

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДНІПРОВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДНІПРОВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

КОБЕЗА ПАВЛО АНАТОЛІЙОВИЧ

УДК 611.11:611.018:611.013

ДИСЕРТАЦІЯ
МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ФОРМУВАННЯ І
РОЗВИТКУ СКРОТЛИВОГО АПАРАТУ МІОКАРДА ЩУРІВ ЗА
УМОВ ДІЇ ПРЕНАТАЛЬНОЇ ГІПОКСІЇ

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії

галузь знань 09 – «Біологія»

спеціальність 091 – «Біологія»

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ Павло КОБЕЗА

Науковий керівник – Твердохліб Ігор Володимирович, доктор медичних наук,
професор

Дніпро – 2026

АНОТАЦІЯ

Кобеза П. А. Морфологічна характеристика формування і розвитку скоротливого апарату міокарда щурів за умов дії пренатальної гіпоксії. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 09 «Біологія» за спеціальністю 091 «Біологія». – Дніпровський державний медичний університет, Дніпро, 2026.

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення актуального наукового завдання щодо визначення ультраструктурних змін скоротливого апарату типових кардіоміоцитів у різних локалізаціях міокарда щурів внаслідок дії гострої та хронічної пренатальної гіпоксії.

Дисертаційне дослідження проведено відповідно до плану наукових досліджень Дніпровського державного медичного університету і є фрагментом науково-дослідної роботи «Гістогенез компонентів серцево-судинної системи людини та лабораторних тварин в нормі та за умов експерименту» (номер державної реєстрації 0118U004730).

У дослідженні вивчали серця білих безпородних щурів у різні терміни пренатального та постнатального онтогенезу. Для відтворення умов гострої пренатальної гіпоксії здійснювали її моделювання шляхом одноразового внутрішньоочеревинного введення 2 %-го водного розчину нітриту натрію у розрахунку 90 мг/кг вагітним самкам на 13-ту добу гестації, що відповідало тяжкому ступеню гіпоксії за змішаним типом. Контрольну групу тварин у моделі пренатальної гострої гіпоксії складали ембріони, плоди і потомство обох статей від щурів-самиць, яким на 13-ту добу вагітності внутрішньоочеревинно вводили 1 мл 0.9 %-го фізіологічного розчину натрію хлориду. Моделювання хронічної пренатальної гіпоксії проводили шляхом внутрішньоочеревинного введення 1 %-го водного розчину нітриту натрію у розрахунку 50 мг/кг вагітним самкам щоденно з 10-ї по 20-ту добу гестації, що відповідало середньому ступеню гіпоксії за змішаним типом. Контрольну

групу тварин у моделі пренатальної хронічної гіпоксії складали ембріони, плоди і потомство обох статей від щурів-самиць, яким щоденно з 10-ї по 20-ту добу вагітності внутрішньоочеревинно вводили 1 мл 0.9 %-го фізіологічного розчину натрію хлориду.

Щурів-самиць із датованою вагітністю мертвили за допомогою введення летальної дози пентобарбіталу натрію та вилучали ембріонів і плодів для подальшого ультраструктурного аналізу на 15-ту, 16-ту, 17-ту, 18-ту та 20-ту добу після запліднення. Серця потомства тварин всіх груп досліджували у п'яти вікових термінах: новонароджені, через 7, 14, 30 і 120 діб після народження. На кожний віковий термін для всіх груп тварин відбирали по 5-6 особин обох статей з різних пометів.

Дослідження і морфометрію типових кардіоміоцитів проводили за допомогою трансмісійної електронної мікроскопії по 12 локалізаціях: праве і ліве передсердя, праве і ліве вушка серця, субепікардіальна, інтрамуральна, субендокардіальна зони лівого і правого шлуночків, лівошлуночкова та правошлуночкова частини міжшлуночкової перегородки. Для кількісної оцінки скоротливого апарату на електронограмах визначали щільність упакування міофібрил, ступінь їх орієнтації та абсолютну питому площу поверхні міофібрил.

Результати ультраструктурного аналізу показали, що гостра гіпоксія тяжкого ступеня з одноразовим застосуванням на 13-ту добу пренатального розвитку щурів упродовж наступних двох діб ембріогенезу викликала фрагментацію, лізис і просторову дезорієнтацію примітивних міофібрил, ушкоджувала ультраструктуру телофрагм і вставних дисків та блокувала залучення новоутворених міофіламентів до складу саркомерів у саркоплазмі типових кардіоміоцитів. Альтеративний вплив гострої гіпоксії включав деструкцію більшості мітохондрій і реалізувався рівномірно в усіх зонах міокарда шлуночків і передсердь до 16-ї доби ембріогенезу. У термін від 17-ї до 20-ї доби пренатального розвитку здійснювалось активне накопичення тонких і, меншою мірою, товстих міофіламентів, проте ефективність

саркомерогенезу значно поступалась контрольному рівню. Пригнічення формування і потовщення міофібрил після дії гострої гіпоксії асоційовано з утворенням спрощеної або дефектної структури вставних дисків. На 20-ту добу пренатального онтогенезу ступінь гальмування розвитку скоротливого апарату типових кардіоміоцитів був більш виразним у лівому шлуночку, ніж у правому, і в межах стінки обох шлуночків зменшувався в напрямку: субепікардіальна – інтрамуральна – субендокардіальна зони. У міокарді передсердь уповільнення онтогенетичного зростання міофібрилярної маси та обмеження просторового упорядкування міофібрил були виражені меншою мірою у порівнянні зі шлуночками, проте зберігались до кінця пренатального розвитку, зменшуючись у послідовності: праве вушко серця – праве передсердя – ліве передсердя – ліве вушко серця.

Після народження щурів, які зазнали дії гострої гіпоксії на 13-ту добу ембріогенезу, в усіх зонах міокарда правого шлуночка і правошлуночкової частини міжшлуночкової перегородки відбувалось блокування саркомерогенезу в типових кардіоміоцитах, а також деструкція міофібрил, вставних дисків і мітохондрій упродовж двох тижнів постнатального розвитку. У лівому шлуночку в цей період деструктивні зміни скоротливого апарату не виявлялись, проте в типових кардіоміоцитів ступінь зрілості саркомерів, щільність упакування міофібрил і ступінь їх орієнтації значно поступались контрольному рівню. Починаючи від 30-ї доби після народження в обох шлуночках були відсутні ознаки фрагментації міофібрил, проте в усіх зонах правого шлуночка і правошлуночкової частини міжшлуночкової перегородки спостерігалось значне гальмування міофібрилогенезу, яке зберігалось в міокарді зрілого потомства. У всіх зонах лівого шлуночка у цей період відбувались інтенсивне накопичення міофібрил, відновлення їх структури і просторової організації до нормального рівня. У міокарді передсердь помірні ушкодження вставних дисків і мітохондрій, пригнічення саркомерогенезу та обмеження просторового упорядкування міофібрил внаслідок пренатальної дії гострої гіпоксії зберігались до 14-ї доби

постнатального розвитку. У зрілого потомства типові кардіоміоцити правого передсердя і правого вушка серця містили варіативні за будовою незрілі міофібрили.

Хронічна пренатальна гіпоксія середнього ступеня у термін до 16-ї доби ембріогенезу призводила до помірного пригнічення саркомерогенезу та дезорієнтації міофібрил на тлі кристалізації і набряку мітохондрій типових кардіоміоцитів переважно в субендокардіальних зонах обох шлуночків і міжшлуночкової перегородці. Починаючи від 17-ї доби пренатального онтогенезу дія хронічної гіпоксії супроводжувалась різким накопиченням деструктивних змін скоротливого апарату – фрагментацією новоутворених міофібрил, дисоціацією саркомерів, розщепленням телофрагм і вставних дисків. Наприкінці пренатального онтогенезу найвиразніша руйнівна дія хронічної гіпоксії і її гільмівний ефект щодо розвитку скоротливого апарату спостерігались в інтрамуральній і субепікардіальній зонах обох шлуночків. У міокарді передсердь хронічна гіпоксія не призводила до руйнування міофібрил і суттєво не впливала на онтогенетичну динаміку їх накопичення до 17-ї доби ембріогенезу. Упродовж подальшого пренатального розвитку відбувалось істотне пригнічення саркомерогенезу та обмеження упорядкування міофібрил у саркоплазмі типових кардіоміоцитів передсердь, що супроводжувалось формуванням дефектних вставних дисків і просторовою дезінтеграцією міофібрил з мітохондріями.

Упродовж першого тижня після народження щурів, що зазнали дії хронічної пренатальної гіпоксії, в міокарді всіх зон правого шлуночка і правошлуночкової частини міжшлуночкової перегородки відбувались різкі ушкодження скоротливого апарату типових кардіоміоцитів за рахунок дезорганізації структури саркомерів, дисоціації міофіламентів, деформації вставних дисків, фрагментації та дезорієнтації міофібрил. У саркоплазмі кардіоміоцитів лівого шлуночка деструкція міофібрил спостерігалась у значно меншому ступені, проте в обох шлуночках відбувались пригнічення синтезу міофіламентів та їх утруднене збирання у саркомери на тлі структурних

дефектів мітохондрій і саркоплазматичного ретикулуму. При цьому в міокарді обох шлуночків поряд з ушкодженими клітинами виявлялись типові кардіоміоцити, які не містили суттєвих морфологічних ознак деструкції або гальмування міофібрилогенезу. Починаючи від 14-ї доби постнатального розвитку вміст неушкоджених кардіоміоцити у міокарді шлуночків поступово зростає, що частково або повністю компенсувало пригнічення міофібрилогенезу. Значні стійкі ушкодження скоротливого апарату в міокарді зрілого потомства щурів після дії пренатальної хронічної гіпоксії виявлялись у субендокардіальній і інтрамуральній зонах правого шлуночка, а також у правошлуночкової частині міжшлуночкової перегородки у вигляді зменшеної порівняно з контролем кількості та щільності міофібрил, порушення їх просторової взаємодії між собою та орієнтації в саркоплазмі, примітивізації будови вставних дисків. В усіх досліджуваних локалізаціях міокарда передсердь пренатальна хронічна гіпоксія викликала рівномірне гальмування міофібрилогенезу протягом першого місяця після народження без деградації скоротливих ультраструктур саркоплазми типових кардіоміоцитів. У зрілого потомства просторова дезорієнтація міофібрил і помірний дефіцит міофібрилярної маси зберігались у кардіоміоцитах лівого передсердя і лівого вушка серця.

Ключові слова: онтогенез, щури, пренатальна гіпоксія, серце, міокард, кардіогенез, міофібрили, саркомери, ультраструктура.

ANNOTATION

Kobeza P. A. Morphofunctional characteristics of the formation and development of the contractile apparatus of the rat myocardium under the influence of prenatal hypoxia. – Qualification scientific work in the form of a manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in the field of knowledge 09 “Biology” in the specialty 091 “Biology”. – Dnipro State Medical University, Dnipro, 2026.

The dissertation provides a theoretical generalization and a new solution to

the current scientific problem of determining the ultrastructural changes of the contractile apparatus of typical cardiomyocytes in different localizations of the rat myocardium as a result of the action of acute and chronic prenatal hypoxia.

The dissertation research was carried out in accordance with the scientific research plan of the Dnipro State Medical University and is a fragment of the scientific research work “Histogenesis of components of the cardiovascular system of humans and laboratory animals in normal and experimental conditions” (state registration number 0118U004730).

The work studied the hearts of white outbred rats at different stages of prenatal and postnatal ontogenesis. To reproduce the conditions of acute prenatal hypoxia, it was simulated by a single intraperitoneal injection of a 2% aqueous solution of sodium nitrite at a rate of 90 mg/kg to pregnant females on the 13th day of gestation, which corresponded to a severe degree of mixed-type hypoxia. The control group of animals in the prenatal acute hypoxia model consisted of embryos, fetuses and offspring of both sexes from female rats, which were intraperitoneally injected with 1 ml of 0.9% saline solution of sodium chloride on the 13th day of pregnancy. Modeling of chronic prenatal hypoxia was carried out by intraperitoneal injection of 1% aqueous solution of sodium nitrite at a rate of 50 mg/kg to pregnant females daily from the 10th to the 20th day of gestation, which corresponded to the average degree of hypoxia according to the mixed type. The control group of animals in the prenatal chronic hypoxia model consisted of embryos, fetuses and offspring of both sexes from female rats, which were intraperitoneally injected with 1 ml of 0.9% saline solution of sodium chloride daily from the 10th to the 20th day of pregnancy.

Female rats with dated pregnancies were killed by administering a lethal dose of sodium pentobarbital and embryos and fetuses were removed for further ultrastructural analysis on days 15, 16, 17, 18 and 20 after fertilization. The hearts of animals offspring of all groups were examined at five age periods: newborns, 7, 14, 30 and 120 days after birth. At each age period for all groups of animals, 5-6 individuals of both sexes from different litters were selected.

The study and morphometry of typical cardiomyocytes were performed using

transmission electron microscopy in 12 locations: right and left atrium, right and left auricles, subepicardial, intramural, subendocardial zones of the left and right ventricles, left ventricular and right ventricular parts of the interventricular septum. To quantitatively assess the contractile apparatus, the density of myofibril packing, the degree of their orientation, and the absolute specific surface area of myofibrils were determined on electron micrographs.

The results of ultrastructural analysis showed that acute severe hypoxia with a single application on the 13th day of prenatal development of rats during the next two days of embryogenesis caused fragmentation, lysis and spatial disorientation of primitive myofibrils, damaged the ultrastructure of telophragms and intercalated discs and blocked the involvement of newly formed myofilaments in the composition of sarcomeres in the sarcoplasm of typical cardiomyocytes. The alterative effect of acute hypoxia included the destruction of most mitochondria and was implemented evenly in all zones of the ventricular and atrial myocardium by the 16th day of embryogenesis. In the period from the 17th to the 20th day of prenatal development, there was an active accumulation of thin and, to a lesser extent, thick myofilaments, however, the efficiency of sarcomerogenesis was significantly inferior to the control level. Inhibition of myofibril formation and thickening after acute hypoxia is associated with the formation of a simplified or defective structure of intercalated discs. On the 20th day of prenatal ontogenesis, the degree of inhibition of the development of the contractile apparatus of typical cardiomyocytes was more pronounced in the left ventricle than in the right, and within the walls of both ventricles decreased in the direction: subepicardial - intramural - subendocardial zone. In the atrial myocardium, the slowdown in the ontogenetic growth of the myofibril mass and the restriction of the spatial arrangement of myofibrils were less pronounced compared to the ventricles, but persisted until the end of prenatal development, decreasing in the sequence: right auricle – right atrium – left atrium – left auricle.

After the birth of rats exposed to acute hypoxia on the 13th day of embryogenesis, in all areas of the myocardium of the right ventricle and the right

ventricular part of the interventricular septum, there was a blockage of sarcomerogenesis in typical cardiomyocytes, as well as the destruction of myofibrils, intercalary discs and mitochondria during two weeks of postnatal development. In the left ventricle during this period, destructive changes in the contractile apparatus were not detected, however, in typical cardiomyocytes, the degree of maturity of sarcomeres, the density of myofibril packing and the degree of their orientation were significantly inferior to the control level. Starting from the 30th day after birth, there were no signs of myofibril fragmentation in both ventricles, however, in all zones of the right ventricle and the right ventricular part of the interventricular septum, a significant inhibition of myofibrillogenesis was observed, which was preserved in the myocardium of the mature offspring. In all zones of the left ventricle during this period, intensive accumulation of myofibrils occurred, their structure and spatial organization were restored to normal levels. In the atrial myocardium, moderate damage to intercalated discs and mitochondria, inhibition of sarcomerogenesis and restriction of spatial ordering of myofibrils due to the prenatal effect of acute hypoxia were preserved until the 14th day of postnatal development. In the mature offspring, typical cardiomyocytes of the right atrium and right auricle contained immature myofibrils of variable structure.

Chronic prenatal hypoxia of moderate degree up to the 16th day of embryogenesis led to moderate inhibition of sarcomerogenesis and disorientation of myofibrils against the background of crystallolysis and edema of mitochondria of typical cardiomyocytes mainly in the subendocardial zones of both ventricles and the interventricular septum. Starting from the 17th day of prenatal ontogenesis, the effect of chronic hypoxia was accompanied by a sharp accumulation of destructive changes in the contractile apparatus - fragmentation of newly formed myofibrils, dissociation of sarcomeres, splitting of telophragms and intercalated discs. At the end of prenatal ontogenesis, the most pronounced destructive effect of chronic hypoxia and its inhibitory effect on the development of the contractile apparatus were observed in the intramural and subepicardial zones of both ventricles. In the atrial myocardium, chronic hypoxia did not lead to the destruction of myofibrils and

did not significantly affect the ontogenetic dynamics of their accumulation until day 17 of embryogenesis. During further prenatal development, there was a significant inhibition of sarcomerogenesis and restriction of myofibril ordering in the sarcoplasm of typical atrial cardiomyocytes, which was accompanied by the formation of defective intercalated discs and spatial disintegration of myofibrils with mitochondria.

During the first week after birth of rats exposed to chronic prenatal hypoxia, in the myocardium of all zones of the right ventricle and the right ventricular part of the interventricular septum, there were sharp damages of the contractile apparatus of typical cardiomyocytes due to disorganization of the structure of sarcomeres, dissociation of myofilaments, deformation of intercalated discs, fragmentation and disorientation of myofibrils. In the sarcoplasm of cardiomyocytes of the left ventricle, destruction of myofibrils was observed to a much lesser extent, however, in both ventricles, there was inhibition of myofilament synthesis and their difficult assembly into sarcomeres against the background of structural defects of mitochondria and sarcoplasmic reticulum. At the same time, in the myocardium of both ventricles, along with damaged cells, typical cardiomyocytes were found, which did not contain significant morphological signs of destruction or inhibition of myofibrillogenesis. Starting from the 14th day of postnatal development, the content of intact cardiomyocytes in the myocardium of the ventricles gradually increased, which partially or completely compensated for the inhibition of myofibrillogenesis. Significant persistent damage to the contractile apparatus in the myocardium of mature offspring of rats after exposure to prenatal chronic hypoxia was detected in the subendocardial and intramural zones of the right ventricle, as well as in the right ventricular part of the interventricular septum in the form of a reduced number and density of myofibrils compared to the control, a violation of their spatial interaction with each other and orientation in the sarcoplasm, and primitivization of the structure of interstitial discs. In all studied localizations of the atrial myocardium, prenatal chronic hypoxia caused a uniform inhibition of myofibrillogenesis during the first month after birth without degradation of the contractile ultrastructures of the

sarcoplasm of typical cardiomyocytes. In the mature offspring, spatial disorientation of myofibrils and a moderate deficit of myofibrillar mass were preserved in cardiomyocytes of the left atrium and left auricle.

Key words: ontogenesis, rats, prenatal hypoxia, heart, myocardium, cardiogenesis, myofibrils, sarcomeres, ultrastructure.

Список публікацій здобувача за темою дисертації

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Kobeza P. A., Tverdokhlib I. V. Features of myofibrillogenesis in typical rat cardiomyocytes in a model of acute intrauterine hypoxia. Reports of Morphology. 2025. №31(2). P. 74–82. DOI [https://doi.org/10.31393/morphology-journal-2025-31\(2\)-09](https://doi.org/10.31393/morphology-journal-2025-31(2)-09). URL: <https://morphology-journal.com/index.php/journal/article/view/727/620> (*Особистий внесок – пошук та аналіз літературних джерел, проведення експерименту, порівняння та інтерпретація результатів, написання статті*).

2. Tverdokhlib I. V., Kobeza P. A. The influence of chronic hypoxia on the prenatal development of the contractile apparatus of rat cardiomyocytes. Bulletin of problems in biology and medicine. 2025. № 3 (178). P. 419–432. DOI <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2025-3-178-419-432>. URL: <https://vpbim.com.ua/wp-content/uploads/2025/10/45-1.pdf> (*Особистий внесок – пошук та аналіз літературних джерел, проведення експерименту, порівняння та інтерпретація результатів, написання статті*).

3. Кобеза П. А., Хачкевич-Лешьяк К., Твердохліб І. В. Динаміка постнатальних змін скоротливого апарату кардіоміоцитів щурів після внутрішньоутробної дії гострої гіпоксії. Морфологія. 2025. Т. 19, № 3. С. 98–105. DOI <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.3.98-105>. URL: <http://morphology.dma.dp.ua/article/view/345655/332815> (*Особистий внесок – пошук та аналіз літературних джерел, проведення експерименту, порівняння та інтерпретація результатів, написання статті*).

4. Твердохліб І. В., Кобеза П. А. Постнатальні перебудови міофібрилярного апарату типових кардіоміоцитів щурів після дії хронічної пренатальної гіпоксії. Проблеми екології та медицини. 2025. Т. 29, № 3. С. 21-30. DOI <https://doi.org/10.31718/mep.2025.29.3.04>. URL: <https://ecomед-journal.org/index.php/journal/article/view/339> (*Особистий внесок – пошук та аналіз літературних джерел, проведення експерименту, порівняння та інтерпретація результатів, написання статті*).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

5. Kobeza P. A. The morphology of the elements of the myocardial contractile apparatus question and research prospects / «Теорія та практика сучасної морфології» : мат-ли П'ятої Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнародною участю (м. Дніпро, 20-22 жовтня 2021 року). Дніпро: ДДМУ, 2021. С. 171.

6. Kobeza P. A. Postnatal cardiogenesis of rats under normal conditions / «Тканинні реакції в нормі, експерименті та клініці» : мат-ли Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнародною участю (м. Київ, 16-17 червня 2023 року). Київ: Український науково-медичний молодіжний журнал, 2023. Вип. 2 (138). С. 101.

7. Kobeza P. A. The contractile apparatus of cardiomyocytes laboratory rats in experimental model of oxygen deficiency during the hypoxia / «Теорія та практика сучасної морфології» : мат-ли Сьомої Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнародною участю (м. Дніпро, 1-3 листопада 2023 року). Дніпро: ДДМУ, 2023. С. 48-49.

8. Kobeza P. A. Morphometry. general method for histology, cytology and embryology. overview and prospects of integration into the educational process / «Теорія та практика сучасної морфології» : мат-ли Восьмої Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнародною участю (м. Дніпро, 6-8 листопада 2024 року). Дніпро: ДДМУ, 2024. С. 98–99.

9. Kobeza P. A. Development and formation of the contractile apparatus in typical cardiomyocytes of laboratory rats under the influence of chronic hypoxia / «Теорія та практика сучасної морфології» : мат-ли Дев'ятої Всеукр. наук.-

практ. конф. з міжнародною участю (м. Дніпро, 6-7 листопада 2025 року). Дніпро: ДДМУ, 2025. С. 97.

10. Kobeza P. A., Tverdokhlib I. V. Histogenetic and morphofunctional aspects of muscle tissue classification / «Теорія та практика сучасної морфології»: мат-ли Дев'ятої Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнародною участю (м. Дніпро, 6-7 листопада 2025 року). Дніпро: ДДМУ, 2025. С. 100.

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

11. Кобеза П. А. Морфологія елементів скоротливого апарату міокарда: питання сьогодення та перспективи дослідження. Морфологія. 2021. Т. 15, № 2. С. 68–76. DOI <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2021.2.68-76>. URL: <http://morphology.dma.dp.ua/article/view/241940/239924>

12. Kobeza P. A. Hypoxia in cardiogenesis of rats. Morphologia. 2023. Vol. 17, № 1. P. 63–76. DOI <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2023.1.63-76>. URL: <https://repo.dma.dp.ua/8534/1/HYPOXIA%20IN%20CARDIOGENESIS%20OF%20RATS.pdf>

13. Kobeza P. A., Cherkas O. A., Marchenko D. G., Khripkov I. S. Morphological characteristics of the myocardial contractile apparatus in rats under the influence of hypoxia (literature review and research perspectives). Morphologia. 2023. Vol. 17, № 3. P. 7–16. DOI <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2023.3.7-16>. URL: https://drive.google.com/file/d/1K7_NKnp-0CoabVKzHeF78WSqSqE-jDHJ/view (*Особистий внесок – пошук та аналіз літературних джерел, написання частини статті*).

14. Kobeza P. A. Sarcomere. The structural unit of the myofibrillar complex of typical cardiomyocytes. Isometric aspects of sarcomere organization. Morphologia. 2024. Vol. 18, № 1. P. 83–88. DOI <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2024.1.83-88>. URL: <http://morphology.dma.dp.ua/article/view/302933/294928>

15. Kobeza P. A. Morphometry. General method for histology, cytology and embryology. Overview and prospects of integration into the educational process.

Morphologia. 2024. Vol. 18, № 4. P. 126–132. DOI <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2024.4.126-132>. URL: <http://morphology.dma.dp.ua/article/view/328106/317900>

16. Kobeza P. A. Myofibrillogenesis: formation of the contractile apparatus of muscle cells (Literature review. Issues of integration between research disciplines). Morphologia. 2025. Vol. 19, № 1. P. 90–100. DOI <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.1.90-100>. URL: <http://morphology.dma.dp.ua/article/view/326433/316267>

17. Кобеза П. А., Твердохліб І. В. Механізми міофібрилогенезу та формування саркомерів у кардіоміоцитах. Морфологія. 2025. Т. 19, № 2. С. 88–96. DOI <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.2.88-96>. URL: <http://morphology.dma.dp.ua/article/view/338443/326810> (*Особистий внесок – пошук та аналіз літературних джерел, написання статті*).

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ	2
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ	16
ВСТУП	17
РОЗДІЛ 1 Сучасні уявлення про формування та розвиток скоротливого апарату кардіоміоцитів у нормі та за умов пренатальної гіпоксії (огляд літератури)	25
РОЗДІЛ 2 Загальна методика й основні методи досліджень	50
РОЗДІЛ 3 Вплив пренатальної гострої гіпоксії на формування і розвиток скоротливого апарату кардіоміоцитів упродовж внутрішньоутробного розвитку щурів	55
РОЗДІЛ 4 Постнатальні зміни скоротливого апарату кардіоміоцитів щурів після дії пренатальної гострої гіпоксії	80
РОЗДІЛ 5 Вплив пренатальної хронічної гіпоксії на формування і розвиток скоротливого апарату кардіоміоцитів упродовж внутрішньоутробного розвитку щурів	106
РОЗДІЛ 6 Постнатальні зміни скоротливого апарату кардіоміоцитів щурів після дії пренатальної хронічної гіпоксії	131
РОЗДІЛ 7 Аналіз і узагальнення результатів досліджень	158
ВИСНОВКИ	171
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	174
ДОДАТКИ	201

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

ГГ – гостра гіпоксія

ІМЗ – інтрамуральна зона

КМЦ – кардіоміоцит

ЛВ – ліве вушко серця

ЛП – ліве передсердя

ЛШ – лівий шлуночок

ЛЧМП – лівошлуночкова частина міжшлуночкової перегородки

МШП – міжшлуночкова перегородка

ПВ – праве вушко серця

ПП – праве передсердя

ПШ – правий шлуночок

ПЧМП – правошлуночкова частина міжшлуночкової перегородки

СЕН – субендокардіальна зона

СЕП – субепікардіальна зона

ТЕМ – трансмісійна електронна мікроскопія

ХГ – хронічна гіпоксія

ВСТУП

Актуальність теми. Сучасна проблематика серцевої патології, яка починає формуватись на ранніх пренатальних етапах кардіогенезу внаслідок гіпоксичного впливу, залишається предметом нагальних інтересів багатьох наукових інституцій в усьому світі, бо саме гіпоксія посідає перше місце серед причин, що призводять до загибелі плодів [71, 102, 118, 233]. Загострення демографічної загрози в Україні перетворює означену проблематику на особливо актуальну під час повномасштабних воєнних дій і привертає увагу провідних вітчизняних морфологів [1, 4, 13, 14, 25, 27, 149, 165, 177, 183].

Зміни ультраструктурної організації скоротливого апарату КМЦ можуть бути позначені як провідні фактори, що є підґрунтям патоморфогенезу різних форм патології, пов'язаних із пренатальною гіпоксією. За цієї обставини розуміння онтогенетичних перебудов у формуванні і розвитку скоротливих структур міокарда може дати пояснення механізмам, що лежать в основі захворювань серцево-судинної системи, які розвиваються внаслідок різних за тривалістю та інтенсивністю гіпоксичних станів.

Процеси формування та пренатального розвитку скоротливого апарату КМЦ є багатоетапними і надзвичайно чутливими до зовнішніх факторів [81, 119, 191, 265]. Зрілість міофібрилярних структур впливає на реакцію КМЦ на гіпоксію та їхню здатність адаптувати або відновлювати скоротливий апарат у залежності від ступеня та тривалості кисневого дефіциту на їх розвиток [17, 34]. Механізми захисту КМЦ від гіпоксичного ушкодження відображають їх високу адаптивність у відповідь на гострий або хронічний вплив [73, 81, 209].

У процесі раннього морфогенезу скоротливого апарату КМЦ, які розвиваються за умов впливу пренатального гіпоксичного ушкодження, відбуваються складні альтеративні, адаптаційні, компенсаторні зміни багатьох внутрішньоклітинних структур КМЦ [16, 18, 45, 70, 237]. Зокрема, виснаження резерву конденсованих високоенергетичних мітохондрій на тлі деструкції ортодоксальних органел, ушкодження комплексів низькоенергетичних

мітохондрій та низька репродукція органел характеризують дезадаптивний стан у КМЦ. З іншого боку, збільшення частки конденсованих форм високоенергетичних мітохондрій свідчить про активний компенсаторно-адаптаційний процес [6, 8, 121]. Порушення енергетичного обміну або активація апоптотичних шляхів у мітохондріях призводить до дефектів у збиранні та підтримці міофібрилярного апарату, а також до руйнування вже існуючих міофібрил [85, 134, 273]. Крім того, висока інтенсивність і коротка експозиція гіпоксичної дії опосередковано ушкоджують стан скоротливого апарату серцевих міоцитів через регуляцію клітинної відповіді на стрес [70, 78, 117]. Тривалий вплив гіпоксії на ранніх етапах міофібрилогенезу підвищує вразливість серця плода до ішемічно-реперфузійного ураження та дисфункції [70, 189]. Це відбувається внаслідок змін в експресії генів та впливу на проліферацію і диференціювання серцевих клітин-попередників [59, 95, 231].

Існує широкий спектр публікацій, які аналізують морфологічні, молекулярно-біологічні, функціональні аспекти впливу пренатальної гіпоксії на онтогенетичні перетворення міокарда, проте дослідження топологічних особливостей і кількісної оцінки змін скоротливого апарату КМЦ, що формується та розвивається за умов гострої та хронічної пренатальної гіпоксії, немає й досі. Вирішення актуального наукового завдання, що пов'язане з дослідженням впливу кисневого дефіциту на розвиток скоротливого апарату типових кардіоміоцитів у різних локалізаціях міокарда, можливо застосувати як базові знання для подальшого вивчення спектру захворювань серцево-судинної системи, що індукуються внаслідок пренатальної дії гострої та хронічної гіпоксії.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційне дослідження здійснене відповідно до плану наукових досліджень Дніпровського державного медичного університету і є фрагментом науково-дослідної роботи «Гістогенез компонентів серцево-судинної системи людини та лабораторних тварин в нормі та за умов експерименту» (номер державної реєстрації 0118U004730).

Мета дослідження – визначення ультраструктурних змін скоротливого апарату типових кардіоміоцитів у різних локалізаціях міокарда щурів внаслідок дії гострої та хронічної пренатальної гіпоксії.

Завдання дослідження:

1. Визначити вплив гострої пренатальної гіпоксії на формування і пренатальний розвиток скоротливого апарату типових кардіоміоцитів шлуночків і передсердь ембріонів і плодів щурів.

2. Дослідити постнатальну динаміку змін скоротливого апарату типових кардіоміоцитів шлуночків і передсердь щурів після дії гострої пренатальної гіпоксії.

3. Визначити вплив хронічної пренатальної гіпоксії на формування і пренатальний розвиток скоротливого апарату типових кардіоміоцитів шлуночків і передсердь ембріонів і плодів щурів.

4. Дослідити постнатальну динаміку змін скоротливого апарату типових кардіоміоцитів шлуночків і передсердь щурів після дії хронічної пренатальної гіпоксії.

Об'єкт дослідження – Механізми пошкодження та компенсаторно-адаптивних змін типових кардіоміоцитів у пренатальному і постнатальному кардіогенезі після дії гострої та хронічної пренатальної гіпоксії.

Предмет дослідження – Індуковані гіпоксією зміни скоротливого апарату кардіоміоцитів шлуночків і передсердь щурів у різні терміни пренатального та постнатального онтогенезу.

Методи дослідження: трансмісійна електронна мікроскопія – для визначення ультраструктурних перебудов скоротливого апарату кардіоміоцитів під час онтогенетичного розвитку; морфометрія – для кількісної оцінки внутрішньоклітинних перетворень типових кардіоміоцитів упродовж онтогенезу за умов експерименту; біометрія – для забезпечення передбачених описовою статистикою процедур визначення значущості розбіжностей між групами порівняння.

Наукова новизна одержаних результатів. У ході проведеного

дослідження вперше визначені ультраструктурні ознаки ушкоджень скоротливого апарату кардіоміоцитів у різних локалізаціях шлуночків і передсердь серця щурів на різних етапах онтогенезу після дії гострої та хронічної пренатальної гіпоксії. Показано, що пренатальна ГГ тяжкого ступеня викликає фрагментацію, лізис і просторову дезорієнтацію примітивних міофібрил, ушкоджує ультраструктуру телофрагм і вставних дисків та блокує залучення новоутворених міофіламентів до складу саркомерів у саркоплазмі типових КМЦ. Альтеративний вплив ГГ включає деструкцію більшості мітохондрій і реалізується рівномірно в усіх зонах міокарда шлуночків і передсердь до 16-ї доби ембріогенезу. У термін від 17-ї до 20-ї доби пренатального розвитку здійснюється активне накопичення тонких і, меншою мірою, товстих міофіламентів, проте ефективність саркомерогенезу значно поступається контрольному рівню. Пригнічення формування і потовщення міофібрил після дії ГГ асоційовано з утворенням спрощеної або дефектної структури вставних дисків. На 20-ту добу пренатального онтогенезу ступінь гальмування розвитку скоротливого апарату типових КМЦ більш виразний у ЛШ, ніж у ПШ, і в межах стінки обох шлуночків зменшується в напрямку: СЕП – ІМЗ – СЕН. У міокарді передсердь уповільнення онтогенетичного зростання міофібрилярної маси та обмеження просторового упорядкування міофібрил виражені меншою мірою у порівнянні зі шлуночками, проте зберігаються до кінця пренатального розвитку.

Вперше встановлено, що після народження щурів, які зазнали дії пренатальної ГГ, в усіх зонах міокарда ПШ і ПЧМП відбувається блокування саркомерогенезу в типових КМЦ, а також деструкція міофібрил, вставних дисків і мітохондрій упродовж двох тижнів постнатального розвитку. У ЛШ у цей період деструктивні зміни скоротливого апарату не виявляються, проте в типових КМЦ ступінь зрілості саркомерів, щільність упакування міофібрил і ступінь їх орієнтації значно поступаються контрольному рівню. Починаючи від 30-ї доби після народження в обох шлуночках відсутні ознаки фрагментації міофібрил, проте в усіх зонах ПШ і ПЧМП спостерігається значне гальмування

міофібрилогенезу, яке зберігається в міокарді зрілого потомства. У всіх зонах ЛШ у цей період відбувається інтенсивне накопичення міофібрил, відновлення їх структури і просторової організації до нормального рівня. У міокарді передсердь помірні ушкодження вставних дисків і мітохондрій, пригнічення саркомерогенезу та обмеження просторового упорядкування міофібрил внаслідок пренатальної дії гострої гіпоксії зберігаються до 14-ї доби постнатального розвитку. У зрілого потомства типові КМЦ ПШ і ПВ серця містять варіативні за будовою незрілі міофібрили.

Вперше показано, що пренатальна ХГ у термін до 16-ї доби ембріогенезу призводить до помірного пригнічення саркомерогенезу та дезорієнтації міофібрил на тлі кристалізації і набряку мітохондрій типових КМЦ переважно в СЕН обох шлуночків і міжшлуночкової перегородці. Починаючи від 17-ї доби пренатального онтогенезу дія ХГ супроводжується різким накопиченням деструктивних змін скоротливого апарату – фрагментацією новоутворених міофібрил, дисоціацією саркомерів, розщепленням телофрагм і вставних дисків. Наприкінці пренатального онтогенезу найвиразніша руйнівна дія ХГ і її гільмівний ефект щодо розвитку скоротливого апарату спостерігаються в ІМЗ і СЕП обох шлуночків. У міокарді передсердь ХГ не призводить до руйнування міофібрил і суттєво не впливає на онтогенетичну динаміку їх накопичення до 17-ї доби ембріогенезу. Упродовж подальшого пренатального розвитку відбувається істотне пригнічення саркомерогенезу та обмеження упорядкування міофібрил у саркоплазмі типових КМЦ передсердь, що супроводжується формуванням дефектних вставних дисків і просторовою дезінтеграцією міофібрил з мітохондріями.

Вперше встановлено, що впродовж першого тижня після народження щурів, що зазнали дії пренатальної ХГ, в міокарді всіх зон ПШ і ПЧМП відбуваються різкі ушкодження скоротливого апарату типових КМЦ за рахунок дезорганізації структури саркомерів, дисоціації міофіламентів, деформації вставних дисків, фрагментації та дезорієнтації міофібрил. У саркоплазмі КМЦ ЛШ деструкція міофібрил спостерігається в значно

меншому ступені, проте в обох шлуночках відбувається пригнічення синтезу міофіламентів та їх утруднене збирання у саркомери на тлі структурних дефектів мітохондрій і саркоплазматичного ретикулуму. При цьому в міокарді обох шлуночків поряд з ушкодженими клітинами виявляються типові КМЦ, які не містять суттєвих морфологічних ознак деструкції або гальмування міофібрилогенезу. Починаючи від 14-ї доби постнатального розвитку вміст неушкоджених КМЦ у міокарді шлуночків поступово зростає, що частково або повністю компенсує пригнічення міофібрилогенезу. Значні стійкі ушкодження скоротливого апарату в міокарді зрілого потомства щурів після дії пренатальної ХГ виявляються в СЕН і ІМЗ ПШ, а також ПЧМП у вигляді зменшеної порівняно з контролем кількості та щільності міофібрил, порушення їх просторової взаємодії між собою та орієнтації в саркоплазмі, примітивізації будови вставних дисків. В усіх досліджуваних локалізаціях міокарда передсердь пренатальна ХГ викликає рівномірне гальмування міофібрилогенезу протягом першого місяця після народження без деградації скоротливих ультраструктур саркоплазми типових КМЦ. У зрілого потомства просторова дезорієнтація міофібрил і помірний дефіцит міофібрилярної маси зберігаються в КМЦ ЛП і ЛВ серця.

Практичне значення отриманих результатів. Отримані дані ультраструктурного дослідження міокарда в різних локалізаціях шлуночків і передсердь серця щурів на різних етапах пренатального і постнатального онтогенезу після гострої та хронічної дії пренатальної гіпоксії свідчать про розвиток негативних змін скоротливого апарату КМЦ, що зумовлює актуалізацію досліджень щодо розробки відповідних коригуючих заходів.

Результати досліджень використовуються в лекційних курсах та в ході проведення практичних занять на кафедрі гістології, цитології та ембріології Буковинського державного медичного університету, кафедрі гістології та ембріології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, кафедрі гістології, цитології та ембріології і кафедрі оперативної хірургії з топографічною анатомією ДНП «Львівський національний медичний

університет імені Данила Галицького», кафедрі анатомії людини Одеського національного медичного університету імені О.О. Богомольця, кафедрі гістології та ембріології Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського. Також результати дослідження впроваджені в науково-дослідну роботу Міжкафедральної лабораторії електронної мікроскопії ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького».

Особистий внесок здобувача. Автор взяв участь у підготовці та проведенні експериментального дослідження. Самостійно провів всі етапи моделювання, підготовки і забору матеріалу для електронномікроскопічного дослідження. Здобувачем особисто виконано патентно-інформаційний пошук, аналіз наукової літератури та написаний її аналітичний огляд, описані всі розділи власних досліджень дисертаційної роботи, здійснено розробку основних теоретичних та практичних положень проведеного дослідження. Разом з науковим керівником проведено аналіз отриманих результатів і сформульовані висновки. У сумісних з науковим керівником та колегами публікаціях здобувачу належать основні результати стосовно ультраструктурних змін у міокарді щурів різного віку за умов дії гострої та хронічної пренатальної гіпоксії.

Апробація результатів дисертації. Основні положення роботи викладені та обговорені на V Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Теорія та практика сучасної морфології» (Дніпро, 2021), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Тканинні реакції в нормі, експерименті та клініці» (Київ, 2023), VII Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Теорія та практика сучасної морфології» (Дніпро, 2023), VIII Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Теорія та практика сучасної морфології» (Дніпро, 2024), IX Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Теорія та практика сучасної морфології» (Дніпро, 2025).

Публікації. Оpubліковано 17 наукових праць, з яких 10 самостійних. Чотири статті опубліковано в наукових фахових журналах, рекомендованих МОН України, в тому числі одна – у науковому фаховому журналі, що індексується Scopus. Також опубліковано сім статей, які додатково відображають наукові результати дисертації, шість тез доповідей у матеріалах науково-практичних конференцій.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена українською мовою на 212 сторінках (основний обсяг дисертації – 157 сторінок). Робота складається з анотації, змісту, переліку умовних скорочень, вступу, аналітичного огляду літератури, загальної методики й основних методів дослідження, чотирьох розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення результатів дослідження, висновків, списку літературних джерел, який включає 275 найменувань, та додатків. Дисертаційне дослідження ілюстровано 32 електронограмами та 60 діаграмами.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ФОРМУВАННЯ ТА РОЗВИТОК СКОРОТЛИВОГО АПАРАТУ КАРДІОМІОЦИТІВ У НОРМІ ТА ЗА УМОВ ПРЕНАТАЛЬНОЇ ГІПОКСІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Формування скоротливого апарату міокарда є складним механобіологічним процесом, що включає збірку саркомерів у довгі, періодичні міофібрили. На думку дослідників [162], саркомери, що складаються з актинових і міозинових ниток, з'єднаних гігантськими титиновими пружинами, є основною скоротливою одиницею м'язів. Ці міофібрили механічно зв'язуються з елементами скелета, дозволяючи АТФ-залежним силам міозину забезпечувати рух. У дослідженні [86] підкреслюється, що регулярність структури саркомера має вирішальне значення для функціонування, а нанорозмірні зміни можуть впливати на загальну функцію.

Згідно з висновками [162], напруга координує збірку ключових саркомерних компонентів у періодичні міофібрили, які потім дозрівають. Це вимагає транскрипційних механізмів зворотного зв'язку для координації збірки міофібрил та їхнього дозрівання з транскрипційною програмою. Крім того, на думку авторів [162], для забезпечення змінних енергетичних потреб м'язів, міофібрили тісно механічно взаємодіють з мітохондріями та ядрами.

Взаємозв'язок між морфогенезом міофібрил та мітохондрій є критично важливим, як показано у дослідженні [45]. На думку цих авторів, склад та архітектура саркомерів і мітохондрій є специфічними для кожного типу м'язів. Вони продемонстрували на м'язах *Drosophila*, що морфогенез міофібрил та мітохондрій тісно пов'язані. Зокрема, у літальних м'язах мітохондрії інтеркалюються між міофібрилами, що, своєю чергою, механічно обмежує мітохондрії в подовжені форми. На противагу цьому, у поперечно-смугастих м'язах ніг мережі мітохондрій оточують пучки міофібрил, контактуючи з ними

лише тонкими відростками. Дослідження [45] показало, що збільшення злиття мітохондрій під час збірки міофібрил запобігає інтеркаляції мітохондрій у літальних м'язах, що призводить до експресії саркомерних білків, характерних для поперечно-смугастих м'язів, та часткової конверсії архітектури міофібрил. Це, на думку авторів, свідчить про біомеханічний механізм зворотного зв'язку, що синхронізує мітохондрії з морфогенезом міофібрил.

Дослідження ізольованих саркомерних та міофібрилярних препаратів дає змогу глибоко вивчати механізми скорочення м'язів. Згідно з [114], саркомери є найменшою функціональною скоротливою одиницею м'язів, а міофібрили – органелами, що складаються з саркомерів, строго вирівняних послідовно. Пасивні сили в саркомерах і міофібрилах, як стверджує цей автор, майже виключно виробляються структурним білком тітином. Робота [114] підкреслює вирішальну роль тітину у скороченні м'язів, пояснює походження пасивного та залишкового збільшення сили скелетних та серцевих м'язів, а також виявляє стабільність довжини саркомера на спадній ділянці залежності сили від довжини. Це дослідження, на думку автора, призвело до формулювання триниткової теорії скорочення м'язів, яка, крім актину і міозину, пропонує вирішальну роль тітину в активному продукуванні сили.

Варіабельність довжини саркомера та її вплив на координоване скорочення КМЦ є предметом детального аналізу. На думку [159], оптична мікроскопія часто використовується для визначення індивідуальних властивостей саркомера, проте традиційні методи візуалізують лише структури, пов'язані з Z-дисками. На відміну від цього, як стверджують ці автори, мікроскопія генерації другої гармоніки (SHG) безпосередньо візуалізує саркомерні структури А-смуги. Дослідження [159] порівняло ці методи і виявило, що варіабельність саркомера, оцінена за допомогою SHG, удвічі менша, ніж за допомогою ANEPPS, хоча обидва методи дають однакову середню довжину саркомера. Це, на думку авторів, свідчить про те, що SHG мікроскопія може бути "золотим стандартом" для оцінки варіабельності саркомера.

Вплив розтягування на варіабельність довжини саркомера в ізольованих КМЦ щурів також був досліджений [160]. Контрактильність серцевого м'яза значно залежить від попереднього навантаження через механізм Франка-Старлінга, що ґрунтується на активації саркомерів, залежній від попереднього навантаження. Попередні дослідження показали природну варіабельність саркомера у КМЦ у стані спокою, яка змінюється при активному скороченні. Як зазначають [160], було досліджено, чи зміни варіабельності саркомера регулюються процесом активації чи просто змінами розтягування клітини. Результати показали, що в повністю розслаблених міоцитах розтягування не впливало на варіабельність саркомера, незважаючи на збільшення середньої довжини саркомера. З цього випливає, на думку цих дослідників, що варіабельність саркомера сама по собі не сприяє механізму Франка-Старлінга в серці.

Однак, як зазначають [155], збільшення скорочення КМЦ під час розтягування міокарда є основою механізму Франка-Старлінга, проте залишається незрозумілим, як це відбувається на рівні окремих саркомерів. У цьому дослідженні [155] виявлено, що в нерозтягнутих КМЦ щурів спостерігається диференційована деформація саркомерів під час кожного скорочення: приблизно 10-20% саркомерів розтягувалися або залишалися нерухомими, тоді як більшість скорочувалися. На думку авторів, це було пов'язано з коротшими довжинами спокою та нижчим продукуванням сили. Розтягування клітини, як стверджують дослідники, призводило до залучення додаткових скорочуваних саркомерів, що підвищувало ефективність скорочення. Враховуючи роль тітину у визначенні розмірів саркомерів, у дослідженні [155] було висунуто гіпотезу, що модуляція експресії тітину змінить інтерсаркомерну динаміку. Дійсно, у КМЦ мишей з гаплонедостатністю тітину спостерігалася більша варіабельність довжини саркомера в стані спокою, менше залучення скорочуваних саркомерів та порушення працездатності під час розтягування клітини. Це, на думку цих авторів, свідчить про те, що градуйоване залучення саркомерів керує

працездатністю КМЦ, а гармонізація напруги саркомерів збільшує скоротливість під час розтягування клітини. Таким чином, титин контролює залучення саркомерів, а його знижена експресія при мутаціях гаплонедостатності погіршує скоротливість КМЦ.

На думку дослідників [147], робота міокарда значною мірою залежить від довжини саркомера та механізмів активації, що визначаються цією довжиною, що лежить в основі закону Франка-Старлінга для серця. Ці автори зазначають, що навіть незначна зміна довжини саркомера може суттєво збільшити активну силу в препаратах міокарда, особливо за фізіологічних умов часткової активації. Тоді як раніше вважалося, що саркомери в посмугованих м'язах скорочуються і подовжуються синхронно, нові технології візуалізації свідчать про інше. За даними їхніх досліджень, довжина окремих саркомерів варіюється у стані спокою і не змінюється синхронно протягом циклу скорочення навіть уздовж одних і тих же міофібрил. Ця неоднорідність спостерігається як у серцевому, так і в скелетному м'язі, що підкреслює асинхронний характер руху окремих саркомерів під час скорочення, а їхній середній рух, спричинений взаємодіями між саркомерами уздовж міофібрил, лежить в основі клітинної та м'язової динаміки.

Механізм асинхронної поведінки саркомерів є ключовим питанням, оскільки така асинхронність може знижувати скоротливість серця. Дослідження показують, що, хоча локальні зміни концентрації іонів кальцію відбуваються синхронно, рухи окремих саркомерів значно варіюються, що вказує на внутрішню природу асинхронних рухів, не пов'язану з динамікою внутрішньоклітинного кальцію. Загалом, титин відіграє ключову роль у регуляції рухів окремих саркомерів. Дисбаланс сили титину між саркомерами може збільшувати асинхронність у депресивних станах, коли довжина саркомера значно подовжується, а пасивна сила, що залежить від титину, може перевищувати активну. Це призводить до динамічної нестабільності уздовж міофібрил, посилюючи асинхронність і прогресивно погіршуючи скоротливість міокарда, що може бути пов'язано з патогенезом дилатаційної

кардіоміопатії.

Серцеві міоцити функціонують скоординовано завдяки з'єднанням на своїх кінцях через вставні диски [55]. Вставний диск з його складною складчастою мембраною виконує численні структурні та сигнальні функції і, як вважається, відіграє роль у рості клітин та додаванні саркомерів. Його зв'язок зі скоротливими міофібрилами є центральним для функції міоцитів. Міофібрили зберігають свою впорядковану саркомерну структуру до краю вставного диска, де замість кінцевого Z-диска знаходиться перехідне з'єднання. Тонкі актинові нитки з останнього напівсаркомера виходять за межі своєї нормальної довжини через перехідне з'єднання до складчастої мембрани вставного диска, де передається напруга. Піки складок мембрани також знаходяться на перехідному рівні. Вони багаті на спектрин і пов'язані з везикулами саркоплазматичного ретикулула. Деякі з білків Z-диска, включаючи тітин, альфа-актинін та ZASP/cypher/oracle, знаходяться в перехідній області, тоді як інші, такі як телотонін та FATZ/calsarcin/myozenin, відсутні. Наявність тітину дозволяє підтримувати впорядковані саркомери незалежно від змін амплітуди складок мембрани. Перехідне з'єднання, отже, готове діяти як місце для нового комплексу Z-диск/SR/T-трубочки та додавання саркомерів. Дослідники обговорюють докази на підтримку цієї гіпотези.

Ріст КМЦ та саркомерогенез у ділянці вставного диска є важливими аспектами дозрівання серця та його ремоделювання при захворюваннях [Wilson AJ et al., 2014]. Дослідники представляють докази того, що вставний диск є невід'ємною частиною як поздовжнього, так і латерального росту: збільшення ширини компенсується латеральним розширенням складчастих областей, а збільшення довжини – вставкою саркомерів у межах вставного диска. На межі між міофібрилою та складчастою мембраною вставного диска знаходиться перехідне з'єднання, через яке тонкі нитки з останнього саркомера проходять до мембрани вставного диска. Припускається, що це з'єднання діє як прото-Z-диск для додавання саркомерів. На підтримку цієї гіпотези

дослідники вивчали ультраструктуру вставного диска в серцях мишей з контрольних груп та моделей дилатаційної кардіоміопатії (ДКМ), а також у зразках лівого шлуночка людини з нормальних та ДКМ зразків. Вони виявили, що амплітуда вставного диска може змінюватися в десять разів, від 0.2 мкм до максимуму ~ 2 мкм, що дозволяє поступове розширення під час росту серця. При найбільшій амплітуді, еквівалентній довжині саркомера, А-смуги та товсті нитки знаходяться всередині петель мембрани вставного диска разом із Z-диском, який розвивається в положенні перехідного з'єднання. Тут також верхівки складок мембрани, які багаті на α II спектрин, збільшуються і асоціюються з перехідним саркоплазматичним ретикуломом. Систематично більші амплітуди вставного диска виявляються у зразках ДКМ. Інші морфологічні відмінності між мишачими ДКМ та нормальними серцями свідчать про те, що включення саркомерів порушується у хворих серцях.

Саркомери є стереотипними міні-машинами для продукування сили в посмугованих м'язах [158]. Кожен саркомер містить псевдокристалічний порядок біполярних актинових і міозинових ниток, які з'єднані тітиновими нитками. Під час розвитку м'язів ці три типи ниток повинні збиратися в довгі періодичні ланцюги саркомерів, які називаються міофібрилами. Спочатку міофібрили містять незрілі саркомери, які поступово дозрівають до свого псевдокристалічного порядку. Незважаючи на загальну важливість, наше розуміння збірки міофібрил та дозрівання саркомерів *in vivo* обмежене, значною мірою через те, що визначення молекулярного порядку білкових компонентів під час розвитку м'язів залишається складним. Дослідники застосували мікроскопію з роздільною здатністю по поляризації для визначення молекулярного порядку актину під час міофібрилогенезу *in vivo*. Цей метод показав, що одночасно з наростанням механічної напруги в міотрубіці молекулярний порядок актину збільшується, передуючи утворенню незрілих саркомерів. Механічно як м'язовий, так і не-м'язовий міозин сприяють цьому збільшенню порядку актину на ранніх стадіях збірки міофібрил. Порядок актину продовжує збільшуватися, поки міофібрили та

саркомери дозрівають. Моторна активність м'язового міозину необхідна для регулярної та скоординованої збірки довгих міофібрил, але не для високого наростання порядку актину під час дозрівання саркомера. Це свідчить про те, що в м'язі інші актин-зв'язуючі білки достатні для локального зв'язування або зшивання актину у високорегулярні масиви.

Елементарною скоротливою одиницею в м'язах є саркомер. Хоча деякі класичні особливості скорочення припускають рівномірну поведінку саркомерів у межах міофібрил, наявність неоднорідності довжини саркомера добре відома протягом багатьох років, але досі не до кінця зрозуміла [83]. В останні роки відбувся великий прогрес в експериментах з використанням ізольованих міофібрил та саркомерів, що дозволило вченим безпосередньо оцінювати неоднорідність довжини саркомера. Дослідники оцінювали результати, що стосуються активації, розслаблення міофібрил та змін сили, що продукується під час активації. Вони роблять висновок, що продукування сили в міофібрилах значною мірою регулюється міжсаркомерною динамікою, яка виникає внаслідок кооперативної роботи скоротливих та еластичних елементів у межах міофібрили [153].

Скорочення м'язів зазвичай асоціюється з теоріями поперечних містків та ковзаючих ниток, які отримали потужну підтримку від експериментів, проведених протягом багатьох років у різних лабораторіях [194]. Однак існують дослідження, які не можуть бути легко пояснені цими теоріями, показуючи: 1) плато залежності сили від довжини, що виходить за межі оптимального перекриття ниток, і сили, що продукуються при великих довжинах саркомера, які є вищими за ті, що передбачаються теорією ковзаючих ниток; 2) пасивні сили при великих довжинах саркомера, які можуть модулюватися активацією та кальцієм, що змінює залежність сили від довжини; і 3) незрозумілу високу силу, що продукується під час і після розтягування активованих м'язових волокон.

У серцевому м'язі виділяють кілька важливих структурних зон. Субендокард, розташований під ендокардом, є тонким шаром міокарда з

великою кількістю капілярів, що забезпечують метаболічні потреби КМЦ [201]. Ці клітини мають менший діаметр і менш розвинені міофібрили [118]. У правій частині серця субендокард характеризується меншим діаметром КМЦ [173], менш розвиненою міофібрилярною системою [173], меншою кількістю мітохондрій [134] та саркоплазматичного ретикулуму [181], що відповідає умовам нижчого тиску легеневого кровообігу [107]. Натомість, у лівій частині серця субендокард, хоч і має менший діаметр КМЦ [101], вирізняється більшою кількістю мітохондрій та добре розвиненим саркоплазматичним ретикулумом [257], відображаючи вищі енергетичні потреби [184] та ефективний кальцієвий обмін системного кровообігу [198].

Інтрамуральна зона, що лежить між субендокардом і субепікардом, є найоб'ємнішою частиною міокарда, відповідальною за механічну функцію серця. Вона має високу щільність міофібрил для потужних скорочень. Серцеві міоцити тут більші [119], з добре розвиненим саркоплазматичним ретикулумом [33], що сприяє ефективному вивільненню кальцію [166]. Міжклітинні з'єднання забезпечують стабільність та координацію скорочень [64]. У правій частині серця ця зона є найоб'ємнішою для ПШ, тоді як в лівій частині вона ключова для ЛШ [73], також характеризуючись високою щільністю міофібрил [84] та розвиненим саркоплазматичним ретикулумом [78], що забезпечує потужні скорочення та координацію роботи [195].

Субепікард, зовнішній шар міокарда, розташований під епікардом, містить жирову тканину та судини [220]. КМЦ в ньому зазвичай мають менший діаметр [193] і менш розвинену систему міофібрил [262], підтримуючи структурну цілісність та захищаючи серце [99]. У правій частині серця субепікард також містить жирову тканину та судини [223], а КМЦ тут менші [156] та мають менш розвинену міофібрилярну систему [227], підтримуючи структурну цілісність правої частини серця [249] та забезпечуючи ефективну роботу в умовах легеневого кровообігу. Субепікард лівої частини так само містить жирову тканину і судини [268], а його КМЦ мають менший діаметр [66] і менш розвинену систему міофібрил [102], що

відображає їхню роль у підтримці структурної цілісності лівої частини серця [207] та ефективній роботі в умовах системного кровообігу [53].

Порівняння морфології правого та лівого передсердь виявляє ключові відмінності в їхньому міофібрилярному апараті, що є відображенням їхніх функціональних ролей та різного гемодинамічного тиску [267]. ПП має тоншу стінку [31], а його КМЦ менші за діаметром [218] з менш розвиненими та щільними міофібрилами [273], а також менш розгалуженими саркоплазматичним ретикулумом [124] та Т-трубочками [176], що зумовлено роботою за нижчого тиску легеневого кровообігу [269]. ЛП, навпаки, отримує кров під значно вищим тиском системного кровообігу [254], тому його КМЦ більші [264], з більш вираженим і щільним міофібрилярним апаратом, численнішими та упорядкованішими саркомерами, а також більш розвиненими саркоплазматичним ретикулумом та Т-трубочками, що забезпечує більшу скоротливу силу [253]. Ці морфологічні розбіжності прямо відображають різне гемодинамічне навантаження та функціональні потреби кожного передсердя [155].

Вушка серця формують мішкоподібні випинання передсердь, характеризуючись тонким міокардом. КМЦ вушок мають менший діаметр, а їхній міофібрилярний апарат менш розвинений і щільний [267]. Кількість міофібрил та саркомерів на одиницю об'єму цитоплазми та їхня організація нижчі, що корелює з резервуарною, а не основною скорочувальною функцією цих структур. Системи Т-трубочок та саркоплазматичного ретикулуму у КМЦ вушок менш розгалужені, відображаючи знижену потребу у швидкому та потужному циклі збудження-скорочення [231]. Орієнтація м'язових волокон хаотична та утворює мережу, що забезпечує адаптацію до змін об'єму, але без високої ефективності спрямованої сили [264].

ПШ, що забезпечує легеневий кровообіг низького тиску, має тоншу стінку. Його КМЦ часто менші за діаметром, з менш щільно організованими міофібрилами та меншою однорідністю орієнтації порівняно з ЛШ [124]. Довжина саркомерів та їхня кількість на одиницю об'єму дещо менші [262].

Системи Т-трубочок і саркоплазматичного ретикулуму функціональні, проте менш розгалужені, що відображає знижену потребу у швидкому та масивному вивільненні кальцію. М'язові волокна ПШ формують менш щільну та більш різноманітну мережу.

ЛШ як головний насос системного кровообігу високого тиску вирізняється найтовщою та найм'язистішою стінкою. Міофібрили КМЦ компактно та паралельно організовані, займаючи більшу частину цитоплазми. Саркомери численні, оптимальної довжини, з високим ступенем впорядкованості. Системи Т-трубочок глибоко проникають у КМЦ, забезпечуючи швидке поширення потенціалу дії. Саркоплазматичний ретикулум високоефективний та розгалужений, забезпечуючи швидке та потужне вивільнення і зворотне захоплення кальцію. Міокард ЛШ характеризується щільним розташуванням м'язових волокон у спіральних патернах, що забезпечує ефективне "скручування" та витискання крові під високим тиском, дозволяючи витримувати значні післянавантаження [157, 253, 269].

Міофібрилярний апарат МШП відображає подвійне навантаження та роль у синхронному скороченні камер [44]. МШП складається з м'язових волокон зі складною, багат шаровою орієнтацією [189]. КМЦ МШП подібні за розміром до КМЦ ЛШ, особливо у її лівошлуночкової частині [81]. Їхній міофібрилярний апарат добре розвинений, з високою щільністю міофібрил [188]. Саркомери організовані регулярно [91], а системи Т-трубочок і саркоплазматичного ретикулуму високоефективні, забезпечуючи швидке поширення потенціалу дії та потужне вивільнення кальцію для синхронного та сильного скорочення [219], що підтримує тиск як легеневого, так і системного кровообігу [49].

Ультраструктура міофібрил та саркомерів у МШП відображає її функціональний компроміс між навантаженням лівого та правого шлуночків [125]. Хоча МШП піддається вищому тиску з боку ЛШ, її волокна взаємодіють також із ПШ. Це призводить до відмінностей в орієнтації та пакуванні

міофібрил порівняно з вільною стінкою ЛШ [192]. Волокна в МШП мають переважно косу або поздовжню орієнтацію, забезпечуючи ефективну передачу сил між шлуночками [197]. Наявність провідних елементів серця, таких як пучок Гіса та його ніжки, всередині МШП впливає на загальну архітектоніку тканин [210], локально змінюючи пакування КМЦ та їхніх міофібрил у ділянках, що прилягають до провідної системи [92]. Орієнтація м'язових волокон у МШП унікальна, часто створюючи спіралеподібні або вузлуваті закручення, що відрізняє її від переважно поздовжньої орієнтації в інших ділянках шлуночків [97]. Ця архітектура дозволяє перегородці активно скорочуватися, сприяючи викиду крові з обох шлуночків [187].

В онтогенезі щурів прийнято виділяти ключові часові проміжки, які є критичними в процесі формування скоротливого апарату [179]. На 13-й день пренатального розвитку щура відбувається активний кардіогенез, що включає формування та петлювання серцевої трубки з початком функціонування як примітивної кровоносної помпи [275]. КМЦ на цьому етапі мають велике ядро, багату цитоплазму з вільними рибосомами, полісомами та невеликою кількістю мітохондрій [105]. Міофібрилярний апарат перебуває на початкових стадіях формування: спостерігаються розрізнені пучки актинових та міозинових філаментів, хаотично розташовані в цитоплазмі, асоційовані з попередниками Z-ліній [85]. Примітивна система саркоплазматичного ретикулуму та відсутність T-трубочок характерні для цього періоду [246]. Відмінності у міофібрилярному апараті між відділами серця ще нечіткі, ультраструктура скоротливого апарату відносно однорідна, оскільки функціональна спеціалізація ще не виражена [236].

На 15-ту добу пренатального розвитку серце щура набуває більш вираженої камерної структури [94]. КМЦ стають спеціалізованішими, зберігаючи високу мітотичну активність, але демонструючи більше скоротливих елементів [263]. Збільшується кількість мітохондрій [271], саркоплазматичний ретикулум починає формувати організовані структури [200], з'являються попередники T-трубочок [274]. Помітні відмінності в

розвитку міофібрилярного апарату між відділами серця вже проявляються [32]. У передсердях та їхніх вушках з'являються чіткіші міофібрили з видимою смугастістю та організованішими саркомерами, хоча щільність пакування залишається нижчою, ніж у шлуночках [122]. Вушка серця продовжують демонструвати менш розвинений міофібрилярний апарат [201]. У правому та лівому шлуночках, а також МШП, міофібрилярний апарат розвивається інтенсивніше, КМЦ збільшуються, міофібрили заповнюють цитоплазму, саркомери стають довшими і чіткішими [118]. ЛШ демонструє дещо просунутіший розвиток міофібрил [173], а МШП подібна до ЛШ [173]. Системи Т-трубочок і саркоплазматичного ретикулуму в шлуночках та МШП починають активніше розвиватися [134].

На 18-ту добу пренатального розвитку серцеві камери наближаються до функціонального стану перед народженням [268]. КМЦ досягають майже дорослих розмірів і форми [66]. Міофібрили дуже щільно упаковані, займаючи переважну частину цитоплазми [102]. Мітохондрії численні, добре розвинені та оптимально розташовані [207]. Саркоплазматичний ретикулум та Т-трубочки майже повністю сформовані, утворюючи зрілі діади та тріади [53]. Відмінності у розвитку міофібрилярного апарату між відділами серця чітко виражені [267]. У передсердях та вушках міофібрили численні та добре організовані, з чіткою поперечною смугастістю [31]. Щільність пакування міофібрил у передсердних КМЦ наближається до дорослого стану, але залишається нижчою, ніж у шлуночках [218]. Вушка серця зберігають найменш розвинений міофібрилярний апарат [124]. У шлуночках та МШП спостерігається майже повне дозрівання міофібрилярного апарату [176]. КМЦ досягають максимальних розмірів, міофібрили щільно заповнюють цитоплазму, саркомери повністю сформовані [269].

Народження щура кардинально змінює гемодинаміку, вимагаючи адаптації серця та посилення навантаження [34]. КМЦ новонароджених продовжують дозрівати, збільшуючи кількість та розміри клітин [98]. На ультраструктурному рівні міофібрили щільно упаковані, мітохондрії численні

та оптимально розташовані [110], а системи саркоплазматичного ретикулуму та Т-трубочок зрілі, забезпечуючи ефективний зв'язок збудження-скорочення [161]. У передсердях та вушках міофібрили добре організовані, але їхня щільність нижча, ніж у шлуночках, відображаючи роль камер збору крові [247].

На 7-му добу постнатального розвитку серце продовжує інтенсивний ріст за рахунок гіпертрофії. КМЦ демонструють високий ступінь зрілості: міофібрили щільно упаковані, мітохондрії численні та оптимально розташовані, а системи саркоплазматичного ретикулуму та Т-трубочок повністю сформовані. Передсердя та вушка зберігають нижчу щільність міофібрил порівняно зі шлуночками. Відмінності між правим і лівим передсердями продовжують посилюватися [5]. У шлуночках та МШП міофібрилярний апарат досягає високого ступеня зрілості [19]. КМЦ активно збільшуються, міофібрили щільно заповнюють цитоплазму [23]. ЛШ домінує з найбільш розвиненим міофібрилярним апаратом [90]. Системи Т-трубочок та саркоплазматичного ретикулуму у шлуночках та МШП повністю розвинені, забезпечуючи ефективний контроль над кальцієм для інтенсивних скорочень. На 14-ту добу постнатального розвитку гіпертрофія КМЦ є основним механізмом зростання маси міокарда [217]. КМЦ демонструють високий ступінь зрілості, наближаючись до дорослого стану: міофібрили щільно упаковані, мітохондрії численні та ефективні [75], а системи саркоплазматичного ретикулуму та Т-трубочок повністю сформовані та високоорганізовані [259]. Передсердя та вушка продовжують адаптацію до зростаючого об'ємного навантаження, зберігаючи нижчу щільність міофібрил [270]. Відмінності між правим і лівим передсердями посилюються [253]. У шлуночках та МШП міофібрилярний апарат досягає високого ступеня зрілості [270]. КМЦ збільшуються, міофібрили щільно заповнюють цитоплазму [261]. ЛШ домінує з найбільш розвиненим міофібрилярним апаратом [220]. Системи Т-трубочок та саркоплазматичного ретикулуму у шлуночках та МШП повністю розвинені [172].

На 30-ту добу постнатального розвитку серце досягає значного ступеня зрілості, гіпертрофія КМЦ стає майже виключним механізмом росту [88]. КМЦ майже повністю відповідають дорослим клітинам: міофібрили щільно упаковані, мітохондрії численні та оптимально розташовані [84], а системи саркоплазматичного ретикулуму та Т-трубочок повністю сформовані [34]. Передсердя та вушка демонструють високу адаптацію, зберігаючи нижчу щільність міофібрил [98]. У шлуночках та МШП міофібрилярний апарат досягає майже максимального ступеня зрілості [110, 161]. КМЦ збільшуються, міофібрили щільно заповнюють цитоплазму [247]. Системи Т-трубочок та саркоплазматичного ретикулуму у шлуночках та МШП повністю розвинені. На 120-ту добу постнатального розвитку щур досягає стадії дорослої тварини, і серце є повністю сформованим. Ріст міокарда переважно зупиняється, гіпертрофія КМЦ досягає максимуму [6]. КМЦ демонструють морфологію дорослих клітин: міофібрили максимально щільно упаковані, мітохондрії численні та оптимально розташовані [7], а системи саркоплазматичного ретикулуму та Т-трубочок повністю сформовані та високоорганізовані [8]. Вставні диски високоспеціалізовані [13]. Передсердя та вушка повністю адаптовані, зберігаючи нижчу щільність міофібрил. У шлуночках та МШП міофібрилярний апарат досягає максимального ступеня зрілості. КМЦ досягають максимальних розмірів.

Лабораторні щури лінії Wistar є широко використовуваною моделлю у біомедичних дослідженнях, зокрема для вивчення міокарда [168]. Їх генетична однорідність і стабільність забезпечують високу відтворюваність експериментів, мінімізуючи вплив генетичних змін на досліджувані параметри. Стандартизовані умови розведення та утримання допомагають отримати однорідні популяції тварин, зменшуючи варіабельність у відповідь на експериментальні втручання [167]. Швидкий життєвий цикл щурів Wistar дозволяє досліджувати розвиток серця від ембріональних стадій до зрілого віку за короткі терміни, що цінно для вивчення міофібрилогенезу [57] та відстеження змін у скорочувальному апараті на різних етапах [120].

Можливість отримувати великі групи тварин на різних стадіях розвитку робить цю модель економічно ефективною для комплексних досліджень.

Фізіологічні особливості серцево-судинної системи щурів дозволяють моделювати ключові патологічні процеси, що є актуальними для кардіології людини [256]. Наприклад, їхня здатність до ультраструктурних перебудов у відповідь на перевантаження робить їх придатною моделлю для вивчення адаптаційних та дезадаптаційних процесів у скорочувальному апараті [40], що є критичним для розуміння впливу пренатальної гіпоксії на подальше формування серця [123].

Додаткові дослідження підтверджують ефективність щурів Wistar для вивчення серцевих патологій [42]. Важливо враховувати деталі анатомії серця, а також специфіку розвитку серцево-судинної системи [100, 232]. Дослідження також зосереджуються на впливі різних факторів на серцеву функцію [170]. Розвиток нових методів дозволяє краще розуміти механізми адаптації та дезадаптації серця [56, 250]. Важливість моделі підкреслюється у вивченні вроджених вад серця [63, 241]. Крім того, Wistar щури дозволяють вивчати розвиток серця на клітинному рівні [199, 255]. Це включає дослідження морфогенезу [60, 116] та формування міокарда [148, 228]. Дослідження також охоплюють структурні особливості серця [36, 79].

Можливість моделювання різних станів є ключовою перевагою [67, 260]. Це стосується і впливу стресу на серце [76, 126]. Розуміння міофібрилогенезу важливе для розробки терапевтичних стратегій [132, 238]. Також проводяться дослідження для оцінки змін у скорочувальному апараті [190, 230]. Актуальність моделі також підкреслюється в дослідженнях серцевої недостатності [82, 240]. Використання Wistar щурів дає можливість вивчати механізми регенерації [58, 245]. Дослідження також зосереджуються на клітинних взаємодіях [95, 154]. Важливість моделі також поширюється на вивчення мітохондріальної функції [93, 234]. Це дозволяє краще зрозуміти патологічні процеси, що впливають на серце [46, 174].

Одноразова гостра гіпоксія на 13-й день ембріонального розвитку щура,

попри інтенсивність, дозволяє ембріонам вижити та досягти зрілого віку, але з вадами розвитку скоротливого апарату серця [43]. Це спричиняє різке гальмування міофібрилогенезу з перших днів кардіогенезу. На 13 день, під час формування серцевої трубки, гіпоксія критично впливає на диференціацію КМЦ, сповільнюючи утворення актинових та міозинових філаментів, роблячи формування Z-ліній фрагментарним [163]. Системи саркоплазматичного ретикулуму та T-трубочок залишаються зародковими [117]. Вплив відносно рівномірний по всьому міокарду через відсутність виражених функціональних відмінностей між камерами [106]. На 15 добу розвитку, після гіпоксії, КМЦ демонструють відставання у дозріванні міофібрил, вони менш чисельні та організовані [50]. Щільність та впорядкованість міофібрил знижені у всіх локалізаціях. На 16 добу відставання у дозріванні серця стає ще очевиднішим: КМЦ менші, мітохондрії та системи саркоплазматичного ретикулуму/T-трубочок недорозвинені. Затримка у формуванні міофібрил спостерігається усюди, з менш чіткою поперечною смугастістю та неправильною орієнтацією саркомерів [164].

На 17-ту добу пренатального розвитку вади зберігаються: КМЦ менші, кількість та організація міофібрил значно відстають. Мітохондрії можуть бути менш розвиненими, а саркоплазматичний ретикулум/T-трубочки недостатньо складними. У передсердях та вушках відзначається хронічне відставання, а в шлуночках та МШП спостерігається суттєве відставання у формуванні міофібрил [54]. На 18-ту добу серце адаптується, міофібрили стають численнішими, але їх організація поступається нормі [115]. На 20 добу, перед народженням, серце гіпоксичних плодів адаптується, але зберігає ознаки недорозвинення: міофібрили численні, але їх пакування менш щільне, а вушка серця залишаються найбільш ураженими [171].

Новонароджені щури, що пережили пренатальну ГГ, стикаються зі значно більшим гемодинамічним навантаженням [72]. Їхнє серце, адаптуючись, демонструє вади розвитку міофібрилярного апарату, спричинені ранньою гіпоксією [248]. Міокард гіпертрофується, проте ультраструктурно

міофібрили менш щільні й впорядковані, а мітохондрії можуть бути нерівномірно розподілені [214]. У передсердях та вушках міофібрили збережені, але їхня щільність та організація поступаються нормі, вушка серця особливо уражені, що підвищує ризик стазу крові [152]. У шлуночках та МШП міофібрилярний апарат адаптується, але з дефектами. Ці вади спостерігаються у всіх зонах, причому інтрамуральна зона є найбільш вразливою [109].

На 30-ту добу постнатального розвитку серце досягає значного ступеня зрілості, але з постійними наслідками гіпоксії. Гіпертрофія КМЦ є основним механізмом адаптації, хоча міофібрили можуть бути менш впорядкованими. У передсердях адаптація відбувається з прихованими дефектами, а вушка серця зберігають найменш розвинений міофібрилярний апарат. У шлуночках та МШП міофібрилярний апарат досягає майже максимальної зрілості, але з порушеннями регулярності та паралельності міофібрил.

Хронічний дефіцит кисню, що розвивається протягом кардіогенезу, поступово гальмує формування скоротливого апарату серця [164]. Наслідки цього тривалого впливу проявляються поступовим відставанням від нормального розвитку міофібрилярного апарату протягом усього пренатального періоду. Народжені щури, попри значний вплив на розвиток серця, зазвичай виживають і досягають зрілого віку, але з чітко вираженими вадами розвитку скоротливого апарату в окремих структурах. Основний фокус досліджень спрямований на вивчення динаміки цього гальмування та адаптаційних механізмів, що дозволяють тваринам вижити [54].

На 13-й день пренатального розвитку, під час формування серцевої трубки, хронічна гіпоксія уповільнює утворення актинових та міозинових філаментів, затримує формування Z-ліній та розвиток систем саркоплазматичного ретикулуму і T-трубочок [115]. Цей вплив є відносно рівномірним по всьому міокарду, гальмуючи міофібрилогенез у всіх відділах без значної зональної специфіки. На 15-ту добу КМЦ вже демонструють посилене відставання у дозріванні міофібрил, які стають менш чисельними, організованими, щільними та чітко визначеними [171]. Зниження щільності та

впорядкованості міофібрил спостерігається у всіх локалізаціях, причому інтрамуральна зона виявляється найбільш чутливою [72].

На 20-ту добу пренатального розвитку, безпосередньо перед народженням, серце гіпоксичних плодів демонструє певну адаптацію, але зберігає стійкі ознаки недорозвинення міофібрилярного апарату. КМЦ наближаються до пренатальних розмірів, проте їхня внутрішня організація відрізняється від норми: міофібрили численні, але менш щільні та впорядковані. Мітохондрії можуть мати аномальну морфологію, а функціональна ефективність саркоплазматичного ретикулуму та Т-трубочок порушена. У передсердях та вушках серця міофібрилярний апарат досягає високого ступеня зрілості, але зберігає певні вади, при цьому вушка серця залишаються найбільш ураженими. У шлуночках та МШП міофібрилярний апарат демонструє значний розвиток, але з стійкими наслідками хронічної гіпоксії: міофібрили щільно заповнюють цитоплазму, але їхня регулярність та паралельність порушені. Ці зміни проявляються в усіх зонах, але інтрамуральна зона може бути найбільш ураженою.

У новонароджених щурів, що пережили пренатальну ХГ, серце стикається зі значним гемодинамічним навантаженням. КМЦ адаптуються, але з вадами розвитку міофібрилярного апарату. Міокард збільшується за рахунок гіпертрофії менш досконалих клітин, що вказує на дезадаптивне ремоделювання. Міофібрили менш щільні та впорядковані, мітохондрії нерівномірно розподілені, що свідчить про енергетичний дисбаланс. У передсердях та вушках серця міофібрилярний апарат має збережені вади, що знижує ефективність наповнення шлуночків та підвищує ризик тромбоутворення. У шлуночках міофібрили менш щільно упаковані, саркомери мають аномалії. Ці дефекти спостерігаються в усіх зонах, особливо в інтрамуральній.

Упродовж перших трьох діб після народження серце гіпоксичних щурів функціонує в умовах компенсації. КМЦ гіпертрофуються, але структурні дефекти міофібрилярного апарату зберігаються. Міофібрили менш щільні та

паралельно орієнтовані, що знижує ефективність скорочення. У передсердях та вушках спостерігається затримка дозрівання, а у шлуночках міофібрилярний апарат компенсує недорозвиток, але з дефектами. ЛШ не досягає повної функціональної зрілості.

На 7-му та 14-ту добу постнатального розвитку серце продовжує демонструвати компенсаторну гіпертрофію, але міофібрили залишаються менш щільно упакованими та впорядкованими. У передсердях та вушках серця зберігаються вади, особливо виражені у вушках, що підвищує ризик стазу крові. У шлуночках міофібрилярний апарат досягає високого ступеня зрілості, але зі структурними аномаліями, що знижує ефективність скорочення.

Серце дорослої тварини є повністю сформованим, але зі стійкими наслідками хронічної пренатальної гіпоксії. Гіпертрофія КМЦ є компенсаторною, але не повністю усуває функціональні дефекти. Міофібрили максимально щільно упаковані, але їхня орієнтація та регулярність саркомерів порушені [109]. У передсердях адаптація відбувається з постійними вадами, а вушка серця залишаються найбільш ураженими, підвищуючи ризик аритмій. У шлуночках міофібрилярний апарат досягає максимальної зрілості, проте з виразними структурними аномаліями, що може призвести до зниженого функціонального резерву та розвитку серцевої недостатності [169].

Спадкові кардіоміопатії є групою захворювань, спричинених варіантами більш ніж 12 генів, що кодують саркомерні білки [152]. Дві найпоширеніші з них – це гіпертрофічна кардіоміопатія та дилатаційна кардіоміопатія. Сучасні терапевтичні засоби не спрямовані на першопричини цих захворювань, а намагаються запобігти прогресуванню захворювання та/або керувати симптомами. Відповідно, розробляються нові підходи для безпосереднього лікування дисфункції серцевого м'яза. Проблеми з розробкою терапевтичних засобів для цих захворювань включають різноманітні механізми патогенезу, деякі з яких досі обговорюються та визначаються. У цьому огляді дослідники обговорюють терапевтичні стратегії зміни скорочувальної активності саркомера та узагальнюють дані, що вказують на те, що вплив на один білок у

саркомері може бути ефективним у лікуванні пацієнтів з генетичними варіантами інших саркомерних білків, а також у пацієнтів із захворюваннями, що не пов'язані з саркомерами.

Дослідження механізмів кардіоміопатій, спричинених мутаціями саркомерних білків, є важливим напрямком у розумінні серцевих захворювань. Досягнення у виявленні мутацій, пов'язаних з кардіоміопатіями, та поглиблення розуміння функції саркомерів, що лежить в основі багатьох кардіоміопатій, є значними [51]. Ера геноміки дозволила ідентифікувати та підтвердити багато генетичних причин гіпертрофічної та дилатаційної кардіоміопатій. Сучасні досягнення в механістичному розумінні патофізіології саркомерів включають молекулярні моделі компонентів саркомерів з високою роздільною здатністю та ідентифікацію так званого "супер-розслабленого стану" міозину. Однак, як підкреслюється, значна частина кардіоміопатій з сімейним анамнезом залишається генетично недіагностованою і може бути пов'язана з полігенними захворюваннями.

Гіпертрофічна кардіоміопатія та дилатаційна кардіоміопатія є поширеними захворюваннями серцевого м'яза, які викликані патогенними варіантами генів саркомерних білків [266]. Дослідження виявили критичне значення конформаційних змін, що відбуваються під час розслаблення та забезпечують збереження енергії, які часто порушуються мутаціями, що викликають гіпертрофічну кардіоміопатію. Дослідження дилатаційної кардіоміопатії продемонстрували значну поширеність усічених варіантів у тітині та виявили, що ці варіанти знижують скорочувальну функцію, порушуючи саркомерогенез. Ці нові патофізіологічні механізми відкривають можливості для ідентифікації нових терапевтичних цілей та розробки майбутніх кардіопротекторних стратегій. Згідно з дослідженнями, скорочувальний апарат є перспективною мішенню для розробки нових підходів у майбутньому [35].

Спадкові кардіоміопатії є гетерогенною групою розладів, що впливають на структуру та функцію серця [111]. Дефекти в генах, що кодують саркомерні

білки, пов'язані з різними порушеннями, що викликають скоротливу дисфункцію та сприяють розвитку захворювання. У цьому огляді дослідники прагнули окреслити функціональні наслідки основних спадкових кардіоміопатій з точки зору скорочення та кінетики міокарда, а також висвітлити структурні та функціональні зміни в деяких саркомерних варіантах, які, як було продемонстровано, беруть участь у патогенезі спадкових кардіоміопатій. Особлива увага приділялася викликаним мутаціями змінам у механіці кардіоміоцитів. Розуміння молекулярної основи захворювання відкриває нові шляхи для розробки нових підходів. Крім того, чим раніше буде виявлено генетичний дефект, тим кращим буде клінічний прогноз для пацієнтів та ефективнішою профілактика розвитку захворювання.

Мутації товстих ниток саркомера є поширеною причиною гіпертрофічної кардіоміопатії, розладу потовщення серцевого м'яза, пов'язаного з раптовою серцевою смертю та серцевою недостатністю, з незрозумілими механізмами [77]. Дослідники розробили чотири ізогенні моделі індукованих плюрипотентних стовбурових клітин (іПСК) мутацій β -міозинової важкої ланцюга та міозин-зв'язуючого білка С3, та вивчали КМЦ, отримані з іПСК, у мікротканинних аналізах серця, які імітують серцеву архітектуру та біомеханіку. Всі мутації гіпертрофічної кардіоміопатії призвели до гіперскоротливості з подовженою кінетикою розслаблення пропорційно патогенності мутації, але не до змін у регуляції кальцію. Дослідження секвенування РНК та експресії моделей гіпертрофічної кардіоміопатії ідентифікували активацію p53, окислювальний стрес та цитотоксичність, викликані метаболічним стресом, які можуть бути усунені генетичною абляцією p53. Ці висновки вказують на гіперскоротливість як прямий наслідок мутацій товстих ниток, незалежно від локалізації мутації, а шлях p53 як молекулярний маркер стресу скорочення та потенційну терапевтичну ціль для пацієнтів.

Міозин відіграє ключову роль у регуляції функції саркомера, енергетики КМЦ та метаболізму, що має значення для патогенезу гіпертрофічної

кардіоміопатії [239]. Це викликано патогенними варіантами генів саркомерних білків, які викликають гіперскоротливість, погане розслаблення, підвищене споживання енергії серцем та підвищений ризик аритмій та серцевої недостатності у пацієнтів. Дослідження показують, що патогенні міссенс-варіанти в міозині, молекулярному моторі саркомера, скупчені в залишках, які беруть участь у динамічних конформаційних станах саркомерних білків. Дослідники припускали, що ці конформації є важливими для адаптації скорочувальної потужності для збереження енергії і що патофізіологія гіпертрофічної кардіоміопатії є результатом дестабілізації цих конформацій. Міозини проходять фізіологічні зміни між супер-розслабленим станом (SRX), що максимізує збереження енергії, та невпорядкованим розслабленим станом (DRX), що дозволяє утворення поперечних містків з більшим споживанням АТФ. Системні гемодинамічні вимоги та патогенні міссенс-мутації міозину впливали на пропорції цих конформацій. Варіанти, що дестабілізували конформації міозину, були пов'язані з вищими показниками серцевої недостатності та аритмій у пацієнтів. Дестабілізація енергозберігаючих станів міозину сприяє аномаліям скорочення, морфологічному та метаболічному ремоделюванню та несприятливим клінічним результатам у пацієнтів з гіпертрофічною кардіоміопатією.

Ішемічна хвороба серця є провідною причиною смерті у всьому світі [251]. Зниження постачання кисню та гіпоксія міокарда призводять до пошкодження тканин та порушення функції серця. У цьому дослідженні, як зазначають автори, було проаналізовано продукування сили, ультраструктуру, експресію генів та зміни протеому в живих зрізах міокарда щурів після 24 годин культивування *ex vivo* у нормальних та знижених рівнях кисню. Було відзначено значне зниження абсолютної сили та уповільнення кінетики сили, а також збільшення апоптозу КМЦ, пошкодження міофібрил та мітохондрій, а також транскриптомні зміни. Протеомний аналіз виявив дерегуляцію білків, що беруть участь у метаболічних процесах, гіпоксичній відповіді та нейтралізації активних форм кисню. Результати вказують на те, що гіпоксія

індукує суттєві первинні зміни в тканині серця, які не залежать від перфузії та імунних відповідей.

Інтермітуюча короткочасна реоксигенація послаблює зміни серця у відповідь на гіпоксію. Метою дослідження [211] було з'ясувати, чи може інтермітуюча короткочасна реоксигенація захистити серцевий м'яз від гіпоксичного пошкодження. Гіпоксія посилила біомаркер окислювального стресу малоновий діальдегід при зниженні антиоксидантної супероксиддисмутази. Гістологічне дослідження кардіоміофібрил гіпоксичних щурів показало дезорганізацію м'язових волокон, вакуолізацію саркоплазми, пікноз ядра та розширення міжклітинних проміжків. Крім того, ультраструктурний аналіз КМЦ виявив дегенеративні дефекти у шлуночкових клітинах міокарда. Витончення міофібрил та дегенеративні зміни мітохондрій вплинули на вставні диски з щільною фасцією, десмосомами та щілинними з'єднаннями. Інтермітуюча короткочасна реоксигенація покращує гістологічні, ультраструктурні та окислювально-антиоксидантні параметри серця, що змінюються під час гіпоксії. Дослідження показує, що гіпоксія має суттєвий вплив на архітектуру міокарда, а також збільшує окислювальний стрес та прозапальні цитокіни. Інтермітуюча короткочасна реоксигенація значно зменшує гіпоксично-індуковані серцеві зміни.

Інфаркт міокарда, що є тяжким гіпоксичним станом, призводить до втрати до одного мільярда КМЦ [89]. Через обмежену внутрішню регенеративну здатність серця розробляються клітинно-базовані регенеративні терапії, що включають імплантацію КМЦ, отриманих зі стовбурових клітин, у інфарктований міокард, з метою відновлення втраченої м'язової маси, ре-інженерії скоротливої здатності серця та запобігання прогресуванню інфаркту міокарда у серцеву недостатність. Однак такі клітинно-базовані терапії стикаються з проблемою їхньої чутливості до окислювального стресу в ішемічному середовищі інфарктованого серця. Для максимізації терапевтичних переваг клітинно-базованих підходів вкрай важливим є краще розуміння середовища серця на клітинному, тканинному та

органному рівнях протягом інфаркту міокарда.

Отже, дефіцит кисню істотно впливає на розвиток серця, спричиняючи як адаптивні зміни, так і стійкі порушення структури та функції [61]. Під час пренатального розвитку гіпоксія матері прямо знижує доступність кисню для клітин плода, що критично на ранніх стадіях кардіогенезу, призводячи до вроджених вад або функціональних недоліків серця [206]. КМЦ інтенсивно споживають кисень, тому його дефіцит змушує їх переходити на менш ефективний анаеробний гліколіз [196]. Тривала нестача енергії уповільнює проліферацію КМЦ, порушує синтез скоротливих білків та може стимулювати передчасну диференціацію або апоптоз, викликаючи гіпоплазію серця [178]. Гіпоксія впливає на формування міофібрилярного апарату, порушуючи експресію генів скоротливих білків та їх інтеграцію в міофібрили, що призводить до утворення аномальних або функціонально неповноцінних міофібрил і знижує скоротливість міокарда [202]. Також дефіцит кисню впливає на синтез компонентів позаклітинного матриксу, спричиняючи фіброз і порушення механічних властивостей міокарда. Хронічна гіпоксія може викликати компенсаторну гіпертрофію, яка з часом може стати дезадаптивною, призводячи до ремоделювання серця та зниження його функціонального резерву, причому вплив гіпоксії на провідну систему серця може викликати аритмії [97]. Загалом, розуміння цих механізмів необхідне для розробки профілактичних та терапевтичних стратегій.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА РОЗДІЛОМ:

1. Кобеза ПА. Морфологія елементів скоротливого апарату міокарда: питання сьогодення та перспективи дослідження. *Морфологія*. 2021;15(2):68–76.
2. Kobeza PA. Hypoxia in cardiogenesis of rats. *Morphologia*. 2023;17(1):63–76.
3. Kobeza PA, Cherkas OA, Marchenko DG, Khripkov IS. Morphological characteristics of the myocardial contractile apparatus in rats under the influence of

hypoxia (literature review and research perspectives). *Morphologia*. 2023;17(3):7–16.

4. Kobeza PA. Myofibrillogenesis: formation of the contractile apparatus of muscle cells (Literature review. Issues of integration between research disciplines). *Morphologia*. 2025;19(1):90–100.

5. Кобеза ПА, Твердохліб ІВ. Механізми міофібрилогенезу та формування саркомерів у кардіоміоцитах. *Морфологія*. 2025;19(2):88–96.

6. Kobeza PA. The morphology of the elements of the myocardial contractile apparatus question and research prospects / «Теорія та практика сучасної морфології» : мат-ли П'ятої Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнародною участю (м. Дніпро, 20-22 жовтня 2021 року). Дніпро: ДДМУ, 2021:171.

РОЗДІЛ 2

ЗАГАЛЬНА МЕТОДИКА Й ОСНОВНІ МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Досліди на експериментальних щурах проведені з дотриманням міжнародних рекомендацій щодо виконання медико-біологічних досліджень з використанням тварин відповідно до «Загальних принципів роботи на тваринах», затверджених I Національним конгресом з біоетики (Київ, Україна, 2001) [12, 22] та погоджені з положеннями «Європейської конвенції із захисту хребетних тварин, які використовуються в експериментальних та інших наукових цілях» (Страсбург, Франція, 1986) [3]. Дотримання етичних принципів [15, 21] підтверджено Комітетом з біоетики Дніпровського державного медичного університету (протокол № 34 від 14.01.2026 р.).

Експеримент проведено на 240 білих лабораторних щурах, отриманих з віварію Дніпровського державного медичного університету. Лабораторні щури знаходились у звичайних умовах віварію з 12-годинним режимом день/ніч, воду та збалансований гранульований корм отримували *ad libitum* відповідно до встановлених норм [133]. Для початку вагітності інтактних самиць спарювали зі статевозрілими самцями у співвідношенні два самці на чотири самки. Вагітність у щурів підтверджували наявністю сперматозоїдів у ранковому вагінальному мазку.

Відповідно до мети та завдань дослідження тварин розділили на чотири групи. Першу експериментальну групу склали ембріони та щури, які піддавались впливу гострої пренатальної гіпоксії. Її моделювання здійснювали шляхом одноразового внутрішньоочеревинного введення 2%-го водного розчину нітриту натрію у розрахунку 90 мг/кг вагітним самкам на 13-ту добу гестації, що відповідало тяжкому ступеню гіпоксії за змішаним типом [2, 29, 127].

Другу групу (контрольну для моделі пренатальної ГГ) склали ембріони і потомство щурів-самиць, яким на 13-й день вагітності

внутрішньоочеревинно вводили 1 мл 0,9%-го фізіологічного розчину натрію хлориду.

Третю експериментальну групу складали ембріони та щури, які піддавались впливу хронічної пренатальної гіпоксії. Її моделювання проводили шляхом внутрішньоочеревинного введення 1%-ного водного розчину нітриту натрію у розрахунку 50 мг/кг вагітним самкам щоденно з 10-ї по 20-у добу вагітності, що відповідало середньому ступеню гіпоксії за змішаним типом [2, 8, 29, 185].

Четверту групу (контрольну для моделі пренатальної ХГ) складали ембріони і потомство щурів-самиць, яким щоденно з 10-ї по 20-у добу вагітності внутрішньоочеревинно вводили 1 мл 0,9%-го фізіологічного розчину натрію хлориду.

Щурів-самиць із датованою вагітністю мертвили за допомогою передозування наркозу та вилучали ембріонів і плодів для подальшого ультраструктурного аналізу на 15-ту, 16-ту, 17-ту, 18-ту та 20-ту добу після запліднення. Для вивчення постнатальних змін у всіх групах потомство експериментальних тварин мертвили за допомогою передозування наркозу та вилучали серця новонароджених щурів, а також через 7, 14, 30 і 120 діб після народження. На кожний постнатальний віковий термін для всіх груп тварин відбирали по 5-6 особин обох статей з різних пометів.

Для дослідження структур скоротливого апарату типових КМЦ зразки міокарда шлуночків і передсердь фіксували в 2,5%-му розчині глютаральдегіду при температурі +2°C протягом 3-4 годин з подальшою постфіксацією в 1%-му розчині тетраоксиду осмію («SPI», США), дегідрували в зростаючих концентраціях спирту, пропіленоксиді та заливали в епоксидні блоки з використанням композиції епон-аралдіт. Ультратонкі зрізи виготовляли на ультрамікромомі УМТП-6М («SELMI», Україна) та розміщали на мідних опорних сітках Mesh Regular Grid 200 («SPI», США). Подвійне контрастування проводили за методом Рейнольдса [150]. Дослідження здійснювали за допомогою трансмісійного електронного

мікроскопа ПЕМ-100-01 («SELMІ», Україна) при напрузі прискорення 65-90 кВ і первинних збільшеннях від 2000 до 25000 за стандартною схемою [112, 150]. Після фотофіксації зображень на монохромну плівку «Agfa» проводили відцифровування негативів сканером Canon CanoScan 9000F.

Електронномікроскопічне дослідження типових КМЦ проводили диференційовано по 12 локалізаціях: праве (ПП) і ліве (ЛП) передсердя, праве (ПВ) і ліве (ЛВ) вушка серця, субепікардіальна (СЕР), інтрамуральна (ІМЗ), субендокардіальна (СЕН) зони лівого (ЛШ) і правого (ПШ) шлуночків, лівошлуночкова (ЛЧМП) та правошлуночкова (ПЧМП) частини міжшлуночкової перегородки (МШП).

Для кількісної оцінки ультраструктурних змін скоротливого апарату на електронограмах визначали щільність упакування міофібрил, ступінь їх орієнтації та абсолютну питому площу поверхні міофібрил (АППІМ) з використанням програмного пакету ImageJ 1,47v за принципами стереометрії [20, 208].

Щільність упакування міофібрил визначали за допомогою тест-системи з 100 крапок і розраховували за формулою:

$$V_v = \frac{P_i}{P_t^*},$$

де V_v - питомий об'єм міофібрил;

P_i - кількість крапок, що припадають на міофібрили;

P_t^* - кількість крапок, що припадають на цитоплазму клітини.

Абсолютна питома площа поверхні міофібрил визначалася за допомогою тест-системи, яка складалася з концентричних кіл. Даний параметр розраховували за формулою:

$$S_v = \frac{2C}{L}$$

де S_v – абсолютна питома площа поверхні міофібрил; C – кількість перетинів поверхні міофібрил з лініями тест-системи; L – загальна довжина

ліній тест-системи; 2 – поправочний коефіцієнт при використанні концентричної тест-системи.

Ступінь орієнтації міофібрил визначали з використанням тест-системи, яка складалася з взаємно перпендикулярних горизонтальних та вертикальних ліній. Дані розрахунки проводили за формулами:

$$Ma = \frac{za}{La};$$

$$Mb = \frac{zb}{Lb}$$

де Ma та Mb – середня кількість перетинів, які припадають на довжину горизонтальних (a) та вертикальних (b) ліній тест-системи; Za та Zb – кількість перетинів поверхні міофібрил з горизонтальними та вертикальними лініями; La та Lb – загальна довжина горизонтальних та вертикальних ліній.

$$A = \frac{100(Ma - Mb)}{Ma + Mb},$$

де A – ступінь орієнтації міофібрил; Mb – середня кількість перетинів, які припадають на довжину горизонтальних (a) та вертикальних (b) ліній тест-системи.

Дані результати переводили у процентне (%) співвідношення.

Визначення статистичної значущості відмінностей між експериментальними і відповідними контрольними групами 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).

Таким чином, представлені у даному розділі матеріал і методи дослідження є послідовними етапами рішення поставлених завдань, що дозволяють здійснити системний підхід до вивчення механізмів розвитку скоротливого апарату КМЦ щурів на різних етапах онтогенезу та характеру його ушкодження внаслідок дії пренатальної ГГ і ХГ.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА РОЗДІЛОМ:

1. Kobeza PA. Sarcomere. The structural unit of the myofibrillar complex of typical cardiomyocytes. Isometric aspects of sarcomere organization. *Morphologia*. 2024;18(1):83–8.

2. Kobeza PA. Morphometry. General method for histology, cytology and embryology. Overview and prospects of integration into the educational process. *Morphologia*. 2024;18(4):126–32.

3. Kobeza PA. Morphometry. general method for histology, cytology and embryology. overview and prospects of integration into the educational process / «Теорія та практика сучасної морфології» : мат-ли Восьмої Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнародною участю (м. Дніпро, 6-8 листопада 2024 року). Дніпро: ДДМУ, 2024:98–99.

4. Kobeza PA, Tverdokhlib IV. Histogenetic and morphofunctional aspects of muscle tissue classification / «Теорія та практика сучасної морфології» : мат-ли Дев'ятої Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнародною участю (м. Дніпро, 6-7 листопада 2025 року). Дніпро: ДДМУ, 2025:100.

РОЗДІЛ 3

ВПЛИВ ПРЕНАТАЛЬНОЇ ГОСТРОЇ ГІПОКСІЇ НА ФОРМУВАННЯ І РОЗВИТОК СКОРОТЛИВОГО АПАРАТУ КАРДІОМІОЦИТІВ УПРОДОВЖ ВНУТРІШНЬОУТРОБНОГО РОЗВИТКУ ЩУРІВ

На 15-ту добу ембріогенезу у щурів, які зазнали впливу ГГ, саркоплазма КМЦ шлуночків в усіх досліджуваних локалізаціях містила помірну кількість ушкоджених непорядкованих примітивних міофібрил та їх фрагментів. Телофрагми з ознаками пошкодження мали нерівномірну ширину і електронну щільність, часто склалися з дрібних відокремлених скупчень осміофільного матеріалу (рис. 3.1).

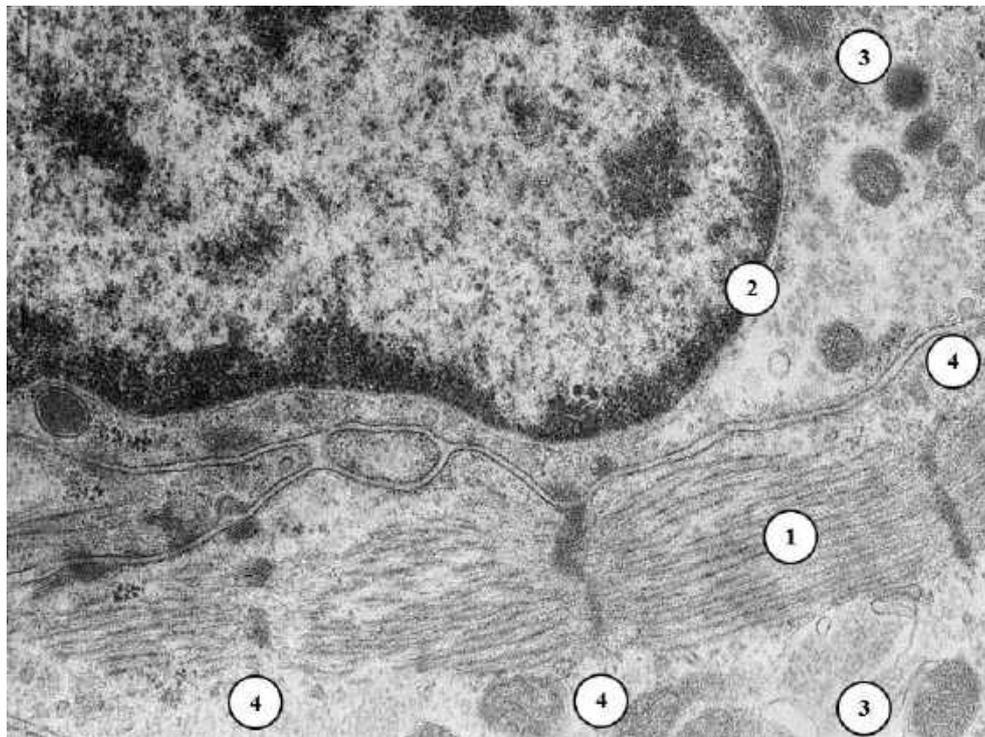


Рис. 3.1. Кардіоміоцити в інтрамуральній зоні лівого шлуночка серця щура на 15-ту добу пренатального онтогенезу після дії ГГ. Міофібрила (1), ядерна оболонка (2), мітохондрії (3), телофрагма (4). Трансмісійна електронна мікроскопія. $\times 15000$.

Мітохондрії КМЦ на 15-ту добу ембріогенезу виявляли гетероморфну реакцію на гострий гіпоксичний вплив. Переважна частка органел значно

збільшувалась, мала деформовані або злиті мембрани, матрикс низької електронної щільності, короткі кристи, часто з ознаками їх фрагментації або лізису. Такі гіпоксично ушкоджені мітохондрії спостерігались переважно між хаотично розташованими міофібрилами або їх фрагментами на периферії КМЦ. Також зустрічались дрібні мітохондрії з ущільненим матриксом і збереженими кристами. Такі конденсовані форми утворювали невеликі групи переважно поблизу ядра, межували зі скупченнями невпорядкованих новоутворених міофіламентів. Саркоплазматичний ретикулум утворював гетероморфні контури розширених цистерн і каналців з нерівномірним просвітом.

Переважна більшість незрілих міофібрил розташовувалась поблизу сарколеми, проте локуси прикріплення їхніх телофрагм до клітинної мембрани були зруйновані. Дія ГГ призводила до втрати типового розподілу міофіламентів по А- і І-дисках саркомерів у більшості КМЦ обох шлуночків. Значна кількість актинових і міозинових філаментів втрачала взаємну паралельну орієнтацію та піддавалася лізису.

Саркоплазма типових КМЦ поряд з ушкодженими міофібрилами містила значну кількість вільних рибосом і полісом, а також численні скупчення гетероморфних міофіламентів варіативної довжини. Новоутворені міофіламенти активно накопичувались переважно в парануклеарних ділянках, проте їх об'єднання із Z-тільцями або залучення до вцілілих саркомерів не спостерігалось. Ті міофібрили, які зберіглися після дії ГГ, містили ознаки поздовжнього нарощування кількості саркомерів у відповідності зі зростанням розмірів КМЦ, залишаючись тонкими та слабо орієнтованими відносно довгої вісі серцевого міоцита.

Переважання тонких ушкоджених міофібрил і невпорядкованих пучків міофіламентів у торцевих ділянках КМЦ обмежувало формування повноцінних вставних дисків. Після дії ГГ спостерігалась дезагрегація осміофільного матеріалу поодиноким десмосом і зон злипання, іноді з деформацією контактних мембран. Конфігурація вставних дисків, на відміну

від групи контролю, залишалась лінійною.

На 16-ту добу ембріогенезу типові КМЦ шлуночків щурів після дії ГГ зберігали помірні ознаки деструкції скоротливого апарату, проте у порівнянні з попереднім терміном дослідження вони виявлялись у значно меншому ступені. Зокрема, на периферії саркоплазми КМЦ спостерігались окремі дезорганізовані ділянки тонких міофібрил або їх фрагменти. Примітивні або фрагментовані Z-лінії складались з нечітко упакованого варіативного за щільністю осміофільного матеріалу. Розташування ушкоджених міофібрил мало невпорядкований характер. У складі більшості саркомерів субсарколемальних міофібрил не візуалізувалися А- і І-диски. В окремих спостереженнях зберігалися ознаки лізису тонких і товстих міофіламентів.

У парануклеарних ділянках саркоплазми типових КМЦ спостерігались значні накопичення рибосом і міофіламентів варіативної форми, що також було характерним для контрольної групи тварин (рис. 3.2).

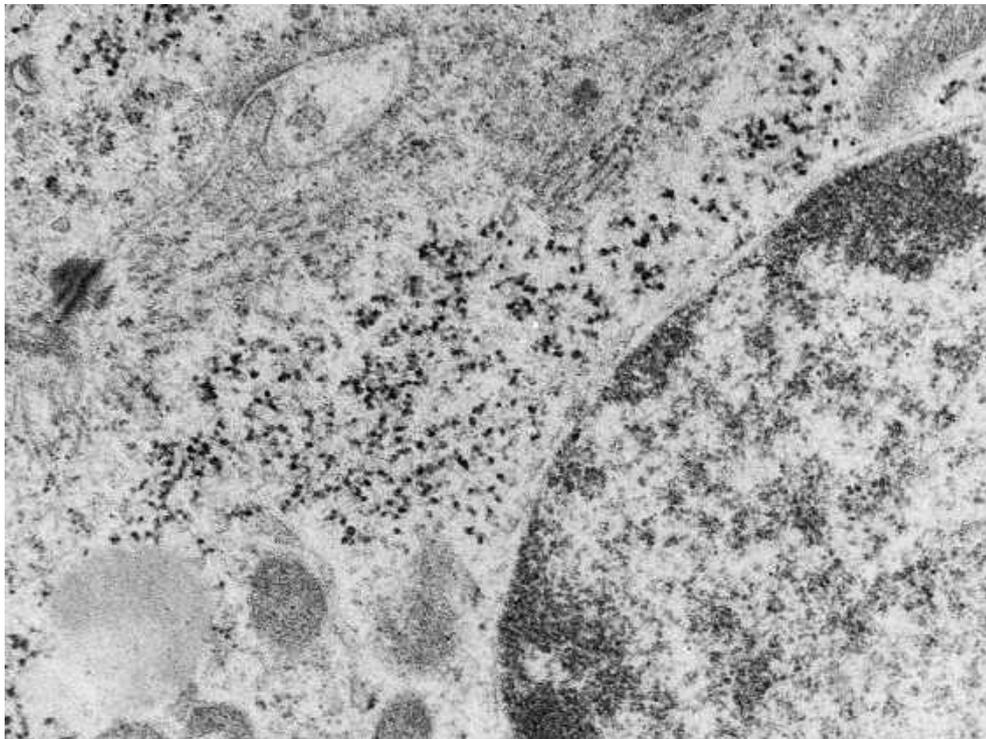


Рис. 3.2. Кардіоміоцит у субендокардальній зоні правого шлуночка серця щура контрольної групи на 16-ту добу пренатального онтогенезу. Трансмійсна електронна мікроскопія. $\times 14000$.

У порівнянні з попереднім терміном дослідження кількість новосинтезованих міофіламентів була значно більшою, проте утворення Z-тілець, які відповідальні за ініціацію збирання саркомерів, було обмеженим. На 16-ту добу ембріогенезу в більшості КМЦ шлуночків після дії ГГ утворювались значні ділянки саркоплазми, в яких групи дрібних мітохондрій з морфологічними ознаками помірної активності межували зі скупченнями актинових і міозинових філаментів, проте збирання саркомерів було заблокованим (рис. 3.3).

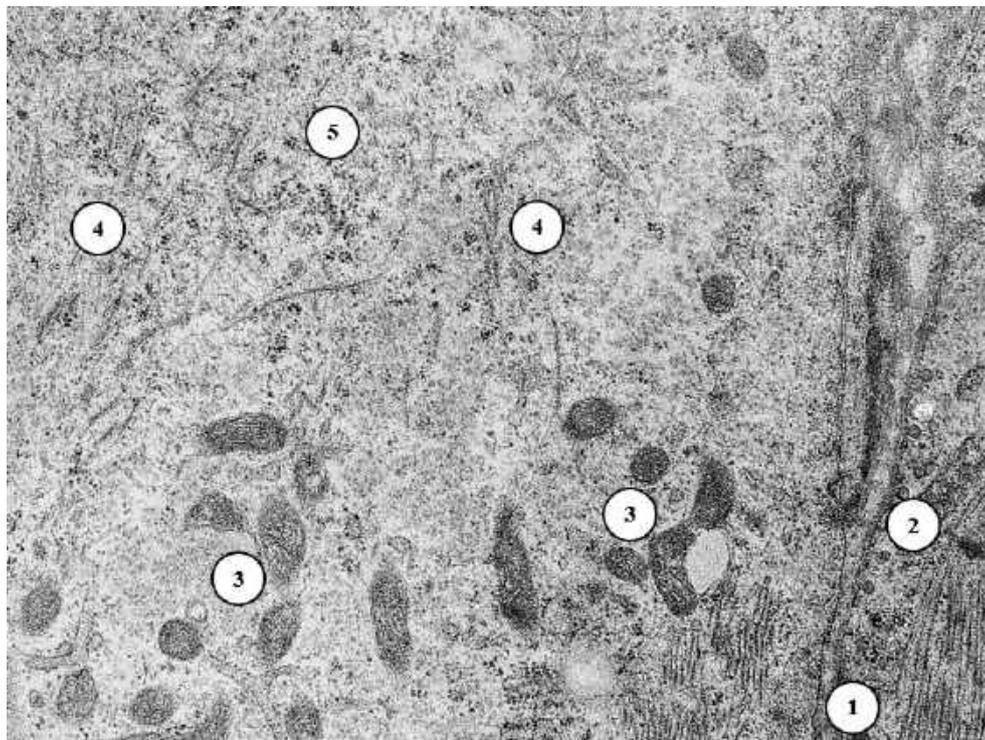


Рис. 3.3. Кардіоміоцити в субендокардіальній зоні правого шлуночка серця щура на 16-ту добу пренатального онтогенезу після дії ГГ. Примітивна міофібрила (1), Z-тілець (2), мітохондрії (3), дисоційовані міофіламенти (4), рибосоми (5). Трансмійсна електронна мікроскопія. $\times 12000$.

Значна кількість ушкоджених мітохондрій зі зруйнованими мембранами та кристалізом виявлялась поблизу сарколеми між деформованими міофібрилами. В деяких таких ділянках спостерігалась вакуолізація саркоплазми. Вставні диски, як і на попередньому терміні експерименту, залишались примітивними, зберігаючи лінійну конфігурацію та обмежену

щільність спеціалізованих міжклітинних контактів. У цілому, морфологічні наслідки прямої альтеративної дії гострої гіпоксії спостерігалися в усіх досліджуваних локалізаціях шлуночкового міокарда на 16-ту добу ембріогенезу та мали рівномірний ступінь проявів зазначених змін.

Упродовж 17-ї та 18-ї діб ембріогенезу ознаки прямої альтеративної дії ГГ на структури скоротливого апарату КМЦ шлуночків редукувалися. Фрагментація і лізис міофібрил, руйнування внутрішньоклітинних мембран, деструкція вставних дисків, вакуолізація саркоплазми та кристолізис у мітохондріях спостерігались лише в тих серцевих міоцитах, які зазнавали апоптотичних або аутофагічних змін. У більшості КМЦ відбувалося активне накопичення вільних рибосом і полісом, а також акумулювання значної кількості міофіламентів з переважанням актинових ниток варіативної довжини. Часто кінці філаментів були асоційовані з рибосомами. Поблизу ядра КМЦ спостерігались численні локуси утворення Z-тілець і сполучення актинових філаментів з міозиновими, що свідчило про ініціацію саркомерогенезу (рис. 3.4). Проте, інтенсивність збирання саркомерів і утворення нових міофібрил після дії ГГ гіпоксії була значно нижчою, ніж в контрольній групі тварин. Внаслідок такого обмеження саркомерогенезу типові КМЦ ембріонів за умов ГГ містили суттєво меншу кількість міофібрил у порівнянні з контролем, причому більшість з них мали слабо виражену поперечну посмугованість, містили незрілі або частково сформовані телофрагми, значно варіювали за товщиною і морфологією саркомерів. Найбільшою мірою гальмування міофібрилогенезу виявлялось в ІМЗ і СЕП обох шлуночків.

На відміну від контрольних тварин, після впливу ГГ новоутворені міофібрили розташовувались у саркоплазмі хаотично. Субсарколемальні міофібрили контактували із зовнішньою клітинною мембраною не всіма своїми Z-лініями. Торцевими кінцями міофібрили занурювались в осміофільний матеріал вставних дисків, які, на відміну від контрольних тварин, зберігали лінійну геометрію, утворювали примітивні зони злипання та

містили обмежену кількість десмосом.

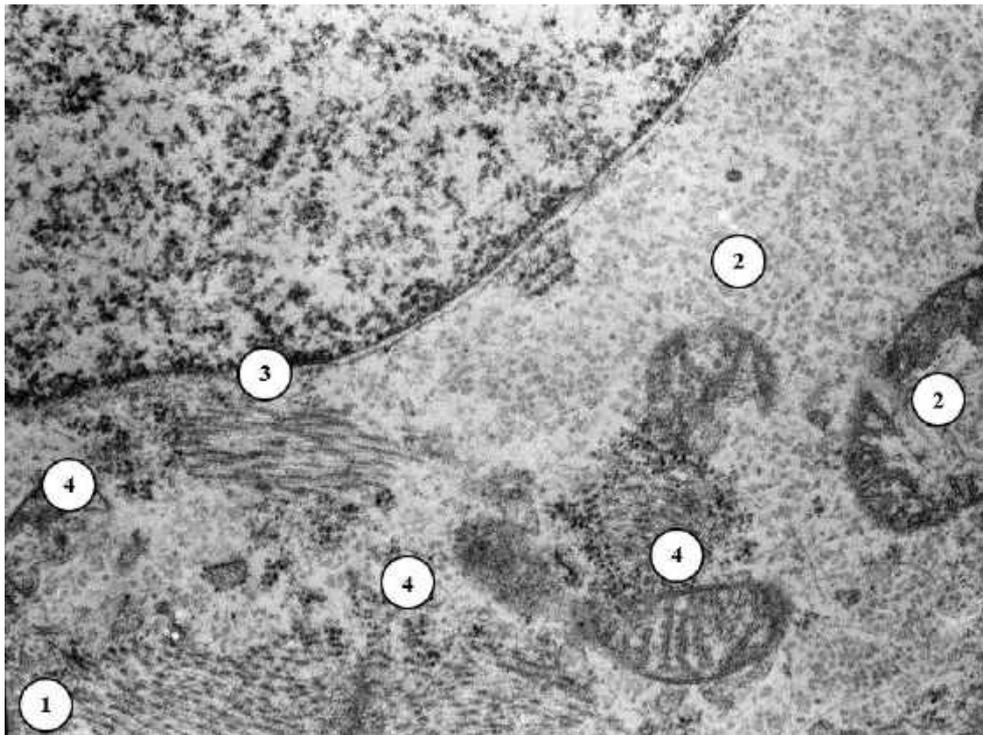


Рис. 3.4. Кардіоміоцити в субепікардіальній зоні лівого шлуночка серця щура на 18-ту добу пренатального онтогенезу після дії ГГ. Примітивна міофібрила (1), мітохондрії (2), дисоційовані міофіламенти (3), полісоми (4). Трансмисійна електронна мікроскопія. $\times 18000$.

Мітохондрії шлуночкових КМЦ мали гетероморфну будову. Збільшені органели з ознаками набряку, короткими кристами та просвітленим матриксом переважали на периферії саркоплазми. Поблизу ядра спостерігались невеликі мітохондрії без ознак деструкції мембран і кристолізу, які варіювали за щільністю матриксу та кількістю крист. Такі органели розташовувались переважно групами та морфологічно відповідали різним ступеням зрілості новоутворених мітохондрій. Елементи ендоплазматичних сіток були представлені помірною кількістю гранулярних мембран коротких трубочок, дрібними везикулами і трубочками агранулярних мембран, без ознак утворення компонентів тріад.

На 20-ту добу пренатального онтогенезу гостра гіпоксична дія призводила до суттєвого обмеження зростання та дозрівання структур

скоротливого апарату КМЦ шлуночків. Зокрема, активне накопичення рибосом і полісом у парануклеарних ділянках серцевих міоцитів супроводжувалось збільшенням кількості новоутворених міофіламентів. На відміну від попереднього терміну дослідження, спостерігались численні ознаки асоціації актинових і міозинових філаментів між собою, їх латерального вбудовування до складу міофібрил, а також утворення нових саркомерів на торцевих ділянках міофібрил (рис. 3.5). За товщиною такі міофібрили значно варіювали та суттєво поступалися шлуночковому міокарду контрольних тварин (рис. 3.6).

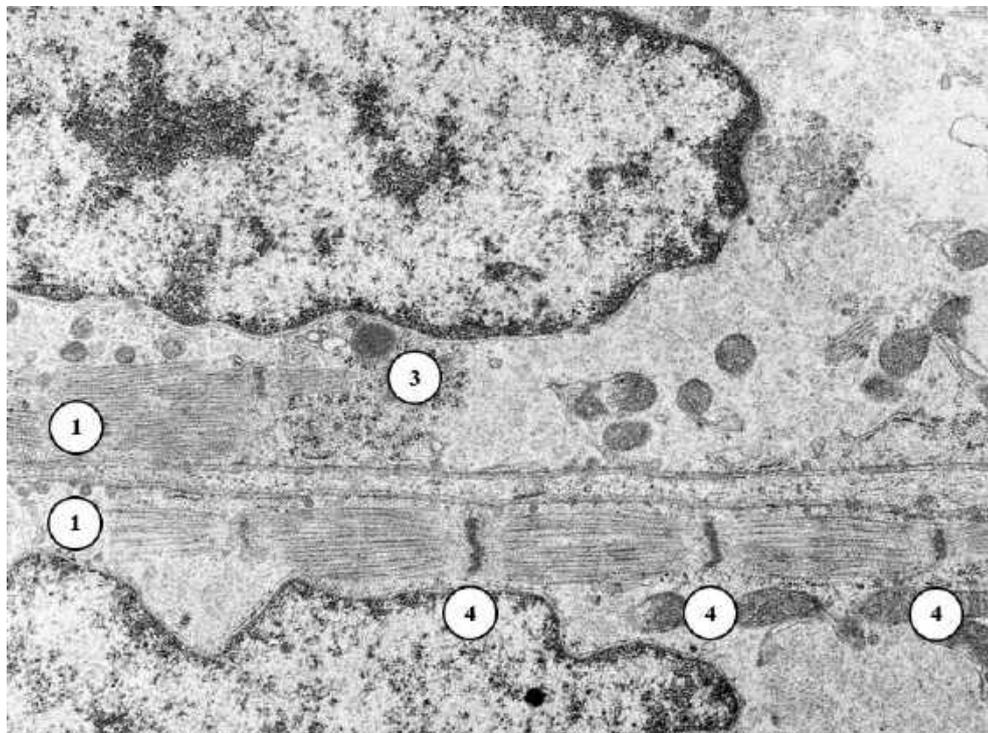


Рис. 3.5. Кардіоміоцити в інтрамуральній зоні лівого шлуночка серця щура на 20-ту добу пренатального онтогенезу після дії ГГ. Міофібрила (1), мітохондрії (2), скупчення полісом у торцевій ділянці міофібрили (3), телофрагма (4). Трансмісійна електронна мікроскопія. $\times 12000$.

В ІМЗ і СЕП ЛШ спостерігались численні, проте дуже тонкі міофібрили. Навпаки, в СЕН обох шлуночків новоутворені міофібрили мали більшу товщину та в окремих ділянках анастомозували між собою. Організація анізотропних та ізотропних дисків була гетероморфною та нерівномірною

вздовж міофібрили, телофрагми різнились за щільністю та конфігурацією. Крім того, Z-лінії сусідніх міофібрил у більшості спостережень не мали будь-якого структурного зв'язку між собою. Саркомери КМЦ тварин контрольної групи на 20-ту добу ембріогенезу містили сформовані мезофрагми, в той час як після дії ГГ мезофрагми не візуалізувалися.

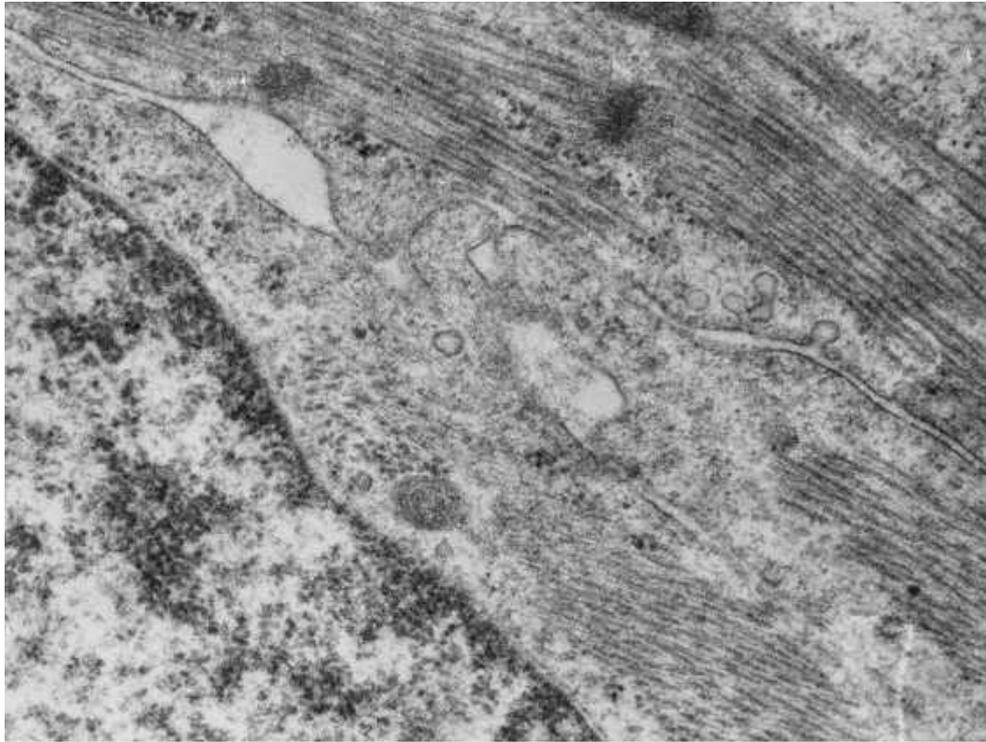


Рис. 3.6. Кардіоміоцити в інтрамуральній зоні лівого шлуночка серця щура контрольної групи на 20-ту добу пренатального онтогенезу. Трансмійна електронна мікроскопія. $\times 18000$.

Після дії ГГ кількість і товщина новоутворених міофібрил суттєво поступались КМЦ шлуночків контрольної групи, причому характер накопичення незрілих міофібрил у саркоплазмі КМЦ був неоднаковим у різних досліджуваних локалізаціях шлуночкового міокарда. Зокрема, після гіпоксичного ушкодження у серцевих міоцитах СЕН обох шлуночків обмежена кількість відносно тонких міофібрил розподілялась рівномірно в об'ємі саркоплазми, в той час як в ІМЗ і СЕП шлуночків утворювались локальні нерівномірні скупчення гетероморфних міофібрил. Крім того, подовжня орієнтація міофібрил у СЕН обох шлуночків і в МШП була помітно

виразнішою, ніж в ІМЗ і СЕП, хоча в усіх досліджуваних локалізаціях значно поступалася міокарду шлуночків контрольних тварин.

Структура вставних дисків на 20-ту добу ембріогенезу після дії ГГ суттєво змінювалась відносно попереднього терміну дослідження за рахунок утворення звивистого профілю міжклітинного з'єднання, збільшення кількості десмосом і зростання поліморфізму зон злипання, хоча при порівнянні з контрольною групою загальна конфігурація залишалась значно спрощеною. Після дії ГГ значна частина вставних дисків зберігала помітно розширений міжмембранний простір зон злипання та лінійну конфігурацію.

Мітохондрії КМЦ на 20-ту добу ембріогенезу зберігали гетероморфність за розмірами, формою, станом крист та матриксу. На периферії саркоплазми зустрічалися поодинокі збільшені органели з редукованими кристами та просвітленим матриксом. У парануклеарних ділянках розташовувались групи мітохондрій на різних стадіях дозрівання, проте, на відміну від попереднього терміну дослідження, з'являлись крупні мітохондрії між міофібрилами, які мали розвинені кристи, помірно щільний матрикс, рівномірний міжмембранний простір. Мембрани саркоплазматичного ретикулуму утворювали гетероморфні контури цистерн і каналців з нерівномірним просвітом, типові компоненти тріад не визначались.

Морфометричне дослідження саркоплазми КМЦ ембріонального міокарда шлуночків показало суттєвий гальмівний вплив ГГ на динаміку накопичення міофібрил у різних досліджуваних локалізаціях. Зокрема, на 15-ту добу ембріогенезу щільність упакування міофібрил в СЕП ПШ після дії ГГ на 49,0% ($p < 0,05$) поступалася контрольному рівню, в ІМЗ ПШ – на 40,0% ($p < 0,05$), у СЕН ПШ – на 42,9% ($p < 0,05$) (рис. 3.7). На 16-ту добу ембріогенезу досліджуваний параметр після дії ГГ поступався контролю у СЕП ПШ на 57,1% ($p < 0,05$), в ІМЗ ПШ – на 62,1% ($p < 0,05$), у СЕН ПШ – на 49,4% ($p < 0,05$). На 17-ту добу гестації у СЕП ПШ рівень показника був меншим за контроль на 52,7% ($p < 0,05$), в ІМЗ ПШ – на 65,8% ($p < 0,05$), у СЕН ПШ – на 39,2% ($p < 0,05$). На 18-ту добу ембріогенезу величина параметра в СЕП ПШ після дії

ГГ на 53,1% ($p<0,05$) поступалася контрольному рівню, в ІМЗ ПШ – на 64,2% ($p<0,05$), у СЕН ПШ – на 33,1% ($p<0,05$). На 20-ту добу ембріогенезу дія ГГ призводила до зменшення щільності упакування міофібрил у КМЦ СЕН ПШ на 41,4% ($p<0,05$) відносно контрольного рівня, в ІМЗ ПШ – на 23,7% ($p<0,05$), у СЕН ПШ – на 31,4% ($p<0,05$).

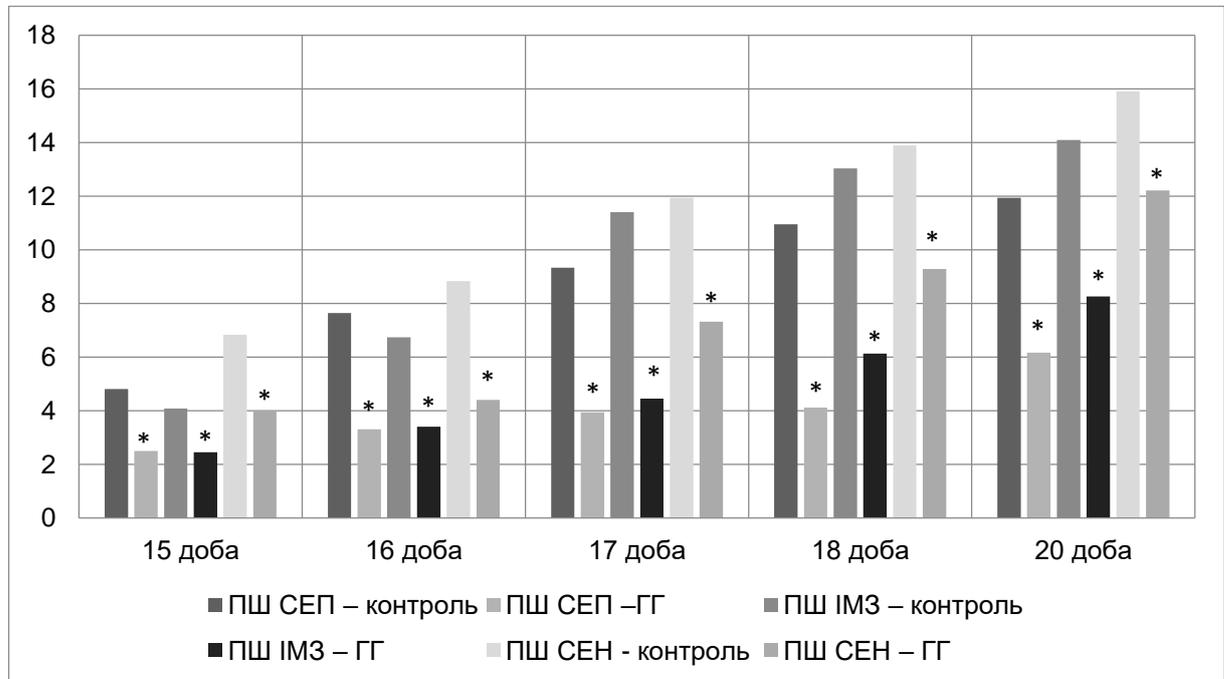


Рис. 3.7. Щільність упакування міофібрил (%) у кардіоміоцитах правого шлуночка після впливу пренатальної ГГ. Пренатальний онтогенез. Позначки (*) вказують на достовірні відмінності від контрольної групи.

Кількісна оцінка впливу ГГ на динаміку змін щільності упакування міофібрил у саркоплазмі КМЦ різних зон ЛШ показала, що на 15-ту добу ембріонального розвитку в СЕН ЛШ параметр після гіпоксичного ушкодження поступався контролю на 30,7%, в ІМЗ ЛШ – на 42,6%, в той час як у СЕН ЛШ статистично вагомо не змінювався (рис. 3.8). На 16-ту добу ембріогенезу досліджуваний параметр після дії ГГ поступався контролю у СЕН ЛШ на 48,2% ($p<0,05$), в ІМЗ ЛШ – на 43,1% ($p<0,05$), у СЕН ЛШ – на 41,0% ($p<0,05$). На 17-ту добу гестації у СЕН ЛШ рівень показника був меншим за контроль на 56,6% ($p<0,05$), в ІМЗ ЛШ – на 48,6% ($p<0,05$), у СЕН ЛШ – на 27,0% ($p<0,05$). На 18-ту добу ембріогенезу величина параметра в

СЕП ЛШ після дії ГГ на 62,9% ($p < 0,05$) поступалася контрольному рівню, в ІМЗ ЛШ – на 45,2% ($p < 0,05$), у СЕН ЛШ – на 46,0% ($p < 0,05$). На 20-ту добу ембріогенезу дія ГГ призводила до зменшення щільності упакування міофібрил у КМЦ СЕП ЛШ на 51,4% ($p < 0,05$) відносно контрольного рівня, в ІМЗ ЛШ – на 30,9% ($p < 0,05$), у СЕН ЛШ – на 32,0% ($p < 0,05$).

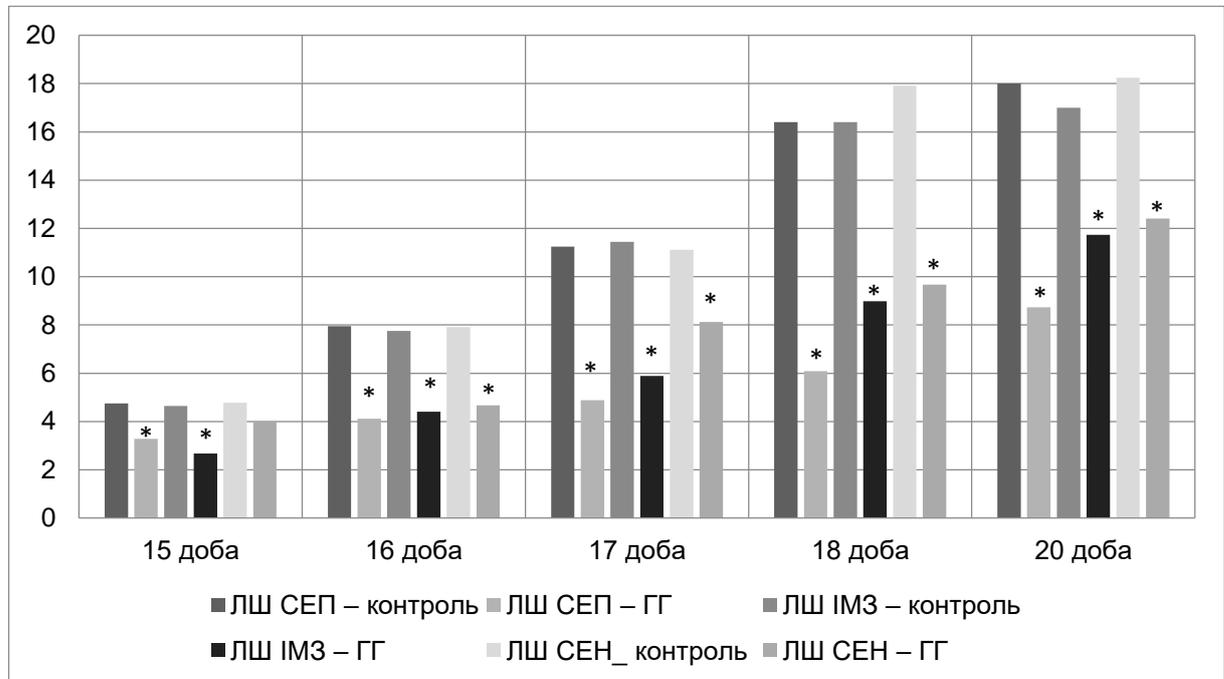


Рис. 3.8. Щільність упакування міофібрил (%) у кардіоміоцитах лівого шлуночка після впливу пренатальної ГГ. Пренатальний онтогенез. Позначки (*) вказують на достовірні відмінності від контрольної групи.

При дослідженні впливу ГГ на динаміку накопичення міофібрил у саркоплазмі типових КМЦ міжшлуночкової перегородки виявилось, що на 15-ту добу ембріогенезу щільність їх упакування в міоцитах ЛЧМП поступалась контрольній величині на 16,7%, у ПЧМП – на 17,0%, що не досягало рівня статистичної значущості (рис. 3.9). На 16-ту добу гестації рівень параметра після дії ГГ був нижчим за контроль на 40,5% ($p < 0,05$) у ЛЧМП і на 44,9% ($p < 0,05$) у ПЧМП. На 17-ту добу ембріогенезу параметр після дії ГГ на КМЦ у ЛЧМП на 26,7% ($p < 0,05$) поступався контролю, у ПЧМП – на 34,4% ($p < 0,05$). На 18-ту добу гестації рівень параметра після дії ГГ був нижчим за контроль на 45,7% ($p < 0,05$) у ЛЧМП і на 48,5% ($p < 0,05$) у ПЧМП. На 20-ту добу

ембріогенезу дія ГГ призводила до зменшення щільності упакування міофібрил у КМЦ ЛЧМП на 32,5% ($p < 0,05$) відносно контрольного рівня, в ПЧМП – на 32,2% ($p < 0,05$).

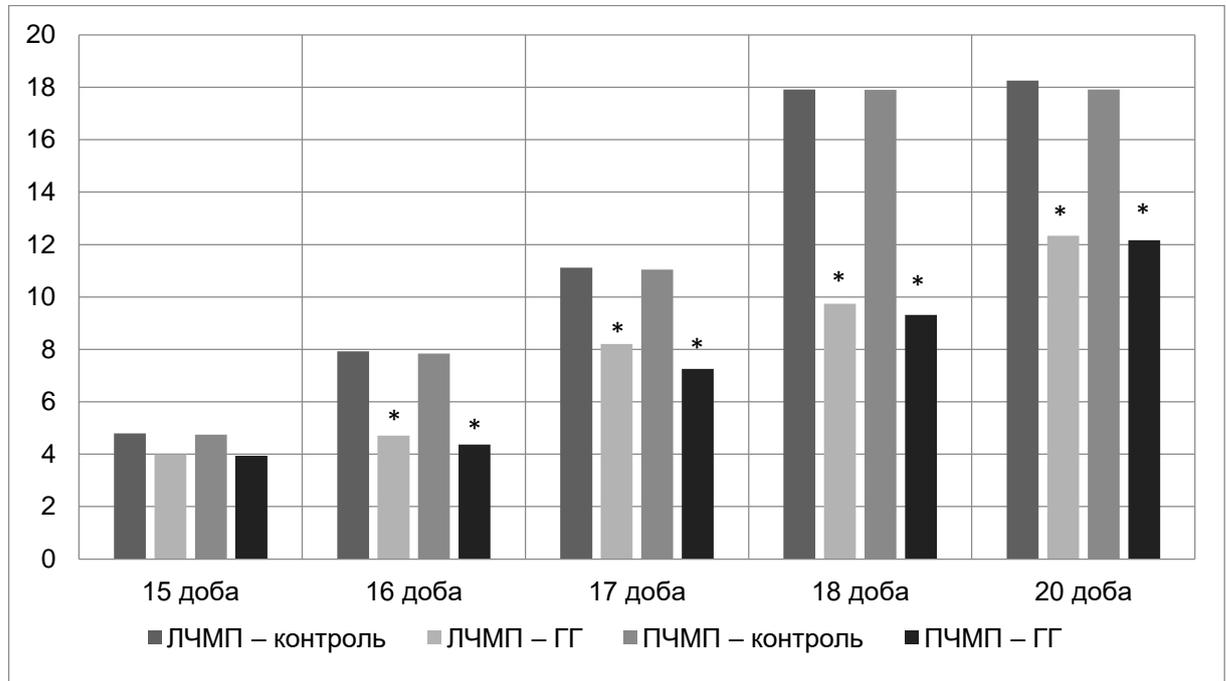


Рис. 3.9. Щільність упакування міофібрил (%) у кардіоміоцитах міжшлуночкової перегородки після впливу пренатальної ГГ. Пренатальний онтогенез. Позначки (*) вказують на достовірні відмінності від контрольної групи.

При кількісній оцінці просторового упорядкування міофібрил у саркоплазмі виявилась значна залежність проявів впливу ГГ від локалізації КМЦ. Зокрема, у СЕП ПШ ступінь орієнтації міофібрил на 15-ту добу ембріогенезу після дії ГГ поступалась контрольним значенням на 30,6% ($p < 0,05$), на 16-ту добу – на 26,9% ($p < 0,05$), на 17-ту добу – на 26,8% ($p < 0,05$), на 18-ту добу – на 25,8% ($p < 0,05$), на 20-ту добу – на 22,5% ($p < 0,05$) (рис. 3.10). В ІМЗ ПШ на 15-ту добу гестації внаслідок дії ГГ спостерігалось зниження параметра відносно контролю на 41,5% ($p < 0,05$), на 16-ту добу – на 44,5% ($p < 0,05$), на 17-ту добу – на 37,1% ($p < 0,05$), на 18-ту добу – на 33,5% ($p < 0,05$), на 20-ту добу – на 27,7% ($p < 0,05$). У СЕН ПШ на 15-ту добу ступінь орієнтації міофібрил після дії ГГ поступався контрольним значенням на 26,8% ($p < 0,05$),

на 16-ту добу – на 24,2% ($p<0,05$), на 17-ту добу – на 24,3% ($p<0,05$), на 18-ту добу – на 21,0% ($p<0,05$), на 20-ту добу – на 18,6% ($p<0,05$).

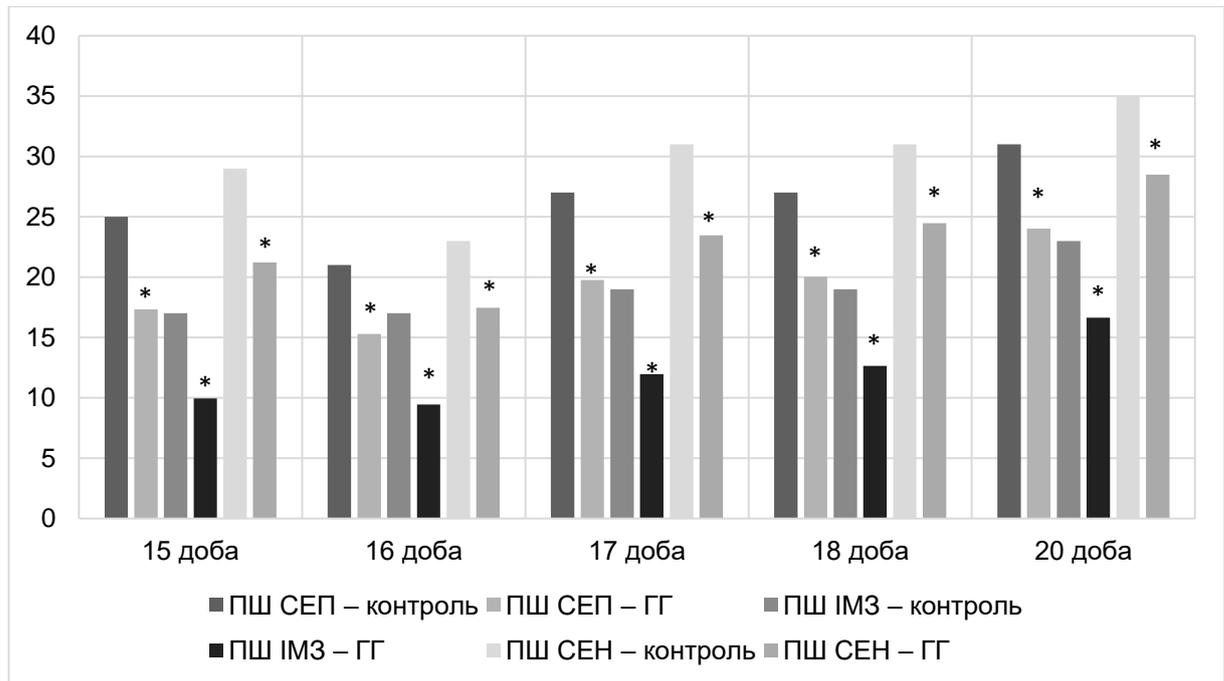


Рис. 3.10. Ступінь орієнтації міофібрил (%) у кардіоміоцитах правого шлуночка після впливу пренатальної ГГ. Пренатальний онтогенез. Позначки (*) вказують на достовірні відмінності від контрольної групи.

Подібно до ПШ, гальмівний вплив ГГ на розвиток просторового упорядкування міофібрил виявився при морфометричному вивченні КМЦ ЛШ (рис. 3.11). У СЕП ЛШ ступінь орієнтації міофібрил на 15-ту добу ембріогенезу після дії ГГ поступалась контрольним значенням на 30,7% ($p<0,05$), на 16-ту добу – на 27,2% ($p<0,05$), на 17-ту добу – на 29,1% ($p<0,05$), на 18-ту добу – на 28,1% ($p<0,05$), на 20-ту добу – на 30,9% ($p<0,05$). В ІМЗ ЛШ на 15-ту добу гестації внаслідок дії ГГ спостерігалось зниження параметра відносно контролю на 28,3% ($p<0,05$), на 16-ту добу – на 25,3% ($p<0,05$), на 17-ту добу – на 26,7% ($p<0,05$), на 18-ту добу – на 26,6% ($p<0,05$), на 20-ту добу – на 23,5% ($p<0,05$). У СЕН ЛШ на 15-ту добу ступінь орієнтації міофібрил після дії ГГ поступався контрольним значенням на 24,7% ($p<0,05$), на 16-ту добу – на 23,0% ($p<0,05$), на 17-ту добу – на 23,5% ($p<0,05$), на 18-ту добу – на 22,2% ($p<0,05$), на 20-ту добу – на 18,8% ($p<0,05$).

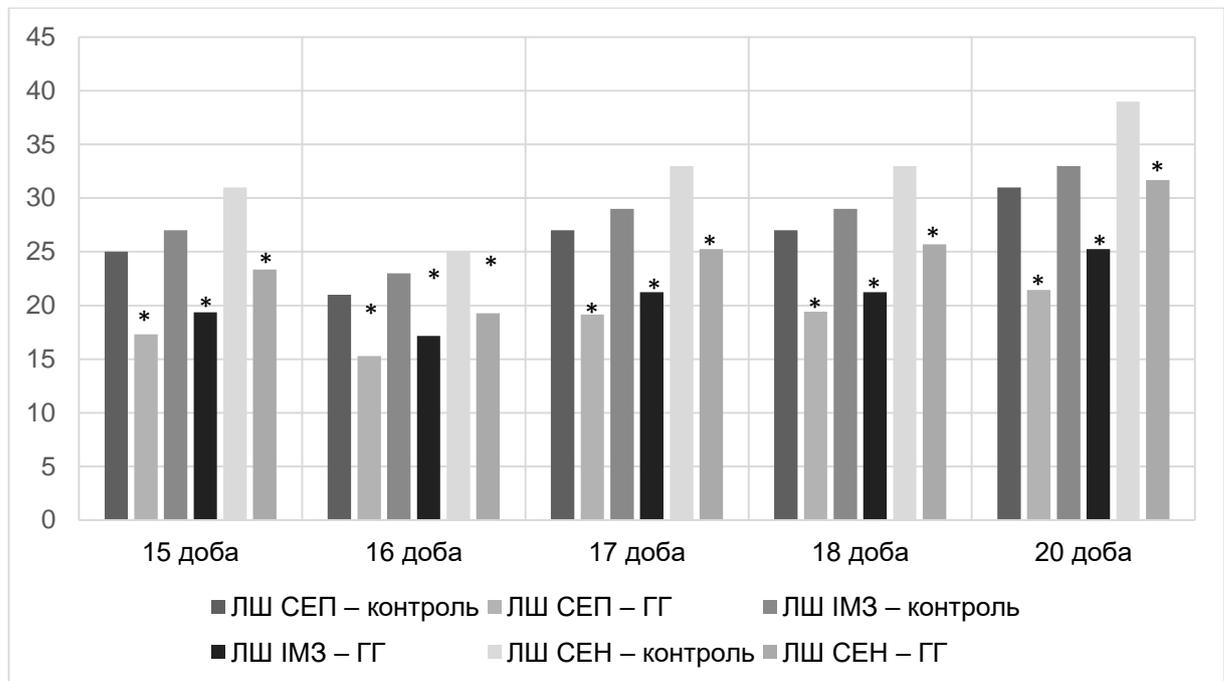


Рис. 3.11. Ступінь орієнтації міофібрил (%) у кардіоміоцитах лівого шлуночка після впливу пренатальної ГГ. Пренатальний онтогенез. Позначки (*) вказують на достовірні відмінності від контрольної групи.

При вивченні міжшлуночкової перегородки ступінь орієнтації міофібрил у КМЦ ЛЧМП після дії ГГ був нижчим за контрольні значення на 15-ту добу ембріогенезу – на 25,0% ($p < 0,05$), на 16-ту добу – на 22,0% ($p < 0,05$), на 17-ту добу – на 23,4% ($p < 0,05$), на 18-ту добу – на 18,5% ($p < 0,05$), на 20-ту добу – на 16,5% ($p < 0,05$) (рис. 3.12). У ПЧМП спостерігалась схожа динаміка змін: на 15-ту добу гестації ступінь орієнтації міофібрил після дії ГГ поступалася контрольним величинам на 26,5% ($p < 0,05$), на 16-ту добу – на 24,6% ($p < 0,05$), на 17-ту добу – на 26,6% ($p < 0,05$), на 18-ту добу – на 21,5% ($p < 0,05$), на 20-ту добу – на 18,9% ($p < 0,05$).

Морфометричне визначення абсолютної питомої площі поверхні міофібрил не виявило суттєвого впливу ГГ на пренатальну динаміку даного параметра у більшості досліджуваних зон міокарда шлуночків (рис. 3.13-3.15). Статистично вагомі відрізнення від показників контрольної групи спостерігались у СЕП ПШ на 17-ту і 18-ту добу пренатального розвитку – зменшення на 29,4% ($p < 0,05$) і 22,4% ($p < 0,05$) відповідно. Також величина

параметра у СЕН ПШ на 20-ту добу ембріогенезу поступалась контролю на 16,2% ($p < 0,05$), у СЕН ЛШ на 17-ту добу – на 20,7% ($p < 0,05$), у ЛЧМП і ПЧМП на 20-ту добу – на 26,3% ($p < 0,05$) і на 27,7% ($p < 0,05$) відповідно.

Дослідження формування та розвитку скоротливого апарату КМЦ передсердного міокарда після дії ГГ показало, що впродовж 15-ї і 16-ї діб ембріогенезу відбувалися деструктивні ультраструктурні зміни міофібрилярного апарату, які були характерними для міокарда шлуночків. В усіх досліджуваних ділянках передсердь спостерігалось ушкодження невпорядкованих примітивних міофібрил, в тому числі їх фрагментація (рис. 3.16).

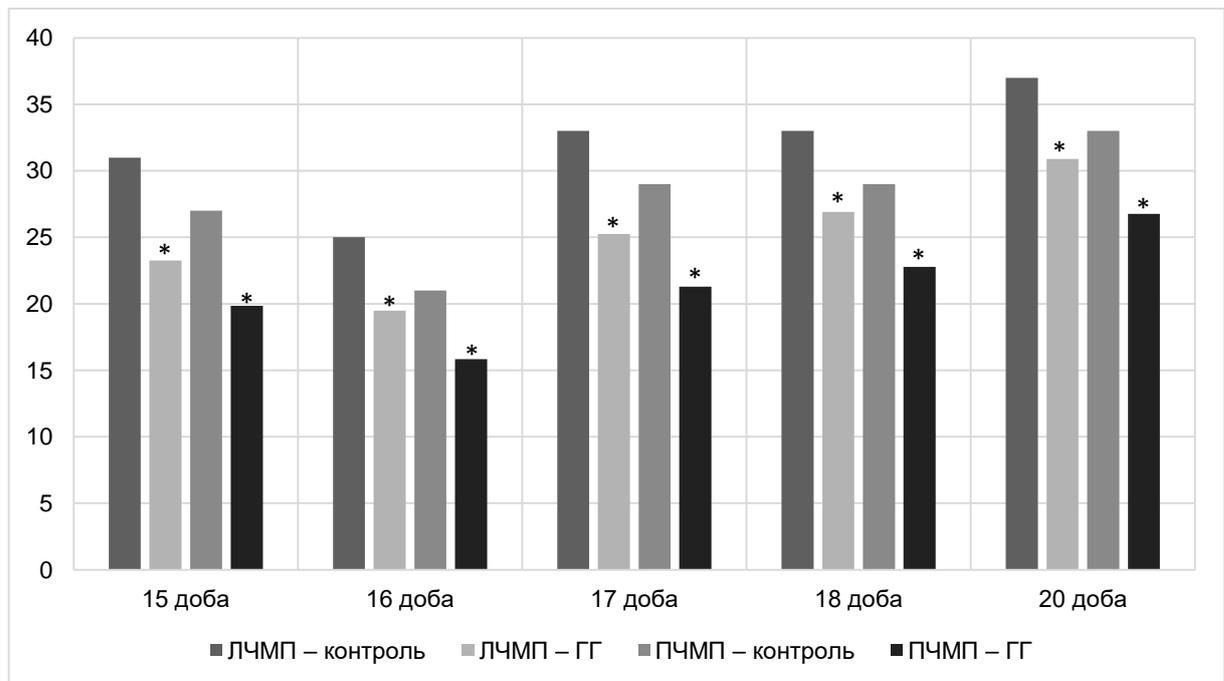


Рис. 3.12. Ступінь орієнтації міофібрил (%) у кардіоміоцитах міжшлуночкової перегородки після впливу пренатальної ГГ. Пренатальний онтогенез. Позначки (*) вказують на достовірні відмінності від контрольної групи.

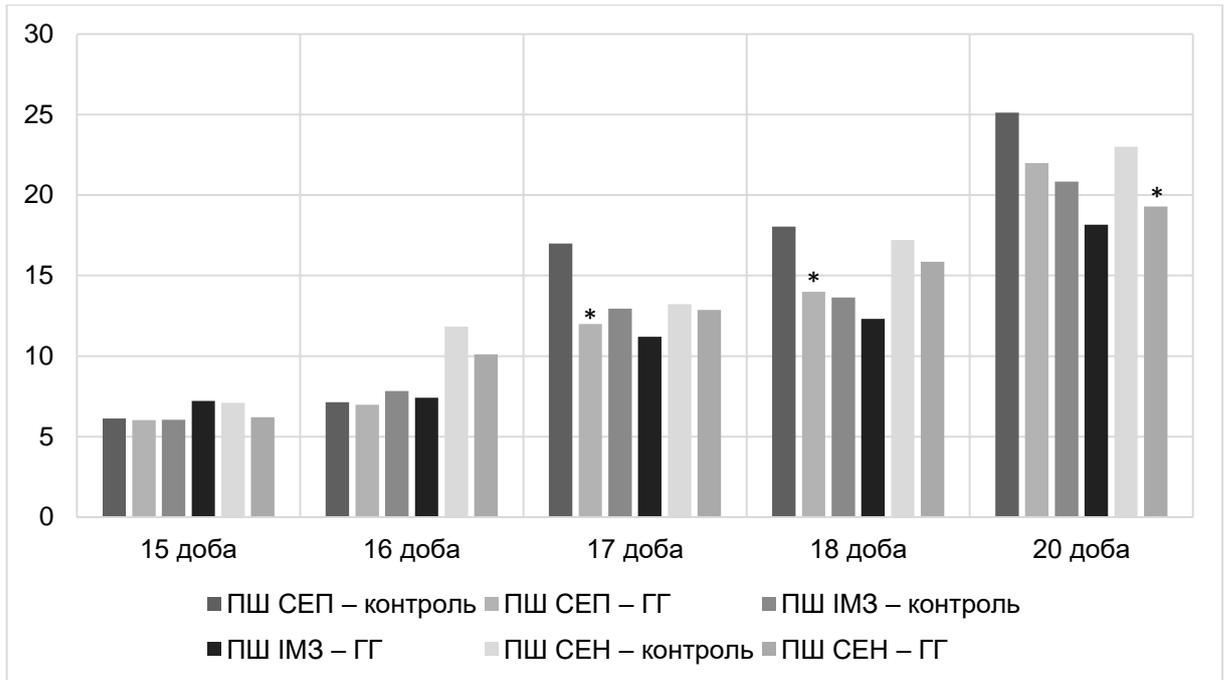


Рис. 3.13. Абсолютна питома площа поверхні міофібрил (%) у кардіоміоцитах правого шлуночка після впливу пренатальної ГГ. Пренатальний онтогенез. Позначки (*) вказують на достовірні відмінності від контрольної групи.

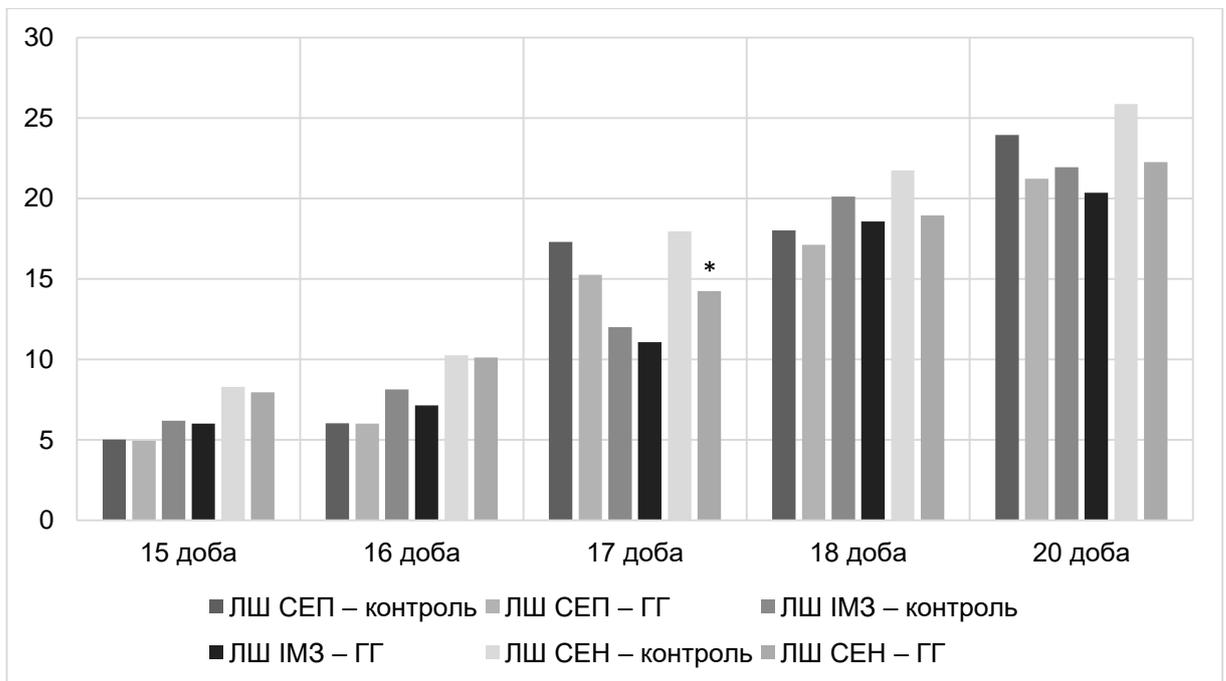


Рис. 3.14. Абсолютна питома площа поверхні міофібрил (%) у кардіоміоцитах лівого шлуночка після впливу пренатальної ГГ. Пренатальний онтогенез. Позначки (*) вказують на достовірні відмінності від контрольної групи.

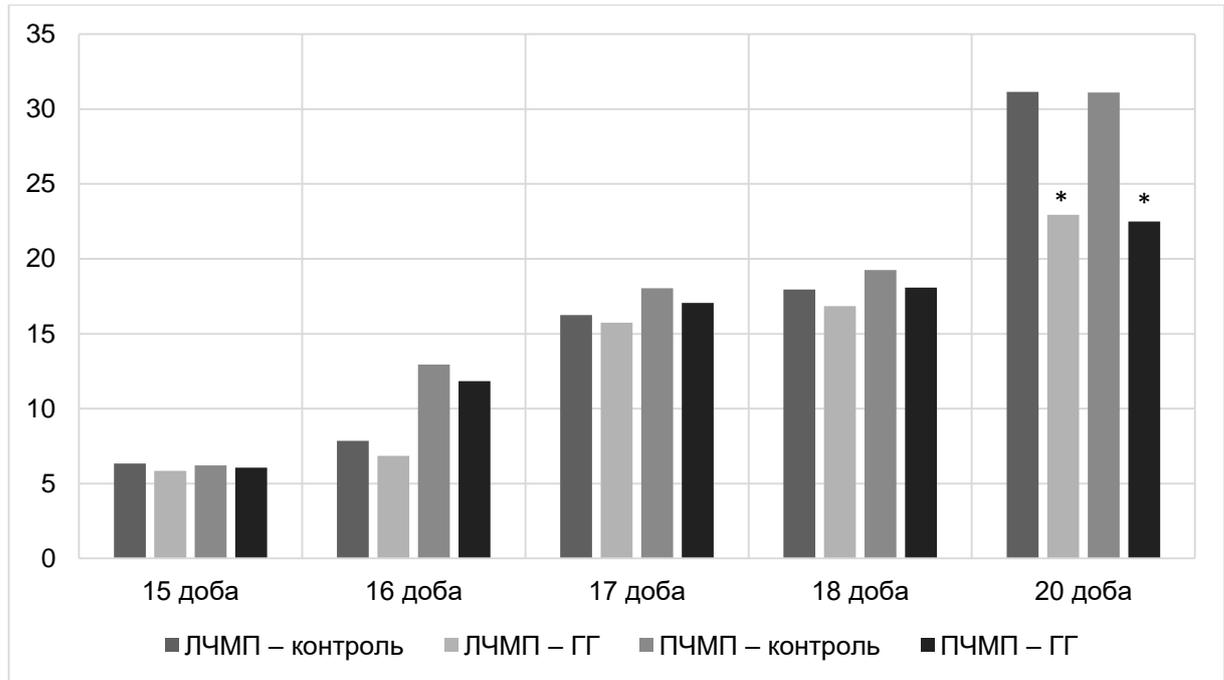


Рис. 3.15. Абсолютна питома площа поверхні міофібрил (%) у кардіоміocyтах міжшлуночкової перегородки після впливу пренатальної ГГ. Пренатальний онтогенез. Позначки (*) вказують на достовірні відмінності від контрольної групи.

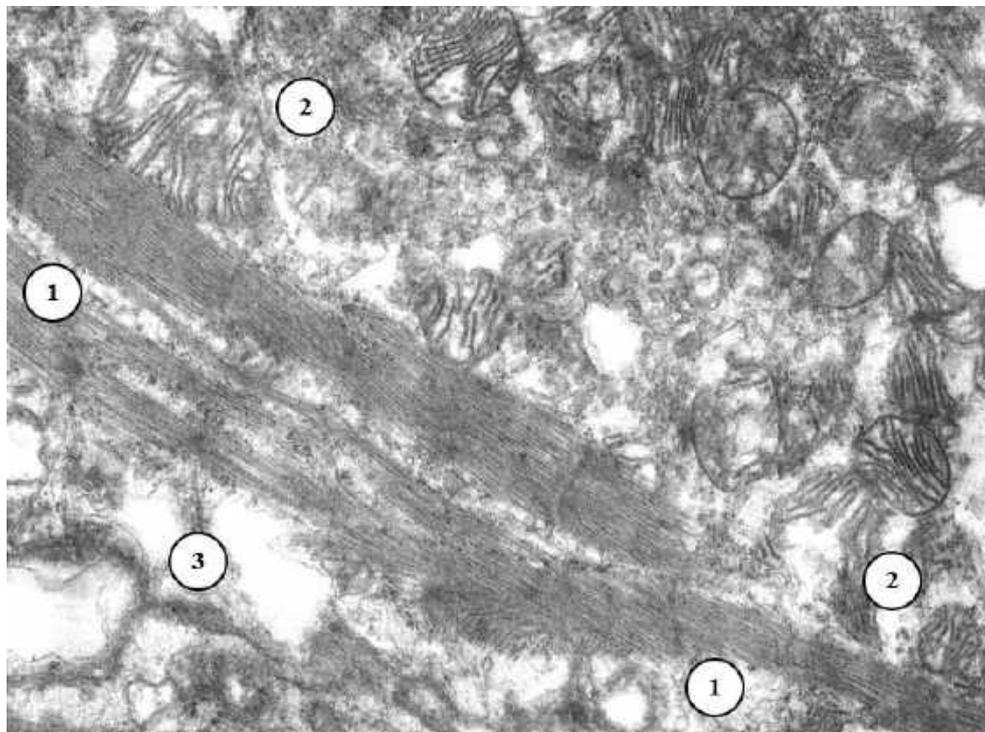


Рис. 3.16. Кардіоміocyт правого вухка серця щура на 16-ту добу пренатального онтогенезу після дії ГГ. Міофібрила (1), мітохондрії (2), вакуолізація саркоплазми (3). Трансмісійна електронна мікроскопія. $\times 18000$.

Втрата типового розподілу міофіламентів по А- і І-дисках саркомерів, хаотична орієнтація вцілілих міофібрил, скупчення гетероморфних міофіламентів варіативної довжини поблизу ядра, блокування вбудовування міофіламентів до складу саркомерів та дезорганізація вставних дисків між типовими КМЦ стабільно визначались на електронограмах міокарда передсердь після дії ГГ. Найбільшою мірою пряма цитотоксична дія ГГ виявлялась у міокарді ПВ і вільної стінки ПП, хоча ступінь деструкції був нижчим, ніж у міокарді шлуночків.

Упродовж 15-ї і 16-ї діб ембріогенезу гетероморфна реакція мітохондрій на гострий гіпоксичний вплив супроводжувалась появою зруйнованих або збільшених деформованих органел з ознаками набряку і кристалізації, а також утворенням невеликих груп конденсованих мітохондрій на різних стадіях дозрівання.

Починаючи з 17-ї доби пренатального розвитку після дії ГГ у саркоплазмі типових передсердних КМЦ спостерігалось накопичення тонких і товстих міофіламентів у парануклеарних ділянках поблизу скупчень рибосом. При цьому новоутворені міофібрили значно поступалися за своєю товщиною контрольним органелам, містили незрілі і деформовані телофрагми. Розподіл саркомерів на диски А та І, на відміну від контрольної групи, у більшості міофібрил візуалізувався з утрудненням навіть на 20-ту добу ембріогенезу. Крім того, на бічній поверхні новоутворених міофібрил нагромаджувались численні рибосоми, що свідчило про задіяння механізму латерального росту міофібрил (рис. 3.17). Такий механізм, що характерний для нормального онтогенетичного розвитку, в передсердних КМЦ після дії ГГ активізувався значно пізніше, ніж у групі контролю, що призводило до суттєвої затримки накопичення міофібрилярної маси, особливо в КМЦ ПВ і ПП. Крім того, орієнтація новоутворених міофібрил у їх гетероморфних скупченнях на периферії типових передсердних КМЦ залишалась менш впорядкованою, ніж у тварин контрольної групи.



Рис. 3.17. Кардіоміоцити правого передсердя щура на 20-ту добу пренатального онтогенезу після дії ГГ. Секреторний КМЦ (1), типовий КМЦ (2), скупчення секреторних гранул і мітохондрій (3), міофібрила (4), скупчення рибосом (5). Трансмісійна електронна мікроскопія. $\times 10000$.

Морфометричне дослідження саркоплазми КМЦ ембріонального міокарда передсердь показало суттєвий гальмівний вплив ГГ на динаміку накопичення міофібрил у різних досліджуваних локалізаціях. Зокрема, на 15-ту добу ембріогенезу щільність упакування міофібрил у ПП після дії ГГ на 27,4% ($p < 0,05$) поступалася контрольному рівню, в той час як у ЛП показники порівнюваних груп статистично не відрізнялись (рис. 3.18). На 16-ту добу ембріогенезу досліджуваний параметр після дії ГГ поступався контролю у ПП на 43,6% ($p < 0,05$), в ЛП – на 22,6% ($p < 0,05$). На 17-ту добу гестації у ПП рівень показника був меншим за контроль на 35,3% ($p < 0,05$), в ЛП – на 32,5% ($p < 0,05$). На 18-ту добу ембріогенезу величина параметра в ПП після дії ГГ статистично не відрізнялась від контролю, в ЛП – на 18,1% ($p < 0,05$) поступалася контрольному рівню. На 20-ту добу ембріогенезу досліджувані параметри в КМЦ обох передсердь після дії ГГ не відрізнялись у статистично

значущому ступені від показників контрольної групи.

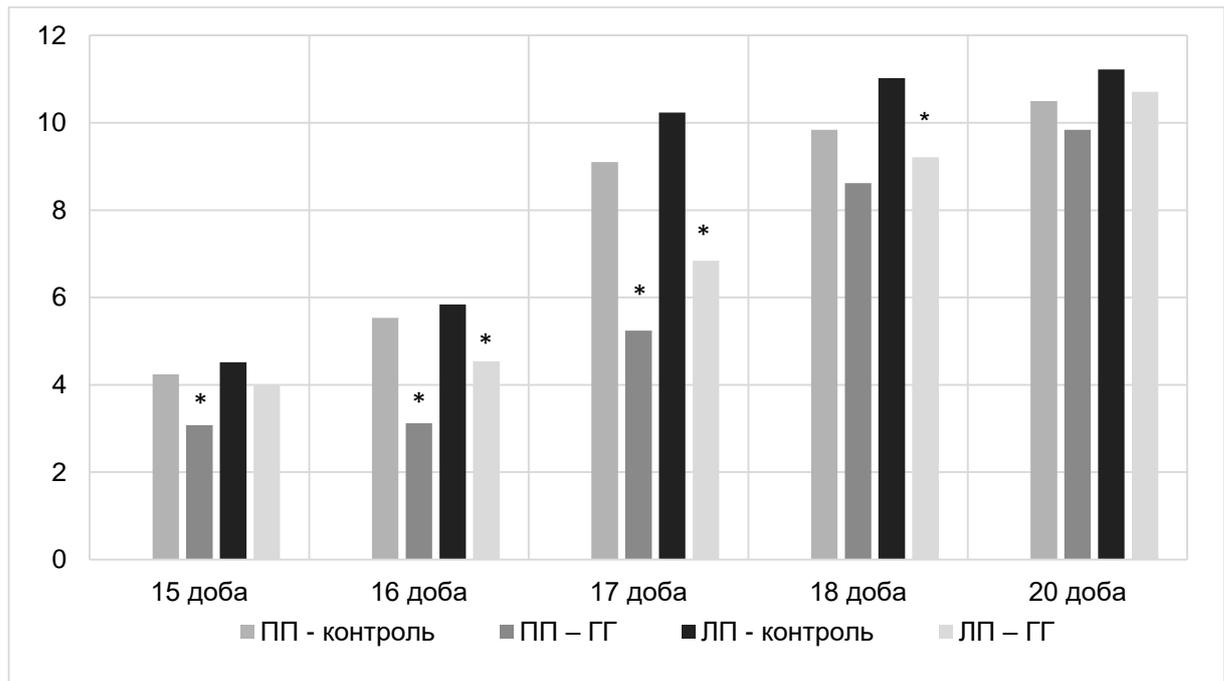


Рис. 3.18. Щільність упакування міофібрил (%) у кардіоміocyтах передсердь після впливу пренатальної ГГ. Пренатальний онтогенез. Позначки (*) вказують на достовірні відмінності від контрольної групи.

Кількісна оцінка впливу ГГ на зміни щільності упакування міофібрил у саркоплазмі КМЦ вухок серця показала, що упродовж всього пренатального онтогенезу одноразове гіпоксичне ушкодження не впливало на динаміку зростання даного параметра в КМЦ ЛП (рис. 3.19). Навпаки, у ПП вміст міофібрил після дії ГГ поступався контролю на 15-ту добу ембріогенезу на 17,8% ($p < 0,05$), на 16-ту добу – на 16,3% ($p < 0,05$), на 17-ту добу – на 24,9% ($p < 0,05$), на 18-ту добу – на 21,8% ($p < 0,05$). На 20-ту добу ембріогенезу величина параметра в ПП після дії ГГ статистично не відрізнялась від контролю.

При кількісній оцінці просторового упорядкування міофібрил у саркоплазмі типових КМЦ виявилась значна залежність проявів впливу ГГ від їх локалізації в передсердях (рис. 3.20). Зокрема, у ПП ступінь орієнтації міофібрил на 15-ту добу ембріогенезу після дії ГГ поступалась контрольним значенням на 26,5% ($p < 0,05$), на 16-ту добу – на 20,1% ($p < 0,05$).

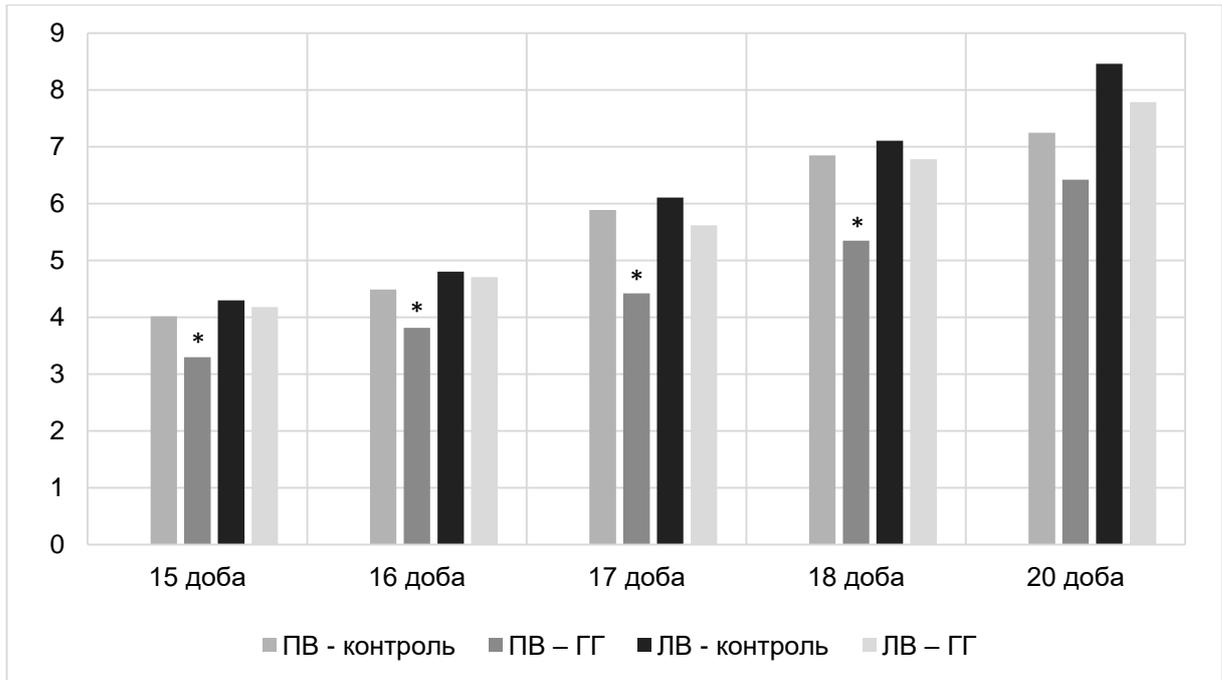


Рис. 3.19. Щільність упакування міофібрил (%) у кардіоміоцитах вušок серця після впливу пренатальної ГГ. Пренатальний онтогенез. Позначки (*) вказують на достовірні відмінності від контрольної групи.

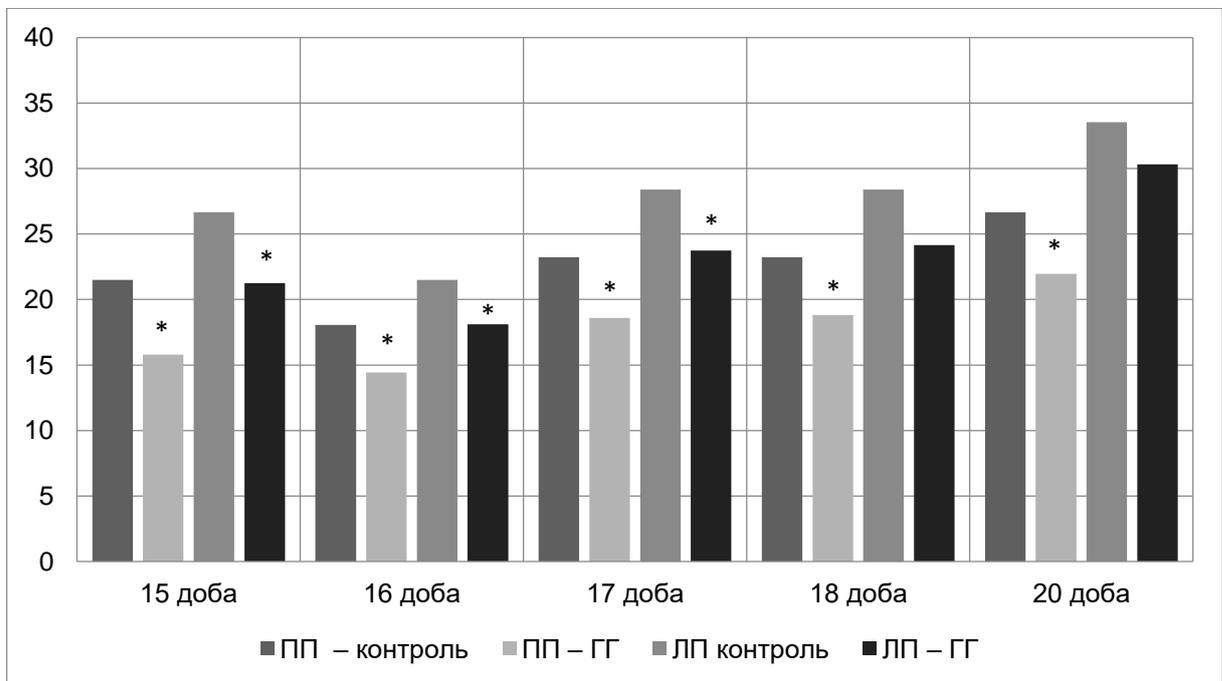


Рис. 3.20. Ступінь орієнтації міофібрил (%) у кардіоміоцитах передсердь після впливу пренатальної ГГ. Пренатальний онтогенез. Позначки (*) вказують на достовірні відмінності від контрольної групи.

На 17-ту добу параметр був нижчим за контроль на 19,9% ($p < 0,05$), на 18-ту добу – на 18,9% ($p < 0,05$), на 20-ту добу – на 17,6% ($p < 0,05$). У міокарді ЛП на 15-ту добу гестації внаслідок дії ГГ спостерігалось зниження параметра відносно контролю на 20,3% ($p < 0,05$), на 16-ту добу – на 15,8% ($p < 0,05$), на 17-ту добу – на 16,3% ($p < 0,05$). На 18-ту і 20-ту добу пренатального розвитку ступінь орієнтації міофібрил у КМЦ ЛП наближався до значень контрольної групи.

Схожа динаміка змін ступеня орієнтації міофібрил після дії ГГ спостерігалась при морфометричному вивченні вушок серця (рис. 3.21).

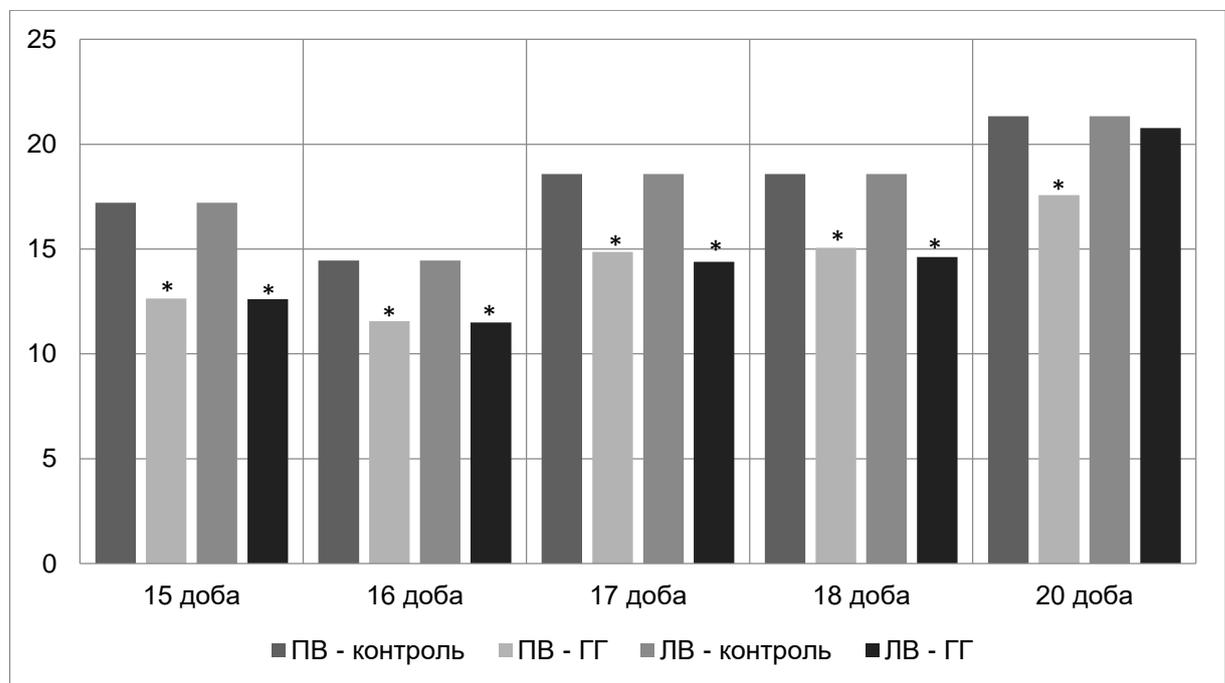


Рис. 3.21. Ступінь орієнтації міофібрил (%) у кардіоміоцитах вушок серця після впливу пренатальної ГГ. Пренатальний онтогенез. Позначки (*) вказують на достовірні відмінності від контрольної групи.

Зокрема, у ПВ ступінь орієнтації міофібрил на 15-ту добу ембріогенезу після дії ГГ поступалась контрольним значенням на 27,2% ($p < 0,05$), на 16-ту добу – на 21,8% ($p < 0,05$), на 17-ту добу – на 20,3% ($p < 0,05$), на 18-ту добу – на 19,0% ($p < 0,05$), на 20-ту добу – на 18,1% ($p < 0,05$). В міокарді ЛВ на 15-ту добу гестації внаслідок дії ГГ спостерігалось зниження параметра відносно контролю на 26,7%, на 16-ту добу – на 20,5%, на 17-ту добу – на 22,5%, на 18-

ту – на 21,4% ($p < 0,05$). На 20-ту добу пренатального розвитку ступінь орієнтації міофібрил у КМЦ ЛВ помітно зростав у порівнянні з попереднім терміном і наближався до значень контрольної групи.

Морфометричне визначення абсолютної питомої площі поверхні міофібрил не виявило суттєвого впливу ГГ на пренатальну динаміку даного параметра у більшості досліджуваних зон міокарда передсердь. Статистично вагомі відрізнення від показників контрольної групи спостерігались лише на 17-ту пренатального розвитку у ЛП і ЛВ серця – зменшення на 21,9% ($p < 0,05$) і на 19,9% ($p < 0,05$) відповідно (рис. 3.22, 3.23).

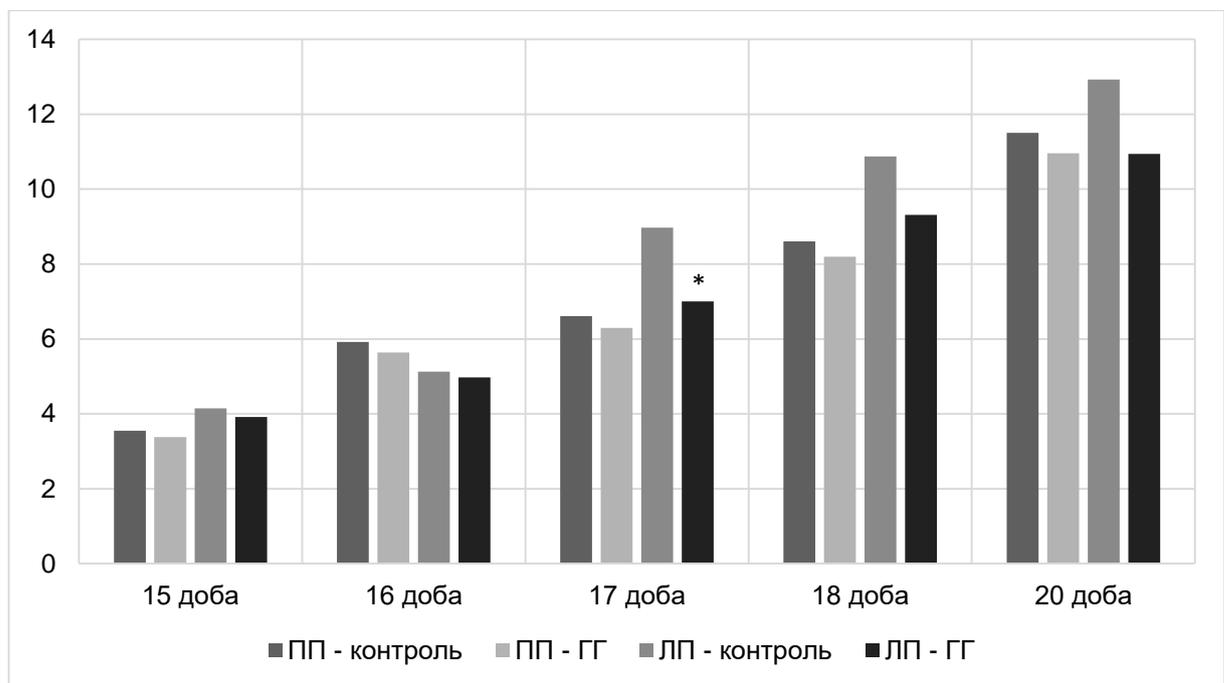


Рис. 3.22. Абсолютна питома площа поверхні міофібрил (%) у кардіоміоцитах передсердь після впливу пренатальної ГГ. Пренатальний онтогенез. Позначки (*) вказують на достовірні відмінності від контрольної групи.

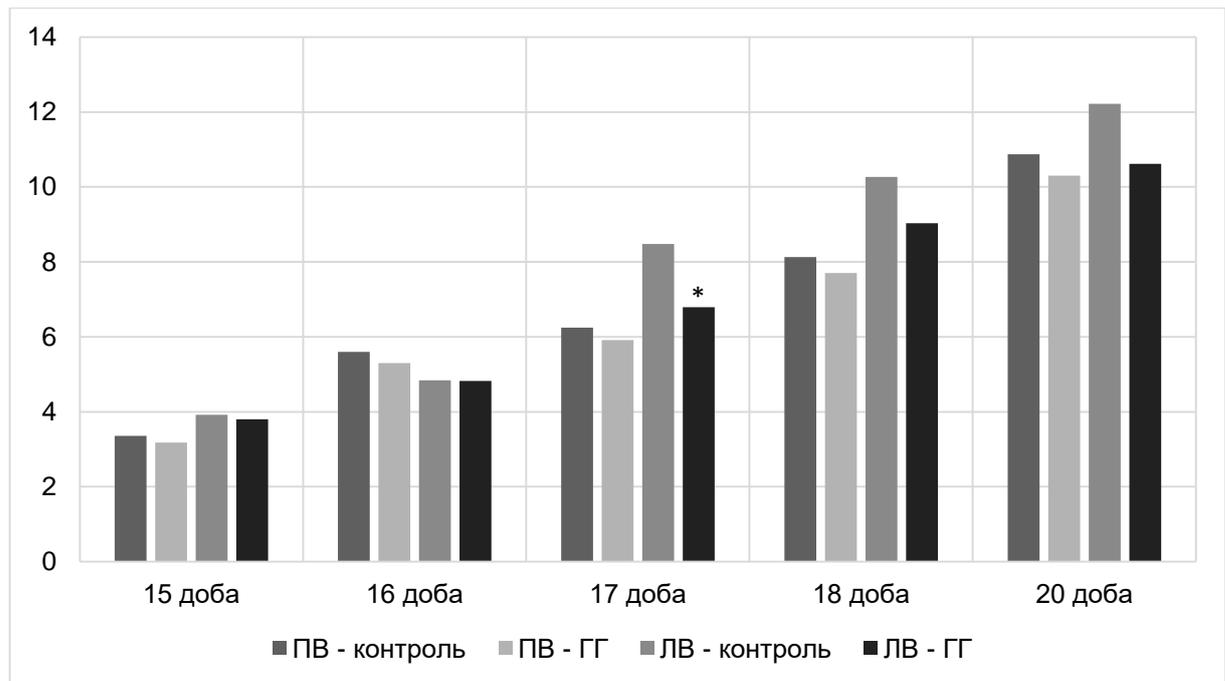


Рис. 3.23. Абсолютна питома площа поверхні міофібрил (%) у кардіоміоцитах вушок серця після впливу пренатальної ГГ. Пренатальний онтогенез. Позначки (*) вказують на достовірні відмінності від контрольної групи.

ПІДСУМОК ЗА РОЗДІЛОМ 3

Гостра гіпоксія тяжкого ступеня з одноразовим застосуванням на 13-ту добу пренатального розвитку шурів упродовж наступних двох діб ембріогенезу викликає фрагментацію, лізис і просторову дезорієнтацію примітивних міофібрил, ушкоджує ультраструктуру телофрагм і вставних дисків та блокує залучення новоутворених міофіламентів до складу саркомерів у саркоплазмі типових КМЦ. Альтеративний вплив ГГ включає деструкцію більшості мітохондрій і реалізується рівномірно в усіх зонах міокарда шлуночків і передсердь до 16-ї доби ембріогенезу. У термін від 17-ї до 20-ї доби пренатального розвитку здійснюється активне накопичення тонких і, меншою мірою, товстих міофіламентів, проте ефективність саркомерогенезу значно поступається контрольному рівню. Пригнічення формування і потовщення міофібрил після дії ГГ асоційовано з утворенням спрощеної або дефектної структури вставних дисків. На 20-ту добу

пренатального онтогенезу ступінь гальмування розвитку скоротливого апарату типових КМЦ більш виразний у ЛШ, ніж у ПШ, і в межах стінки обох шлуночків зменшується в напрямку: СЕП – ІМЗ – СЕН. У міокарді передсердь уповільнення онтогенетичного зростання міофібрилярної маси та обмеження просторового упорядкування міофібрил виражені меншою мірою у порівнянні зі шлуночками, проте зберігаються до кінця пренатального розвитку, зменшуючись у послідовності: ПВ – ПП – ЛП – ЛВ.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА РОЗДІЛОМ:

1. Kobeza PA, Tverdokhlib IV. Features of myofibrillogenesis in typical rat cardiomyocytes in a model of acute intrauterine hypoxia. *Reports of Morphology*. 2025;31(2):74–82.
2. Kobeza PA. Hypoxia in cardiogenesis of rats. *Morphologia*. 2023;17(1):63–76.
3. Kobeza PA. The contractile apparatus of cardiomyocytes laboratory rats in experimental model of oxygen deficiency during the hypoxia / «Теорія та практика сучасної морфології» : мат-ли Сьомої Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнародною участю (м. Дніпро, 1-3 листопада 2023 року). Дніпро: ДДМУ, 2023;48-49.

РОЗДІЛ 4

ПОСТНАТАЛЬНІ ЗМІНИ СКОРОТЛИВОГО АПАРАТУ КАРДІОМІОЦИТІВ ЩУРІВ ПІСЛЯ ДІЇ ПРЕНАТАЛЬНОЇ ГОСТРОЇ ГІПОКСІЇ

Ультраструктурне дослідження серця новонароджених щурів, які зазнали дії пренатальної ГГ, виявило значне порушення структури міофібрил більшості типових КМЦ в обох шлуночках, проте в правому і лівому відділах вони суттєво різнилися. У міокарді всіх зон ПШ і ПЧМП переважна більшість міофібрил піддавалася фрагментації, що супроводжувалось дезорієнтацією фрагментів і деформацією вставних дисків. Ушкоджені саркомери виглядали розпушеними, містили дисоційовані тонкі та товсті філаменти, фрагментовані телофрагми з варіативною електронною щільністю. Чіткість угруповання міофіламентів у диски А і І була порушеною та різнилася між саркомерами вздовж міофібрил (рис. 4.1).

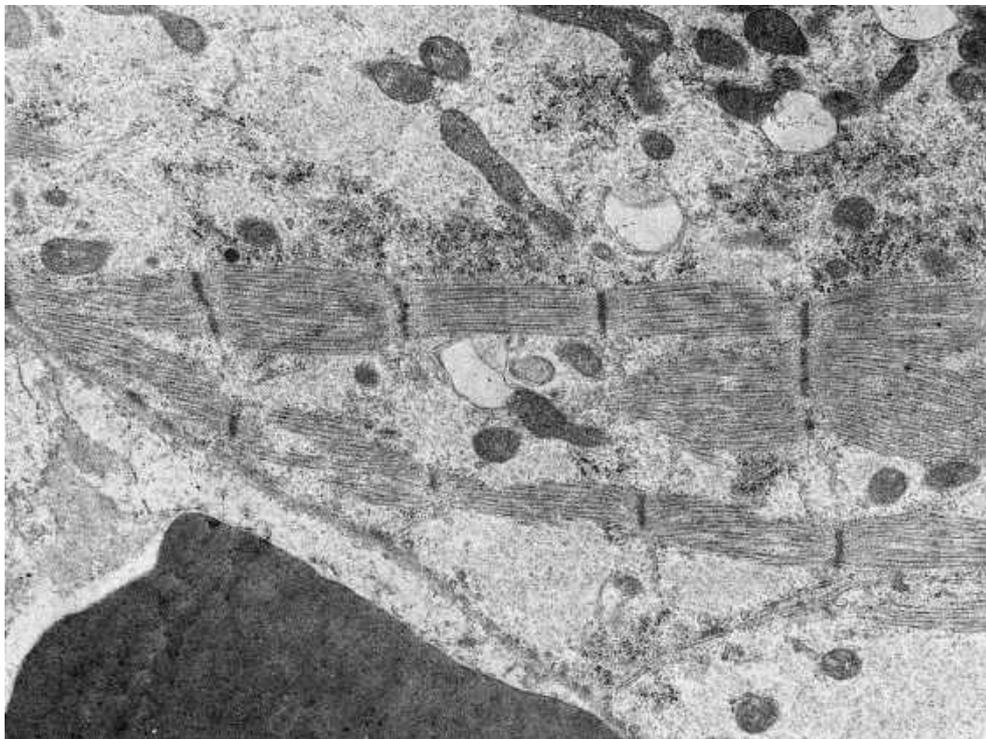


Рис. 4.1. Кардіоміоцити та капіляр в інтрамуральній зоні правого шлуночка серця новонародженого щура після дії пренатальної ГГ. Трансмійсна електронна мікроскопія. $\times 10000$.

У саркоплазмі КМЦ ЛШ і ЛЧМП деструкція міофібрил мала менший ступінь виразності у порівнянні з ПШ, хоча їх вміст помітно поступався групі контролю. В ІМЗ і СЕП ЛШ переважали тонкі міофібрили; в СЕН ЛШ новоутворені міофібрили мали більшу товщину та анастомозували між собою. У саркоплазмі КМЦ ЛШ виявлялись численні осередки новоутворення міофіламентів зі значним накопиченням рибосом і полісом, Z-тілець, дрібних мітохондрій з варіативними морфологічними характеристиками (рис. 4.2). При цьому вільні актинові та міозинові нитки кількісно переважали над асоційованими філаментами міофібрил, що суттєво відрізнялось від групи контролю. Частина новоутворених саркомерів у КМЦ ЛШ, на відміну від ПШ, містила примітивні мезофрагми. Вставні диски мали змінену конфігурацію та обмежену щільність спеціалізованих міжклітинних контактів.

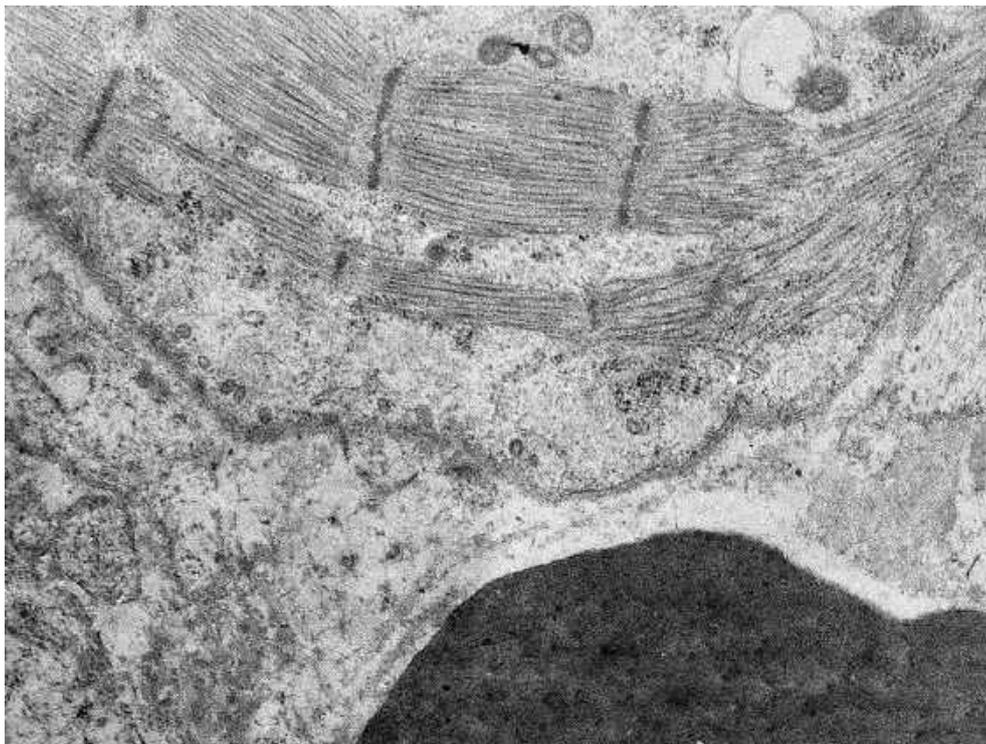


Рис. 4.2. Кардіоміоцити та капіляр у субендокардіальній зоні лівого шлуночка серця новонародженого щура після дії пренатальної ГГ. Трансмійсна електронна мікроскопія. $\times 10000$.

У новонароджених щурів після пренатальної дії ГГ мітохондрії типових КМЦ мали гетероморфну будову. У міокарді всіх зон ПШ візуалізувалися

органели з деформованими або злитими мембранами, матриксом низької електронної щільності, короткими кристи, часто з ознаками їх фрагментації або лізису. Такі значно ушкоджені мітохондрії спостерігались переважно між хаотично розташованими міофібрилами або їх фрагментами на периферії КМЦ. Також зустрічались дрібні мітохондрії з ущільненим матриксом і збереженими кристами. Такі конденсовані форми утворювали невеликі групи переважно поблизу ядра, межували з невеликими скупченнями невпорядкованих новоутворених міофіламентів. У КМЦ ЛШ збільшені органели з короткими кристами та просвітленим матриксом переважали на периферії саркоплазми. Поблизу ядра спостерігались невеликі мітохондрії без ознак деструкції мембран і кристолізису, які варіювали за щільністю матриксу та кількістю крист. Такі органели розташовувались переважно групами та морфологічно відповідали різним ступеням зрілості новоутворених мітохондрій.

Після дії пренатальної ГГ через 7 діб після народження деструктивні зміни скоротливого апарату КМЦ зберігалися у всіх зонах ПШ і ПЧМП, причому осередки синтезу міофіламентів або їх збирання в сакрмери зустрічались лише в поодиноких типових КМЦ. В окремих КМЦ спостерігались фрагментація і лізис міофібрил, руйнування внутрішньоклітинних мембран, деструкція вставних дисків, вакуолізація саркоплазми та кристолізис у мітохондріях, що свідчило про апоптотичну загибель або аутофагічні зміни. У міокарді ЛШ у цей період КМЦ містили суттєво меншу кількість міофібрил у порівнянні з контролем, причому більшість з них мали слабо виражену поперечну посмугованість, містили незрілі або частково сформовані телофрагми, значно варіювали за товщиною і морфологією саркомерів. На відміну від ПШ, саркоплазма КМЦ містила велику кількість осередків синтезу тонких і товстих міофіламентів. Найбільша їх щільність виявлялась у СЕН і ІМЗ ЛШ.

Після дії пренатальної ГГ протягом першого тижня постнатального онтогенезу мітохондрії КМЦ зберігали значну варіативність за розмірами та

морфологічними ознаками активності. Зокрема, в усіх досліджуваних локалізаціях ПШ органели між міофібрилами мали ознаки набряку, фрагментації мембран, кристолізу. Поблизу ядра зустрічались групи дрібних мітохондрій з ущільненим матриксом, які розташовувались навколо скупчень міофіламентів або новоутворених міофібрил. Ознаки деструкції мітохондрій не виявлялись у саркоплазмі КМЦ ЛШ. Саркоплазматичний ретикулум ушкоджених типових КМЦ після дії пренатальної ГГ зберігав ознаки невпорядкованості цистерн, містив неоднорідно розширені каналці або їх скупчення без характерної орієнтації відносно Z-дисків міофібрил. У саркоплазмі КМЦ ЛШ виявлялись ознаки примітивної Т-системи у вигляді цистерн сплющеної конфігурації поблизу поперечних інвагінацій сарколеми.

На 14-ту добу постнатального розвитку щурів саркоплазма типових КМЦ у СЕП і ІМЗ ПШ містила ознаки опосередкованої деструктивної дії пренатальної ГГ у вигляді руйнування структури саркомерів, лізису міофіламентів, фрагментації міофібрил, деформації вставних дисків. У саркоплазмі КМЦ СЕН ПШ спостерігалось активне новоутворення незрілих міофібрил з примітивними гетероморфними телофрагмами, нечітким впорядкуванням А- і І-дисків, обмеженим порівняно з контрольною групою контуруванням М-ліній саркомерів. Поблизу ядер КМЦ між осередками активного саркомерогенезу з великою кількістю рибосом і міофіламентів містились значні за площею зони з дифузно розподіленим осміофільним матеріалом низької електронної щільності. У міокарді ЛШ в цей період інтенсивність саркомерогенезу в усіх досліджуваних зонах була значно вищою (рис. 4.3), ніж у ПШ, проте помітно поступалась контрольній групі тварин (рис. 4.4). Структура вставних дисків ускладнювалась за рахунок утворення звивистого профілю міжклітинного з'єднання, збільшення кількості десмосом і зростання поліморфізму зон злипання, хоча при порівнянні з контрольною групою загальна конфігурація залишалась значно спрощеною. Після дії ГГ певна частина вставних дисків зберігала помітно розширений міжмембранний простір зон злипання та лінійну конфігурацію.

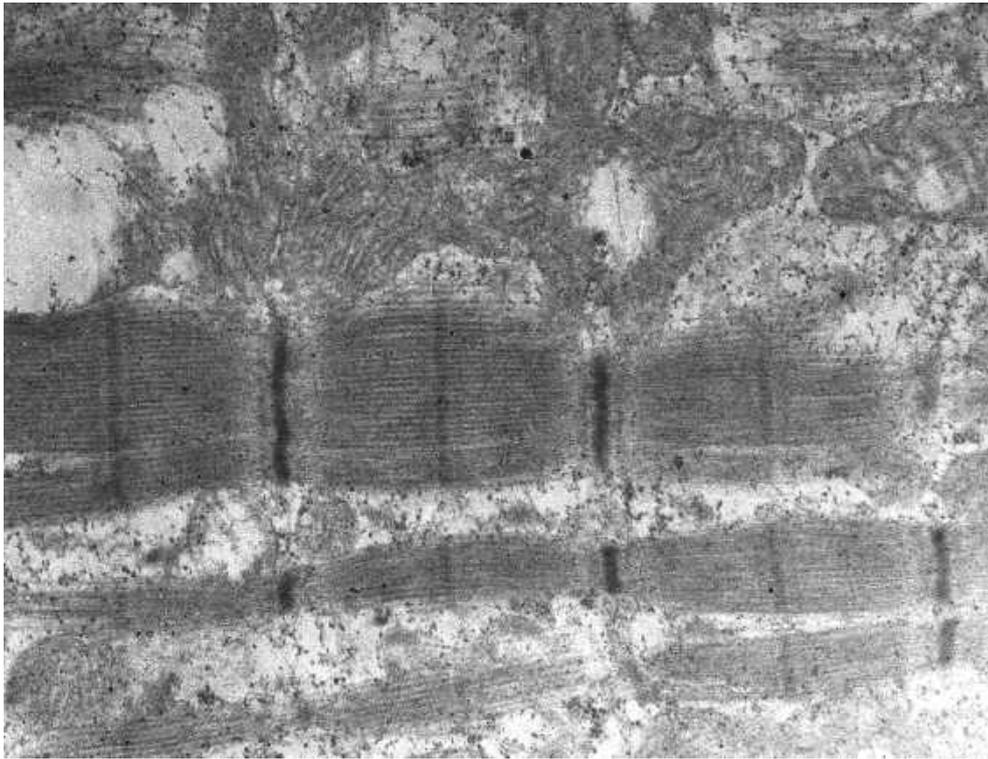


Рис. 4.3. Міофібрили кардіоміоцита інтрамуральної зони лівого шлуночка серця щура на 14-ту добу постнатального онтогенезу після дії пренатальної ГГ. Трансмісійна електронна мікроскопія. $\times 16000$.

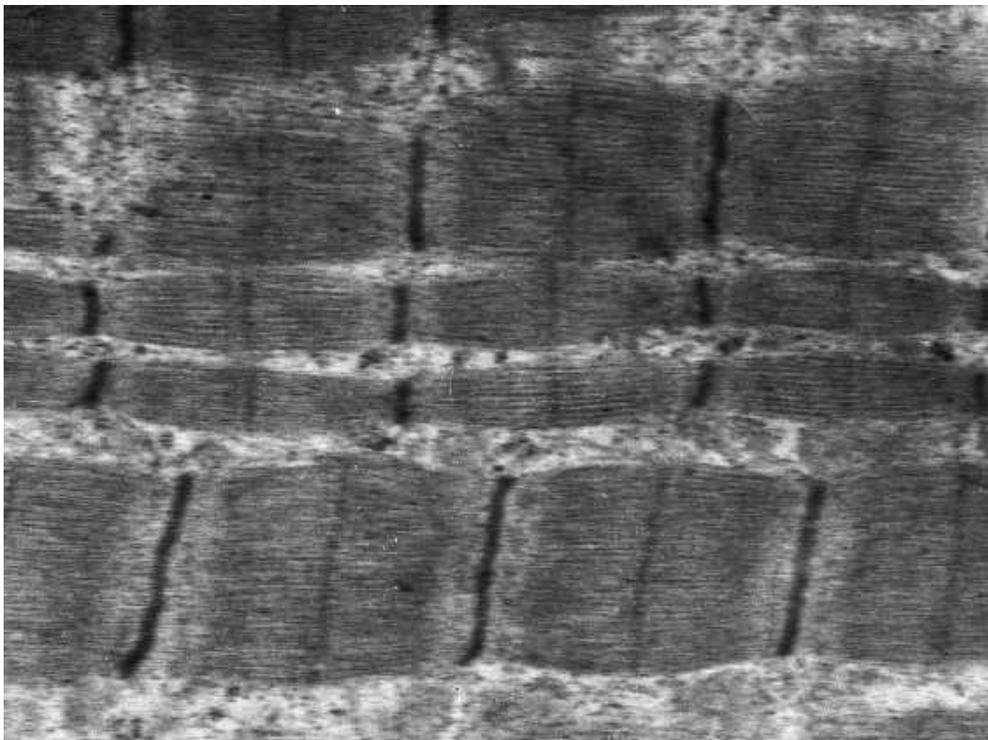


Рис. 4.4. Кардіоміоцит інтрамуральної зони лівого шлуночка серця щура контрольної групи на 14-ту добу постнатального онтогенезу. Трансмісійна електронна мікроскопія. $\times 16000$.

Починаючи від 30-ї доби постнатального розвитку в усіх досліджуваних локалізаціях міокарда шлуночків не спостерігалось ознак деструкції скоротливого апарату, проте інтенсивність міофібрилогенезу суттєво різнилась у вивчених зонах. Зокрема, в СЕП і ІМЗ ПШ саркоплазма КМЦ містила незначну кількість новосинтезованих міофіламентів і Z-тілець, які відповідальні за ініціацію збирання саркомерів. Спостерігались ділянки саркоплазми, в яких групи дрібних мітохондрій з морфологічними ознаками помірної активності межували зі скупченнями актинових і міозинових філаментів, проте збирання саркомерів було обмеженим (рис. 4.5). Навпроти, у всіх зонах ЛШ у цей період відбувалось інтенсивне накопичення міофібрил з типовою поперечною посмугованістю, рівномірною довжиною саркомерів по всій протяжності міофібрил і характерною орієнтацією вздовж вісі скоротливої клітини. Після гіпоксичного впливу щільність міофібрил значно зростала відносно попереднього терміну експерименту, проте суттєво поступалась групі контролю.

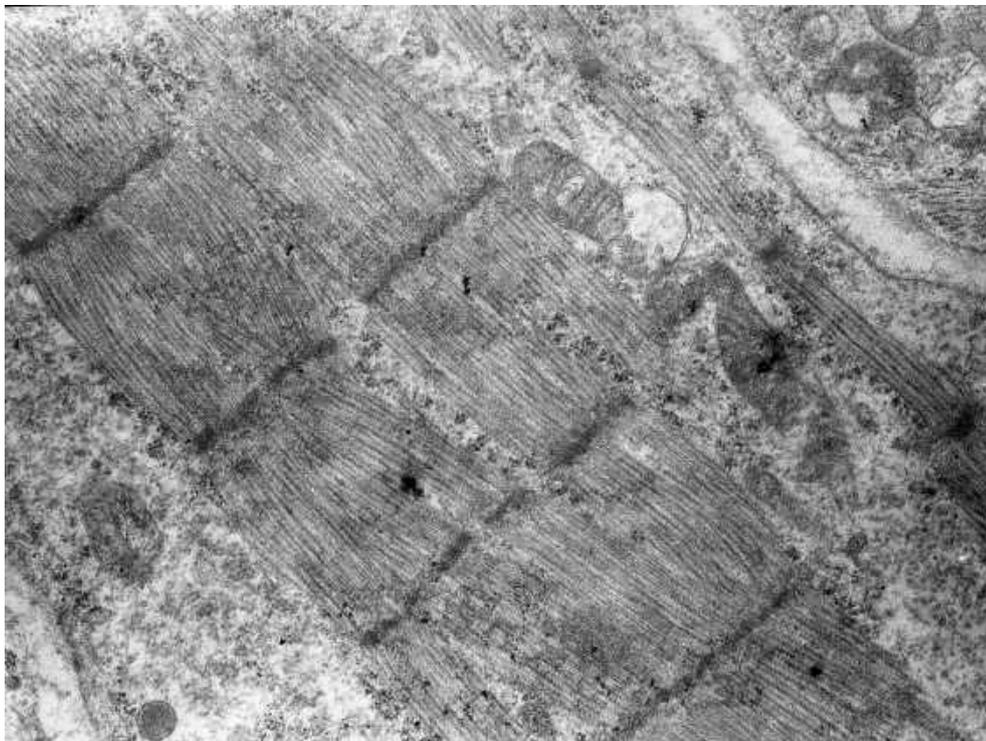


Рис. 4.5. Міофібрили кардіоміоцита інтрамуральної зони правого шлуночка серця щура на 30-ту добу постнатального онтогенезу після дії пренатальної ГГ. Трансмійсна електронна мікроскопія. $\times 14000$.

Мітохондрії типових КМЦ у всіх зонах ПШ і ПЧМП мали морфологічні ознаки обмеженої активності, а також слабкий ступінь внутрішньоклітинного розподілу в саркоплазмі. У ЛШ переважна частина КМЦ містила мітохондрії з чіткою залежністю морфології органел від локалізації: органели поблизу ядра мали компактні розміри, округлу форму, розвинені кристи та значну електронну щільність; мітохондрії між міофібрилами мали великі розміри й ознаки значної функціональної активності.

Через 120 діб після народження щурів, які зазнали дії пренатальної ГГ, у міокарді СЕП і ІМЗ ПШ, а також у ПЧМП спостерігались значні стійкі ушкодження скоротливого апарату. Зокрема, типові КМЦ значно поступались контролю за кількістю та щільністю міофібрил, ступенем ультраструктурної однорідності телофрагм і мезофрагм саркомерів (рис. 4.6).



Рис. 4.6. Міофібрили кардіоміоцита субепікардіальної зони лівого шлуночка серця щура на 120-ту добу постнатального онтогенезу після дії пренатальної ГГ. Трансмисійна електронна мікроскопія. $\times 14000$.

Міофібрили містили різні за довжиною саркомери; на поздовжніх зрізах Z-лінії сусідніх міофібрил розташовувались на різних рівнях, що вказувало на

відсутність поперечного зв'язку телофрагм за допомогою проміжних філаментів, як це характерно для контрольної групи.

Значна кількість міофібрил відхилялась від паралельної орієнтації відносно довгої вісі КМЦ. Значна частина вставних дисків мала примітивну конфігурацію з невеликим вмістом нексусів. У всіх зонах ЛШ, ЛЧМП, а також у СЕН ПШ зрілого міокарда щурів після гіпоксичного впливу саркоплазма типових КМЦ містила зрілі міофібрили з чітким розподілом ізотропного й анізотропного матеріалу саркомерів, однорідну електронну щільність телофрагм і мезофрагм, рівномірну довжину саркомерів. Щільність і орієнтація міофібрил, а також їх просторова взаємодія з мітохондріями та елементами Т-системи не відрізнялись від характеристик контрольної групи, що свідчило про нормалізацію ультраструктурних характеристик скоротливого апарату шлуночкових КМЦ у даних зонах.

Морфометричне дослідження саркоплазми КМЦ міокарда шлуночків показало суттєвий гальмівний вплив пренатальної ГГ на постнатальну динаміку накопичення міофібрил у різних досліджуваних локалізаціях. Зокрема, в саркоплазмі типових КМЦ новонароджених щурів щільність упакування міофібрил в СЕП ПШ після дії ГГ на 47,7% ($p < 0,05$) поступалася контрольному рівню, в ІМЗ ПШ – на 57,2% ($p < 0,05$), у СЕН ПШ – на 43,4% ($p < 0,05$) (рис. 4.7). Через 7 діб після народження досліджуваний параметр після дії ГГ поступався контролю у СЕП ПШ на 40,2% ($p < 0,05$), в ІМЗ ПШ – на 51,9% ($p < 0,05$), у СЕН ПШ – на 47,1% ($p < 0,05$). На 14-ту добу постнатального розвитку у СЕП ПШ рівень показника був меншим за контроль на 37,1% ($p < 0,05$), в ІМЗ ПШ – на 37,7% ($p < 0,05$), у СЕН ПШ – на 33,1% ($p < 0,05$). Через 30 діб після народження величина параметра в СЕП ПШ після дії ГГ на 40,1% ($p < 0,05$) поступалася контрольному рівню, в ІМЗ ПШ – на 34,6% ($p < 0,05$), у СЕН ПШ – на 30,2% ($p < 0,05$). У зрілих щурів, які зазнали дії пренатальної ГГ, її вплив призводив до зменшення щільності упакування міофібрил у КМЦ СЕП ПШ на 34,1% ($p < 0,05$) відносно контрольного рівня, в ІМЗ ПШ – на 28,3% ($p < 0,05$), у СЕН ПШ – на 28,8% ($p < 0,05$).

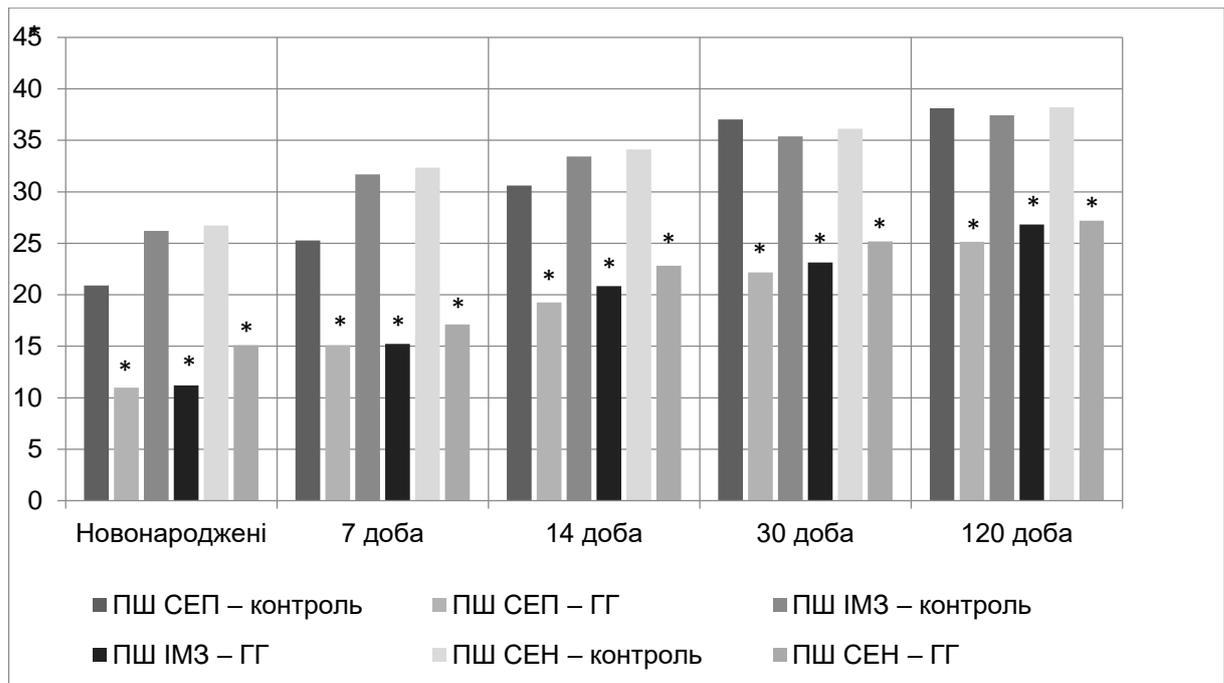


Рис. 4.7. Щільність упакування міофібрил (%) у кардіоміоцитах правого шлуночка після впливу пренатальної ГГ. Постнатальний розвиток. Позначки (*) вказують на достовірні відмінності від контрольної групи.

Кількісна оцінка впливу пренатальної ГГ на постнатальну динаміку змін щільності упакування міофібрил у саркоплазмі КМЦ різних зон ЛШ показала, що у новонароджених щурів в СЕП ЛШ параметр після гіпоксичного ушкодження поступався контролю на 29,7% ($p < 0,05$), в ІМЗ ЛШ – на 42,1% ($p < 0,05$), у СЕН ЛШ – на 42,1% ($p < 0,05$) (рис. 4.8). Через 7 діб після народження досліджуваний параметр після дії ГГ поступався контролю у СЕП ЛШ на 35,5% ($p < 0,05$), в ІМЗ ЛШ – на 42,9% ($p < 0,05$), у СЕН ЛШ – на 38,9% ($p < 0,05$). На 14-ту добу постнатального розвитку у СЕП ЛШ рівень показника був меншим за контроль на 34,4% ($p < 0,05$), в ІМЗ ЛШ – на 37,1% ($p < 0,05$), у СЕН ЛШ – на 36,9% ($p < 0,05$). Через 30 діб після народження величина параметра в СЕП ЛШ після пренатальної дії ГГ на 28,8% ($p < 0,05$) поступалася контрольному рівню, в ІМЗ ЛШ – на 30,6% ($p < 0,05$), у СЕН ЛШ – на 32,4% ($p < 0,05$). В міокарді зрілих щурів дія пренатальної ГГ призводила до зменшення щільності упакування міофібрил у КМЦ СЕП ЛШ на 30,6% ($p < 0,05$) відносно контрольного рівня, в ІМЗ ЛШ – на 25,6% ($p < 0,05$), у СЕН

ЛШ – на 31,2% ($p < 0,05$).

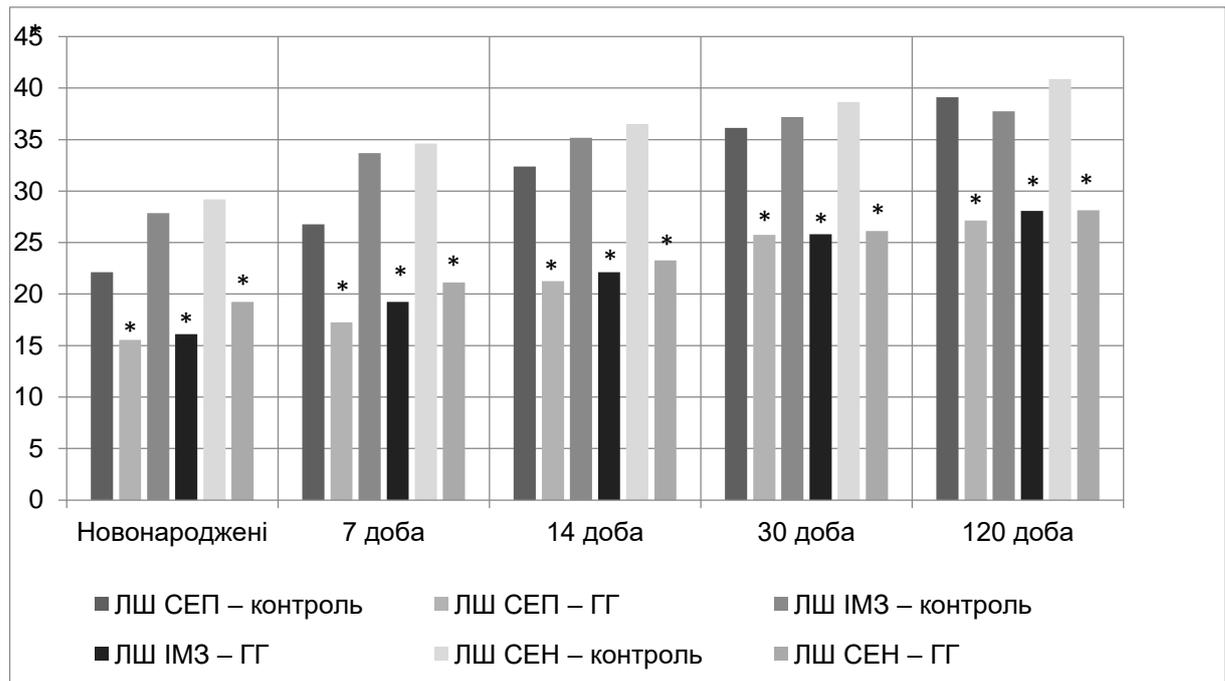


Рис. 4.8. Щільність упакування міофібрил (%) у кардіоміоцитах лівого шлуночка після впливу пренатальної ГГ. Постнатальний розвиток. Позначки (*) вказують на достовірні відмінності від контрольної групи.

При дослідженні впливу ГГ на постнатальну динаміку накопичення міофібрил у саркоплазмі типових КМЦ міжшлуночкової перегородки виявилось, що у новонароджених щурів щільність їх упакування в міоцитах ЛЧМП поступалась контрольній величині на 34,1% ($p < 0,05$), у ПЧМП – на 41,7% ($p < 0,05$) (рис. 4.9). Через 7 діб після народження щурів, які зазнали пренатальної дії ГГ, рівень параметра був нижчим за контроль на 38,9% ($p < 0,05$) у ЛЧМП і на 45,5% ($p < 0,05$) у ПЧМП. На 14-ту добу постнатального розвитку досліджуваний параметр після дії ГГ на КМЦ у ЛЧМП на 36,3% ($p < 0,05$) поступався контролю, у ПЧМП – на 31,0% ($p < 0,05$). Через 30 діб після народження рівень параметра після дії ГГ був нижчим за контроль на 32,4% ($p < 0,05$) у ЛЧМП і на 28,1% ($p < 0,05$) у ПЧМП. Через 120 діб після народження дія пренатальної ГГ призводила до зменшення щільності упакування міофібрил у КМЦ ЛЧМП на 31,2% ($p < 0,05$) відносно контрольного рівня, в ПЧМП – на 26,6% ($p < 0,05$).

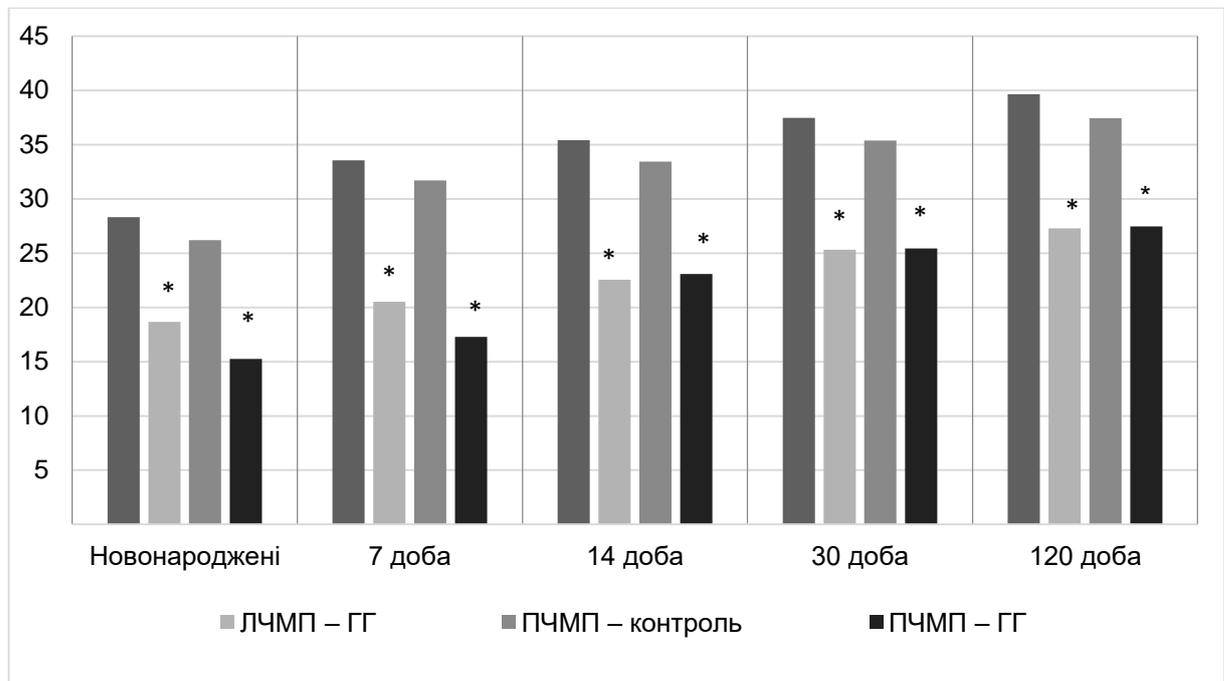


Рис. 4.9. Щільність упакування міофібрил (%) у кардіоміocyтах міжшлуночкової перегородки після впливу пренатальної ГГ. Постнатальний розвиток. Позначки (*) вказують на достовірні відмінності від контрольної групи.

При кількісній оцінці просторового упорядкування міофібрил у саркоплазмі виявилась значна залежність проявів впливу пренатальної ГГ від локалізації КМЦ. Зокрема, ступінь орієнтації міофібрил у саркоплазмі типових КМЦ у СЕП ПШ новонароджених щурів після дії ГГ поступалась контрольним значенням на 35,1% ($p < 0,05$), в ІМЗ ПШ – на 26,3% ($p < 0,05$), у СЕН ПШ – на 26,4% ($p < 0,05$) (рис. 4.10). Через 7 дів після народження досліджуваний параметр після дії ГГ у СЕП і СЕН ПШ не відрізнявся статистично від контрольного рівня, в ІМЗ ПШ – поступався контролю на 24,4% ($p < 0,05$). На 14-ту добу постнатального розвитку у СЕП ПШ рівень показника був меншим за контроль на 19,7% ($p < 0,05$), в ІМЗ ПШ – на 23,8% ($p < 0,05$), у СЕН ПШ – на 18,6% ($p < 0,05$). Через 30 дів після народження в СЕП і СЕН ПШ після дії ГГ не спостерігалось статистично значущих відмінностей параметра від контрольних величин, в той час як в ІМЗ ПШ рівень параметра на 18,4% ($p < 0,05$) поступався контрольному значенню. У зрілих щурів, які зазнали дії

пренатальної ГГ, її вплив призводив до зменшення ступеня орієнтації міофібрил у КМЦ ІМЗ ПШ на 16,5% ($p < 0,05$) відносно контрольного рівня, в інших зонах міокарда ПШ зміни не мали статистичної значущості.

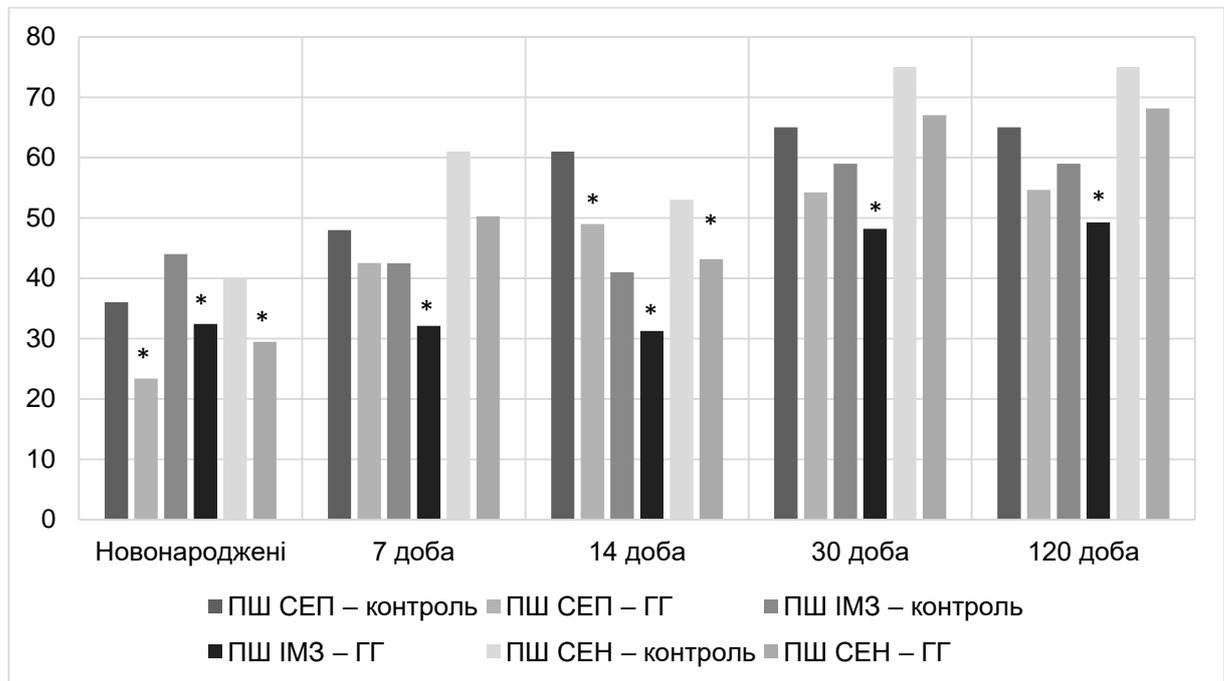


Рис. 4.10. Ступінь орієнтації міофібрил (%) у кардіоміоцитах правого шлуночка після впливу пренатальної ГГ. Постнатальний онтогенез. Позначки (*) вказують на достовірні відмінності від контрольної групи.

Подібно до ПШ, гальмівний вплив ГГ на постнатальний розвиток просторового упорядкування міофібрил виявився при морфометричному вивченні КМЦ ЛШ (рис. 4.11). Зокрема, у новонароджених щурів в усіх досліджуваних зонах ЛШ спостерігалось зменшення ступеня орієнтації міофібрил внаслідок гіпоксичного впливу відносно контрольних тварин: у СЕП – на 26,1% ($p < 0,05$), в ІМЗ – на 24,7% ($p < 0,05$), у СЕН – на 25,0% ($p < 0,05$). Через 7 діб після народження досліджуваний параметр після дії ГГ у СЕП і ІМЗ ЛШ поступався контролю на 23,7% ($p < 0,05$) і 39,9% ($p < 0,05$) відповідно, у СЕН ЛШ показники порівнюваних груп статистично не відрізнялись. Аналогічними були зміни на 14-ту добу постнатального розвитку: показник після дії ГГ у СЕП і ІМЗ ЛШ поступався контролю на 34,7% ($p < 0,05$) і 35,6% ($p < 0,05$) відповідно, у СЕН ЛШ показники порівнюваних груп статистично не

відрізнялись. На 30-ту добу постнатального онтогенезу, а також у зрілих щурів не спостерігалось статистично значущих змін ступеня орієнтації міофібрил у досліджуваних зонах ЛШ після пренатальної дії ГГ у порівнянні з контрольними тваринами.

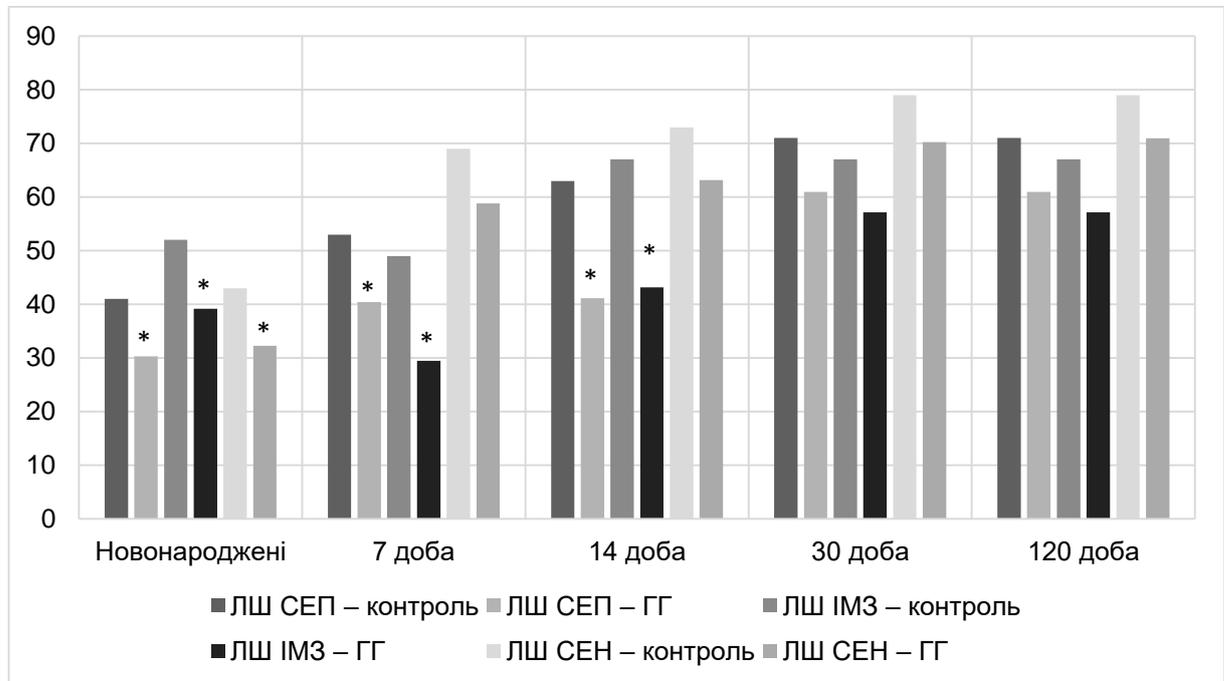


Рис. 4.11. Ступінь орієнтації міофібрил (%) у кардіоміоцитах лівого шлуночка після впливу пренатальної ГГ. Постнатальний онтогенез. Позначки (*) вказують на достовірні відмінності від контрольної групи.

При вивченні міжшлуночкової перегородки ступінь орієнтації міофібрил у КМЦ новонароджених щурів після дії ГГ був нижчим за контрольні значення у ЛЧМП на 21,0% ($p < 0,05$), у ПЧМП – на 24,8% ($p < 0,05$) (рис. 4.12). Через 7 діб після народження досліджуваний параметр після дії ГГ у ЛЧМП і ПЧМП поступався контролю на 19,2% ($p < 0,05$) і 18,0% ($p < 0,05$) відповідно. Починаючи від 14-ї доби постнатального онтогенезу значення досліджуваного параметра у порівнюваних групах тварин на відповідних термінах розвитку не розрізнялись між собою у статистично вагомому ступені.

Морфометричне визначення абсолютної питомої площі поверхні міофібрил виявило суттєвий вплив пренатальної ГГ на ранню постнатальну динаміку параметра у більшості зон міокарда шлуночків (рис. 4.13).

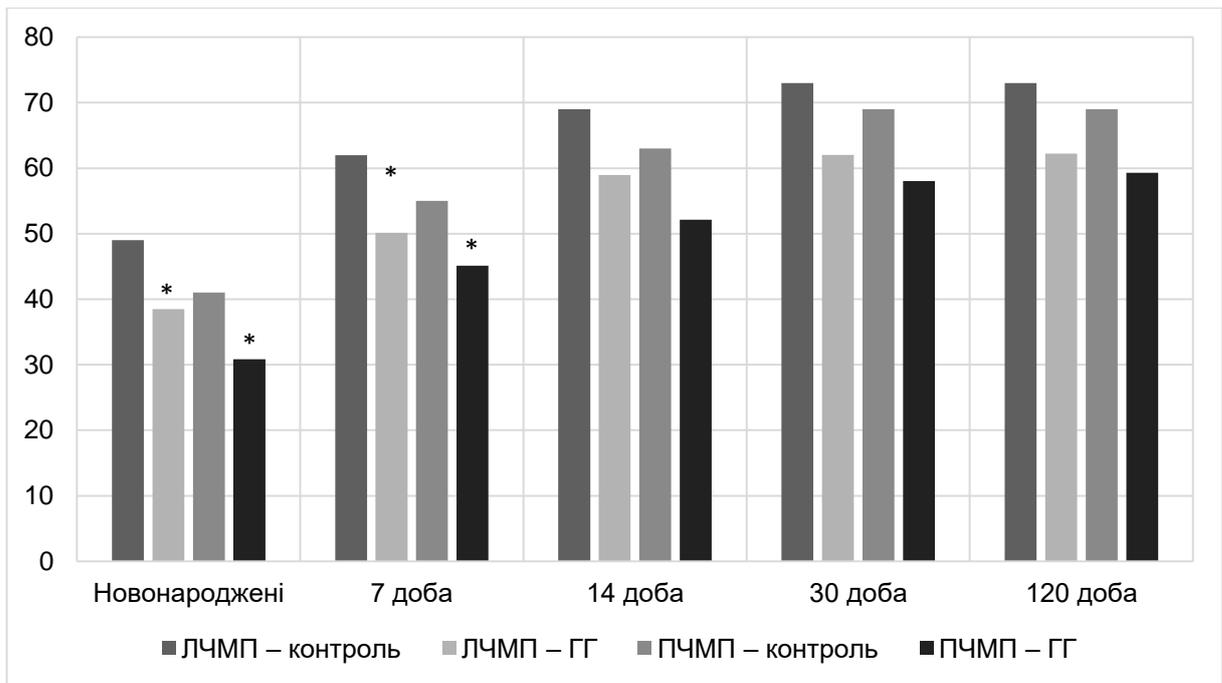


Рис. 4.12. Ступінь орієнтації міофібрил (%) у кардіоміоцитах міжшлуночкової перегородки після впливу пренатальної ГГ. Постнатальний онтогенез. Позначки (*) вказують на достовірні відмінності від контрольної групи.

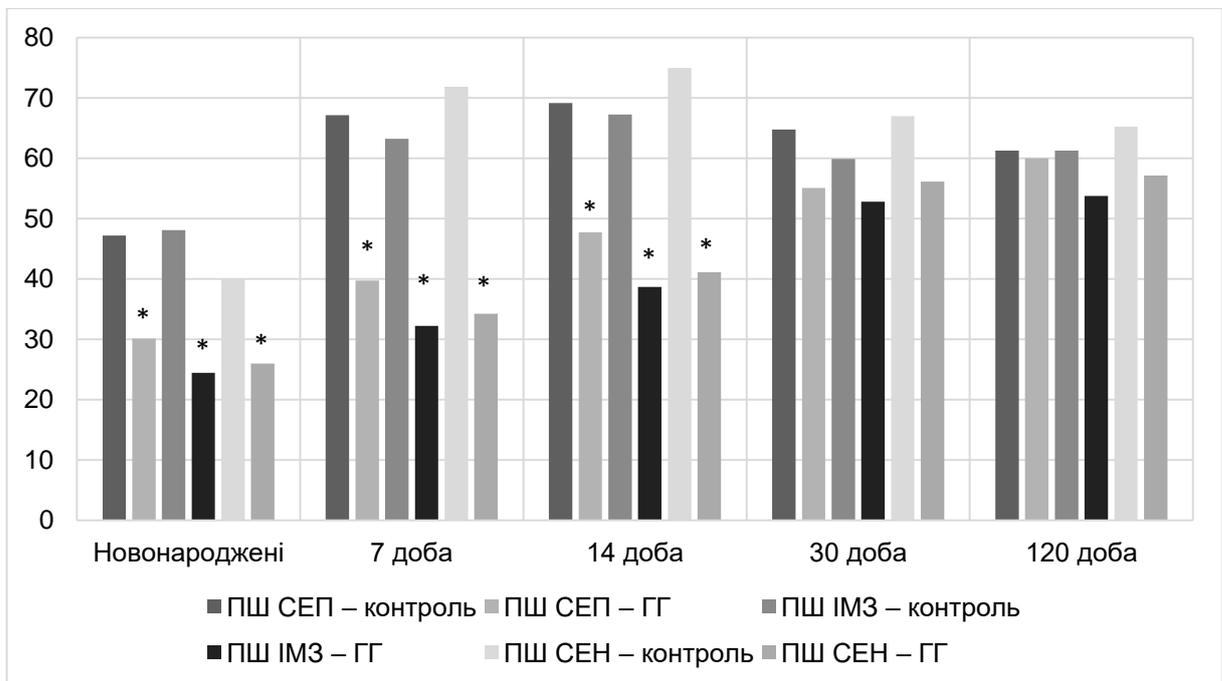


Рис. 4.13. Абсолютна питома площа поверхні міофібрил (%) у кардіоміоцитах правого шлуночка після впливу пренатальної ГГ. Постнатальний онтогенез. Позначки (*) вказують на достовірні відмінності від контрольної групи.

Зокрема, у новонароджених щурів в усіх досліджуваних зонах ПШ спостерігалось зменшення значень параметра внаслідок гіпоксичного впливу відносно контрольних тварин: у СЕП – на 36,1% ($p < 0,05$), в ІМЗ – на 49,2% ($p < 0,05$), у СЕН – на 35,2% ($p < 0,05$). Через 7 діб після народження досліджуваний параметр після дії ГГ у СЕП ПШ поступався контролю на 40,8% ($p < 0,05$), в ІМЗ ПШ – на 42,4% ($p < 0,05$), у СЕН ПШ – на 52,3% ($p < 0,05$). На 14-ту добу постнатального розвитку показник після дії ГГ у СЕП ПШ поступався контролю на 31,0% ($p < 0,05$), в ІМЗ ПШ – на 42,4% ($p < 0,05$), у СЕН ПШ – на 45,1% ($p < 0,05$). На 30-ту добу постнатального онтогенезу, а також у зрілих щурів не спостерігалось статистично значущих змін абсолютної питомої площі поверхні міофібрил у досліджуваних зонах ПШ після пренатальної дії ГГ у порівнянні з контрольними тваринами.

При вимірюванні абсолютної питомої площі поверхні міофібрил у КМЦ ЛШ виявився подібний характер змін показника до тих, що спостерігались у ПШ: у новонароджених щурів в усіх досліджуваних зонах ЛШ відзначалось зменшення значень параметра внаслідок гіпоксичного впливу відносно контрольних тварин: у СЕП – на 32,8% ($p < 0,05$), в ІМЗ – на 41,8% ($p < 0,05$), у СЕН – на 41,4% ($p < 0,05$) (рис. 4.14). Через 7 діб після народження досліджуваний параметр після дії ГГ у СЕП ЛШ поступався контролю на 37,7% ($p < 0,05$), в ІМЗ ЛШ – на 41,1% ($p < 0,05$), у СЕН ЛШ – на 42,3% ($p < 0,05$). На 14-ту добу постнатального розвитку показник після дії ГГ у СЕП ЛШ поступався контролю на 25,3% ($p < 0,05$), в ІМЗ ЛШ – на 29,6% ($p < 0,05$), у СЕН ЛШ – на 31,9% ($p < 0,05$). На 30-ту добу постнатального онтогенезу і у зрілих щурів пренатальна дія ГГ не призводила до статистично значущих змін абсолютної питомої площі поверхні міофібрил у всіх досліджуваних зонах ЛШ у порівнянні з контрольними значеннями.

Дослідження міжшлуночкової перегородки виявило суттєву залежність динаміки змін абсолютної питомої площі поверхні міофібрил від локалізації (рис. 4.15).

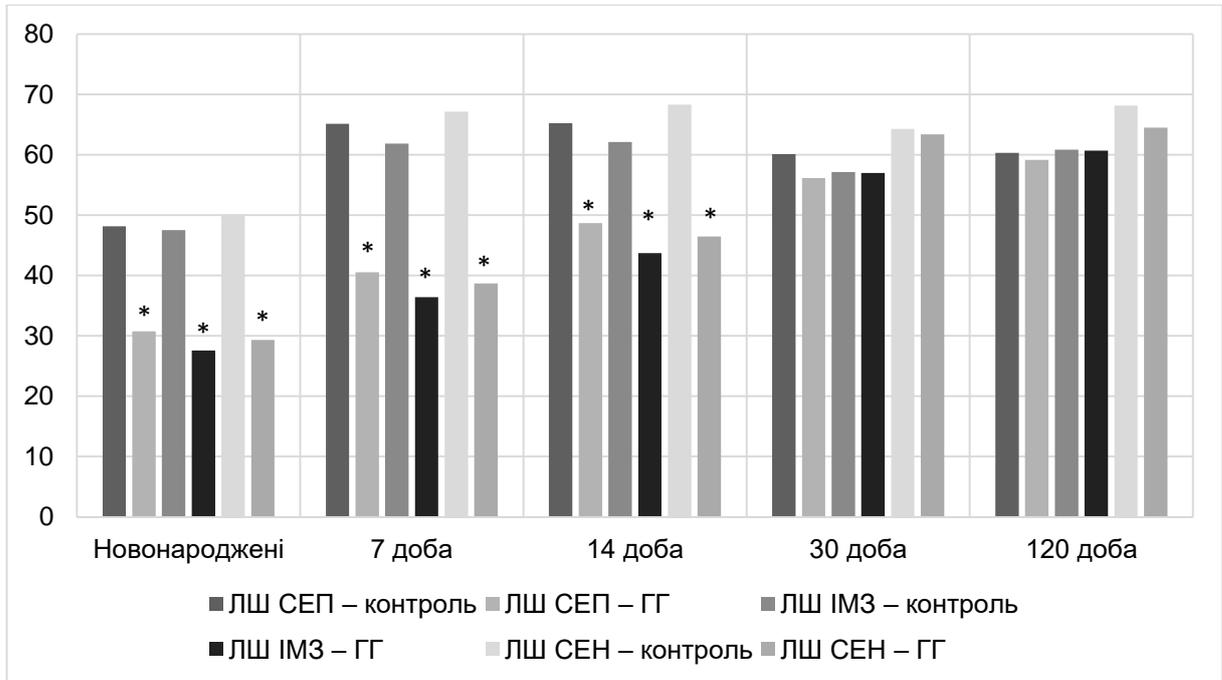


Рис. 4.14. Абсолютна питома площа поверхні міофібрил (%) у кардіоміоцитах лівого шлуночка після впливу пренатальної ГГ. Постнатальний онтогенез. Позначки (*) вказують на достовірні відмінності від контрольної групи.

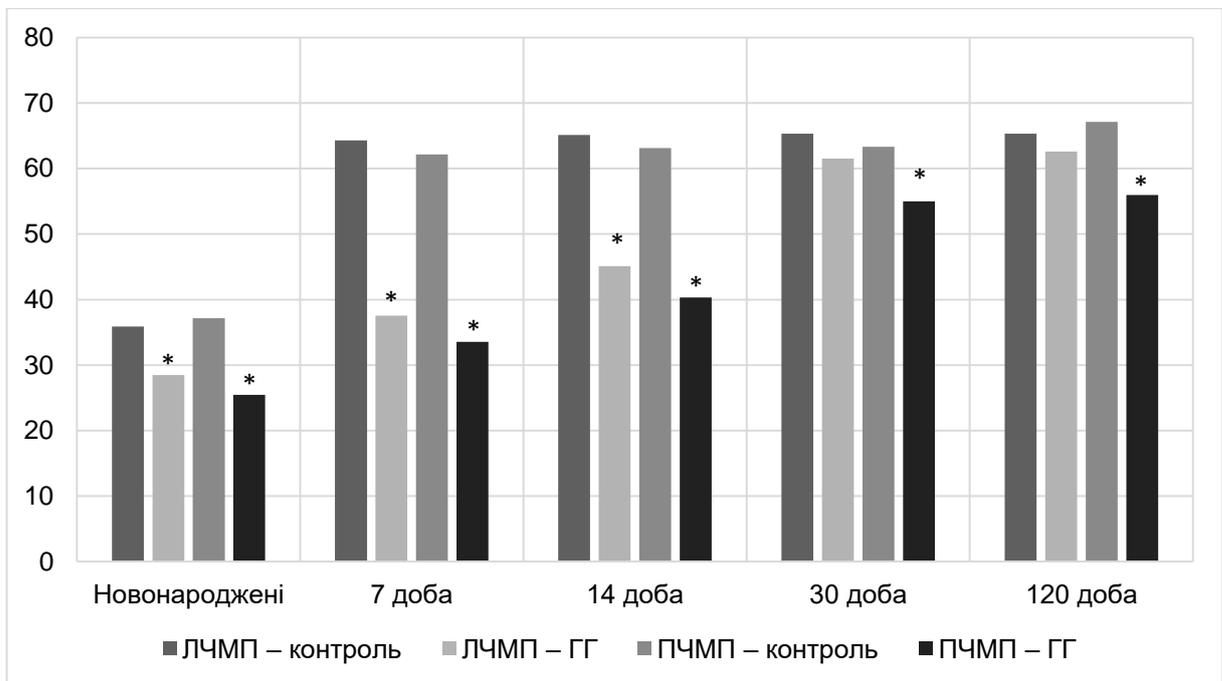


Рис. 4.15. Абсолютна питома площа поверхні міофібрил (%) у кардіоміоцитах міжшлуночкової перегородки після впливу пренатальної ГГ. Постнатальний онтогенез. Позначки (*) вказують на достовірні відмінності від контрольної групи.

Зокрема, у саркоплазмі типових КМЦ ЛЧМП після пренатальної дії ГГ поступався контрольним величинам у новонароджених щурів на 20,6% ($p < 0,05$), через 7 діб після народження – на 41,5% ($p < 0,05$), через 14 діб – на 30,8% ($p < 0,05$). На 30-ту добу постнатального розвитку та у зрілих тварин даної експериментальної групи досліджуваний показник статистично не відрізнявся від контрольних значень. На відміну від наведеної динаміки, в ПЧМП параметр стабільно поступався контрольним величинам упродовж всього постнатального періоду: у новонароджених – на 31,4% ($p < 0,05$), через 7 діб після народження – на 45,9% ($p < 0,05$), через 14 діб – на 36,1% ($p < 0,05$), через 30 діб – на 17,5% ($p < 0,05$), через 120 діб – на 16,6% ($p < 0,05$).

Дослідження морфологічних наслідків дії пренатальної ГГ у новонароджених щурів продовж постнатального розвитку міокарда передсердь не виявило фрагментації міофібрил, деструкції саркомерів, дисоціації міофіламентів, проте у складі вставних дисків спостерігалось ушкодження контактних мембран і структури десмосом. В обох передсердях кількість новоутворених міофібрил у саркоплазмі типових КМЦ після дії ГГ суттєво поступалась контрольному рівню, причому новоутворені міофібрили містили гетероморфні саркомери без характерного розподілу на анізотропні та ізотропні диски. Переважна частина телофрагм була представлена невпорядкованим осміофільним матеріалом на їх периферії. Міофібрили виглядали тоншими та коротшими, а їх розташування в саркоплазмі було менш упорядкованим, ніж у тварин контрольної групи.

Упродовж перших двох тижнів постнатального онтогенезу в саркоплазмі типових КМЦ обох передсердь спостерігалось суттєве обмеження новоутворення міофібрил на тлі пригнічення мітохондріального апарату. Зокрема, серцеві міоцити містили мітохондрії без істотних ознак деструкції, однак переважна більшість органел характеризувалась малими розмірами, низькою електронною щільністю матриксу, невеликою кількістю крист або взагалі їх відсутністю. Такі спрощені мітохондрії спостерігались поблизу невеличких осередків синтезу міофіламентів або їх збирання в первинні

саркомери, причому морфологічних ознак деградації новоутворених міофібрил або їх фрагментів не спостерігалось (рис. 4.16). Тонкі новоутворені міофібрили або їх фрагменти виглядали слабо упорядкованими у внутрішньоклітинному просторі. Вставні диски мали примітивну лінійну конфігурацію; частина з них містила фрагментовані контактні мембрани.

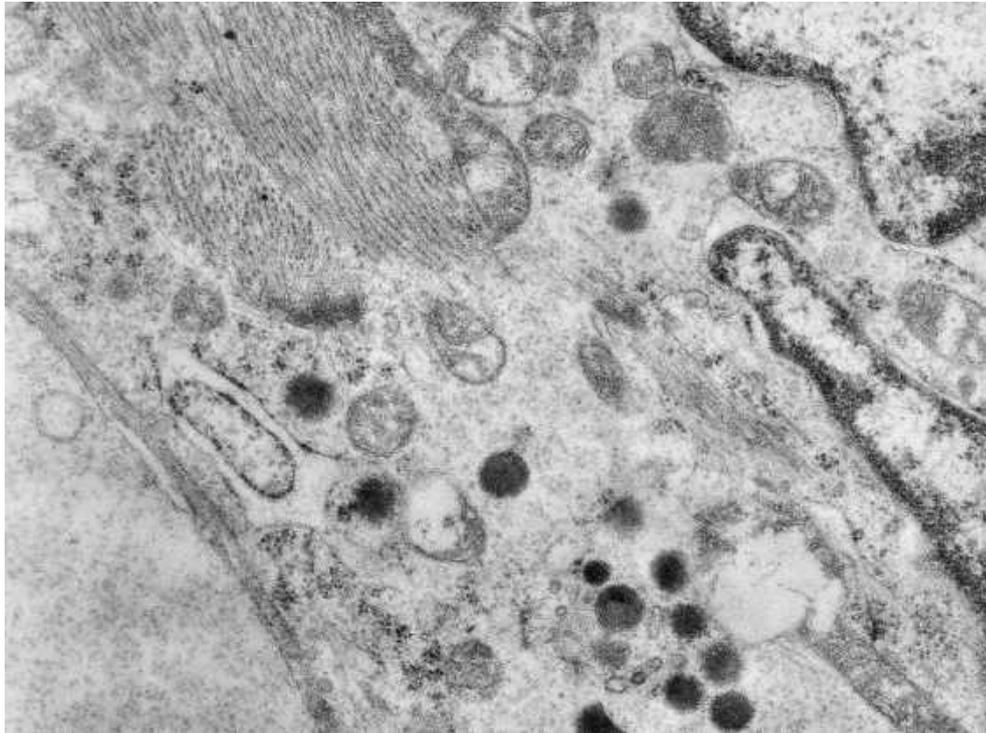


Рис. 4.16. Кардіоміоцити у лівому передсерді серця щура на 14-ту добу постнатального онтогенезу після дії пренатальної ГГ. Трансмісійна електронна мікроскопія. $\times 12000$.

Через 30 діб після народження щурів, які зазнали дії пренатальної ГГ, КМЦ правого і лівого відділів передсердного міокарда виявляли неоднаковий характер перебудов скоротливого апарату. Зокрема, у ПП і ПВ серця спостерігалась стійка дезорієнтація міофібрил у саркоплазмі КМЦ, особливо поблизу примітивних вставних дисків з лінійною конфігурацією. Актинові і міозинові філаменти укладали правильну гексагональну конфігурацію, проте переважний об'єм саркоплазми був заповнений дрібнодисперсним неструктурованим матеріалом помірної електронної щільності. До 120-ї доби експерименту міофібрили КМЦ даної локалізації містили гетероморфні

саркомери з різною довжиною, причому частина міофібрил не була структурно зв'язана з клітинними мембранами. Z-диски сусідніх міофібрил часто не утворювали поперечних зв'язків з бічними ділянками сарколеми. Насиченість саркоплазми КМЦ міофібрилами у ПП і ПВ серця після дії ГГ помітно поступалась їх вмісту в клітинах відповідної локалізації у тварин контрольної групи. Крім того, у зрілих КМЦ ПП і ПВ серця компоненти гладкого ендоплазматичного ретикулу не утворювали типових структур поблизу незрілих Z-дисків, як це спостерігалось у контрольній групі, і були представлені поодинокими розширеними поліморфними мембранними утвореннями без певної упорядкованої локалізації в саркоплазмі. На відміну від ПП, КМЦ ЛП і ЛВ серця містили тонкі міофібрили, орієнтовані переважно паралельно довгій осі клітини (рис. 4.17). Щільність упакування міофібрил і ступінь їх анастомозування, а також ультраструктурна будова з типовим розподілом на А- і І-диски, суцільними телофрагмами рівномірної електронної щільності істотно не відрізнялись від групи контролю.

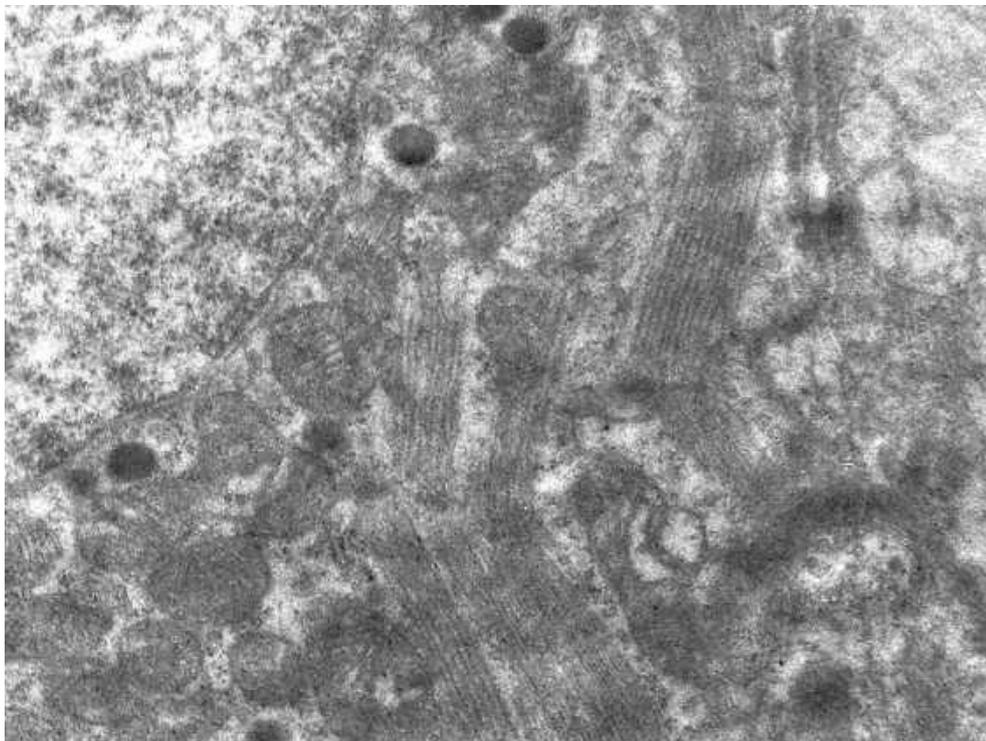


Рис. 4.17. Кардіоміоцит лівого передсердя серця щура на 120-ту добу постнатального онтогенезу після дії пренатальної ГГ. Трансмісійна електронна мікроскопія. $\times 14000$.

Морфометричне дослідження саркоплазми КМЦ міокарда передсердь показало суттєвий гальмівний вплив пренатальної ГГ на постнатальну динаміку накопичення міофібрил у різних досліджуваних локалізаціях. Зокрема, у новонароджених щурів і через 7 діб після народження показники порівнюваних груп статистично не відрізнялись в обох передсердях (рис. 4.18), але на 14-ту добу пренатального розвитку щільність упакування міофібрил після дії ГГ у ПП поступалась контрольному рівню на 18,7% ($p < 0,05$), в ЛП – на 15,9% ($p < 0,05$). Через 30 діб після народження у ПП рівень показника був меншим за контроль на 16,3% ($p < 0,05$), в ЛП зміни не мали статистично значущого ступеня. На 120-ту добу постнатального розвитку величина параметра в ПП після дії ГГ поступалась контрольному рівню на 22,6% ($p < 0,05$), у ЛП – на 18,7% ($p < 0,05$).

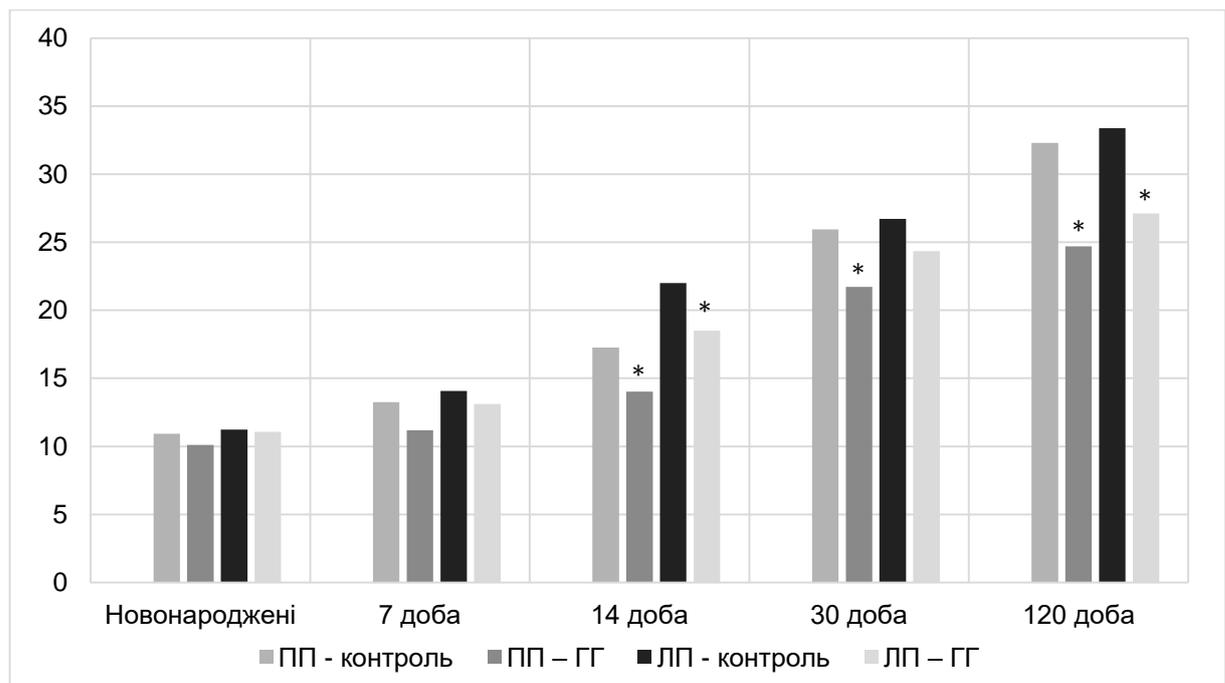


Рис. 4.18. Щільність упакування міофібрил (%) у кардіоміоцитах передсердь після впливу пренатальної ГГ. Постнатальний розвиток. Позначки (*) вказують на достовірні відмінності від контрольної групи.

Кількісна оцінка впливу пренатальної ГГ на зміни щільності упакування міофібрил у саркоплазмі КМЦ вушок серця показала схожий характер постнатальних змін, який спостерігався при вивченні клітин вільних стінок

передсердь (рис. 4.19). Зокрема, у новонароджених щурів і на 7-му добу постнатального розвитку величини щільності упакування міофібрил у порівнюваних групах статистично не відрізнялись в обох вушках. Через 14 діб після народження величина параметра після дії ГГ у ПВ поступалась контрольному рівню на 18,9% ($p < 0,05$), в ЛВ – на 17,1% ($p < 0,05$). Через 30 діб після народження у ПВ рівень показника був меншим за контроль на 17,6% ($p < 0,05$), в ЛВ – статистично не відрізнявся від контрольного значення. На 120-ту добу постнатального розвитку величина параметра в ПВ після дії ГГ поступалась контрольному рівню на 24,5% ($p < 0,05$), у ЛВ – на 19,4% ($p < 0,05$).

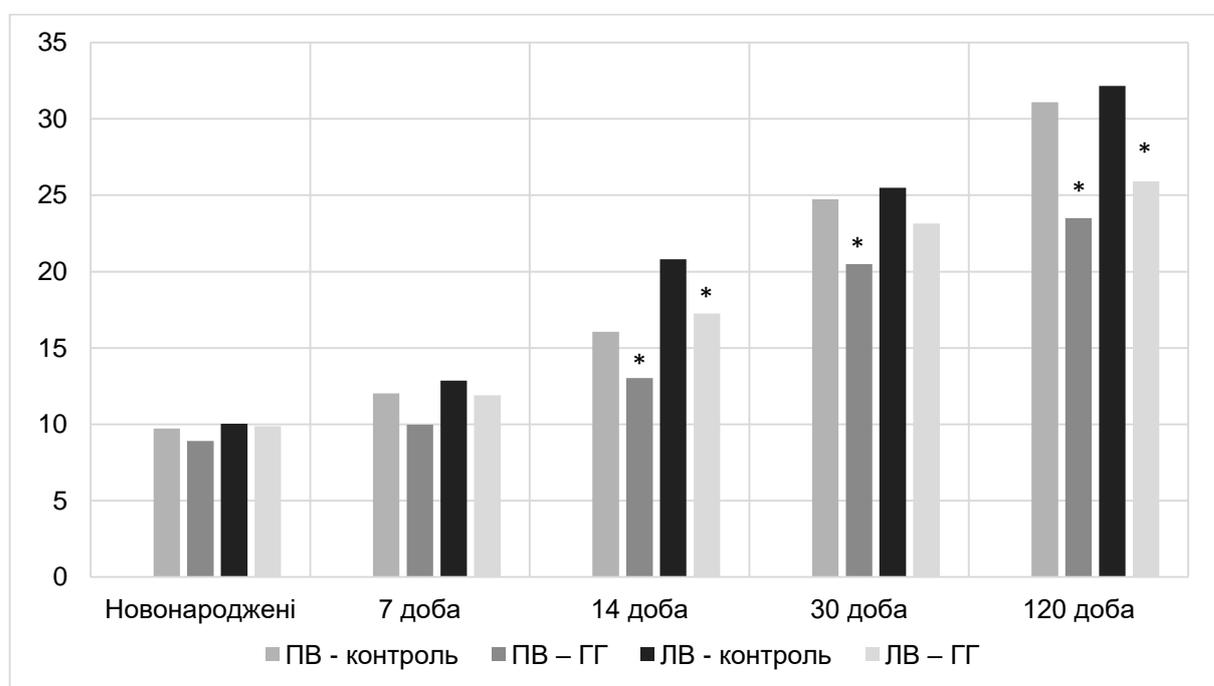


Рис. 4.19. Щільність упакування міофібрил (%) у кардіоміоцитах вушок серця після впливу пренатальної ГГ. Постнатальний розвиток. Позначки (*) вказують на достовірні відмінності від контрольної групи.

При кількісній оцінці просторового упорядкування міофібрил у саркоплазмі типових КМЦ передсердь виявився істотний вплив пренатальної ГГ у новонароджених тварин (рис. 4.20): у ПП ступінь орієнтації міофібрил після дії ГГ поступався контрольним значенням на 19,5% ($p < 0,05$), у ЛП – на 17,9% ($p < 0,05$). Через 7 діб після народження і на подальших досліджуваних

термінах постнатального розвитку параметри обох передсердь статистично вагомо не відрізнялись від відповідних контрольних значень.

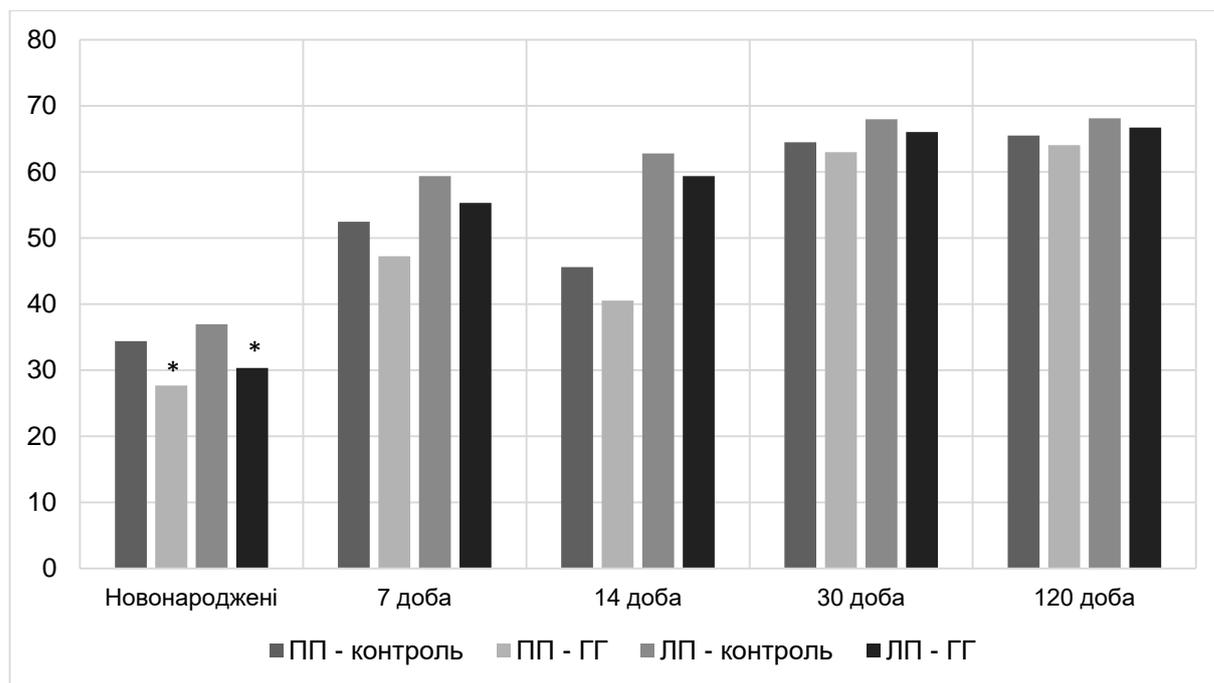


Рис. 4.20. Ступінь орієнтації міофібрил (%) у кардіоміоцитах передсердь після впливу пренатальної ГГ. Постнатальний онтогенез. Позначки (*) вказують на достовірні відмінності від контрольної групи.

Аналогічні за напрямком і строками зміни спостерігались також при вивченні просторового упорядкування міофібрил у вушках серця (рис. 4.21). Зокрема, у новонароджених щурів, які зазнали пренатальної дії ГГ, у ПВ ступінь орієнтації міофібрил поступався контрольним значенням на 19,6% ($p < 0,05$), у ЛВ – на 18,2% ($p < 0,05$). Починаючи від 7-ї доби постнатального онтогенезу і до статевої зрілості параметри обох вушок серця статистично вагомо не відрізнялись від показників щурів контрольної групи.

Морфометричне визначення абсолютної питомої площі поверхні міофібрил виявило суттєвий вплив пренатальної ГГ на ранню постнатальну динаміку даного параметра (рис. 4.22). Зокрема, у новонароджених щурів спостерігалось зменшення значень параметра внаслідок гіпоксичного впливу відносно контрольних тварин: у ПП – на 35,3% ($p < 0,05$), у ЛП – на 41,6% ($p < 0,05$).

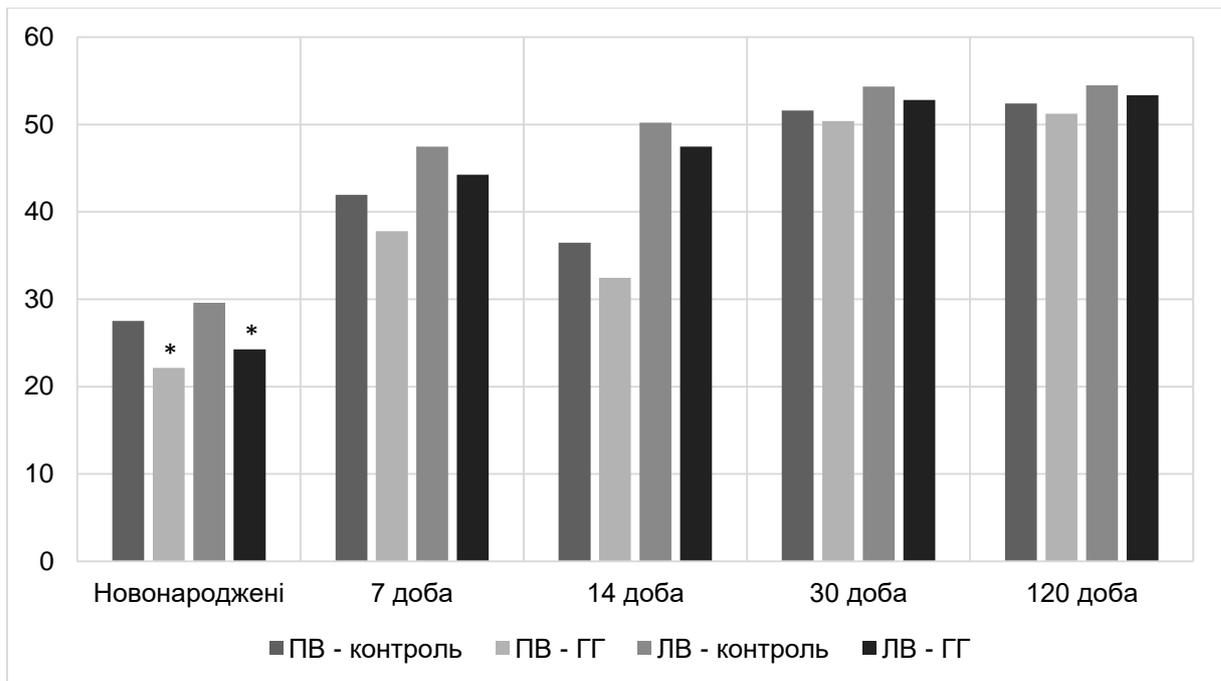


Рис. 4.21. Ступінь орієнтації міофібрил (%) у кардіоміоцитах вусок серця після впливу пренатальної ГГ. Постнатальний онтогенез. Позначки (*) вказують на достовірні відмінності від контрольної групи.

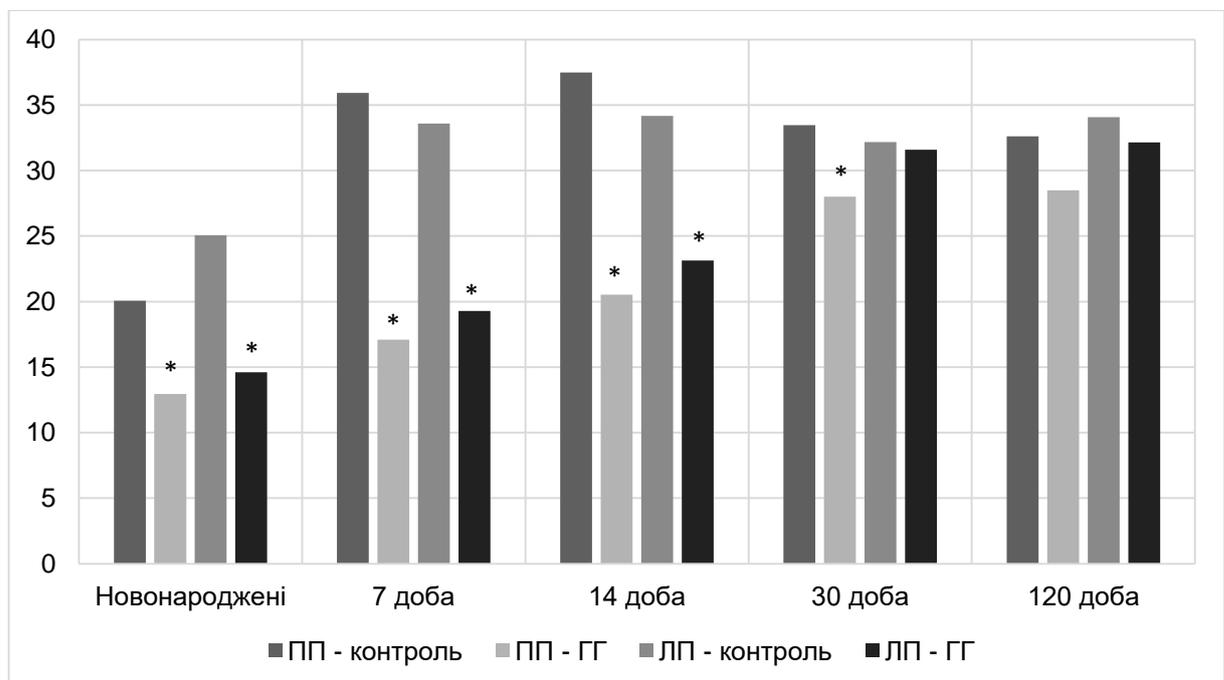


Рис. 4.22. Абсолютна питома площа поверхні міофібрил (%) у кардіоміоцитах передсердь після впливу пренатальної ГГ. Постнатальний онтогенез. Позначки (*) вказують на достовірні відмінності від контрольної групи.

Через 7 днів після народження досліджуваний параметр після дії ГГ у ПП поступався контролю на 52,4% ($p < 0,05$), у ЛП – на 42,5% ($p < 0,05$). На 14-ту добу постнатального розвитку показник після дії ГГ у ПП поступався контролю на 45,2% ($p < 0,05$), у ЛП – на 32,2% ($p < 0,05$). На 30-ту добу постнатального онтогенезу у ПП параметр був меншим за контрольну величину на 17,1% ($p < 0,05$), в той час як у ЛП статистично не відрізнявся від контролю. У зрілих щурів пренатальна дія ГГ не призводила до статистично значущих змін абсолютної питомої площі поверхні міофібрил в обох передсердях у порівнянні з контрольними значеннями.

Під час дослідження типових КМЦ міокарда вушок серця виявився значний вплив пренатальної ГГ на постнатальну динаміку даного параметра, який був неоднаковим у правому і лівому вушках (рис. 4.23).

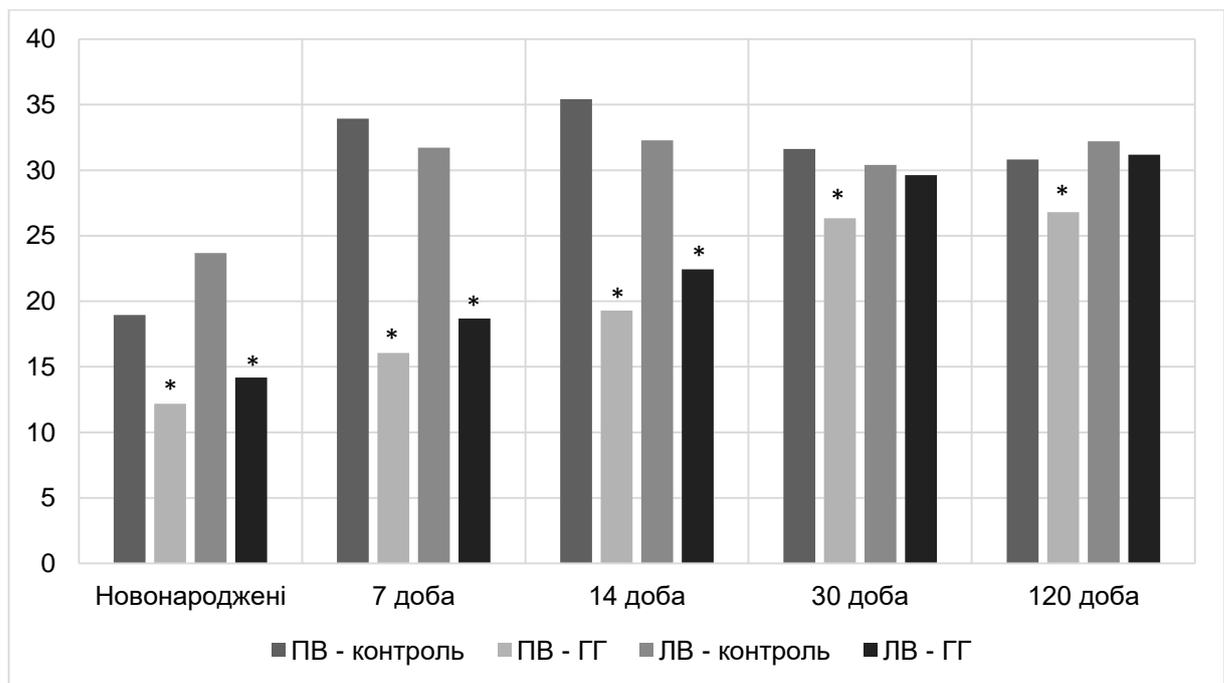


Рис. 4.23. Абсолютна питома площа поверхні міофібрил (%) у кардіоміоцитах вушок серця після впливу пренатальної ГГ. Постнатальний онтогенез. Позначки (*) вказують на достовірні відмінності від контрольної групи.

Зокрема, у новонароджених щурів спостерігалось зменшення значень параметра внаслідок гіпоксичного впливу відносно контрольних тварин: у ПВ

– на 35,7% ($p < 0,05$), у ЛВ – на 40,1% ($p < 0,05$). Через 7 діб після народження досліджуваний параметр після дії ГГ у ПВ поступався контролю на 52,6% ($p < 0,05$), у ЛВ – на 41,0% ($p < 0,05$). На 14-ту добу постнатального розвитку показник після дії ГГ у ПВ поступався контролю на 45,5% ($p < 0,05$), у ЛВ – на 30,4% ($p < 0,05$). На 30-ту добу постнатального онтогенезу у ПВ параметр був меншим за контрольну величину на 18,1% ($p < 0,05$), в той час як у ЛВ статистично не відрізнявся від контролю. У зрілих щурів у ПВ параметр був меншим за контрольну величину на 16,8% ($p < 0,05$), в той час як у ЛВ пренатальна дія ГГ не призводила до статистично значущих змін параметра у порівнянні з контрольними значеннями.

ПІДСУМОК ЗА РОЗДІЛОМ 4

Після народження щурів, які зазнали дії гострої гіпоксії на 13-ту добу ембріогенезу, в усіх зонах міокарда ПШ і ПЧМП відбувається блокування саркомерогенезу в типових КМЦ, а також деструкція міофібрил, вставних дисків і мітохондрій упродовж двох тижнів постнатального розвитку. У ЛШ у цей період деструктивні зміни скоротливого апарату не виявляються, проте в типових КМЦ ступінь зрілості саркомерів, щільність упакування міофібрил і ступінь їх орієнтації значно поступаються контрольному рівню. Починаючи від 30-ї доби після народження в обох шлуночках відсутні ознаки фрагментації міофібрил, проте в усіх зонах ПШ і ПЧМП спостерігається значне гальмування міофібрилогенезу, яке зберігається в міокарді зрілого потомства. У всіх зонах ЛШ у цей період відбувається інтенсивне накопичення міофібрил, відновлення їх структури і просторової організації до нормального рівня. У міокарді передсердь помірні ушкодження вставних дисків і мітохондрій, пригнічення саркомерогенезу та обмеження просторового упорядкування міофібрил внаслідок пренатальної дії гострої гіпоксії зберігаються до 14-ї доби постнатального розвитку. У зрілого потомства типові КМЦ ПШ і ПВ серця містять варіативні за будовою незрілі міофібрили.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА РОЗДІЛОМ:

1. Кобеза ПА, Хачкевич-Лешьяк К, Твердохліб ІВ. Динаміка постнатальних змін скоротливого апарату кардіоміоцитів щурів після внутрішньоутробної дії гострої гіпоксії. *Морфологія*. 2025;19(3):98–105.
2. Kobeza PA. Hypoxia in cardiogenesis of rats. *Morphologia*. 2023;17(1):63–76.
3. Kobeza PA. Sarcomere. The structural unit of the myofibrillar complex of typical cardiomyocytes. Isometric aspects of sarcomere organization. *Morphologia*. 2024;18(1):83–8.
4. Kobeza PA. The contractile apparatus of cardiomyocytes laboratory rats in experimental model of oxygen deficiency during the hypoxia / «Теорія та практика сучасної морфології» : мат-ли Сьомої Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнародною участю (м. Дніпро, 1-3 листопада 2023 року). Дніпро: ДДМУ, 2023;48-49.

РОЗДІЛ 5

ВПЛИВ ПРЕНАТАЛЬНОЇ ХРОНІЧНОЇ ГПОКСІЇ НА ФОРМУВАННЯ І РОЗВИТОК СКОРОТЛИВОГО АПАРАТУ КАРДІОМІОЦИТІВ УПРОДОВЖ ВНУТРІШНЬОУТРОБНОГО РОЗВИТКУ ЩУРІВ

На 15-ту добу ембріогенезу за умов дії ХГ у саркоплазмі типових КМЦ усіх досліджуваних локалізацій шлуночкового міокарда спостерігалися численні скупчення вільних рибосом і полісом поблизу ядра та груп дрібних мітохондрій. У цих ділянках розташовувались переважно актинові міофіламенти варіативної довжини з домішком невеликої частки міозинових ниток. Поблизу ядра КМЦ спостерігались осередки утворення Z-тілець і сполучення актинових філаментів з міозиновими, що вказувало на початковий етап збирання саркомерів. Проте, інтенсивність саркомерогенезу за умов дії ХГ значно поступалася такій, що спостерігалась в контрольній групі тварин відповідного онтогенетичного терміну. Це призводило до обмеження накопичення міофібрил у порівнянні з контролем. Новоутворені міофібрили мали хаотичне розташування в саркоплазмі, іноді звивистий вигляд, значно варіювали за товщиною саркомерів, містили незрілі або частково сформовані телофрагми (рис. 5.1). Поперечна посмугованість була слабо контурованою і виглядала нерівномірною по довжині більшості міофібрил. У найбільшому ступені пригнічення міофібрилогенезу виявлялось в СЕН обох шлуночків і міжшлуночкової перегородці.

На увагу заслуговує той факт, що дія ХГ на 15-ту добу пренатального розвитку не призводила до масованої дефрагментації міофібрил типових КМЦ у жодній з досліджуваних локалізацій, за виключенням тих поодиноких клітин, які піддавалися аутофанічному або апоптотичному процесам. У переважній більшості КМЦ спостерігались лише окремі дезорганізовані ділянки тонких міофібрил, що містили Z-лінії з нечітко організованим осміофільним матеріалом і неповним розподіленням на А- і І-диски. Також у цей термін поодинокими були міофібрили з ознаками лізису тонких і товстих

міофіламентів.

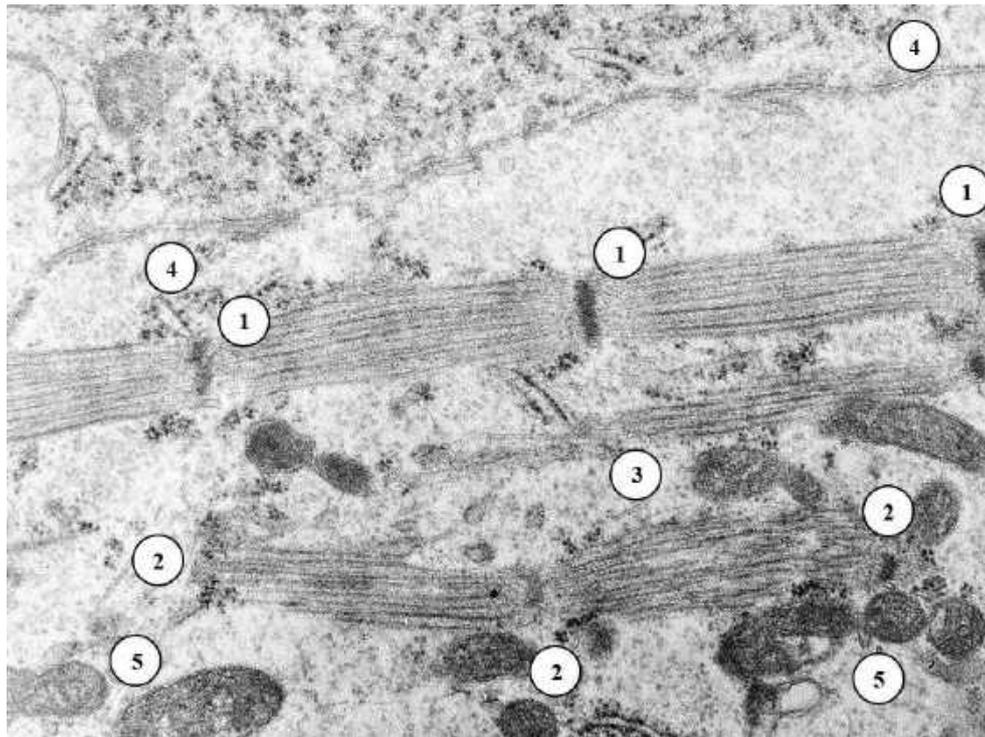


Рис. 5.1. Кардіоміоцити інтрамуральної зони лівого шлуночка серця щура на 15-ту добу пренатального онтогенезу за умов дії ХГ. Телофрагми (1), Z-тіляця (2), скупчення міофіламентів (3), бічні мембрани кардіоміоцитів (4), мітохондрії (5). Трансмісійна електронна мікроскопія. $\times 22000$.

Помірна кількість ушкоджених мітохондрій зі зруйнованими мембранами та кристалізом виявлялась поблизу сарколеми між деформованими міофібрилами (рис. 5.2). Переважна більшість мітохондрій мали виразні набрякові зміни: їх мембрани містили значні дефекти, відзначалось утворення порожнин і порушення внутрішньої структури, матрикс мав низьку електронну щільність, кількість крист була значно зменшеною в порівнянні з органелами, що спостерігались у тварин контрольної групи у відповідний період розвитку (рис. 5.3). Переважно поблизу ядра зустрічались дрібні конденсовані мітохондрії з ущільненим матриксом і збереженими кристами, які утворювали невеликі групи та межували зі скупченнями невпорядкованих міофіламентів.

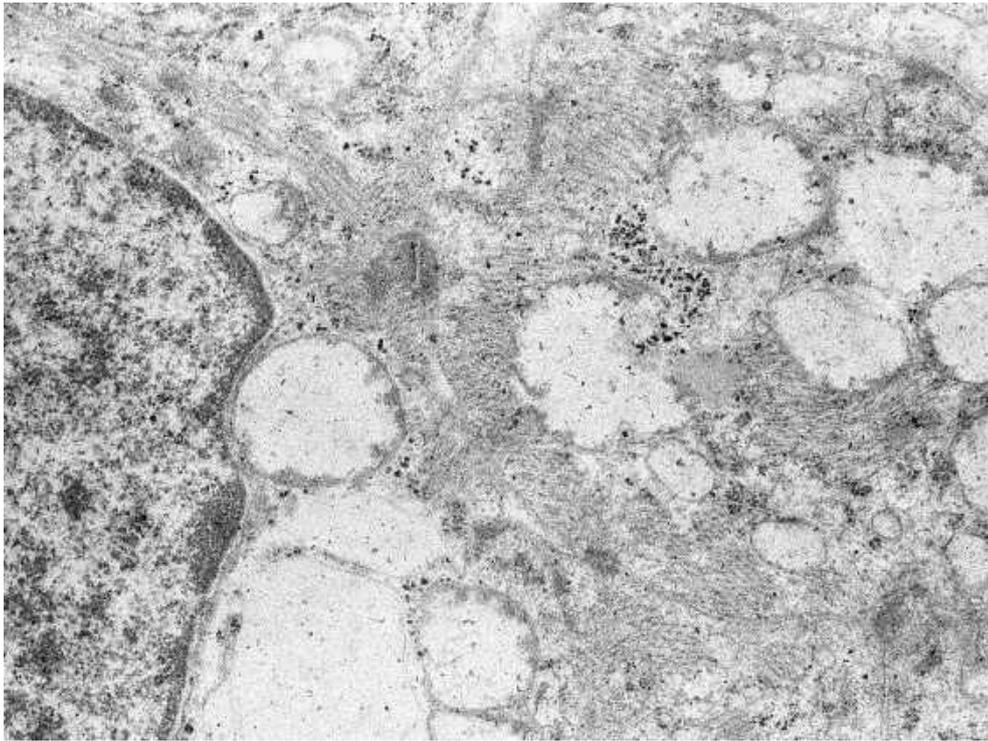


Рис. 5.2. Парануклеарна ділянка кардіоміоцита субендокардіальної зони правого шлуночка серця щура на 15-ту добу пренатального онтогенезу за умов дії ХГ. Трансмісійна електронна мікроскопія. $\times 16000$.



Рис. 5.3. Парануклеарна ділянка кардіоміоцита субендокардіальної зони правого шлуночка серця щура контрольної групи на 15-ту добу пренатального онтогенезу. Трансмісійна електронна мікроскопія. $\times 16000$.

Саркоплазматичний ретикулум містив каналці з розширеними та нерівномірними просвітами. Вставні диски мали примітивну лінійну структуру з незначною кількістю осміофільного матеріалу адгерентних зон.

На 16-ту добу ембріогенезу дія ХГ призводила до суттєвого пригнічення саркомерогенезу в саркоплазмі типових КМЦ, як і на попередньому терміні експерименту, що супроводжувалось новоутворенням невпорядкованих примітивних міофібрил з нечітким угрупованням міофіламентів в ізотропні й анізотропні диски. В окремих спостереженнях телофрагми з ознаками пошкодження мали нерівномірну електронну щільність і складались з дрібних скупчень осміофільного матеріалу. Загалом, за умов дії ХГ у даний термін спостережень саркомерна організація міофібрил типових КМЦ залишалася менш зрілою порівняно з контролем, характеризуючись нечіткою та нерегулярною поперечною посмугованістю, варіативною довжиною саркомерів та порушеним співвідношенням товстих і тонких філаментів. Міофібрили були тоншими та коротшими, їх розташування в саркоплазмі залишалось менш впорядкованим, ніж у щурів контрольної групи. Мітохондрії КМЦ виявляли ознаки суттєвого гіпоксичного ушкодження на тлі масованого кристалізу, особливо в СЕН обох шлуночків, хоча кількість конденсованих мітохондрій у складі парануклеарних груп поблизу осередків синтезу міофіламентів ставала більшою, ніж на попередньому терміні експерименту. Вставні диски залишались примітивними, зберігаючи лінійну конфігурацію та обмежену щільність спеціалізованих міжклітинних контактів.

Упродовж 17-ї та 18-ї діб ембріогенезу продовження хронічної гіпоксичної дії призводило до виникнення та поглиблення морфологічних ознак деструкції скоротливого апарату міокарда шлуночків. Зокрема, в саркоплазмі типових КМЦ спостерігались гетероморфні фрагменти новоутворених міофібрил як поблизу ядра, так і на периферії серцевих міоцитів. Значна частина міофібрил або їх фрагментів містила саркомери з дисоціацією тонких і товстих міофіламентів, часто з ознаками лізису. Зустрічались міофібрили, в яких Z-лінії втрачали безперервність і складались

з дрібних відокремлених скупчень осміюфільного матеріалу різної електронної щільності (рис. 5.4), в той час як у тварин контрольної групи відзначалось активне утворення структурованих телофрагм (рис. 5.5).

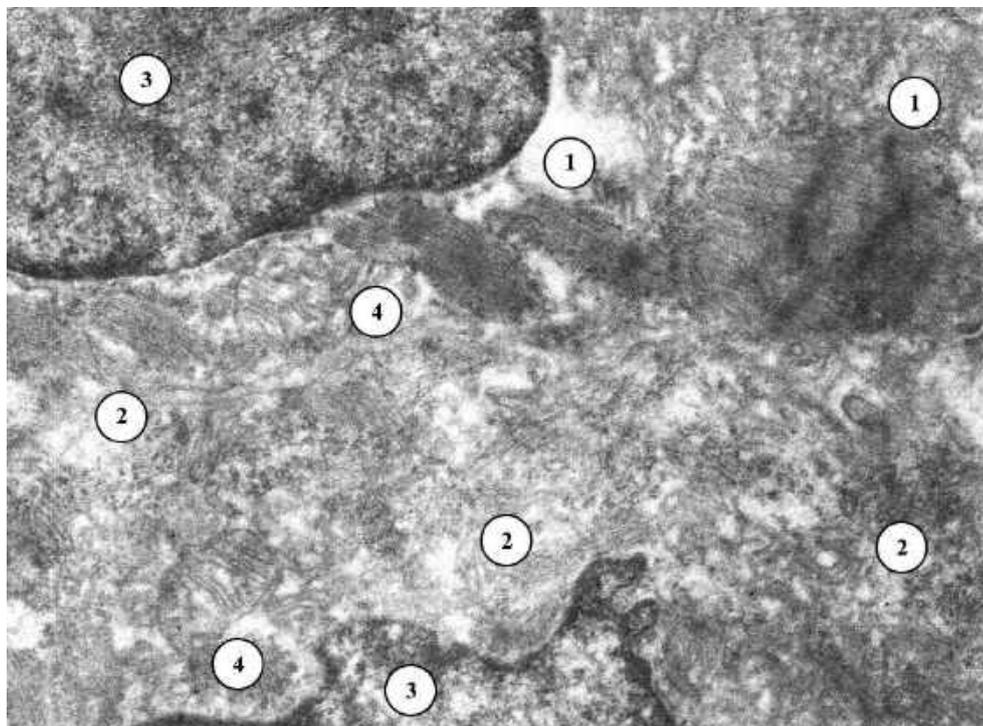


Рис. 5.4. Деструкція скоротливого апарату кардіоміоцитів субендокардіальної зони правого шлуночка серця щура на 18-ту добу пренатального онтогенезу за умов дії ХГ. Фрагменти телофрагм міофібрил (1), скупчення дисоційованих міофіламентів (2), ядра кардіоміоцитів (3), деформовані мітохондрії (4). Трансмісійна електронна мікроскопія. $\times 16000$.

Накопичення міофібрил у саркоплазмі КМЦ за умов дії ХГ значно поступалося за темпами контрольній групі та супроводжувалось утворенням хаотичних скупчень ушкоджених структур без будь-якої певної орієнтації відносно поздовжньої вісі скоротливої клітини. Морфологічні наслідки деструкції скоротливого апарату спостерігались в усіх досліджуваних локалізаціях шлуночкового міокарда; при цьому найбільшою мірою динаміка накопичення міофібрилярної маси та просторового упорядкування міофібрил гальмувалась в ІМЗ і СЕП обох шлуночків.



Рис. 5.5. Парануклеарна ділянка кардіоміоцита субендокардіальної зони правого шлуночка серця щура контрольної групи на 18-ту добу пренатального онтогенезу. Трансмісійна електронна мікроскопія. $\times 12000$.

У торцевих ділянках КМЦ спостерігалось переважання тонких ушкоджених міофібрил або неупорядкованих пучків міофіламентів, що поєднувалось з обмеженим формуванням повноцінних вставних дисків. За умов дії ХГ відбувалась дезагрегація осміофільного матеріалу десмосом і адгерентних міжклітинних з'єднань, відзначалась деформація контактних мембран у цих ділянках. Конфігурація вставних дисків, на відміну від групи контролю, залишалась примітивною.

На 20-ту добу ембріогенезу в навколоядерних просторах саркоплазми типових КМЦ спостерігались численні групи новоутворени активних і міозинових філаментів, що сполучались між собою за допомогою Z-тілець. При цьому інтенсивність збирання саркомерів і утворення нових міофібрил на тлі ХГ була помітно нижчою, ніж в контрольній групі тварин. Внаслідок обмеження саркомерогенезу типові КМЦ ембріонів за гіпоксичних умов містили значно меншу кількість міофібрил у порівнянні з контролем.

Переважає більшість міофібрил, що складалася з гетероморфних саркомерів, що мали нечітку поперечну посмугованість без сформованих мезофрагм і розмежовувались незрілими або частково сформованими телофрагмами. У СЕН обох шлуночків і в МШП новоутворені міофібрили мали найбільшу товщину серед всіх досліджуваних локалізацій та в окремих ділянках анастомозували між собою. В цих зонах щільність та упорядкованість розташування міофібрил у саркоплазмі суттєво поступались КМЦ щурів контрольної групи. В ІМЗ і СЕП обох шлуночків спостерігались дуже тонкі міофібрили в помірній кількості, причому в цих зонах гальмівний ефект ХГ виявлявся в більшому ступені, ніж у СЕН і МШП.

Ускладнення морфологічної структури вставних дисків у порівнянні з попереднім терміном дослідження відбувалось за рахунок утворення звивистого профілю міжклітинних з'єднань, збільшення кількості десмосом у їх складі, ущільнення зон злипання та накопичення примітивних нексусів (рис. 5.6). При цьому загальна конфігурація вставних дисків на тлі ХГ залишалась значно спрощеною при порівнянні з контрольною групою.

Важливо відзначити, що у пізньому пренатальному періоді дія ХГ не лише обмежувала накопичення міофібрилярної маси в саркоплазмі типових КМЦ, а й супроводжувалась зростанням деструктивних змін скоротливого апарату. Зокрема, кисневий дефіцит викликав накопичення фрагментованих міофібрил, дисоційованих міофіламентів саркомерів, зруйнованих телофрагм, ушкоджених контактних мембран вставних дисків з розширенням їх міжмембранного простору. Мітохондрії між міофібрилами мали виразні набрякові зміни: їх мембрани містили значні дефекти, відзначалось утворення порожнин і порушення внутрішньої структури. Кількість крист була значно зменшеною в порівнянні з органами КМЦ тварин контрольної групи відповідного періоду розвитку. Також між міофібрилами зустрічались поодинокі крупні мітохондрії, які мали розвинені кристи, помірно щільний матрикс, рівномірний міжмембранний простір. Поблизу ядра КМЦ розташовувались невеликі за чисельністю групи дрібних мітохондрій, які мали

конденсований вигляд за рахунок ущільнення крист і мітохондриального матриксу. Саркоплазматичний ретикулум містив каналці з розширеними та нерівномірними просвітами.

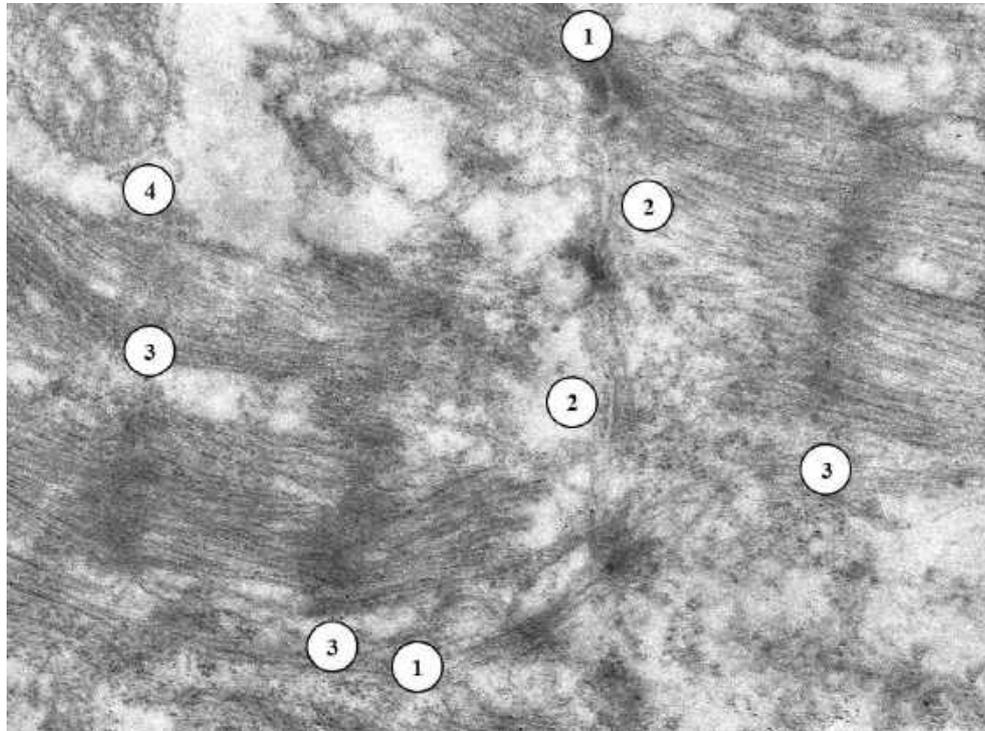


Рис. 5.6. Вставний диск між кардіоміоцитами інтрамуральної зони лівого шлуночка серця щура на 20-ту добу пренатального онтогенезу за умов дії ХГ. Профілі контактних мембран (1), торцеві ділянки міофібрил (2), деформовані телофрагми (3), мітохондрія (4). Трансмісійна електронна мікроскопія. $\times 24000$.

Заслуговує на увагу той факт, що типові КМЦ шлуночків різнилися між собою за ступенем ушкоджень скоротливого апарату і мітохондрій: одна частина клітин мала численні та виразні морфологічні ознаки гіпоксичної альтерації, інша частина КМЦ містила переважно неушкоджені внутрішньоклітинні ультраструктури.

Кількісна оцінка впливу ХГ на динаміку змін щільності упакування міофібрил у саркоплазмі КМЦ різних зон ПШ показала, що на 15-ту добу ембріонального розвитку в ІМЗ ПШ параметр на тлі гіпоксичного ушкодження поступався контролю на 16,7% ($p < 0,05$), в той час як у СЕП і СЕН ЛШ

статистично вагомо не змінювався (рис. 5.7). На 16-ту добу ембріогенезу досліджуваний параметр за дії ХГ поступався контролю у СЕН ПШ на 26,8% ($p < 0,05$), в інших зонах ПШ від контрольних значень не відрізнявся. На 17-ту добу гестації у СЕП і ІМЗ рівень показника істотно не відрізнявся від контролю, в СЕН ПШ був меншим за контроль на 18,5% ($p < 0,05$). На 18-ту добу ембріогенезу величина параметра в СЕП ПШ на тлі дії ХГ на 17,9% ($p < 0,05$) поступалася контрольному рівню, в ІМЗ і СЕН ПШ – статистично не відрізнялась від контрольних значень. На 20-ту добу ембріогенезу дія ХГ не призводила до статистично значущих змін щільності упакування міофібрил відносно контрольного рівня у всіх досліджуваних зонах ПШ.

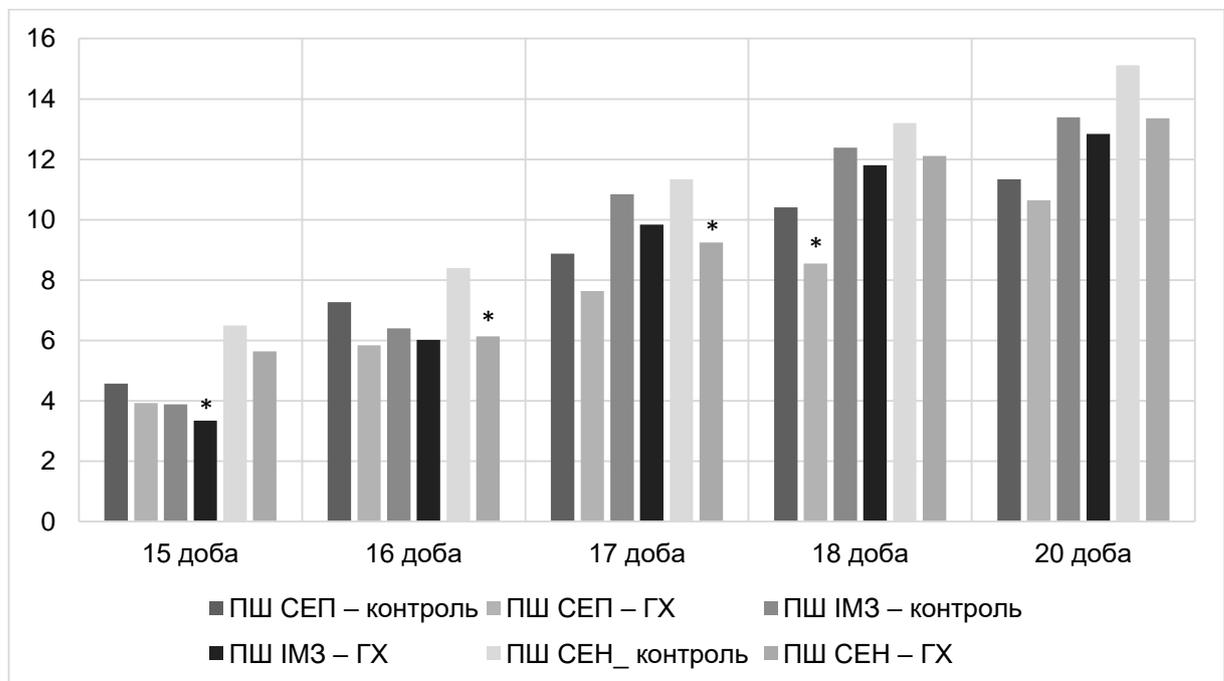


Рис. 5.7. Щільність упакування міофібрил (%) у кардіоміоцитах правого шлуночка за умов дії пренатальної ХГ. Пренатальний онтогенез. Позначки (*) вказують на достовірні відмінності від контрольної групи.

Морфометричне дослідження саркоплазми КМЦ міокарда ЛШ показало неоднаковий гальмівний вплив ХГ на динаміку накопичення міофібрил у різних досліджуваних локалізаціях (рис. 5.8). Зокрема, упродовж 15-ї і 16-ї діб гестації дія ХГ не зумовлювала будь-яких статистично значущих змін у темпах накопичення міофібрил у порівнянні з тваринами контрольної групи. На 17-ту

добу гестації у СЕН і ІМЗ ЛШ на тлі дії ХГ рівень показника істотно не відрізнявся від контролю, в СЕП ЛШ був меншим за контроль на 17,4% ($p < 0,05$). На 18-ту добу ембріогенезу величина параметра в СЕП ЛШ на тлі дії ХГ на 18,8% ($p < 0,05$) поступалася контрольному рівню, в ІМЗ ЛШ – на 17,8% ($p < 0,05$), у СЕН ЛШ – на 19,1% ($p < 0,05$). На 20-ту добу ембріогенезу дія ХГ не призводила до статистично значущих змін щільності упакування міофібрил відносно контрольного рівня у СЕП і ІМЗ ЛШ, в той час як у СЕН ЛШ спостерігалось зниження параметра відносно відповідного контрольного рівня на 17,6% ($p < 0,05$).

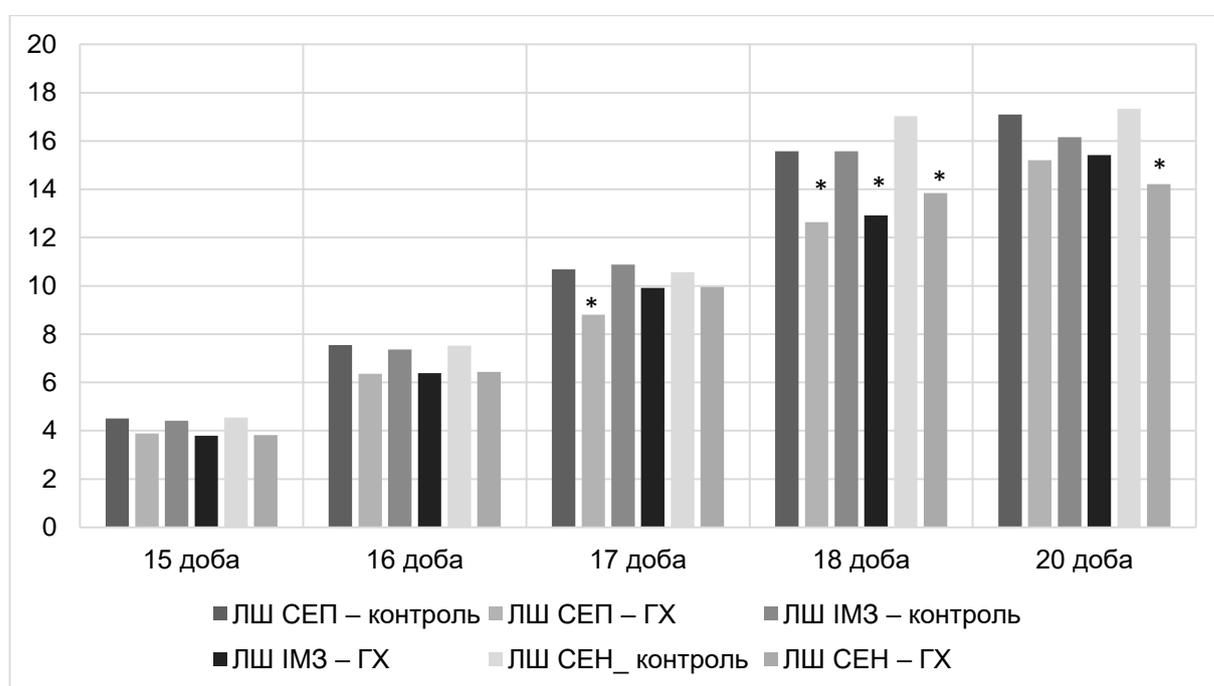


Рис. 5.8. Щільність упакування міофібрил (%) у кардіоміоцитах лівого шлуночка за умов дії пренатальної ХГ. Пренатальний онтогенез. Позначки (*) вказують на достовірні відмінності від контрольної групи.

При дослідженні впливу ХГ на динаміку накопичення міофібрил у саркоплазмі типових КМЦ міжшлуночкової перегородки виявилось, що на 15-ту добу ембріогенезу щільність їх упакування в міоцитах обох частин перегородки істотно не змінювалась (рис. 5.9). На 16-ту добу гестації рівень параметра на тлі дії ХГ був нижчим за контроль на 17,1% ($p < 0,05$) у ЛЧМП і не відрізнявся статистично від контролю у ПЧМТ. На 17-ту добу ембріогенезу

значення параметрів обох частин міжшлуночкової перегородки не змінювались за умов ХГ у порівнянні з контрольною групою. На 18-ту добу гестації рівень параметра на тлі ХГ був нижчим за контроль на 22,7% ($p < 0,05$) у ЛЧМП і на 24,1% ($p < 0,05$) у ПЧМП. На 20-ту добу ембріогенезу дія ХГ призводила до зменшення щільності упакування міофібрил у КМЦ ЛЧМП на 18,1% ($p < 0,05$) відносно контрольного рівня, в ПЧМП – на 21,8% ($p < 0,05$).

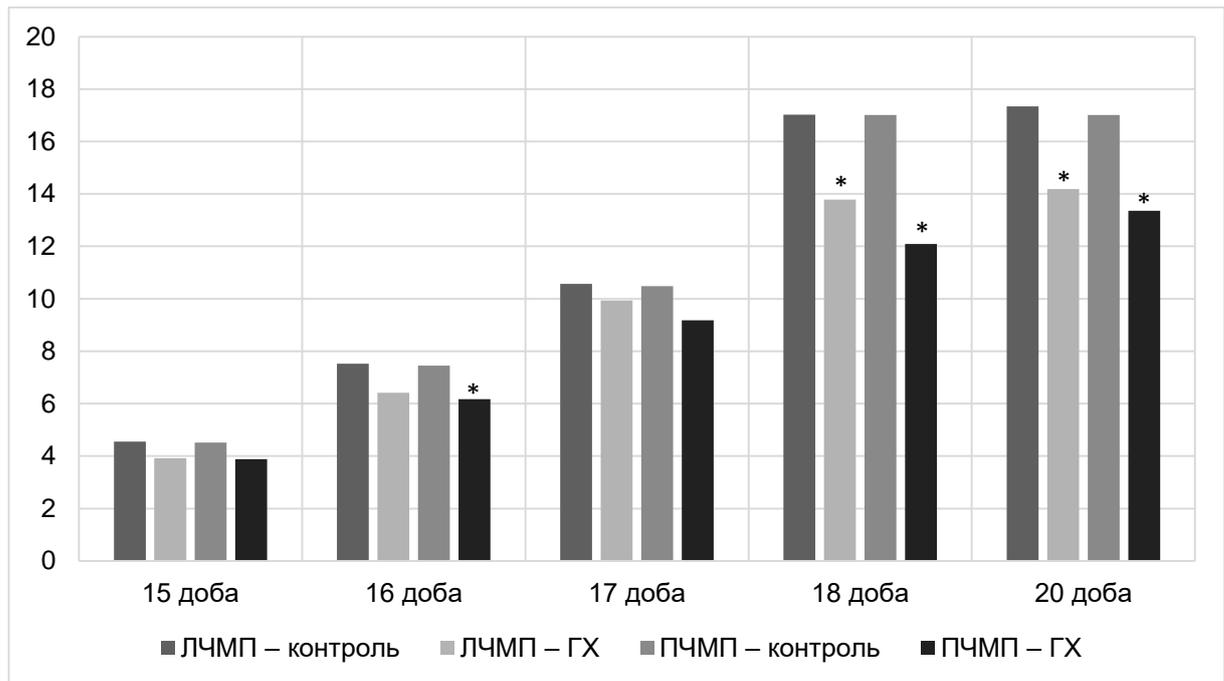


Рис. 5.9. Щільність упакування міофібрил (%) у кардіоміоцитах міжшлуночкової перегородки за умов дії пренатальної ХГ. Пренатальний онтогенез. Позначки (*) вказують на достовірні відмінності від контрольної групи.

При кількісній оцінці просторового упорядкування міофібрил у саркоплазмі виявилась значна залежність проявів впливу ХГ від локалізації КМЦ (рис. 5.10). Зокрема, у СЕП ПШ ступінь орієнтації міофібрил на 15-ту добу ембріогенезу на тлі дії ХГ поступалась контрольним значенням на 42,8% ($p < 0,05$), на 16-ту добу – на 17,8% ($p < 0,05$), на 17-ту добу – на 22,3% ($p < 0,05$), на 18-ту добу – на 20,9% ($p < 0,05$), на 20-ту добу – на 20,7% ($p < 0,05$). В ІМЗ ПШ на 15-ту добу гестації внаслідок дії ХГ спостерігалось зниження параметра відносно контролю на 29,9% ($p < 0,05$), на 16-ту добу – на 34,6%

($p < 0,05$), на 17-ту добу – на 28,7% ($p < 0,05$), на 18-ту добу – на 22,3% ($p < 0,05$), на 20-ту добу – на 20,7% ($p < 0,05$). У СЕН ПШ на 15-ту добу ступінь орієнтації міофібрил за дії ХГ поступався контрольним значенням на 29,7% ($p < 0,05$), на 16-ту добу – на 20,7% ($p < 0,05$), на 17-ту добу – на 19,3% ($p < 0,05$), на 18-ту добу – на 23,0% ($p < 0,05$), на 20-ту добу – на 21,6% ($p < 0,05$).

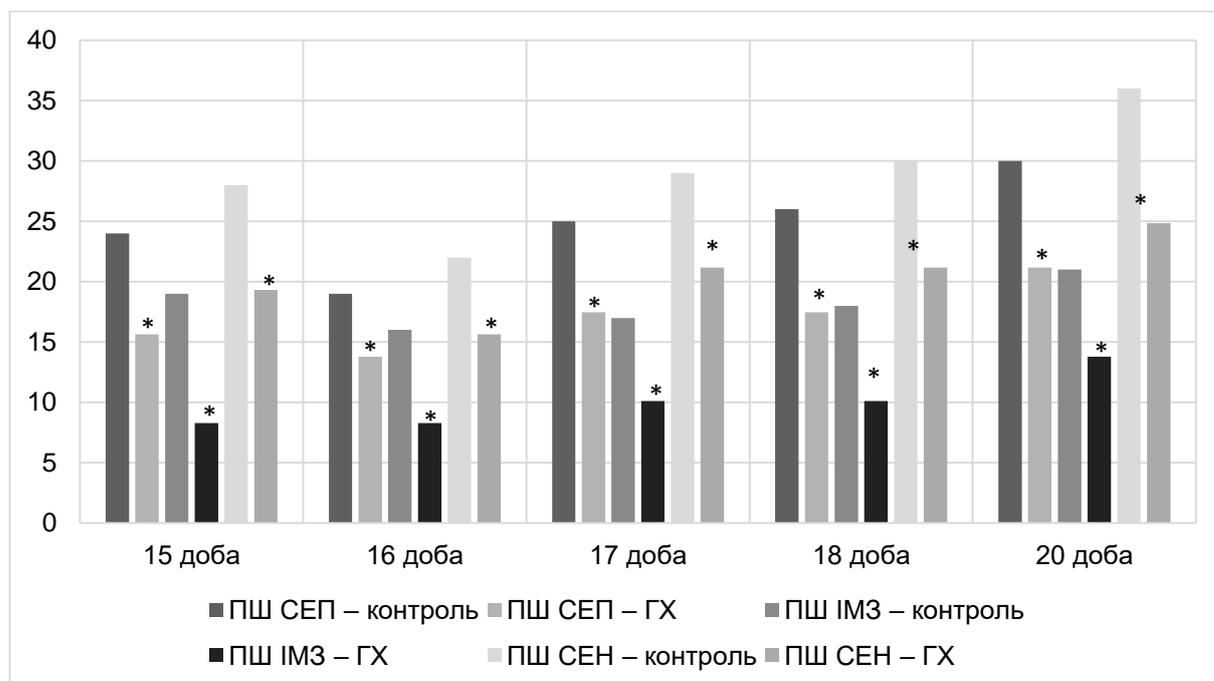


Рис. 5.10. Ступінь орієнтації міофібрил (%) у кардіоміоцитах правого шлуночка за умов дії пренатальної ХГ. Пренатальний онтогенез. Позначки (*) вказують на достовірні відмінності від контрольної групи.

Подібно до ПШ, гальмівний вплив ХГ на розвиток просторового упорядкування міофібрил виявився при морфометричному вивченні КМЦ ЛШ (рис. 5.11). У СЕП ЛШ ступінь орієнтації міофібрил на 15-ту добу ембріогенезу на тлі дії ХГ поступалась контрольним значенням на 30,0% ($p < 0,05$), на 16-ту добу – на 25,0% ($p < 0,05$), на 17-ту добу – на 37,1% ($p < 0,05$), на 18-ту добу – на 19,8% ($p < 0,05$), на 20-ту добу – на 19,6% ($p < 0,05$). В ІМЗ ЛШ на 15-ту добу гестації внаслідок дії ХГ спостерігалось зниження параметра відносно контролю на 28,2% ($p < 0,05$), на 16-ту добу – на 39,3% ($p < 0,05$), на 17-ту добу – на 36,3% ($p < 0,05$), на 18-ту добу – на 23,0% ($p < 0,05$), на 20-ту добу – на 21,5% ($p < 0,05$). У СЕН ЛШ на 15-ту добу ступінь орієнтації

міофібрил на тлі дії ХГ поступався контрольним значенням на 28,3% ($p<0,05$), на 16-ту добу – на 23,6% ($p<0,05$), на 17-ту добу – на 23,8% ($p<0,05$), на 18-ту добу – на 19,1% ($p<0,05$), на 20-ту добу – на 22,3% ($p<0,05$).

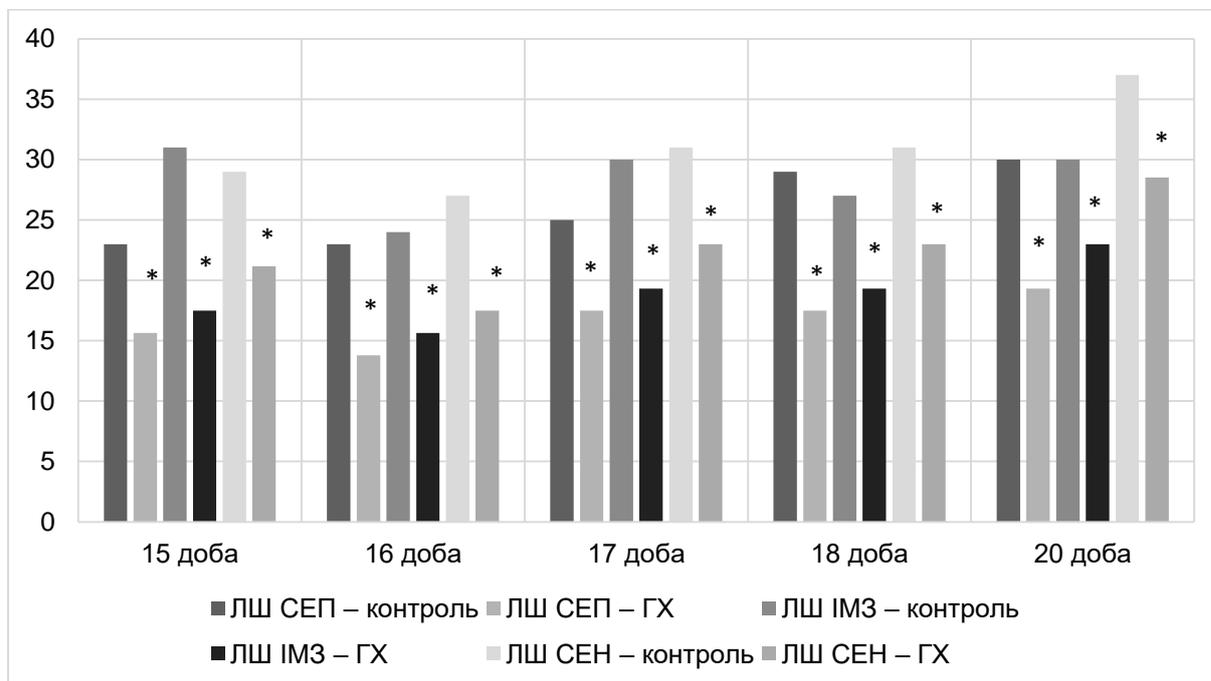


Рис. 5.11. Ступінь орієнтації міофібрил (%) у кардіоміоцитах лівого шлуночка за умов дії пренатальної ХГ. Пренатальний онтогенез. Позначки (*) вказують на достовірні відмінності від контрольної групи.

При вивченні міжшлуночкової перегородки ступінь орієнтації міофібрил у КМЦ ЛЧМП за умов дії ХГ був нижчим за контрольні значення на 15-ту добу ембріогенезу – на 22,4% ($p<0,05$), на 16-ту добу – на 22,0% ($p<0,05$), на 17-ту добу – на 18,9% ($p<0,05$), на 18-ту добу – на 17,3% ($p<0,05$), на 20-ту добу – на 15,8% ($p<0,05$) (рис. 5.12). У ПЧМП спостерігалась схожа динаміка змін: на 15-ту добу гестації ступінь орієнтації міофібрил на тлі дії ХГ поступалася контрольним величинам на 29,2% ($p<0,05$), на 16-ту добу – на 20,4% ($p<0,05$), на 20-ту добу – на 18,8% ($p<0,05$).

Морфометричне визначення абсолютної питомої площі поверхні міофібрил не виявило суттєвого впливу ХГ на даний параметр на 15-ту добу гестації, проте подальша пренатальна динаміка змін залежала від локалізації типових КМЦ у стінці ПШ (рис. 5.13).

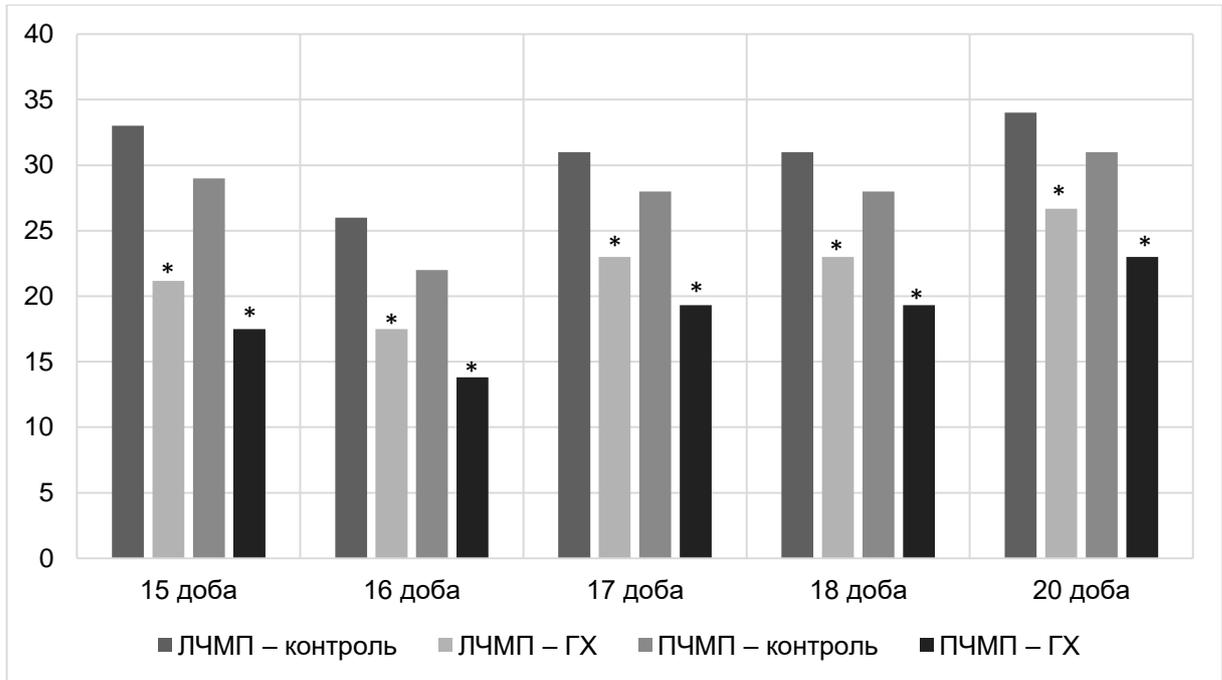


Рис. 5.12. Ступінь орієнтації міофібрил (%) у кардіоміоцитах міжшлуночкової перегородки за умов дії пренатальної ХГ. Пренатальний онтогенез. Позначки (*) вказують на достовірні відмінності від контрольної групи.

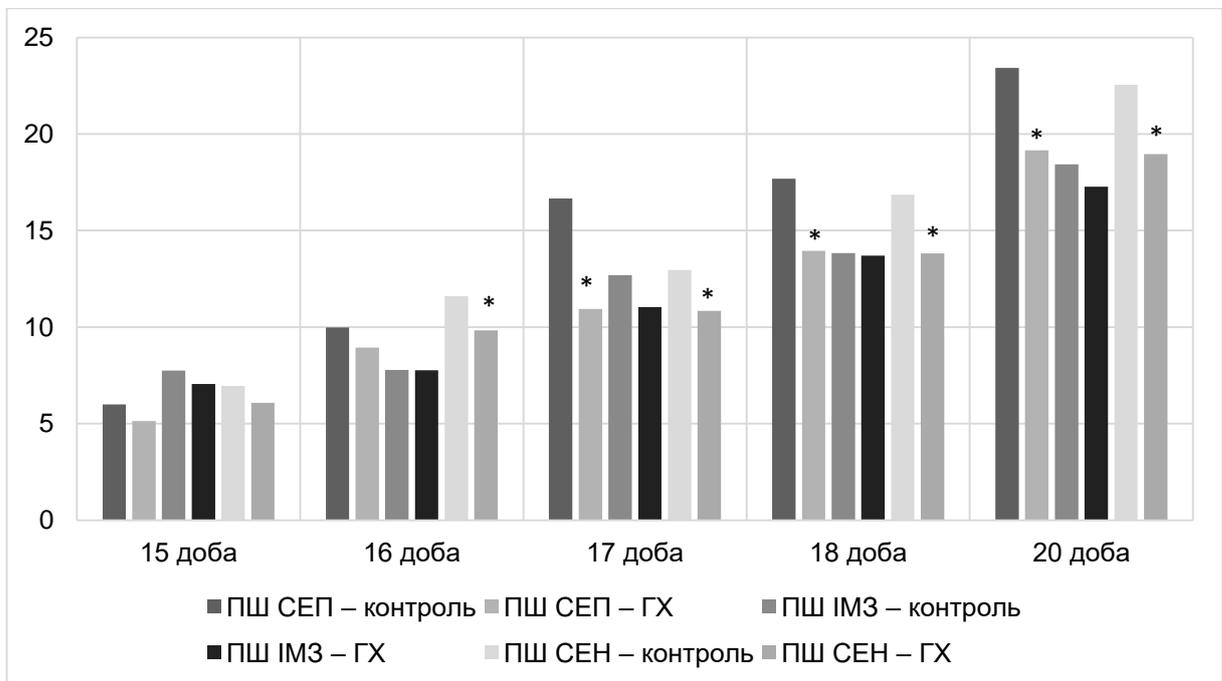


Рис. 5.13. Абсолютна питома площа поверхні міофібрил (%) у кардіоміоцитах правого шлуночка за умов дії пренатальної ХГ. Пренатальний онтогенез. Позначки (*) вказують на достовірні відмінності від контрольної групи.

Зокрема, на 16-ту добу пренатального розвитку у СЕП і ІМЗ ПШ значення параметра на тлі дії ХГ залишались на рівні контрольних значень, в той час як у СЕН ПШ гіпоксична дія призводила до зниження параметра на 15,1% ($p < 0,05$). Починаючи від 17-ї доби значення параметра в ІМЗ ПШ на тлі дії ХГ не змінювались відносно контролю. В СЕП ПШ за умов ХГ параметр поступався контрольним значенням: на 17-ту добу – на 34,2% ($p < 0,05$), на 18-ту добу – на 21,1% ($p < 0,05$), на 20-ту добу – на 18,2% ($p < 0,05$). У типових КМЦ СЕН ПШ на тлі дії ХГ параметр поступався контрольним значенням: на 17-ту добу – на 16,3% ($p < 0,05$), на 18-ту добу – на 18,1% ($p < 0,05$), на 20-ту добу – на 15,9% ($p < 0,05$).

При дослідженні типових КМЦ у різних зонах вільної стінки ЛШ визначення абсолютної питомої площі поверхні міофібрил не виявило суттєвого впливу ХГ на даний параметр на 15-ту і на 16-ту добу гестації (рис. 5.14).

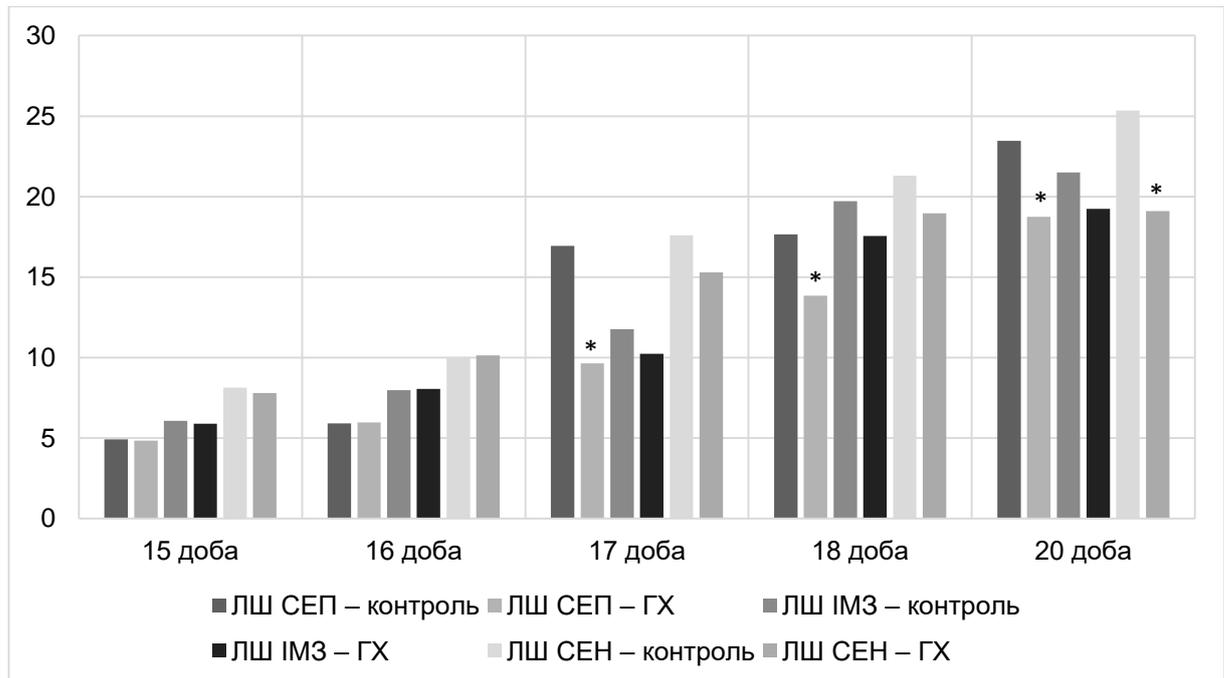


Рис. 5.14. Абсолютна питома площа поверхні міофібрил (%) у кардіоміоцитах лівого шлуночка за умов дії пренатальної ХГ. Пренатальний онтогенез. Позначки (*) вказують на достовірні відмінності від контрольної групи.

На 17-ту добу пренатального онтогенезу за умов дії ХГ спостерігалось різке зниження показника в СЕП ЛШ відносно контрольної величини – на 38,7% ($p < 0,05$), в той час як в ІМЗ і СЕН ЛШ статистично значущих відмінностей у порівнюваних групах не виявлялось. На 18-ту добу пренатального розвитку в ІМЗ і СЕН ПШ значення параметра на тлі дії ХГ залишались на рівні контрольних значень; у СЕП абсолютна питома площа поверхні міофібрил поступалась контрольній величині на 21,1% ($p < 0,05$). На 20-ту добу пренатального розвитку дія ХГ призводила до зниження параметра в СЕП ЛШ на 18,2% ($p < 0,05$) відносно контрольної групи, в СЕН – на 24,5% ($p < 0,05$), в той час як в ІМЗ ЛШ статистично вагомих змін у даний термін не спостерігалось.

Вивчення абсолютної питомої площі поверхні міофібрил у типових КМЦ міжшлуночкової перегородки не виявило суттєвого впливу ХГ на даний параметр на 15-ту добу гестації в обох її частинах (рис. 5.15).

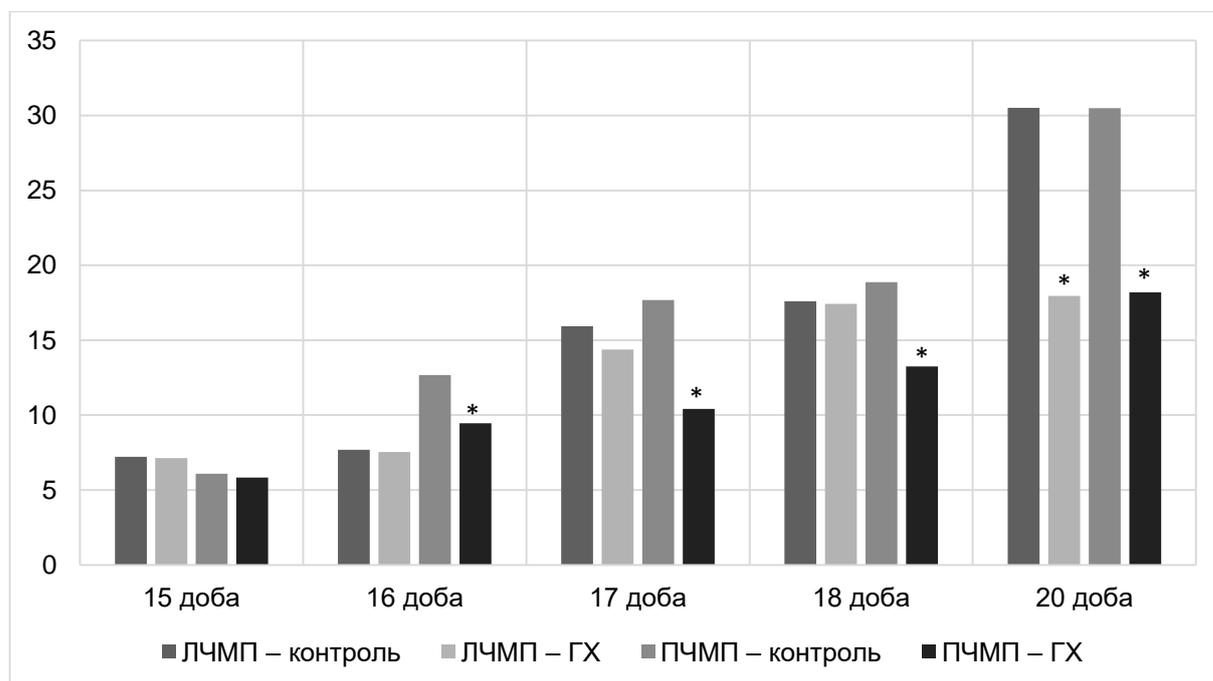


Рис. 5.15. Абсолютна питома площа поверхні міофібрил (%) у кардіоміоцитах міжшлуночкової перегородки за умов дії пренатальної ХГ. Пренатальний онтогенез. Позначки (*) вказують на достовірні відмінності від контрольної групи.

У ЛЧМП рівень параметра не відрізнявся від контрольних величин від 15-ї до 18-ї доби гестації, проте на 20-ту добу поступався контрольному рівню на 41,1% ($p < 0,05$). У ПШМП на тлі дії ХГ параметр стабільно поступався контрольним значенням: на 16-ту добу – на 25,5% ($p < 0,05$), на 17-ту добу – на 40,4% ($p < 0,05$), на 18-ту добу – на 29,7% ($p < 0,05$), на 20-ту добу – на 40,2% ($p < 0,05$).

Дослідження міокарда передсердь показало, що тривалий вплив ХГ упродовж пренатального періоду призводив до суттєвого гальмування просторового упорядкування новоутворених міофібрил у саркоплазмі типових КМЦ, проте до 17-ї доби ембріогенезу кисневий дефіцит не впливав на помірну онтогенетичну динаміку їх накопичення. У цей період спостерігалися численні морфологічні ознаки гіпоксичного ушкодження мітохондрій, проте фрагментації міофібрил або дисоціації міофіламентів саркомерів не виявлялось. Упродовж раннього кардіогенезу стримане за темпами накопичення міофібрил супроводжувалось утворенням примітивних Z-ліній, поблизу ядра зустрічались поодинокі осередки синтезу і збирання саркомерів (рис. 5.16). Скупчення рибосом і полісом у парануклеарних зонах були невеликими, проте стабільно виявлялись у саркоплазмі КМЦ як у вільних стінках передсердь, так і вушках серця.

У період від 18-ї до 20-ї доби пренатального розвитку за умов дії ХГ в саркоплазмі типових КМЦ передсердь відбувалося суттєве накопичення кількості вільних тонких і товстих міофіламентів переважно навколо ядра або поблизу примітивних вставних дисків. При цьому щільність міофіламентів, що не були залучені до складу саркомерів, не мала суттєвих розрізень у щурів експериментальної і контрольної груп, в той час як вміст організованих міофібрил і ступінь їх орієнтації у саркоплазмі КМЦ за умов дії ХГ був значно нижчим, ніж за умов нормального розвитку. Організація дисків А і І була варіативною вздовж міофібрили, телофрагми різнились за щільністю та конфігурацією.

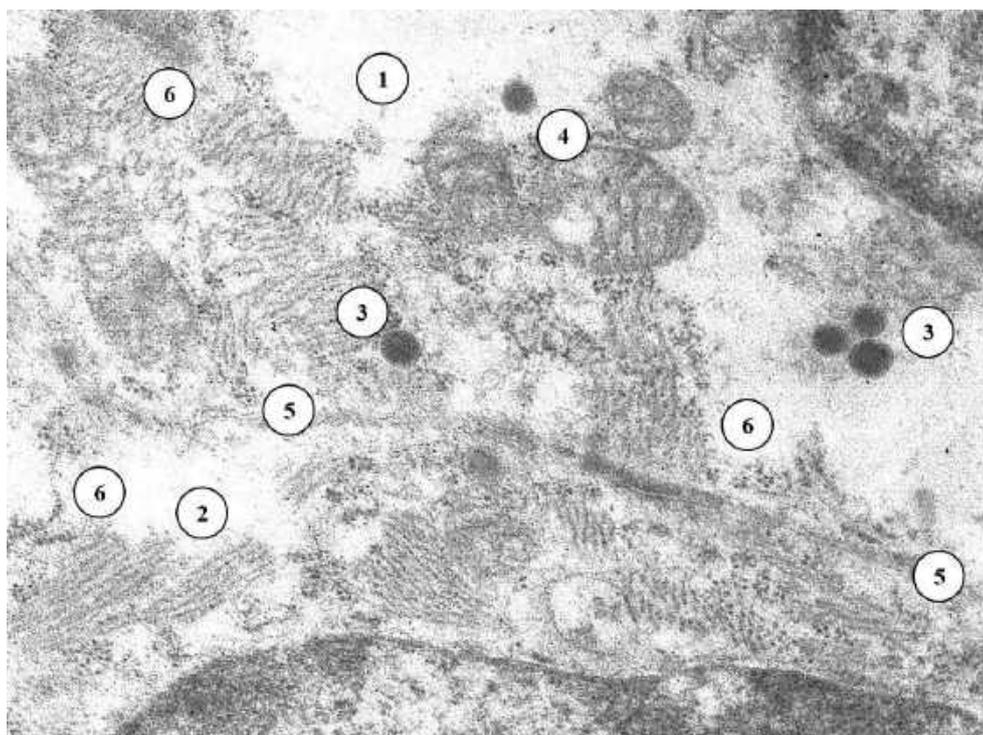


Рис. 5.16. Кардіоміоцити правого передсердя щура на 15-ту добу пренатального онтогенезу за умов дії ХГ. Секреторний КМЦ (1), типовий КМЦ (2), секреторні гранули (3), мітохондрії (4), контактні поверхні кардіоміоцитів (5), локуси збирання саркомерів (6). Трансмісійна електронна мікроскопія. $\times 12000$.

Наприкінці пренатального онтогенезу саркомери КМЦ тварин контрольної групи на 20-ту добу ембріогенезу містили сформовані мезофрагми, в той час як після дії ХГ мезофрагми не виявлялися. Вставні диски, як і на попередньому терміні експерименту, зберігали переважно лінійну конфігурацію та обмежену щільність спеціалізованих міжклітинних контактів. Крім того, невеликі скупчення осміофільного матеріалу вставних дисків у більшості спостережень не інтегрувались з міофібрилами торцевих ділянок КМЦ.

На 18-ту і 20-ту добу пренатального розвитку в усіх досліджуваних локалізаціях передсердь спостерігались лише поодинокі прояви гіпоксичного ушкодження міофібрил у вигляді їх руйнування або лізису міофіламентів, у той час як мітохондрії зазнавали численних деструктивних змін (рис. 5.17).

Зокрема, на тлі набряку зі збільшенням розміру і просвітленням матрикса переважної більшості органел спостерігались явища масованого кристалізму, а також фрагментація або деформація мітохондріальних мембран. Частина мітохондрій зберігала морфологічні ознаки функціональної активності, проте часто такі мітохондрії розташовувались у широких міжміофібрилярних просторах на значній відстані від міофібрил.

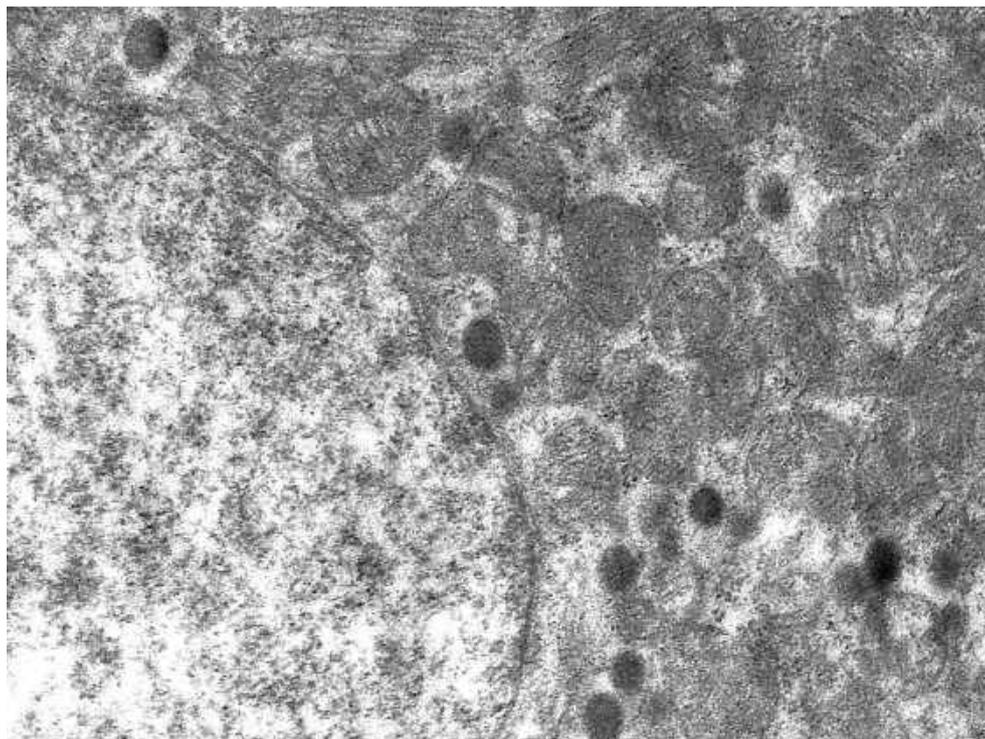


Рис. 5.17. Кардіоміоцит лівого вухка серця щура на 18-ту добу пренатального онтогенезу за умов дії ХГ. Трансмисійна електронна мікроскопія. $\times 8000$.

Морфометричне визначення щільності упакування міофібрил у саркоплазмі типових КМЦ обох передсердь не виявило суттєвого впливу ХГ на пренатальну динаміку даного параметра. Лише на 16-ту і 17-ту добу КМЦ ПП містили знижену щільність міофібрил у порівнянні з контрольною групою – на 16,6% ($p < 0,05$) і 19,3% ($p < 0,05$) відповідно (рис. 5.18).

Навпроти, при дослідженні типових КМЦ вухок серця спостерігався істотний вплив ХГ на темпи накопичення міофібрил у саркоплізмі (рис. 5.19).

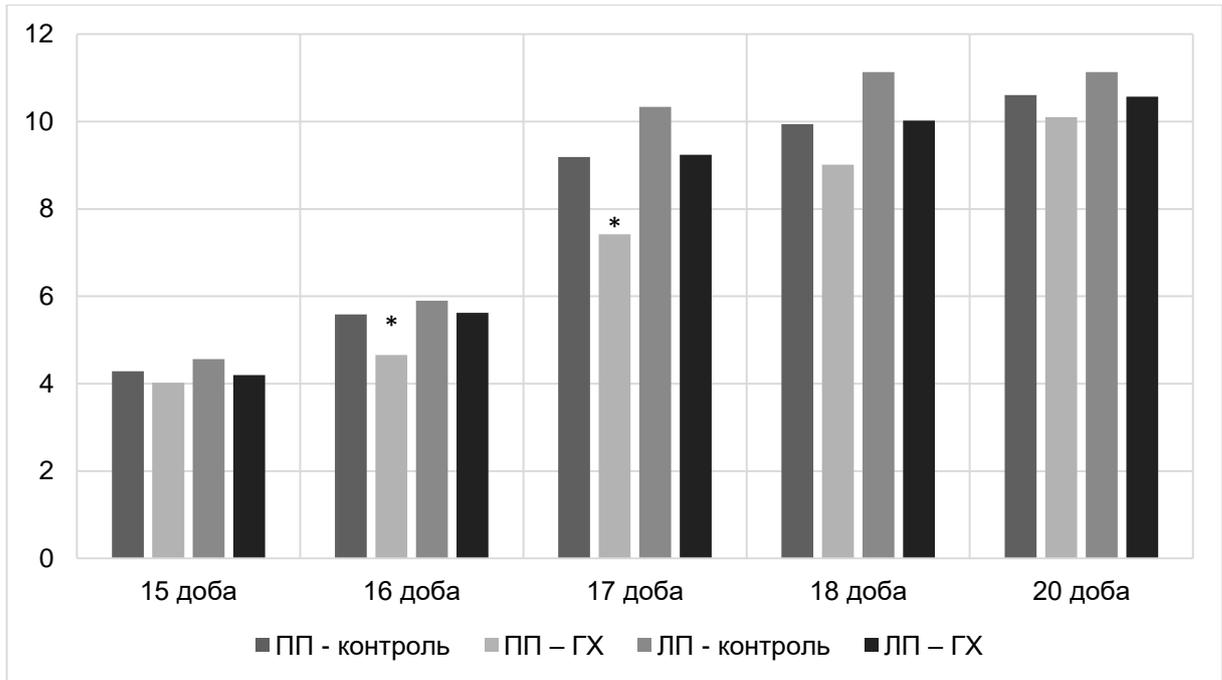


Рис. 5.18. Щільність упакування міофібрил (%) у кардіоміоцитах передсердь за умов дії пренатальної ХГ. Пренатальний онтогенез. Позначки (*) вказують на достовірні відмінності від контрольної групи.

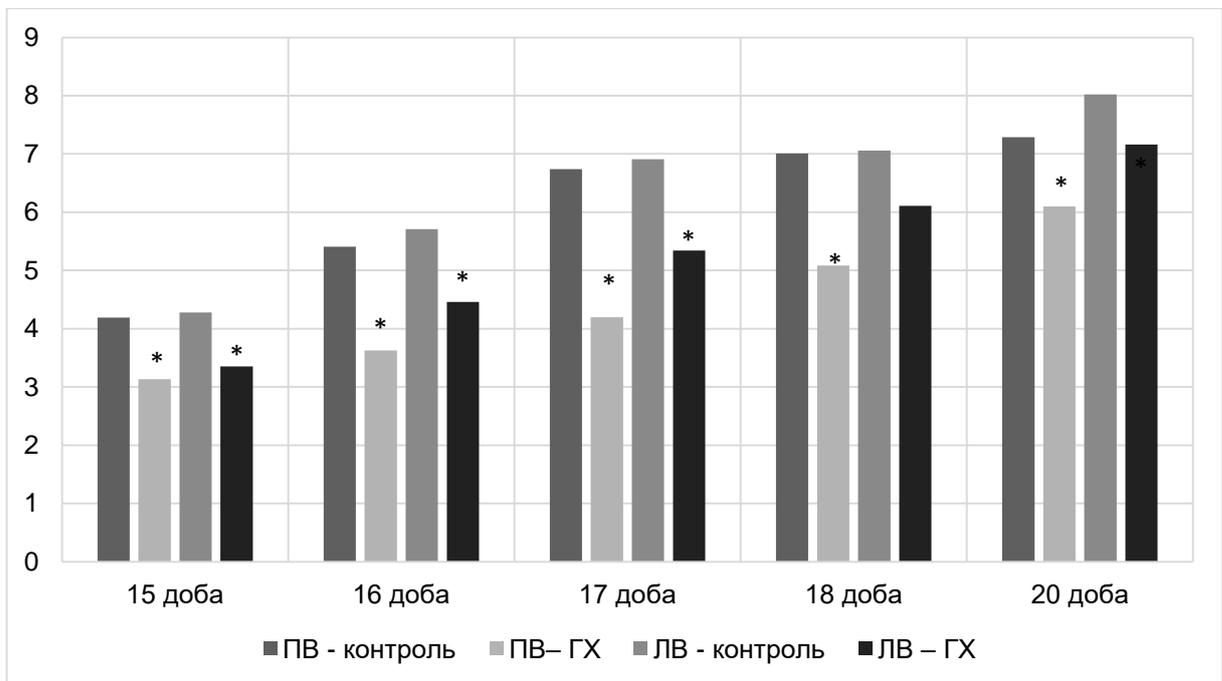


Рис. 5.19. Щільність упакування міофібрил (%) у кардіоміоцитах вусок серця за умов дії пренатальної ХГ. Пренатальний онтогенез. Позначки (*) вказують на достовірні відмінності від контрольної групи.

Зокрема, на 15-ту добу пренатального розвитку за умов дії ХГ параметр клітин ПВ поступався значенню контрольної групи на 25,2% ($p < 0,05$), на 16-ту добу – на 33,8% ($p < 0,05$), на 17-ту добу – на 37,6% ($p < 0,05$), на 18-ту добу – на 28,3% ($p < 0,05$), на 20-ту добу – на 15,7% ($p < 0,05$). У ЛВ на тлі дії ХГ щільність упакування міофібрил була нижчою від контрольних значень на 15-ту добу ембріогенезу – на 21,8% ($p < 0,05$), на 16-ту добу – на 22,0% ($p < 0,05$), на 17-ту добу – на 22,5% ($p < 0,05$). На 18-ту і 20-ту добу пренатального розвитку рівень параметра за умов дії ХГ не відрізнявся у статистично вагомому ступені від контрольних значень.

При кількісній оцінці просторового упорядкування міофібрил у саркоплазмі типових КМЦ виявилась значна залежність проявів впливу ХГ від їх локалізації в передсердях (рис. 5.20).

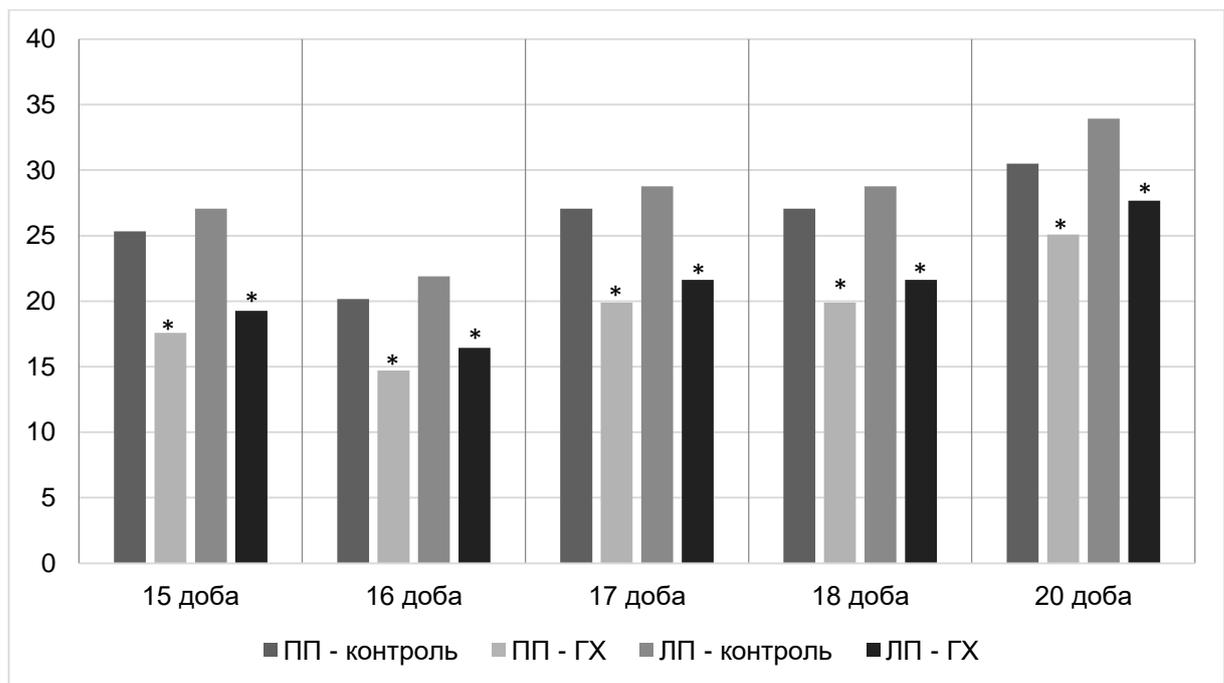


Рис. 5.20. Ступінь орієнтації міофібрил (%) у кардіоміоцитах передсердь за умов дії пренатальної ХГ. Пренатальний онтогенез. Позначки (*) вказують на достовірні відмінності від контрольної групи.

Зокрема, у ПП ступінь орієнтації міофібрил на 15-ту добу ембріогенезу на тлі дії ХГ поступалась контрольним значенням на 30,5% ($p < 0,05$), на 16-ту добу – на 27,1% ($p < 0,05$), на 17-ту добу – на 26,7% ($p < 0,05$), на 18-ту добу – на

26,4% ($p<0,05$), на 20-ту добу – на 17,8% ($p<0,05$). В міокарді ЛП на 15-ту добу гестації за умов дії ХГ спостерігалось зниження параметра відносно контролю на 28,8% ($p<0,05$), на 16-ту добу – на 24,9% ($p<0,05$), на 17-ту добу – на 24,8% ($p<0,05$), на 18-ту добу – на 24,2% ($p<0,05$), на 20-ту добу – на 18,4% ($p<0,05$).

Співставні за напрямком і виразністю зміни просторового упорядкування міофібрил на тлі дії ХГ спостерігались у саркоплазмі типових КМЦ з локалізацією у вушках серця (рис. 5.21). Зокрема, у ПВ ступінь орієнтації міофібрил на 15-ту добу ембріогенезу на тлі дії ХГ поступалась контрольним значенням на 30,6% ($p<0,05$), на 16-ту добу – на 27,0% ($p<0,05$), на 17-ту добу – на 26,5% ($p<0,05$), на 18-ту добу – на 26,2% ($p<0,05$), на 20-ту добу – на 17,7% ($p<0,05$). В міокарді ЛВ на 15-ту добу гестації за умов дії ХГ спостерігалось зниження параметра відносно контролю на 28,2% ($p<0,05$), на 16-ту добу – на 24,0% ($p<0,05$), на 17-ту добу – на 24,5% ($p<0,05$), на 18-ту добу – на 23,9% ($p<0,05$), на 20-ту добу – на 19,7% ($p<0,05$).

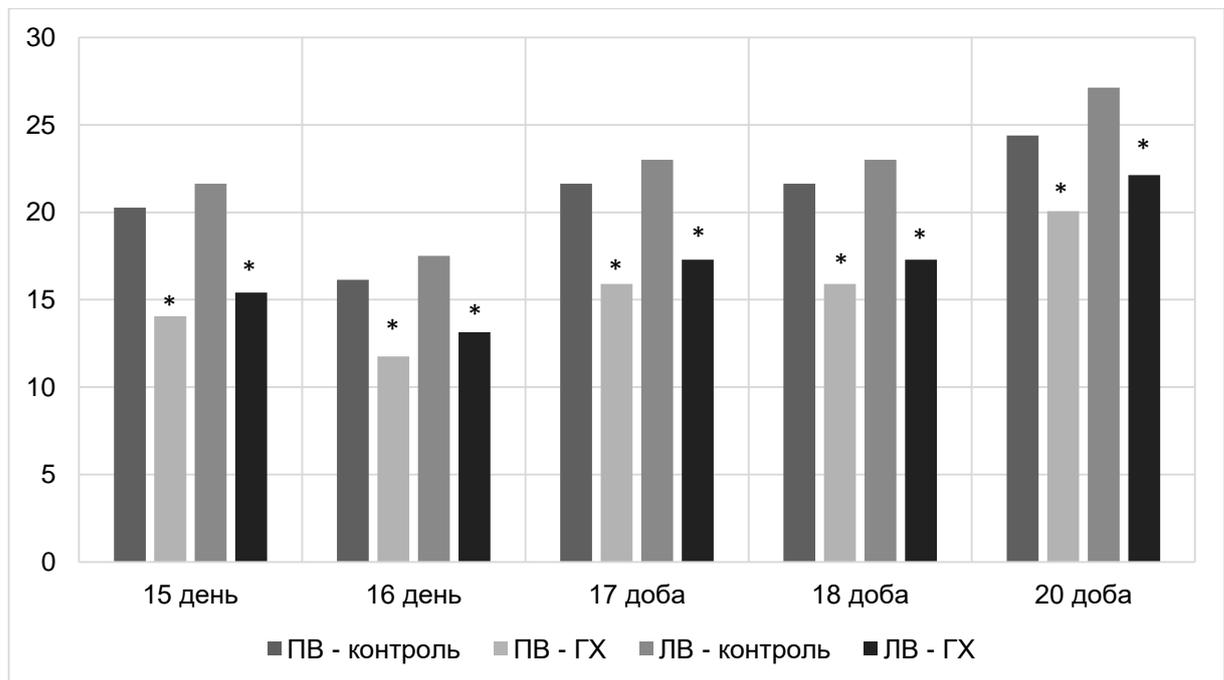


Рис. 5.21. Ступінь орієнтації міофібрил (%) у кардіоміоцитах вушок серця за умов дії пренатальної ХГ. Пренатальний онтогенез. Позначки (*) вказують на достовірні відмінності від контрольної групи.

Морфометричне визначення абсолютної питомої площі поверхні

міофібрил не виявило суттєвого впливу ХГ на пренатальну динаміку даного параметра у більшості досліджуваних зон міокарда передсердь (рис. 5.22). Помірні за виразністю, проте статистично вагомі відрізнення від показників контрольної групи на 17-ту добу пренатального розвитку спостерігались у ЛП – зменшення на 19,8% ($p < 0,05$), на 18-ту добу – на 22,8% ($p < 0,05$). На 20-ту добу ембріогенезу дія ХГ супроводжувалась зменшенням параметра в ПП на 18,4% ($p < 0,05$), у ЛП – на 29,4% ($p < 0,05$).

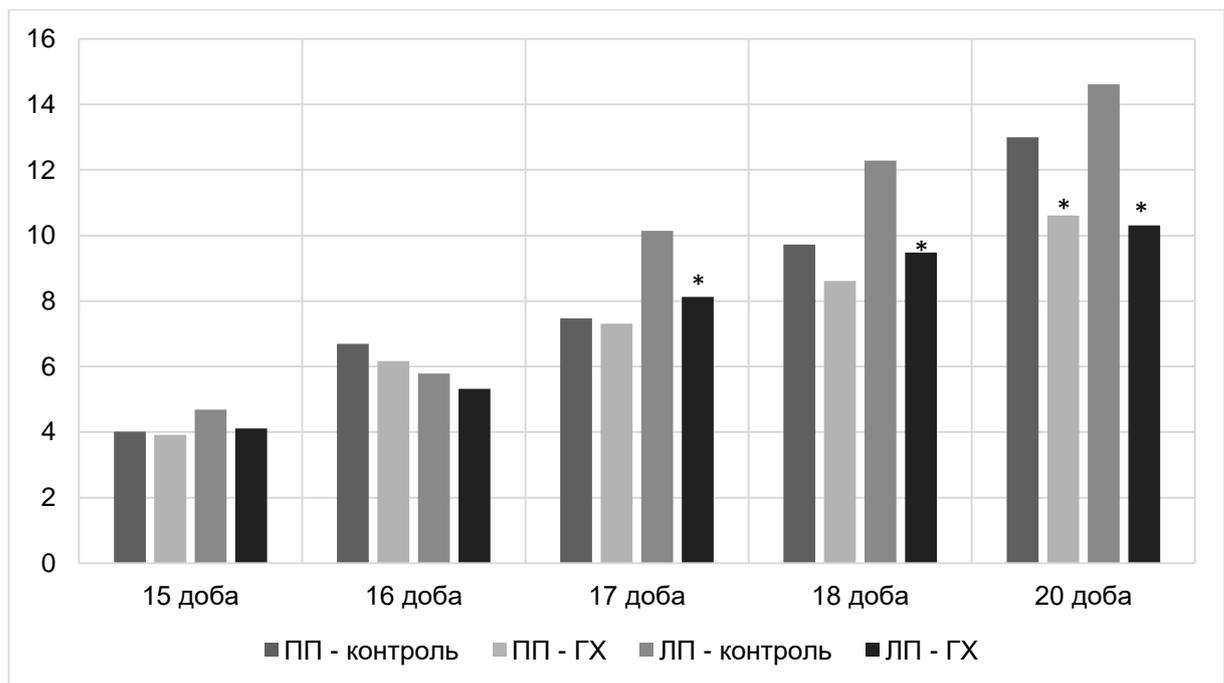


Рис. 5.22. Абсолютна питома площа поверхні міофібрил (%) у кардіоміоцитах передсердь за умов дії пренатальної ХГ. Пренатальний онтогенез. Позначки (*) вказують на достовірні відмінності від контрольної групи.

Вивчення абсолютної питомої площі поверхні міофібрил у типових КМЦ вушок серця не виявило будь-яких змін параметра внаслідок дії ХГ у термін до 17-ї доби пренатального онтогенезу (рис. 5.23). На 18-ту добу пренатального розвитку спостерігалось зменшення параметра на 19,8% ($p < 0,05$) у ЛВ відносно контрольної величини. На 20-ту добу ембріогенезу дія ХГ призводила до зменшення параметра в ПВ на 16,6% ($p < 0,05$), у ЛП – на 23,8% ($p < 0,05$) у порівнянні з контрольною групою.

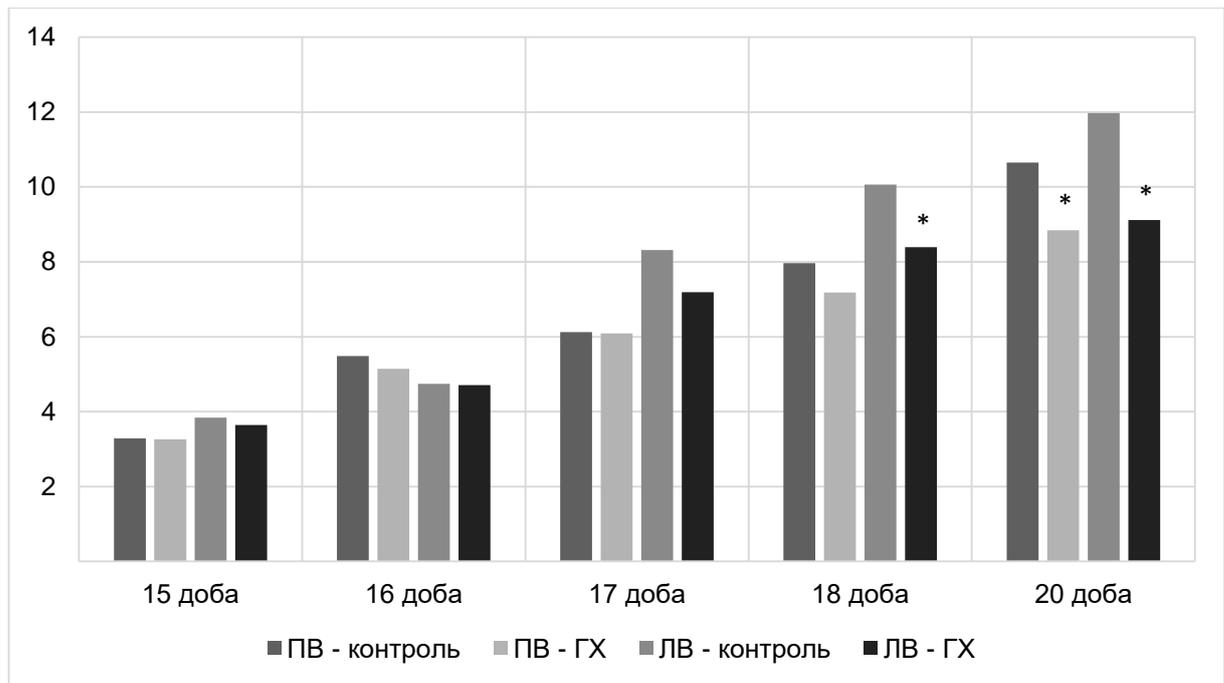


Рис. 5.23. Абсолютна питома площа поверхні міофібрил (%) у кардіоміоцитах вушок серця за умов дії пренатальної ХГ. Пренатальний онтогенез. Позначки (*) вказують на достовірні відмінності від контрольної групи.

ПІДСУМОК ЗА РОЗДІЛОМ 5

Хронічна пренатальна гіпоксія середнього ступеня у термін до 16-ї доби ембріогенезу призводить до помірного пригнічення саркомерогенезу та дезорієнтації міофібрил на тлі кристалізу і набряку мітохондрій типових КМЦ переважно в СЕН обох шлуночків і міжшлуночкової перегородці. Починаючи від 17-ї доби пренатального онтогенезу дія ХГ супроводжується різким накопиченням деструктивних змін скоротливого апарату – фрагментацією новоутворених міофібрил, дисоціацією саркомерів, розщепленням телофрагм і вставних дисків. Наприкінці пренатального онтогенезу найвиразніша руйнівна дія ХГ і її гільмівний ефект щодо розвитку скоротливого апарату спостерігаються в ІМЗ і СЕП обох шлуночків. У міокарді передсердь ХГ не призводить до руйнування міофібрил і суттєво не впливає на онтогенетичну динаміку їх накопичення до 17-ї доби ембріогенезу. Упродовж подальшого пренатального розвитку відбувається істотне

пригнічення саркомерогенезу та обмеження упорядкування міофібрил у саркоплазмі типових КМЦ передсердь, що супроводжується формуванням дефектних вставних дисків і просторовою дезінтеграцією міофібрил з мітохондріями.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА РОЗДІЛОМ:

1. Tverdokhlib IV, Kobeza PA. The influence of chronic hypoxia on the prenatal development of the contractile apparatus of rat cardiomyocytes. *Bulletin of problems in biology and medicine*. 2025;3(178):419–32.

2. Kobeza PA. Sarcomere. The structural unit of the myofibrillar complex of typical cardiomyocytes. Isometric aspects of sarcomere organization. *Morphologia*. 2024;18(1):83–8.

3. Kobeza PA. The contractile apparatus of cardiomyocytes laboratory rats in experimental model of oxygen deficiency during the hypoxia / «Теорія та практика сучасної морфології» : мат-ли Сьомої Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнародною участю (м. Дніпро, 1-3 листопада 2023 року). Дніпро: ДДМУ, 2023;48-49.

РОЗДІЛ 6

ПОСТНАТАЛЬНІ ЗМІНИ СКОРОТЛИВОГО АПАРАТУ КАРДИОМІОЦИТІВ ЩУРІВ ПІСЛЯ ДІЇ ПРЕНАТАЛЬНОЇ ХРОНІЧНОЇ ГІПОКСІЇ

Ультраструктурне дослідження серця новонароджених щурів, які зазнали дії пренатальної ХГ, виявило значні ушкодження міофібрил більшості типових КМЦ обох шлуночків. Зокрема, на поздовжніх зрізах саркомери виглядали розпушеними, містили дисоційовані тонкі та товсті філаменти, фрагментовані телофрагми з варіативною електронною щільністю. Чіткість угруповання міофіламентів у диски А і І була порушеною та різнилася між саркомерами вздовж міофібрил. У міокарді всіх зон ПШ і ПЧМП переважна більшість міофібрил піддавалася фрагментації, що супроводжувалось дезорієнтацією фрагментів і деформацією вставних дисків. У саркоплазмі КМЦ ЛШ і ЛЧМП деструкція міофібрил мала менший ступінь виразності у порівнянні з ПШ (рис. 6.1).

Поряд з ознаками глибокої деструкції скоротливого апарату в саркоплазмі КМЦ обох шлуночків спостерігались осередки новоутворення міофіламентів зі значним накопиченням рибосом і полісом, Z-тілець, дрібних мітохондрій з морфологічними ознаками помірної активності переважно парануклеарної локалізації. При цьому вільні актинові та міозинові нитки кількісно переважали над асоційованими філаментами міофібрил, що суттєво відрізнялось від групи контролю.

Внаслідок обмеження саркомерогенезу типові КМЦ новонароджених щурів після дії ХГ містили суттєво меншу кількість міофібрил у порівнянні з контролем, причому більшість з них мали слабо виражену поперечну посмугованість, містили незрілі або частково сформовані телофрагми, значно варіювали за товщиною і морфологією саркомерів. На відміну від деструктивних змін, які найбільшою мірою були виражені у вивчених зонах ПШ, гальмівний вплив ХГ спостерігався рівною мірою в усіх досліджуваних

локалізаціях обох шлуночків.

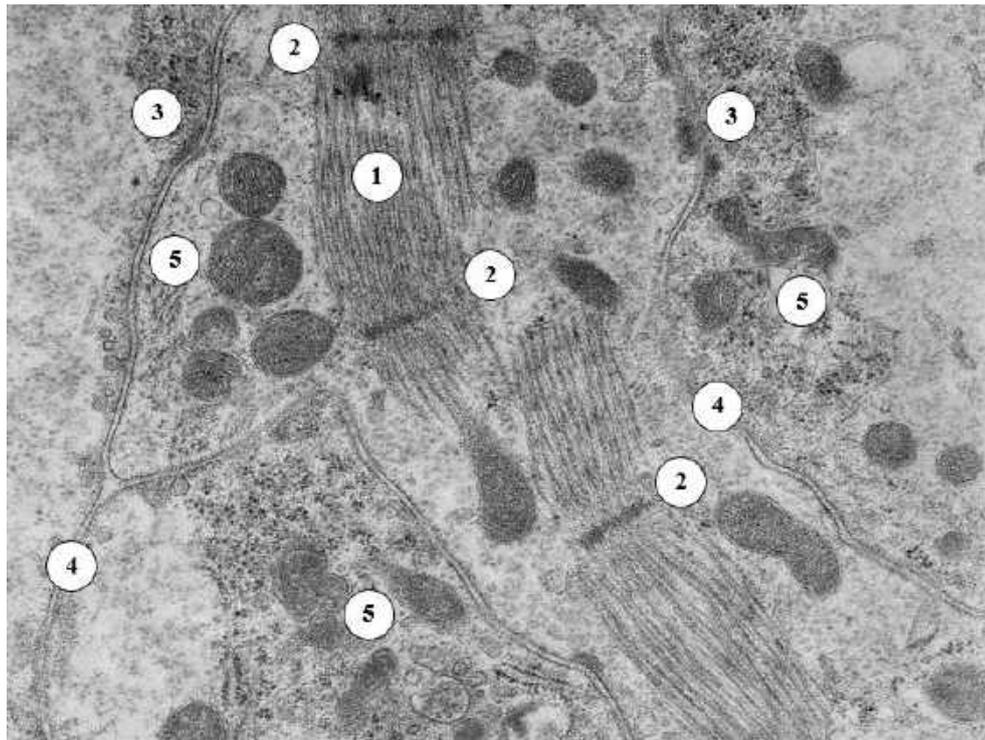


Рис. 6.1. Кардіоміоцити інтрамуральної зони лівого шлуночка серця новонародженого щура після дії пренатальної ХГ. Локус дисоціації міофіламентів (1), телофрагма (2), міжклітинне з'єднання (3), бічні мембрани кардіоміоцитів (4), конденсовані мітохондрії (5). Трансмісійна електронна мікроскопія. $\times 14000$.

Упродовж першого тижня після народження в міокарді обох шлуночків поряд з ушкодженими клітинами виявлялись типові КМЦ, які не містили суттєвих морфологічних ознак деструкції скоротливого апарату або гальмування міофібрилогенезу. На наш погляд, це було пов'язано із відновленням нормального режиму оксигенації міокарда після народження на тлі збереження мітотичної активності КМЦ. У таких клітинах, що диференціювались після мітотичного поділу, спостерігалася наближена до вікової норми ультраструктурна організація міофібрил, хоча вставні диски мали змінену конфігурацію та обмежену щільність спеціалізованих міжклітинних контактів. Кількість типових КМЦ без ознак деструкції була найбільшою в СЕН і ІМЗ ЛШ, в той час як у ІМЗ ПШ і ПЧМП такі клітини

зустрічались лише поодинці.

Після дії пренатальної ХГ протягом першого тижня постнатального онтогенезу мітохондрії КМЦ зберігали значну варіативність за розмірами та морфологічними ознаками активності. Зокрема, в усіх досліджуваних локалізаціях шлуночкового міокарда органели між міофібрилами мали ознаки набряку, фрагментації мембран, кристалізу. Поблизу ядра зустрічались групи дрібних мітохондрій з ущільненим матриксом, які розташовувались навколо скупчень міофіламентів або новоутворених міофібрил. Деструкція мітохондрій найбільшою мірою виявлялась у саркоплазмі КМЦ ПШ, хоча також постійно зустрічалась в інших досліджуваних локалізаціях шлуночкового міокарда. Саркоплазматичний ретикулум ушкоджених типових КМЦ після дії ХГ мав ознаки невпорядкованості цистерн, містив неоднорідно розширені каналці або їх скупчення без характерної орієнтації відносно Z-дисків міофібрил. У саркоплазмі тих КМЦ, які не містили суттєвих ознак ушкодження скоротливого апарату, цистерни мали сплюснену конфігурацію та розташовувались поблизу поперечних інвагінацій сарколеми, що вказувало на формування примітивної Т-системи.

Починаючи від 14-ї доби постнатального розвитку в усіх досліджуваних локалізаціях міокарда шлуночків не спостерігалось ознак прямої деструктивної дії пренатальної ХГ на скоротливий апарат КМЦ у вигляді руйнування структури саркомерів, лізису міофіламентів, фрагментації міофібрил або деформації вставних дисків. При цьому спостерігалось активне новоутворення незрілих міофібрил з примітивними гетероморфними телофрагмами, нечітким впорядкуванням А- і І-дисків, обмеженим порівняно з контрольною групою контуруванням М-ліній саркомерів (рис. 6.2, 6.3). Поблизу ядер КМЦ між осередками активного саркомерогенезу з великою кількістю рибосом і міофіламентів містились значні за площею зони з дифузно розподіленим осміофільним матеріалом низької електронної щільності.

На 30-ту добу постнатального розвитку щурів, які зазнали дії пренатальної ХГ, саркоплазма типових КМЦ містила значну кількість

міофібрил з правильною гексагональною впорядкованістю міофіламентів та з варіативною товщиною і формою на поперечних зрізах (рис. 6.4). На поздовжніх зрізах Z-лінії сусідніх міофібрил розташовувались на різних рівнях, що вказувало на відсутність поперечного зв'язку телофрагм за допомогою проміжних філаментів, як це було характерно для контрольної групи. Після гіпоксичного впливу щільність міофібрил значно зростала відносно попереднього терміну експерименту, проте суттєво поступалась групі контролю.

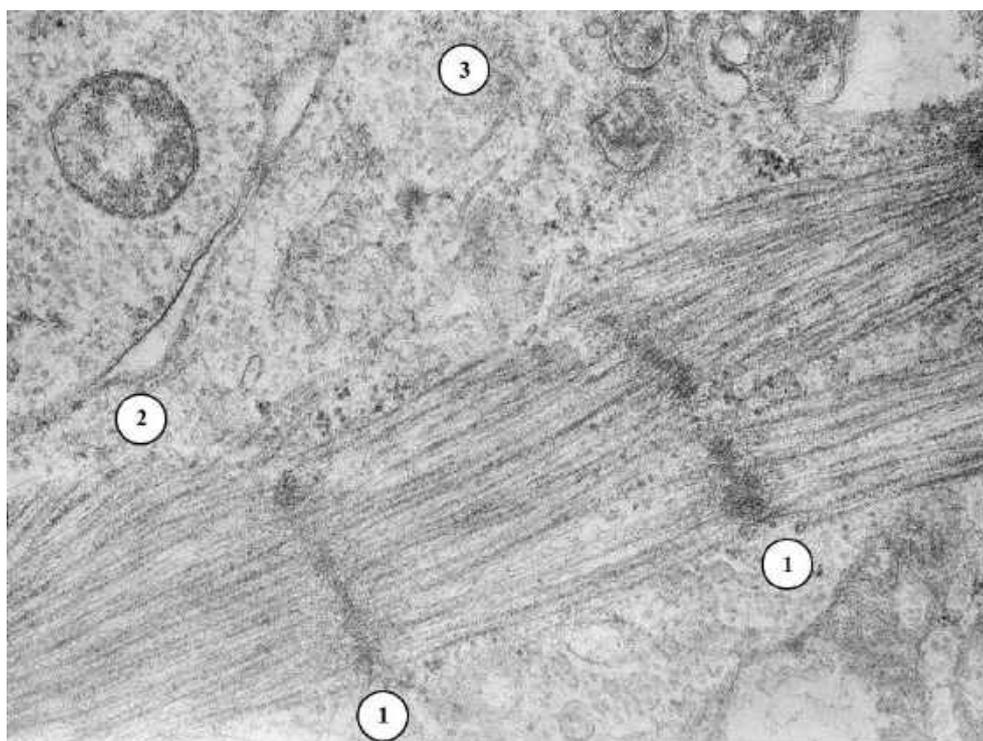


Рис. 6.2. Кардіоміоцит інтрамуральної зони правого шлуночка серця щура на 14-ту добу постнатального онтогенезу після дії пренатальної хронічної гіпоксії. Телофрагма (1), нефіксовані міофіламенти (2), рибосоми в неструктурованому осміофільному матеріалі (3). Трансмісійна електронна мікроскопія. $\times 17000$.

Мітохондрії виявлялись у помірній кількості, причому їхня структура залежала від внутрішньоклітинної локалізації. Зокрема, у шлуночкових КМЦ органели поблизу ядра мали компактні розміри, округлу форму, розвинені кристи та значну електронну щільність. Мітохондрії між міофібрилами

відрізнялися гетероморфністю: частина органел мала ознаки значної функціональної активності; також зустрічалися органели з редукованими кристами та незначною щільністю матриксу.

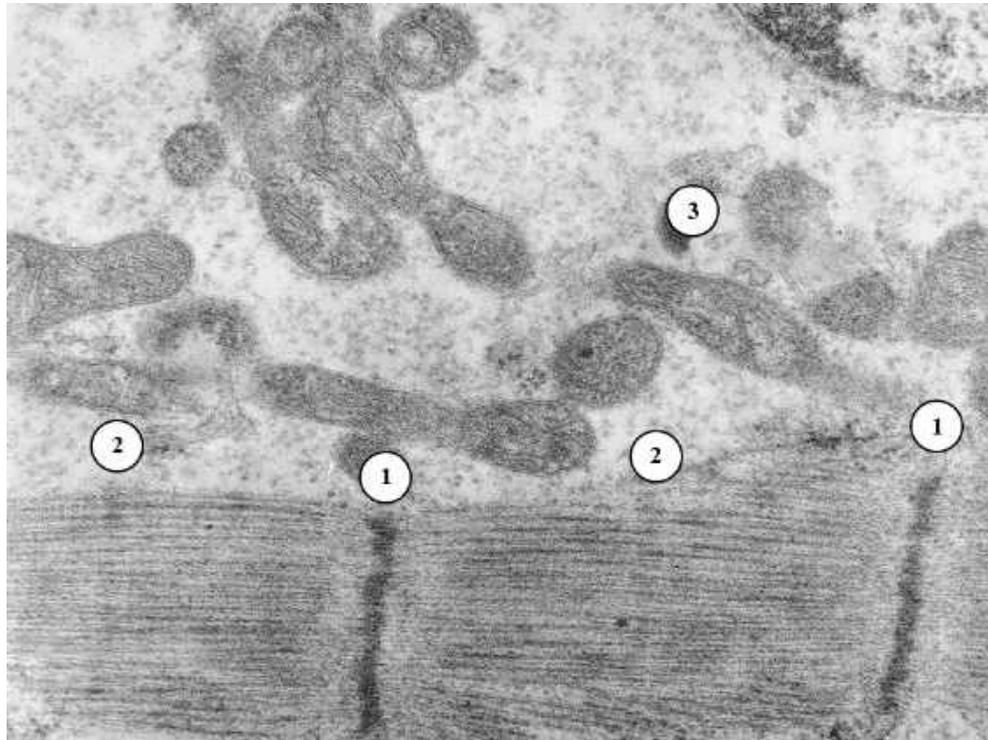


Рис. 6.3. Кардіоміоцит інтрамуральної зони правого шлуночка серця щура контрольної групи на 14-ту добу постнатального онтогенезу. Телофрагма (1), мезофрагма (2), парануклеарні скупчення мітохондрій (3). Трансмісійна електронна мікроскопія. $\times 20000$.

КМЦ з ознаками порушеного і загальмованого розвитку скоротливого апарату на 30-ту добу спостережень переважали в міокарді СЕН і ІМЗ ПШ, а також ПЧМП. Навпаки, у клітинному складі лівошлуночкового міокарда переважали КМЦ зі значним вмістом міофібрил, у яких телофрагми мали значну електронну щільність з рівномірним розподілом по довжині диска, без його фрагментації. Осміофілія мезофрагм була також рівномірною у більшості саркомерів, що свідчило про повноцінне дозрівання міофібрил.

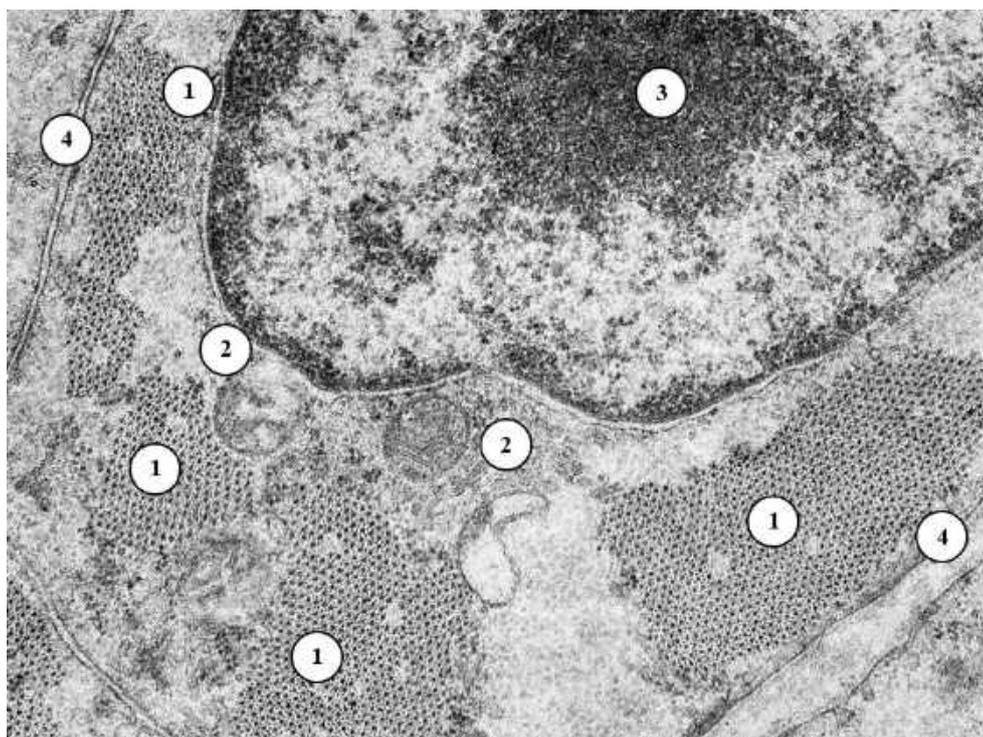


Рис. 6.4. Кардіоміоцит в субендокардальній зоні правого шлуночка серця щура на 30-ту добу постнатального онтогенезу після дії пренатальної ХГ. Міофібрили (1), мітохондрія (2), ядро кардіоміоцита (3), бічна сарколема (4). Трансмісійна електронна мікроскопія. $\times 12000$.

Через 120 діб після народження щурів, які зазнали дії пренатальної ХГ, спостерігалась нормалізація ультраструктурних характеристик скоротливого апарату КМЦ у всіх зонах ЛШ, ЛЧМП і СЕП ПШ. У вказаних локалізаціях переважна більшість типових КМЦ містила зрілі міофібрили з чітким розподілом ізотропного й анізотропного матеріалу саркомерів, однорідну електронну щільність телофрагм і мезофрагм, однакову довжину саркомерів. Щільність і орієнтація міофібрил, а також їх просторова взаємодія з мітохондріями та елементами Т-системи не відрізнялись від характеристик контрольної групи.

На відміну від ЛШ, у СЕН і ІМЗ ПШ, а також ПЧМП у зрілого потомства щурів після дії пренатальної ХГ виявлялися значні стійкі ушкодження скоротливого апарату. Зокрема, переважна більшість типових КМЦ значно поступалася контролю (рис. 6.5) за кількістю та щільністю міофібрил,

ступенем ультраструктурної однорідності телофрагм і мезофрагм саркомерів. Міофібрили містили різні за довжиною саркомери, їхні Z-лінії часто не утворювали латеральних сполучень з телофрагмами сусідніх міофібрил (рис. 6.6), Зустрічались групи міофібрил, орієнтація яких значно відхилялась від паралельної відносно довгої вісі КМЦ. Значна частина вставних дисків мала лінійну або спрощену конфігурацію з суттєвим переважанням десмосом і дефіцитом нексусів.

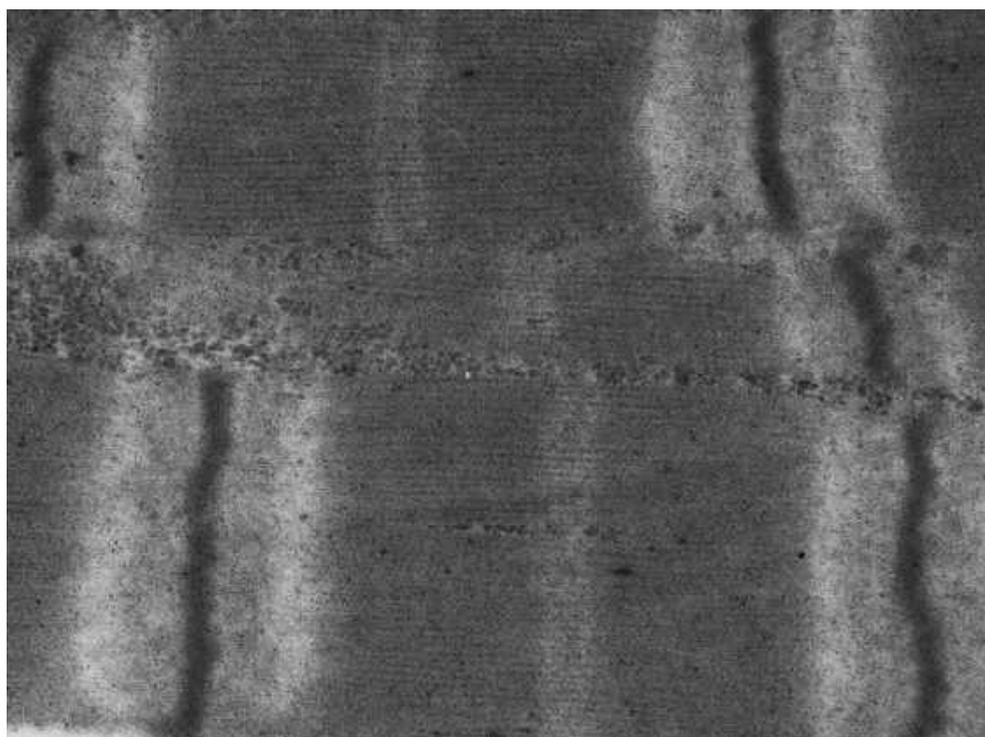


Рис. 6.5. Кардіоміоцит інтрамуральної зони правого шлуночка серця щура контрольної групи на 120-ту добу постнатального онтогенезу. Трансмісійна електронна мікроскопія. $\times 24000$.

Морфометричне дослідження саркоплазми КМЦ міокарда шлуночків показало суттєвий гальмівний вплив пренатальної ХГ на постнатальну динаміку накопичення міофібрил у різних досліджуваних локалізаціях. Зокрема, в саркоплазмі типових КМЦ новонароджених щурів щільність упакування міофібрил в СЕП ПШ після дії ХГ на 33,4% ($p < 0,05$) поступалася контрольному рівню, в ІМЗ ПШ – на 42,9% ($p < 0,05$), у СЕН ПШ – на 43,5% ($p < 0,05$) (рис. 6.7).

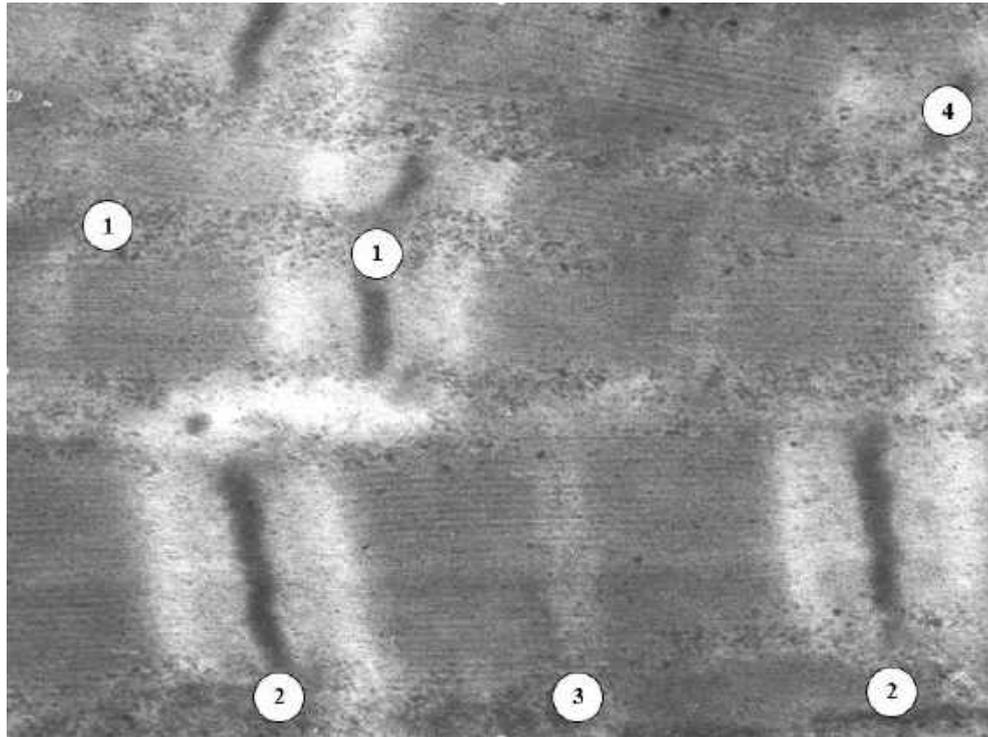


Рис. 6.6. Міофібрили кардіоміоцита інтрамуральної зони правого шлуночка серця щура на 120-ту добу постнатального онтогенезу після дії пренатальної ХГ. Анастомозування міофібрил (1), телофрагма (2), Н-зона (3), рибосоми (4). Трансмісійна електронна мікроскопія. $\times 22000$.

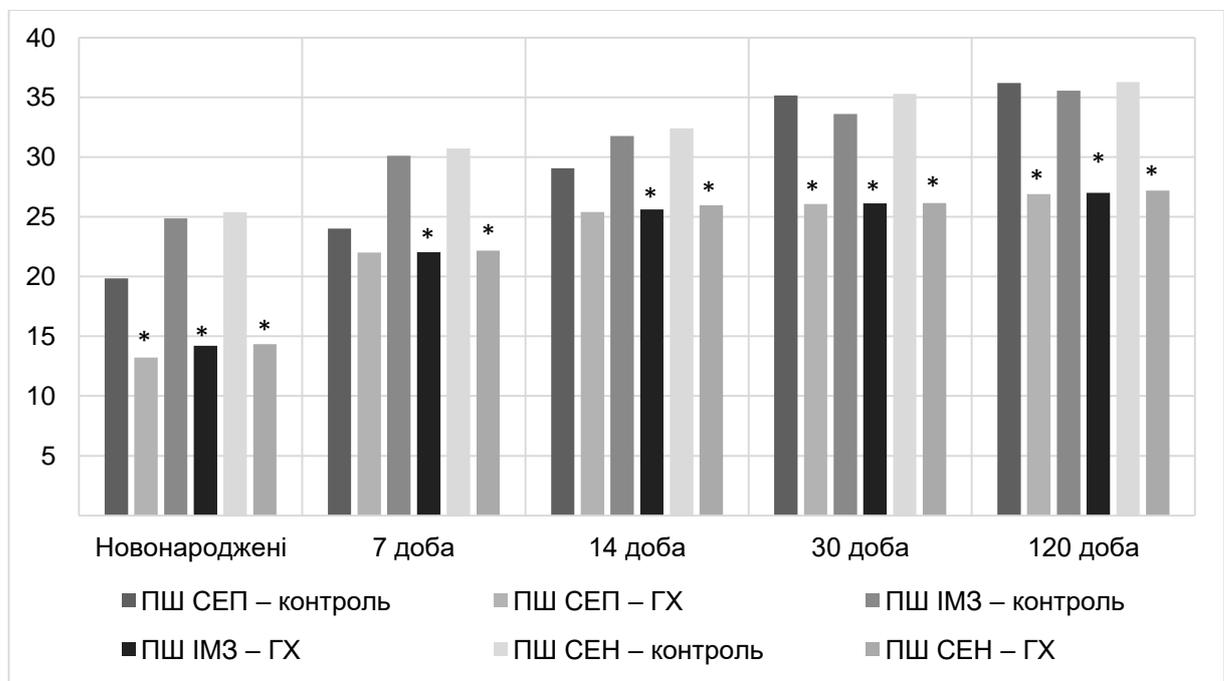


Рис. 6.7. Щільність упакування міофібрил (%) у кардіоміоцитах правого шлуночка після впливу пренатальної ХГ. Постнатальний розвиток. Позначки (*) вказують на достовірні відмінності від контрольної групи.

Через 7 діб після народження досліджуваний параметр після дії ХГ у СЕП ПШ не відрізнявся статистично від контролю, в ІМЗ ПШ поступався контрольному рівню на 26,8% ($p < 0,05$), у СЕН ПШ – на 27,8% ($p < 0,05$). На 14-ту добу постнатального розвитку спостерігалась схожа картина: у СЕП ПШ рівень показника після дії ХГ не відрізнявся істотно від контрольної величини, в ІМЗ ПШ був меншим за контроль на 19,3% ($p < 0,05$), у СЕН ПШ – на 19,9% ($p < 0,05$). Через 30 діб після народження величина параметра в СЕП ПШ після дії ХГ на 25,8% ($p < 0,05$) поступалася контрольному рівню, в ІМЗ ПШ – на 22,3% ($p < 0,05$), у СЕН ПШ – на 25,9% ($p < 0,05$). У зрілих щурів, які зазнали дії пренатальної ХГ, її вплив призводив до зменшення щільності упакування міофібрил у КМЦ СЕП ПШ на 25,7% ($p < 0,05$) відносно контрольного рівня, в ІМЗ ПШ – на 24,0% ($p < 0,05$), у СЕН ПШ – на 25,1% ($p < 0,05$).

Кількісна оцінка впливу пренатальної ХГ на постнатальну динаміку змін щільності упакування міофібрил у саркоплазмі КМЦ різних зон ЛШ показала, що у новонароджених щурів в СЕП ЛШ параметр після гіпоксичного ушкодження статистично не відрізнявся від контрольного значення, в ІМЗ ЛШ поступався контролю на 31,1% ($p < 0,05$), у СЕН ЛШ – на 34,7% ($p < 0,05$) (рис. 6.8). Через 7 діб постнатального розвитку спостерігалась схожа картина: у СЕП ЛШ рівень показника після дії ХГ не відрізнявся істотно від контрольної величини, в ІМЗ ЛШ був меншим за контроль на 22,4% ($p < 0,05$), у СЕН ЛШ – на 21,7% ($p < 0,05$). На 14-ту добу після народження у СЕП і ІМЗ ЛШ рівень показника після пренатальної гіпоксичної дії не відрізнявся істотно від відповідних контрольних значень, в СЕН ЛШ був меншим за контроль на 18,8% ($p < 0,05$). Через 30 діб після народження величина параметра в СЕП ЛШ після пренатальної дії ХГ на 16,8% ($p < 0,05$) поступалася контрольному рівню, в ІМЗ і СЕН ЛШ щільність упакування міофібрил не відрізнялась статистично значущою мірою від контрольних величин. У міокарді зрілих щурів дія пренатальної ХГ істотно не змінювала досліджуваний параметр у жодній досліджуваній зоні ЛШ.

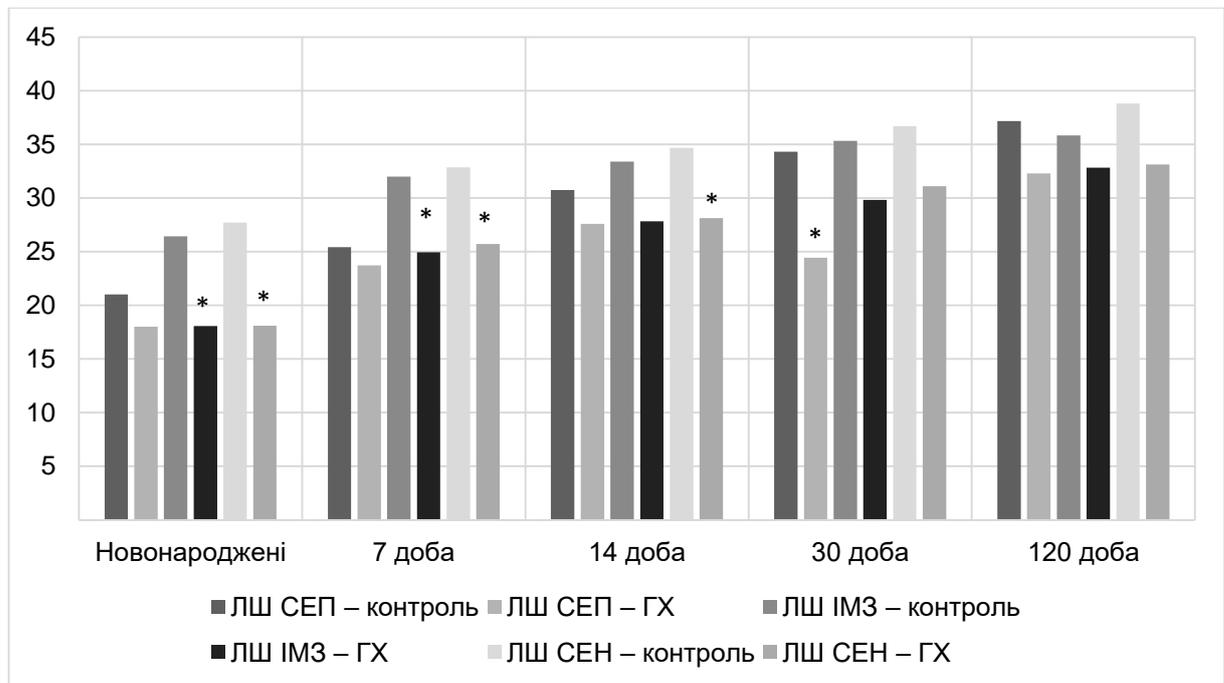


Рис. 6.8. Щільність упакування міофібрил (%) у кардіоміоцитах лівого шлуночка після впливу пренатальної ХГ. Постнатальний розвиток. Позначки (*) вказують на достовірні відмінності від контрольної групи.

При дослідженні впливу ХГ на постнатальну динаміку накопичення міофібрил у саркоплазмі типових КМЦ міжшлуночкової перегородки виявилось, що у новонароджених щурів щільність їх упакування в міоцитах ЛЧМП поступалась контрольній величині на 33,4% ($p < 0,05$), у ПЧМП – на 42,9% ($p < 0,05$) (рис. 6.9). Через 7 діб після народження щурів, які зазнали пренатальної дії ХГ, рівень параметра був нижчим за контроль на 20,2% ($p < 0,05$) у ЛЧМП і на 27,1% ($p < 0,05$) у ПЧМП. На 14-ту добу постнатального розвитку досліджуваний параметр після дії ХГ на КМЦ у ЛЧМП на 17,3% ($p < 0,05$) поступався контролю, у ПЧМП – на 19,0% ($p < 0,05$). Через 30 діб після народження рівень параметра після дії ХГ був нижчим за контроль на 23,0% ($p < 0,05$) у ПЧМП, в той час як у ЛЧМП показник не відрізнявся статистично від контрольного значення. Через 120 діб після народження дія пренатальної ХГ призводила до зменшення щільності упакування міофібрил у КМЦ ПЧМП на 34,3% ($p < 0,05$) відносно контрольного рівня; в ПЧМП ступінь накопичення міофібрил у типових КМЦ не відрізнявся від контрольної групи.

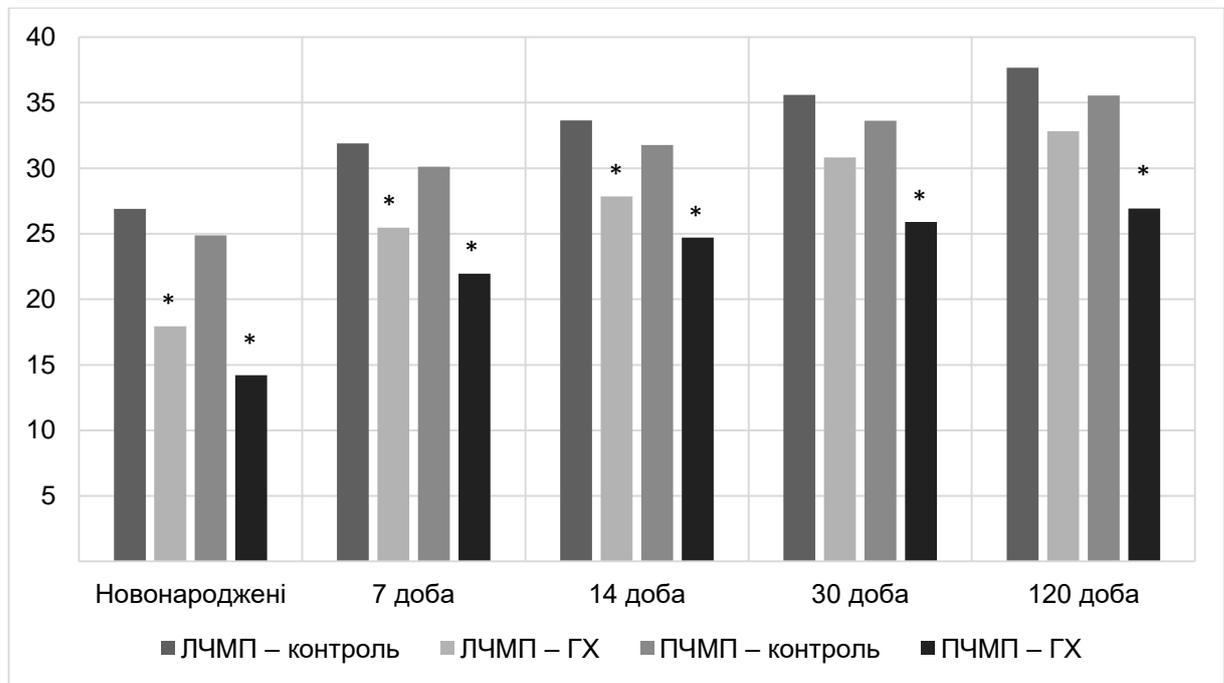


Рис. 6.9. Щільність упакування міофібрил (%) у кардіоміocyтах міжшлуночкової перегородки після впливу пренатальної ХГ. Постнатальний розвиток. Позначки (*) вказують на достовірні відмінності від контрольної групи.

При кількісній оцінці просторового упорядкування міофібрил у саркоплазмі виявилась значна залежність проявів впливу пренатальної ХГ від локалізації КМЦ (рис. 6.10). Зокрема, ступінь орієнтації міофібрил у саркоплазмі типових КМЦ у СЕП ПШ новонароджених щурів після дії ХГ поступалась контрольним значенням на 42,7% ($p < 0,05$), в ІМЗ ПШ – на 28,3% ($p < 0,05$), у СЕН ПШ – на 27,4% ($p < 0,05$). Через 7 діб після народження досліджуваний параметр після дії ХГ у СЕП ПШ поступався контролю на 42,7% ($p < 0,05$), в ІМЗ ПШ – на 30,0% ($p < 0,05$), у СЕН ПШ – на 29,8% ($p < 0,05$). На 14-ту добу постнатального розвитку у СЕП ПШ рівень показника після дії ХГ був меншим за контроль на 17,7% ($p < 0,05$), в ІМЗ ПШ – на 34,5% ($p < 0,05$), у СЕН ПШ – на 20,7% ($p < 0,05$). Через 30 діб після народження дія пренатальної ХГ призводила до зняження параметра у СЕП на 22,1% ($p < 0,05$), в ІМЗ ПШ – на 28,7% ($p < 0,05$), в той час як в СЕН ПШ після дії ХГ не спостерігалось статистично значущих відмінностей параметра від

контрольного значення. У зрілих шурів, які зазнали дії пренатальної ХГ, її вплив призводив до зменшення ступеня орієнтації міофібрил у КМЦ СЕП ПШ на 20,8% ($p < 0,05$), в ІМЗ ПШ – на 22,2% ($p < 0,05$) відносно контрольного рівня, в СЕН ПШ зміни досліджуваного параметра не мали статистичної значущості.

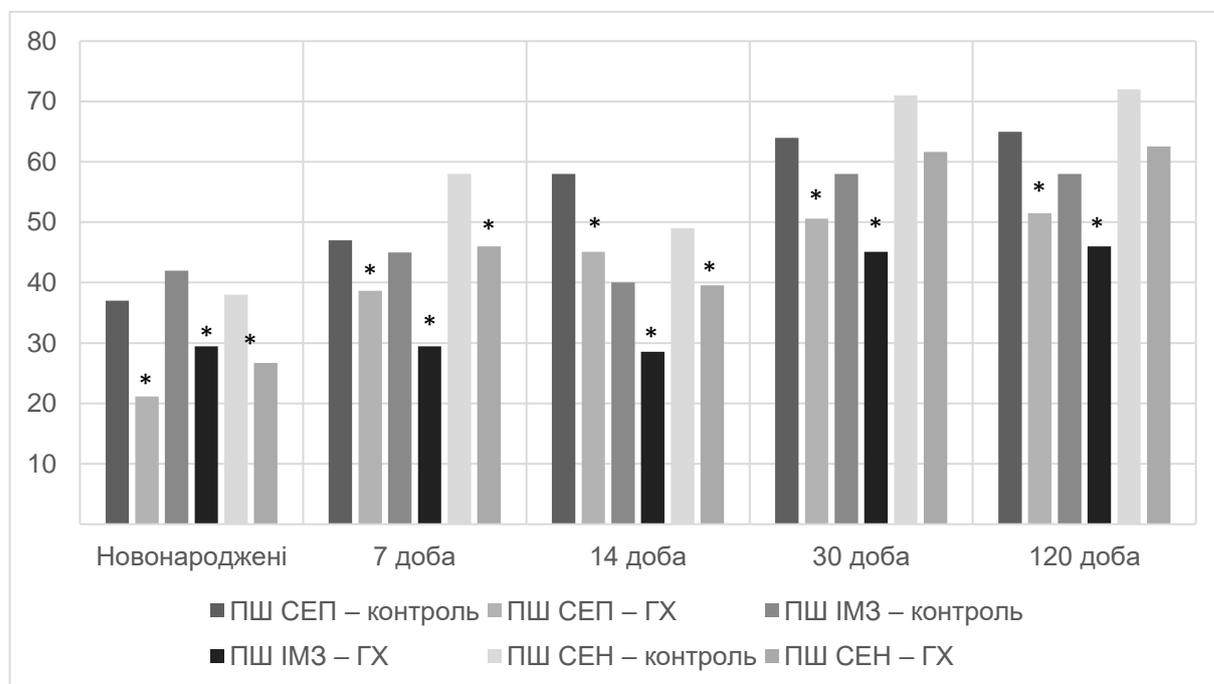


Рис. 6.10. Ступінь орієнтації міофібрил (%) у кардіоміоцитах правого шлуночка після впливу пренатальної ХГ. Постнатальний онтогенез. Позначки (*) вказують на достовірні відмінності від контрольної групи.

Подібно до ПШ, гальмівний вплив ХГ на постнатальний розвиток просторового упорядкування міофібрил виявився при морфометричному вивченні КМЦ ЛШ (рис. 6.11). Зокрема, у новонароджених шурів в усіх досліджуваних зонах ЛШ спостерігалось зменшення ступеня орієнтації міофібрил внаслідок гіпоксичного впливу відносно контрольних тварин: у СЕП – на 31,1% ($p < 0,05$), в ІМЗ – на 28,0% ($p < 0,05$), у СЕН – на 28,3% ($p < 0,05$). Через 7 діб після народження досліджуваний параметр після дії ХГ у СЕП І ІМЗ ЛШ поступався контролю на 25,3% ($p < 0,05$) і на 39,5% ($p < 0,05$) відповідно, у СЕН ЛШ показники порівнюваних груп статистично не відрізнялись. Схожими були зміни на 14-ту добу постнатального розвитку: показник після дії ХГ у СЕП і ІМЗ ЛШ поступався контролю на 37,2% ($p < 0,05$)

і 36,5% ($p < 0,05$) відповідно, у СЕН ЛШ показники порівнюваних груп статистично не відрізнялись. На 30-ту добу постнатального онтогенезу статистично значущі зміни внаслідок дії ХГ спостерігались в усіх зонах: у СЕП ЛШ пригнічення орієнтації міофібрил відносно контролю складало 19,4% ($p < 0,05$), в ІМЗ ЛШ – 22,8% ($p < 0,05$), у СЕН ЛШ – 15,1% ($p < 0,05$). У зрілих щурів значення ступеня орієнтації міофібрил після пренатальної дії ХГ поступались контрольним величинам у СЕП ЛШ – на 25,3% ($p < 0,05$), в ІМЗ ЛШ – на 21,7% ($p < 0,05$), у СЕН ЛШ – на 15,1% ($p < 0,05$).

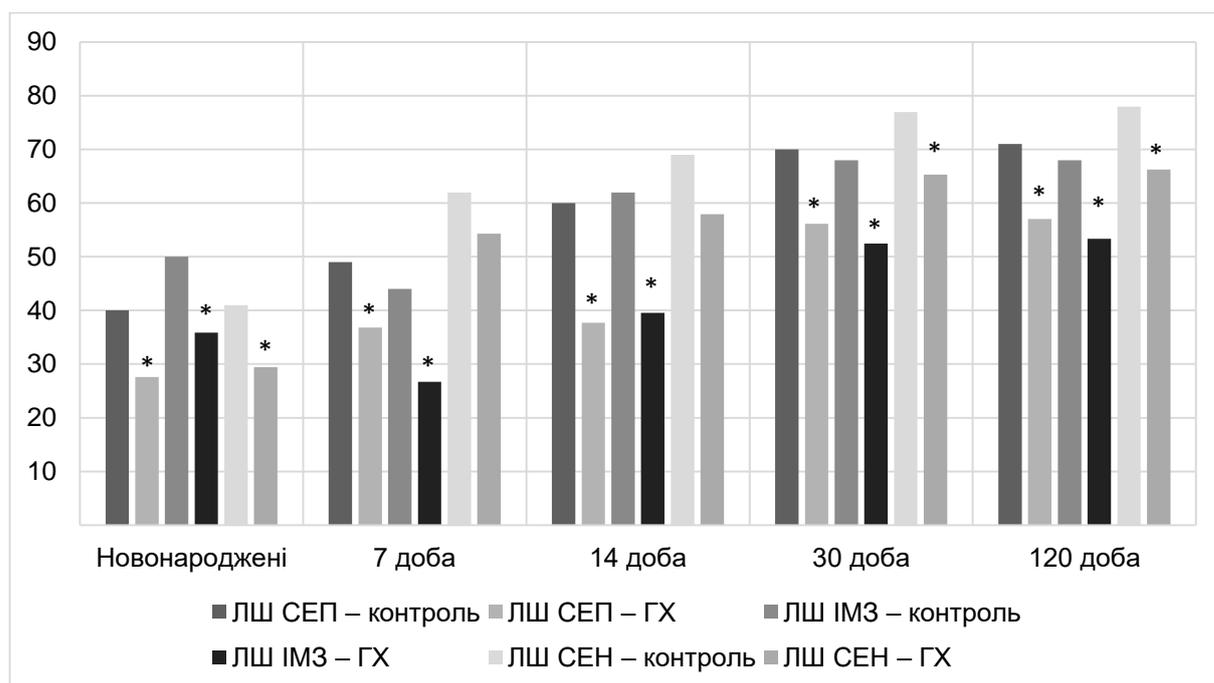


Рис. 6.11. Ступінь орієнтації міофібрил (%) у кардіоміоцитах лівого шлуночка після впливу пренатальної ХГ. Постнатальний онтогенез. Позначки (*) вказують на достовірні відмінності від контрольної групи.

При вивченні міжшлуночкової перегородки ступінь орієнтації міофібрил у КМЦ новонароджених щурів після дії ХГ був нижчим за контрольні значення у ЛЧМП на 22,3% ($p < 0,05$), у ПЧМП – на 29,2% ($p < 0,05$) (рис. 6.12). Через 7 діб після народження досліджуваний параметр після дії ХГ у ЛЧМП і ПЧМП поступався контролю на 22,0% ($p < 0,05$) і 20,4% ($p < 0,05$) відповідно. На 14-ту добу постнатального онтогенезу значення параметра після дії ХГ були нижчим за контрольні значення у ЛЧМП на 19,0% ($p < 0,05$),

у ПЧМП – на 17,4% ($p < 0,05$). Через 30 діб після народження досліджуваний параметр після дії ХГ у ЛЧМП і ПЧМП поступався контролю на 17,2% ($p < 0,05$) і 19,0% ($p < 0,05$) відповідно. У зрілих щурів значення ступеня орієнтації міофібрил після пренатальної дії ХГ поступались контрольним величинам у ЛЧМП на 15,9% ($p < 0,05$), у ПЧМП – на 18,8% ($p < 0,05$).

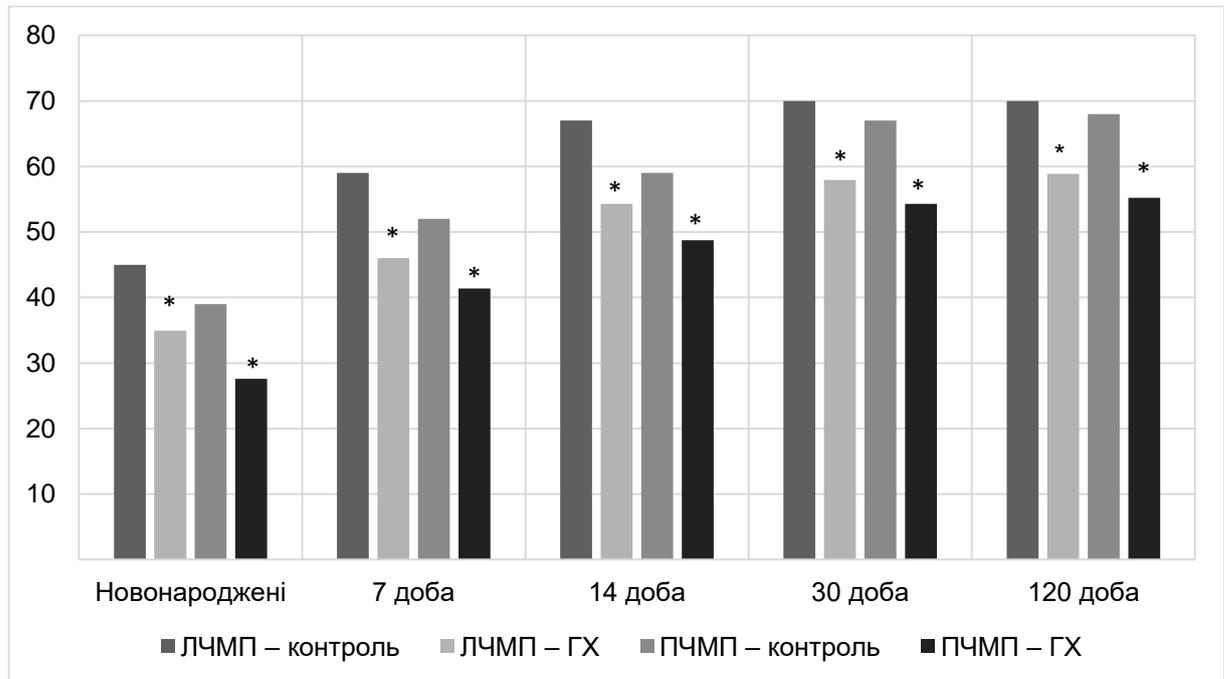


Рис. 6.12. Ступінь орієнтації міофібрил (%) у кардіоміоцитах міжшлуночкової перегородки після впливу пренатальної ХГ. Постнатальний онтогенез. Позначки (*) вказують на достовірні відмінності від контрольної групи.

Вплив пренатальної ХГ на постнатальну динаміку абсолютної питомої площі поверхні міофібрил у саркоплазмі типових КМЦ міокарда шлуночків був неоднаковим у різні терміни після народження (рис. 6.13). Зокрема, у новонароджених щурів у СЕП ПШ дія ХГ призводила до зниження параметра на 43,9% ($p < 0,05$) у порівнянні з контрольною групою, через 7 діб – на 48,0% ($p < 0,05$), через 14 діб – на 39,3% ($p < 0,05$). У щурів віком 30 діб і 120 діб статистично значущої різниці у порівнюваних групах не виявлено. Схожою була динаміка змін показника в ІМЗ ПШ: дія ХГ призводила до зниження параметра на 50,3% ($p < 0,05$) у порівнянні з контрольною групою, через 7 діб –

на 50,2% ($p < 0,05$), через 14 діб – на 43,7% ($p < 0,05$). У щурів віком 30 діб і 120 діб параметр відновлювався до рівня контрольної групи. У СЕН ПШ внаслідок дії ХГ спостерігалось пригнічення зростання параметра при порівнянні з контрольними значеннями на 35,2% у новонароджених тварин, на 52,3% ($p < 0,05$) – через 7 діб після народження та на 45,1% ($p < 0,05$) – на 14-ту добу постнатального онтогенезу. На 30-ту та 120-ту добу постнатального розвитку статистично значущої різниці між порівнюваними групами не виявлялось.

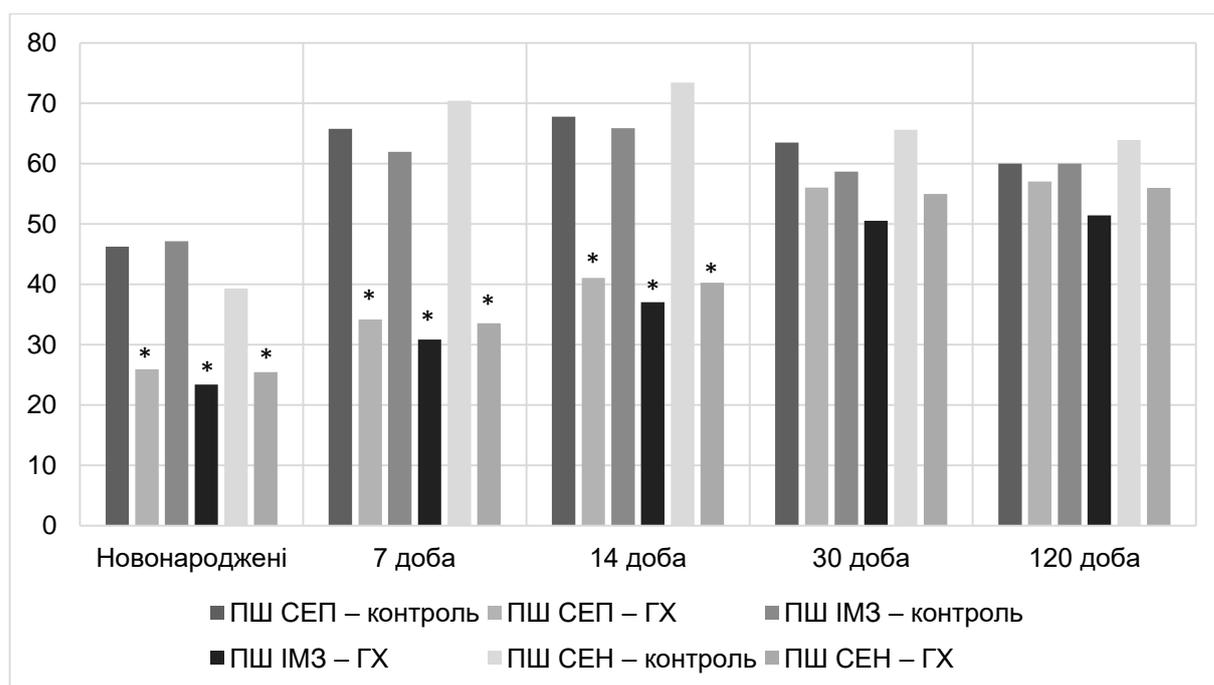


Рис. 6.13. Абсолютна питома площа поверхні міофібрил (%) у кардіоміоцитах правого шлуночка після впливу пренатальної ХГ. Постнатальний онтогенез. Позначки (*) вказують на достовірні відмінності від контрольної групи.

Аналогічні за структурою зміни спостерігались при вивченні параметра типових КМЦ міокарда ЛШ (рис. 6.14). У новонароджених щурів у СЕП ЛШ дія ХГ призводила до зниження параметра на 44,4% ($p < 0,05$) у порівнянні з контрольною групою, через 7 діб – на 45,8% ($p < 0,05$), через 14 діб – на 35,0% ($p < 0,05$). У щурів віком 30 діб і 120 діб статистично значущої різниці у порівнюваних групах не виявлено. В ІМЗ ЛШ дія ХГ призводила до зниження параметра на 41,3% ($p < 0,05$) у порівнянні з контрольною групою, через 7 діб –

на 40,6% ($p < 0,05$), через 14 діб – на 37,7% ($p < 0,05$). У шурів даної експериментальної групи віком 30 діб і 120 діб параметр відновлювався до рівня контрольної групи. У СЕН ЛШ внаслідок дії ХГ спостерігалось пригнічення зростання параметра при порівнянні з контрольними значеннями на 41,4% у новонароджених тварин, на 42,3% ($p < 0,05$) – через 7 діб після народження та на 35,2% ($p < 0,05$) – на 14-ту добу постнатального онтогенезу. На 30-ту та 120-ту добу постнатального розвитку статистично значущої різниці між експериментальною і контрольною групами не виявлялось.

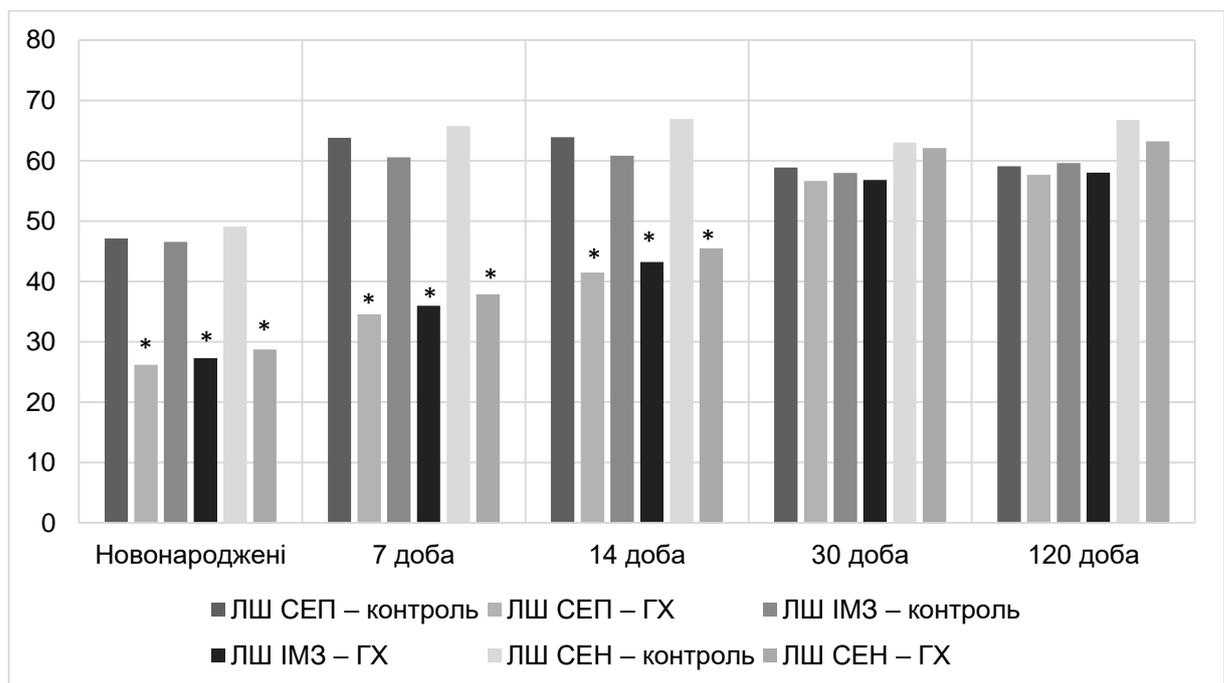


Рис. 6.14. Абсолютна питома площа поверхні міофібрил (%) у кардіоміоцитах лівого шлуночка після впливу пренатальної ХГ. Постнатальний онтогенез. Позначки (*) вказують на достовірні відмінності від контрольної групи.

Аналіз постнатальної динаміки показника у саркоплазмі типових КМЦ міжшлуночкової перегородки показав, що у ЛЧМП пренатальна дія ХГ призводила до зниження його значень при порівнянні з контролем у новонароджених тварин – на 23,1% ($p < 0,05$), через 7 діб після народження – на 43,4% ($p < 0,05$), через 14 діб – на 32,9% ($p < 0,05$) (рис. 6.15). На 30-ту та 120-ту добу постнатального розвитку статистично значущої різниці між

порівнюваними групами тварин не виявлялось. У ПЧМП ушкоджувальний вплив пренатальної ХГ на постнатальну динаміку абсолютної питомої площі поверхні міофібрил спостерігався на всіх термінах дослідження: зниження параметра у новонароджених тварин становило 36,3% ($p < 0,05$), через 7 днів після народження – 49,8% ($p < 0,05$), через 14 днів – 40,7% ($p < 0,05$), через 30 днів – 19,3% ($p < 0,05$), через 120 днів – 22,5% ($p < 0,05$). При порівнянні з відповідними за терміном значеннями контрольної групи.

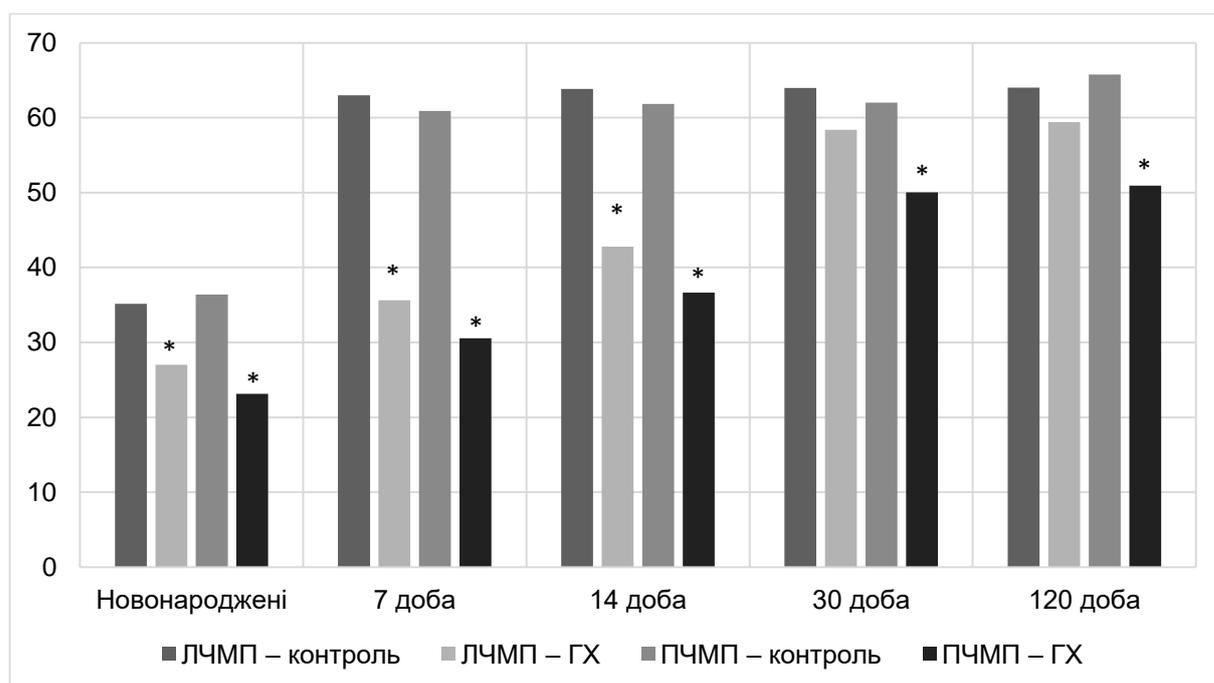


Рис. 6.15. Абсолютна питома площа поверхні міофібрил (%) у кардіоміоцитах міжшлуночкової перегородки після впливу пренатальної ХГ. Постнатальний онтогенез. Позначки (*) вказують на достовірні відмінності від контрольної групи.

Вивчення дії пренатальної ХГ на постнатальний розвиток міокарда передсердь не виявило ознак її прямого руйнівного впливу на скоротливі структури КМЦ при народженні щурів і на подальших етапах розвитку. Зокрема, у передсердних КМЦ новонароджених щурів не спостерігалось фрагментації міофібрил, деструкції саркомерів, дисоціації міофіламентів, руйнування вставних дисків. Проте, кількість новоутворених міофібрил у саркоплазмі типових КМЦ після дії ХГ суттєво поступалась контрольному

рівню, причому новоутворені міофібрили містили гетероморфні саркомери без характерного розподілу на анізотропні та ізотропні диски. Переважна частина телофрагм була представлена невпорядкованим тонкодисперсним осміофільним матеріалом на їх периферії. Міофібрили виглядали тоншими та коротшими, а їх розташування в саркоплазмі було менш упорядкованим, ніж у тварин контрольної групи.

Упродовж першого місяця постнатального онтогенезу мітохондрії зберігали значну гетероморфність. На відміну від КМЦ шлуночків, у передсердях типові серцеві міоцити містили мітохондрії без істотних ознак деструкції, хоча переважна більшість органел характеризувалась малими розмірами, низькою електронною щільністю матриксу, невеликою кількістю крист або взагалі їх відсутністю (рис. 6.16).

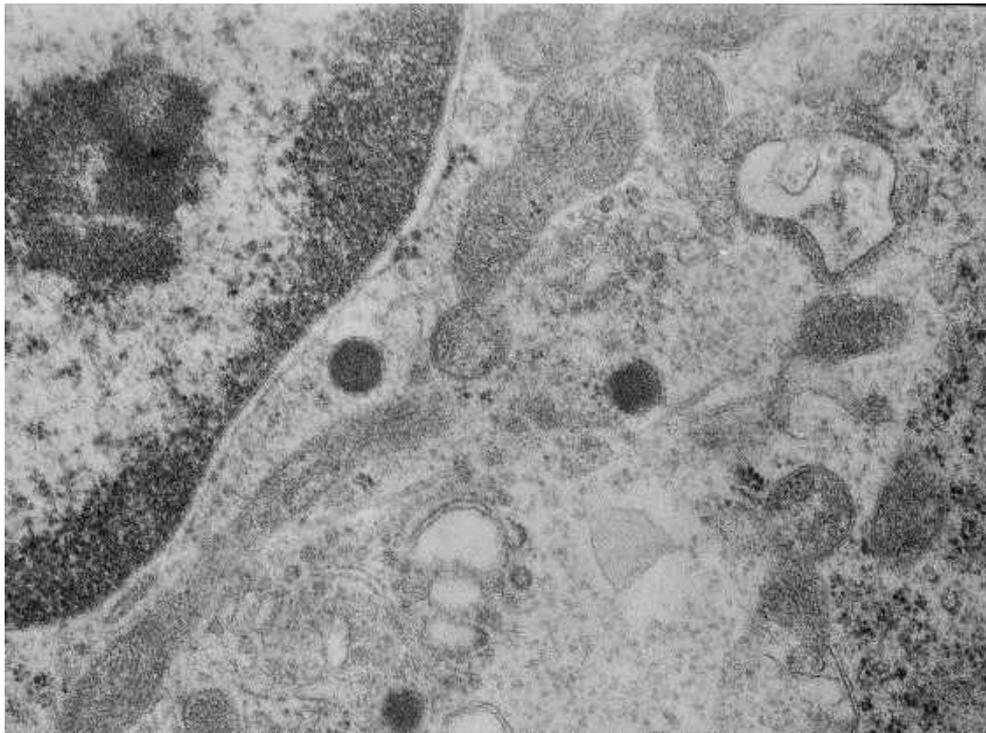


Рис. 6.16. Кардіоміоцит правого передсердя серця щура на 30-ту добу постнатального онтогенезу після дії пренатальної ХГ. Трансмісійна електронна мікроскопія. $\times 8000$.

Такі спрощені мітохондрії спостерігались поблизу невеличких осередків синтезу міофіламентів або їх збирання в первинні саркомери, причому

морфологічних ознак деградації новоутворених міофібрил або їх фрагментів не спостерігалось. Вставні диски мали примітивну лінійну конфігурацію та містили невелику кількість десмосом.

У зрілих щурів, які зазнали дії пренатальної ХГ, типові КМЦ передсердь, на відміну від шлуночків, не розрізнялись між собою за ступенем ушкоджень скоротливого апарату та мали однорідну ультраструктуру в межах певної досліджуваної локалізації, проте в правому і лівому передсердях мали певні особливості. Зокрема, КМЦ ПП і ПВ серця містили тонкі міофібрили, орієнтовані переважно паралельно довгій вісі клітини. Щільність упакування міофібрил і ступінь їх анастомозування, а також ультраструктурна будова з типовим розподілом на А- і І-диски істотно не відрізнялись від групи контролю. У міокарді ЛП і ЛВ серця після дії пренатальної ХГ навіть у зрілих щурів спостерігалась стійка дезорієнтація міофібрил у саркоплазмі КМЦ, особливо поблизу примітивних вставних дисків з лінійною конфігурацією. На поперечних зрізах тонкі міофібрили містили актинові і міозинові філаменти, що уклали правильну гексагональну конфігурацію, проте переважний об'єм саркоплазми був заповнений дрібнодисперсним неструктурованим матеріалом помірної електронної щільності (рис. 6.17).

У зрілих КМЦ ЛП і ЛВ структури гладкого ендоплазматичного ретикулуму не виявлялися у вигляді характерних скупчень поблизу Z-дисків, як це спостерігалось у контрольній групі, і були представлені поодинокими розширеними поліморфними мембранними утвореннями без певної упорядкованої локалізації в саркоплазмі. Також Z-диски сусідніх міофібрил часто не утворювали поперечних зв'язків за допомогою проміжних філаментів ані між собою, ані з бічними ділянками сарколеми. У цілому, насиченість саркоплазми КМЦ міофібрилами у ЛП і ЛВ серця після дії ХГ помітно поступалась рівню їх накопичення в клітинах відповідної локалізації у тварин контрольної групи.

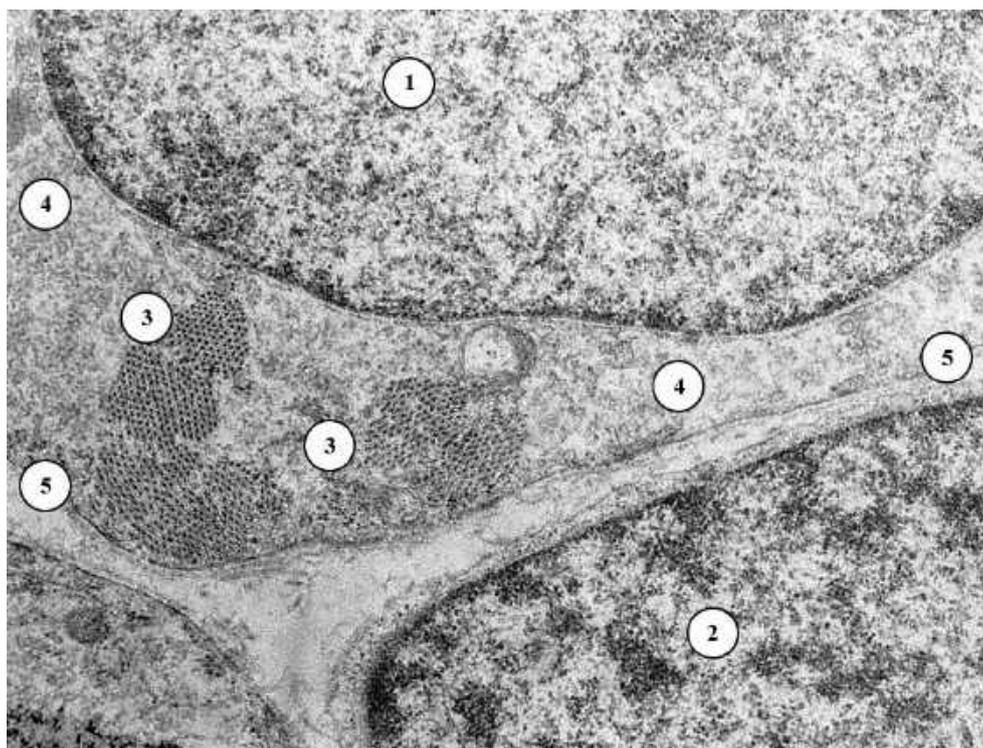


Рис. 6.17. Кардіоміоцит й ендотеліоцит у лівому передсерді серця щура на 120-ту добу постнатального онтогенезу після дії пренатальної ХГ. Ядро кардіоміоцита (1), ядро ендотеліоцита (2), гексагональна конфігурація міофібрили (3), неструктурована саркоплазма (4), бічна сарколема (5). Трансмійна електронна мікроскопія. $\times 8000$.

Морфометричне дослідження саркоплазми типових КМЦ міокарда передсердь показало, що у новонароджених щурів пренатальна ХГ не впливала на щільність упакування міофібрил у порівнянні з контрольними тваринами, проте на подальших термінах постнатального розвитку спостерігалось пригнічення темпів накопичення міофібрил (рис. 6.18). Зокрема, в КМЦ ПП через 7 діб після народження параметр після дії ХГ поступався контрольному рівню на 15,9% ($p < 0,05$), через 14 діб – на 19,8% ($p < 0,05$), через 30 діб – на 16,1% ($p < 0,05$), у зрілих тварин – на 23,7% ($p < 0,05$). При вивченні ЛП характер змін був неоднаковим на різних термінах постнатального розвитку: суттєва різниця між порівнюваними групами спостерігалась на 14-ту добу після народження (пригнічення на 16,0%; $p < 0,05$) і у зрілих щурів (пригнічення на 18,7%; $p < 0,05$).

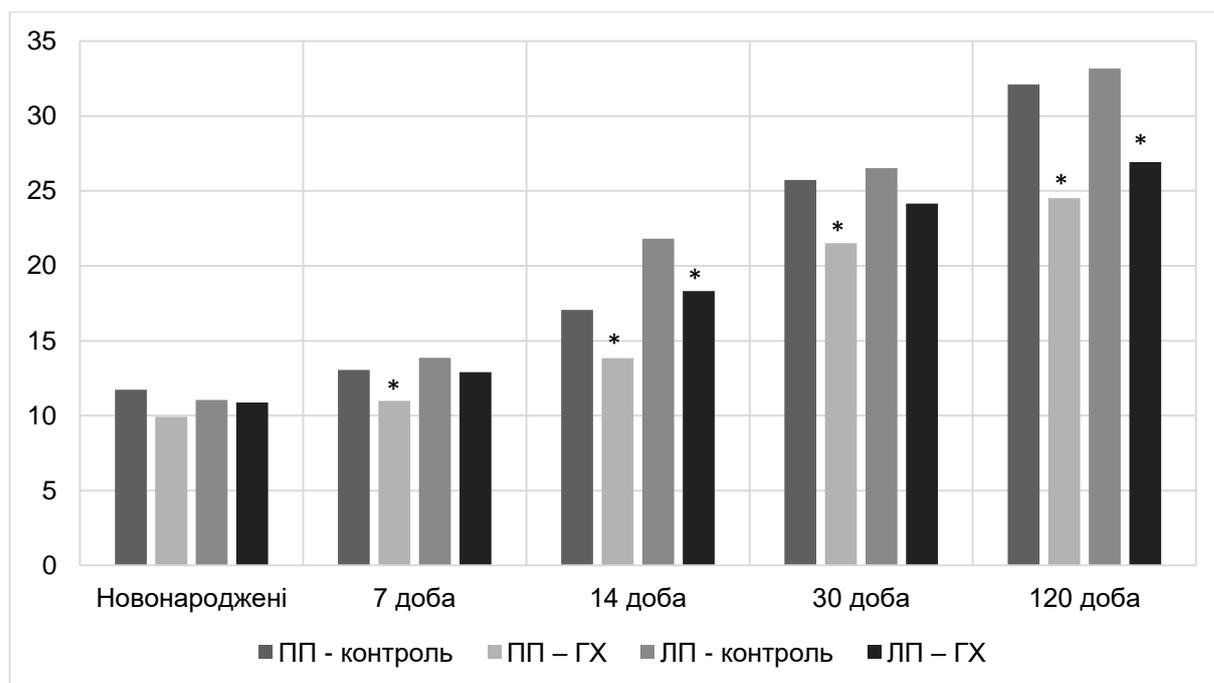


Рис. 6.18. Щільність упакування міофібрил (%) у кардіоміocyтах передсердь після впливу пренатальної ХГ. Постнатальний розвиток. Позначки (*) вказують на достовірні відмінності від контрольної групи.

Кількісна оцінка впливу пренатальної ХГ на зміни щільності упакування міофібрил у саркоплазмі КМЦ вухок серця показала схожий характер постнатальних змін, який спостерігався при вивченні клітин вільних стінок передсердь (рис. 6.19). Зокрема, у новонароджених щурів і на 7-му добу постнатального розвитку величини щільності упакування міофібрил у КМЦ обох вухок серця у порівнюваних групах статистично не розрізнялись між собою. Через 14 діб після народження величина параметра після дії ХГ у ПВ поступалась контрольному рівню на 17,6% ($p < 0,05$), в ЛВ – на 17,4% ($p < 0,05$). Через 30 діб після народження у ПВ рівень показника після дії ХГ був меншим за контроль на 15,7% ($p < 0,05$), в ЛВ – статистично не відрізнявся від контрольного значення. На 120-ту добу постнатального розвитку величина параметра в ПВ після дії ХГ поступалась контрольному рівню на 26,5% ($p < 0,05$), у ЛВ – на 16,5% ($p < 0,05$).

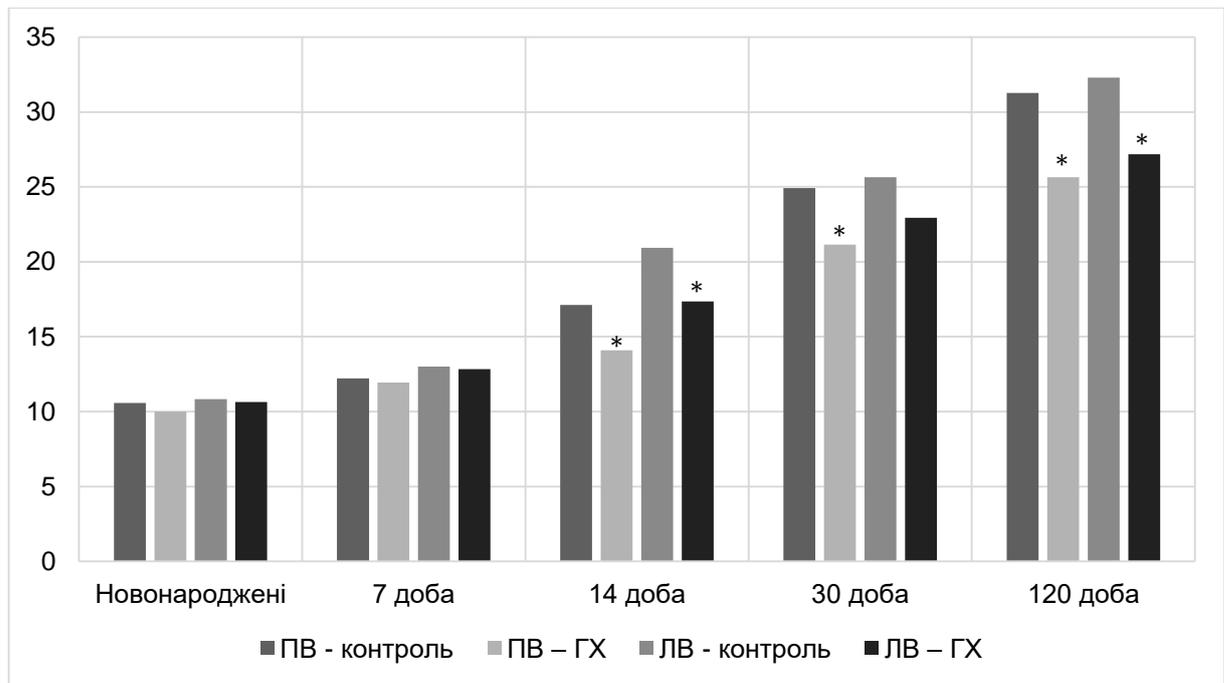


Рис. 6.19. Щільність упакування міофібрил (%) у кардіоміоцитах вушок серця після впливу пренатальної ХГ. Постнатальний розвиток. Позначки (*) вказують на достовірні відмінності від контрольної групи.

При кількісній оцінці просторового упорядкування міофібрил у саркоплазмі типових КМЦ передсердь виявився істотний вплив пренатальної ХГ у новонароджених тварин (рис. 6.20): у ПП ступінь орієнтації міофібрил після гіпоксичного ушкодження поступався контрольним значенням на 27,9% ($p < 0,05$), у ЛП – на 25,9% ($p < 0,05$). Через 7 дів і 14 дів ступінь орієнтації міофібрил після дії ХГ поступалась контрольним величинам у ПВ на 18,2% ($p < 0,05$) і 19,1% ($p < 0,05$) відповідно, в той час як у ЛВ зміни показника не мали статистично достовірної відмінності від контролю. Через 30 дів і 120 дів після народження щурів, які зазнали дії пренатальної ХГ, параметри КМЦ в обох передсердях статистично вагомо не відрізнялись від відповідних контрольних значень.

Аналогічні за напрямком і строками зміни спостерігались також при вивченні просторового упорядкування міофібрил у вушках серця (рис. 6.21).

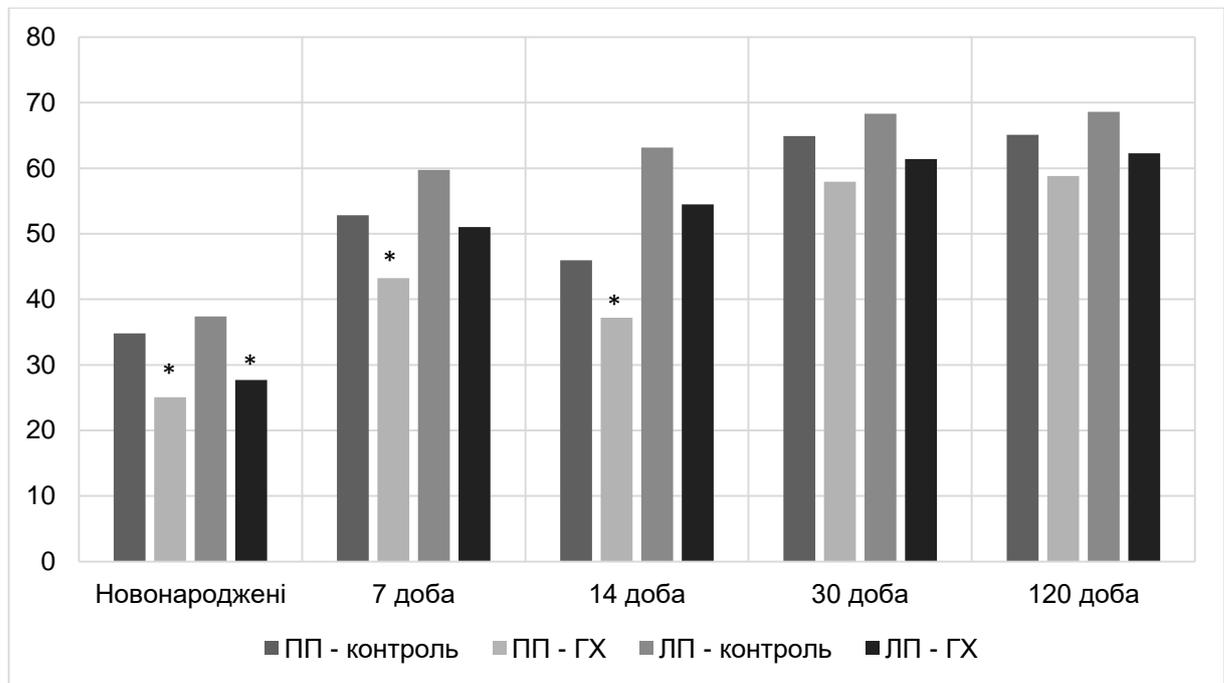


Рис. 6.20. Ступінь орієнтації міофібрил (%) у кардіоміоцитах передсердь після впливу пренатальної ХГ. Постнатальний онтогенез. Позначки (*) вказують на достовірні відмінності від контрольної групи.

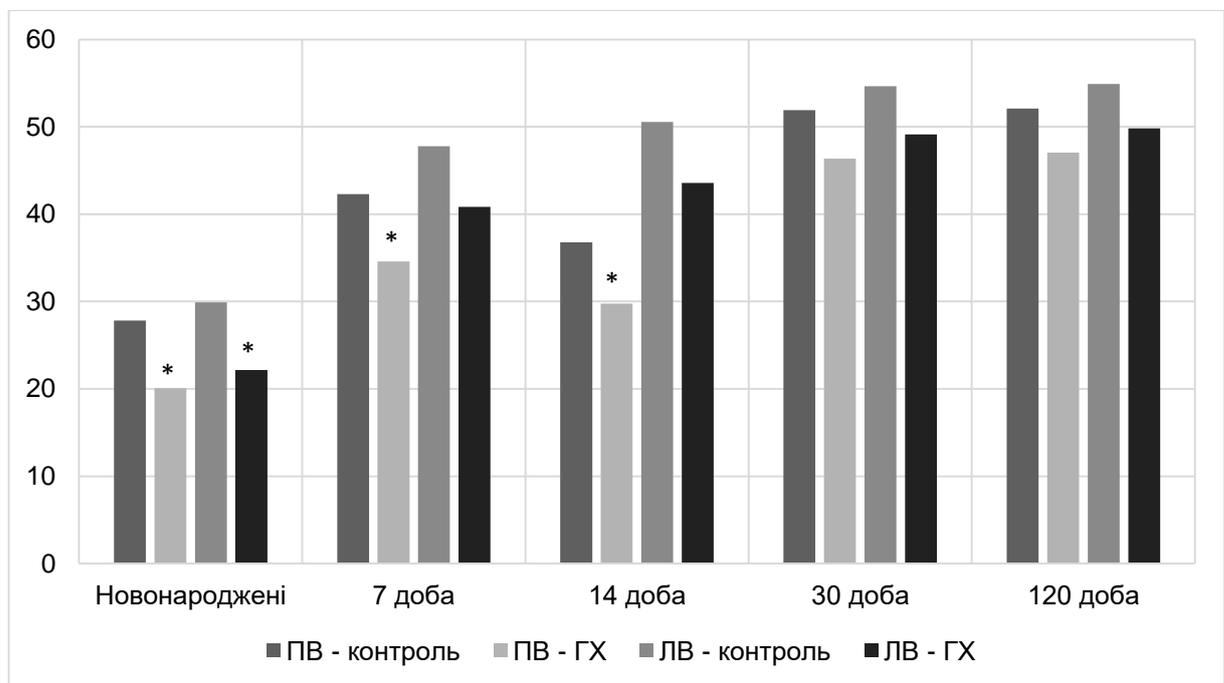


Рис. 6.21. Ступінь орієнтації міофібрил (%) у кардіоміоцитах вусок серця після впливу пренатальної ХГ. Постнатальний онтогенез. Позначки (*) вказують на достовірні відмінності від контрольної групи.

Зокрема, у ПП ступінь орієнтації міофібрил після гіпоксичного ушкодження поступався контрольним значенням на 28,1% ($p < 0,05$), у ЛП – на 26,4% ($p < 0,05$). Через 7 діб і 14 діб ступінь орієнтації міофібрил після дії ХГ поступалась контрольним величинам у ПП на 19,7% ($p < 0,05$) і 20,7% ($p < 0,05$) відповідно, в той час як у ЛВ зміни показника не мали статистично достовірної відмінності від контролю. Через 30 діб і 120 діб після народження щурів, які зазнали дії пренатальної ХГ, параметри КМЦ в обох передсердях статистично вагомо не відрізнялись від відповідних контрольних значень.

Морфометричне визначення абсолютної питомої площі поверхні міофібрил виявило суттєвий вплив пренатальної ХГ на ранню постнатальну динаміку даного параметра (рис. 6.22).

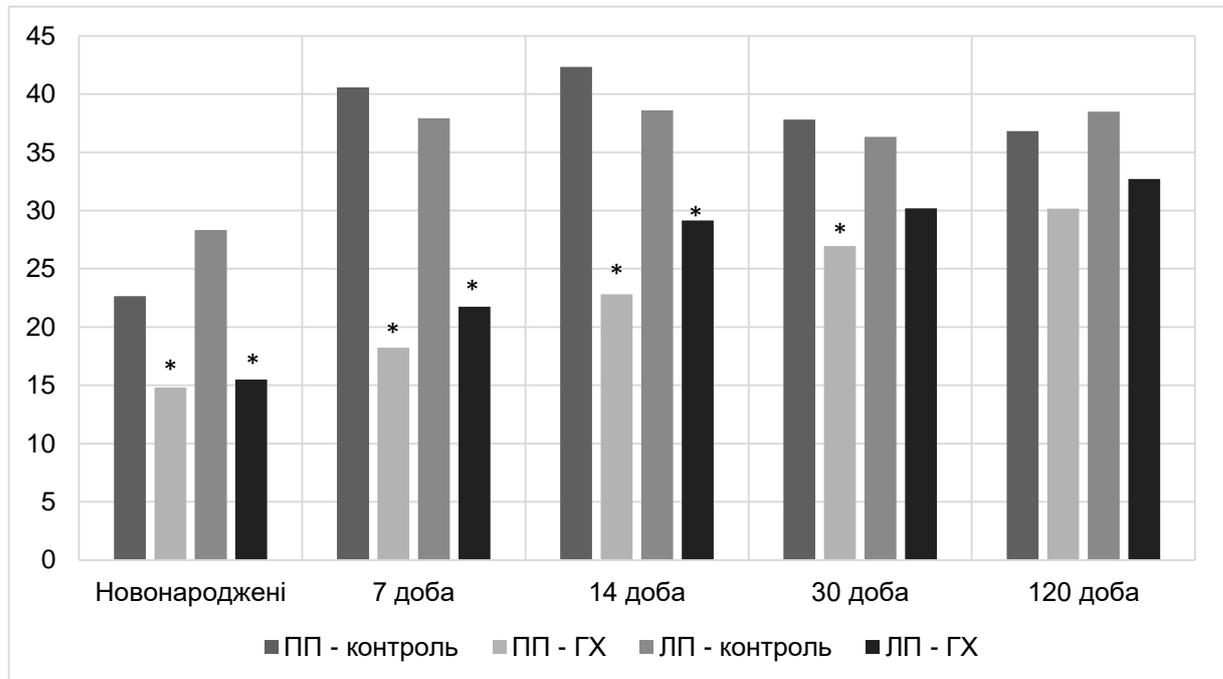


Рис. 6.22. Абсолютна питома площа поверхні міофібрил (%) у кардіоміоцитах передсердь після впливу пренатальної ХГ. Постнатальний онтогенез. Позначки (*) вказують на достовірні відмінності від контрольної групи.

У новонароджених щурів спостерігалось зменшення значень параметра внаслідок гіпоксичного впливу відносно контрольних тварин: у ПП – на 34,6% ($p < 0,05$), у ЛП – на 45,2% ($p < 0,05$). Через 7 діб після народження

досліджуваний параметр після дії ХГ у ППІ поступався контролю на 55,0% ($p < 0,05$), у ЛПІ – на 42,6% ($p < 0,05$). На 14-ту добу постнатального розвитку показник після дії ХГ у ППІ поступався контролю на 46,1% ($p < 0,05$), у ЛПІ – на 16,9% ($p < 0,05$). На 30-ту добу постнатального онтогенезу у ППІ параметр був меншим за контрольну величину на 28,7% ($p < 0,05$), в той час як у ЛПІ статистично не відрізнявся від контролю. У зрілих щурів пренатальна дія ХГ не призводила до статистично значущих змін абсолютної питомої площі поверхні міофібрил в обох передсердях у порівнянні з контрольними значеннями.

Під час дослідження типових КМЦ міокарда вушок серця виявився значний вплив пренатальної ХГ на постнатальну динаміку даного параметра, який був неоднаковим у правому і лівому вушках (рис. 6.23).

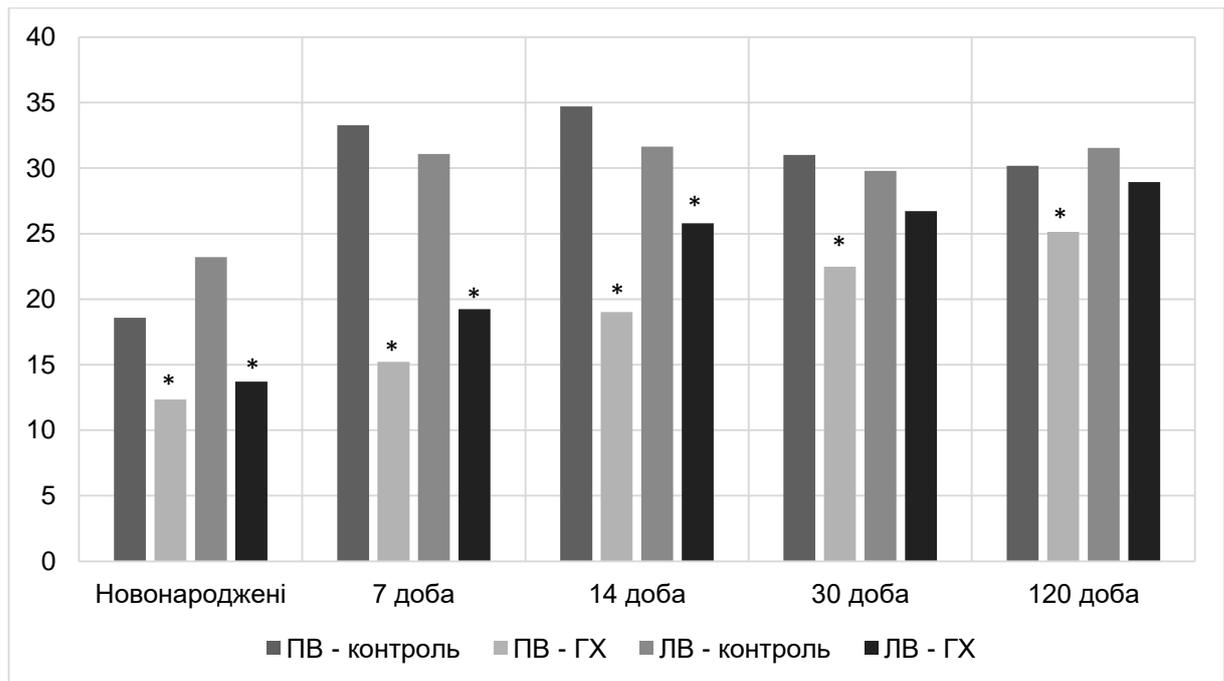


Рис. 6.23. Абсолютна питома площа поверхні міофібрил (%) у кардіоміоцитах вушок серця після впливу пренатальної ХГ. Постнатальний онтогенез. Позначки (*) вказують на достовірні відмінності від контрольної групи.

Зокрема, у новонароджених щурів спостерігалось зменшення значень параметра внаслідок гіпоксичного впливу відносно контрольних тварин: у ПВ

– на 33,5% ($p < 0,05$), у ЛВ – на 40,9% ($p < 0,05$). Через 7 діб після народження досліджуваний параметр після дії ХГ у ПВ поступався контролю на 54,2% ($p < 0,05$), у ЛВ – на 38,5% ($p < 0,05$). На 14-ту добу постнатального розвитку показник після дії ХГ у ПВ поступався контролю на 45,1% ($p < 0,05$), у ЛВ – на 18,4% ($p < 0,05$). На 30-ту добу постнатального онтогенезу у ПВ параметр був меншим за контрольну величину на 27,5% ($p < 0,05$), в той час як у ЛВ статистично не відрізнявся від контролю. У зрілих щурів у ПВ параметр був меншим за контрольну величину на 19,8% ($p < 0,05$), в той час як у ЛВ пренатальна дія ГГ не призводила до статистично значущих змін параметра у порівнянні з контрольним значенням.

ПІДСУМОК ЗА РОЗДІЛОМ 6

Упродовж першого тижня після народження щурів, що зазнали дії хронічної пренатальної гіпоксії, в міокарді всіх зон ПШ і ПЧМП відбуваються різкі ушкодження скоротливого апарату типових КМЦ за рахунок дезорганізації структури саркомерів, дисоціації міофіламентів, деформації вставних дисків, фрагментації та дезорієнтації міофібрил. У саркоплазмі КМЦ ЛШ деструкція міофібрил спостерігається в значно меншому ступені, проте в обох шлуночках відбувається пригнічення синтезу міофіламентів та їх утруднене збирання у саркомери на тлі структурних дефектів мітохондрій і саркоплазматичного ретикулу. При цьому в міокарді обох шлуночків поряд з ушкодженими клітинами виявляються типові КМЦ, які не містять суттєвих морфологічних ознак деструкції або гальмування міофібрилогенезу.

Починаючи від 14-ї доби постнатального розвитку вміст неушкоджених КМЦ у міокарді шлуночків поступово зростає, що частково або повністю компенсує пригнічення міофібрилогенезу. Значні стійкі ушкодження скоротливого апарату в міокарді зрілого потомства щурів після дії пренатальної ХГ виявляються в СЕН і ІМЗ ПШ, а також ПЧМП у вигляді зменшеної порівняно з контролем кількості та щільності міофібрил, порушення їх просторової взаємодії між собою та орієнтації в саркоплазмі,

примітивізації будови вставних дисків. В усіх досліджуваних локалізаціях міокарда передсердь пренатальна ХГ викликає рівномірне гальмування міофібрилогенезу протягом першого місяця після народження без деградації скоротливих ультраструктур саркоплазми типових КМЦ. У зрілого потомства просторова дезорієнтація міофібрил і помірний дефіцит міофібрилярної маси зберігаються в КМЦ ЛП і ЛВ серця.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА РОЗДІЛОМ:

1. Твердохліб ІВ, Кобеза ПА. Постнатальні перебудови міофібрилярного апарату типових кардіоміоцитів щурів після дії хронічної пренатальної гіпоксії. Проблеми екології та медицини. 2025;29(3):21-30.

2. Kobeza PA. Postnatal cardiogenesis of rats under normal conditions / «Тканинні реакції в нормі, експерименті та клініці» : мат-ли Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнародною участю (м. Київ, 16-17 червня 2023 року). Київ: Український науково-медичний молодіжний журнал, 2023;2(138):101.

3. Kobeza PA. Development and formation of the contractile apparatus in typical cardiomyocytes of laboratory rats under the influence of chronic hypoxia / «Теорія та практика сучасної морфології» : мат-ли Дев'ятої Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнародною участю (м. Дніпро, 6-7 листопада 2025 року). Дніпро: ДДМУ, 2025:97.

РОЗДІЛ 7

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Хоча новітні дослідження підтверджують, що вплив гіпоксії під час внутрішньоутробного розвитку призводить до дисфункції серця та порушення формування та функціонування КМЦ [71, 129, 185, 186, 224, 226], дані про субклітинну архітектуру скоротливих ультраструктур залишаються обмеженими. Вище зазначене дає підстави вважати проблему альтеративних ефектів гіпоксії актуальною і такою, що потребує продовження наукових пошуків із застосуванням ультраструктурного аналізу в проведенні експериментального і морфологічно обґрунтованого дослідження.

Висока інтенсивність гострого гіпоксичного ушкодження викликає каскад реакцій у міокарді, що призводять до широкого спектра морфологічних, молекулярно-біологічних, функціональних перебудов КМЦ [211]. У нашому дослідженні проведений аналіз впливу гострої пренатальної гіпоксії на ультраструктуру скоротливого апарату типових КМЦ у різних локалізаціях ембріонального міокарда щурів. Підтверджено, що пряма альтерація КМЦ з боку ГГ призводить не лише до деструкції наявних внутрішньоклітинних скоротливих структур, але й впливає на подальший онтогенетичний розвиток міофібрил і інших пов'язаних зі скороченням елементів. Очевидно, що порядок цих пренатальних перебудов визначається двома протилежними процесами: гіпоксичним ушкодженням скоротливого апарату і його онтогенетичним удосконаленням під час розвитку серця.

За нашими даними, ГГ тяжкого ступеня з одноразовим застосуванням на 13-ту добу пренатального розвитку щурів упродовж наступних двох діб ембріогенезу викликає фрагментацію, лізис і просторову дезорієнтацію примітивних міофібрил, ушкоджує ультраструктуру телофрагм і вставних дисків та блокує залучення новоутворених міофіламентів до складу саркомерів у саркоплазмі типових КМЦ. Дослідження динаміки показників щільності упакування, абсолютної питомої площі поверхні міофібрил у

міокарді виявило суттєву залежність механізмів формування саркомерів у саркоплазмі КМЦ від впливу ГГ.

Ці результати можуть бути інтерпретовані з огляду на сучасні дані наукової літератури про загальні механізми міофібрилогенезу. Зокрема, взаємодії основних білків, відповідальних за утворення та функціонування тонких та товстих ниток, описані в роботах [87, 175, 203, 204, 205]. Як зазначають автори, одним із найперших етапів кардіоміогенезу є збирання скоротливих білків в організовані структури, здатні до скорочення. Цей процес вимагає полімеризації та збірки кількох різних білків у різні типи ниток, які взаємодіють одна з одною та утворюють саркомери серцевих міоцитів.

Електронно-мікроскопічні спостереження J.C. Sparrow [225] свідчать, що Z-диски формуються як невеликі асоційовані з мембраною агрегати – Z-тілця, які дозрівають у Z-диски. Кореляційні імуофлуоресцентні та електронномікроскопічні зображення автора показують, що основний білок Z-тілець є α -актинін. Збірки Z-диска КМЦ вказує на те, що α -актинін, який спочатку рівномірно розподілений, об'єднується в випадково утворені кластери. Потім ці кластери вирівнювання в ділянці майбутніх Z-дисків і врешті-решт зливаються в них.

Автор наголошує, що тонкі нитки м'язів додатково містять небулін, важливий білок, який регулює довжину тонких ниток. А також білок тітин, який утворює пружний каркас, що приєднує Z-диск до товстих ниток. Таким чином є два допоміжних білка, які необхідні для нормального функціонування скоротливого апарату – тітин та небулін [225].

Так, наприклад, [130] значну роль у процесі міофібрилогенезу надають саме білку тітину. За їх даними, тітин – це гігантський білок, що тягнеться між Z- і M-лініями саркомера. В A-диску тітин пов'язаний з товстою ниткою міозину. Було багато припущень авторами, що тітин може служити шаблоном для формування товстої нитки завдяки здатності повторювати структуру його доменів A-диску [130]. Відповідно, тітин, за даними багатьох дослідників, може бути шаблоном, який визначає довжину та структурну

періодичність товстої нитки. Сітка тітину, розташована на поверхні товстої нитки, може відігравати роль у контролі довжини цієї нитки, регулюючи структурну динаміку молекул міозину та встановлюючи механічне обмеження на довжину нитки [103].

J. Trinick [242] у своїй публікації окрім тітину виділяє також білок небулін. Він вважає, що ці обидва білки, ймовірно, беруть участь у визначенні та стабілізації високопорядкованої структури м'язів. І, ймовірно, діючи як «білкові шаблони», щоб точно регулювати складання міозинових і актинових ниток [242].

За даними досліджень K. Wang [252], небулін являє собою набір нерозтягнутих ниток, прикріплених одним кінцем до лінії Z. Також він наголошує, що нитки небуліну розташовані паралельно, а не послідовно, з нитками тітину. Таким чином, саркомер м'яза може мати два типи неактоміозинових ниток: набір небулінових ниток, пов'язаних із диском I, і набір тітинових ниток, пов'язаних із диском A. За його даними, ця саркомерна модель підвищує ймовірність того, що небулін і тітин можуть діяти як організуючі матриці та фактори, що визначають довжину для актину та міозину відповідно [252].

Проведений у нашій роботі ультраструктурний аналіз показав, що альтеративний вплив ГГ включає деструкцію більшості мітохондрій і реалізується рівномірно в усіх зонах міокарда шлуночків і передсердь до 16-ї доби ембріогенезу. У термін від 17-ї до 20-ї доби пренатального розвитку здійснюється активне накопичення тонких і, меншою мірою, товстих міофіламентів, проте ефективність саркомерогенезу значно поступається контрольному рівню. Пригнічення формування і потовщення міофібрил після дії ГГ асоційовано з утворенням спрощеної або дефектної структури вставних дисків.

Як і багато авторів, J.W. Sanger [203, 204, 205] у своїх статтях наголошував, що міофібрили збираються за допомогою триетапної моделі: від преміофібрили до новоутворених міофібрил і зрілих міофібрил. Ця триетапна

послідовність була спочатку заснована на дослідженнях живих і фіксованих культивованих клітин серцевого м'яза. На первинних м'язових клітинах птахів і лініях клітин трансгенної скелетної миші автор показав що преміофібрильна модель також характерна для міофібрилогенезу м'язів. За його даними, преміофібрили характеризуються мінісаркомерами, обмеженими Z-тільцями, що складаються з м'язової ізоформи альфа-актиніну. Актинові нитки з'єднані з цими Z-тільцями та міні-A-смугами, що складаються з нем'язових ниток міозину II. Новоутворені міофібрили формуються, коли преміофібрили вирівнюються та модифікуються при наявності титину та м'язових ниток міозину II. Зрілі міофібрили утворюються, коли нем'язовий міозин II елімінується з міофібрил і багаті на альфа-актинін Z-тільця зливаються. При цьому відстань між ними збільшується від 0,5 мікрона в преміофібрилах до 2-2,5 мікрона на зрілих міофібрилах.

За даними [196], преміофібрильна модель характеризується тим, що у ній нем'язовий міозин IIВ, титин і зейгматин відіграють ключові ролі в міофібрилогенезі. Ця модель припускає, що пре- та новоутворені міофібрили складаються з мінісаркомерів, які збільшуються в довжину, ймовірно, за рахунок одночасного подовження актинових ниток, втрати нем'язових ниток міозину II, злиття щільних тілець або Z-тілець з утворенням широких Z-смуг, а також захоплення та вирівнювання м'язових ниток міозину II для формування зрілих міофібрил.

За даними досліджень [80], утворення міофібрили включає точне впорядкування кількох субодиниць у ділянки саркомерів. В своїй статті вони наголошують, що завдання дослідження м'язів є окреслення послідовності етапів, що відбуваються в клітині під час збірки товстих і тонких ниток і Z-смуг для формування саркомерів і міофібрил. Їх дослідження відбувалися на основі фарбування антитілами курячих КМЦ, фіксованих у різний час після розмноження в культурі. За результатами їх досліджень були виявлені, так звані преміофібрили, які характеризуються смугастими візерунками багатих на α -актинін Z-тілець і нем'язового міозину IIВ. Ці структури, за словами

авторів, утворюються на периферії КМЦ. Під час переходу від преміофібрил до міофібрил в статті вказується, що відбувається обмін нем'язових філаментів міозину ІВ на м'язові філаменти міозину ІІ та зростання, та злиття Z-тілець у Z-смуги. Автори наголошують, що Z-тілець спочатку з'являються як дискретні агрегати α -актиніну вздовж преміофібрил. Коли міофібрили збільшуються в ширину, Z-смуги, складаються з латерально вирівняних Z-тілець і, нарешті, безперервних смуг α -актиніну. Друга модель міофібрилогенезу, яку автори відзначають у даній статті, припускає, що перші фібрили, які утворюються на периферії КМЦ, є тимчасовими каркасами, уздовж яких збираються міофібрили. Нарешті, існує третя гіпотеза, згідно з якою просторово розділені комплекси ниток актину та Z-смуг, дисків I-Z-I та груп товстих ниток міозину збираються незалежно одна від одної та з'єднуються нитками титину, а потім вставляються на кінці повністю сформованих міофібрил [80].

У нашому дослідженні на 20-ту добу пренатального онтогенезу ступінь гальмування розвитку скоротливого апарату типових КМЦ внаслідок дії пренатальної ГГ більш виразний у ЛШ, ніж у ПШ, і в межах стінки обох шлуночків зменшується в напрямку: СЕП – ІМЗ – СЕН. У міокарді передсердь уповільнення онтогенетичного зростання міофібрилярної маси та обмеження просторового упорядкування міофібрил виражені меншою мірою у порівнянні зі шлуночками, проте зберігаються до кінця пренатального розвитку, зменшуючись у послідовності: ПВ – ПП – ЛП – ЛВ.

Значну увагу дослідників привернули питання щодо гіпоксичного впливу на процеси клітинної проліферації та загибелі КМЦ у пренатальному або постнатальному серці [59, 128], проте основний напрямок сучасних робіт пов'язаний із аналізом скоротливих білків, синтетичної активності КМЦ за умов гіпоксії та їх значенню в компенсації порушень [209]. За нашими даними, в моделі ГГ після фрагментації та лізису примітивних міофібрил відбувалось блокування процесу залучення новоутворених міофіламентів до складу саркомерів, хоча при цьому у саркоплазмі актинових і міозинових філаментів

накопичувалось досить багато. Крім того, локалізація рибосом на бічних поверхнях міофібрил або на їх торцевих ділянках свідчила про потенційну здатність скоротливих структур до зростання. На наш погляд, гостре гіпоксичне ушкодження не здатне до прямого блокування синтезу скоротливих елементів, проте стримує процеси збирання саркомерів та росту міофібрил під час онтогенетичного розвитку, можливо, за рахунок пошкодження енергетичного профілю КМЦ.

З урахуванням сучасних наукових даних про гетерогенність мітохондрій, їх реакції на гіпоксію та роль у розвитку КМЦ [6, 7], можна припустити прямий зв'язок між характером ушкоджень мітохондрій і ступенем гальмування міофібрилогенезу.

У використаній нами експериментальній моделі ГГ цей зв'язок спостерігався не лише під час масованої внутрішньоклітинної альтерації КМЦ, але й упродовж всього пренатального розвитку. Заслуговує на увагу той факт, що безпосередній деструктивний вплив ГГ реалізується рівномірно в усіх зонах міокарда шлуночків і передсердь, але в пізньому пренатальному онтогенезі гальмування розвитку скоротливого апарату в ушкоджених КМЦ залежить від їх локалізації. Зокрема, в нашому експерименті найбільші обмеження спостерігались в ІМЗ і СЕП ЛШ, в той час як СЕП ПШ зазнавала меншого негативного впливу. Ця обставина може пояснюватись меншим навантаженням на міокард ПШ до моменту народження відповідно до загальних гемодинамічних змін легеневого кровообігу [108, 186].

У зв'язку з цим інтерес представляють результати експериментів, які демонструють альтеративний вплив гіпоксії на міофібрилярний апарат КМЦ. Зокрема, на ранній фетальній стадії КМЦ активно діляться і мають неповністю сформовані саркомери, після народження відбувається їх дозрівання та диференціювання [59]. Пролонгована гіпоксія пошкоджує міофібрили, знижуючи силу скорочення серця [251]. Це є прямим цитотоксичним впливом, що супроводжується дерегуляцією білків, які впливають на цілісність міофібрил. Дослідження показують, що гіпоксія викликає дезорганізацію

міофібрил, вакуолізацію саркоплазми та дегенеративні зміни мітохондрій, порушуючи цілісність системи скорочення [8]. Реоксигенація після гіпоксії може викликати апоптоз у дорослих КМЦ [128], в той час як вплив гіпоксії на проліферацію КМЦ залежить від стадії онтогенетичного розвитку [231].

За нашими даними, після народження щурів, які зазнали дії гострої гіпоксії на 13-ту добу ембріогенезу, в усіх зонах міокарда ПШ і ПЧМП відбувається блокування саркомерогенезу в типових КМЦ, а також деструкція міофібрил, вставних дисків і мітохондрій упродовж двох тижнів постнатального розвитку. У ЛШ у цей період деструктивні зміни скоротливого апарату не виявляються, проте в типових КМЦ ступінь зрілості саркомерів, щільність упакування міофібрил і ступінь їх орієнтації значно поступаються контрольному рівню. Починаючи від 30-ї доби після народження в обох шлуночках відсутні ознаки фрагментації міофібрил, проте в усіх зонах ПШ і ПЧМП спостерігається значне гальмування міофібрилогенезу, яке зберігається в міокарді зрілого потомства. У всіх зонах ЛШ у цей період відбувається інтенсивне накопичення міофібрил, відновлення їх структури і просторової організації до нормального рівня.

Для інтерпретації цих результатів представляють інтерес сучасні уявлення про те, що ультраструктура міофібрилярного апарату, незважаючи на його складну організацію та важливість, виявляється вкрай чутливою до недостатнього надходження кисню. У дослідженні [251] було чітко продемонстровано, що пролонгована гіпоксія (зокрема, 24 години впливу) в живих зрізах міокарда щурів спричиняє значне пошкодження міофібрил. Це пошкодження безпосередньо призводить до істотного зниження абсолютної сили скорочення та уповільнення кінетики сили, що прямо вказує на порушення функціональності скоротливого апарату. Автори підкреслюють, що гіпоксія індукує суттєві первинні зміни в серцевій тканині, які є незалежними від перфузії чи імунних відповідей, що свідчить про прямий цитотоксичний вплив на скоротливі елементи КМЦ. Більш того, протеомний аналіз у цьому ж дослідженні виявив дерегуляцію білків, залучених у

метаболічні процеси, гіпоксичну відповідь та нейтралізацію активних форм кисню, що може опосередковано впливати на цілісність та функцію міофібрил.

Більш детальну картину ультраструктурних змін міофібрилярного апарату при гіпоксії надає дослідження [211]. Гістологічне дослідження кардіальних міофібрил щурів, які перебували в умовах гіпоксії, виявило виражену дезорганізацію м'язових волокон та вакуолізацію саркоплазми. За допомогою ультраструктурного аналізу КМЦ були виявлені такі дегенеративні дефекти, як витончення міофібрил. Крім того, автори спостерігали дегенеративні зміни мітохондрій, які також впливали на зони клітинних контактів, що забезпечують механічне та електричне сполучення між КМЦ, такі як fascia adherens, десмосоми та щілинні з'єднання. На думку авторів, це переконливо демонструє, що гіпоксія має значний вплив на архітектуру міокарда та прямий деструктивний ефект на будову міофібрил та саркомерного апарату. Важливо зазначити, що у тому ж дослідженні [211] було виявлено, що переривчаста короткочасна реоксигенація значно зменшує ці індуковані гіпоксією кардіальні зміни, вказуючи на потенційний механізм захисту міофібрилярних структур.

Проведений у нашій роботі ультраструктурний аналіз показав, що в міокарді передсердь помірні ушкодження вставних дисків і мітохондрій, пригнічення саркомерогенезу та обмеження просторового упорядкування міофібрил внаслідок пренатальної дії ГГ зберігаються до 14-ї доби постнатального розвитку. У зрілого потомства типові КМЦ ПП і ПВ серця містять варіативні за будовою незрілі міофібрили.

У контексті реперфузійного ушкодження, дослідження [128] показало, що реоксигенація (18 годин реоксигенації після 6 годин гіпоксії) у дорослих КМЦ супроводжувалася ультраструктурними знахідками, характерними для апоптозу. Це включало заокруглення клітин та появу мембранних випинань, які були заповнені маргінальними мітохондріями. Хоча основний фокус цього дослідження був на механізмах запрограмованої клітинної смерті, спричиняючи апоптоз, такі морфологічні зміни свідчать про глибоке

порушення цілісності клітинних структур, що неминуче впливає на енергетичний стан клітини і, як наслідок, на цілісність та функціонування міофібрилярного апарату. Автори також зазначають, що при пролонгованій гіпоксії (24 години) переважає неапоптотична загибель клітин, а при реоксигенації – апоптоз, пов'язаний з мітохондріальним шляхом. Це свідчить про різну динаміку ушкодження клітини та її компонентів, включаючи, ймовірно, міофібрили, залежно від тривалості гіпоксії та наявності реоксигенації.

Варто також відзначити, що вплив гіпоксії на проліферацію КМЦ, згідно з [231], залежить від їхньої стадії розвитку. Хоча це дослідження не зосереджується безпосередньо на ультраструктурних змінах міофібрил, воно вказує на те, що розвиток специфічного саркомерного компонента тропоніну Т може частково пояснювати механізм цих ефектів. Це опосередковано підкреслює, що зрілість і складність саркомерних структур можуть впливати на реакцію КМЦ на гіпоксію, що потенційно впливає на їхню здатність підтримувати або відновлювати міофібрилярний апарат.

Крім того, у дослідженні [74] було вивчено механізми захисту КМЦ від гіпоксично-реоксигенаційного ушкодження за допомогою діазоксиду. Хоча прямі зміни міофібрилярного апарату не були основним предметом дослідження, автори аналізували ультраструктурну морфологію КМЦ після гіпоксично-реоксигенаційного ушкодження та пост-кондиціонування діазоксидом. Це вказує на те, що зміни в загальній ультраструктурі клітини, що спостерігаються під впливом стресу, є важливою частиною дослідження КМЦ, навіть якщо фокус на міофібрилах є непрямим. Активація шляху NIF-1/HRE, що індукує міокардіальний захист, як описано [74], може опосередковано впливати на стан міофібрилярного апарату шляхом регуляції клітинної відповіді на стрес.

За результатами нашого електронномікроскопічного дослідження, хронічна пренатальна гіпоксія середнього ступеня у термін до 16-ї доби ембріогенезу призводить до помірного пригнічення саркомерогенезу та

дезорієнтації міофібрил на тлі кристалізації і набряку мітохондрій типових КМЦ переважно в СЕН обох шлуночків і міжшлуночкової перегородці. Починаючи від 17-ї доби пренатального онтогенезу дія ХГ супроводжується різким накопиченням деструктивних змін скоротливого апарату – фрагментацією новоутворених міофібрил, дисоціацією саркомерів, розщепленням телофрагм і вставних дисків. Наприкінці пренатального онтогенезу найвиразніша руйнівна дія ХГ і її гільмівний ефект щодо розвитку скоротливого апарату спостерігаються в ІМЗ і СЕП обох шлуночків.

Слід враховувати, що утворення міофібрил в ембріональних м'язових клітинах було досліджено різними засобами. Біохімічні дані показали, що існує координований синтез актину, міозину, тропоміозину та альфа-актиніну під час міофібрилогенезу. Імуноцитохімічні та електронно-мікроскопічні дані показують, що товсті (18 нм в діаметрі), тонкі (6 нм діаметром) і нитки титину (діаметром 3 нм) утворюються одночасно в цитоплазмі, а потім організовуються в саркомери [65].

Важливо зауважити, що ультраструктурна організація скоротливого апарату КМЦ є результатом складних і надзвичайно тривалих процесів розвитку, що починаються ще на ранніх етапах пренатального онтогенезу і які тривають після народження. Гіпоксичне ушкодження має прямий і виражений негативний вплив на цей апарат, призводячи до дезорганізації, витончення міофібрил та порушення цілісності допоміжних сполучних структур, що, в свою чергу, порушує механічну функцію серця. Різноманітні дослідження демонструють, що ці зміни відбуваються на ультраструктурному рівні та залежать від тривалості і характеристики самого впливу фактору гіпоксії, що прямим чином пов'язано також зі стадіями розвитку скоротливих КМЦ.

У міокарді передсердь ХГ не призводить до руйнування міофібрил і суттєво не впливає на онтогенетичну динаміку їх накопичення до 17-ї доби ембріогенезу. Упродовж подальшого пренатального розвитку відбувається істотне пригнічення саркомерогенезу та обмеження упорядкування міофібрил у саркоплазмі типових КМЦ передсердь, що супроводжується формуванням

дефектних вставних дисків і просторовою дезінтеграцією міофібрил з мітохондріями.

Згідно з оглядом [59], на ранній фетальній стадії КМЦ активно діляться, демонструючи гіперпластичний ріст і характеризуються наявністю неповністю сформованих саркомерів. На цьому етапі також спостерігається дисперсія органел у цитоплазмі, що відображає незрілий стан клітини.

У перші дні неонатального життя серце ще зберігає значну здатність до відновлення після ушкоджень. Однак, як підкреслюють [59], після переходу до гіпертрофічного росту – процесу, при якому КМЦ збільшуються в розмірах без поділу – ця регенеративна здатність значно знижується. Саме на цьому етапі саркомери, відповідальні за генерацію сили, набувають своїх зрілих структурних і функціональних характеристик. Автори [59] також досліджують структурні та функціональні зміни зростаючого КМЦ, зосереджуючись на саркомері, що відповідає за генерацію сили, від раннього фетального періоду до дорослого стану, а також під час патологічної відповіді на різні форми захворювань або травм міокарда. Таким чином, ультраструктурна організація скоротливого апарату, що включає формування міофібрил та їхніх функціональних одиниць – саркомерів, є безперервним і адаптивним процесом, що триває після народження.

На нашу думку, перебудова міофібрилярного апарату КМЦ за умов пренатальної ХГ відбувається через декілька взаємопов'язаних механізмів. Пряме ушкодження міофібрил внаслідок нестачі кисню призводить до їх деградації та дезорганізації [113]. Хронічна гіпоксія спричиняє зміни в білковому складі, викликаючи дерегуляцію білків, відповідальних за формування та підтримку цілісності міофібрилярного апарату. Дисфункція мітохондрій порушує енергетичне забезпечення клітин, що негативно впливає на процеси синтезу та просторової організації скоротливих білків, викликаючи ускладнення через систематичне накопичення ефектів негативного впливу хронічної кисневої недостатності, яка призводить до порушень розвитку та формування міокарда на ультраструктурному рівні. Отримані нами результати

щодо ультраструктурних змін мітохондрій узгоджуються з сучасними уявленнями про те, що динаміка пригнічення саркомерогенезу та загального ушкодження міофібрилярного апарату щільно пов'язана з деструкцією мітохондріального апарату.

У нашому дослідженні показано, що хронічна пренатальна гіпоксія викликає стійкі субклітинні зміни скоротливого апарату, які зберігаються в різних ділянках серця протягом постнатального онтогенезу. З'ясувалось, що при гіпоксії міофібрили КМЦ не руйнуються повністю, а їхній розвиток пригнічується і виражається в зниженій щільності, зміненій орієнтації й порушеній саркомерній організації навіть на пізніх етапах, що суттєво доповнює знання про адаптацію серця до нестачі кисню на субклітинному рівні [70].

У ході дослідження виявлено регіональну специфічність цих змін: ПШ і ПЧМП демонструють найглибші та тривалі дефекти архітекtonіки, тоді як міофібрилярна структура ЛШ майже повністю компенсується до 120-ї доби після народження. Цей висновок раніше часто лише гіпотетично припускався [104], але не мав чіткого морфометричного підтвердження.

Крім структурних змін міофібрил, наше дослідження виявило тривалу перебудову мітохондрій зі зміною кількісного співвідношення їх певних форм та описаними раніше характерними перетвореннями [233, 237]. Це підтверджує концепцію ремоделювання мітохондрій під впливом гіпоксії та підтримує гіпотезу про активацію адаптаційних процесів, таких як мітофагія, для компенсації ушкоджень [48, 237]. Варто зауважити, що клітини, які пережили гіпоксію, мають змінену реакцію на окислювальний стрес порівняно з контролем [224, 233]. Це підтверджує уявлення про те, що гіпоксія програмує метаболізм КМЦ на молекулярному рівні [104].

Результати нашого дослідження деталізують відомості про те, що пренатальна хронічна гіпоксія викликає гетерогенність змін у різних відділах серця та ділянках серцевої стінки. Раніше у роботах [6, 7] було показано, що динаміка змін мітохондріального апарату залежить від зони міокарда, з більш

суттєвим пригніченням щільності упакування мітохондрій у ПШ (до -42,1%) в ІМЗ на 20-ту добу після народження щурів порівняно з ЛШ (до -33,7%). Наші результати відображають цей градієнт, показуючи, що зміни мітохондрій корелюють з характером деструкції міофібрил і їх пригніченим розвитком у СЕП і ІМЗ ПШ, зберігаючись до 120-ї доби постнатального онтогенезу.

Також у нашій роботі спостерігались постгіпоксичні зміни міофібрил і мітохондрій у саркоплазмі типових КМЦ різних ділянок передсердного міокарда. Показано, що просторова дезорієнтація міофібрил і помірний дефіцит міофібрилярної маси зберігаються в КМЦ лівого передсердя і лівого вушка серця після пренатальної дії хронічної гіпоксії навіть у зрілого потомства. На наш погляд, стабілізація таких змін може пояснюватися залученням білкових шляхів, пов'язаних із гіпоксією та енергетичним гомеостазом, зокрема з активацією HIF-залежних сигнальних каскадів та білків, які регулюють динаміку мітохондрій [47, 74]. Цей механізм може бути ключовим для розуміння компенсаторної відповіді серця на тривалий дефіцит кисню.

Отже, отримані в нашій роботі результати підтверджують та деталізують загальну модель саркомерогенезу [72, 115, 171, 214], зокрема з точки зору провідних ультраструктурних перебудов органел, які найбільшою мірою чутливі до альтеративної дії гіпоксії під час пренатального розвитку щурів і морфологічно виявляються на ультраструктурному рівні в постнатальному періоді розвитку. Отримані в нашому дослідженні дані про характер дезорганізації міофібрил після внутрішньоутробного впливу гіпоксії узгоджуються з сучасними уявленнями про альтеративну дію даного чинника на структуру та функцію КМЦ [6, 16, 18, 28, 29, 34, 74, 121, 172, 189, 254], а проведений ультраструктурний аналіз змін суттєво уточнює характер патологічних перебудов скоротливого апарату міокарда за умов гіпоксичної дії під час його формування на різних етапах онтогенезу.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення актуального наукового завдання щодо визначення ультраструктурних змін скоротливого апарату типових кардіоміоцитів у різних локалізаціях міокарда щурів внаслідок дії гострої та хронічної пренатальної гіпоксії.

1. Гостра гіпоксія тяжкого ступеня з одноразовим застосуванням на 13-ту добу пренатального розвитку щурів упродовж наступних двох діб ембріогенезу викликає фрагментацію, лізис і просторову дезорієнтацію примітивних міофібрил, ушкоджує ультраструктуру телофрагм і вставних дисків та блокує залучення новоутворених міофіламентів до складу саркомерів у саркоплазмі типових КМЦ. Альтеративний вплив ГГ включає деструкцію більшості мітохондрій і реалізується рівномірно в усіх зонах міокарда шлуночків і передсердь до 16-ї доби ембріогенезу. У термін від 17-ї до 20-ї доби пренатального розвитку здійснюється активне накопичення тонких і, меншою мірою, товстих міофіламентів, проте ефективність саркомерогенезу значно поступається контрольному рівню. Пригнічення формування і потовщення міофібрил після дії ГГ асоційовано з утворенням спрощеної або дефектної структури вставних дисків. На 20-ту добу пренатального онтогенезу ступінь гальмування розвитку скоротливого апарату типових КМЦ більш виразний у ЛШ, ніж у ПШ, і в межах стінки обох шлуночків зменшується в напрямку: СЕП – ІМЗ – СЕН. У міокарді передсердь уповільнення онтогенетичного зростання міофібрилярної маси та обмеження просторового упорядкування міофібрил виражені меншою мірою у порівнянні зі шлуночками, проте зберігаються до кінця пренатального розвитку, зменшуючись у послідовності: ПВ – ПП – ЛП – ЛВ.

2. Після народження щурів, які зазнали дії гострої гіпоксії на 13-ту добу ембріогенезу, в усіх зонах міокарда ПШ і ПЧМП відбувається блокування саркомерогенезу в типових КМЦ, а також деструкція міофібрил, вставних

дисків і мітохондрій упродовж двох тижнів постнатального розвитку. У ЛШ у цей період деструктивні зміни скоротливого апарату не виявляються, проте в типових КМЦ ступінь зрілості саркомерів, щільність упакування міофібрил і ступінь їх орієнтації значно поступаються контрольному рівню. Починаючи від 30-ї доби після народження в обох шлуночках відсутні ознаки фрагментації міофібрил, проте в усіх зонах ПШ і ПЧМП спостерігається значне гальмування міофібрилогенезу, яке зберігається в міокарді зрілого потомства. У всіх зонах ЛШ у цей період відбувається інтенсивне накопичення міофібрил, відновлення їх структури і просторової організації до нормального рівня. У міокарді передсердь помірні ушкодження вставних дисків і мітохондрій, пригнічення саркомерогенезу та обмеження просторового упорядкування міофібрил внаслідок пренатальної дії гострої гіпоксії зберігаються до 14-ї доби постнатального розвитку. У зрілого потомства типові КМЦ ПШ і ПВ серця містять варіативні за будовою незрілі міофібрили.

3. Хронічна пренатальна гіпоксія середнього ступеня у термін до 16-ї доби ембріогенезу призводить до помірного пригнічення саркомерогенезу та дезорієнтації міофібрил на тлі кристалізації і набряку мітохондрій типових КМЦ переважно в СЕН обох шлуночків і міжшлуночкової перегородці. Починаючи від 17-ї доби пренатального онтогенезу дія ХГ супроводжується різким накопиченням деструктивних змін скоротливого апарату – фрагментацією новоутворених міофібрил, дисоціацією саркомерів, розщепленням телофрагм і вставних дисків. Наприкінці пренатального онтогенезу найвиразніша руйнівна дія ХГ і її гільмівний ефект щодо розвитку скоротливого апарату спостерігаються в ІМЗ і СЕП обох шлуночків. У міокарді передсердь ХГ не призводить до руйнування міофібрил і суттєво не впливає на онтогенетичну динаміку їх накопичення до 17-ї доби ембріогенезу. Упродовж подальшого пренатального розвитку відбувається істотне пригнічення саркомерогенезу та обмеження упорядкування міофібрил у саркоплазмі типових КМЦ передсердь, що супроводжується формуванням дефектних вставних дисків і просторовою дезінтеграцією міофібрил з

мітохондріями.

4. Упродовж першого тижня після народження щурів, що зазнали дії хронічної пренатальної гіпоксії, в міокарді всіх зон ПШ і ПЧМП відбуваються різкі ушкодження скоротливого апарату типових КМЦ за рахунок дезорганізації структури саркомерів, дисоціації міофіламентів, деформації вставних дисків, фрагментації та дезорієнтації міофібрил. У саркоплазмі КМЦ ЛШ деструкція міофібрил спостерігається в значно меншому ступені, проте в обох шлуночках відбувається пригнічення синтезу міофіламентів та їх утруднене збирання у саркомери на тлі структурних дефектів мітохондрій і саркоплазматичного ретикулуму. При цьому в міокарді обох шлуночків поряд з ушкодженими клітинами виявляються типові КМЦ, які не містять суттєвих морфологічних ознак деструкції або гальмування міофібрилогенезу. Починаючи від 14-ї доби постнатального розвитку вміст неушкоджених КМЦ у міокарді шлуночків поступово зростає, що частково або повністю компенсує пригнічення міофібрилогенезу. Значні стійкі ушкодження скоротливого апарату в міокарді зрілого потомства щурів після дії пренатальної ХГ виявляються в СЕН і ІМЗ ПШ, а також ПЧМП у вигляді зменшеної порівняно з контролем кількості та щільності міофібрил, порушення їх просторової взаємодії між собою та орієнтації в саркоплазмі, примітивізації будови вставних дисків. В усіх досліджуваних локалізаціях міокарда передсердь пренатальна ХГ викликає рівномірне гальмування міофібрилогенезу протягом першого місяця після народження без деградації скоротливих ультраструктур саркоплазми типових КМЦ. У зрілого потомства просторова дезорієнтація міофібрил і помірний дефіцит міофібрилярної маси зберігаються в КМЦ ЛП і ЛВ серця.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Бумейстер ВІ, Дудок ОВ. Утворення та розвиток ламелярної гістоархітектури шлуночкового міокарда курячих зародків. Морфологія. 2024;1(18):26–31.

2. Дука ТІ, Чорна ВІ. Вплив гемічної гіпоксії на динаміку концентрацій ГФКБ у структурах мозку та сироватці крові щурів. Вісник Дніпропетровського університету. Біологія, екологія. 2016;24(1):143–150.

3. Європейська конвенція про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей [офіційний переклад]. Страсбург, 18 березня 1986 р. URL: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/994_137#Text.

4. Загоруйко ГЄ, Марциновський ВП, Касянчук ВМ, Філатова ВЛ, Панасюк ВЮ. Морфометрія міофібрил і скоротливого апарату у період постнатального дозрівання кардіоміоцитів. Вісник проблем біології і медицини. 2022;(1):86-92.

5. Загоруйко ГЄ, Марциновський ВП, Цвентух ЛВ, Когут ОІ. Зміни ультраструктури міокарда лівого шлуночка в онтогенезі щурів Вістар. Природнича освіта та наука. 2023;1:44-50.

6. Іванченко МВ, Твердохліб ІВ. Формування мітохондріального апарату скоротливих кардіоміоцитів в нормі та за умов гіпоксичного ушкодження кардіогенезу. Морфологія. 2013;7(1):5-20.

7. Іванченко МВ. Вплив внутрішньоутробної гіпоксії на формування мітохондріального апарату кардіоміоцитів шлуночків щурів протягом першого тижня постнатального онтогенезу. Світ медицини та біології. 2014;1(43):122-126.

8. Іванченко МВ. Ультраструктурні перебудови мітохондрій у складі скоротливих кардіоміоцитів шлуночків щурів за умов хронічної пренатальної гіпоксії в експерименті. Морфологія. 2013;7(3):43-48.

9. Кобеза ПА, Твердохліб ІВ. Механізми міофібрилогенезу та

формування саркомерів у кардіоміоцитах. Морфологія. 2025;19(2):88–96.

10. Кобеза ПА, Хачкевич-Лешняк К, Твердохліб ІВ. Динаміка постнатальних змін скоротливого апарату кардіоміоцитів щурів після внутрішньоутробної дії гострої гіпоксії. Морфологія. 2025;19(3):98–105.

11. Кобеза ПА. Морфологія елементів скоротливого апарату міокарда: питання сьогодення та перспективи дослідження. Морфологія. 2021;15(2):68–76.

12. Кожем'якін ЮМ, Хромов ОС, Філоненко МА, та ін. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними. Київ: Авіценна; 2002. 156 с.

13. Маслак ГС, Онисько РМ, Челпанова ІВ. Взаємозв'язок між саркомерогенезом і розвитком тканинної організації міокарда в ембріональному кардіогенезі курки. Морфологія. 2024;18(1):62–69.

14. Нефьодова ОО, Абдул-Огли ЛВ, Земляний ОА, Стрижак ОВ, Євсевичева ВТ. Експериментальне визначення впливу сукцинатів міді та цинку на кардіотоксичність важких металів в ембріогенезі щура. Перспективи та інновації науки (Серія «Педагогіка», Серія «Психологія», Серія «Медицина»). 2025;(51):2995-3005.

15. Патрева ЛС. Біоетика. Методичні рекомендації. Навчальне видання. Миколаїв: Миколаївський національний аграрний університет; 2021. 125 с.

16. Петрук НС. Вплив хронічної пренатальної гіпоксії на спеціалізований контактний апарат шлуночків серця щурів в онтогенезі. Патологія. 2014;2(31):30-33.

17. Петрук НС. Ультраструктурна характеристика механізму формування та розвитку вставного диска в робочому міокарді шлуночків щурів на етапах постнатального онтогенезу. Морфологія. 2013;7(3):94-100.

18. Петрук НС. Ультраструктурний аналіз будови та розподілу адгерентних міжклітинних контактів у шлуночковому міокарді щурів на етапах постнатального онтогенезу після дії хронічної пренатальної гіпоксії. Патологія. 2013;3(29):78-82.

19. Покотило ВЯ, Матешук-Вацеба ЛР, Шніцар П, Козлов СВ, Покотило ПБ. Скануюча електронна мікроскопія серця білих щурів. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2017;16(1):30-33.

20. Пославська ОВ. Визначення лінійних розмірів і площ окремих морфологічних об'єктів на мікрофотографіях за допомогою програми ImageJ. Морфологія. 2016;10(3):377-381.

21. Резніков ОГ, Соловйов АІ, Добреля НВ, Стефанов ОВ. Біоетична експертиза доклінічних та інших наукових досліджень, що виконуються на тваринах (методичні рекомендації). Вісник фармакології та фармації. 2007;(7):47–61.

22. Резніков ОГ. Загальні етичні принципи експериментів на тваринах. Ендокринологія. 2003;8(1):142–145.

23. Соболев ЛВ, Попадинець ОГ. Морфофункціональні особливості ендокарда шлуночків, магістральних артерій у нормі та при дії різноманітних факторів. Галицький лікарський вісник. 2019;26(2):48-55.

24. Твердохліб ІВ, Кобеза ПА. Постнатальні перебудови міофібрилярного апарату типових кардіоміоцитів щурів після дії хронічної пренатальної гіпоксії. Проблеми екології та медицини. 2025;29(3):21-30.

25. Челпанова ІВ. Гістоензимологічний аналіз розвитку метаболічного гетерогенітету міокарда в онтогенезі щурів. Морфологія. 2025;19(2):59-65.

26. Шаторна ВФ, Ломига ЛЛ. Вплив сполук кадмію на стан серцево-судинної системи (літературний огляд). Вісник проблем біології і медицини. 2022;1(164):84-88.

27. Шаторна ВФ, Ломига ЛЛ. Морфологічні зміни будови серця вагітних самиць щурів при хронічному введенні хлориду кадмію ізольовано та у поєднанні з сукцинатами міді або цинку. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2025;2(90):180-185.

28. Шевченко КМ. Кількісна оцінка морфологічних змін передсердного міокарда щурів за умов впливу гіпоксії протягом пренатального онтогенезу. Вісник проблем біології і медицини. 2015;1(122):318-323.

29. Шевченко КМ. Ультраструктурні і тканинні перебудови міокарда передсердь щурів за умов впливу гострої та хронічної пренатальної гіпоксії. Морфологія. 2015;9(3):99–110.

30. Шевчук ММ. Ультраструктурні особливості будови серця білого щура в нормі. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2022;4:177-181.

31. Agrawal S, Singh B, Gupta VK, Bhattacharya A. Effect of Carbon Monoxide (CO) on Heart. J Clin Diagn Res. 2015;9(7):CE01-CE03.

32. Ahmad R, Khan A, Haque R, et al. Sodium nitrite ameliorates isoproterenol-induced cardiac remodeling and myocardial ischemia-reperfusion injury in rats. J Biochem Mol Toxicol. 2018;32(6):e22163.

33. Akar FG, Wu RC, Juang GJ, Tian Y, Burysek M, Disilvestre D, et al. Molecular mechanisms underlying K⁺ current downregulation in canine tachycardia-induced heart failure. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2005;288(6):2887–96.

34. Akinbiyi EO, Nwosu EC. Hypoxia and its effects on the developing heart. Curr Opin Pediatr. 2021;33(5):628-634.

35. Alsulami K, Marston S. Small Molecules acting on Myofilaments as Treatments for Heart and Skeletal Muscle Diseases. Int J Mol Sci. 2020;21(24):9599.

36. Altunkaynak ME, Altunkaynak BZ, Unal D, Yildirim S, Can I, Unal B. Stereological and histological analysis of the developing rat heart. Anat Histol Embryol. 2011;40(6):402-10.

37. Anderson RH, Brown NA, Mohun TJ. Insights regarding the normal and abnormal formation of the atrial and ventricular septal structures. Clin Anat. 2016;29(3):290-304.

38. Anderson RH, Spicer DE, Brown NA, Mohun TJ. The development of septation in the four-chambered heart. Anat Rec (Hoboken). 2014 Aug;297(8):1414-29.

39. Anderson RH, Spicer DE, Mohun TJ, Hikspoors JPJM, Lamers WH.

Remodeling of the Embryonic Interventricular Communication in Regard to the Description and Classification of Ventricular Septal Defects. *Anat Rec (Hoboken)*. 2019;302(1):19-31.

40. Anderson RH. Management of the left ventricular outflow tract in the setting of deficient atrioventricular septation. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2022;61(3):553-554.

41. Anemia and Congenital Heart Disease: A Narrative Review. *Front Pediatr*. 2020;8:3.

42. Annabi MR, Kerndt CC, Makaryus AN. Embryology, Atrioventricular Septum. 2023 May 1. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan–.

43. Arrieta A, Chapski DJ, Reese A, Kimball TH, Song K, Rosa-Garrido M, Vondriska TM. Circadian control of histone turnover during cardiac development and growth. *J Biol Chem*. 2024;300(7):107434.

44. Attenhofer Jost CH, Connolly HM, Dearani JA, et al. Ebstein's anomaly. *Circulation*. 2007;115(2):277-285.

45. Avellaneda J, Rodier C, Daian F, Brouilly N, Rival T, Luis NM, Schnorrer F. Myofibril and mitochondria morphogenesis are coordinated by a mechanical feedback mechanism in muscle. *Nat Commun*. 2021;12(1):2091.

46. Azhar M, Ware SM. Genetic and Developmental Basis of Cardiovascular Malformations. *Clin Perinatol*. 2016;43(1):39-53.

47. Baba H, Zi M, Ashton N, Galli GLJ. Effects of a postnatal high-salt diet on cardiac function in offspring from hypoxic pregnancies. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2025 Aug 21;380(1933):20240184.

48. Bakeeva L, Vays V, Vangeli I, Eldarov C, Holtze S, Hildebrandt T, et al. Delayed Onset of Age-Dependent Changes in Ultrastructure of Myocardial Mitochondria as One of the Neotenic Features in Naked Mole Rats (*Heterocephalus glaber*). *Int J Mol Sci*. 2019;20(3):566.

49. Bancroft JD, Gamble M. *Theory and Practice of Histological Techniques*. 6th ed. Churchill Livingstone; 2008.

50. Banerjee I, Fuseler JW, Price RL, Borg TK, Baudino TA. Determination of cell types and numbers during cardiac development in the neonatal and adult rat and mouse. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007;293(3):H1883-91
51. Barefield DY, Alvarez-Arce A, Araujo KN. Mechanisms of Sarcomere Protein Mutation-Induced Cardiomyopathies. *Curr Cardiol Rep*. 2023;25(6):473-84.
52. Barik R. The three-dimensional fossa ovalis. *Indian Heart J*. 2016;68(2):211-2.
53. Becker S, Wang X, Smith C, Zangwill S. Effect of anemia on atrial septal defect formation in mice. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2005;73(8):578-583.
54. Bendayan M, Paransky E. Low Voltage Transmission Electron Microscopy in Cell Biology. *Prog Histochem Cytochem*. 2015;50(1-2):1-10.
55. Bennett PM. From myofibril to membrane; the transitional junction at the intercalated disc. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2012;17(3):1035-50.
56. Bernanke DH, Velkey JM. Development of the coronary blood supply: changing concepts and current ideas. *Anat Rec*. 2002;269(4):198-208.
57. Birkedal R, Laasmaa M, Branovets J, Vendelin M. Ontogeny of cardiomyocytes: ultrastructure optimization to meet the demand for tight communication in excitation-contraction coupling and energy transfer. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2022;377(1864):20210321.
58. Bischoff J. Endothelial-to-Mesenchymal Transition. *Circ Res*. 2019;124(8):1163-1165.
59. Bishop SP, Zhang J, Ye L. Cardiomyocyte Proliferation from Fetal- to Adult- and from Normal- to Hypertrophy and Failing Hearts. *Biology*. 2022;11(6):880.
60. Bodenreider O, Hayamizu TF, Ringwald M, De Coronado S, Zhang S. Of mice and men: aligning mouse and human anatomies. *AMIA Annu Symp Proc*. 2005;2005:61-5.
61. Borisov AB, Kontrogianni-Konstantopoulos A, Bloch RJ, Westfall MV, Russell MW. Dynamics of obscurin localization during differentiation and

remodeling of cardiac myocytes: obscurin as an integrator of myofibrillar structure. *J Histochem Cytochem.* 2004;52(9):1117-27.

62. Borisov AB, Martynova MG, Russell MW. Early incorporation of obscurin into nascent sarcomeres: implication for myofibril assembly during cardiac myogenesis. *Histochem Cell Biol.* 2008;129(4):463-78.

63. Bousquet T. *Comparative Anatomy of the Mouse and the Rat: A Color Atlas and Text.* *Can Vet J.* 2019;60(3):267.

64. Boyle AJ, Madotto F, Laffey JG, Bellani G, Pham T, Pesenti A, et al. Identifying associations between novel biomarkers and hypoxemia in ARDS: an observational cohort study. *Ann Intensive Care.* 2020;10(1):25.

65. Brette F, Orchard C. T-Tubule Function in Mammalian Cardiac Myocytes. *Circulation Research.* 2003;92:1182–1192.

66. Brown LD, Rozance PJ, Thorn SR, et al. Intrauterine growth restriction and developmental programming of the metabolic syndrome: a critical appraisal. *Microcirculation.* 2014;21(4):325-341.

67. Brüel A, Nyengaard JR. Design-based stereological estimation of the total number of cardiac myocytes in histological sections. *Basic Res Cardiol.* 2005;100(4):311-9.

68. Cai Z, Zhong H, Bosch-Marce M, et al. Complete loss of ischaemic preconditioning-induced cardioprotection in mice with partial deficiency of HIF-1 alpha. *Cardiovasc Res.* 2008;77(3):463-470.

69. Caporizzo MA, Prosser BL. The microtubule cytoskeleton in cardiac mechanics and heart failure. *Nat Rev Cardiol.* 2022;19(6):364-378.

70. Chai N, Zheng H, Zhang H, Li L, Yu X, Wang L, et al. Spermidine Alleviates Intrauterine Hypoxia-Induced Offspring Newborn Myocardial Mitochondrial Damage in Rats by Inhibiting Oxidative Stress and Regulating Mitochondrial Quality Control. *Iran J Pharm Res.* 2023 Mar 1;21(1):e133776.

71. Chatterjee P, Holody CD, Kirschenman R, Graton ME, Spaans F, Phillips TJ, et al. Sex-Specific Effects of Prenatal Hypoxia and a Placental Antioxidant Treatment on Cardiac Mitochondrial Function in the Young Adult Offspring. *Int J*

Mol Sci. 2023;24(17):13624.

72. Chen J, Mashouri P, Fontyn S, Valvano M, Elliott-Mohamed S, Noonan AM, Brown SHM, Power GA. The influence of training-induced sarcomerogenesis on the history dependence of force. *J Exp Biol.* 2020;223(Pt 15):jeb218776.

73. Chen R, Wang H, Zeng L, He J, Liu X, Ji X, Yao P, Gu S. Perinatal hypoxia-mediated neurodevelopment abnormalities in congenital heart disease mouse model. *Mol Med.* 2025;31(1):109.

74. Chen XY, Wang JQ, Cheng SJ, Wang Y, Deng MY, Yu T, et al. Diazoxide Post-conditioning Activates the HIF-1/HRE Pathway to Induce Myocardial Protection in Hypoxic/Reoxygenated Cardiomyocytes. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:711465.

75. Chen Y, Liu Y, Duan C, et al. HIF-1 α regulates glycolysis and angiogenesis in rats with myocardial hypoxia. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2022;79(2):123-130.

76. Chlopcíková S, Psotová J, Miketová P. Neonatal rat cardiomyocytes--a model for the study of morphological, biochemical and electrophysiological characteristics of the heart. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2001;145(2):49-55.

77. Cohn R, Thakar K, Lowe A, Ladha FA, Pettinato AM, Romano R, Meredith E, Chen YS, Atamanuk K, Huey BD, Hinson JT. A Contraction Stress Model of Hypertrophic Cardiomyopathy due to Sarcomere Mutations. *Stem Cell Reports.* 2019;12(1):71-83.

78. Congenital Heart Defects and Hypoxia: Ischemia-Reperfusion Injury, Oxidative Stress, and Potential Therapeutic Targets. *Front Physiol.* 2018;9:643.

79. Cooper TK, Meyerholz DK, Beck AP, Delaney MA, Piersigilli A, Southard TL, Brayton CF. Research-Relevant Conditions and Pathology of Laboratory Mice, Rats, Gerbils, Guinea Pigs, Hamsters, Naked Mole Rats, and Rabbits. *ILAR J.* 2021;62(1-2):77-132.

80. Dabiri GA, Turnacioglu KK, Sanger JM, Sanger JW. Myofibrillogenesis visualized in living embryonic cardiomyocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A.*

1997;94(17):9493–8.

81. Daskalopoulos EP, Janssens S, Stahl A, et al. Hypoxia and heart development: an update. *Front Cell Dev Biol.* 2019;7:78.

82. Davidson SM, Padró T, Bollini S, Vilahur G, Duncker DJ, Evans PC, Guzik T, Hofer IE, Waltenberger J, Wojta J, Weber C. Progress in cardiac research: from rebooting cardiac regeneration to a complete cell atlas of the heart. *Cardiovasc Res.* 2021;117(10):2161-2174.

83. de Souza Leite F, Rassier DE. Sarcomere Length Nonuniformity and Force Regulation in Myofibrils and Sarcomeres. *Biophys J.* 2020;119(12):2372-7.

84. Diab K, Ramadan R, Farag H. Anemia and Congenital Heart Disease: A Narrative Review. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2021;8(6):72.

85. Dorniak P, Bialas A, OchodnickaMackovicova K, et al. Myocardial substrate metabolism in the ischemic heart. *Disease models & mechanisms.* 2018;11(6):dmm034272.

86. Douglas CM, Bird JE, Kopinke D, Esser KA. An optimized approach to study nanoscale sarcomere structure utilizing super-resolution microscopy with nanobodies. *PLoS One.* 2024;19(4):e0300348.

87. Du A, Sanger JM, Sanger JW. Cardiac myofibrillogenesis inside intact embryonic hearts. *Dev Biol.* 2008;318(2):236–46.

88. Dunwoodie SL. Hypoxia and congenital heart disease. *Front Pediatr.* 2017;5:184.

89. Dwyer KD, Snyder CA, Coulombe KKL. Cardiomyocytes in Hypoxia: Cellular Responses and Implications for Cell-Based Cardiac Regenerative Therapies. *Bioengineering (Basel).* 2025;12(2):154.

90. Ehler E, Gautel M. The sarcomere and sarcomerogenesis. *Adv Exp Med Biol.* 2008;642:1-14.

91. El-Battrawy I, Lang S, Zhou X, et al. Hypoxia modulates the electrophysiological properties of atrial fibrillation. *Front Physiol.* 2018;9:1049.

92. Elmore S. Apoptosis: a review of programmed cell death. *Toxicol Pathol.* 2007;35(4):495-516.

93. Feng Q, Qi L, Huang J, Dong Z, Yu F, Zhang J, Zhan J, Zhang H, Wang W, Zhou Y, Yang Z, Zhou Y, Kong W, Fu Y. Cardiovascular *Mettl3* Deficiency Causes Congenital Cardiac Defects and Postnatal Lethality in Mice. *Int J Biol Sci.* 2025;21(6):2430-2445.
94. Ferreira JC, Boer PA, Figueiredo MJ, et al. Cardiovascular function in the Wistar rat. *J Pharmacol Toxicol Methods.* 2010;61(3):276-285.
95. Foglia MJ, Poss KD. Building and re-building the heart by cardiomyocyte proliferation. *Development.* 2016;143(5):729-40.
96. Frangogiannis NG. Cardiac fibrosis. *Cardiovasc Res.* 2021;117(6):1450-1488.
97. Frangogiannis NG. Fibroblasts and the extracellular matrix in right ventricular disease. *Cardiovasc Res.* 2017;113(12):1453-1464.
98. Friesen RM, Schaubel DE. Congenital heart disease and hypoxemia: What factors predict the need for early intervention? *J Pediatr.* 2019;206:36-41.
99. Gadhinglajkar, S. V., Sreedhar, R., Sathe, P. S., et al. (2013). Fetal echocardiography in intrauterine growth restriction. *Annals of Pediatric Cardiology,* 6(1), 34-38.
100. George RM, Firulli AB. Hand Factors in Cardiac Development. *Anat Rec (Hoboken).* 2019;302(1):101-107.
101. Gibson CM. Hypoxia, ischemia, and the heart. *Circulation.* 2002;106(23):2960-2962.
102. Giussani DA, Davidge ST. Developmental programming of cardiovascular disease by prenatal hypoxia. *J Dev Orig Health Dis.* 2013;4(5):328-337.
103. Granzier HL, Labeit S. The giant muscle protein titin is an adjustable molecular spring. *Exerc Sport Sci Rev.* 2006;34:50–53.
104. Gunata M, Parlakpinar H. Experimental heart failure models in small animals. *Heart Fail Rev.* 2023;28(2):533–554.
105. Hanafy MA, El-Nagggar MM, El-Karmouty KM, Abdelghaffar SK, Gomaa W, Abdel-Salam RM. Cardiac electrophysiological effects of sildenafil in a

canine model of hypoxia-induced pulmonary hypertension. *Life Sci.* 2018;201:16-22.

106. Hanft LM, McDonald KS. Length dependence of force generation exhibit similarities between rat cardiac myocytes and skeletal muscle fibres. *J Physiol.* 2010;588(Pt 15):2891-903.

107. Hargreaves IP, Mantle D. Hypoxia. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. Available from: [_https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482156/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482156/)

108. Harki O, Boete Q, Pépin JL, Arnaud C, Belaidi E, Faury G, et al. Intermittent hypoxia-related alterations in vascular structure and function: a systematic review and meta-analysis of rodent data. *Eur Respir J.* 2022;59(3):2100866.

109. Harper AR, Goel A, Grace C, Thomson KL, Petersen SE, Xu X, Waring A, Ormondroyd E, Kramer CM, Ho CY, Neubauer S; HCMR Investigators; Tadros R, Ware JS, Bezzina CR, Farrall M, Watkins H. Common genetic variants and modifiable risk factors underpin hypertrophic cardiomyopathy susceptibility and expressivity. *Nat Genet.* 2021;53(2):135-142.

110. Hassoun HT, Mekontso Dessap A. Hypoxemia in congenital heart disease. *Ann Transl Med.* 2021;9(5):442.

111. Hassoun R, Budde H, Mügge A, Hamdani N. Cardiomyocyte Dysfunction in Inherited Cardiomyopathies. *Int J Mol Sci.* 2021;22(20):11154.

112. Hayat MA. Principles and techniques of electron microscopy: Biological applications. 4th ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2000. 543 p.

113. Hentschke VS, Capalunga L, Rossato DD, Perini JL, Alves JP, Quagliotto E, et al. Functional capacity in a rat model of heart failure: impact of myocardial infarct size. *Exp Physiol.* 2017;102(11):1448–58.

114. Herzog W. What Can We Learn from Single Sarcomere and Myofibril Preparations? *Front Physiol.* 2022;13:837611.

115. Hinks A, Hawke TJ, Franchi MV, Power GA. The importance of serial sarcomere addition for muscle function and the impact of aging. *J Appl Physiol.*

2023;135(2):375-393.

116. Horsthuis T, Christoffels VM, Anderson RH, Moorman AF. Can recent insights into cardiac development improve our understanding of congenitally malformed hearts? *Clin Anat.* 2009;22(1):4-20.

117. Huang J, Xu L, Huang Q, Luo J, Liu P, Chen S, Yuan X, Lu Y, Wang P, Zhou S. Changes in short-chain acyl-coA dehydrogenase during rat cardiac development and stress. *J Cell Mol Med.* 2015;19(7):1672-88.

118. Hula N, Liu R, Spaans F, Pasha M, Quon A, Kirschenman R, Cooke CM, Davidge ST. The Long-Term Effects of Prenatal Hypoxia on Coronary Artery Function of the Male and Female Offspring. *Biomedicines.* 2022;10(12):3019.

119. Hypoxia and Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(12):1757-1766.

120. Itani N, Salinas CE, Villena M, Skeffington KL, Beck C, Villamor E, Blanco CE, Giussani DA. The highs and lows of programmed cardiovascular disease by developmental hypoxia: studies in the chicken embryo. *J Physiol.* 2018;596(15):2991-3006.

121. Ivanchenko MV. Quantitative ultrastructural characteristics of the mitochondria network of ventricular muscle cells during prenatal ontogeny under the chronic hypoxia. *Pathologia.* 2013;3(29):66–70.

122. Javadov S, Kozlov AV, Camara AKS. Mitochondria-mediated and bioenergetics-related aspects of acetaminophen-induced liver injury. *Mol Pharm.* 2015;12(6):1791-1799.

123. Jensen B, Moorman AFM. Evolutionary Aspects of Chamber Formation and Septation. *Adv Exp Med Biol.* 2024;1441:227-238.

124. Jiang H, Zhang X, Huang X, et al. Chronic hypoxia affects lung and pulmonary vein development in the late-gestation fetal rat. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2012;302(3):L276-L286.

125. Junqueira LC, Carneiro J. *Basic Histology: Text and Atlas.* 11th ed. McGraw Hill Medical; 2005.

126. Kamgoué A, Ohayon J, Usson Y, Riou L, Tracqui P. Quantification of

cardiomyocyte contraction based on image correlation analysis. *Cytometry A*. 2009;75(4):298-308.

127. Kammerer T, Faihs V, Hulde N, Stangl M, Brettner F, Rehm M, et al. Hypoxic-inflammatory responses under acute hypoxia: In Vitro experiments and prospective observational expedition trial. *Int J Mol Sci*. 2020;21(3):1034.

128. Kang PM, Haunstetter A, Aoki H, Usheva A, Izumo S. Morphological and molecular characterization of adult cardiomyocyte apoptosis during hypoxia and reoxygenation. *Circ Res*. 2000;87(2):118–25.

129. Katz MG, Fargnoli AS, Gubara SM, Chepurko E, Bridges CR, Hajjar RJ. Surgical and physiological challenges in the development of left and right heart failure in rat models. *Heart Fail Rev*. 2019;24(5):759–777.

130. Kellermayer M, Sziklai D, Papp Z, Decker B, Lakatos E, Mártonfalvi Z. Topology of interaction between titin and myosin thick filaments. *J Struct Biol*. 2018;203(1):46–53.

131. Kim JY, Seo S, Kim J, et al. Hypoxia induces pro-fibrogenic activity through TGF β 1/Smad3 pathway in human renal fibroblasts. *Biomed Pharmacother*. 2020;130:110597.

132. Klausner SC, Schwartz AB. The aging heart. *Clin Geriatr Med*. 1985;1(1):119-41.

133. Knoblaugh SE, Hohl TM, La Perle KMD. Pathology Principles and Practices for Analysis of Animal Models. *ILAR J*. 2018;59(1):40-50.

134. Knutson AK, Williams AL, Boisvert WA, Shoheit RV. HIF in the heart: development, metabolism, ischemia, and atherosclerosis. *J Clin Invest*. 2021;131(17):e137557.

135. Kobeza PA, Cherkas OA, Marchenko DG, Khripkov IS. Morphological characteristics of the myocardial contractile apparatus in rats under the influence of hypoxia (literature review and research perspectives). *Morphologia*. 2023;17(3):7–16.

136. Kobeza PA, Tverdokhlib IV. Features of myofibrillogenesis in typical rat cardiomyocytes in a model of acute intrauterine hypoxia. *Reports of Morphology*.

2025;31(2):74–82.

137. Kobeza PA, Tverdokhlib IV. Histogenetic and morphofunctional aspects of muscle tissue classification / «Теорія та практика сучасної морфології» : мат-ли Дев'ятої Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнародною участю (м. Дніпро, 6-7 листопада 2025 року). Дніпро: ДДМУ, 2025:100.

138. Kobeza PA. Development and formation of the contractile apparatus in typical cardiomyocytes of laboratory rats under the influence of chronic hypoxia / «Теорія та практика сучасної морфології» : мат-ли Дев'ятої Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнародною участю (м. Дніпро, 6-7 листопада 2025 року). Дніпро: ДДМУ, 2025:97.

139. Kobeza PA. Hypoxia in cardiogenesis of rats. *Morphologia*. 2023;17(1):63–76.

140. Kobeza PA. Morphometry. general method for histology, cytology and embryology. overview and prospects of integration into the educational process / «Теорія та практика сучасної морфології» : мат-ли Восьмої Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнародною участю (м. Дніпро, 6-8 листопада 2024 року). Дніпро: ДДМУ, 2024:98–99.

141. Kobeza PA. Morphometry. General method for histology, cytology and embryology. Overview and prospects of integration into the educational process. *Morphologia*. 2024;18(4):126–32.

142. Kobeza PA. Myofibrillogenesis: formation of the contractile apparatus of muscle cells (Literature review. Issues of integration between research disciplines). *Morphologia*. 2025;19(1):90–100.

143. Kobeza PA. Postnatal cardiogenesis of rats under normal conditions / «Тканинні реакції в нормі, експерименті та клініці» : мат-ли Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнародною участю (м. Київ, 16-17 червня 2023 року). Київ: Український науково-медичний молодіжний журнал, 2023;2(138):101.

144. Kobeza PA. Sarcomere. The structural unit of the myofibrillar complex of typical cardiomyocytes. Isometric aspects of sarcomere organization. *Morphologia*. 2024;18(1):83–8.

145. Kobeza PA. The contractile apparatus of cardiomyocytes laboratory rats in experimental model of oxygen deficiency during the hypoxia / «Теорія та практика сучасної морфології» : мат-ли Сьомої Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнародною участю (м. Дніпро, 1-3 листопада 2023 року). Дніпро: ДДМУ, 2023;48-49.

146. Kobeza PA. The morphology of the elements of the myocardial contractile apparatus question and research prospects / «Теорія та практика сучасної морфології» : мат-ли П'ятої Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнародною участю (м. Дніпро, 20-22 жовтня 2021 року). Дніпро: ДДМУ, 2021:171.

147. Kobirumaki-Shimozawa F, Oyama K, Nakanishi T, Ishiwata S, Fukuda N. Asynchronous movement of sarcomeres in myocardium under living conditions: role of titin. *Front Physiol.* 2024;15:1426545.

148. Kohn DF, Clifford CB. *Biology and Diseases of Rats. Laboratory Animal Medicine.* 2002:121–65.

149. Kosharnyi VV, Nefodova OO, Abdul-Ogly LV, Rutgaizer VG, Kramar SB, Kuznetsova OV, Velikorodny VI. Characteristic macro- and microscopic changes of myocardia under the influence of microwave electromagnetic radiation under conditions of hypothyroid state. *Visnyk problem biologiyi i medytsyny.* 2022;3(166):389-393.

150. Kuo J. *Electron microscopy: methods and protocols.* Totowa, New Jersey: Humana Press Inc; 2007. 608 p.

151. Lamers WH, Moorman AF. Cardiac septation: a late contribution of the embryonic primary myocardium to heart morphogenesis. *Circ Res.* 2002;91(2):93-103.

152. Lehman SJ, Crocini C, Leinwand LA. Targeting the sarcomere in inherited cardiomyopathies. *Nat Rev Cardiol.* 2022;19(6):353-63.

153. Lemke SB, Schnorrer F. Mechanical forces during muscle development. *Mech Dev.* 2017;144(Pt A):92-101.

154. Leone M, Magadam A, Engel FB. Cardiomyocyte proliferation in

cardiac development and regeneration: a guide to methodologies and interpretations. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2015;309(8):H1237-50.

155. Li J, Sundnes J, Hou Y, Laasmaa M, Ruud M, Unger A, Kolstad TR, Frisk M, Norseng PA, Yang L, Setterberg IE, Alves ES, Kalakoutis M, Sejersted OM, Lanner JT, Linke WA, Lunde IG, de Tombe PP, Louch WE. Stretch Harmonizes Sarcomere Strain Across the Cardiomyocyte. *Circ Res*. 2023;133(3):255-270.

156. Liang Y, Li H, Li J. Effect of hypoxia on embryonic heart development. *Birth Defects Research*. 2017;109(1):39-50.

157. Lin Y, Zhuang L, Yi H, Xu L, Huang H, He D, Zhao X, Ma H, Wu L. Embryonic protective role of folate in arsenic-induced cardiac malformations in rats. *Int J Clin Exp Pathol*. 2018;11(4):1946-1955.

158. Loison O, Weitkunat M, Kaya-Çopur A, Nascimento Alves C, Matzat T, Spletter ML, Luschnig S, Basselet S, Lenne PF, Schnorrer F. Polarization-resolved microscopy reveals a muscle myosin motor-independent mechanism of molecular actin ordering during sarcomere maturation. *PLoS Biol*. 2018;16(4):e2004718.

159. Lookin O, Boulali N, Cazorla O, de Tombe P. Impact of stretch on sarcomere length variability in isolated fully relaxed rat cardiac myocytes. *Pflugers Arch*. 2023;475(10):1203-1210.

160. Lookin O, de Tombe P, Boulali N, Gergely C, Cloitre T, Cazorla O. Cardiomyocyte sarcomere length variability: Membrane fluorescence versus second harmonic generation myosin imaging. *J Gen Physiol*. 2023;155(4):e202213289.

161. Lopaschuk GD, Michelakis ED. Metabolic modulation of heart disease. *Circulation*. 2020;137(12):1166-1182.

162. Luis NM, Schnorrer F. Mechanobiology of muscle and myofibril morphogenesis. *Cells Dev*. 2021;168:203760.

163. Lyra-Leite DM, Petersen AP, Ariyasinghe NR, Cho N, McCain ML. Mitochondrial architecture in cardiac myocytes depends on cell shape and matrix rigidity. *J Mol Cell Cardiol*. 2021;150:32-43.

164. Macková K, Zahradníková A Jr, Hořka M, Hoffmannová B, Zahradník

I, Zahradníková A. Calcium release-dependent inactivation precedes formation of the tubular system in developing rat cardiac myocytes. *Eur Biophys J*. 2017;46(8):691-703.

165. Maievskiy OY, Bobr AM, Gunas IV. Structural changes in the heart tissue of rats under conditions of acute intoxication with *Vipera berus berus* venom. *Reports of Morphology*. 2023;29(3):20-25.

166. Malenfant S, Potus F, Fournier F, BreuilsBonnet S, Pflieger A, Bourassa S, et al. Skeletal muscle proteomic signature and metabolic impairment in pulmonary hypertension. *J Mol Med (Berl)*. 2015;93(5):573–84.

167. Männer J. The anatomy of cardiac looping: a step towards the understanding of the morphogenesis of several forms of congenital cardiac malformations. *Clin Anat*. 2009;22(1):21-35.

168. Marcela SG, Cristina RM, Angel PG, Manuel AM, Sofia DC, Patricia de LR, Bladimir RR, Concepción SG. Chronological and morphological study of heart development in the rat. *Anat Rec (Hoboken)*. 2012;295(8):1267-90.

169. Marian AJ. Molecular Genetic Basis of Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circ Res*. 2021;128(10):1533-1553.

170. Markel M, Ginzl M, Peukert N, Schneider H, Haak R, Mayer S, Suttkus A, Lacher M, Kluth D, Gosemann JH. High resolution three-dimensional imaging and measurement of lung, heart, liver, and diaphragmatic development in the fetal rat based on micro-computed tomography (micro-CT). *J Anat*. 2020;238(4):1042–54.

171. Martin TG, Kirk JA. Under construction: The dynamic assembly, maintenance, and degradation of the cardiac sarcomere. *J Mol Cell Cardiol*. 2020;148:89-102.

172. McKeown SR. Hypoxia and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(12):1757-66.

173. Miyamoto M, Nam L, Kannan S, Kwon C. Heart organoids and tissue models for modeling development and disease. *Semin Cell Dev Biol*. 2021;118:119-128.

174. Mohun TJ, Anderson RH. 3D anatomy of the developing heart: understanding ventricular septation. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2020;12:a037465.

175. Morimoto S. Sarcomeric proteins and inherited cardiomyocytes. *Cardiovascular Research.* 2008;77:659–666.

176. Munkonge FM, Morris R. The effect of hypoxia on fetal cardiac development. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;46(3):290-297.

177. Nadraga BA, Strus KI, Yashchenko AM, Lutsyk AD. Immunohistochemical investigation of rat cardiac muscle in experimental ischemia. *Acta Medica Leopoliensia.* 2020;26(1):11-19.

178. Nag AC, Lee ML. Breakdown and rebuilding of myofibrils in cultured adult cardiac muscle cells. *Tsitologiya.* 1997;39(10):907-12.

179. Nahrendorf M, Swirski FK, Aikawa E, Stangenberg L, Wurdinger T, Figueiredo JL, et al. The healing myocardium sequentially mobilizes two monocyte subsets with divergent and complementary functions. *J Exp Med.* 2007;204(12):3037-3047.

180. Nefodova OO, Shevchenko IV, Kushnaryova KA, Gruzd VV. Investigation of the experimental effect of cadmium salt on rat heart development. *Prospects and innovations of science (Series "Pedagogy", Series "Psychology", Series "Medicine").* 2025;9(55):1785-1796.

181. Noël ES. Cardiac construction-Recent advances in morphological and transcriptional modeling of early heart development. *Curr Top Dev Biol.* 2024;156:121-156.

182. Oduah MTA, Sharma P, Brown KN. Anatomy, Thorax, Heart Fossa Ovalis. 2023 Jul 25. In: *StatPearls [Internet].* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan–.

183. Palamarchuk M, Bobr A, Mudrak A, Gunas I, Maievskiy O, Samborska I, Vovk T, Halenova T, Raksha N, Savchuk O, Ostapchenko L. Proteolytic Homeostasis in the Tissue of the Spleen and the Heart of Rats Injected with the Venom of *Vipera berus berus* and *Vipera berus nikolskii*. *Current Applied Science*

and Technology. 2023;23(6):1-13.

184. Peers C, Johnson RS. Hypoxia and chronic lung disease. *Trends Mol Med*. 2008;14(8):327-336.

185. Popazova O, Belenichev I, Bukhtiyarova N, Ryzhenko V, Gorchakova N, Oksenysh V, et al. Molecular and Biochemical Mechanisms of Cardiomyopathy Development Following Prenatal Hypoxia—Focus on the NO System. *Antioxidants*. 2025;14(6):743.

186. Popazova O, Belenichev I, Yadlovskiy O, Oksenysh V, Kamyshnyi A. Altered blood molecular markers of cardiovascular function in rats after intrauterine hypoxia and drug therapy. *Curr Issues Mol Biol*. 2023;45(11):8704-8715.

187. Potente M, Gerhardt H, Carmeliet P. Basic and therapeutic aspects of angiogenesis. *Cell*. 2011;146(6):873-887.

188. Prasad AB, Toyama J, Chatterjee B, et al. Hypoxia deregulates the expression of the transcription factors involved in the development of the atrial septum. *Birth Defects Res*. 2017;109(3):182-194.

189. Qian Z, Zhang Y, Fan X, et al. Hypoxia and fetal heart development. *Curr Opin Cardiol*. 2015;30(3):276-282.

190. Rahlf G. Das Herz des älteren Menschen. Pathologie: Makroskopische und lichtmikroskopische Befunde am Herzen [The heart in the elderly. Pathology: macroscopic and light microscopy findings in the heart]. *Z Kardiol*. 1985;74 Suppl 7:9-16. German.

191. Raksha N, Maievskiy O, Dzevulska I, Kaminsky R, Samborska I, Savchuk O, Kovalchuk O. Proteolytic activity in the heart of rats with hyperhomocysteinemi. *Wiad Lek*. 2022;75(4 pt 1):831-835.

192. Ramos-Nuez Á, Sánchez-Ramos C, Mancera-Romero J, Deudero JJP, Álvarez-Sala JL, El-Assar M, et al. Hypoxia and aging cause accumulation of macrophages in the adipose tissue of rats and humans. *PLoS One*. 2017;12(8):e0183041.

193. Rana, M. S., Christoffels, V. M., & Moorman, A. F. (2013). A molecular and genetic outline of cardiac morphogenesis. *Acta Physiologica*, 207(4), 588-615.

194. Rassier DE. Sarcomere mechanics in striated muscles: from molecules to sarcomeres to cells. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2017;313(2):C134-C145.
195. Ravishankar, C., Stolzman, D., Gorski, P. A., & Levy, R. J. (2017). Fetal cardiovascular effects of acute nitric oxide inhibition. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, 30(14), 1683-1689.
196. Rhee D, Sanger JM, Sanger JW. The premyofibril: evidence for its role in myofibrillogenesis. *Cell Motil Cytoskeleton*. 1994;28(1):1-24.
197. Rizzuto R, De Stefani D, Raffaello A, Mammucari C. Mitochondria as sensors and regulators of calcium signalling. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2012;13(9):566-578.
198. Roach RC, Hackett PH. Frontiers of hypoxia research: acute mountain sickness. *J Exp Biol*. 2001;204(Pt 18):3161-3170.
199. Ruberte J, Schofield PN, Sundberg JP, Rodriguez-Baeza A, Carretero A, McKerlie C. Bridging mouse and human anatomies; a knowledge-based approach to comparative anatomy for disease model phenotyping. *Mamm Genome*. 2023;34(3):389-407.
200. Sakata S, Hayashi S, Fujimoto N, et al. Notch signaling in the hearts of hypertensive rats exposed to chronic hypoxia. *Hypertens Res*. 2016;39(6):427-434.
201. Salmenov R, Mummery C, Ter Huurne M. Cell cycle visualization tools to study cardiomyocyte proliferation in real-time. *Open Biol*. 2024;14(10):240167.
202. Sanger JW, Ayoob JC, Chowrashi P, Zurawski D, Sanger JM. Assembly of myofibrils in cardiac muscle cells. *Adv Exp Med Biol*. 2000;481:89-102; discussion 103-5.
203. Sanger JW, Ayoob JC, Chowrashi P, Zurawski D, Sanger JM. Assembly of myofibrils in cardiac muscle cells. *Adv Exp Med Biol*. 2000;481:89–102.
204. Sanger JW, Kang S, Siebrands CC. How to build a myofibril. *Journal of Muscle Research and Cell Motility*. 2005;26(6):343–354.
205. Sanger JW, Wang J, Fan Y, White J, Mi-Mi L, Dube DK, Pruyne D. Assembly and maintenance OF myofibrils in striated muscle. *The Actin Cytoskeleton*. 2016;3(1):39–75.

206. Schafer DA, Waddle JA, Cooper JA. Localization of CapZ during myofibrillogenesis in cultured chicken muscle. *Cell Motil Cytoskeleton*. 1993;25(4):317-35.
207. Schlembach D, Bahlmann F, Kattner E, Wessel A, Kaufmann P, Rupprecht T. The effects of hypoxia and hyperoxia on fetal growth and development. *Expert Rev Obstet Gynecol*. 2010;5(2):155-164.
208. Schneider CA, Rasband WS, Eliceiri KW. NIH Image to ImageJ: 25 years of image analysis. *Nat Methods*. 2012;9(7):671-5.
209. Sedmera D, Drobna E, Nanka O, Eckhardt A. Proteomic analysis of chick embryonic heart in experimental hypoxia. *Dev Biol*. 2025;521:28-36.
210. Semenza GL. Hypoxia-inducible factors in physiology and medicine. *Cell*. 2012;148(3):399-408.
211. Shati AA, Zaki MSA, Alqahtani YA, Haidara MA, Alshehri MA, Dawood AF, Eid RA. Intermittent Short-Duration Re-oxygenation Attenuates Cardiac Changes in Response to Hypoxia: Histological, Ultrastructural and Oxidant/Antioxidant Parameters. *Br J Biomed Sci*. 2022;79:10150.
212. Shatorna VF, Lomyha LL, Shevchenko OS. The influence of cadmium chloride isolated administration and in combination with copper or zinc succinate on cardiogenesis. *Світ біології та медицини*. 2025;(91):191-198.
213. Shatorna VF, Lomyha LL. Influence of cadmium salts on the condition of the cardiovascular system (literature review). *Вісник проблем біології і медицини*. 2022;1(2):79-83.
214. Sherer LA, Nagle A, Papadaki M, Edassery S, Yoo D, D'Amico L, Brambila-Diaz D, Regnier M, Kirk JA. Calcium-Activated Sarcomere Contractility Drives Cardiomyocyte Maturation and the Response to External Mechanical Cues but is Dispensable for Sarcomere Formation. *bioRxiv [Preprint]*. 2025;2025.03.18.644054.
215. Shevchenko KM, Shevchenko IM. Influence of acute prenatal hypoxia on secretory activity of rat atrial cardiomyocytes during the stages of ontogenesis. *The Pharma Innovation*. 2015;4(5):73-75.

216. Shevchenko KM. Morphological features of atrial myocardium embryonic development and its changes caused by hypoxia effect. *Regul Mech Biosyst.* 2019;10(1):129-135.

217. Shevchenko KM. The development of the vascular component of rat atrial myocardium on the background of atrial surface-volume characteristics changes after the influence of acute prenatal hypoxia. *Morfologija.* 2016;10(4):70-76.

218. Shi L, Wang X, Guo Y, Huang Y, Liu H. Chronic hypoxia in pregnant rats causes atrial remodeling and arrhythmias in fetal rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2018;314(3):H503-H513.

219. Shieh JT, Huang Y, Gilmore J, Srivastava D. Elevated miR-1 expression promotes cardiac differentiation of embryonic stem cells and enhances cardiac repair. *J Biol Chem.* 2019;294(25):10108-10119.

220. Shimada, I. S., & Speck, N. A. (2016). Hypoxia and fetal heart development. *Current Pathobiology Reports*, 4(3), 227-233.

221. Shvets V, Maslak H, Davydov V, Berest H, Nosulenko I, Omelianchyk I, Razhko O. Effects of the Aronia Melanocarpa extract action on the activity of mitochondrial creatine kinase under immobilization stress in old rats. *Hacettepe University Journal of the Faculty of Pharmacy.* 2023;43(4):333-339.

222. Shvets V, Maslak H, Davydov V, Berest H, Nosulenko I. The effect of Aronia melanocarpa extract on the phospholipid composition of the rat myocardium during stress. *Čes slov Farm.* 2022;71:98-102.

223. Shyu, K. G., Lu, M. J., Chang, C. C., et al. (2003). Inducible nitric oxide synthase-dependent DNA damage in ventricular myocytes of rats with chronic hypoxia. *Circulation*, 107(2), 302-308.

224. Smith KLM, Swiderska A, Lock MC, Graham L, Iswari W, Choudhary T, et al.. Chronic developmental hypoxia alters mitochondrial oxidative capacity and reactive oxygen species production in the fetal rat heart in a sex-dependent manner. *J Pineal Res.* 2022;73(3):e12821.

225. Sparrow JC, Schöck F. The initial steps of myofibril assembly: integrins

pave the way. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2009;10(4):293—298.

226. Spiroski AM, Niu Y, Nicholas LM, Austin-Williams S, Camm EJ, Sutherland MR, et al. Mitochondria antioxidant protection against cardiovascular dysfunction programmed by early-onset gestational hypoxia. *FASEB J.* 2021;35(5):e21446.

227. Stoll, C., Alembik, Y., & Dott, B. (2017). Hypoxia and congenital heart disease. *Frontiers in Pediatrics*, 5, 184.

228. Štrbenc M. Inconsistent terminology in rodent anatomy hinders appropriate blood sampling in laboratory animal science: A review of blood sampling techniques on the head of mice. *Laboratory Animals.* 2025;0(0).

229. Stromer MH. The cytoskeleton in skeletal, cardiac and smooth muscle cells. *Histol Histopathol.* 1998;13(1):283-91.

230. Sugiura M. [Characteristic features of the heart disease in the elderly]. *Nihon Ronen Igakkai Zasshi.* 1994;31(3):182-6. Japanese.

231. Sun Y, Jiang C, Hong H, Liu J, Qiu L, Huang Y, et al. Effects of hypoxia on cardiomyocyte proliferation and association with stage of development. *Biomed Pharmacother.* 2019;118:109391.

232. Sutherland MR, Ng KW, Drenckhahn JD, Wlodek ME, Black MJ. Impact of Intrauterine Growth Restriction on the Capillarization of the Early Postnatal Rat Heart. *Anat Rec (Hoboken).* 2019;302(9):1580-1586.

233. Sutovska H, Babarikova K, Zeman M, Molcan L. Prenatal Hypoxia Affects Foetal Cardiovascular Regulatory Mechanisms in a Sex- and Circadian-Dependent Manner: A Review. *Int J Mol Sci.* 2022;23(5):2885.

234. Syren P, Zlatopolskaia A, Bruehl C, Schöffel A, Caspari T, Heß C, Frey N, Thomas D, Lugenbiel P. Heterogeneity of ventricular action potentials in neonatal rat cardiomyocytes and methodological aspects of patch clamp measurements. *Front Physiol.* 2025;16:1537345.

235. Tardy MM, Galvaing G, Sakka L, Garcier JM, Chazal J, Filaire M. Embryologie des cloisons du cœur [Embryology of the heart walls]. *Morphologie.* 2013;97(316):2-11. French.

236. Tawfik MK, Ahmed RA. Role of hypoxia and oxidative stress in sodium nitrite-induced toxicity in rats. *Hum Exp Toxicol*. 2011;30(4):355-362.
237. Thompson LP, Chen L, Polster BM, Pinkas G, Song H. Prenatal hypoxia impairs cardiac mitochondrial and ventricular function in guinea pig offspring in a sex-related manner. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2018;315(6):R1232-R1241.
238. Thompson RP, Reckova M, deAlmeida A, Bigelow MR, Stanley CP, Spruill JB, Trusk TT, Sedmera D. The oldest, toughest cells in the heart. *Novartis Found Symp*. 2003;250:157-74.
239. Toepfer CN, Garfinkel AC, Venturini G, Wakimoto H, Repetti G, Alamo L, Sharma A, Agarwal R, Ewoldt JK, Cloonan P, Letendre J, Lun M, Olivotto I, Colan S, Ashley E, Jacoby D, Michels M, Redwood CS, Watkins HC, Day SM, Staples JF, Padrón R, Chopra A, Ho CY, Chen CS, Pereira AC, Seidman JG, Seidman CE. Myosin Sequestration Regulates Sarcomere Function, Cardiomyocyte Energetics, and Metabolism, Informing the Pathogenesis of Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation*. 2020;141(10):828-42.
240. Tokuyama T, Yanagi S. Role of Mitochondrial Dynamics in Heart Diseases. *Genes (Basel)*. 2023;14(10):1876.
241. Tomanek RJ. Formation of the coronary vasculature: a brief review. *Cardiovasc Res*. 1996;31 Spec No:E46-51.
242. Trinick J, Tskhovrebova L. Titin: a molecular control freak. *Trends Cell Biol*. 1999;9(10):377-80.
243. Tverdokhlib IV, Kobeza PA. The influence of chronic hypoxia on the prenatal development of the contractile apparatus of rat cardiomyocytes. *Bulletin of problems in biology and medicine*. 2025;3(178):419-32.
244. Tverdokhlib IV, Marchenko DG. Ultrastructural changes of the rat contractile myocardial apparatus during prenatal ontogenesis in norm and after alcohol influence. *World of Medicine and Biology*. 2019;15(69):225-230.
245. Uygur A, Lee RT. Mechanisms of Cardiac Regeneration. *Dev Cell*. 2016;36(4):362-74.

246. Van den Borne SW, Diez J, Blankesteyn WM, et al. Myocardial remodeling after infarction: the role of myofibroblasts. *Nat Rev Cardiol.* 2010;7(1):30-37.

247. Van der Bom T, Bouma BJ, Meijboom FJ, Zwinderman AH, Mulder BJ. The prevalence of adult congenital heart disease, results from a systematic review and evidence-based calculation. *Am Heart J.* 2013;166(3):573-582.

248. Van Gorp PRR, Zhang J, Liu J, Tsonaka R, Mei H, Dekker SO, Bart CI, De Coster T, Post H, Heck AJR, Schaliy MJ, Atsma DE, Pijnappels DA, de Vries AAF. Sbk2, a Newly Discovered Atrium-Enriched Regulator of Sarcomere Integrity. *Circ Res.* 2022;131(1):24-41.

249. Vargas, V. E., Myers, D. A., Kaushal, K. M., & Ducsay, C. A. (2010). Fetal hypoxia alters the functional capacity and protease activity of left and right ventricular myocytes. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 299(6), H2013-H2024.

250. Vrancken Peeters MP, Gittenberger-de Groot AC, Mentink MM, Hungerford JE, Little CD, Poelmann RE. The development of the coronary vessels and their differentiation into arteries and veins in the embryonic quail heart. *Dev Dyn.* 1997;208(3):338-48.

251. Waleczek FJG, Cipriano G, Haas JA, Garg A, Pfanne A, Just A, Neumüller S, Hegermann J, Pich A, Radocaj A, Xiao K, Weber N, Thum T. Prolonged Hypoxia in Rat Living Myocardial Slices Affects Function, Expression, and Structure. *Int J Mol Sci.* 2024;26(1):218.

252. Wang J, Shaner N, Mittal B, Zhou Q, Chen J, Sanger JM, Sanger JW. Dynamics of Z-band based proteins in developing skeletal muscle cells. *Cell Motil Cytoskeleton.* 2005;61(1):34-48.

253. Wang L, Zhao Y, Liu Y, et al. Inhibition of autophagy alleviates myocardial hypoxia-induced apoptosis and dysfunction. *Exp Ther Med.* 2021;22(5):1-8.

254. Wang Y, Huang C, Chen J, et al. Hypoxia promotes the cardiac differentiation of embryonic stem cells through HIF-1 α signaling. *Tohoku J Exp*

Med. 2014;232(3):261-270.

255. Wessels A, Sedmera D. Developmental anatomy of the heart: a tale of mice and man. *Physiol Genomics*. 2003;15(3):165-76.

256. Wessels A. Inflow Tract Development. *Adv Exp Med Biol*. 2024;1441:145-153.

257. West JB. *Respiratory Physiology: The Essentials*. Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins; 2012.

258. Wilson AJ, Schoenauer R, Ehler E, Agarkova I, Bennett PM. Cardiomyocyte growth and sarcomerogenesis at the intercalated disc. *Cell Mol Life Sci*. 2014;71(1):165-81.

259. Wu L, Li Y, Li X, et al. Inhibition of lncRNA alleviates myocardial hypoxia-induced oxidative stress and dysfunction. *J Cell Biochem*. 2021;122(10):1442-1452.

260. Wulfsohn D, Nyengaard JR, Tang Y. Postnatal growth of cardiomyocytes in the left ventricle of the rat. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol*. 2004;277(1):236-47.

261. Xu Y, Wang T, Chen J, et al. Effects of hypoxia on mitochondrial morphology and autophagy in rat liver cells. *Exp Ther Med*. 2021;21(1):13-20.

262. Xu, W., Zhang, Y., Li, Y., et al. (2014). Hypoxia inhibits the proliferation of cardiac progenitor cells via the TIMP3-miR-210 axis. *PLoS One*, 9(9), e103788.

263. Yamaguchi K, Saito F, Kato Y, et al. Sodium nitrite-induced hypoxia causes pathological cardiac hypertrophy in vivo: Beneficial effects of myocyte-specific HIF-1 α suppression on cardiac remodeling. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2016;310(6):H776-H787.

264. Yang Z, Huang J, Geng Y, Chen Q. Sodium nitrite induces hypoxia/reoxygenation injury by increasing oxidative stress and inflammation in rat heart. *Oxid Med Cell Longev*. 2018;2018:3824893.

265. Yelisyeyeva O, Kaminsky D, Semen M, Chelpanova I, Semen K. Redox Metabolism and Autonomic Regulation During Aging: Can Heart Rate Variability Be Used to Monitor Healthy Longevity? *Biomedicines*. 2025;13(1):161-

168.

266. Yotti R, Seidman CE, Seidman JG. Advances in the Genetic Basis and Pathogenesis of Sarcomere Cardiomyopathies. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2019;20:129-53.

267. Zhan H, Yao L, Yan H, et al. Ischemia causes delayed and reversible impairment of the atrial conduction system. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2016;311(6):H1366-H1375.

268. Zhang H. Hypoxia-induced oxidative stress and fibrosis in myocardium of mice. *Int J Clin Exp Med.* 2017;10(7):10578-10584.

269. Zhang H, Yu B, Zhao Y, et al. Hypoxia-induced embryonic atrial cardiomyocyte apoptosis and adaptive ventricular hypertrophy are differently regulated by vascular endothelial growth factor and transforming growth factor- β 1. *J Physiol Sci.* 2013;63(3):189-199.

270. Zhang J, Wang M, Cao Y, et al. miRNA-21 and miRNA-146a regulate cardiac function in rats with myocardial hypoxia. *J Physiol Sci.* 2021;71(1):9.

271. Zhang W, Hu X, Wan Y. HIF-1 α promotes hypoxia-induced myocardial fibrosis via upregulating TGF- β 1. *Mol Cell Biochem.* 2014;390(1-2):47-56.

272. Zhang X, Xue M, Chen W, et al. Expression and significance of hypoxia-inducible factor-1 α and vascular endothelial growth factor in myocardial tissue of rats with hypoxia. *Chin J Clinicians.* 2021;15(3):277-282.

273. Zhang Y, Deng C, Zhu Y, et al. Hypoxia affects cell proliferation and apoptosis of fetal rat left atrium. *Pediatr Cardiol.* 2016;37(6):1077-1085.

274. Zhang Y, Yang X, Wang L, Liang T, Guo Z, Bai W. Sodium nitrite attenuates hypoxia-induced cardiac injury and remodeling through activation of mitochondrial aldehyde dehydrogenase. *Basic Res Cardiol.* 2016;111(6):61.

275. Zhong J, Chuang A, Loke KE. Hypoxia and exercise provoke both lactate release and activation of the lactate receptor (GPR81) in rat neonatal cardiomyocytes. *PLoS One.* 2013;8(8):e76523.

ДОДАТКИ

Додаток А

Список публікацій здобувача за темою дисертації

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Kobeza P. A., Tverdokhlib I. V. Features of myofibrillogenesis in typical rat cardiomyocytes in a model of acute intrauterine hypoxia. Reports of Morphology. 2025. №31(2). P. 74–82. DOI [https://doi.org/10.31393/morphology-journal-2025-31\(2\)-09](https://doi.org/10.31393/morphology-journal-2025-31(2)-09). URL: <https://morphology-journal.com/index.php/journal/article/view/727/620> (Особистий внесок – пошук та аналіз літературних джерел, проведення експерименту, порівняння та інтерпретація результатів, написання статті).

2. Tverdokhlib I. V., Kobeza P. A. The influence of chronic hypoxia on the prenatal development of the contractile apparatus of rat cardiomyocytes. Bulletin of problems in biology and medicine. 2025. № 3 (178). P. 419–432. DOI <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2025-3-178-419-432>. URL: <https://vpbim.com.ua/wp-content/uploads/2025/10/45-1.pdf> (Особистий внесок – пошук та аналіз літературних джерел, проведення експерименту, порівняння та інтерпретація результатів, написання статті).

3. Кобеза П. А., Хачкевич-Лешьяк К., Твердохліб І. В. Динаміка постнатальних змін скоротливого апарату кардіоміоцитів щурів після внутрішньоутробної дії гострої гіпоксії. Морфологія. 2025. Т. 19, № 3. С. 98–105. DOI <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.3.98-105>. URL: <http://morphology.dma.dp.ua/article/view/345655/332815> (Особистий внесок – пошук та аналіз літературних джерел, проведення експерименту, порівняння та інтерпретація результатів, написання статті).

4. Твердохліб І. В., Кобеза П. А. Постнатальні перебудови міофібрилярного апарату типових кардіоміоцитів щурів після дії хронічної

пренатальної гіпоксії. Проблеми екології та медицини. 2025. Т. 29, № 3. С. 21-30. DOI <https://doi.org/10.31718/mep.2025.29.3.04>. URL: <https://ecomedit-journal.org/index.php/journal/article/view/339> (Особистий внесок – пошук та аналіз літературних джерел, проведення експерименту, порівняння та інтерпретація результатів, написання статті).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

5. Kobeza P. A. The morphology of the elements of the myocardial contractile apparatus question and research prospects / «Теорія та практика сучасної морфології» : мат-ли П'ятої Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнародною участю (м. Дніпро, 20-22 жовтня 2021 року). Дніпро: ДДМУ, 2021. С. 171.

6. Kobeza P. A. Postnatal cardiogenesis of rats under normal conditions / «Тканинні реакції в нормі, експерименті та клініці» : мат-ли Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнародною участю (м. Київ, 16-17 червня 2023 року). Київ: Український науково-медичний молодіжний журнал, 2023. Вип. 2 (138). С. 101.

7. Kobeza P. A. The contractile apparatus of cardiomyocytes laboratory rats in experimental model of oxygen deficiency during the hypoxia / «Теорія та практика сучасної морфології» : мат-ли Сьомої Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнародною участю (м. Дніпро, 1-3 листопада 2023 року). Дніпро: ДДМУ, 2023. С. 48-49.

8. Kobeza P. A. Morphometry. general method for histology, cytology and embryology. overview and prospects of integration into the educational process / «Теорія та практика сучасної морфології» : мат-ли Восьмої Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнародною участю (м. Дніпро, 6-8 листопада 2024 року). Дніпро: ДДМУ, 2024. С. 98–99.

9. Kobeza P. A. Development and formation of the contractile apparatus in typical cardiomyocytes of laboratory rats under the influence of chronic hypoxia / «Теорія та практика сучасної морфології» : мат-ли Дев'ятої Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнародною участю (м. Дніпро, 6-7 листопада 2025 року). Дніпро: ДДМУ, 2025. С. 97.

10. Kobeza P. A., Tverdokhlib I. V. Histogenetic and morphofunctional aspects of muscle tissue classification / «Теорія та практика сучасної морфології»: мат-ли Дев'ятої Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнародною участю (м. Дніпро, 6-7 листопада 2025 року). Дніпро: ДДМУ, 2025. С. 100.

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

11. Кобеза П. А. Морфологія елементів скоротливого апарату міокарда: питання сьогодення та перспективи дослідження. Морфологія. 2021. Т. 15, № 2. С. 68–76. DOI <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2021.2.68-76>. URL: <http://morphology.dma.dp.ua/article/view/241940/239924>

12. Kobeza P. A. Hypoxia in cardiogenesis of rats. Morphologia. 2023. Vol. 17, № 1. P. 63–76. DOI <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2023.1.63-76>. URL: <https://repo.dma.dp.ua/8534/1/HYPOXIA%20IN%20CARDIOGENESIS%20OF%20RATS.pdf>

13. Kobeza P. A., Cherkas O. A., Marchenko D. G., Khripkov I. S. Morphological characteristics of the myocardial contractile apparatus in rats under the influence of hypoxia (literature review and research perspectives). Morphologia. 2023. Vol. 17, № 3. P. 7–16. DOI <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2023.3.7-16>. URL: https://drive.google.com/file/d/1K7_NKnp-0CoabVKzHeF78WSqSqE-jDHJ/view (*Особистий внесок – пошук та аналіз літературних джерел, написання частини статті*).

14. Kobeza P. A. Sarcomere. The structural unit of the myofibrillar complex of typical cardiomyocytes. Isometric aspects of sarcomere organization. Morphologia. 2024. Vol. 18, № 1. P. 83–88. DOI <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2024.1.83-88>. URL: <http://morphology.dma.dp.ua/article/view/302933/294928>

15. Kobeza P. A. Morphometry. General method for histology, cytology and embryology. Overview and prospects of integration into the educational process. Morphologia. 2024. Vol. 18, № 4. P. 126–132. DOI <https://doi.org/10.26641/1997->

[9665.2024.4.126-132.](#)

URL:

<http://morphology.dma.dp.ua/article/view/328106/317900>

16. Kobeza P. A. Myofibrillogenesis: formation of the contractile apparatus of muscle cells (Literature review. Issues of integration between research disciplines). *Morphologia*. 2025. Vol. 19, № 1. P. 90–100. DOI <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.1.90-100>. URL:

<http://morphology.dma.dp.ua/article/view/326433/316267>

17. Кобеза П. А., Твердохліб І. В. Механізми міофібрилогенезу та формування саркомерів у кардіоміоцитах. *Морфологія*. 2025. Т. 19, № 2. С. 88–96. DOI <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.2.88-96>. URL:

<http://morphology.dma.dp.ua/article/view/338443/326810> (*Особистий внесок – пошук та аналіз літературних джерел, написання статті*).

Додаток Б

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор закладу вищої освіти з науково-педагогічної роботи Буковинського державного медичного університету,



доцент

Володимир ХОДОРОВСЬКИЙ

2026 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиція для впровадження: «Морфофункціональна характеристика формування і розвитку скоротливого апарату міокарда щурів за умов дії пренатальної гіпоксії».

2. Установа-розробник: Дніпровський державний медичний університет»; автор – викладач ЗВО Кобеза П.А.

3. Джерела інформації:

Матеріали дисертаційної роботи, статей:

1. Kobeza P. A., Tverdokhlib I. V. Features of myofibrillogenesis in typical rat cardiomyocytes in a model of acute intrauterine hypoxia. Reports of Morphology. 2025. №31(2). P. 74–82. DOI [https://doi.org/10.31393/morphology-journal-2025-31\(2\)-09](https://doi.org/10.31393/morphology-journal-2025-31(2)-09).

URL: <https://morphology-journal.com/index.php/journal/article/view/727/620>

2. Кобеза П. А., Хачкевич-Лешняк К., Твердохліб І. В. Динаміка постнатальних змін скоротливого апарату кардіоміоцитів щурів після внутрішньоутробної дії гострої гіпоксії. Морфологія. 2025. Т. 19, № 3. С. 98–105. DOI <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.3.98-105>. URL: <http://morphology.dma.dp.ua/article/view/345655/332815>

3. Tverdokhlib I. V., Kobeza P. A. The influence of chronic hypoxia on the prenatal development of the contractile apparatus of rat cardiomyocytes. Bulletin of problems in biology and medicine. 2025. № 3 (178). P. 419–432. DOI <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2025-3-178-419-432>. URL: <https://vpbim.com.ua/wp-content/uploads/2025/10/45-1.pdf>

4. Базова установа, яка проводить впровадження: Буковинський державний медичний університет МОЗ України, кафедра гістології, цитології та ембріології. Затверджено на засіданні кафедри 16 грудня 2025 р., протокол №7.

5. Форма впровадження: в навчальний процес (у матеріали лекцій і практичних занять) та в науково-дослідну роботу.

6. Термін впровадження: вересень-грудень 2025 р.

7. Пропозиції та зауваження: не вносилися.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри кафедра гістології,
цитології та ембріології Буковинського
державного медичного університету
д.мед.н., професор

Олександр ЦИГИКАЛО

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

В.о. проректора з наукової роботи та інновацій НМУ імені О.О.Богомольця,
д.мед.н., професор П.М.Кобиляк

« 11 » жовтня 2025 р

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиція для впровадження: «Морфологічно-функціональна характеристика формування і розвитку скоротливого апарату міокарда щурів за умов дії пренатальної гіпоксії».

2. Установа-розробник: Дніпровський державний медичний університет»; автор – викладач ЗВО Кобеза П.А.

3. Джерела інформації:

Матеріали дисертаційної роботи, статей:

1. Kobeza P. A., Tverdokhlib I. V. Features of myofibrillogenesis in typical rat cardiomyocytes in a model of acute intrauterine hypoxia. Reports of Morphology. 2025. №31(2). P. 74–82.

DOI [https://doi.org/10.31393/morphology-journal-2025-31\(2\)-09](https://doi.org/10.31393/morphology-journal-2025-31(2)-09).

URL: <https://morphology-journal.com/index.php/journal/article/view/727/620>

2. Кобеза П. А., Хачкевич-Лешняк К., Твердохліб І. В. Динаміка постнатальних змін скоротливого апарату кардіоміоцитів щурів після внутрішньоутробної дії гострої гіпоксії. Морфологія. 2025. Т. 19, № 3. С. 98–105.

DOI <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.3.98-105>.

URL: <http://morphology.dma.dp.ua/article/view/345655/332815>

3. Tverdokhlib I. V., Kobeza P. A. The influence of chronic hypoxia on the prenatal development of the contractile apparatus of rat cardiomyocytes. Bulletin of problems in biology and medicine. 2025. № 3 (178). P. 419–432.

DOI <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2025-3-178-419-432>.

URL: <https://vpbim.com.ua/wp-content/uploads/2025/10/45-1.pdf>

4. Базова установа, яка проводить впровадження: Національний медичний університет імені О.О.Богомольця, кафедра гістології та ембріології

5. Форма впровадження: в навчальний процес (у матеріали лекцій і практичних занять) та в науково-дослідну роботу.

6. Термін впровадження: вересень-листопад 2025 р.

7. Пропозиції та зауваження: немає.

Розглянуто на засіданні кафедри 9.01.26, протокол № 7

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри гістології та ембріології,
д.м.н., професор



О.М.Грабовий

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Проректор з науково-педагогічної
 та наукової роботи
 ДНП «Львівський національний
 медичний університет
 імені Данила Галицького»
 д. мед. н., професор
 Вікторія СЕРГІЄНКО 
 « 26 »  2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиція для впровадження: «Морфофункціональна характеристика формування і розвитку скоротливого апарату міокарда шурів за умов дії пренатальної гіпоксії».

2. Установа-розробник: Дніпровський державний медичний університет»; автор – викладач ЗВО Кобеза П.А.

3. Джерела інформації:

Матеріали дисертаційної роботи, статей:

1. Kobeza P. A., Tverdokhlib I. V. Features of myofibrillogenesis in typical rat cardiomyocytes in a model of acute intrauterine hypoxia. Reports of Morphology. 2025. №31(2). P. 74–82.

DOI [https://doi.org/10.31393/morphology-journal-2025-31\(2\)-09](https://doi.org/10.31393/morphology-journal-2025-31(2)-09).

URL: <https://morphology-journal.com/index.php/journal/article/view/727/620>

2. Кобеза П. А., Хачкевич-Лешняк К., Твердохліб І. В. Динаміка постнатальних змін скоротливого апарату кардіоміоцитів шурів після внутрішньоутробної дії гострої гіпоксії. Морфологія. 2025. Т. 19, № 3. С. 98–105.

DOI <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.3.98-105>.

URL: <http://morphology.dma.dp.ua/article/view/345655/332815>

3. Tverdokhlib I. V., Kobeza P. A. The influence of chronic hypoxia on the prenatal development of the contractile apparatus of rat cardiomyocytes. Bulletin of problems in biology and medicine. 2025. № 3 (178). P. 419–432.

DOI <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2025-3-178-419-432>.

URL: <https://vpbim.com.ua/wp-content/uploads/2025/10/45-1.pdf>

4. Базова установа, яка проводить впровадження: ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького», кафедра гістології, цитології та ембріології.

5. Форма впровадження: в науково-дослідну роботу.

6. Термін впровадження: листопад-грудень 2025 р.

7. Пропозиції та зауваження: немає.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри гістології, цитології та ембріології
 ДНП «Львівський національний медичний
 університет імені Данила Галицького»

д. мед. н., доцент



Ілона ЧЕЛПАНОВА

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Проректор з науково-педагогічної
 та наукової роботи
 ДНП «Львівський національний
 медичний університет
 імені Данила Галицького»
 д. мед. н., професор
 Вікторія СЕРГІЄНКО
 « 26 » 12 2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиція для впровадження: «Морфофункціональна характеристика формування і розвитку скоротливого апарату міокарда щурів за умов дії пренатальної гіпоксії».

2. Установа-розробник: Дніпровський державний медичний університет»; автор – викладач ЗВО Кобеза П.А.

3. Джерела інформації:

Матеріали дисертаційної роботи, статей:

1. Kobeza P. A., Tverdokhlib I. V. Features of myofibrillogenesis in typical rat cardiomyocytes in a model of acute intrauterine hypoxia. Reports of Morphology. 2025. №31(2). P. 74–82.

DOI [https://doi.org/10.31393/morphology-journal-2025-31\(2\)-09](https://doi.org/10.31393/morphology-journal-2025-31(2)-09).

URL: <https://morphology-journal.com/index.php/journal/article/view/727/620>

2. Кобеза П. А., Хачкевич-Лешьяк К., Твердохліб І. В. Динаміка постнатальних змін скоротливого апарату кардіоміоцитів щурів після внутрішньоутробної дії гострої гіпоксії. Морфологія. 2025. Т. 19, № 3. С. 98–105.

DOI <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.3.98-105>.

URL: <http://morphology.dma.dp.ua/article/view/345655/332815>

3. Tverdokhlib I. V., Kobeza P. A. The influence of chronic hypoxia on the prenatal development of the contractile apparatus of rat cardiomyocytes. Bulletin of problems in biology and medicine. 2025. № 3 (178). P. 419–432.

DOI <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2025-3-178-419-432>.

URL: <https://vpbim.com.ua/wp-content/uploads/2025/10/45-1.pdf>

4. Базова установа, яка проводить впровадження: ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького», кафедра оперативної хірургії з топографічною анатомією.

5. Форма впровадження: в науково-дослідну роботу.

6. Термін впровадження: листопад-грудень 2025 р.

7. Пропозиції та зауваження: немає.

Відповідальний за впровадження:

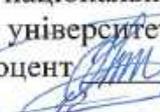
Завідувач кафедри оперативної хірургії з топографічною анатомією.

ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького»

д. мед. н., професор



Зоряна МАСНА

«Затверджено»
 проректор з науково – педагогічної роботи
 Одеського національного
 медичного університету,
 к.мед.н., доцент  Едуард БУРЯЧКІВСЬКИЙ
 « 19 » 2025 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиція для впровадження: «Морфофункціональна характеристика формування і розвитку скоротливого апарату міокарда шурів за умов дії пренатальної гіпоксії».

2. Установа-розробник: Дніпровський державний медичний університет»; автор – викладач ЗВО Кобеза П.А.

3. Джерела інформації:

Матеріали дисертаційної роботи, статей:

1. Kobeza P. A., Tverdokhlib I. V. Features of myofibrillogenesis in typical rat cardiomyocytes in a model of acute intrauterine hypoxia. Reports of Morphology. 2025. №31(2). P. 74–82.

DOI [https://doi.org/10.31393/morphology-journal-2025-31\(2\)-09](https://doi.org/10.31393/morphology-journal-2025-31(2)-09).

URL: <https://morphology-journal.com/index.php/journal/article/view/727/620>

2. Кобеза П. А., Хачкевич-Лешняк К., Твердохліб І. В. Динаміка постнатальних змін скоротливого апарату кардіоміоцитів шурів після внутрішньоутробної дії гострої гіпоксії. Морфологія. 2025. Т. 19, № 3. С. 98–105.

DOI <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.3.98-105>.

URL: <http://morphology.dma.dp.ua/article/view/345655/332815>

3. Tverdokhlib I. V., Kobeza P. A. The influence of chronic hypoxia on the prenatal development of the contractile apparatus of rat cardiomyocytes. Bulletin of problems in biology and medicine. 2025. № 3 (178). P. 419–432.

DOI <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2025-3-178-419-432>.

URL: <https://vpbim.com.ua/wp-content/uploads/2025/10/45-1.pdf>

4. Базова установа, яка проводить впровадження: Одеський національний медичний університет МОЗ України, кафедра анатомії людини.

5. Форма впровадження: в науково роботу кафедри та навчальний процес (у матеріали лекції – “Анатомія серця”).

6. Термін впровадження: вересень-листопад 2025 р.

7. Пропозиції та зауваження: немає.

8. Обговорено та затверджено на засіданні кафедри:
 протокол № 3 від 12 листопада 2025

Відповідальний за впровадження:
 завідувач кафедри анатомії людини
 Одеського національного
 медичного університету,
 д. мед. н., професор



Олена АПШЕЛЬХАНС

ЗАТВЕРДЖУЮ
Проректор закладу вищої освіти
з наукової роботи
Тернопільського національного
медичного університету
імені І. Я. Горбачевського
Міністерства охорони здоров'я України
д. б. н., проф. Іван КЛЩ
«_____» _____ 2025 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** матеріали дисертаційної роботи «Морфофункціональна характеристика формування і розвитку скоротливого апарату міокарда шурів за умов дії пренатальної гіпоксії».
2. **Установа розробника, автор:** Дніпровський державний медичний університет; автор – викладач ЗВО Кобеза П.А.
3. **Джерела інформації:**
 1. Kobeza P. A., Tverdokhlib I. V. Features of myofibrillogenesis in typical rat cardiomyocytes in a model of acute intrauterine hypoxia. Reports of Morphology. 2025. №31(2). P. 74–82.
DOI [https://doi.org/10.31393/morphology-journal-2025-31\(2\)-09](https://doi.org/10.31393/morphology-journal-2025-31(2)-09).
URL: <https://morphology-journal.com/index.php/journal/article/view/727/620>
 2. Кобеза П. А., Хачкевич-Лешняк К., Твердохліб І. В. Динаміка постнатальних змін скоротливого апарату кардіоміоцитів шурів після внутрішньоутробної дії гострої гіпоксії. Морфологія. 2025. Т. 19, № 3. С. 98–105.
DOI <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.3.98-105>.
URL: <http://morphology.dma.dp.ua/article/view/345655/332815-36674>.
 3. Tverdokhlib I. V., Kobeza P. A. The influence of chronic hypoxia on the prenatal development of the contractile apparatus of rat cardiomyocytes. Bulletin of problems in biology and medicine. 2025. № 3 (178). P. 419–432.
DOI <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2025-3-178-419-432>.
URL: <https://vpbim.com.ua/wp-content/uploads/2025/10/45-1.pdf>
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра гістології та ембріології Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України.
5. **Форма впровадження:** у навчальну роботу кафедри гістології та ембріології, в матеріали лекцій та практичних занять, у науково-дослідну роботу кафедри.
6. **Термін впровадження:** вересень-листопад 2025 р.
7. **Зауваження та пропозиції:** немає.
8. **Протокол засідання кафедри № 8 від 12 вересня 2025 р.**

Відповідальний за впровадження
Завідувач кафедри гістології та ембріології
Тернопільського національного
медичного університету
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України
доктор біологічних наук, професор

Зоя НЕБЕСНА

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Проректор з науково-педагогічної
 та наукової роботи
 ДНП «Львівський національний
 медичний університет
 імені Данила Галицького»
 д. мед. н., професор
 Вікторія СЕРГІЄНКО
 « 26 »  2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиція для впровадження: «Морфофункціональна характеристика формування і розвитку скоротливого апарату міокарда щурів за умов дії пренатальної гіпоксії».

2. Установа-розробник: Дніпровський державний медичний університет»; автор – викладач ЗВО Кобеза П.А.

3. Джерела інформації:

Матеріали дисертаційної роботи, статей:

1. Kobeza P. A., Tverdokhlib I. V. Features of myofibrillogenesis in typical rat cardiomyocytes in a model of acute intrauterine hypoxia. Reports of Morphology. 2025. №31(2). P. 74–82.

DOI [https://doi.org/10.31393/morphology-journal-2025-31\(2\)-09](https://doi.org/10.31393/morphology-journal-2025-31(2)-09).

URL: <https://morphology-journal.com/index.php/journal/article/view/727/620>

2. Кобеза П. А., Хачкевич-Лешняк К., Твердохліб І. В. Динаміка постнатальних змін скоротливого апарату кардіоміоцитів щурів після внутрішньоутробної дії гострої гіпоксії. Морфологія. 2025. Т. 19, № 3. С. 98–105.

DOI <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.3.98-105>.

URL: <http://morphology.dma.dp.ua/article/view/345655/332815>

3. Tverdokhlib I. V., Kobeza P. A. The influence of chronic hypoxia on the prenatal development of the contractile apparatus of rat cardiomyocytes. Bulletin of problems in biology and medicine. 2025. № 3 (178). P. 419–432.

DOI <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2025-3-178-419-432>.

URL: <https://vpbim.com.ua/wp-content/uploads/2025/10/45-1.pdf>

4. Базова установа, яка проводить впровадження: ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького», міжкафедральна лабораторія електронної мікроскопії.

5. Форма впровадження: в науково-дослідну роботу.

6. Термін впровадження: листопад-грудень 2025 р.

7. Пропозиції та зауваження: немає.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач міжкафедальною
 лабораторією електронної мікроскопії
 ДНП «Львівський національний медичний
 університет імені Данила Галицького»

д. мед. н., доцент



Євгеній ПАЛЬТОВ

Додаток В

Апробація результатів дисертації

1. П'ята Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Теорія та практика сучасної морфології» (м. Дніпро, 2021) – усна доповідь із публікацією тез.

2. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Тканинні реакції в нормі, експерименті та клініці» (Київ, 2023) – стендова доповідь із публікацією тез.

3. Сьома Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Теорія та практика сучасної морфології» (м. Дніпро, 2023) – усна доповідь із публікацією тез.

4. Восьма Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Теорія та практика сучасної морфології» (м. Дніпро, 2024) – усна доповідь із публікацією тез.

5. Дев'ята Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Теорія та практика сучасної морфології» (м. Дніпро, 2025) – усна доповідь із публікацією тез.