

Д.Г. Марченко  
І.В. Твердохліб

Дніпровський державний  
медичний університет  
Дніпро, Україна

Надійшла: 15.02.2024  
Прийнята: 20.03.2024

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2024.1.56-61>

УДК 611.12:611.018:611.013:576.311.348.3

## ВНУТРІШНЬОКЛІТИННІ ПЕРЕБУДОВИ СКОРОТЛИВОГО АПАРАТУ МІОКАРДА ШЛУНОЧКІВ ЩУРІВ НА ЕТАПАХ ПРЕНАТАЛЬНОГО ОНТОГЕНЕЗУ ПІСЛЯ ДІЇ АЛКОГОЛЮ

Marchenko D.G. , Tverdokhlib I.V.  ✉ Intracellular rearrangements of the rat contractile myocardial apparatus during prenatal ontogenesis after alcohol influence.

Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine.

**ABSTRACT. Background.** Information on the formation of the contractile apparatus of the heart and the distribution of myofibrils in cardiomyocytes under conditions of intrauterine intoxication with ethanol remain a subject of considerable debate. **The aim** of the study was to determine changes in the ultrastructure of the contractile apparatus of rat ventricular cardiomyocytes during prenatal development in conditions of intrauterine alcohol intoxication. **Methods.** The object of the research was the hearts of rat posterity at different times from birth to adulthood in the model of chronic alcohol intoxication of the maternal organism. Quantitative parameters of cardiomyocyte myofibrils in different zones of the ventricular myocardium were determined using transmission electron microscopy. **Results.** In newborn rats, after exposure to ethanol, the values of the parameters in the subendocardial zone were statistically significantly increased in the left ventricle by 101.0% and in the right ventricle by 42.0%, compared to the indicators of the previous day of development. Indicators in the intramural and subepicardial zones were not significantly different from the corresponding values on the 20th day of prenatal ontogenesis. The difference between the parameters of different parts of the interventricular septum was statistically significant and amounted to 45.9% in the left ventricular part and 20.2% in the right ventricular part. The values of the parameter in the intramural zone after ethanol exposure decreased by 35.5% ( $p>0.05$ ) in the left ventricle and by 36.0% ( $p<0.05$ ) in the right ventricle compared to the norm. **Conclusion.** Chronic alcohol intoxication in prenatal cardiogenesis damages the contractile apparatus of ventricular cardiomyocytes due to disorganization of the structure of sarcomeres, fragmentation and disorientation of myofibrils, significant inhibition of sarcomere genesis, and a decrease in the content of myofibrils, which is associated with destruction of mitochondria. The severity of changes in these structures depends on the zone and period of development of the embryo. The most significant changes are due to the direct toxic effect of ethanol and occur in the early stages of cardiogenesis.

**Key words:** prenatal ontogenesis, rats, alcohol intoxication, heart, ventricular myocardium, myofibrils, ultrastructure.

### Citation:

Marchenko DG, Tverdokhlib IV. [Intracellular rearrangements of the rat contractile myocardial apparatus during prenatal ontogenesis after alcohol influence]. *Morphologia*. 2024;18(1):56-61. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2024.1.56-61>

 Marchenko D.G. 0000-0001-7616-3613

 Tverdokhlib I.V. 0000-0002-8672-3773

✉ [ivt@dsma.dp.ua](mailto:ivt@dsma.dp.ua)

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

### Вступ

Скоротливий апарат кардіоміоцитів являє собою високо організовану структуру, яка включає у себе міофібрили, елементи Т- та L-систем. Саркомер поперечно-посмугованого м'яза змінюється за будовою та складом білків по всій довжині міофібрили, проте існують три головні компоненти – тонкі нитки, товсті нитки і Z-диски – кожний з яких розвивається за допомогою численних взаємодій з білками, що беруть участь у скороченні [12, 17, 18]. Міофібрилогенез – це

складний процес, який являє собою утворення і розподіл міофібрил у кардіоміоциті, формування скоротливих білків і утворення саркомерів [8, 10, 16]. Порушення на одному з цих етапів розвитку ембріонального серця під дією ушкоджувальних факторів можуть призвести до формування численних патологій серцево-судинної системи та надалі викликати летальний результат.

Хоча дослідження із запровадженням різних методичних підходів дозволили отримати дані про основні етапи розвитку скоротливого апарату

міокарда та механізми його енергозабезпечення [2-5], проте відомості про формування і розподіл міофібрил у кардіоміоцитах під впливом пошкоджуючих факторів, у тому числі за умов внутрішньоутробної інтоксикації етанолом, залишаються предметом значних суперечок [7, 11, 14]. Складнощі полягають, насамперед, в ідентифікації подій міофібрилогенезу після введення токсичних речовин експериментальним тваринам. Вирішення цього завдання, що пов'язане з дослідженням пренатального впливу етанолу на серця ембріонів, можна застосувати як базові знання для подальшого вивчення спектру захворювань серцево-судинної системи, що утворюються внаслідок тератогенної дії алкоголю.

**Метою** дослідження є визначення змін ультраструктури скоротливого апарату кардіоміоцитів шлуночків серця щурів під час пренатального розвитку за умов внутрішньоутробної алкогольної інтоксикації.

#### **Матеріали та методи**

В якості об'єкта дослідження слугували серця ембріонів і плодів білих безпородних щурів віком від 14-ї доби ембріогенезу до народження. Для відтворення умов внутрішньоутробної алкогольної інтоксикації була використана модель, що описана у публікації Becker H.C. [19]. Було проведено декілька етапів отримання щурами-саміцями етанолу у різній концентрації та у різній проміжок часу. Тривалість першого етапу становила два тижні. Протягом цього часу тварини знаходилися на звичайній дієті, але замість води отримували 5%-ний розчин етанолу. На другому етапі (також 2 тижні) 5%-ний розчин етанолу замінювався на 15%-ний розчин. Після запліднення починався третій період, у якому 15%-ний розчин етанолу замінювався на 20%-ний розчин. Даний період тривав 2 тижні після запліднення.

Самиць щурів з датованим терміном вагітності мертвили за допомогою передозування ефірного наркозу через 14, 16, 18 і 20 діб після запліднення з подальшим вилученням ембріонів і плодів для подальшого ультраструктурного аналізу. Дослідження виконувались у відповідності до принципів Хельсінкської декларації, прийнятої Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації (2000), Конвенції Ради Європи з прав людини та біомедицини (1997), відповідних положень ВООЗ, Міжнародної ради медичних наукових товариств, Міжнародного кодексу медичної етики (1983), «Загальним етичним принципам експериментів над тваринами», що затверджені I Національним конгресом з біоетики (Київ, 2001) згідно з положеннями «Європейської конвенції по захисту хребетних тварин, що використовуються в експериментах та інших навчальних цілях» [9].

Для дослідження структур скоротливого апарату кардіоміоцитів зразки міокарда правого та лівого шлуночків і міжшлуночкової перегородки

фіксували при температурі +2°C протягом 3-4 годин у 2,5%-ному розчині глютаральдегіду (виготовленому на 0,2М фосфатному буфері (pH=7,4) з наступною постфіксацією протягом 1 години у 1%-ному забуференому (pH=7,4) розчині тетроксиду осмію («SPI», США), зневодненням у спиртах зростаючої концентрації і пропіленоксиді та виготовленням епоксидних блоків з використанням композиції епон-аралдіт. Ультратонкі зрізи виготовляли на ультрамікротомі УМТП-6М («SELMI», Україна) та розмішали на мідних опорних сітках Mesh Regular Grid 200 («SPI», США). Подвійне контрастування проводили за методом Рейнольдса [15]. Дослідження проводили за допомогою трансмісійного електронного мікроскопа ПЕМ-100-01 («SELMI», Україна) при напрузі прискорення 65-90 кВ і первинних збільшеннях від 2000 до 25000 за стандартною схемою [13, 15]. Ділянки препаратів вивчалися за оригінальною модифікацією методу [6] та були фотодокументовані на монохромну плівку «Agfa» з подальшим відцифруванням сканером Canon CanoScan 9000F.

Кількісну оцінку ультраструктурних змін проводили методом підрахунку щільності упаковки міофібрил з використанням програмного пакету ImageJ 1,47v за методом Автанділова [1]. Для аналізу впливу етанолу на формоутворення скоротливого апарату вивчали морфологічні характеристики субепікардіальної (СЕП), інтрамуральної (ІМЗ) і субендокардіальної (СЕН) зон стінки лівого (ЛШ) та правого шлуночків (ПШ), а також лівої (ЛШЧ) та правої (ПШЧ) частин міжшлуночкової перегородки (МШП).

Визначення статистичної значущості відмінностей між експериментальною групою (дія етанолу) та групою інтактних тварин (нормальний розвиток) проводили з урахуванням критерію t Стьюдента. У тому випадку, якщо отримане в дослідженні емпіричне розподілення не відповідало нормальному закону, оцінку відмінностей між вибірками оцінювали за допомогою непараметричного критерію Вілкоксона для пов'язаних вибірок та Манна-Уїтні для непов'язаних вибірок або із використанням рангового критерію Ван-дер-Вардена. При проведенні біостатистичної обробки отриманих квантифікованих результатів усі необхідні розрахунки виконували в оболонці електронної таблиці Excel при використанні відповідних формул і з використанням ліцензійної програми STATISTICA (версія 6.1; серійний номер AGAR 909 E415822FA).

#### **Результати та їх обговорення**

Протягом 14-ї доби ембріонального розвитку у кардіоміоцитах в обох групах тварин спостерігалися лише невеликі осередки саркомерогенезу. Міофібрили, які утворювали невеликі хаотично розташовані пучки по 6-8 ниток за товщиною, зосереджувалися переважно на периферії кардіоміоцита. Часто зустрічались актинові та міозинові

філаменти, які не були включені до складу міофібрил. Також часто спостерігались пучки міофіламентів, прикріплених до зон злипання вставних дисків. Однак, у кардіоміоцитах експериментальних тварин, на відміну від норми, міофібрили розташовувались більш хаотично і не мали чіткого упорядкування. Траплялися міофібрили, які не мали поперечної посмугованості. У цих клітинах відзначалася порушена цілісність і відбувався лізис та стоншення окремих саркомерів (рис. 1).

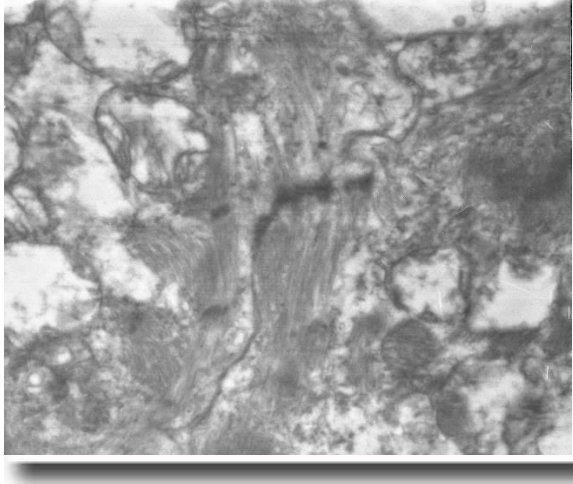


Рис. 1. Міокард щура експериментальної групи на 16-ту добу пренатального розвитку. Фрагментація міофібрил, стоншення та розрив міофібрил в області саркомерів. Електронोगрама.  $\times 8000$ .

На 14-ту добу пренатального онтогенезу при нормальному розвитку значення щільності упакування міофібрил у всіх досліджуваних зонах ЛШ та ПШ мали суттєві відмінності між собою. Величина параметра була вище у СЕН на 64,0% ( $p < 0,05$ ) у ЛШ та на 53,9% ( $p < 0,05$ ) у ПШ порівняно з ІМЗ, і на 15,5% ( $p > 0,05$ ) у ЛШ та на 13,3% ( $p > 0,05$ ) у ПШ – у порівнянні з СЕП ( $p > 0,05$ ). Рівень щільності упакування міофібрил МШП у ПШЧ достовірно перевищував значення показника у ЛШЧ на 23,8%. Після дії етанолу на 14-у добу у порівнянні з нормальним розвитком величина щільності упакування у СЕН зменшувалася на 42,9% ( $p < 0,05$ ) у ЛШ та на 41,7% ( $p < 0,05$ ) у ПШ, в ІМЗ – на 21,1% ( $p < 0,05$ ) у ЛШ та на 21,8% ( $p < 0,05$ ) у ПШ, у СЕП – на 23,3% ( $p < 0,05$ ) у ЛШ та на 23,2% ( $p < 0,05$ ) у ПШ. Після дії алкоголю значення щільності упакування у ЛШЧ були нижче на 20,5% ( $p < 0,05$ ) та у ПШЧ – на 25,1% ( $p < 0,05$ ) у порівнянні з нормою.

На 15-ту добу нормального розвитку щільність упакування міофібрил шлуночкових кардіоміоцитів у складі СЕП та ІМЗ міокарда суттєво не змінювалася у порівнянні з 14-ю добою, у той час як значення параметра у СЕН статистично вагомо підвищувалися на 64,1% у ЛШ та на 66,1% у ПШ. Значення параметра у кардіоміоцитах МШП не

мали суттєвої різниці відносно попереднього досліджуваного терміну розвитку в обох частинах перегородки. Отже, у даний період скоротливі клітини СЕН обох шлуночків не лише зберігали найвищу щільність упакування міофібрил, але й відрізнялися найбільшими темпами її зростання у порівнянні з іншими зонами шлуночкового міокарда. Після дії алкоголю величина щільності упакування міофібрил у СЕП та в ІМЗ у порівнянні з попередньою добою розвитку суттєво не відрізнялася, при цьому значення параметра у СЕН у даний період розвитку статистично вагомо підвищувалися на 67,1% у ЛШ та на 68,8% у ПШ. Різниця між значеннями МШП на 15-у добу, у порівнянні з 14-ю добою, становила 59,4% ( $p < 0,05$ ) у ЛШ та 57,1% ( $p < 0,05$ ) у ПШ. Значне зростання рівня параметра у субендокардіальній зоні на 15-у добу пренатального онтогенезу свідчить про більш інтенсивний розвиток скоротливого апарату на ранніх етапах саме цієї частини шлуночка. При цьому значення щільності упакування в інших зонах шлуночкового міокарда залишалися сталими протягом цього періоду. Після дії етанолу значення показника в усіх зонах суттєво відрізнялися від значень, які характерні для нормального розвитку. Зокрема, значення параметра статистично вагомо були нижче, ніж при нормальному розвитку: у СЕН – на 40,1% у ЛШ та 40,7% у ПШ, в ІМЗ – на 20,3% у ЛШ та на 21,5% у ПШ, у СЕП – на 20,0% у ЛШ та на 20,7% у ПШ. Різниця між величинами МШП на 15-у добу у порівнянні з нормою становила 20,0% ( $p < 0,05$ ) у ЛШЧ та 25,5% ( $p < 0,05$ ) у ПШЧ.

Для змін в ультраструктурі міокарда експериментальних тварин, як і на 14-ту добу розвитку, було характерним хаотичне, невпорядковане розташування міофібрил. Відбувався лізис деяких актинових та міозинових філаментів, при цьому спостерігалось стоншення деяких саркомерів. Зустрічались поодинокі міофібрили зі зміненою Z-лінією, вона ставала менш вираженою, а у деяких випадках зовсім зникла. А- та І-диски були слабо виражені (рис. 2), що не було характерним для нормального розвитку.

При нормальному розвитку на 16-ту добу пренатального онтогенезу щурів величина щільності упакування міофібрил достовірно зросла у СЕП у ЛШ на 65,0% та у ПШ – на 42,0% у порівнянні з 15-ю добою. Значення параметра у СЕН достовірно не відрізнялися. Щільність упакування міофібрил МШП не мала суттєвої різниці відносно попередньої доби розвитку у ЛШЧ та у ПШЧ. Протягом 16-ї доби значення параметра у кардіоміоцитах після дії алкоголю статистично вагомо відрізнялися від величини показника попередньої доби розвитку. Величина щільності упакування підвищувалася у СЕП на 61,2% у ЛШ та на 44,9% у ПШ, в ІМЗ – на 92,5% у ЛШ та на 74,0% у ПШ, у СЕН – на 20,0% у ПШ, у МЖП –

на 38,5% у ЛШЧ. Після дії алкоголю на шлуночковий міокард згурів щільність упакування міофібрил у порівнянні з нормою статистично вагомо зменшувалася у СЕН на 40,6% у ЛШ та на 40,8% у ПШ, в ІМЗ – на 22,8% у ЛШ та на 21,7% у ПШ, у СЕП – на 25,3% у ЛШ та на 20,0% у ПШ, у той час як значення параметра у МШП статистично вагомо зменшувалися на 24,0% у ЛШЧ та на 22,4% у ПШЧ.

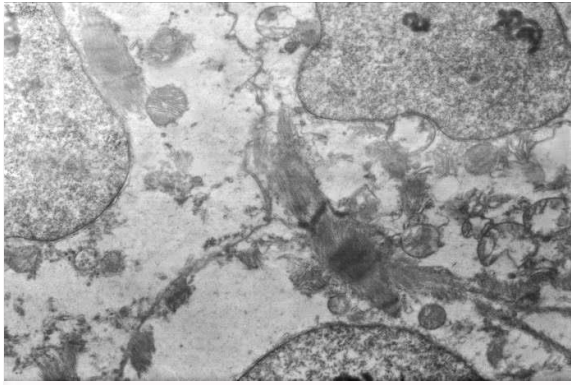


Рис. 2. Міокард щурів експериментальної групи на 16-ту добу пренатального розвитку. Фрагментація міофібрил, стоншення саркомерів, лізис актинових та міозинових філаментів. Електроннограма.  $\times 6000$ .

Протягом 18-20-ї доби ембріогенезу у кардіоміоцитах експериментальних тварин міофібрили виявлялися протягом усєї цитоплазми, однак розподіл міофібрил по кардіоміоциту був нерівномірний, зустрічалися ділянки, у яких були відсутні впорядковані актинові та міозинові міофіламенти, спостерігалася часткова фрагментація міофібрил з фрагментацією Z-дисків (рис. 3, 4).

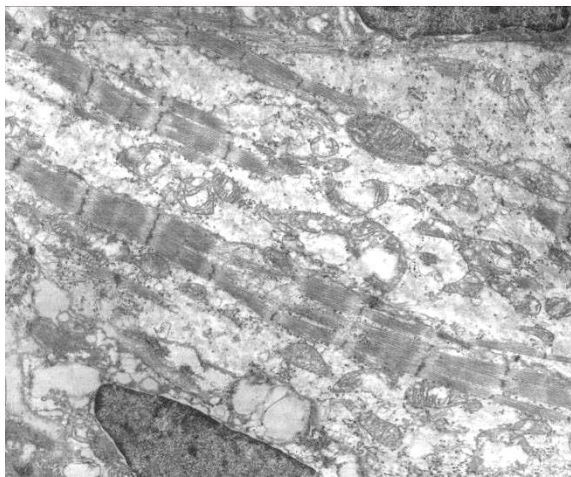


Рис. 3. Міокард щура експериментальної групи на 18-ту добу пренатального розвитку. Різна товщина міофібрил з частковою їх фрагментацією. Електроннограма.  $\times 5000$ .

Було чітко видно різну товщину міофібрил. Зокрема, міофібрили, які мали товщину вдвічі більшу від норми, межували з міофібрилами, товщина яких була в 2-3 рази менша за нормальні структури.

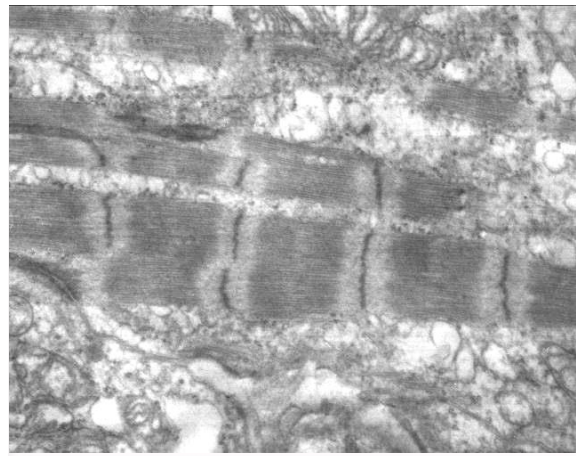


Рис. 4. Міокард щура експериментальної групи на 20-ту добу пренатального розвитку. Фрагментація Z-дисків. Електроннограма.  $\times 10000$ .

Інші органели кардіоміоцитів також зазнавали суттєвих змін при дії етанолу. Мітохондрії мали різний розмір. На електроннограмі траплялися гігантські і дрібні мітохондрії. Проте більшість мітохондрій все ще зберігали свою нормальну будову (рис. 5).

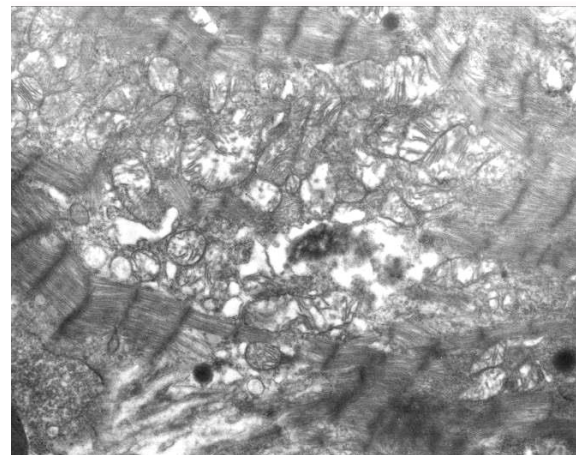


Рис. 5. Міокард щура експериментальної групи на 20-ту добу пренатального розвитку. Гетероморфність мітохондрій.

Після дії етанолу на 18-ту добу пренатального онтогенезу величина щільності упакування в ІМЗ була статистично вагомо підвищена у ЛШ на 27,5% та у ПШ – на 23,3%, порівняно зі значеннями на 16-ту добу пренатального онтогенезу. Значення у субендокардіальній та субепікардіальній зонах достовірно не відрізнялися за відповідні значення на 16-ту добу пренатального онтогенезу.

Різниця між величинами різних частин МШП також була статистично вірогідною і становила у ЛШЧ 102%, а у ПШЧ 131%. Значення у порівнянні з нормою у СЕН зменшувалося на 40,9% у ЛШ та на 39,0% у ПШ, в ІМЗ – на 31,7% у ЛШ та на 20,7% у ПШ, у СЕП – на 32,1% у ЛШ та на 20,9% у ПШ, у ЛШЧ на 25,0% та у ПШЧ – на 21,0%.

Протягом 20-ї доби значення параметра у кардіоміоцитах після дії алкоголю статистично вагомо не відрізнялися від величин 18-ї доби розвитку, проте суттєво змінювалися у порівнянні з нормою. Так, показники достовірно зменшувалися: у СЕН на 41,0% у ЛШ та на 40,0% у ПШ, в ІМЗ – на 31,3% у ЛШ та на 21,1% у ПШ, у СЕП – на 32,5% у ЛШ та на 22,6% у ПШ, у той час як значення параметра у МШП статистично вагомо зменшувалися на 28,9% у ЛШЧ та на 20,8% у ПШЧ.

У новонароджених щурів після дії етанолу величини у субендокардіальній зоні були статистично вагомо підвищені у лівому шлуночку на 101,0% та у правому шлуночку на 42,0%, порівняно з показниками попередньої доби розвитку. Показники в інтрамуральній та субепікардіальній зонах достовірно не відрізнялися за відповідні значення на 20-у добу пренатального онтогенезу. Різниця між величинами параметра різних частин міжшлуночкової перегородки була статистично вірогідною і становила 45,9% у лівошлуночкової частині та 20,2% у правошлуночкової частині. Значення параметра в інтрамуральній зоні після дії етанолу у порівнянні з нормою зменшувалися на 35,5% ( $p > 0,05$ ) у лівому шлуночку та на 36,0% ( $p < 0,05$ ) у правому шлуночку.

Отже, отримані в нашому дослідженні дані про характер дезорганізації міофібрил після внутрішньоутробного впливу алкоголю узгоджуються з сучасними уявленнями про токсичну дію даного чинника на структуру та функцію кардіоміоцитів [7, 11], а кількісна характеристика змін суттєво уточнює характер патологічних перебудов скро-

ротливого апарату міокарда під час його формування на етапах пренатального розвитку [12]. На особливу увагу звертає той факт, що динаміка пригнічення саркомерогенезу та загального зниження вмісту міофібрил щільно пов'язана з деструкцією мітохондрій, як це було доведено результатами досліджень на моделях гіпоксичних станів та за умов інших токсичних впливів [2, 3, 10]. Отримані в нашій роботі результати підтверджують та деталізують загальну модель саркомерогенезу [8], зокрема з точки зору провідних ультраструктурних та молекулярно-біологічних субстратів, які найбільшою мірою чутливі до токсичної дії алкоголю в пренатальному періоді.

#### **Підсумок**

Хронічна алкогольна інтоксикація під час пренатального кардіогенезу ушкоджує скоротливий апарат кардіоміоцитів шлуночків за рахунок дезорганізації структури саркомерів, фрагментації та дезорієнтації міофібрил, значного пригнічення саркомерогенезу, зниження вмісту міофібрил, що асоційовано з деструкцією мітохондрій. Виразність змін у даних структурах залежить від зони та терміну розвитку ембріона. Найбільш істотні зміни обумовлені прямою токсичною дією етанолу і відбуваються на ранніх термінах кардіогенезу.

**Перспективи подальших розробок** пов'язані з вивченням наслідків пренатальної алкоголізації на структуру скоротливого апарату кардіоміоцитів щурів після народження.

#### **Інформація про конфлікт інтересів**

Потенційних або явних конфліктів інтересів, що пов'язані з цим рукописом, на момент публікації не існує та не передбачається.

#### **Джерела фінансування**

Роботу проведено в рамках науково-дослідної теми «Гістогенез компонентів серцево-судинної системи людини та лабораторних тварин в нормі та за умов експерименту» (номер державної реєстрації 0118U004730).

### **Літературні джерела**

#### **References**

1. Avtandilov GG. Meditsinskaya morfometriya: rukovodstvo [Medical morphometry: guideline]. Moscow: Meditsina; 1990. 384 p. Russian.
2. Ivanchenko MV, Tverdokhle IV. Vliyaniye vnutriutrobnoy gipoksii na geterogenitet mitokhondriy i puti yego realizatsii pri al'teratsii zheludochkovogo miokarda krysa [The influence of intrauterine hypoxia on the heterogeneity of mitochondria and the ways of its implementation during alteration of the ventricular myocardium of rats]. Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta. 2014;4(52):101-106. Russian.
3. Ivanchenko MV, Tverdokhle IV. Formuvannya mitokhondrial'noho aparata skorotlyvykh

- kardiomiotsytiv v normi ta za umov hipoksychnoho ushkodzhennya kardiohenezu [Formation of the mitochondrial apparatus of contractile cardiomyocytes in normal conditions and under conditions of hypoxic damage to cardiogenesis]. Morphologia. 2013;7(1):5-20. Ukrainian.

4. Mashtalir MA, Tverdokhle IV. Gistokhimicheskiye, lektinogistokhimicheskiye i immunogistokhimicheskiye metody v embriologicheskoy issledovanii serdtsa [Histochemical, lectinohistochemical and immunohistochemical methods in the embryological study of the heart]. Morphologia. 2010;4(2):39-44. Russian.

5. Tverdokhleb IV, Shponka IS. Stereologicheskiye i lektinogistokhimicheskiye kharakteristiki morfogeneticheskikh mekhanizmov v serdtse mlekopitayushchikh [Stereological and lectinohistochemical characteristics of morphogenetic mechanisms in the mammalian heart]. *Ukrainskiy morfologichnyi almanach*. 1998;3:131-132. Russian.
6. Tverdokhlib IV, Petruk NS, Ivanchenko MV, Silkina JuV, Khripkov IS, Pertseva NO, Shevchenko KM, Goodlett TO, Malkov II, Berehovenko IM, Zinenko DYU, Galaida NO, Varin VV, inventors; State Institution «Dnipropetrovsk medical academy of the Health Ministry of Ukraine». Method of determining the coordinates of ultrastructures in transmission electron microscopy of biological objects. Ukrainian patent UA 83611. 2013 Sep 25. Int. Cl. G01N 1/28. Ukrainian.
7. Conen D. Alcohol consumption and incident cardiovascular disease: not just one unifying hypothesis. *Eur. Heart J*. 2015;36(15):897–8.
8. Drew NK, Grosberg A. Methods of myofibrillogenesis modeling. *Methods Mol. Biol*. 2015;1299:75–91.
9. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. Strasbourg: Council of Europe. 18 Mar 1986. 53 p.
10. Fenix AM, Neining AC, Taneja N, Hyde K, Visetsouk MR, Garde RJ, Liu B, Nixon BR, Manalo AE, Becker JR. Muscle-specific stress fibers give rise to sarcomeres in cardiomyocytes. *Elife*. 2018 Dec 12;7. Epub 2018 Dec 12.
11. Gardner JD, Mouton AJ. Alcohol effects on cardiac function. *Compr. Physiol*. 2015;5(2):791-802.
12. Geach TJ, Hirst EM, Zimmerman LB. Contractile activity is required for Z-disc sarcomere maturation in vivo. *Genesis*. 2015;53(5):299-307.
13. Hayat MA. Principles and techniques of electron microscopy: Biological applications [4th ed.]. Cambridge : Cambridge University Press; 2000. 543 p.
14. Kamran K, Khan MY, Minhas LA. Atrial and ventricular septal changes in ethanol vapour exposed chick embryos. *J. Pak. Med. Assoc*. 2015;65(3):296–9.
15. Kuo J. Electron microscopy: methods and protocols. Totowa, New Jersey : Humana Press Inc; 2007. 608 p.
16. Sanger JW, Wang J, Fan Y, White J, Mi-Mi L, Dube DK, Sanger JM, Pruyne D. Assembly and Maintenance of Myofibrils in Striated Muscle. *Handb Exp Pharmacol*. 2017;235:39-75.
17. Wang J, Fan Y, Sanger JM, Sanger JW. Non-muscle myosin II in cardiac and skeletal muscle cells. *Cytoskeleton (Hoboken)*. 2018;75(8):339-51.
18. Zile MR, Baicu CF, Ikonomidis JS. Myocardial stiffness in patients with heart failure and a preserved ejection fraction: contributions of collagen and titin. *Circulation*. 2015;131(4):1247-59.
19. Becker HC. Animal models of excessive alcohol consumption in rodents. *Curr Top Behav Neurosci*. 2013;13:355–377.

**Марченко Д.Г., Твердохліб І.В. Внутрішньоклітинні перебудови скоротливого апарату міокарда шлуночків щурів на етапах пренатального онтогенезу після дії алкоголю.**

**РЕФЕРАТ. Обґрунтування.** Відомості про формування скоротливого апарату серця і розподіл міофібрил у кардіоміоцитах за умов внутрішньоутробної інтоксикації етанолом залишаються предметом значних суперечок. **Метою** дослідження було визначення змін ультраструктури скоротливого апарату кардіоміоцитів шлуночків серця щурів під час пренатального розвитку за умов внутрішньоутробної алкогольної інтоксикації. **Методи.** Об'єктом дослідження слугували серця потомства щурів у різні терміни від народження до зрілого віку в моделі хронічної алкогольної інтоксикації материнського організму. За допомогою трансмісійної електронної мікроскопії визначені кількісні параметри міофібрил кардіоміоцитів різних зон міокарда шлуночків. **Результати.** У новонароджених щурів після дії етанолу величини у субендокардальній зоні були статистично вагомо підвищені у лівому шлуночку на 101,0% та у правому шлуночку на 42,0%, порівняно з показниками попередньої доби розвитку. Показники в інтрамуральній та субепікардальній зонах достовірно не відрізнялися за відповідні значення на 20-у добу пренатального онтогенезу. Різниця між величинами параметра різних частин міжшлуночкової перегородки була статистично вірогідною і становила 45,9% у лівошлуночкової частині та 20,2% у правошлуночкової частині. Значення параметра в інтрамуральній зоні після дії етанолу у порівнянні з нормою зменшувалися на 35,5% ( $p > 0,05$ ) у лівому шлуночку та на 36,0% ( $p < 0,05$ ) у правому шлуночку. **Підсумок.** Хронічна алкогольна інтоксикація під час пренатального кардіогенезу ушкоджує скоротливий апарат кардіоміоцитів шлуночків за рахунок дезорганізації структури саркомерів, фрагментації та дезорієнтації міофібрил, значного пригнічення саркомерогенезу, зниження вмісту міофібрил, що асоційовано з деструкцією мітохондрій. Виразність змін у даних структурах залежить від зони та терміну розвитку ембріона. Найбільш істотні зміни обумовлені прямою токсичною дією етанолу і відбуваються на ранніх термінах кардіогенезу.

**Ключові слова:** пренатальний онтогенез, щури, алкогольна інтоксикація, серце, міокард шлуночків, міофібрили, ультраструктура.