

УДК 616.127+616-092.9+616.379 - 008.64+546.15  
DOI: 10.24061/1727-0847.18.2.2019.12

*Т.В. Тодорів, М.М. Багрій, Н.М. Воронич-Семченко*  
*ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»*

## ОСОБЛИВОСТІ СТРУКТУРНОЇ ОРГАНІЗАЦІЇ МІОКАРДА ЩУРІВ ІЗ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНІСТЮ, ОБТЯЖЕНОЮ ЙОДОДЕФІЦИТОМ

**Резюме.** У роботі розглянуто структурні особливості міокарда щурів із інсулінорезистентністю (ІР), які перебували на стандартному або йододефіцитному харчових раціонах. Установлено, що у тварин із ІР частина міоцитів зменшені в поперечнику, окремі капіляри у просвіті містили нагромадження еритроцитів та лейкоцитів. У артеріолах і дрібних артеріях, окремих капілярах відзначали ендотеліальну гіперклітинність. Стінка частини таких судин нерівномірно гомогенна, з ділянками просвітлень. Більш суттєві зміни структурної організації міокарда виявлено у щурів із ІР, обтяженою йододефіцитом. Виявлено, що в частині випадків пухка сполучна тканина поміж кардіоміоцитами розширена за рахунок набряку (паренхіматозно-інтерстиційний індекс менший на 83 %,  $p < 0,001$  щодо контролю). У більшості кардіоміоцитів простежується зниження вмісту глікогену, а в окремих клітинах - не відзначається зовсім. Паренхіматозні клітини міокарда із завуальованими межами, цитоплазма просвітлена та гранулярна, нечітко верифікується поперечна посмугованість.

**Ключові слова:** інсулінорезистентність; йододефіцит; міокард; серцево-судинна система

Упродовж останніх двох десятиліть поширеність інсулінорезистентності (ІР) набула глобального характеру, що, передусім, можна поєднати зі стилем життя сучасної людини (характером харчування та зниженням фізичної активності) [1]. Інсулін є ключовим гормоном, який функціонує як регулятор клітинного метаболізму в багатьох тканинах організму. Патогенетично з розвитком ІР (окиснювального стресу, запалення) пов'язана ендотеліальна дисфункція — посилюється вироблення вазоконстрикторів і знижується синтез вазодилаторів, а також змінюються функціональні властивості гладеньком'язових клітин судин, попередників ендотеліальних клітин, фіброblastів і макрофагів, що в кінцевому підсумку призводить до розвитку кардіоваскулярних патологій [2]. Згідно з даними ВООЗ смертність від хвороб серця становить 31 % від усіх випадків смертності (в Україні – до 66 % випадків), тоді як унаслідок онкологічних хвороб – тільки 14 % [3]. Привертає увагу поширеність серцево-судинної патології у регіонах зобної ендемії.

**Мета дослідження:** встановити структурні особливості міокарда щурів із ІР за умов належного та обмеженого забезпечення йодом.

**Матеріал і методи.** Дослідження проведені на 60 білих безпородних статевозрілих щурах-самцях масою 150-180 г, які були розподілені на дві групи: тварини з ІР (1-ша дослідна група,  $n=20$ ) та тварини з ІР, обтяженою ЙД (2-га дослідна

група,  $n=20$ ). Із метою моделювання ІР до питної води тварин упродовж восьми тижнів додавали 10 % розчин фруктози [4]. Стану ІР на тлі ЙД досягали за рахунок одночасного утримання щурів на дієті з обмеженим поступленням йоду та додаванням до питної води 10 % розчину фруктози [4, 5]. Тварини контрольної групи ( $n=20$ ) перебували на стандартному харчовому раціоні.

Гістологічні зрізи серця забарвлювали гематоксиліном та еозином, за Шабдашем (ідентифікація глікогену), альціановим синім за Стідменом (виявлення нессульфатованих глікозаміногліканів) та проводили PAS-забарвлення (верифікація глікопротеїнів) [6]. Гістологічні дослідження проведені на світлооптичному мікроскопі Leica DME. З метою об'єктивізації кількісних досліджень проводили комп'ютерну морфометрію об'єктів у гістологічних препаратах. Морфометричний аналіз міокарда здійснювали з урахуванням таких показників: товщини кардіоміоцита, середніх периметра та площі ядра кардіоміоцита, розраховували паренхіматозно-інтерстиційний індекс (ПІІ). Евтаназію тварин здійснювали шляхом декапітації під кетаміновим знечуженням (100 мг/кг маси тіла). Утримання, вигодовування та забій тварин проводили відповідно до Європейської Конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986). Статистичний аналіз результатів здійснено за допомо-

гою комп'ютерних про-грам Microsoft Excel та Statistica 5.5.

**Результати дослідження та обговорення.** Будова міокарда щура групи контролю без особливостей (рис. 1, таблиця). У тварин із ІР кардіоміоцити розташовані впорядковано та мають чіткі межі. Цитоплазма паренхіматозних клітин серця здебільшого гомогенна, еозинофільна, візуалізується поперечна посмугованість. Частина кардіоміоцитів у цитоплазмі містить меншу кількість глікогену, проте специфічної локалізації клітин, які втрачають глікоген, не встановлено. Деякі міоцити мають нечіткі контури, містять ділянки

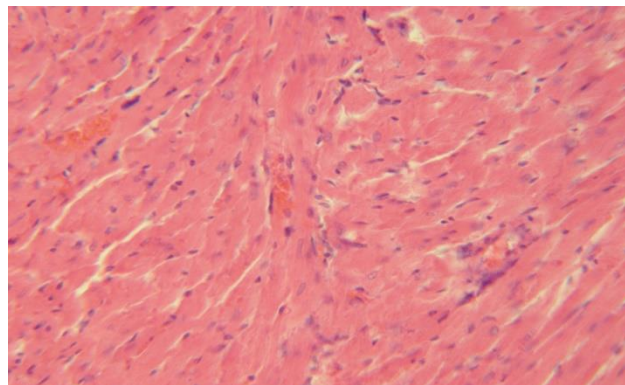


Рис. 1. Структура міокарда інтактного щура. Забарвлення: гематоксилін та еозин. Зб.:  $\times 400$

Таблиця

**Морфометричні показники міокарда щурів із інсулінорезистентністю (ІР) на тлі належного та обмеженого (ЙД) забезпечення йодом (М $\pm$ m)**

Групи тварин	Товщина кардіоміоцита, мкм	Периметр ядра, мкм	Площа ядра, мкм <sup>2</sup>	Паренхіматозно-інтерстиційний індекс, ум. од.
Контрольна (n=20)	14,96 $\pm$ 1,19	40,55 $\pm$ 3,31	88,93 $\pm$ 11,24	45,15 $\pm$ 2,11
1-ша дослідна (тварини із ІР, n=20)	13,33 $\pm$ 2,00	35,19 $\pm$ 2,44	62,27 $\pm$ 5,78*	31,14 $\pm$ 1,16 <sup>#</sup>
2-га дослідна (тварини із ІР та ЙД, n=20)	12,70 $\pm$ 1,30	41,93 $\pm$ 2,11* p <sub>1-2</sub> <0,05	93,15 $\pm$ 13,35* p <sub>1-2</sub> <0,05	7,56 $\pm$ 1,18 <sup>#</sup> P <sub>1-2</sub> <0,001

Примітка. Достовірна різниця щодо контролю \* —  $p < 0,05$ , <sup>#</sup> —  $p < 0,001$ ; p з арабськими цифрами – достовірні зміни між показниками у дослідних групах

просвітлення гіалоплазми, частина — зі зменшеними розмірами в поперечнику. Ядра таких клітин неправильної овоїдної форми, окремі зменшені, завуальовані, ядерця не відзначаються. В інтерстиції привертає увагу наявність в окремих ділянках міокарда макрофагів, лімфоцитів, поодиноких фібробластів. Сполучна тканина поміж кардіоміоцитами незначно розширена (паренхіматозно-інтерстиційний індекс зменшений щодо контролю на 30 %,  $p < 0,05$ ), містить незначну кількість глікозаміногліканів (рис. 2).

Капіляри сполучної тканини міокарда розширені, заповнені еритроцитами, подекуди — лейкоцитами, в окремих спостерігається секвестрація крові з відділенням плазми та еритроцитів. Ендотеліоцити у частині капілярів з явищами гіперклитинності. Ядра таких ендотеліальних клітин неправильної форми, злегка гіперхромні, місцями нашаровуються одні на одні. Навколо частини капілярів периваскулярно відзначаються вільно розташовані еритроцити. У артеріолах і дрібних артеріях подібно до капілярів відзначається ендотеліальна гіперклитинність (рис. 3). Стінка частини судин нерівномірно гомогенна, з ділянками просвітлень, що зумовлює нерівномірність її товщини та внутрішньої й зовнішньої поверхонь і супроводжується звуженням просвіту окремих судин. У дрібних венах і венулах ендотеліоцити здебільшого з витягнутими вздовж стінки судин яд-

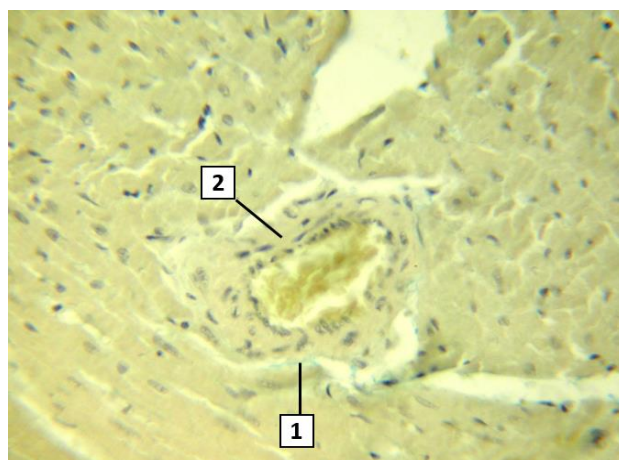


Рис. 2. Структура міокарда щура із інсулінорезистентністю. Забарвлення: альціановий синій за Стідменом. Зб.:  $\times 400$ : 1 – глікозаміноглікани в невеликій кількості периваскулярно; 2 – інтраміокардіальна артерія м'язового типу

рами. У середній оболонці простежується поодинока вакуолізація цитоплазми гладких міоцитів. У судинній стінці артеріол міокарда тварин 1-ї дослідної групи встановлено дифузне циркулярне накопичення глікопротеїнів у вигляді безядерних мас насичено-пурпурового кольору, що супроводжується стисненням її структурних складових, які зазнають атрофії та зміщуються в боки. Відзначено також збільшення глікопротеїнів у товщі та вздовж внутрішньої еластичної мембрани дрібних артерій м'язового типу, що порушує еластич-

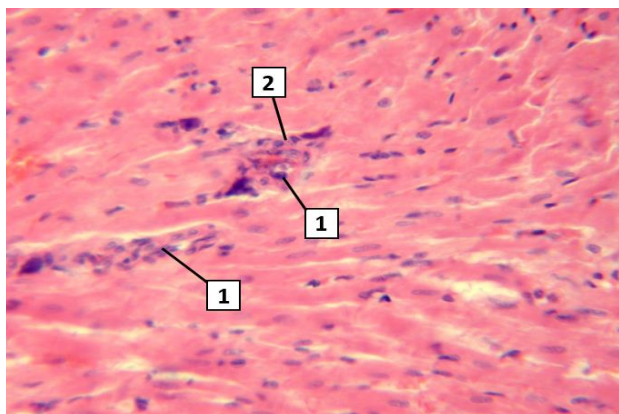


Рис. 3. Судини мікроциркуляторного русла міокарда щура із інсулінорезистентністю. Забарвлення: гематоксилін та еозин. Зб.:  $\times 400$ : 1 – проліферація ендотеліальних клітин артеріол; 2 – периартеріолярна макрофагальна інфільтрація

ність судинної стінки.

За умов поєданого впливу ІР та ЙД у частині випадків пухка сполучна тканина поміж кардіоміоцитами розширена за рахунок набряку (паренхіматозно-інтерстиційний індекс на 83 %,  $p < 0,001$  менше щодо даних групи контролю). Розширення інтерстицію зумовлено розвитком слизового набряку внаслідок накопичення у пухкій сполучній тканині несультатованих глікозаміногліканів. Цитоплазма кардіоміоцитів за даних змін еозинофільна, здебільшого гомогенна, з візуалізацією поперечної посмугованості, місцями поперечна посмугованість завуальовано верифікується. У більшості кардіоміоцитів при забарвленні за Шабдашем світлооптично простежується зниження вмісту глікогену, в окремих клітинах глікоген не відзначається. Ядра паренхіматозних клітин серця овоїдної форми, помірно базофільні, з дрібнодисперсним хроматином, у частині з них прослідковуються округлої форми ядерця. У ряді випадків прошарки інтерстицію мінімально розширені. Проте паренхіматозні клітини міокарда з завуальованими межами, цитоплазма просвітлена та гранулярна, нечітко верифікується поперечна посмугованість. Ядра клітин здебільшого збережені, світло-базофільні, окремі ядра зменшені, їхній хроматин конденсований, межі каріолеми нерівні, окремі ядра не візуалізуються.

Привертає увагу реакція судин, зокрема мікроциркуляторного русла. Останні заповнені еритроцитами, розширені. Еритроцити візуалізуються також периваскулярно. У просвіті окремих судин червоні кров'яні тільця розташовуються компактно, межі між ними чітко не визначаються. У невеликій кількості судин мікроциркуляторного русла поряд із еритроцитами наявні поодинокі лейкоцити. Ендотеліоцити осередково з незначно вакуолізованою цитоплазмою, ядра неправильної

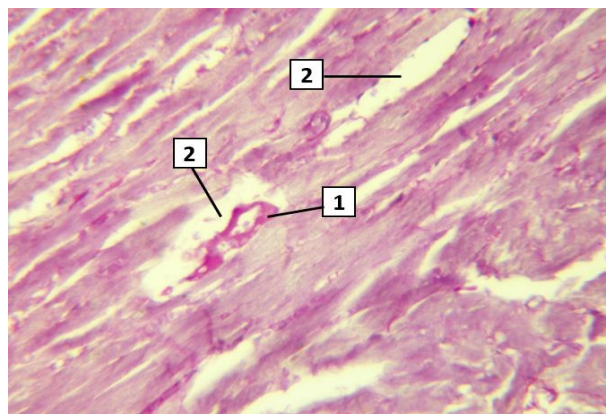


Рис. 4. Мукоїдний набряк артеріоли міокарда щура із інсулінорезистентністю на тлі йододифіциту. Забарвлення: PAS. Зб.:  $\times 400$ : 1 – мукоїдний набряк артеріоли; 2 – набряк інтерстицію міокарда

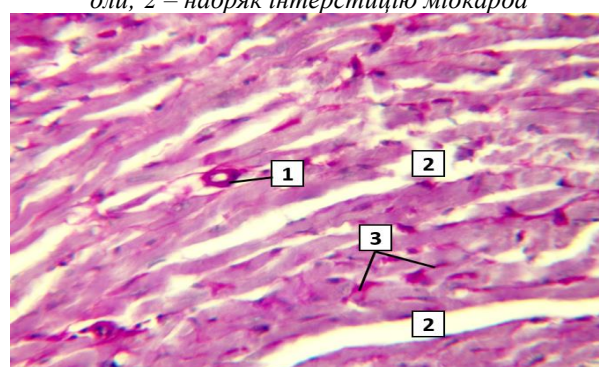


Рис. 5. Гіаліноз артеріоли міокарда щура із інсулінорезистентністю на тлі йододифіциту. Забарвлення: PAS. Зб.:  $\times 400$ : 1 – циркулярне рівномірне накопичення глікопротеїнів у стінці артеріоли, 2 – набряк інтерстицію міокарда, 3 – повнокрів'я судин мікроциркуляторного русла

овоїдної форми, місцями нашаровуються одні на одних. У артеріолах та дрібних артеріях прослідковується осередково нерівномірність зовнішнього та внутрішнього контурів, нерівномірна товщина, ділянки гомогенного просвітлення (рис. 4). У стінці поодиноких артеріол і дрібних артерій виявляються зони посиленого еозинофільного забарвлення, з гомогенізацією стінки у цих зонах (рис. 5). Клітинні елементи судинної стінки розташовуються дозовні чи досередини при цьому. Зміни стінки та ендотелію супроводжуються зуженням просвіту даних судин.

Внаслідок проведення порівняльного аналізу встановлено збільшення периметра та площі ядра (на 19 та 50 % відповідно,  $p_{1,2} < 0,05$ ) на тлі суттєвого зменшення паренхіматозно-інтерстиційного індексу (на 76 %,  $p_{1,2} < 0,001$ ) у тварин із ІР, обтяженою йододифіцитом щодо тварин із ІР, які перебували на стандартному харчовому раціоні.

**Висновок.** ІР супроводжується структурними змінами міокарда, особливо коронарних судин (у тому числі мікроциркуляторного русла), що характеризує високий кардіоваскулярний ризик за та-



ких умов. Обтяжуючим чинником виступає дефіцит йоду. Виявлені структурні зміни можуть бути предиктором розвитку функціональних розладів міокарда.

**Перспективи подальшого дослідження.** Науковий інтерес представляє дослідження метаболічних процесів у міокарді, динаміки структурно-

метаболічних змін серця та судин тварин із комбінованою ендокринною патологією, розвиток коморбідних захворювань, встановлення статевого диморфізму. Такі дані можуть мати практичне значення, а також слугувати розробці нових профілактичних заходів щодо виникнення серцево-судинних патологій.

#### Список використаної літератури

1. Суслик ГІ, Капустинська ОС, Гирявенко ОЯ. Роль макро- та мікроелементів у патогенезі Цукрового діабету 2-го типу. *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія*. 2014;2(47):19-24.
2. Ormazabal V, Nair S, Elfeky O, Aguayo C, Salomon C, and Felipe A. Zuñiga. Association between insulin resistance and the development of cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17:122. doi: 10.1186/s12933-018-0762-4.
3. Коваленко ВМ, Таласєва ТВ, Козлюк АС. Метаболічний синдром: механізми розвитку, значення як фактора серцево-судинного ризику, принципи діагностики та лікування. *Український кардіологічний журнал*. 2013;5:80-7.
4. Шупрович АА, Гуріна НМ, Корпачева-Зінич ОВ. Порушення обміну сечової кислоти у щурів з експериментальним інсулінорезистентним синдромом, індукованим фруктозою. *Фізіологічний журнал*. 2011;57(1):72-81.
5. Воронич-Семченко НМ. Зміни процесів вільнорадикального окиснення ліпідів і білків, антиоксидантного захисту у щурів із гіпофункцією щитоподібної залози на тлі дефіциту йоду та міді. *Фізіологічний журнал*. 2014;60(4):30-9.
6. Багрій ММ, Діброва ВА. *Методики морфологічних досліджень: монографія*. Вінниця: Нова книга; 2016.

#### References

1. Suslyk G, Kapustynska O, Giryavenko O. Rol' makro- ta mikroelementiv u patohenezi Tsukrovoho diabetu 2-ho typu [The role of macro-and microelements in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus]. *Clinical Endocrinology and Endocrine Surgery*. 2014;2(47):19-24. (in Ukrainian).
2. Ormazabal V, Nair S, Elfeky O, Aguayo C, Salomon C, Zuñiga FA. Association between insulin resistance and the development of cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17:122. doi: 10.1186/s12933-018-0762-4.
3. Kovalenko VM, Talayeva TV, Kozliuk AS. Metabolichnyy syndrom: mekhanizmy rozvytku, znachennya yak faktora sertsevo-sudynnoho ryzyku, pryntsyipy diahnostryky ta likuvannya [Metabolic syndrome: mechanisms, value as a predictor of cardiovascular diseases, approaches in diagnosis and treatment]. *Ukrainian Cardiology Journal*. 2013;5:80-7. (in Ukrainian).
4. Shuprovich AA, Gurina NM, Korpacheva-Zynych OV. Porushennya obminu sechovoyi kysloty u shchuriv z eksperymental'nym insulinoresyistentnym syndromom, indukovanym fruktozoyu [Violation of uric acid metabolism in rats with experimental insulin resistant syndrome induced by fructose]. *Fiziol. Zh*. 2011; 57(1): 72-81. (in Ukrainian).
5. Voronych-Semchenko NM, Huranych TV. Zminy protsesiv vil'noradykal'noho okysnennya lipidiv i bilkiv, antyoksydantnoho zakhystu u shchuriv iz hipofunktsiyeyu shchytopydibnoyi zalozy na tli defitsytu yodu ta midi [The changes of processes of free radical oxidation of lipids and proteins, antioxidant defence in rats with hypofunction of the thyroid gland in conditions of iodine and copper deficiency]. *Fiziol. Zh*. 2014;60(4):30-9. doi: <https://doi.org/10.15407/fz60.04.030> (in Ukrainian).
8. Bagriy MM, Dibrova VA. *Metodyky morfolohichnykh doslidzhen' n*[Methods of morphological research]. Vinnytsya: Nova knyha; 2016. (in Ukrainian).

#### ОСОБЕННОСТИ СТРУКТУРНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ МИОКАРДА КРЫС С ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ, ОТЯГОЩЕННОЙ ЙОДОДЕФИЦИТОМ

**Резюме.** В работе рассмотрены структурные особенности миокарда крыс с инсулинорезистентностью (ИР), которые находились на стандартном или йододефицитном пищевых рационах. Установлено, что

у животных с ИР часть миоцитов уменьшены в поперечнике, отдельные капилляры в просвете содержали накопления эритроцитов и лейкоцитов. В артериолах и мелких артериях, отдельных капиллярах отмечали эндотелиальную гиперклеточность. Стенка части таких сосудов неравномерно гомогенная, с участками просветлений. Более существенные изменения структурной организации миокарда обнаружено у крыс с ИР, отягощенной йододефицитом. Выявлено, что в части случаев рыхлая соединительная ткань между кардиомиоцитами расширена за счет отека (паренхиматозно-интерстициальный индекс меньше на 83 %,  $p < 0,001$  контроля). В большинстве кардиомиоцитов прослеживается снижение содержания гликогена, а в отдельных клетках — не отмечается вовсе. Паренхиматозные клетки миокарда с завуалированными границами, цитоплазма просветленная и гранулярная, нечетко верифицируется поперечная исчерченность.

**Ключевые слова:** инсулинорезистентность; йододефицит; миокард; сердечно-сосудистая система.

## PECULIARITIES OF MYOCARDIUM STRUCTURE OF RATS WITH INSULIN RESISTANCE AND IODINE DEFICIENCY

**Abstract.** Insulin is a key hormone that functions as a regulator of cellular metabolism in many tissues of the body. Pathogenetically, with the development of IR (oxidative stress, inflammation), endothelial dysfunction is associated with the development of vasoconstrictors and vasodilator synthesis, as well as the functional properties of vascular smooth muscle cells, endothelial cell precursors, fibroblasts and macrophages, which ultimately leads to development cardiovascular pathologies. The studies were carried out on 60 white, non-breeding, sexually mature male rats weighing 150-180 g, which were divided into two groups: animals with IP (1st experimental group,  $n = 20$ ) and animals with IP, burdened with YD (2nd experimental group,  $n = 20$ ). For the purpose of simulating IR in the drinking water of animals for eight weeks, a 10% solution of fructose was added. The structural features of the myocardium of rats with insulin resistance (IR), that were on standard or iodine deficient diets, were considered. It was established that in animals with an IR, a part of myocytes had diminished in diameter, some capillaries in the lumen contained the accumulation of red blood cells and leukocytes. In arterioles and small arteries, individual capillaries endothelial hypercellularity was marked. The wall of a part of such vessels is unevenly homogeneous, with areas of lumens. More significant changes in the structure of the myocardium were detected in rats with iodine deficiency. It was found that in some cases, loose connective tissue between cardiomyocytes was enlarged due to edema (parenchyma-interstitial index was lower by 83 %,  $p < 0.001$  for control). In most cardiomyocytes there is a decrease in the content of glycogen, and in individual cells – not observed at all. Parenchymatous cells of the myocardium with the undefined borders, the cytoplasm is lightened and granular, difficult to verified transverse strain.

**Key words:** insulin resistance, iodine deficiency, myocardium, cardiovascular system.

*Відомості про авторів:*

**Тодорів Т.В.** – асистент кафедри фізіології ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»;

**Багрий Микола Миколайович** – кандидат медичних наук, доцент кафедри патоморфології та судової медицини ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»;

**Воронич-Семченко Наталія Миколаївна** – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри фізіології ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет».

*Information about authors:*

**Todoriv T.V.** – Assistant of the Department of Physiology SHEE «Ivano-Frankivsk National Medical University»;

**Bagrii Mykola M.** – Associate Professor, Department of Pathomorphology and Forensic Medicine SHEE «Ivano-Frankivsk National Medical University»;

**Voronych-Semchenko Nataliia M.** – Chief of the Physiology Department, Professor, SHEE «Ivano-Frankivsk National Medical University».

Надійшла 08.04.2019 р.

Рецензент – проф. Ткачук С.С. (Чернівці)