участках волокна по его протяжению. На соседних участках миофибриллы сохранены.



**Рис. 3. Правое предсердие 21-дневного крысенка. Отмечается расширение вен с умеренным утолщением среднего слоя стенки. Окраска гематоксилином и эозином. X: 10x20.**

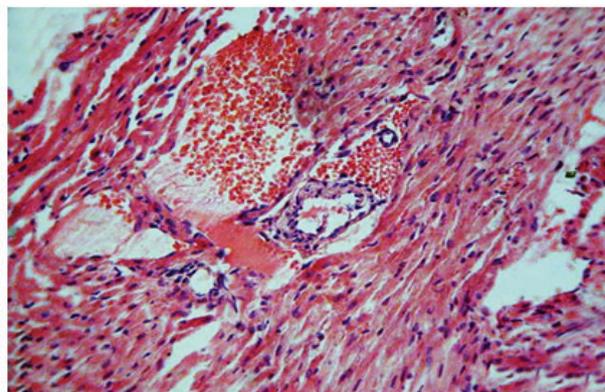
Вследствие отека наблюдается набухание коллагеновых волокон, их расслоение и разволокнение. Основное вещество набухает и разрушается, появляются признаки дезорганизации соединительной ткани. При окраске толуидиновым синим наблюдается феномен метахромазии. Дистрофические изменения миокарда приобретают диффузный характер, отмечается усиленное рассасывание цитоплазмы, внутриклеточный отек. Очаги плазмолиза многочисленные и более крупные, чем на 21-е сутки. Внутриклеточный миоцитолит распространяется на весь миокард, отмечается тотальное повреждение кардиомиоцитов. В очаге миоцитолита большинство миофибрилл отсутствует, видны единичные волоконца.

В кардиомиоцитах с мелкими очагами миоцитолита ядра сохранены. В кардиомиоцитах с крупными очагами миоцитолита ядра разрушены с развитием колликативного некроза. В очагах колликативного некроза встречаются остатки волокон в виде трубочек, окруженных сарколеммой, содержимое не окрашивается. Сарколемма утолщена и хорошо окрашивается пикрофуксином. Описанные трубочки спавшиеся, вокруг них имеются избыточные отложения глюкозамингликанов. На отдельных участках определяются контрактурные нарушения и мелкие очажки коагуляции, местами наблюдается фрагментация мышечных волокон. Однако в миокарде доминируют колликативные процессы.

У трехдневных крыс, получавших антиоксидант токоферола ацетат, гистологическая картина не отличается от таковой в 1-й группе. Отмечаются сосудистые нарушения в виде полнокровия и расширения вен, стазов, плазморрагии.

Через 7 суток от начала эксперимента патологические изменения в миокарде не обнаружены. Сохраняются сосудистые нарушения, отмечается усиление плазморрагии, плазматическое пропитывание и фибриноидное набухание стенок артерий. Через 14 суток от начала эксперимента на фоне применения токоферола в строме миокарда, преиму-

Через 30 суток интерстициальный отек усиливается и распространяется на весь миокард (рис. 4), достигая наибольшей величины в перивенулярных пространствах.



**Рис. 4. 28-й день. Расширение синусоидов, воспалительный инфильтрат вокруг артерий и интерстициция. Окраска гематоксилином и эозином. X: 10x20.**

щественно вокруг вен, обнаруживается небольшой отек. В отдельных кардиомиоцитах выявлен внутриклеточный отек в виде скопления в цитоплазме вакуолей, заполненных тканевой жидкостью. Внутриклеточный отек носит очаговый характер. В строме миокарда сохраняются сосудистые нарушения в виде полнокровия, стаза и венозного застоя. При окраске толуидиновым синим метахромазии не выявлено, наблюдается фибриноидное набухание стенок артерий.

Через 21 сутки в строме миокарда местами обнаруживается отек, который носит очаговый характер и имеет меньшую интенсивность, чем у животных 1-й группы. На участках отека происходит набухание коллагеновых волокон и их гомогенизация. Наблюдается поверхностная дезорганизация соединительной ткани с накоплением гликозамингликанов. При гистологической реакции с окраской толуидиновым синим отмечается феномен метахромазии – мукоидное набухание. Местами в цитоплазме кардиомиоцитов наблюдается гидropическая дистрофия, которая носит очаговый характер. Поперечная исчерченность мышечных волокон сохранена, на отдельных участках имеется набухание миофибрилл. Сосудистые нарушения становятся менее интенсивными.

Через 30 суток на фоне ежедневного применения антиоксиданта токоферола отмечается частичное купирование сосудистых нарушений. В строме миокарда развивается отек, который распространяется почти на весь миокард, однако интенсивность отека выражена меньше, чем в 1-й группе. В соединительной ткани стромы миокарда наблюдаются набухание и распад основного вещества, накопление глюкозамингликанов, набухание, гомогенизация и частичный распад коллагеновых волокон с образованием фибриноида. В эти сроки впервые в строме обнаруживаются мелкоочаговые инфильтраты из лимфоцитов, гистиоцитов и фибробластов. В миокарде наблюдается картина внутриклеточного отека и впервые на фоне применения токоферола появ-

ляются мелкие очажки плазмолиза (миоцитоза). Эти очажки представляют собой оптически пустые участки цитоплазмы при полной сохранности плазмолеммы. В отличие от 1-й группы процессы миоцитоза носят очаговый характер.

В миокарде отмечается гидropическая белковая дистрофия, которая принимает распространенный характер. На фоне внутриклеточного отека увеличивается количество очагов плазмолиза, они становятся более крупными. Появляются участки фрагментации волокон. Однако по сравнению с 1-й группой эти изменения менее интенсивны. Увеличение количества инфильтратов и пролиферация фибробластов наблюдается преимущественно вокруг кровеносных сосудов.

#### Выводы

В миокарде сердца крысят, рожденных от матерей в состоянии гипотиреоза, выявляются дистрофические и атрофические изменения кардиомиоцитов, диффузный отек и фиброз стромы. Эти изменения более выражены у крысят 7-14-дневного возраста.

При применении антиоксиданта токоферола ацетата в миокарде сердца экспериментальных животных интенсивность и распространенность морфологических изменений менее выражены, деструктивные изменения в миокарде не обнаруживаются.

#### Литература

1. Карась А.С., Обрезан А.Г. Влияние гормонов щитовидной железы на сердце: молекулярные, клеточные, тканевые и органые аспекты (обзор литературы) // Вестн. СПбГУ. – Сер. 11. – 2009. – Вып. 4.
2. Муравьева А.Б. Экспериментальная модель гипотиреоза. Оценка эффективности экспериментальной модели гипотиреоза // Мед. науки (Ставрополь). – 2016. – №1 (17).
3. Петунина Н.А., Трухина Л.В. Болезни щитовидной железы. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 216 с.

4. Сарвилина И.В., Макляков Ю.С., Шин Е.Ф. Субклинический гипотиреоз в практике семейного врача: от эпидемиологии к доказательной фармакотерапии // Рос. семейный врач. – 2005. – №3. – С. 34-42.

5. Трофименко А.И., Каде А.Х., Занин С.А. и др. Гистологическая картина миокарда при адреналиновом повреждении сердца у крыс // Междунар. журн. прикл. и фундамент. иссл. – 2013. – №7. – С. 135-138.

6. Шестакова Т.П. Субклинический гипотиреоз и беременность // Рус. мед. журн. – 2018. – №5 (1). – С. 56-60.

#### МОДЕЛИРОВАНИЕ ТОКСИЧЕСКОГО МИОКАРДИТА НА ФОНЕ ГИПОТИРЕОЗА

Мирзамухамедов О.Х., Ахмедова С.М.

**Цель:** выявление структурных изменений и морфологических особенностей стенки различных участков сердца крысят, рожденных от матерей с гипотиреозом. **Материал и методы:** объектом исследования послужили сердца 50 3-, 7-, 14-, 21-, 30-суточных белых беспородных крыс. Крысы-самки 1-й группы получали мерказолил. Крысам-самкам 2-й группы вводили мерказолил в аналогичные дни эксперимента, после наступления беременности вместе мерказолилом давали токоферола ацетат. 3-я группа – контроль. **Результаты:** дистрофические и ультраструктурные изменения в сердце достигали максимума к 14-му дню исследования. **Выводы:** в миокарде сердца отмечаются дистрофические и атрофические изменения кардиомиоцитов, диффузный отек и фиброз стромы. При применении антиоксиданта токоферола ацетата в миокарде сердца экспериментальных групп интенсивность и распространенность морфологических изменений менее выражены, деструктивные изменения в миокарде не обнаруживаются.

**Ключевые слова:** сердце, миокардит, гипотиреоз, кардиомиоциты, волокна соединительной ткани.

