



УЛЬТРАСТРУКТУРА КАРДИОМИОЦИТОВ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ГИПОТИРЕОЗЕ МАНИФЕСТНОЙ СТАДИИ У КРОЛИКОВ

^{1,2}Чаулин А.М., ¹Григорьева Ю.В., ¹Суворова Г.Н., ^{1,2}Дупляков Д.В.,
³Бормотов А.В., ¹Ваньков В.А., ¹Бовтунова С.С.

¹Самарский государственный медицинский университет, ²Самарский областной клинический кардиологический диспансер, Самара, ³Тольяттинская городская клиническая больница № 5, Тольятти, Россия, e-mail: alekseymichailovich22976@gmail.com

Для цитирования:

Чаулин А.М., Григорьева Ю.В., Суворова Г.Н., Дупляков Д.В., Бормотов А.В., Ваньков В.А., Бовтунова С.С. Ультраструктура кардиомиоцитов при экспериментальном гипотиреозе манифестной стадии у кроликов. Морфологические ведомости. 2023;31(4):813. [https://doi.org/10.20340/mv-mm.2023.31\(4\).813](https://doi.org/10.20340/mv-mm.2023.31(4).813)

Резюме. Гипотиреоз – одно из наиболее частых эндокринных заболеваний, обусловленное нарушением функции щитовидной железы. Гипотиреоз сопровождается реактивными изменениями во всех органах и тканях, что, связано с наличием многих мишеней для гормонов щитовидной железы тироксина и трийодтиронина и ролью этих гормонов в организме животных и человека. Поперечнополосатая сердечная мышечная ткань является одной из наиболее часто вовлекаемых в реактивный процесс при гиподисфункции щитовидной железы у человека, и развивающиеся изменения в миокарде имеют важное клиническое значение. Цель исследования - ультраструктурные изменения кардиомиоцитов кроликов при экспериментальном гипотиреозе на стадии манифестных признаков. Объектом исследования служили кролики-самцы породы Советская Шиншилла в возрасте 12-14 месяцев и массой 3,1-3,5 кг (n=10). Животные были разделены на 2 равные группы: 1) экспериментальная (n=5), в которой экспериментальное моделирование гипотиреоза осуществлялось путем перорального введения антигипотиреоидного препарата тиамазола (10 мг/кг в течение 4 недель), ингибирующего образование гормонов щитовидной железы; 2) контрольная (n=5), получавшая плацебо и находившаяся в физиологическом состоянии. Электронную микроскопию использовали для изучения ультраструктурных изменений кардиомиоцитов. По результатам исследования многочисленные ультраструктурные изменения выявлены во всех отделах кардиомиоцитов: в ядре (сморщивание, неровные контуры ядра и появление инвагинаций ядерной мембраны, конденсация хроматина); в сократительном аппарате (истончение миофибрилл, появление участков избыточного сокращения миофибрилл с контрактурами); в энергетическом аппарате (изменение формы митохондрий с овальной на округлую, набухание митохондрий, признаки разрушения наружной и внутренней мембран митохондрий); в саркокубулярной системе (расширение цистерн саркоплазматической сети); в опорном аппарате (деформация вставочных дисков между кардиомиоцитами). Эти изменения ультраструктуры кардиомиоцитов, вероятно, лежат в основе нарушения сократительной функции миокарда, апоптоза кардиомиоцитов и постепенного развития сердечной недостаточности на фоне гипотиреоза.

Ключевые слова: кардиомиоциты, ультраструктура, кролики, экспериментальный гипотиреоз

Статья поступила в редакцию 13 июля 2023
Статья принята к публикации 02 апреля 2024

THE RABBIT'S CARDIOMYOCYTES ULTRASTRUCTURE AT THE EXPERIMENTAL HYPOTHYROIDISM MANIFESTATION

^{1,2}Chaulin AM, ¹Grigorieva JuV, ¹Suvorova GN, ^{1,2}Duplyakov DV, ³Bormotov AV,
¹Vankov VA, ¹Bovtunova SS

¹Samara State Medical University, ²Samara Regional Clinical Cardiological Dispensary, Samara, ³Togliatti City Clinical Hospital No 5, Togliatti, Russia, e-mail: alekseymichailovich22976@gmail.com

For the citation:

Chaulin AM, Grigorieva JuV, Suvorova GN, Duplyakov DV, Bormotov AV, Vankov VA, Bovtunova SS. The rabbit's cardiomyocytes ultrastructure at the experimental hypothyroidism manifestation. Morfologicheskie Vedomosti – Morphological newsletter. 2023;31(4):813. [https://doi.org/10.20340/mv-mm.2023.31\(4\).813](https://doi.org/10.20340/mv-mm.2023.31(4).813)

Summary. Hypothyroidism is one of the most frequently endocrine diseases caused by dysfunction of the thyroid gland. Hypothyroidism is accompanied by reactive changes in all organs and tissues, which is due to the presence of many targets for the thyroid hormones thyroxine and triiodothyronine and the role of these hormones in the animals and human's body. Striated cardiac muscle tissue is one of the most often involved in the reactive process during hypofunction of the thyroid gland in human, and the developing changes in the myocardium are of important clinical significance. The purpose of the study is ultrastructural changes in rabbit's cardiomyocytes with experimental hypothyroidism at the manifest stage of obvious signs. Male Soviet Chinchilla kind rabbits aged 12-14 months and weighing 3.1-3.5 kg (n=10) were used as the object of the study. The animals were divided into 2 equal groups: 1) experimental (n=5), in which experimental modeling of hypothyroidism was carried out through oral administration of the antithyroid drug thiamazole (10 mg/kg for 4 weeks), which inhibits the formation of thyroid glands hormones; 2) control (n=5), who received placebo and were in a physiological state. Electron microscopy was used to study ultrastructural changes in cardiomyocytes. According to the results of the study, numerous ultrastructural changes were revealed in all compartments of cardiomyocytes: in the nucleus (wrinkling, uneven contours of the nucleus and the appearance of invaginations of the nuclear membrane, chromatin condensation), in the contractile apparatus (thinning of myofibrils, the appearance of areas of excess contraction of myofibrils with contractures), in the energy apparatus (change in the shape of mitochondria from oval to round, swelling of mitochondria, signs of destruction of the outer and inner membranes of mitochondria), in the sarcoplasmic system (expansion of the cisterns of the sarcoplasmic reticulum), in supporting apparatus (deformation of the intercalary discs between cardiomyocytes). These changes in the ultrastructure of cardiomyocytes probably underlie the impairment of myocardial contractile functions, apoptosis of cardiomyocytes and the gradual development of heart failure against the background of hypothyroidism.

Keywords: cardiomyocytes, ultrastructure, rabbits, experimental hypothyroidism

Article received 13 July 2023
Article accepted 02 April 2024

Введение. Гипотиреоз является одним из наиболее распространенных эндокринных заболеваний, обусловленных гипопункцией щитовидной железы, сопровождающейся снижением образования тиреоидных гормонов трийодтиронина и тетрайодтиронина [1]. У человека гипотиреоз проявляется выраженными морфологическими и клиническими изменениями, затрагивающими практически все органы и ткани, что обусловлено наличием множества мишеней у тиреоидных гормонов и их многогранной и полифункциональной ролью в организме млекопитающих [1-3]. С клинической точки зрения, гипотиреозу свойственны как специфические симптомы, позволяющие врачу-клиницисту заподозрить данную нозологию, так и неспецифические признаки. У значительного числа пациентов гипотиреоз протекает стерто, проявляясь лишь неспецифическими субклиническими признаками, которые долгое время могут не беспокоить пациентов, что может вызвать развитие ряда необратимых изменений и осложнений вплоть до летального исхода [1]. Так, по данным клинических исследования гипотиреоз вызывает развитие сердечной недостаточности и увеличивает риск развития неблагоприятных событий [4-5]. По данным экспериментального исследования японских исследователей Ono et al. (2016) не леченный гипотиреоз у кроликов в течение 3 месяцев наблюдения приводит к летальному исходу у 6 из 7 особей из-за развившейся сердечной недостаточности [6]. Из-за большого разнообразия клинических проявлений и общего отсутствия специфичности симптомов диагностика гипотиреоза основывается лишь на клинико-лабораторных (биохимических) критериях. Так, диагноз явного или клинически выраженного первичного гипотиреоза ставится в том случае, если концентрация тиреотропного гормона аденогипофиза (ТТГ) выше референтного диапазона, а концентрация свободного тироксина ниже референтного диапазона. Легкий или субклинический гипотиреоз, который обычно рассматривается как признак ранней недостаточности щитовидной железы, диагностируется в том случае, если концентрацией ТТГ выше референтного диа-

пазона, а концентрация тироксина и трийодтиронина в пределах физиологической нормы [1, 3]. Тем самым, наиболее надежным и оптимальным методом диагностирования гипотиреоза является лабораторная диагностика, основанная на определении концентрации гормонов щитовидной железы и аденогипофиза в сыворотке крови пациентов.

Классификация гипотиреоза основана на трех основных принципах: времени развития, причины возникновения и степени тяжести [1-3]. Наиболее частыми формами гипотиреоза в реальной клинической практике является первичный приобретенный гипотиреоз явной и субклинической степеней тяжести. В последнее время существенную актуальность приобрели морфологические исследования реактивных изменений органов и тканей млекопитающих в условиях гипотиреоза [6-9]. Для воспроизведения гипотиреоза у лабораторных животных используются методы экспериментального моделирования гипотиреоза, среди которых стоит отметить хирургический (тиреоидэктомия), медикаментозный (введение антигипотиреоидных препаратов), алиментарный (йоддефицитная диета), радиоизотопный (введение радиоактивного изотопа йода ^{131}I), и иммунологический (введение иммуносупрессивного препарата метотрексата) [6-11]. По данным ряда морфологических исследований гипотиреоз вызывает значимые структурные изменения в органах и тканях сердечно-сосудистой системы [7, 9, 12-14], кожи и ее производных [15-16], опорно-двигательном аппарате [17-18] и репродуктивной системе [19-20]. Был проведен ряд морфологических исследований миокарда на тканевом уровне организации, однако, отсутствуют работы, оценивающие реактивные изменения миокарда, в частности, его структурных единиц - сократительных кардиомиоцитов на субклеточном уровне организации при определенных степенях тяжести гипотиреоза. Изучение ультраструктурных изменений и понимание механизмов, лежащих в основе их развития, необходимо для поиска и обоснованной разработки способов нивелирования при оптимизации ведения пациентов с

гипотиреозом. При этом, учитывая весьма значительное число форм гипотиреоза в соответствии с классификацией и различие механизмов их этиологии и патогенеза, следует проводить как клинические, так и экспериментальные морфологические исследования для каждой из форм гипотиреоза с целью поиска их специфических признаков, которые можно было бы использовать для оптимизации ведения пациентов с учетом конкретной формы.

Цель исследования: определить и описать ультраструктурные изменения сократительных кардиомиоцитов у кроликов при экспериментальном, вызванном медикаментозным способом, гипотиреозе на явной стадии проявления его признаков.

Материалы и методы исследования. В качестве объекта исследования использовались самцы кроликов породы Советская Шиншилла в возрасте 12-14 месяцев и весом 3,1-3,5 кг (n=10). Животные были поделены на 2 равные группы. 1 группа - опытная (n=5), в которой проведено экспериментальное моделирование гипотиреоза на явной стадии проявления его признаков посредством перорального введения антигипотиреоидного препарата тиамазола, ингибирующего образование гормонов щитовидной железы, в дозе 10 мг/кг ежедневно в течение 4 недель. Таблетированная форма препарата вводилась животным per os инструментальным способом для контроля введения препарата. (рис. 1.). 2 группа - контрольная (n=5), животные получали плацебо и находились в физиологическом состоянии. Животных содержали в виварии Института экспериментальной медицины и биотехнологий Самарского госмедуниверситета, уход осуществляли по нормам и правилам обращения с лабораторными животными, в соответствии с «Международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» (1985), с правилами лабораторной практики в Российской Федерации (приказ МЗ РФ от 19.06.2003 № 267) и законом «О защите животных от жестокого обращения» гл. V, ст. 104679-ГД от 01.12.1999г. На проведение исследования

получено разрешение комитета по биоэтике Самарского госмедуниверситета (протокол № 204 от 11.12.2019 г.)

Для подтверждения факта развития гипотиреоза у всех животных в конце срока моделирования была взята кровь из ушной вены и после центрифугирования получена сыворотка крови. Затем использовался иммуноферментный анализ образцов сыворотки крови кроликов для определения концентрации тиреоидных гормонов - общего трийодтиронина (Fine Test, каталожный номер EU0403), общего тироксина (Cusabio, каталожный номер CSB-E06936Rb)) и ТТГ аденогипофиза (Cusabio, каталожный номер CSB-E06916Rb). В ходе наших экспериментов животные не получали дополнительных препаратов для компенсации состояния гипофункции щитовидной железы. На 29-е сутки животные выводились из эксперимента с целью забора образцов миокарда для проведения электронно-микроскопического исследования.

Для изучения и описания ультраструктурных изменений рабочих кардиомиоцитов использовалась электронная микроскопия. Биоматериал миокарда из передней стенки левого желудочка фиксировали в растворе глутарового альдегида на фосфатном буфере, заливали в аралдит, контрастировали ультратонкие срезы 2,5% раствором уранилацетата с последующим изучением срезов на электронном микроскопе Hitachi TEM System на базе Казанского федерального университета. Реактивные ультраструктурные изменения кардиомиоцитов последовательно оценивались в основных компартментах рабочих кардиомиоцитов: ядре, сократительном аппарате, саркомерной системе, энергетическом аппарате и опорном аппарате.

Результаты исследования и обсуждение. При введении лабораторным кроликам антигипотиреоидного препарата (тиамазол) в дозе 10 мг/кг в течение 4 недель развивается гипотиреоз манифестной (явной) стадии проявления признаков, который проявляется снижением концентрации трийодтиронина и тироксина и повышением концентрации ТТГ по сравнению с группой контроля (табл. 2).

Тем самым, развитие экспериментального гипотиреоза манифестной стадии у лабо-

раторных кроликов подтверждается результатами лабораторного исследования.

Таблица 2

Концентрация тиреоидных гормонов у кроликов контрольной и опытной групп

Лабораторный показатель	Опытная группа, n=5	Контрольная группа, n=5	Достоверность различий, p
ТТГ, мкМЕ/мл	6,384±0,575	0,572±0,067	<0,001
Общий трийодтиронин, нг/мл	1,610±0,299	0,558±0,042	<0,001
Общий тироксин, нг/мл	9,407±1,203	3,504±0,346	<0,001

При морфологическом исследовании миокарда посредством электронной микроскопии нами проводилась последовательная оценка реактивных изменений сократительных кардиомиоцитов в его основных компартментах (ядре, сократительном аппарате, саркотубулярной системе, энергетическом аппарате и опорном аппарате), имеющих важное значения для поддержания структурно-функционального гомеостаза. Изменение структуры ядра, характеризующиеся неровностью контура ядерной мембраны, при экспериментально вызванном гипотиреозе является весьма характерным феноменом и встречалось в электронограммах у всех животных опытной группы. Контур ядерной мембраны становился извилистым за счет появления инвагинаций, а форма самого ядра становилась более сморщенной. Инвагинации кариолеммы варьировали от неглубоких до весьма выраженных (рис. 2), тогда как в группе контроля контуры ядра были ровными или имели относительно небольшое количество неглубоких впячиваний кариолеммы. В небольшом числе кардиомиоцитов инвагинации ядерной мембраны были настолько глубоки, что создавалось впечатление постепенного физического разделения ядра на отдельные фрагменты. Весьма характерными изменениями при гипотиреозе были изменения структуры ядра, выражающиеся в перераспределении хроматина и его конденсации. В ядре кардиомиоцитов интактных животных заметны более темные участки (гетерохроматин), локализованный на периферии в виде тончайшего ободка и более светлая зона (эухроматин), занимающая центральное положение. В зоне эухроматина обнаруживались единичные мелко-

точечные зоны гетерохроматина, тогда как в ядрах кардиомиоцитов животных в состоянии гипотиреоза ободок гетерохроматина был более выражен и в центре эухроматина отмечались увеличение числа и размеров зон гетерохроматина. Вокруг некоторых ядер сократительных кардиомиоцитов у животных с гипотиреозом обнаруживался незначительный перинуклеарный отек, который не характерен для ядер рабочих кардиомиоцитов интактной группы кроликов. По данным исследователей, изменение контуров ядра, сморщивание ядра и конденсация хроматина является одним из ранних признаков апоптоза клеток. Так, наши данные по структурным изменениям ядер рабочих кардиомиоцитов при гипотиреозе хорошо согласуются с несколькими наблюдениями зарубежных исследователей, которые посредством проведения молекулярно-генетических исследований обнаружили активацию проапоптотических и подавление антиапоптотических сигнальных путей и энзимов в целом ряде клеток (кардиомиоцитах, нейроцитах, макрофагах, гладких миоцитах, гепатоцитах и др.) при гипотиреозе [21-26].

Весьма заметные ультраструктурные изменения обнаруживались в сократительном аппарате рабочих кардиомиоцитов. У животных опытной группы отмечалось истончение миофибрилл по сравнению с животными контрольной группы. Характерным признаком было наличие участков избыточного сокращения миофибрилл, характеризующееся уменьшением размера саркомеров, уменьшением расстояния между телофрагмами, уменьшением размера светлых дисков и H-зоны вокруг мезофрагмы (рис. 2. и рис 3.).

В некоторых участках рабочих кардиомиоцитов сокращения миофибрилл были настолько выражены, что приводили к формированию участков выраженного пересокращения или контрактур (рис. 4.), тогда как в группе контроля таковые отсутствовали. Визуально регистрируемое истончение миофибрилл при гипотиреозе может быть обусловлено уменьшением образования белка миозина в рабочих кардиомиоцитах, о чем сообщалось в исследовании Yousefzadeh et al. (2016), в котором авторы обнаружили снижение экспрессии изоформы тяжелой цепи альфа-миозина, характерной для взрослых особей, в миокарде крыс в условиях гипотиреоза [27]. Снижение экспрессии зрелой изоформы миозина сопровождалось компенсаторным повышением экспрессии фетальной изоформы тяжелой цепи бета-миозина и ослаблением сократительной функции сердца, в частности уменьшением частоты и силы сердечных сокращений [27-28]. Подобные изменения качественного и количественного состава изоформ белка миозина и нарушение сократительной функции отмечено и в поперечнополосатой скелетной мышечной ткани [29]. Гипотетически, можно предполагать, что изменение экспрессии белка миозина связано с обнаруженными нами ультраструктурными аномалиями миофибриллярного аппарата. Контрактурные нарушения миофибрилл в момент их формирования, могут проявляться сердечными аритмиями, а впоследствии приведут к утрате возможности сокращения данного участка кардиомиоцита, что может привести, как к снижению частоты сердечных сокращений, так и уменьшению сердечного выброса. При этом у пациентов с гипотиреозом заболевание действительно клинически проявляется подобными симптомами [27]. Тем самым, обнаруженные нами реактивные изменения в структуре сократительного аппарата подтверждают проявление характерных клинических признаков этой эндокринной патологии.

Изменения в энергетическом аппарате рабочих кардиомиоцитов при экспериментально вызванном гипотиреозе проявлялись в изменениях формы и размеров митохондрий, увеличении числа липид-

ных включений. У всех кроликов опытной группы в электронограммах регистрировались изменения формы митохондрий с круглой на овальную, набухание митохондрий, признаки деструкции внешней и внутренней митохондриальной мембраны, а также появление крупных липидных капель в саркоплазме кардиомиоцитов (рис. 5). Выявленные структурные изменения митохондрий, по-видимому, могут быть причиной снижения выработки энергии АТФ в кардиомиоцитах, поскольку эти клетки получают энергию для своей жизнедеятельности исключительно за счет аэробного гликолиза, основные реакции которого протекают именно в матриксе митохондрий с внутренней стороны митохондриальной мембраны [30-34]. Деструкция внутренней мембраны митохондрий, очевидно, будет приводить к падению генерации молекул АТФ и последующего ослабления частоты и силы сердечных сокращений, что характерно для гиподисфункции щитовидной железы.

Аккумуляция липидных включений в рабочих кардиомиоцитах может быть обусловлена влиянием гипотиреоза на внутриклеточный метаболизм липидов. Так, при гипотиреозе отмечается увеличение образования липопротеинов и триглицеридов и подавляется липолиз [35], что может лежать в основе формирования жировой дистрофии миокарда и повышении образования липидных гранул в цитоплазме многих клеток, в том числе рабочих кардиомиоцитов. Ультраструктурные изменения саркоплазматической системы характеризуются выраженным расширением цистерн саркоплазматического ретикулума, что может лежать в основе нарушения процессов внутриклеточного метаболизма кальция в разные фазы сердечного цикла и ранее обнаруженных в клинических исследованиях сердечных аритмий [36].

И, наконец, при экспериментальном гипотиреозе явной стадии проявления признаков нами были обнаружены деструктивные изменения некоторых вставочных дисков, залегающих между соседними кардиомиоцитами. Это выражалось в прерывистости хода вставочных дисков и их деформации (рис. 6). Вставоч-

ные диски являются одним из основных компонентов опорного аппарата кардиомиоцитов и участвуют в быстрой передаче нервного импульса, что важно для синхронизации сокращения поперечнополо-

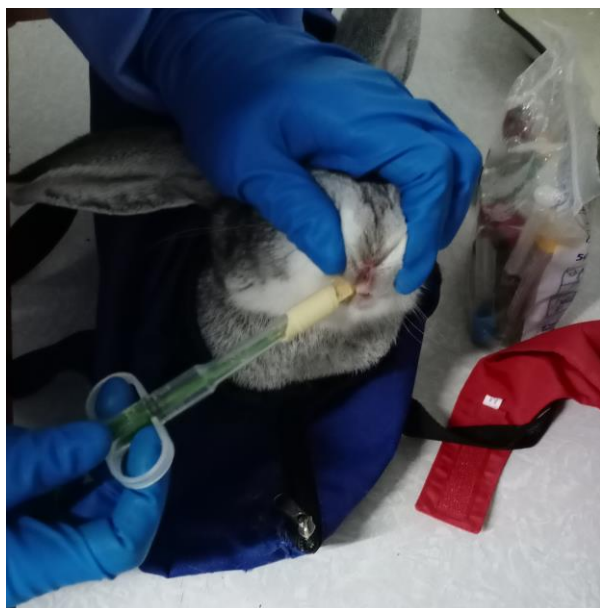


Рис. 1. Введение таблетированной формы антигипотиреоидного препарата животным per os инструментальным способом

сатой сердечной мышечной ткани камер сердца. Следовательно, структурные аномалии вставочных дисков при гипотиреозе могут играть определенную роль в развитии сердечных аритмий.

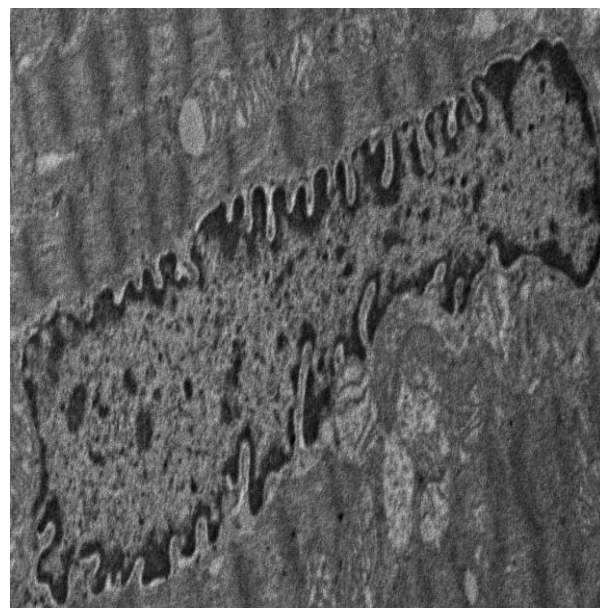


Рис. 2. Микрофото электронограммы миокарда кролика. Структура ядра кардиомиоцита животного экспериментальной группы гипотиреоза. Трансмиссионная электронная микроскопия. Ув. $\times 2400$

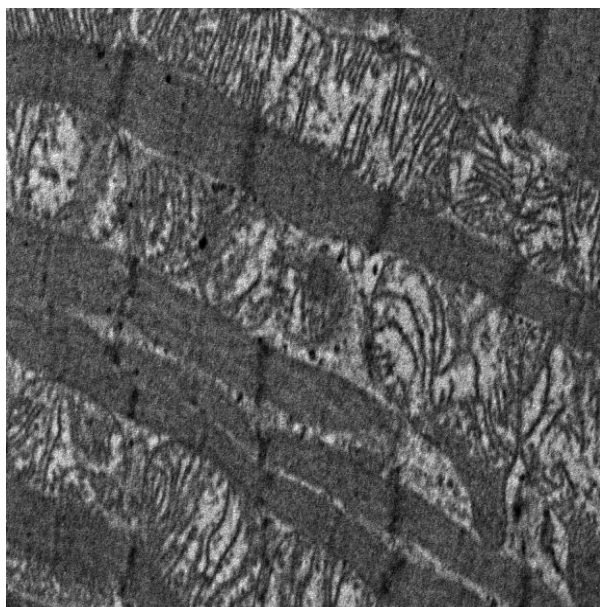


Рис. 3. Микрофото электронограммы миокарда кролика. Миофибриллы кардиомиоцитов при экспериментальном гипотиреозе. Трансмиссионная электронная микроскопия. Ув. $\times 4200$

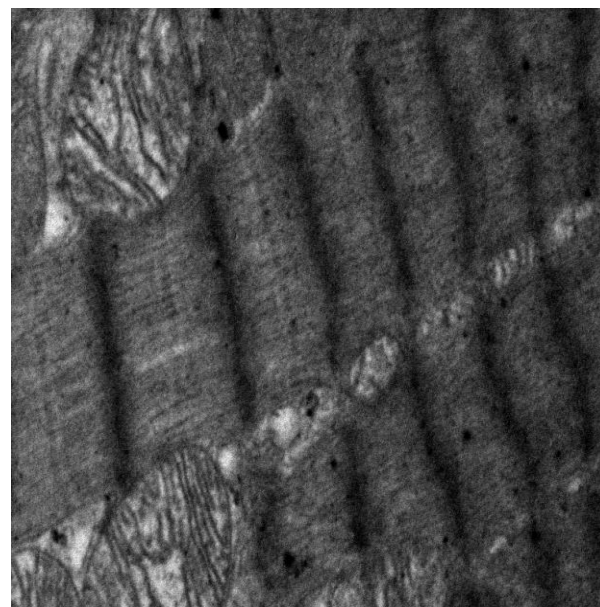


Рис. 4. Микрофото электронограммы миокарда кролика. Участки избыточного миофибрилл кардиомиоцитов с наличием контрактур. Трансмиссионная электронная микроскопия. Ув. $\times 6600$

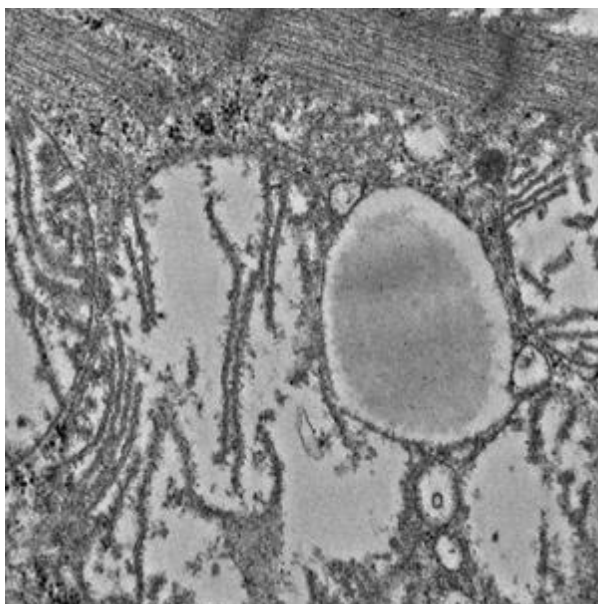


Рис. 5. Микрофото электронограммы миокарда кролика. Митохондрии кардиомиоцитов при экспериментальном гипотиреозе. Трансмиссионная электронная микроскопия. Ув. x10000

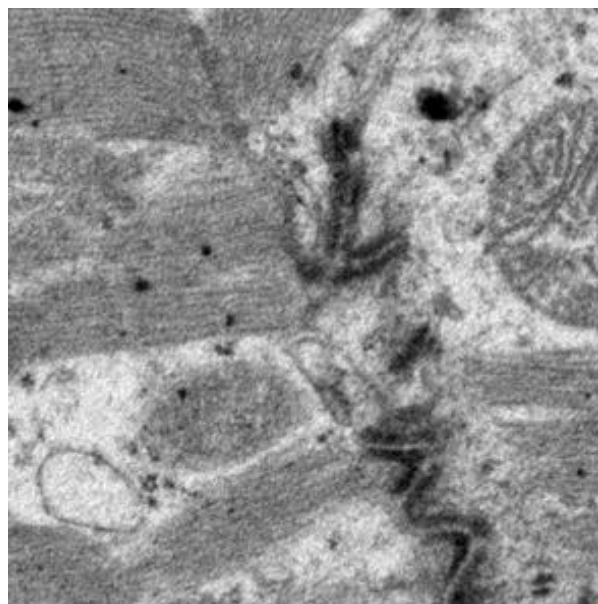


Рис. 6. Микрофото электронограммы миокарда кролика. Структура вставочного диска кардиомиоцита при экспериментальном гипотиреозе. Трансмиссионная электронная микроскопия. Ув. x6400

Закключение. Таким образом, на основании проведенного исследования можно сделать вывод о том, что экспериментально смоделированный на кроликах медикаментозный первичный гипотиреоз на явной стадии проявления его признаков вызывает ряд реактивных изменений во всех важных структурных компартментах кардиомиоцитов: ядре (неровность контуров ядра с появлением инвагинаций ядерной мембраны, сморщивание, конденсация хроматина), сократительном аппарате (истончение миофибрилл, появление участков пересокращения миофибрилл с контрактурами), энергетическом аппарате (изменения формы митохондрий с круглой на овальную, набухание митохондрий, признаки деструкции

внешней и внутренней митохондриальной мембраны, а также появление крупных липидных капель в саркоплазме кардиомиоцитов), саркотубулярной системе (расширение размеров цистерн саркоплазматического ретикулума), опорном аппарате (деформация вставочных дисков между сократительными кардиомиоцитами). Выявленные ультраструктурные изменения рабочих кардиомиоцитов лежат в основе нарушения сократительной функции миокарда, нарастания дистрофических и апоптотических изменений в миокарде в целом с постепенным развитием сердечной недостаточности, которая является частым спутником не леченного гипотиреоза.

Литература References

1. Chaker L, Bianco AC, Jonklaas J, Peeters RP. Hypothyroidism. *Lancet*. 2017 Sep 23;390(10101):1550-1562. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30703-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30703-1)
2. Petunina N.A. Sindrom gipotireoza. *Russian Medical Journal*. 2005;6:295. In Russian
3. Verbovoy AE, Dolgikh YuA, Verbovaya NI. Gipotireos - mezhdistsiplinarnaya problema. *Russian Medical Inquiry*. 2022;6(9):509-515. In Russian. <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2022-6-9-509-515>
4. Kannan L, Shaw PA, Morley MP, et al. Thyroid Dysfunction in Heart Failure and Cardiovascular Outcomes. *Circ Heart Fail*. 2018 Dec;11(12):e005266. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.005266>
5. Curotto-Grasiosi J, Parquet C, Peressotti B, et al. Insuficiencia cardiaca por hipotiroidismo primario. Revisión a propósito de un caso. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2020;58(2):206-211. In Spanish. <https://doi.org/10.24875/RMIMSS.M20000019>
6. Ono Y, Fujita M, Ono S, Ogata S, et al. A rabbit model of fatal hypothyroidism mimicking "myxedema coma" established by microscopic total thyroidectomy. *Endocr J*. 2016;63(6):523-32. <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ16-0005>

7. Botasheva VS, Samoylova NI. Structural changes in myocardium of rats with experimental hypothyroidism. Medical alphabet. 2018;1(4):42-45. In Russian
8. Chaulin AM, Grigorieva JV, Suvorova GN. Experimental'nye modeli gipotireoza. Morphologicheskie vedomosti - Morphological newsletter. 2021;29(1):69-76. In Russian. [https://doi.org/10.20340/mv-mn.2021.29\(1\).69-76](https://doi.org/10.20340/mv-mn.2021.29(1).69-76)
9. Botasheva VS, Dolgashova MA, Samoylova NI. Rezul'taty gistologicheskogo issledovaniya kardioprotektornogo effekta al'fa-tokoferola pri eksperimental'nom gipotireoze. Zhurnal nauchnykh statey «Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke» – The journal of scientific articles «Health and Education Millennium». 2019;21(1):31-46. <https://doi.org/10.26787/nydha-2226-7425-2019-21-1-31-36>
10. Usenko V, Lepekhin E, Lyzogubov V, et al. The influence of low doses 131I-induced maternal hypothyroidism on the development of rat embryos. Exp Toxicol Pathol. 1999;51(3):223–227. [https://doi.org/10.1016/s0940-2993\(99\)80100-6](https://doi.org/10.1016/s0940-2993(99)80100-6)
11. Kashchenko SA, Mosin DV. Strukturnye i organometricheskie izmeneniya shchitovidnoy zhelezy kryz v usloviyakh immunosuppressii i immunomodulyatsii na rannikh srokakh vozdeystviya. Ulyanovskiy medico-biologicheskyy zhurnal. 2019;1:110–118. In Russian. <https://doi.org/10.34014/2227-1848-2019-1-110-118>
12. Paschou SA, Bletsas E, Stampoulou PK, et al. Thyroid disorders and cardiovascular manifestations: an update. Endocrine. 2022;75(3):672–683. <https://doi.org/10.1007/s12020-022-02982-4>
13. Chaulin AM, Grigorieva JV. Sovremennye predstavleniya o serdechno-sosudistyykh effekтах gipo- i gipertireoza. Sovremennye problem nauki I obrazovaniya. 2021(6):163. In Russian. <https://doi.org/10.17513/spno.31202>
14. Gluovic ZM, Zafirovic SS, Obradovic MM, et al. Hypothyroidism and Risk of Cardiovascular Disease. Curr Pharm Des. 2022;28(25):2065–2072. <https://doi.org/10.2174/1381612828666220620160516>
15. Ozmen O, Topsakal S. Examination of skin lesions in rats with induced hyperthyroidism and hypothyroidism. Biotech Histochem. 2020;95(6):438–444. <https://doi.org/10.1080/10520295.2020.1714731>
16. Silva TS, Faro GBA, Cortes MGB, Rego VRPA. Primary hypothyroidism with exuberant dermatological manifestations. An Bras Dermatol. 2020;95(6):721–723. <https://doi.org/10.1016/j.abd.2019.07.010>
17. Williams GR, Bassett JHD. Thyroid diseases and bone health. J Endocrinol Invest. 2018;41(1):99–109. <https://doi.org/10.1007/s40618-017-0753-4>
18. Rossmeisl JH, Duncan RB, Inzana KD, et al. Longitudinal study of the effects of chronic hypothyroidism on skeletal muscle in dogs. Am J Vet Res. 2009;70(7):879–889. <https://doi.org/10.2460/ajvr.70.7.879>
19. La Vignera S, Vita R, Condorelli RA, et al. Impact of thyroid disease on testicular function. Endocrine. 2017;58(3):397–407. <https://doi.org/10.1007/s12020-017-1303-8>
20. Sun J, Hui C, Xia T, Xu M, et al. Effect of hypothyroidism on the hypothalamic-pituitary-ovarian axis and reproductive function of pregnant rats. BMC Endocr Disord. 2018;18(1):30. <https://doi.org/10.1186/s12902-018-0258-y>
21. Hanson P. Mechanisms of toxic cardiomyopathy. Clin Toxicol (Phila). 2019;57(1):1–9. <https://doi.org/10.1080/15563650.2018.1497172>
22. Wang P, Xu TY, Guan YF, et al. Vascular smooth muscle cell apoptosis is an early trigger for hypothyroid atherosclerosis. Cardiovasc Res. 2014;102(3):448–459. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvu056>
23. Huang XW, Zhao ZY, Ji C. Effects of hypothyroidism on apoptosis and the expression of Bcl-2 and Bax gene in the neonatal rat hippocampus neurons. Zhonghua Er Ke Za Zhi. 2005;43(1):48–52. In Chinese
24. Singh R, Upadhyay G, Godbole MM. Hypothyroidism alters mitochondrial morphology and induces release of apoptogenic proteins during rat cerebellar development. J Endocrinol. 2003;176(3):321–329. <https://doi.org/10.1677/joe.0.1760321>
25. Mishra J, Vishwakarma J, Malik R, et al. Hypothyroidism Induces Interleukin-1-Dependent Autophagy Mechanism as a Key Mediator of Hippocampal Neuronal Apoptosis and Cognitive Decline in Postnatal Rats. Mol Neurobiol. 2021;58(3):1196–1211. <https://doi.org/10.1007/s12035-020-02178-9>
26. Upadhyay G, Singh R, Kumar A, et al. Severe hyperthyroidism induces mitochondria-mediated apoptosis in rat liver. Hepatology. 2004;39(4):1120–1130. <https://doi.org/10.1002/hep.20085>
27. Yousefzadeh N, Jeddi S, Alipour MR. Effect of Fetal Hypothyroidism on Cardiac Myosin Heavy Chain Expression in Male Rats. Arq Bras Cardiol. 2016;107(2):147–153. <https://doi.org/10.5935/abc.20160099>
28. Yousefzadeh N, Jeddi S, Ghiasi R, Alipour MR. Effect of fetal hypothyroidism on MyomiR network and its target gene expression profiles in heart of offspring rats. Mol Cell Biochem. 2017;436(1-2):179–187. <https://doi.org/10.1007/s11010-017-3089-7>
29. Butler-Brown GS, Herlicoviez D, Whalen RG. Effects of hypothyroidism on myosin isozyme transitions in developing rat muscle. FEBS Lett. 1984;166(1):71–75. [https://doi.org/10.1016/0014-5793\(84\)80047-2](https://doi.org/10.1016/0014-5793(84)80047-2)
30. Rubinstein NA, Lyons GE, Kelly AM. Hormonal control of myosin heavy chain genes during development of skeletal muscles. Ciba Found Symp. 1988;138:35–51. <https://doi.org/10.1002/9780470513675.ch4>
31. Chen YD, Hoch FL. Mitochondrial inner membrane in hypothyroidism. Arch Biochem Biophys. 1976;172(2):741–744. [https://doi.org/10.1016/0003-9861\(76\)90132-6](https://doi.org/10.1016/0003-9861(76)90132-6)
32. Paradies G, Ruggiero FM, D'Ino P, et al. Decreased cytochrome oxidase activity and changes in phospholipids in heart mitochondria from hypothyroid rats. Arch Biochem Biophys. 1993;307(1):91–95. <https://doi.org/10.1006/abbi.1993.1565>
33. Venditti P, De Rosa R, Di Meo S. Effect of thyroid state on susceptibility to oxidants and swelling of mitochondria from rat tissues. Free Radic Biol Med. 2003;35(5):485–494. [https://doi.org/10.1016/s0891-5849\(03\)00331-9](https://doi.org/10.1016/s0891-5849(03)00331-9)
34. Cavallo A, Taurino F, Damiano F, Siculella L, et al. Acute administration of 3,5-diiodo-L-thyronine to hypothyroid rats stimulates bioenergetic parameters in liver mitochondria. J Bioenerg Biomembr. 2016;48(5):521–529. <https://doi.org/10.1007/s10863-016-9686-4>
35. Delitala AP, Fanciulli G, Maioli M, Delitala G. Subclinical hypothyroidism, lipid metabolism and cardiovascular disease. Eur J Intern Med. 2017;38:17–24. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2016.12.015>
36. Marrakchi S, Kanoun F, Idress S, et al. Arrhythmia and thyroid dysfunction. Herz. 2015;40(Suppl 2):101–109. <https://doi.org/10.1007/s00059-014-4123-0>

Авторы заявляют об отсутствии каких-либо конфликтов интересов при планировании, выполнении, финансировании и использовании результатов настоящего исследования

The authors declare that they have no conflicts of interest in the planning, implementation, financing and use of the results of this study

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Чаулин Алексей Михайлович, аспирант кафедры гистологии и эмбриологии Самарского государственного медицинского университета; врач Самарского областного клинического кардиологического диспансера имени В.П. Полякова, Самара, Россия; e-mail: alekseymichailovich22976@gmail.com

Aleksey M. Chaulin, Aspirant of the Department of Histology and Embryology of the Samara State Medical University, Physician of the Samara Regional Clinical Cardiological Dispensary, Samara, Russia; e-mail: alekseymichailovich22976@gmail.com

Григорьева Юлия Владимировна, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры гистологии и эмбриологии, Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия; **e-mail: histology@bk.ru**

Суворова Галина Николаевна, доктор биологических наук, профессор, заведующая кафедрой гистологии и эмбриологии, Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия; **e-mail: gsumed@yandex.ru**

Дупляков Дмитрий Викторович, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой пропедевтической терапии с курсом кардиологии Самарского государственного медицинского университета, заместитель главного врача Самарского областного клинического кардиологического диспансера, Самара, Россия; **e-mail: duplyakov@yahoo.com**

Бормотов Александр Васильевич, врач-патологоанатом, Тольяттинская городская клиническая больница № 5, Тольятти, Россия; **e-mail: histology@bk.ru**

Ваньков Владимир Александрович, доцент, кандидат медицинских наук, доцент кафедры анатомии человека, Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия; **e-mail: vva_samara@mail.ru**

Бовтунова Светлана Сергеевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры гистологии и эмбриологии, Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия; **e-mail: s.s.bovtunova@samsmu.ru**

Yuliya V. Grigorieva, Doctor of Medical Sciences, Docent, Associate Professor of the Department of Histology and Embryology of the Samara State Medical University, Samara, Russia; **e-mail: histology@bk.ru**

Galina N. Suvorova, Doctor of Biological Sciences, Professor, Head of the of the Department of Histology and Embryology of the Samara State Medical University, Samara, Russia; **e-mail: gsumed@yandex.ru**

Dmitry V. Duplyakov, Doctor of Medical Sciences, Docent, Head of the Department of Propaedeutic Therapy with a Course of Cardiology of the Samara State Medical University, Deputy Chief of the Samara Regional Clinical Cardiological Dispensary, Samara, Russia; **e-mail: duplyakov@yahoo.com**

Aleksandr V. Bormotov, Pathologist, Pathology Department of the Togliatti City Clinical Hospital No 5, Togliatti, Russia; **e-mail: histology@bk.ru**

Vladimir A. Van'kov, Docent, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Human Anatomy of the Samara State Medical University, Samara, Russia; **e-mail: vva_samara@mail.ru**

Svetlana S. Bovtunova, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Histology and Embryology of the Samara State Medical University, Samara, Russia; **e-mail: s.s.bovtunova@samsmu.ru**