

І.В. Твердохліб¹
О.С. Каніщев²
Н.В. Савран³

¹ Дніпровський державний
медичний університет
Дніпро, Україна

² Університет Флориди
Гейнсвілл, Флорида, США

³ Львівський державний онко-
логічний регіональний ліку-
вально-діагностичний центр
Львів, Україна

Надійшла: 02.10.2025

Прийнята: 24.10.2025

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.4.81-87>

УДК 611.11:611.018:611.013

ТОПОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ФОРМУВАННЯ СЕКРЕТОРНОГО АПАРАТУ КАРДІОМІОЦИТІВ У РІЗНИХ ВІДДІЛАХ СЕРЦЯ ЩУРА В ОНТОГЕНЕЗІ

Tverdokhlib I.V.  , Kanishchev O.S. , Savran N.V.  Topological features of the formation of the cardiomyocyte secretory apparatus in different parts of developing rat heart.



Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; University of Florida, Gainesville, USA; Lviv State Oncology Regional Treatment and Diagnostic Center, Lviv, Ukraine.


ABSTRACT. Relevance. Despite the abundance of information about the heterogeneity of secretory atrial granules, about their uneven distribution in individual contractile cells and tissue areas of the myocardium in the atrial wall, today the morphological features of the development of the cardiomyocyte secretory apparatus depending on their localization in the organ require clarification. **The purpose** of the study is to determine the ultrastructural and histochemical features of the development of the cardiomyocyte secretory apparatus in different localizations of the rat heart. **Methods.** Using histochemical reaction to acid phosphatase and transmission electron microscopy, the state of the cardiomyocyte secretory apparatus of in the myocardium in the right and left atria and ventricles, in the right and left auricles of the heart, as well as in the interatrial septum of the rat heart at the stages of prenatal and postnatal ontogenesis was studied. **Results and summary.** The highest secretory activity of the mature myocardium is detected in the right auricle of the heart, which is due to the predominance of highly specialized secretory myocytes (more than 75% of the number of myocyte population). The secretory activity of the mature myocardium sections decreases in the sequence: left auricle – right atrium – left atrium – interatrial septum – interventricular septum – right ventricle – left ventricle. The development of the secretory apparatus at the stages of cardiogenesis is based on the transformations of the quantitative ratio between highly and lowly specialized secretory cardiomyocytes. The highest rates of formation of the secretory apparatus heterogeneity are characteristic of the myocardium of the right auricle of the heart; the lowest – for the interatrial septum. The ventricular myocardium has moderate secretory activity in the early postembryonic rat development; mature ventricular cardiomyocytes lose secretory activity. The definitive level of development of the secretory apparatus heterogeneity of the myocardium is reached by the end of the 1st month of postnatal rat ontogenesis.


Key words: heart, atria, ventricles, rat, ontogenesis, cardiomyocytes, secretory apparatus.

Tverdokhlib IV, Kanishchev OS, Savran NV. [Topological features of the formation of the cardiomyocyte secretory apparatus in different parts of developing rat heart]. *Morphologia*. 2025;19(4):81-7. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.4.81-87>

 Tverdokhlib I.V. 0000-0002-8672-3773;  Kanishchev O.S. 0000-0002-1089-412X;

 Savran N.V. 0000-0002-9097-3329

 ivt@dmu.edu.ua

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

Вступ

Значний інтерес дослідників щодо вивчення передсердного міокарда у різних біологічних об'єктів був обумовлений виявленими специфічними (секреторними) передсердними гранулами.

Активне накопичення відомостей про їх локалізацію, природу і біологічну роль [1-3] призвело до того, що усі зіставні за структурою саркоплазматичні утворення стали розділяти на 4 основних типи. Було показано, зокрема, що С-гранули за своїми ультраструктурнимим та гістохімічними

характеристиками відповідають лізосомам; власне специфічні передсердні гранули представлені типами А, В і D [4, 5].

Суттєва неоднорідність накопичення передсердних гранул у складі передсердних кардіоміоцитів зумовила спроби виділити неоднакові різновиди клітин; описані три такі різновиди за характером накопичення передсердних гранул, проте дослідження проводилися на окремих вибіркових, тобто не на серійних ультратонких зрізах міокарда [6, 7]. Якщо врахувати, що щільність упакування секреторних гранул в саркоплазмі рідко перевищує 1% від клітинного об'єму [8], стає очевидно виразна залежність отриманих результатів від орієнтації зрізів [7, 9].

При дослідженні морфології секреторних кардіоміоцитів правого передсердя у щурів у нормі та при експериментальній серцево-судинній патології було зроблено припущення, що всі передсердні міоцити мають потенційну здатність до секреторної функції [7]. Експерименти на моделях клінічної смерті, реноваскулярної гіпертензії та в серці щурів, перфузованих за Лангендорфом, дозволили виявити особливості гранулопоезу в передсердних міоцитах під впливом патологічних факторів ішемії/реперфузії та при високому артеріальному тиску. Автори виявили пряму кореляцію між збільшенням площі, зайнятої саркоплазматичним ретикуломом або мітохондріями, та збільшенням кількості секреторних гранул [7].

Різні напрямки у дослідженні секреторного апарату кардіоміоцитів включають не тільки топологічні аспекти, але значною мірою пов'язані з питаннями онтогенетичних перетворень секреторної активності серцевих міоцитів. З'ясувалось, що поява специфічних передсердних гранул суттєво відрізняється від формування примітивного міофібрилярного апарату у міокарді ссавців [10, 11], включаючи людину [12, 13]. При цьому дані низки авторів знаходяться в значній протилежності відносно один одного стосовно термінів появи специфічних гранул у складі передсердних клітин, проте дослідники єдині в думці, що перші гранули є дрібними і не розділяються на типи А, В і D; по ходу розвитку секреторного апарату відбувається інтенсивне формування дефінітивних розмірів специфічних передсердних гранул і поділ їх на типи [14-16].

Згідно з результатами кількісної та описової оцінки секреторної активності зрілих кардіоміоцитів було зроблено ряд висновків про характер гетероморфії секреторного апарату: а) секреторна активність істотно розрізняється за своєю інтенсивністю у різних відділах міокарда передсердної стінки; б) вказані відмінності значною мірою визначаються кількісним співвідношенням між виявленими типами кардіоміоцитів (високо і низько спеціалізованими у відношенні секреторної функції); в) специфічний секреторний апарат кардіоміоцитів включає два типи гранул (мембранні та

безмембранні), кількість яких і співвідношення між якими визначають секреторну активність високо і низько спеціалізованих передсердних кардіоміоцитів [17-19].

Виходячи з аналізу наукової інформації стає очевидним, що багато питань, пов'язаних з формуванням секреторного апарату кардіоміоцитів, ще далекі від свого вирішення. Не зважаючи на численність відомостей про неоднорідність секреторних передсердних гранул, про неоднаковий розподіл їх в окремих скоротливих клітинах і тканинних ділянках міокарда у складі передсердної стінки, сьогодні потребують уточнень морфологічні особливості розвитку секреторного апарату кардіоміоцитів в залежності від їх локалізації в органі.

Мета дослідження – визначення ультраструктурних і гістохімічних особливостей розвитку секреторного апарату кардіоміоцитів у різних локалізаціях серця щурів.

Матеріали та методи

Для дослідження використовували серця ембріонів і потомства нелінійних щурів-самців, отриманих з віварію Дніпровського державного медичного університету, з урахуванням термінів датованої вагітності та використанням відповідних таблиць нормального розвитку. Всі дослідження з лабораторними тваринами проводили із дотриманням положень “Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей” (Страсбург, 1986), Ванкуверської декларації про проведення дослідів на тваринах, Постанови Першого Національного конгресу з біоетики (Київ, 2001), Положення з біоетики МОЗ України від 1 листопада 2000 р. № 281, Закону України “Про захист тварин від жорстокого поводження” № 3446-IV від 21 лютого 2003 р. згідно з директивою Ради ЄС 2010/63/EU про дотримання постанов, законів, адміністративних положень Держав ЄС з питань захисту тварин, які використовуються з науковою метою [20, 21].

За допомогою світлооптичної та трансмісійної електронної мікроскопії вивчали стан секреторного апарату серця після евтаназії тварин у складі міокарда правого і лівого передсердь та шлуночків, правого і лівого вусок серця, а також міжпередсердної перегородки.

Для проведення гістохімічної реакції на кислу фосфатазу (КФ 3.1.3.2) використовували азоіндоксильний метод Gossrau [22] на криостатних зрізах завтовшки 7 мкм. Кількісний аналіз інтенсивності гістохімічної мітки проводили плаг-методом на цитоспектрофотометрі МЦФУ-2 з полем тубуса від 48 мкм до 620 мкм при довжині хвилі 620 нм.

Для електронномікроскопічного дослідження 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 [23]. Дослідження здійснювали за допомогою трансмісійного електронного мікроскопа ПЕМ-100-01 («SELMI», Україна) при напрузі прискорення 65-90 кВ і первинних збільшеннях від 2000 до 25000 за стандартною схемою [23, 24]. Після фотофіксації зображень на монохромну плівку «Agfa» проводили відцифрування негативів сканером Canon CanoScan 9000F.

Результати та їх обговорення

Гістохімічне дослідження активності кислої фосфатази в ранньому ембріональному міокарді щурів (14-16-а доба ембріогенезу) показало, що відмінності в інтенсивності гістохімічної реакції між передсерддями і шлуночками не мають статистично достовірного характеру; при цьому активність кислої фосфатази перебувала на надзвичайно низькому рівні. Наприкінці ембріонального періоду розвитку відзначалося помірне наростання фосфатазної активності кардіоміоцитів, причому вже на цьому етапі виявлявся істотний гетерогенітет різних досліджених ділянок міокарда за ферментативною активністю кислої фосфатази: найбільшою мірою гістохімічна мітка накопичувалась в обох серцевих вушках, лівому передсерді і міжпередсердній перегородці.

Протягом 1-го тижня життя щурів відбувалося активне наростання активності кислої фосфатази у всіх досліджених ділянках міокарда передсердь; у шлуночковому міокарді та у міжшлуночкової перегородці спостерігалось початкове незначне підвищення фосфатазної активності з наступною редукацією значень до рівня, що характерний для ембріонального міокарда.

Протягом постнатального кардіогенезу щурів відбувалася стабілізація значень активності кислої фосфатази у різних ділянках міокарда. Співвідношення між рівнем активності гістохімічної реакції у вивчених ділянках встановлювалося таким чином, що найвища фосфатазна активність спостерігалася у правому вушку; міокард лівого вушка, обох передсердь і міжпередсердної перегородки в середньому на 20-25% поступався за своєю фосфатазною активністю значенням у правому вушку; найбільш низький рівень накопичення гістохімічної мітки спостерігався у міокарді обох шлуночків; міжшлуночкова перегородка займала середнє положення між показниками передсердного і шлуночкового міокарда.

Наведені дані вказують на існування значних

розходжень між дослідженими ділянками міокарда за рівнем активності кислої фосфатази, порівнюваних у ході міокардіального гістогенезу; характер статистичної достовірності вказані відмінності набували наприкінці ембріогенезу щурів. Характерною особливістю розподілу фосфатазної активності у тканині міокарда стало те, що окремі клітинні комплекси у тій чи іншій дослідженій ділянці також виявляли суттєву неоднорідність по відношенню до накопичення гістохімічної мітки. На ранніх етапах ембріонального кардіогенезу така неоднорідність ще не виявлялася – розподіл активності кислої фосфатази на тканинних зрізах міокарда залишався відносно однорідним і мав незначну інтенсивність.

У ранньому постембріональному періоді розвитку щурів чітко визначалися скоротливі клітини, що мають підвищену (в порівнянні з сусідніми) активність кислої фосфатази, які розташовувалися поодинокі або невеликими групами і були відокремлені від прилеглих м'язових волокон прошарками сполучної тканини. Необхідно зазначити, що у міокарді передсердь поодинокі клітини виявлялися набагато рідше, ніж клітинні комплекси з підвищеною активністю кислої фосфатази. У шлуночковому міокарді, навпроти, усі "активні" у відношенні кислої фосфатази кардіоміоцити розташовувалися виключно поодинокі, але не групами.

Для кількісної оцінки ступеня гетерогенітету міокарда за гістохімічним розподілом активності кислої фосфатази нами був розрахований показник градієнта цитофотометричних значень. Розрахунки показали, що ступінь гетерогенності кардіоміоцитів (за активністю кислої фосфатази) на ранніх етапах онтогенезу щура наближався до нульових значень у всіх вивчених ділянках міокарда. Протягом 1-го тижня життя щурів спостерігалось різке наростання гетерогенітету скоротливих клітин за характером накопичення гістохімічної мітки; найбільш виразно це наростання відбувалося в міокарді вушок серця, а в шлуночковому міокарді ступінь гетерогенності клітин не перевищувала 25% від значень показника в правому вушку. У подальшому значення показників гетерогенності кардіоміоцитів зазначали короткочасне помірне зниження і стабілізувалися на рівні, що корелює з середніми величинами активності ферменту в кожному з вивчених ділянок міокарда.

Отже, розвиток гетерогенності кардіоміоцитів за активністю кислої фосфатази, незалежно від приналежності конкретних клітинних комплексів до передсердного або шлуночкового міокарда, мав двофазний характер: різке наростання гетерогенітету в ранньому постембріональному періоді змінювалося помірним зниженням ступеня гетерогенності і досягало дефінітивного рівня до кінця 1-го місяця життя щурів.

При ультраструктурному аналізі міокарда

зрілих шурів нами раніше описані два типи секреторних кардіоміоцитів, які істотно різнилися за кількістю і відносним об'ємом мембранних і безмембранних гранул [17, 18]. Встановлено також, що кількісне співвідношення між 1-м і 2-м типами кардіоміоцитів (високо і низько спеціалізованими м'язово-секреторними клітинами) є неоднаковим у різних вивчених ділянках міокарда.

При аналізі онтогенетичних перетворень у співвідношенні зазначених типів скоротливих клітин з'ясувалося, що в ранньому ембріональному міокарді частка високо спеціалізованих кардіоміоцитів складала менше 10% (від чисельності міоцитарної популяції) в кожній з вивчених ділянок міокарда. У більшості слабо диференційованих передсердних кардіоміоцитів містилась невелика кількість специфічних секреторних гранул, які вже на 16-ту добу пренатального онтогенезу шурів були представлені двома типами – мембранними і безмембранними. Як правило, гранули розташовувалися не групами, а поодиночці – в парануклеарній зоні, в оточенні значних запасів глікогену (рис. 1-4).

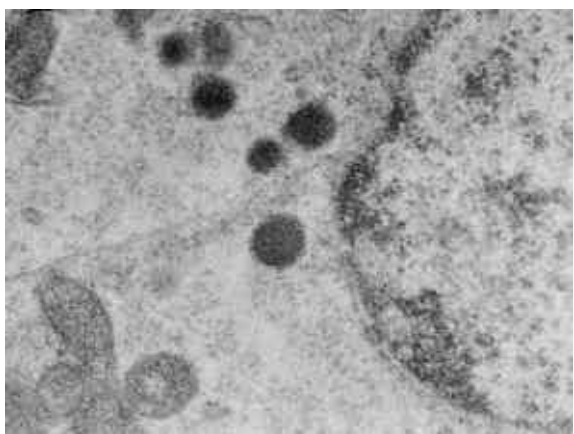


Рис. 1. Фрагмент кардіоміоцита лівого передсердя інтактного шура на 16-ту добу пренатального онтогенезу. Трансмісійна електронна мікроскопія. $\times 22000$.



Рис. 2. Фрагмент кардіоміоцита правого передсердя інтактного шура на 16-ту добу пренатального онтогенезу. Трансмісійна електронна мікроскопія. $\times 16000$.

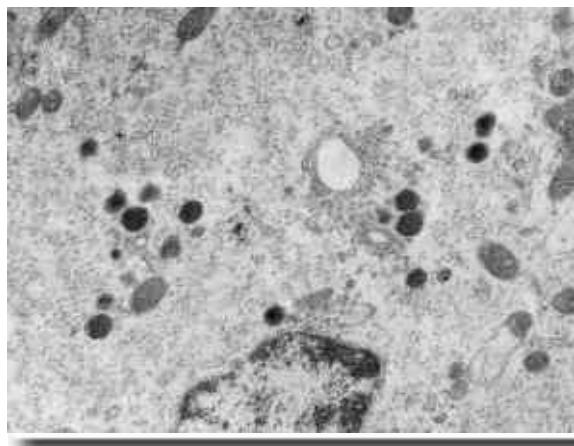


Рис. 3. Фрагмент кардіоміоцита лівого вухка серця інтактного шура на 16-ту добу пренатального онтогенезу. Трансмісійна електронна мікроскопія. $\times 16000$.

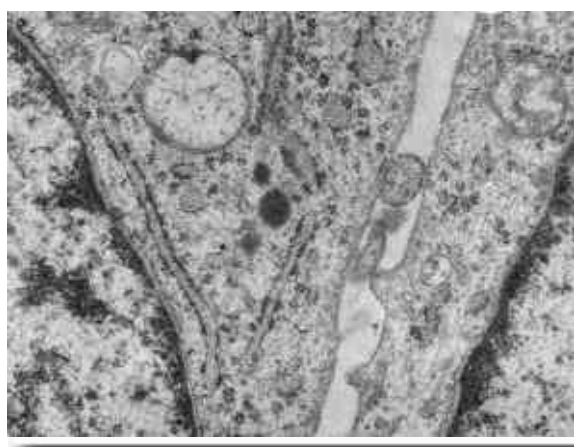


Рис. 4. Фрагмент кардіоміоцита правого вухка серця інтактного шура на 16-ту добу пренатального онтогенезу. Трансмісійна електронна мікроскопія. $\times 18000$.

Важливо відзначити, що поряд з мембранними і безмембранними гранулами в саркоплазмі визначалися "тіні" специфічних гранул. Це свідчить про те, що вже в ембріональному міокарді секреторний апарат розвивався не лише шляхом накопичення гранул, але й виділяв натрійуретичний фактор. У даний період деякі передсердні клітини, з незначним розвитком міофібрилярного апарату та позбавлені специфічних секреторних гранул, мали добре розвинений або гіпертрофований апарат Гольджі, цистерни якого активно насичувалися рибосомами.

У ряді випадків шлуночкові кардіоміоцити містили в субсарколемальній зоні, зверненій убік ендотеліальної клітини або фібробласта, численні грануло-подібні структури, які описані у літературі в якості так званих "облямованих" пухирців. За своїми розмірами і конфігурацією ці пухирці наближалися до специфічних передсердних гранул, однак у складі виявлених груп були відсутні безмембранні гранули або їхні "тіні", а частина везикул не містили характерного осміофільного

матеріалу. Ймовірно, ті структури, що спостерігалися в шлуночкових кардіоміоцитах, не мають відношення до секреторного апарату міокарда; їх роль пов'язана більшою мірою з активним транспортом макромолекулярних речовин через структури гістогематичного бар'єру.

На етапах раннього постембріонального розвитку у передсердному міокарді щура відбувалося активне накопичення високо спеціалізованих клітин, що призвело до майже повного витискання низько спеціалізованих кардіоміоцитів (2-го типу) у міокарді вушок серця і до значного домінування клітин 1-го типу в міокарді передсердної стінки і міжпередсердної перегородки (рис. 5, 6).

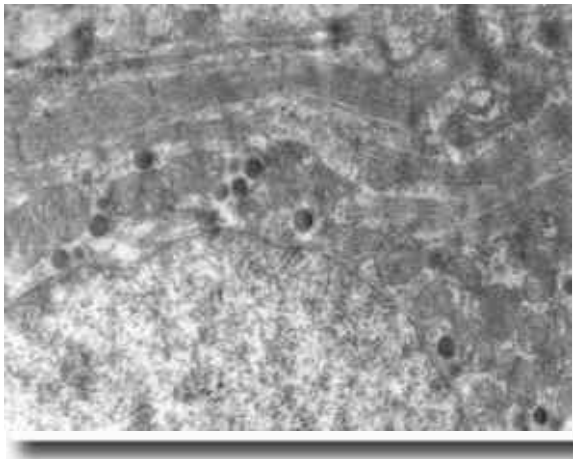


Рис. 5. Фрагмент кардіоміоцита лівого передсердя інтактного щура через 7 діб після народження. Трансмісійна електронна мікроскопія. $\times 10000$.

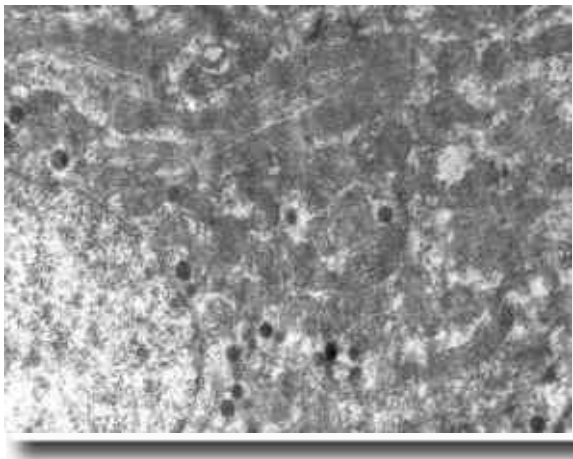


Рис. 6. Фрагмент кардіоміоцита правого передсердя інтактного щура через 7 діб після народження. Трансмісійна електронна мікроскопія. $\times 10000$.

Протягом 2-го тижня постнатального онтогенезу вміст високо спеціалізованих м'язово-секреторних кардіоміоцитів значно перевершував величини, характерні для дефінітивного рівня розвитку секреторного апарату серця; в подальшому спостерігалася помірна редукція кількості клітин 1-го типу до дефінітивних значень. Принципово схожий характер онтогенетичних зрушень встановлений при вивченні динаміки чисельної щільності секреторних гранул в різних ділянках передсердного міокарда серця щурів, що розвивається.

Підсумок

Морфологічні особливості специфічних гранул у саркоплазмі визначають існування двох субпопуляцій передсердних кардіоміоцитів: 1) високо спеціалізованих на секреції натрійуретичного фактора; 2) низько спеціалізованих секреторних кардіоміоцитів. Найвища секреторна активність зрілого міокарда виявляється у правому вушку серця, що обумовлено переважанням високо спеціалізованих секреторних міоцитів (понад 75% від чисельності міоцитарної популяції). Секреторна активність ділянок зрілого міокарда убуває в послідовності: ліве вушко – праве передсердя – ліве передсердя – міжпередсердна перегородка – міжшлуночкова перегородка – правий шлуночок – лівий шлуночок. Розвиток секреторного апарату на етапах кардіогенезу ґрунтується на перетвореннях кількісного співвідношення між високо і низько спеціалізованими секреторними кардіоміоцитами. Найбільш високі темпи формування гетерогенності секреторного апарату характерні для міокарда правого вушка серця; найбільш низькі – для міжпередсердної перегородки. Шлуночковий міокард має помірну секреторну активність у ранньому постембріональному розвитку щурів; зрілі кардіоміоцити шлуночків втрачають секреторну активність. Дефінітивний рівень розвитку гетерогенності секреторного апарату міокарда досягається до кінця 1-го місяця постнатального онтогенезу щурів.

Перспективи подальших досліджень пов'язані з вивченням реакції секреторного апарату передсердних кардіоміоцитів на гіпоксичний стан у пренатальному кардіогенезі.

Інформація про конфлікт інтересів

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

Джерела фінансування

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

Литературні джерела
References

1. Goetze JP, Bruneau BG, Ramos HR, Ogawa T, de Bold MK, de Bold AJ. Cardiac natriuretic peptides. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17(11):698-717. doi: 10.1038/s41569-020-0381-0.
2. Kockskämper J, Pluteanu F. Left Atrial Myocardium in Arterial Hypertension. *Cells*. 2022;11(19):3157. doi: 10.3390/cells11193157.
3. Nawrocki MJ, Jopek K, Kaczmarek M, Zdun M, Mozdziak P, Jemielity M, Perek B, Bukowska D, Kempisty B. Transcriptomic Profile of Genes Regulating the Structural Organization of Porcine Atrial Cardiomyocytes during Primary In Vitro Culture. *Genes (Basel)*. 2022;13(7):1205. doi: 10.3390/genes13071205.
4. Pan SS. Alterations of atrial natriuretic peptide in cardiomyocytes and plasma of rats after different intensity exercise. *Scand J Med Sci Sports*. 2008;18(3):346-53. doi: 10.1111/j.1600-0838.2007.00684.x.
5. Agostinucci K, Manfredi TG, Cosmas AC, Vetter FJ, Engle SK. Comparison of ANP and BNP Granular Density in Atria of Rats After Physiological and Pathological Hypertrophy. *Toxicol Pathol*. 2022;50(4):497-506. doi: 10.1177/01926233221097970.
6. Smith CER, Pinali C, Eisner DA, Trafford AW, Dibb KM. Enhanced calcium release at specialised surface sites compensates for reduced t-tubule density in neonatal sheep atrial myocytes. *J Mol Cell Cardiol*. 2022;173:61-70. doi: 10.1016/j.yjmcc.2022.08.360.
7. Vasyliuk VM, Zhurakivska OY, Kondrat AV, Khabchuk VS. Morphological characteristics of the endocrine function of the heart in comorbid pathology. *Pol Merkur Lekarski*. 2023;51(3):194-200. doi: 10.36740/Merkur202303102.
8. Marie J.-P, Guillemot H, Hatt PY. [Le degré de granulation des cardiocytes auriculaires. Etude planimétrique au cours de différents apports d'eau et de sodium chez le rat]. *Pathol. biol*. 1976;24:549-54. French. doi: 10.1136/hrt.56.4.302
9. Ferro MS, Mascaro MB, De Souza RR. Effects of aging on the secretory apparatus in the right atrial cardiomyocytes of rats. *Acta Histochem*. 2020;122(6):151579. doi: 10.1016/j.acthis.2020.151579.
10. Navaratnam V, Woodward JM, Skepper JN. Specific heart granules and natriuretic peptide in the developing myocardium of fetal and neonatal rats and hamsters. *J Anat*. 1989;163:261-73. PMID: 2532637; PMID: PMC1256535.
11. Gilloreaux J. Ultrastructural aspects of atrium development: demonstration of endocardial discontinuities and immunolabeling of atrial natriuretic factor in the Syrian hamster. *Anat Embryol (Berl)*. 1989;179(3):227-36. doi: 10.1007/BF00326587.
12. Lichnovsky V, Obrucnic M, Jirik P. Ultrastructure of the atrium of the Human embryonic and fetal heart. *Folia morphol*. 1976;24:225-30.
13. Obrucnic M, Lichnovsky V. Ultrastrukturelle Differenzierung der Vorhohrwand des menschlichen Herzens während der embryonalen und fruhfetalen Periode. *Acta anat*. 1977;99:299.
14. Mifune H, Suzuki S, Honda J, Kobayashi Y, Takamori S. Synthesis and secretion of A-type natriuretic peptide in the auricular cardiocytes during pregnancy and lactation in mouse. *J Vet Med Sci*. 2000;62(1):15-21. doi: 10.1292/jvms.62.15.
15. Tylková L, Novotová M, Zahradník I, Kiss A. Evaluation of changes in secretory granules of atrial myocytes: a morphometric approach. *Anal Quant Cytol Histol*. 2008 Feb;30(1):53-9. PMID: 18459588.
16. Bäck N, Luxmi R, Powers KG, Mains RE, Eipper BA. Peptidylglycine α -amidating monooxygenase is required for atrial secretory granule formation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2020;117(30):17820-31. doi: 10.1073/pnas.2004410117.
17. Tverdokhle IV. [Myocardial heterogeneity and its development in normal cardiomyogenesis]. Dnepropetrovsk: Porogi; 1996. 224 p. Russian.
18. Tverdokhle IV, Kozlov VA, Shponka IS. [Development of the secretory apparatus of the heart in prenatal human ontogenesis]. *Bulletin of problems of biology and medicine*. 1997;15:51-8. Russian.
19. Lindsey ML, Gundry RL. Secrets of Cardiac Remodeling Revealed in the Secretome. *Circulation*. 2020;141(20):1645-7. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046042.
20. European Convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. Strasbourg: Council of Europe. 1986;123:52. Available from: <https://rm.coe.int/168007a67b>.
21. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the Protection of Animals Used for Scientific Purposes. *Off J Eur Union*. 2010;53(L276):33-79.
22. Gossrau R. [Tetrazoliummethoden zum histochemischen Hydrolasennachweis]. *Histochemistry*. 1978;58:203-18. German.
23. Kuo J. *Electron microscopy: methods and protocols*. Totowa, NJ: Humana Press Inc.; 2007. doi:10.1007/978-1-59745-294-6.
24. Hayat MA. *Principles and techniques of electron microscopy: biological applications*. 4th ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2000. doi:10.1006/anbo.2001.1367.

Твердохліб І.В., Каніщев О.С., Савран Н.В. Топологічні особливості формування секреторного апарату кардіоміоцитів у різних відділах серця щура в онтогенезі.

РЕФЕРАТ. Актуальність. Не зважаючи на численність відомостей про неоднорідність секреторних передсердних гранул, про неоднаковий розподіл їх в окремих скоротливих клітинах і тканинних ділянках міокарда у складі передсердної стінки, сьогодні потребують уточнень морфологічні особливості розвитку секреторного апарату кардіоміоцитів в залежності від їх локалізації в органі. **Мета** дослідження – визначення ультраструктурних і гістохімічних особливостей розвитку секреторного апарату кардіоміоцитів у різних локалізаціях серця щурів. **Методи.** За допомогою гістохімічної реакції на кислу фосфатазу та трансмісійної електронної мікроскопії вивчали стан секреторного апарату кардіоміоцитів у складі міокарда правого і лівого передсердь та шлуночків, правого і лівого вусок серця, а також міжпередсердної перегородки серця щурів на етапах пренатального і постнатального онтогенезу. **Результати та підсумок.** Найвища секреторна активність зрілого міокарда виявляється у правому вуску серця, що обумовлено переважанням високо спеціалізованих секреторних міоцитів (понад 75% від чисельності міоцитарної популяції). Секреторна активність ділянок зрілого міокарда убуває в послідовності: ліве вуско – праве передсердя – ліве передсердя – міжпередсердна перегородка – міжшлуночкова перегородка – правий шлуночок – лівий шлуночок. Розвиток секреторного апарату на етапах кардіогенезу ґрунтується на перетвореннях кількісного співвідношення між високо і низько спеціалізованими секреторними кардіоміоцитами. Найбільш високі темпи формування гетерогенності секреторного апарату характерні для міокарда правого вуска серця; найбільш низькі – для міжпередсердної перегородки. Шлуночковий міокард має помірну секреторну активність у ранньому постембріональному розвитку щурів; зрілі кардіоміоцити шлуночків втрачають секреторну активність. Дефінітивний рівень розвитку гетерогенності секреторного апарату міокарда досягається до кінця 1-го місяця постнатального онтогенезу щурів.

Ключові слова: серце, передсердя, шлуночки, щур, онтогенез, кардіоміоцити, секреторний апарат.