

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

Кваліфікаційна наукова праця  
на правах рукопису

**МАРЧЕНКО ДАР'Я ГРИГОРІВНА**

УДК 616-001.17:615.451.3

**ДИСЕРТАЦІЯ**  
**МЕХАНІЗМИ ФОРМУВАННЯ СКОРОТЛИВОГО АПАРАТУ**  
**КАРДИОМІОЦИТІВ У ПОТОМСТВА ЩУРІВ ЗА УМОВ ХРОНІЧНОЇ**  
**АЛКОГОЛЬНОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ МАТЕРИНСЬКОГО ОРГАНІЗМУ**

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

\_\_\_\_\_ Дар'я МАРЧЕНКО

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

Дніпро – 2024

## АНОТАЦІЯ

*Марченко Д. Г.* Механізми формування скоротливого апарату кардіоміоцитів у потомства щурів за умов хронічної алкогольної інтоксикації материнського організму. – 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, 2024.

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення актуального наукового завдання щодо визначення змін скоротливого апарату кардіоміоцитів у потомства щурів після хронічної алкогольної інтоксикації материнського організму.

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 потомства білих безпородних щурів у різні терміни від народження до зрілого віку. Для відтворення умов внутрішньоутробної алкогольної інтоксикації було проведено три етапи хронічної алкоголізації з використанням різних концентрацій етанолу. Тривалість першого етапу становила два тижні. Протягом цього часу тварини знаходилися на звичайній дієті, але замість води отримували 5%-ний розчин етанолу. На другому етапі (також 2 тижні) щури-самиці отримували 15%-ний розчин етанолу. Після запліднення починався третій етап, на якому вагітні щури-самиці протягом 2 тижнів отримували 20%-ний розчин етанолу. На 14-у добу після запліднення самиці позбавлялися доступу до розчину етанолу та отримували звичайну питну воду. Щурів з датованим терміном вагітності (23 інтактні тварини та 26 щурів експериментальної групи) мертволи за допомогою передозування ефірного наркозу через 14, 16, 18 і 20 діб після запліднення з подальшим вилученням ембріонів і плодів для подальшого

ультраструктурного аналізу.

Кількісну оцінку ультраструктурних змін проводили за допомогою морфометричного визначення щільності упакування міофібрил, абсолютної питомої площі поверхні міофібрил і ступеня їх орієнтації. Для аналізу впливу етанолу на формоутворення скоротливого апарату вивчали кардіоміоцити субепікардіальної (СЕП), інтрамуральної (ІМЗ) і субендокардіальної (СЕН) зон стінки лівого (ЛШ) та правого шлуночків (ПШ), а також лівої (ЛШЧ) та правої (ПШЧ) частин міжшлуночкової перегородки (МШП).

Хронічна алкогольна інтоксикація під час пренатального кардіогенезу ушкоджувала скоротливий апарат кардіоміоцитів шлуночків за рахунок дезорганізації структури саркомерів, фрагментації та дезорієнтації міофібрил, значного пригнічення саркомерогенезу, зниження вмісту міофібрил, що асоційовано з деструкцією мітохондрій. Виразність змін у даних структурах залежала від зони та терміну розвитку ембріона. Найбільш істотні зміни обумовлені прямою токсичною дією етанолу і реалізуються у термін від 14-ї до 18-ї доби пренатального онтогенезу.

Після алкогольної інтоксикації материнського організму в серці ембріонів на 18-у добу пренатального онтогенезу рівень абсолютної питомої площі поверхні міофібрил у СЕП та в ІМЗ у порівнянні з 16-ю добою розвитку суттєво відрізнявся. Величина показника підвищувалася у СЕП ЛШ на 20,6%, в ІМЗ – на 36,3% у ЛШ та на 27,9% у ПШ, у СЕН – на 42,3% у ЛШ та на 30,0% у ПШ, у МШП – на 26,5% у ЛШЧ та на 25,0% у ПШЧ. Значення параметра у СЕП ПШ суттєво не відрізнялося від показника 16-ї доби ембріогенезу. У шлуночковому міокарді щурів експериментальної групи на 18-у добу пренатального онтогенезу у порівнянні з нормальним розвитком величина параметра у кардіоміоцитах СЕН зменшувалася на 30,4% ( $p < 0,05$ ) у ЛШ та на 30,1% ( $p < 0,05$ ) у ПШ, в ІМЗ – на 24,2% ( $p < 0,05$ ) у ЛШ та на 20,6% ( $p < 0,05$ ) у ПШ, у СЕП – на 25,3% ( $p < 0,05$ ) у ЛШ, та на 20,6% ( $p < 0,05$ ) у ПШ.

На 18-у добу ембріогенезу щурів після дії етанолу величина ступеня орієнтації міофібрил у кардіоміоцитах СЕН була статистично вагомо

підвищена у ЛШ на 22,9% та у ПШ – на 22,0%, порівняно з показниками попередньої доби розвитку. При цьому, значення параметра в ІМЗ та СЕП, а також у лівій та правій частинах МШП достовірно не відрізнялися від відповідних показників на 16-у добу емріогенезу. У тварин експериментальної групи на 18-у добу пренатального розвитку значення ступеня орієнтації міофібрил достовірно поступалися нормальному рівню у всіх зонах міокарда: у СЕН – на 40,7% у ЛШ та на 40,0% у ПШ, в ІМЗ – на 30,3% у ЛШ та на 21,0% у ПШ, у СЕП – на 32,5% у ЛШ та на 20,7% у ПШ, у МШП – на 30,5% у ЛШЧ та на 24,5% у ПШЧ перегородки.

Значення абсолютної питомої площі поверхні міофібрил новонароджених щурів, порівняно з 20-ю добою пренатального онтогенезу, у СЕН статистично достовірно підвищувались на 57,2% у ЛШ та на 56,9% у ПШ, у СЕП – на 75,8% у ЛШ та на 59,1% у ПШ, в ІМЗ – на 94,1% у ЛШ та на 67,8% у ПШ. У складі міжшлуночкової перегородки рівень параметра у новонароджених інтактних щурів перевищував величину показника 20-ї доби розвитку на 27,7% у ЛШЧ та на 19,9% у ПШЧ. У новонароджених щурів експериментальної групи, у порівнянні з 20-ю добою ембріонального розвитку, значення абсолютної питомої площі поверхні міофібрил у СЕП статистично вагомо підвищувалися на 109,0% у ЛШ та на 90,0% у ПШ, в ІМЗ – на 204,0% у ЛШ та на 133,0% у ПШ, у СЕН – на 27,2% у ЛШ та на 27,1% у ПШ. Значення показника новонароджених щурів достовірно зростали у ЛШЧ на 34,4% та у ПШЧ на 31,4% порівняно з 20-ю добою ембріонального розвитку. Рівень абсолютної питомої площі поверхні міофібрил у кардіоміоцитах новонароджених щурів експериментальної групи достовірно не відрізнявся від відповідних значень показника при нормальному розвитку у СЕН, СЕП обох шлуночків та у МШП. Однак, величина параметра в ІМЗ перевершувала нормальні величини на 36,7% ( $p < 0,05$ ) у ЛШ та на 35,8% ( $p < 0,05$ ) у ПШ.

При нормальному розвитку значення ступеня орієнтації міофібрил кардіоміоцитів у новонароджених щурів, порівняно з 20-ю добою

пренатального онтогенезу, в обох частинах МШП суттєво не змінювалися. При цьому рівень ступеня орієнтації міофібрил у СЕН достовірно підвищувався на 20,8% у ЛШ та на 28,7% у ПШ, у СЕП – на 26,9% у ЛШ та на 35,8% у ПШ, в ІМЗ – на 25,0% у ЛШ та на 27,7% у ПШ. Значення параметра у новонароджених щурів експериментальної групи достовірно зростали у порівнянні зі значеннями показника 20-ї доби розвитку: у СЕН – на 61,6% у ЛШ та 59,6% у ПШ, у СЕП – на 44,9% у ЛШ та на 21,0% у ПШ. Різниця між значеннями параметра кардіоміоцитів МШП у порівнянні з 20-ю добою ембріонального розвитку становила 36,0% ( $p < 0,05$ ) у ЛШЧ та 25,0% ( $p < 0,05$ ) у ПШЧ, проте величина параметра в ІМЗ статистично вагомо не змінювалася відносно 20-ї доби пренатального онтогенезу. Після дії етанолу на материнський організм у новонароджених щурів значення ступеня орієнтації міофібрил у складі всіх зон міокарда обох шлуночків суттєво відрізнялися від нормальних значень. Зокрема, величина параметра достовірно поступалася нормі: у СЕН – на 21,8% у ЛШ та на 22,6% у ПШ, в ІМЗ – на 36,4% у ЛШ та на 36,5% у ПШ, у СЕП – на 20,7% у ЛШ та на 24,2% у ПШ. Також значення параметра у МШП статистично вагомо поступалися відповідним величинам інтактних щурів на 20,4% у ЛШЧ та на 23,4% у ПШЧ.

Хронічна алкоголізація щурів-матерів обумовлювала порушення скоротливого апарату кардіоміоцитів шлуночків серця потомства через стійкі ушкодження саркомерогенезу після народження, які включали дезорганізацію структури саркомерів, фрагментацію та дезорієнтацію міофібрил поряд із пошкодженням структури мітохондрій і саркоплазматичного ретикулула. Впродовж постнатального онтогенезу у потомства щурів, які зазнали хронічної алкогольної інтоксикації, виявлялася суттєва гетероморфність кардіоміоцитів за ступенем ушкоджень: клітини з критичними проявами деструкції в компактному міокарді ІМЗ і СЕП обох шлуночків утворювали групи в оточенні морфологічно незмінених кардіоміоцитів, в той час як необоротно пошкоджені клітини із субендокардіальною локалізацією розташовувалися поодиночі.

У новонароджених щурів експериментальної групи щільність упакування міофібрил у кардіоміоцитах інтрамуральної зони міокарда суттєво поступалася відповідним показникам інтактних щурів на 35,5% ( $p < 0,05$ ) у ЛШ та на 36,0% ( $p < 0,05$ ) у ПШ, що супроводжувалось істотним зростанням абсолютної питомої площі поверхні міофібрил та порушенням їх просторової орієнтації. Через 28 днів після народження потомства від щурів-самиць, які зазнали дії хронічної алкогольної інтоксикації, спостерігалася суттєва редукція вмісту міофібрил у субендокардіально локалізованих кардіоміоцитах ЛШ на 20,8% ( $p < 0,05$ ), а також в інтрамуральних зонах обох шлуночків – на 31,2% у ЛШ ( $p < 0,05$ ) та на 20,2% у ПШ ( $p < 0,05$ ). Порушення внутрішньоклітинної архітекτονіки частково компенсовані у СЕП вільних стінок обох шлуночків і в міокарді обох частин МШП. Міокард зрілого потомства щурів після пренатальної дії алкоголю зберігав необоротні ушкодження скоротливого апарату у вигляді значно редукованої щільності упакування міофібрил, істотно збільшеної абсолютної питомої площі поверхні міофібрил, асоційованих з порушенням їх орієнтації у кардіоміоцитах СЕН ЛШ та ІМЗ обох шлуночків.

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

## ANNOTATION

*Marchenko D. G.* Mechanisms of the formation of the contractile apparatus of cardiomyocytes in rat offspring under conditions of chronic alcohol intoxication of the maternal organism. – Qualifying scientific work on manuscript rights.

Dissertation for obtaining the scientific degree of Doctor of Philosophy in the field of knowledge 09 «Biology» in the specialty 091 «Biology». – Dnipro State Medical University, Dnipro, 2024.

The dissertation provides a theoretical generalization and a new solution of the current scientific problem of determining changes in the contractile apparatus of cardiomyocytes in rat offspring after chronic alcohol intoxication of the maternal

organism.

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 research work “Histogenesis of the components of the cardiovascular system of humans and laboratory animals under normal and experimental conditions” (state registration number 0118U004730).

The object of the research was the hearts of offspring of white outbred rats at different periods from birth to adulthood. Three stages of chronic alcoholization were carried out using different concentrations of ethanol to reproduce the conditions of intrauterine alcohol intoxication. The duration of the first stage was two weeks. During this time, the animals were on a normal diet, but instead of water they received a 5% ethanol solution. At the second stage (also 2 weeks), female rats received a 15% ethanol solution. After fertilization, the third stage began, during which pregnant female rats received a 20% ethanol solution for 2 weeks. On the 14th day after fertilization, the females were deprived of access to the ethanol solution and received ordinary drinking water. Time-dated rats (23 intact animals and 26 rats of the experimental group) were euthanized with an overdose of ether anesthesia 14, 16, 18, and 20 days after fertilization, followed by removal of embryos and fetuses for added ultrastructural analysis.

Quantitative assessment of ultrastructural changes was carried out using morphometric determination of the packing density of myofibrils, absolute particular surface area of myofibrils and the degree of their orientation using the ImageJ 1.47v software package according to the principles of stereometry [27]. In order to analyze the influence of ethanol on the formation of the contractile apparatus, cardiomyocytes of the subepicardial (SEP), intramural (IMZ) and subendocardial (SEN) zones of the wall of the left (LV) and right ventricle (RV), as well as the left (LVP) and right parts (RVP) of the interventricular septum (IVS).

Chronic alcohol intoxication during prenatal cardiogenesis damaged the contractile apparatus of ventricular cardiomyocytes due to disorganization of the structure of sarcomeres, fragmentation and disorientation of myofibrils, significant

inhibition of sarcomerogenesis, decrease in the content of myofibrils, which is associated with the destruction of mitochondria. The expressiveness of changes in these structures depended on the zone and term of embryo development. The most significant changes are caused by the direct toxic effect of ethanol and are realized in the period from the 14th to the 18th day of prenatal ontogenesis.

After alcohol intoxication the level of the absolute particular surface area of myofibrils in SEP and IMZ significantly differed compared to the 16th day of development. The value of the indicator increased in SEP of LV by 20.6%, in IMZ – by 36.3% in LV and by 27.9% in RV, in SEN – by 42.3% in LV and by 30.0% in RV, in IVS – by 26.5% in LVP and by 25.0% in RVP. The value of the parameter in the SEP of RV did not significantly differ from the indicator of the 16th day of embryogenesis. The value of the parameter in SEN cardiomyocytes decreased by 30.4% ( $p<0.05$ ) in LV and by 30.1% ( $p<0.05$ ) in RV, in IMZ – by 24.2% ( $p<0.05$ ) in LV and by 20.6% ( $p<0.05$ ) in RV, in SEP – by 25.3% ( $p<0, 05$ ) in LS, and by 20.6% ( $p<0.05$ ) in RV.

On the 18th day of rat embryogenesis after exposure to ethanol, the degree of orientation of myofibrils in SEN cardiomyocytes was statistically significantly increased in LV by 22.9% and in RV by 22.0%, compared to the indicators of the previous day of development. At the same time, the values of the parameter in IMZ and SEP, as well as in the left and right parts of the IVS did not reliably differ from the corresponding indicators on the 16th day of embryogenesis. In the animals of the experimental group, on the 18th day of prenatal development, the values of the degree of orientation of myofibrils were significantly lower than the normal level in all zones of the myocardium: in SEN – by 40.7% in LV and by 40.0% in LV, in IMZ - by 30.3 % in LV and by 21.0% in RV, in SEP – by 32.5% in LV and by 20.7% in RV, in IVS – by 30.5% in LVP and by 24.5% in RVP of the septum.

The values of the absolute particular surface area of myofibrils of newborn rats, compared to the 20th day of prenatal ontogenesis, in SEN were statistically significantly increased by 57.2% in LV and by 56.9% in RV, in SEP – by 75.8% in LV and by 59.1% in RV, in IMZ – by 94.1% in LV and by 67.8% in RV. In IVS the

level of the parameter in newborn intact rats exceeded the value of the indicator on the 20th day of development by 27.7% in LVP and by 19.9% in RVP. In newborn rats of the experimental group, compared to the 20th day of embryonic development, the values of the absolute particular surface area of myofibrils in the SEP increased statistically significantly by 109.0% in LV and by 90.0% in RV, in the IMZ – by 204.0 % in LV and by 133.0% in RV, in SEN – by 27.2% in LV and by 27.1% in RV. The value of the indicator of newborn rats significantly increased in the LVP by 34.4% and in the RVP – by 31.4% compared to the 20th day of embryogenesis. The level of the absolute particular surface area of myofibrils in cardiomyocytes of newborn rats of the experimental group was not significantly different from the corresponding values of the indicator during normal development in SEN, SEP of both ventricles and in IVS. However, the value of the parameter in IMZ exceeded normal values by 36.7% ( $p<0.05$ ) in LV and by 35.8% ( $p<0.05$ ) in RV.

With normal development, the value of the degree of orientation of myofibrils of cardiomyocytes in newborn rats, compared to the 20th day of prenatal ontogenesis, did not change significantly in both parts of the IVS. The degree of orientation of myofibrils in the SEN significantly increased by 20.8% in LV and by 28.7% in RV, in SEP – by 26.9% in LV and by 35.8% in RV, in IMZ – by 25.0% in LV and by 27.7% in RV. The values of the parameter in newborn rats of the experimental group increased significantly in comparison with the values of the indicator on the 20th day of development: in SEN – by 61.6% in LV and 59.6% in RV, in SEP – by 44.9% in LV and on 21.0% in RV. The difference between the values of the parameter of the cardiomyocytes of the IVS in comparison with the 20th day of embryonic development was 36.0% ( $p<0.05$ ) in LVP and 25.0% ( $p<0.05$ ) in RVP, however, the value of the parameter in the IMZ was statistically weight did not change relative to the 20th forehead of prenatal ontogeny. After the effect of ethanol on the maternal organism in newborn rats, the values of the degree of orientation of myofibrils in the all zones of the myocardium of both ventricles differed significantly from normal values. In particular, the value of the parameter was significantly lower than the norm: in SEN – by 21.8% in LV and by 22.6% in

RV, in IMZ – by 36.4% in LV and by 36.5% in RV, in SEP – by 20.7% in LV and 24.2% in RV. Also, the values of the parameter in IVS were statistically significantly lower than the equivalent values of intact rats by 20.4% in LVP and by 23.4% in RVP.

Chronic alcoholization of maternal rats led to a violation of the contractile apparatus of the cardiomyocytes of the heart ventricles of the offspring due to persistent damage to sarcomerogenesis after birth, which included disorganization of the structure of sarcomeres, fragmentation and disorientation of myofibrils along with damage to the structure of mitochondria and sarcoplasmic reticulum. During the postnatal ontogenesis in the offspring of rats that underwent chronic alcohol intoxication, significant heteromorphism of cardiomyocytes was revealed by the degree of damage: cells with critical manifestations of destruction in the compact myocardium of MI and SEP of both ventricles formed groups surrounded by morphologically unchanged cardiomyocytes, while irreversibly damaged cells with subendocardial localization were located alone.

In newborn rats of the experimental group, the density of myofibril packing in cardiomyocytes of the intramural zone of the myocardium was significantly inferior to the corresponding indicators of intact rats by 35.5% ( $p < 0.05$ ) in the LV and by 36.0% ( $p < 0.05$ ) in the RV, which was accompanied by a significant increase in the absolute specific surface area of myofibrils and a violation of their spatial orientation. 28 days after the birth of offspring from female rats exposed to chronic alcohol intoxication, a significant reduction in the content of myofibrils in subendocardially localized LV cardiomyocytes was observed by 20.8% ( $p < 0.05$ ), as well as in the intramural zones of both ventricles - by 31.2% in LV ( $p < 0.05$ ) and by 20.2% in RV ( $p < 0.05$ ). Violations of intracellular architectonics are partially compensated in the SEP of the free walls of both ventricles and in the myocardium of both parts of the IVS. The myocardium of mature offspring of rats after prenatal exposure to alcohol preserved irreversible damage to the contractile apparatus in the form of a significantly reduced density of myofibril packing, a significantly increased absolute specific surface area of myofibrils, associated with a violation of

their orientation in cardiomyocytes of the SEN of LV and IMZ of both ventricles.

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

### Список публікацій здобувача за темою дисертації

**Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:**

1. Твердохліб І. В., Марченко Д. Г. Ультраструктурні зміни скоротливого апарату міокарда шлуночків щурів на етапах пренатального онтогенезу в нормі та після дії алкоголю. Світ медицини та біології. 2019. № 3 (69). С. 225–230. DOI <https://doi.org/10.26724/2079-8334-2019-3-69-225-230>. <https://docs.google.com/viewerng/viewer?url=https://womab.com.ua/upload/15.3/SMB-2019-03-225.pdf&embedded=true> (*Особистий внесок – пошук та аналіз літературних джерел, проведення експерименту, порівняння та інтерпретація результатів, написання статті*).

2. Твердохліб І. В., Марченко Д. Г. Вплив хронічної алкоголізації щурів-самиць на розвиток скоротливого апарату кардіоміоцитів у їх потомства. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2024. № 1(85). С.139–144. DOI <https://doi.org/10.31718/2077-1096.24.1.139>. <https://visnyk-umsa.com.ua/index.php/journal/article/view/957/933> (*Особистий внесок – пошук та аналіз літературних джерел, проведення експерименту, порівняння та інтерпретація результатів, написання статті*).

3. Tverdokhlib I. V., Marchenko D. G. Prenatal changes in the contractile apparatus of rat ventricular myocardium after chronic alcohol intoxication of maternal organism. Вісник проблем біології і медицини. 2024. № 1 (172). С. 443–449. DOI <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2024-1-172-443-449>. <https://vpbim.com.ua/wp-content/uploads/2024/03/61-min.pdf> (*Особистий внесок – пошук та аналіз літературних джерел, проведення експерименту, порівняння та інтерпретація результатів, написання статті*).

4. Твердохліб І. В., Марченко Д. Г. Ультраструктурна характеристика

скоротливого апарату кардіоміоцитів у серці потомства щурів після хронічної алкогольної інтоксикації материнського організму. Проблеми екології та медицини. 2024. Т. 16, № 4. С. 34-40. DOI <https://doi.org/10.31718/mep.2024.28.1.05>. <https://ecomед-journal.org/index.php/journal/article/view/295/287> (*Особистий внесок – пошук та аналіз літературних джерел, проведення експерименту, порівняння та інтерпретація результатів, написання статті*).

**Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:**

5. Твердохліб І. В., Марченко Д. Г. Порівняльна характеристика ранніх постнатальних ультраструктурних змін у міофібрилярному апараті міокарда шлуночків щурів у нормі та після пренатальної дії етанолу : матеріали науково-практичної конференції «Прикладні аспекти морфології експериментальних і клінічних досліджень». Тернопіль, 2019. С. 170–171.

6. Марченко Д. Г. Особливості будови скоротливого апарата кардіоміоцитів шлуночків щурів протягом 16-20-ї доби ембріогенезу після впливу етанолу : матеріали четвертої всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Теорія та практика сучасної морфології». 4-6 листопада. 2020 р. Дніпро : ДДМУ, 2020. С. 69–70

7. Марченко Д. Г. Аналіз змін в ультраструктурі міокарда щурів протягом 20-ої доби пренатального розвитку після дії алкоголю : матеріали п'ятої всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Теорія та практика сучасної морфології». 20-22 жовтня. 2021р. Дніпро : ДДМУ, 2021. С. 85–86.

8. Марченко Д. Г. Особливості будови скоротливих кардіоміоцитів щурів після дії етанолу на пізніх етапах ембріогенезу : матеріали шостої всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Теорія та практика сучасної морфології». 9-11 листопада. 2022 р. Дніпро : ДДМУ, 2022. С. 95.

9. Марченко Д. Г. Вивчення впливу етанолу на зміни ультраструктури компонентів скоротливого апарата шлуночків щурів протягом раннього

пренатального періоду : матеріали XXII конф. студ. та мол. учених «Новини і перспективи медичної науки». Дніпро, 2022. С. 37.

10. Марченко Д. Г. Зміни в ультраструктурі скоротливого апарата кардіоміоцитів щурів за умов токсичної дії алкоголю : матеріали сьомої всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Теорія та практика сучасної морфології». 1-3 листопада. 2023 р. Дніпро : ДДМУ, 2023. С. 65–66.

**Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:**

11. Черкас О. А., Марченко Д. Г. Етанол-залежна індукція ультраструктурних змін міокарда. Морфологія. 2022. Т. 16, № 3. С. 15–22. DOI <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2022.3.15-22>.

<https://morphology.dmu.edu.ua/pro-zurnal/arhiv-nomeriv/2022-vol-16-3>

*(Особистий внесок – пошук та аналіз літературних джерел, написання статті).*

12. Марченко Д. Г., Черкас О. А., Хріпков І. С., Кобеза П. А., Морозова С. Б. Механізми формування скоротливого апарату кардіоміоцитів при нормальному розвитку та після дії етанолу. Морфологія. 2022. Т. 16, № 4. С. 5–12. DOI <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2022.4.5-12>.

<https://morphology.dmu.edu.ua/pro-zurnal/arhiv-nomeriv/2022-vol-16-4>

*(Особистий внесок – пошук та аналіз літературних джерел, написання статті).*

13. Марченко Д. Г., Черкас О. А. Якісні перебудови в ультраструктурі міокарда ембріонів щурів протягом 16-20-ї доби пренатального розвитку у нормі та після дії етанолу. Морфологія. 2022. Т. 16, № 4. С. 13–18. DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2022.4.13-18>.

<https://morphology.dmu.edu.ua/pro-zurnal/arhiv-nomeriv/2022-vol-16-4>

*(Особистий внесок – пошук та аналіз літературних джерел, проведення експерименту, порівняння та інтерпретація результатів, написання статті).*

14. Марченко Д. Г., Твердохліб І. В. Внутрішньоклітинні перебудови скоротливого апарату міокарда шлуночків щурів на етапах пренатального онтогенезу після дії алкоголю. Морфологія. 2024. Т. 18, № 1. С. 56–61. DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2024.1.56-61>.

<https://morphology.dmu.edu.ua/pro-zurnal/arhiv-nomeriv/2024-vol-18-1>

*(Особистий внесок – пошук та аналіз літературних джерел, проведення експерименту, порівняння та інтерпретація результатів, написання статті).*

## ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ	2
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ	16
ВСТУП	17
РОЗДІЛ 1 Сучасні уявлення про формування та розвиток скоротливого апарату кардіоміоцитів у нормі та за умов алкогольної інтоксикації (огляд літератури)	24
РОЗДІЛ 2 Загальна методика й основні методи досліджень	50
2.1. Загальна методика та об'єкти дослідження	50
2.2. Методи дослідження	51
РОЗДІЛ 3 Вплив хронічної алкогольної інтоксикації материнського організму на формування і пренатальний розвиток скоротливого апарату кардіоміоцитів шлуночків ембріонів і плодів щурів	54
РОЗДІЛ 4 Пренатальна динаміка параметрів міофібрил скоротливих кардіоміоцитів шлуночків ембріонів і плодів щурів після хронічної алкогольної інтоксикації материнського організму	66
РОЗДІЛ 5 Вплив хронічної алкогольної інтоксикації материнського організму на розвиток скоротливого апарату кардіоміоцитів шлуночків у їх потомства після народження	87
РОЗДІЛ 6 Постнатальна динаміка параметрів міофібрил скоротливих кардіоміоцитів шлуночків потомства щурів після хронічної алкогольної інтоксикації материнського організму	106
РОЗДІЛ 7 Аналіз і узагальнення результатів досліджень	126
ВИСНОВКИ	135
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	137
ДОДАТКИ	156

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ,  
СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ**

ІМЗ – інтрамуральна зона

ЛШ – лівий шлуночок

ЛШЧ – лівошлуночкова частина міжшлуночкової перегородки

МШП – міжшлуночкова перегородка

ПШ – правий шлуночок

ПШЧ – правошлуночкова частина міжшлуночкової перегородки

СЕН – субендокардіальна зона

СЕП – субепікардіальна зона

## ВСТУП

**Актуальність теми.** Зростання рівня вживання алкоголю серед жінок репродуктивного віку в поєднанні з незапланованою вагітністю багаторазово підвищують ризик розвитку фетального алкогольного синдрому та інших пренатальних і перинатальних розладів [Denny, 2020; Manthey, 2019; Porova, 2018]. Високі рівні етанолу на критичній стадії ембріонального розвитку можуть бути більш шкідливими, ніж вся тривалість алкогольної інтоксикації матері [Nayat, 2000]. Експериментальні та клінічні дослідження продемонстрували, що етанол вільно дифундує через плаценту і швидко накопичується в навколоплідних водах, що призводить до численних ушкоджень плода [Underwood, 2005].

Алкоголь і його метаболіти є тератогенними і токсичними для всіх органів плода, в тому числі для серця [Maskus, 2020; Porova, 2021]. Під час пренатального розвитку вони впливають на широкий спектр метаболічних шляхів – від зміни активності ДНК-метилтрансфераз, які контролюють глобальну епігенетику розвитку плода [Pruett, 2013], до активації окисного стресу, який змінює характер синтезу білків, мітохондріальне дихання, регуляцію клітинного апоптозу [Gómez-Roig, 2021]. Попередні дослідження показали, що аутофагія також може бути механізмом кардіотоксичності етанолу за рахунок протеїнази, активованої аденозинмонофосфатом, з подальшим ушкодженням метаболізму глюкози та ліпідів [Kim, 2009]. У морфологічних і молекулярно-біологічних дослідженнях доведено, що тривала дія етанолу пригнічує синтез і викликає деградацію структурних білків кардіоміоцитів, особливо білків міофібрил – актину, міозину, тітину, небуліну, тропоніну, тропоміозину [El-Mas, 2019; Mashimo, 2021; Tamborrini, 2023]. Це призводить до ушкодження міофібрил, їх стоншення, дезорієнтації, втрати цілісності, спотворення конфігурації телофрагм та вставних дисків [Mashimo, 2021; D'Angelo, 2022]. Показано, що в кардіоміоцитах за умов дії етанолу можна визначити міофібрили як у релаксованому, так і в надмірно

скороченому стані [Golovata, 2008; Tsermpini, 2022]. Серцеві міоцити можуть розвивати функціональний і структурний компенсаторні механізми, здатні мінімізувати або відновити спричинене етанолом пошкодження. Зокрема, на ранніх етапах хронічної алкоголізації спостерігається клітинна гіпертрофія для компенсації скоротливої дисфункції, проте тривалий вплив етанолу призводить до незворотних процесів у структурі та функціонуванні кардіоміоцитів, причому найчутливішими до токсичної дії алкоголю внутрішньоклітинними органелами є міофібрили та мітохондрії [Golovata, 2008; Mashimo, 2021].

Хоча дослідження із запровадженням різних методичних підходів дозволили отримати дані про основні етапи розвитку скоротливого апарату міокарда [Luis, 2021; +++], проте відомості про формування і розподіл міофібрил у кардіоміоцитах під впливом токсичних факторів, у тому числі за умов внутрішньоутробної інтоксикації етанолом, залишаються предметом значних суперечок. Складнощі полягають, насамперед, в ідентифікації подій міофібрилогенезу після введення токсичних речовин експериментальним тваринам у різні терміни вагітності.

Таким чином, вирішення актуального завдання, що пов'язане з дослідженням впливу алкоголізації материнського організму на серце ембріонів і потомства, можна застосувати як базові знання для подальшого вивчення спектру захворювань серцево-судинної системи, що індукуються внаслідок пренатальної дії алкоголю.

**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 кардіоміоцитів шлуночків серця у потомства щурів після хронічної

алкогольної інтоксикації материнського організму.

**Завдання дослідження:**

1. Визначити вплив хронічної алкогольної інтоксикації материнського організму на формування і пренатальний розвиток скоротливого апарату кардіоміоцитів шлуночків ембріонів і плодів щурів.

2. Дослідити пренатальну динаміку параметрів міофібрил скоротливих кардіоміоцитів шлуночків ембріонів і плодів щурів після хронічної алкогольної інтоксикації материнського організму.

3. Встановити вплив хронічної алкоголізації щурів-самиць на розвиток скоротливого апарату кардіоміоцитів шлуночків у їх потомства після народження.

4. Кількісно оцінити постнатальну динаміку параметрів міофібрил скоротливих кардіоміоцитів шлуночків потомства щурів після хронічної алкогольної інтоксикації материнського організму.

*Об'єкт дослідження* – Механізми пошкодження та компенсаторно-адаптивних змін скоротливих кардіоміоцитів у пренатальному і постнатальному кардіогенезі після внутрішньоутробної алкогольної інтоксикації.

*Предмет дослідження* – Етанол-індуковані структурні зміни скоротливого апарату кардіоміоцитів шлуночків серця 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 скоротливих кардіоміоцитів протягом онтогенезу за умов експерименту; біометрія – для забезпечення передбачених описовою статистикою процедур визначення статистичної значущості розбіжностей між групами порівняння.

**Наукова новизна одержаних результатів.** У ході проведеного дослідження вперше визначені ультраструктурні ознаки ушкоджень

скоротливого апарату кардіоміоцитів шлуночків серця у потомства щурів після хронічної алкогольної інтоксикації материнського організму. Показано, що дані ушкодження реалізуються за рахунок дезорганізації структури саркомерів, фрагментації та дезорієнтації міофібрил, значного пригнічення саркомерогенезу, зниження вмісту міофібрил, що асоційовано з деструкцією мітохондрій. Виразність змін у даних структурах залежить від зони та терміну розвитку ембріона. Найбільш істотні зміни обумовлені прямою токсичною дією етанолу і спостерігаються у термін від 14-ї до 18-ї доби пренатального онтогенезу.

Вперше встановлено, що хронічна алкоголізація щурів-матерів призводить до стійких порушень скоротливого апарату кардіоміоцитів у їх потомства після народження. Показано, що ці порушення включають пригнічення саркомерогенезу, дезорганізацію структури саркомерів, фрагментацію та дезорієнтацію міофібрил поряд із деструкцією мітохондрій і елементів саркоплазматичного ретикулула.

Вперше показано, що впродовж постнатального онтогенезу у потомства щурів, які зазнали хронічної алкогольної інтоксикації, виявляється суттєва гетероморфність кардіоміоцитів за ступенем ушкоджень: клітини з критичними проявами деструкції в компактному міокарді ІМЗ і СЕП обох шлуночків утворюють групи в оточенні морфологічно незмінених кардіоміоцитів, в той час як необоротно пошкоджені клітини із субендокардіальною локалізацією розташовуються поодиночі.

Вперше за допомогою ультраструктурної морфометрії визначений ступінь пошкоджень міофібрил скоротливих кардіоміоцитів у різних локалізаціях міокарда шлуночків у різні терміни пренатального і постнатального онтогенезу потомства щурів за умов хронічної алкоголізації материнського організму. Після дії етанолу на 14-у добу ембріогенезу у порівнянні з нормальним розвитком величина щільності упакування міофібрил у СЕН зменшувалася на 42,9% ( $p < 0,05$ ) у ЛШ та на 41,7% ( $p < 0,05$ ) у ПШ, в ІМЗ – на 21,1% ( $p < 0,05$ ) у ЛШ та на 21,8% ( $p < 0,05$ ) у ПШ, у СЕП – на

23,3% ( $p < 0,05$ ) у ЛШ та на 23,2% ( $p < 0,05$ ) у ПШ. Пригнічення саркомерогенезу супроводжується статистично значущим зниженням ступеня орієнтації міофібрил. У тварин експериментальної групи на 18-у добу пренатального розвитку значення ступеня орієнтації міофібрил достовірно поступалися нормальному рівню у всіх досліджуваних зонах міокарда: у СЕН – на 40,7% у ЛШ та на 40,0% у ПШ, в ІМЗ – на 30,3% у ЛШ та на 21,0% у ПШ, у СЕП – на 32,5% у ЛШ та на 20,7% у ПШ, у МШП – на 30,5% у ЛШЧ та на 24,5% у ПШЧ перегородки на рівні значущості нижче 0,05.

Визначено, що у новонароджених щурів після пренатальної дії алкоголю щільність упакування міофібрил у кардіоміоцитах інтрамуральної зони міокарда суттєво поступається відповідним показникам інтактних щурів, що супроводжується істотним зростанням абсолютної питомої площі поверхні міофібрил та порушенням їх просторової орієнтації. Через 28 діб після народження потомства від щурів-самиць, які зазнали дії хронічної алкогольної інтоксикації, спостерігається суттєва редукція вмісту міофібрил у субендокардіально локалізованих кардіоміоцитах ЛШ на 20,8% ( $p < 0,05$ ), а також в інтрамуральних зонах обох шлуночків – на 31,2% у ЛШ ( $p < 0,05$ ) та на 20,2% у ПШ ( $p < 0,05$ ).

Вперше показано, що порушення внутрішньоклітинної архітектоніки частково компенсовані у СЕП вільних стінок обох шлуночків і в міокарді обох частин МШП. Міокард зрілого потомства щурів після пренатальної дії алкоголю зберігає необоротні ушкодження скоротливого апарату у вигляді значно редукованої щільності упакування міофібрил, істотно збільшеної абсолютної питомої площі поверхні міофібрил, асоційованих з порушенням їх орієнтації у кардіоміоцитах СЕН ЛШ та ІМЗ обох шлуночків.

**Практичне значення отриманих результатів.** Отримані дані електронномікроскопічного дослідження зразків міокарда шлуночків серця щурів на різних етапах пренатального і постнатального онтогенезу за умов хронічної алкоголізації материнського організму свідчать про розвиток негативних ультраструктурних змін скоротливого апарату кардіоміоцитів, що

зумовлює актуалізацію досліджень щодо розробки відповідних корегуючих заходів.

Результати досліджень використовуються в лекційних курсах та в ході проведення практичних занять на профільних кафедрах: гістології, цитології та ембріології Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця; гістології, цитології та ембріології Харківського національного медичного університету; гістології Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова; гістології, цитології та ембріології Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського; гістології, цитології та ембріології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького; гістології та медичної біології Волинського національного університету імені Лесі Українки; ...

**Особистий внесок здобувача.** Авторка взяла участь у підготовці та проведенні експериментального дослідження. Самостійно провела всі етапи моделювання, підготовки і забору матеріалу для електронномікроскопічного дослідження. Здобувачкою 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 науковими керівниками проведено аналіз отриманих результатів і сформульовані висновки. У сумісних з науковим керівником та колегами публікаціях здобувачу належать основні результати стосовно ультраструктурних змін у шлуночковому міокарді щурів різного віку за умов пренатальної дії етанолу.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення роботи викладені та обговорені на Всеукраїнській науково-практичній конференції «Прикладні аспекти морфології експериментальних і клінічних досліджень» (Тернопіль, 2019), IV Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Теорія та практика сучасної морфології» (Дніпро, 2020), V Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною

участю «Теорія та практика сучасної морфології» (Дніпро, 2021), VI Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Теорія та практика сучасної морфології» (Дніпро, 2022), XII науково-практичній конференції студентів та молодих вчених «Новини і перспективи медичної науки» (Дніпро, 2022), VII Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Теорія та практика сучасної морфології» (Дніпро, 2023), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Досягнення та перспективи лектиноморфології» (Львів, 2024).

**Публікації.** Оpubліковано 14 наукових праць, з яких 5 самостійних. Чотири статті опубліковано в наукових фахових журналах України, чотири статті, які додатково відображають наукові результати дисертації, шість тез в матеріалах науково-практичних конференцій.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертація викладена українською мовою на \_\_\_ сторінках. 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 206 найменувань, та додатків. Дисертаційне дослідження ілюстровано 46 електронограмами та 30 діаграмами.

## РОЗДІЛ 1

### СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ФОРМУВАННЯ ТА РОЗВИТОК СКОРОТЛИВОГО АПАРАТУ КАРДІОМІОЦИТІВ У НОРМІ ТА ЗА УМОВ АЛКОГОЛЬНОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Скоротливий апарат кардіоміоцитів являє собою високо організовану структуру, яка включає у себе міофібрили, елементи Т- та L-систем. Саркомер поперечно-посмугованого м'яза змінюється за будовою та складом білків по всій довжині міофібрили, проте існують три головні компоненти – тонкі нитки, товсті нитки і Z-диски – кожний з яких розвивається за допомогою численних взаємодій з білками, що беруть участь у скороченні [12, 17, 18]. Міофібрилогенез – це складний процес, який являє собою утворення і розподіл міофібрил у кардіоміоциті, формування скоротливих білків і утворення саркомерів [8, 10, 16]. Порушення на одному з цих етапів розвитку ембріонального серця під дією ушкоджувальних факторів можуть призвести до формування численних патологій серцево-судинної системи та надалі викликати летальний результат.

Хоча розвиток скоротливого апарата серця за нормальних умов був ретельно вивчений, механізм формування перших міофібрил лишився предметом значних суперечок, вочевидь через певні складності в ідентифікації подій міофібрилогенезу, що передують фактичному формуванню міофібрил (Reedy M. C. et al., 1993; Sanger J.W. et al., 2004; 2005; Stout A.L. et al., 2008).

У ряді досліджень багатьма авторами було запропоновано декілька моделей утворення міофібрил, які могли б пояснити механізм збирання саркомерів (Sanger J.W. et al., 2006).

Найбільш популярною моделлю опису процесу формування міофібрилярного апарата кардіоміоцитів була теорія формування преміофібрил. Згідно із цією теорією формування міофібрил проходить у три етапи: преміофібрили, дозріваючі міофібрили, зрілі міофібрили.

Згідно цієї моделі преміофібрили, що характеризувалися послідовним розташуванням  $\alpha$ -актиніну, який утворював Z-тілець, і нем'язового міозину (Takeda K. et al., 2000), розташовувалися на периферії кардіоміоцита і перетворювалися на зрілу міофібрилу (Rhee D. et al., 1994; Du A. et al., 2003; Sanger J. W., 2005). Тонкі фібрили, що мали назву преміофібрил, утворювалися на кінцях кардіоміоцитів і містили точкові концентрації  $\alpha$ -актиніну та Z-тілець (Carroll S.L. et al., 2001). За даними Rhee D (1994) у преміофібрилі виявлялися: певний м'язовий міозин II типу, зегматін або тітін.

При цьому преміофібрили, які виявлялися по краях кардіоміоцитів, склалися з міні-саркомерів. Саркомерний еквівалент Z-дисків у преміофібрилах – це Z-тілець. Ці схожі на бусини структури, прикріплені до клітинної мембрани, були описані у роботах Wang J. (2005). Зв'язуючи короткі актинові філаменти, вони відповідали за їхнє прикріплення до поверхні кардіоміоцитів. Joseph Wang вважає, що преміофібрили також містили нем'язовий міозин II типу B, який вірогідно відповідав за антиполярне розташування актинових філаментів у міні - саркомерах. Ізоформа нем'язового міозину II, як виявлялася, була присутня у серцевих м'язових клітинах близько до мембрани у волокнах, відмінних від зрілих міофібрил (Monzen K. et al., 2001). Ці волокна пізніше Dlugosz назвав "волокнами напруги". Наступні дослідження були спрямовані на з'ясування ролі, яку ці структури могли б відігравати у міофібрилогенезі. Пізніше було повідомлено, що ці фібрили були здатні функціонувати як шаблони, уздовж яких білки м'яза збиралися і формували поперечно-посмуговану міофібрилу (В.П.Шарінський, О.В.Степанова та ін., 2009).

Фібрили, що дозрівають, формувалися тоді, коли сусідні преміофібрили утворювалися на рівні Z-тілець і включали до свого складу тітін і м'язовий міозин II. Ці фібрили характеризувалися присутністю двох типів міозину II: нем'язового й саркомерного (Rhee D. et al., 1994; Du A. et al., 2003; Wang J. et al., 2005). У зрілих міофібрилах Z-тілець, що мали альфа-актинін, зливалися і формували широкі поперечні смуги зрілих Z-дисків. Нем'язовий міозин II типу

В виявлявся саме в цих структурах, тоді як філаменти саркомерного міозину впорядковано вбудовувалися в А-диски (В.П.Шарінський, О.В.Степанова та ін., 2009). Отримані дані про те, що стабільність преміофібрил була критичним чинником саркомерогенезу в ембріональних кардіоміоцитах. Для підтримки філаментного стану нем'язового міозину II типу В, на відміну від саркомерного міозину, необхідна додаткова стабілізація (Sanger J.W. et al., 2009).

При проведенні імунофлюорисцентного аналізу Sparrow J.W. зі співавторами (2009) виявили, що нагромадження нем'язового міозин II типу В є одним із заключних етапів формування преміофібрил. При цьому нагромадження  $\alpha$ -актиніна й інтегрину спостерігалось одним з перших. Ці дані мають змогу свідчити про те, що  $\alpha$ -актинін виконував важливу роль в утворенні Z-дисків.

Z-диски з'являлися спершу у вигляді дискретних агрегатів  $\alpha$ -актиніну вздовж преміофібрил. При цьому відбувалося збільшення ширини Z-ліній (О.В.Степанова і ін, 2008). Але ані зигматин, ані тітін не були виявлені у цих преміофібрилах; вони виявлялися лише у Z-тілцях міофібрил, що дозрівають (Witt C.C. et al., 2006). Rhee D. зі співавторами припустив, що поява зигматину пов'язана з процесом злиття Z-тілець у Z-лінії.

За імуногістохімічними даними Sange J.W. (2010), динаміка збірки білків у Z- тілця значно знижувалася порівняно з динамікою білків Z-дисків при формуванні зрілої міофібрили. Sange J.W. (2010) припустив, що дане явище супроводжувалося об'єднанням додаткових білків при формуванні Z-диска (Sanger J.W. et al., 2010).

Під час переходу преміофібрил у зрілі міофібрили відбувалася зміна міозину нем'язового типу на міозин м'язового типу, а також об'єднання Z-тілець у Z-лінії (В.П. Ширинский та ін., 2005; K. Turnacioglu K.et al., 1997).

При цьому багато авторів підкреслювали, що саме Z-диски відіграли важливу роль у саркомерогенезі і виступали центром організації та росту міофіламентів (Gregorio C.C. et al., 2000; Sanger J.W. et al., 2004; 2005).

Багатофункціональна природа Z-дисків відображена у різноманітності білків, що локалізуються у цій структурі: сигнальні молекули, ферменти, цитоскелетний філаментний комплекс, який взаємодіє із клітинною мембраною і саркомерними нитками.

За даними Sparrow J.W. (2009), у той же час як відбувалася диференціація скоротливих компонентів кардіоміоцита, більшість міофібрил переміщувалася до центру, і формувала зрілі фібрили.

На сьогоднішній день багато авторів, що провели імуногісто- та цитохімічні дослідження сердець ембріонів птахів та щурів, не підтримують модель утворення преміофібрил (LoRusso S.M., 1997; Ehler E. et al., 1999) і відкидають існування будь-яких перехідних форм під час міофібрилогенезу. Для того, щоб розв'язати це суперечливе питання, групою дослідників були проведені електронно-мікроскопічні дослідження, згідно з якими підтвердилася теорія існування преміофібрил (Dabiri G.A. et al., 1989; Du A. et al., 2008).

Міофібрили посмугованого м'яза утворені групою білків, розташованих у спеціальних одиницях, або саркомерах, які у свою чергу склалися з окремих субодиниць (Tokuyasu K. T., 1989; Morimoto S., 2008). Хоча саркомер поперечно-посмугованого м'яза змінювався за будовою та складом білків по всій довжині міофібрили, існували три головні компоненти: тонкі нитки, товсті нитки і Z-диски, кожний з яких формувався за допомогою численних взаємодій з білками, які брали участь у скороченні (Dabiri G. A. et al., 1997; Sanger J. M. et al., 2004; 2005; Wang J. et al., 2007; Stout A.L. et al., 2008). Тому збірка міофібрилярних білків у їх функціональну одиницю, саркомер, повинна бути швидким і добре скоординованим процесом. Для того, щоб пояснити це явище, проводили численні дослідження на найпростіших культурах кардіоміоцитів, і було запропоновано декілька механізмів.

Однак, становлення міофібрилярного апарата включало до себе не лише механізм включення саркомерних білків у міофібрилу, що формується, але й розподіл саркомеру на А- та І-диски (Sanger J. M. et al., 2005).

На сьогодні існує безліч протиріч стосовно того, яким чином саркомерні білки формують міофібрили у кардіоміоцитах ембріонів (Ehler E. et al., 1999; Sanger J.W. et al., 2005). Існують суперечливі погляди на формування двох головних саркомерних субодиниць – А-диска та Z-, I-дисків. За деяким даними ці дві міофібрилярні субодиниці збиралися одночасно по всій довжині саркомера (Dlugosz et al., 1984); інші автори вказували на те, що процеси збирання відбуваються незалежно один від одного, а вже потім утворені субодиниці утворювали саркомер (Holtzer H. et al., 1997; Gregorio C.C., Antin P.V., 2000).

За даними Румянцева П.П. (1982) на ранніх етапах пренатального онтогенезу ембріонів щурів чіткого диференціювання кардіоміоцитів на А та I-диски не виявлено. Однак за допомогою даних електронно-мікроскопічних досліджень було встановлено, що на 13-ту добу ембріонального розвитку кардіоміоцитів щурів виявлялися диски А, I, Z, Н за повної відсутності М-лінії, наявність якої характерна для постнатального онтогенезу (Huxley H.E., 1963; Lange S. et al., 2006; Greenberg C.C. et al., 2007). При цьому спостерігалось паралельне розташування саркомерів, орієнтованих вздовж довгої осі кардіоміоцита (Lozyk M.D. et al., 2006).

За даними Clark K.A. та співавторів (2002), процес формування міофібрил залежить від скоординованої збірки й інтеграції багатьох компонентів цитоскелета і м'язових білків, у тому числі й гігантських білків небуліну і тітіну. Небулін використовувалася як “молекулярний проект” збірки тонких актинових ниток, у той час як тітін діє як “саркомерний шаблон” і обумовлював взаємодію з товстими міозиновими фібрилами.

Попри те, що вже досить детально вивчені процеси з'єднання міофібрилярних білків один з одним, і досі лишається багато невизначених аспектів щодо різноманітності взаємодій, необхідних для стабілізації міофібрил у живій клітині. Хоча взаємодія головних білків, відповідальних за розташування тонких і товстих ниток, була описана докладно (Ehler E. et al.,

1999; Lange S. et al., 2006), усе ще продовжують виявлятися, як нові структури, так і нові взаємодії вже відомих білків.

У ряді експериментів багатьма дослідниками була встановлена динаміка змін стереометричних та морфометричних показників скоротливого апарата кардіоміоцитів у період формування серця щурів та птахів. В якості характеристики міофібрилярного апарата кардіоміоцитів були визначенні такі стереометричні параметри, як щільність упакування міофібрил, абсолютна питома площа поверхні міофібрил, ступінь орієнтації міофібрил (І.В.Твердохліб, 1993; Козлов В.А. та ін., 1993; І.С.Шпонька І.С., 1994).

У даний час загально визнано, що у типових шлуночкових клітинах міокарда трубчасті інвагінації сарколеми більш-менш періодично повторюються у межах або поблизу Z диску, де вони входять до складу саркоплазматичного ретикулума (СР).

Було встановлено, що розмір, форма і розподіл Т-трубочок були набагато менш однорідним, ніж у скелетних м'язах. Численні розгалуження спостерігалися, в основному, у межах зовнішньої третини саркомерів, поруч із Z-смугою. Іноді розгалуження було дихотомічним, хоча, за даними Фросмана В.Д, часто виявляли від двох до трьох розгалужених гілок, які знаходилися на короткій відстані від Т-трубочок.

Багатьма авторами було визначено, що диференційовка Т-системи залежить від області серця, у якій локалізовані трубочки та цистерни. Наприклад, у щурів Girardier (1970) визначив наявність Т-системи лише у невеликій області передсердя. Численні дослідження свідчать про поганий розвиток або майже відсутність трубочок та цистерн у провідниковій системі серця. Однак, Page (1967) визначив наявність Т-каналців у клітинах Пуркінє серця кішки, Challice (1965) – у синусо-передсердному вузлі кролика, але вони були представлені тільки первинними розгалуженнями. Більш пізні дослідження дозволили встановити наявність Т-каналців у провідниковій системі серця, однак, ці структури були недорозвинуті і не могли виконувати свою функцію в повному обсязі.

За даними Michael Ibrahim у типових клітинах шлуночкового міокарда можна було розрізнити кілька компонентів Т-системи, а саме: первинні поперечні трубочки, вторинні поперечні трубочки, поздовжні трубочки і третинні поперечні трубочки.

Первинні трубочки були орієнтовані під прямим кутом до довгої осі міофібрили і зазвичай розташований на рівні І-смуги. Ці трубочки мали середній діаметр близько 130 нм.

Вторинні Т- трубочки, за даними автора, виникали безпосередньо з первинних інвагінацій і тягнулися уздовж довгої осі клітини, утримуючи рівно І-диск і Z-лінію; вони були досить вузькі (51 нм у діаметрі) і не галузилися. Типові сполуки розташовувалися між вторинними Т-трубочками і суміжними гілками саркоплазматичного ретикулума, але вони зустрічалися рідше, ніж з'єднання з первинними трубочками.

Поздовжні трубочки Т-системи також прямі гілки первинної інвагінації. Вони розташовувалися паралельно міофібрилам, і багато з них тягнулися уздовж саркомера. Але, за даними авторів, немає підстав вважати, що яка-небудь із цих поздовжніх трубочок перетинала Z- лінію. Поздовжні трубочки, як правило, мали розмір приблизно 64 нм діаметром.

Третинні поперечні трубочки були дуже вузькі (25-30 нм діаметром), зрідка з'єднувалися з поздовжніми трубочками А-диска міофібрили. Вони проходили там, де товсті нитки перекриваються тонкими нитками. Саркоплазматичний ретикулум у клітинах міокарда шлуночка, за даними статті Michael Ibrahim, мав систему каналців сильно розгалужених у цитоплазмі. Ці елементи саркоплазматичного ретикулума були більш вузькими (близько 38 нм діаметром), ніж будь-яка частина Т-системи, за винятком, мабуть, третинних Т-трубочок. Саркоплазматичний ретикулум утворював численні з'єднання з Т-системою, особливо це стосується первинних каналців. Крім того, плоскі мішечки саркоплазматичного ретикулума часто утворювали подібні з'єднання (тобто розрив становив близько 10-12 нм) з поверхнею сарколеми. В області диска цистерни

саркоплазматичного ретикулума були пов'язані з «неспеціалізованими» ділянками сарколеми, де міжклітинні розриви становили близько 20 нм. Найбільш часто прилегла цистерна саркоплазматичного ретикулума знаходилася тільки на одній стороні з'єднаної мембрани, але, нерідко цистерни можна було бачити з обох сторін. Примітною особливістю клітин шлуночка міокарда була часта присутність вузької трубочки (30-40 нм) у безпосередній близькості від Z-лінії міофібрил.

У морфологічних і молекулярно-біологічних дослідженнях доведено, що тривала дія етанолу пригнічує синтез і викликає деградацію структурних білків кардіоміоцитів, особливо білків міофібрил – актину, міозину, тітину, небуліну, тропоніну, тропоміозину [11, 12, 13]. Це призводить до ушкодження міофібрил, їх стоншення, дезорієнтації, втрати цілісності, спотворення конфігурації телофрагм та вставних дисків [11, 14]. Показано, що в кардіоміоцитах за умов дії етанолу можна визначити міофібрили як у релаксованому, так і в надмірно скороченому стані. Значне стоншення міофібрил або їх лізис поряд із редукцією А- та І-дисків виявляються у навколоядерній зоні кардіоміоцита [15, 16]. Серцеві міоцити можуть розвивати функціональний і структурний компенсаторні механізми, здатні мінімізувати або відновити спричинене етанолом пошкодження. Зокрема, на ранніх етапах хронічної алкоголізації спостерігається клітинна гіпертрофія для компенсації скоротливої дисфункції, проте тривалий вплив етанолу призводить до незворотної процесів у структурі та функціонуванні кардіоміоцитів, причому найчутливішими до токсичної дії алкоголю внутрішньоклітинними органелами є міофібрили та мітохондрії.

Ацетальдегід і ацетат, що утворюються в результаті окисного метаболізму алкоголю, різними способами сприяють пошкодженню клітин і тканин. Ацетальдегід має здатність зв'язуватися з білками, такими як ферменти, мікросомальні білки та мікротрубочки. З іншого боку, більша частина ацетату, що утворюється в результаті метаболізму алкоголю, витікає з печінки в кров і в кінцевому підсумку метаболізується до CO<sub>2</sub> в клітинах серця, скелетних

м'язів і мозку. Ацетат посилює приплив крові до печінки і пригнічує центральну нервову систему, а також впливає на різні метаболічні процеси. Було припущено, що при тривалому прийомі алкоголю мозок починає використовувати ацетат, а не глюкозу як джерело енергії, а накопичений ацетальдегід виявляє свою токсичну дію, пригнічуючи мітохондріальні реакції та функції [56].

Фактично, етанол та ацетальдегід є кардіотоксичними. Обидві молекули мають здатність знижувати структурний синтез білка і скоротливість серця, а також посилювати окислювальне та метаболічне пошкодження, що призводить до аутофагії [57].

Ацетальдегід виробляється в серці в меншій кількості, ніж у печінці, а системний ацетальдегід не досягає токсичних концентрацій для серця [59]. Крім того, ацетальдегід здатний взаємодіяти з білками і виробляти білкові агенти, які мають високу реакційну здатність і можуть викликати додаткові запальні та імунологічні ураження серця [60]. Таким чином, через свою багаторазову дію, ацетальдегід може впливати на патогенез АКМП на додаток до самого ефекту етанолу. Алкоголь і його метаболіти є тератогенними і токсичними для всіх органів плода, в тому числі для серця [14, 18]. Під час пренатального розвитку вони впливають на широкий спектр метаболічних шляхів – від зміни активності ДНК-метилтрансфераз, які контролюють глобальну епігенетику розвитку плода [20], до активації окисного стресу, який змінює характер синтезу білків, мітохондріальне дихання, регуляцію клітинного апоптозу [7].

Попередні дослідження показали, що аутофагія також може бути механізмом кардіотоксичності етанолу за рахунок протеїнкінази, активованої аденозинмонофосфатом, з подальшим ушкодженням метаболізму глюкози та ліпідів [11]. У морфологічних і молекулярно-біологічних дослідженнях доведено, що тривала дія етанолу пригнічує синтез і викликає деградацію структурних білків кардіоміоцитів, особливо білків міофібрил – актину, міозину, тітину, небуліну, тропоніну, тропоміозину [4,

16, 21]. Це призводить до ушкодження міофібрил, їх стоншення, дезорієнтації, втрати цілісності, спотворення конфігурації телофрагм та вставних дисків [2, 16].

Показано, що в кардіоміоцитах за умов дії етанолу можна визначити міофібрили як у релаксованому, так і в надмірно скороченому стані [6, 22]. Серцеві міоцити можуть розвивати функціональний і структурний компенсаторні механізми, здатні мінімізувати або відновити спричинене етанолом пошкодження. Зокрема, на ранніх етапах хронічної алкоголізації спостерігається клітинна гіпертрофія для компенсації скоротливої дисфункції, проте тривалий вплив етанолу призводить до незворотних процесів у структурі та функціонуванні кардіоміоцитів, причому найчутливішими до токсичної дії.

Аналіз наукової літератури, проведений у цьому розділі, дозволяє зробити висновки про складний характер перебігу процесів міофібрилогенезу в пре- та постнатальному періодах. Поетапне збирання білкових структур у саркомери, механізм їх взаємодії, просторова організація певних компонентів міофібрил лишаються не до кінця вивченими. Давно відомо, що процес формування скоротливого апарата в експериментальних тварин починається на ранніх етапах пренатального онтогенезу. Але багато питань щодо механізмів, які лежать в основі цього процесу, залишаються нерозкритими, що обумовлює потребу у використанні додаткових методів досліджень. Питання щодо формування окремих компонентів міофібрилярного апарата як у нормі, так і за умов хронічного впливу ендо- та екзогенних факторів на сьогодні залишається актуальним.

Алкоголь є тератогеном, який легко може проникати через плаценту, що призводить до пошкодження плода, що розвивається. Дослідження, як на лабораторних тваринах, так і клінічні, продемонстрували, що етанол дифундує через плаценту і швидко розподіляється, накопичуючись в навколоплідних водах. Негативний ефект посилюється при заковтуванні плодом амніотичної рідини, яка містить виведені нирками плода ксенобіотики. Алкоголь має

продовжено дію через накопичення в амніотичних водах. Це призводить до зниження концентрації метаболічних ферментів та елімінації, що веде до пошкодження плода [13].

Виявлення ряду несприятливих наслідків пренатального впливу алкоголю все ще залишається актуальною сферою серед науковців. Вплив алкоголю на плід є встановленим фактором ризику ряду несприятливих наслідків, включаючи мертвонародженість [14], спонтанні аборти [15], передчасні пологи [16,17,18], затримку внутрішньоутробного розвитку [19], низьку масу тіла при народженні [20] та FASD [21].

FASD зазвичай виявляється у дітей, народжених жінками, які страждають від хронічного алкоголізму. Однак зв'язок «хронічного алкоголіка» із захворюваністю на FASD була нечітко визначена. Припускають, що високі рівні етанолу, навіть тимчасові, на критичній стадії ембріонального розвитку можуть бути більш шкідливими, ніж вся тривалість інтоксикації матері [22].

В даний час відомо, що алкоголь є тератогенним для всіх систем органів плода, що розвивається [23], зокрема для нервової системи. Деякі з механізмів порушення включають підвищений окислювальний стрес для центральної нервової системи, порушення ангиогенезу та нейрогенезу, що виникає під час внутрішньоутробного розвитку мозку, посилення загибелі клітин у різних структурах мозку, а також порушення ендокринної системи, експресії генів та синтезу простагландинів. Пренатальний вплив алкоголю порушує амінокислотний гомеостаз і викликає збудливу нейротоксичність, підвищуючи рівень таурину як нейропротекторну відповідь [24, 25]. Зменшенням загального об'єму мозку у осіб, які зазнали впливу, що можна спостерігати при народженні та пізніше в житті. Зокрема, може бути знижений вміст сірої та білої речовини в головному мозку і мозочку, а також в структурах мозку, включаючи мигдалину, гіпокамп, таламус і бліду оболонку [26].

Під час пренатального розвитку плода алкоголь впливає на декілька метаболічних шляхів, частково через зміну активності ДНК-метилтрансфераз (Dnmt1, Dnmt2, Dnmt3a і Dnmt3b), які формують глобальну епігенетику розвитку плода [27]. В результаті, експресія ключових генів дерегулюється, наприклад, інсуліноподібні фактори росту 1 і 2 [28], гліальний фібрилярний кислий білок в астроцитах і серинтреонін протеїнкіназа GSK3 $\beta$  [29]. Крім того, метаболізм етанолу підвищує вироблення активних форм кисню, які зменшують здатність ендogenous антиоксидантних механізмів, що сприяє окисному стресу та нейрозапальним процесам. Збільшення активних форм кисню змінює білкові структури та мітохондріальне дихання, що призводить до клітинного апоптозу [30, 31]. Попередні дослідження показали, що аутофагія також може бути частиною кардіотоксичності етанолу. Відомо, що протеїнкіназа, активована аденозинмонофосфатом, одна з центральних датчиків клітинної енергії та регуляторів глюкози та ліпідів метаболізму, але також може викликати аутофагію [32].

Вплив алкоголю під час ембріонального розвитку може пошкодити клітини нервового гребня, попередників вегетативної нервової системи. Відомо, що порушення серцевої іннервації призводять до серцевих захворювань, аритмій і є причетними до синдрому раптової дитячої смерті. Діти, які піддалися впливу алкоголю внутрішньоутробно, мають аномальні реакції на частоту серцевих скорочень на тестування з нахилом столу, що свідчить про дисфункцію вегетативного контролю серця. Це було підтверджено в експерименті Steven Conlon. Перепелині яйця інкубували при 38°C у зволоженому інкубаторі. У яйця вводили об'єм етанолу, еквівалентний одному запою на початку першого триместру, що призводить до фенотипів розладу алкогольного спектру плода. Було продемонстровано, що пренатальний вплив алкоголю спричинив розщеплення головного нерва у ембріонів, який іннервує серце, навіть у тих, у кого структурно нормальне серце. Зміни структурної іннервації можуть мати значні клінічні ефекти,

включаючи зміни серцевої функції, розвиток аритмій та зміни вегетативної реакції [33].

Зміни, викликані вживанням великої кількості алкоголю, також вивчалися з точки зору гістології. Еммануель Рубін проаналізував біопсії м'язів у осіб, які раніше не пили, і протягом одного місяця перебували на збалансованій дієті з великим споживанням алкоголю [34]. Хоча за допомогою звичайної мікроскопії не було виявлено суттєвих змін, під час використання електронної мікроскопії науковець виявив внутрішньоклітинне набухання, накопичення глікогену та ліпідів, а також зміни в структурі саркоплазматичного ретикулу та мітохондрій. При гістологічному дослідженні виявлено фіброз різного ступеня, плямисті ділянки ендокардіального фіброеластозу, інтрамуральні згустки крові та вогнищеві скупчення набряклих клітин як в епікарді, так і в ендокарді. Крім того, були значні варіації розміру міофібрил, і вони показали відносне зменшення кількості смугастості, на додаток до набряку, вакуолізації та гіалінізації. Клітинні ядра були більшими за норму, морфологічно їх важко визначити, і вони іноді виявляли гіперпігментацію. Автори підкреслили наявність великого внутрішньоклітинного накопичення нейтральних ліпідів, головним чином у вигляді дрібних цитоплазматичних крапель [34-35].

У подальших дослідженнях з використанням електронної мікроскопії дослідники виявили гістологічні ознаки, які можна було б накласти на ті, що були виявлені в серцях, які перенесли гіпоксію або ішемію. Як і саркоплазматичний ретикулум, мітохондрії були набрякли або був присутній набряк, зі змінами гребеня та внутрішньомітохондріальними включеннями, що вказують на дегенеративні процеси. Більше того, міофібрили демонстрували прогресивно спотворювану структуру, в результаті чого утворилася однорідна маса [36].

Алкогольна кардіоміопатія (АКМП) є найбільш розповсюдженою формою пошкодження серця, викликаного етанолом. Дана патологія викликає прогресуюче зниження скоротливої функції міокарда і дилатацію камер серця,

що призводить до серцевої недостатності (СН) та аритмії. АКМП є наслідком надмірного вживання алкоголю протягом тривалого періоду часу і часто супроводжується порушенням скоротливої здатності та функціональних показників роботи серця, таких як артеріальний тиск, серцевий викид та інші. Етанол спричинює апоптоз і некроз кардіоміоцитів (КМЦ), при цьому механізми відновлення серцевої тканини включають у себе гіпертрофію та інтерстиційний фіброз. Хронічна дія алкоголю направлена на порушення функції саркомера та зміни у складі клітинних мембран, рецепторів, іонних каналів, внутрішньоклітинних перехідних  $Ca^{2+}$  процесів і структурних білків [37,38].

Ремоделювання серця є компенсаторним механізмом вищенаведених порушень у відповідь на різні агресивні чинники. КМЦ відносно стійкі до токсичної дії етанолу завдяки даному механізму, що здатний мінімізувати або відновлювати пошкодження клітин, спричинене етанолом [37,38]. Структурно гіпертрофія міоцитів спостерігається на ранніх стадіях. Поступово розвивається міоцитоліз, порушуючи скоротливу систему саркомерів. У шлуночках спостерігається гіпертрофія стінок і компенсаторне розширення. Серцевий викид прогресивно знижується в залежності від загальної дози випитого алкоголю за весь період життя [39].

Макроскопічні зміни характеризуються розширенням усіх порожнин серця при нерівномірній гіпертрофії міокарда. Дилатація прогресує на фоні посилення СН. Візуально присутнє масивне субепікардіальне скупчення жирової тканини. Дана жирова дистрофія може надавати міокарду жовтуватий відтінок. Важливим є те, що вінцеві артерії зазвичай є інтактними або з помірним атеросклеротичним ураженням. Після апоптозу або некрозу міоцитів серце намагається відновити пошкоджені тканини, але регенеративна здатність серця стає низькою внаслідок агресивного пошкодження етанолом і розвиває неефективні механізми відновлення, такі як прогресуючий фіброз та компенсаторну гіпертрофію волокон і ядер решти міоцитів [37-39].

Фактично, сам етанол зменшує здатність до регенерації міоцитів і посилює фіброгенний процес. Субендокардіальний та інтерстиціальний фіброз прогресуюче з'являються в зазвичай на запущених стадіях [40,41]. Більше 30% шлуночкової фракції міоцитів може бути замінено фіброзною тканиною, таким чином зменшуючи еластичність і скоротливу здатність серця [41,42].

Гістологічні прояви АКМП включають вакуолізацію та дрібнокрапельну жирову дистрофію саркоплазми більшості КМЦ. Також відзначається позаклітинне ожиріння у стромі міокарда і навколо інтрамуральних судин. Спостерігається поєднання гіпертрофії та атрофії КМЦ. Вміст ліпофусцину підвищений, зерна пігменту розповсюджуються від полюсів по всій саркоплазмі. В міокарді можуть зустрічатись невеликі округлі клітинні скупчення, сформовані як реакція на пошкодження. Міофібрили розміщені хаотично. Додатковими ознаками є зміна форми ядер КМЦ, навколо яких з'являється прозора перинуклеарна зона, різка дилатація повнокровних судин, збільшення простору між КМЦ і капілярами. Нерідко спостерігається потовщення окремих ділянок ендокарду за типом фіброеластозу, виражений інтерстиційний та периваскулярний фіброз усього міокарда. При АКМП сполучна тканина локалізується переважно у внутрішній третині міокарда. Деякі автори відмічають наявність вогнищевої лімфогістіоцитарної інфільтрації міокарда з примісю плазматичних клітин і еозинофілів, а також ознаки алергічного ураження судин [42].

Електронна мікроскопія дозволяє зафіксувати порушення орієнтації і лізис міофібрил, гіперплазію апарата Гольджі, кістозне розширення саркоплазматичного ретикулума і Т-системи, ознаки некрозу деяких КМЦ, появу крупних вакуоль, які містять глікоген і залишки зруйнованих органел. Вражає реорганізація мітохондрій – органел-мішеней етанолу. На ранніх стадіях відбувається просторова реорганізація мітохондріального ретикулуму: міжмітохондріальні контакти зникають і мітохондрії утворюють окремі кластери, рівномірно розподілені за міоцитами. На пізніх стадіях відбуваються

незворотні деструктивні зміни ультраструктури мітохондрій – з'являються гігантські, розділені мембраною органели. Усередині мітохондрій накопичуються безліч ліпофусцинових гранул, формуються міжмітохондріальні контакти, утворені з'єднанням зовнішніх і внутрішніх мембран сусідніх клітин. Загалом, популяції мітохондрій у КМЦ властива гетерогенність [42-43].

При гістохімічних дослідженнях відзначається скупчення нейтральних ліпідів у м'язових волокнах. Вміст дегідрогеназ та оксидаз зменшений.

Алкоголь може призвести до надлишкового утворення вільних радикалів і окисного стресу через щонайменше три механізми: метаболізм етанолу до ацетальдегіду та етилових ефірів; вплив на антиоксидантні білки та ферменти; і активація або зміна нейрогормональних систем, таких як симпатична нервова система або ренін-ангіотензин-альдостеронова система [43]. Серцеві міоцити є збудливими клітинами зі складними сигнальними структурами, що високочутливі до окисного стресу. З часом вживання алкоголю безпосередньо погіршує функцію міокарда, порушуючи гомеостаз кальцію, функцію мітохондрій, а також структуру та функцію скоротливих білків. Відбувається апоптоз і некроз міоцитів. Існує низька швидкість регенерації після загибелі КМц, механізми відновлення включають гіпертрофію клітин, що залишилися. Однак знижені рівні міофібрилярних білків у поєднанні з експресією різних ізоформ міозину призводять до пригнічення скоротливої функції [44]. Іншим потенційним поясненням цього може бути те, що етанол зменшує специфічний клітинний вміст актину та міозину в серцевих міоцитах. Це зниження цитоскелетних і скорочувальних білків може безпосередньо сприяти морфологічним аномаліям і пригніченню функції шлуночків. Підвищений внутрішньоклітинний рівень  $\text{Ca}^{2+}$  в міоцитах вказує на потенційне перевантаження  $\text{Ca}^{2+}$  або підвищення регуляції сарколемальних  $\text{Ca}^{2+}$  каналів і схильність до розвитку кардіоміопатії. Зміни в кінцевому підсумку призводять до дилатації та збільшення маси лівого шлуночка, його витончення та дисфункції. Генетичні варіанти певних

білків/ферментів, мінливість у харчуванні, етнічні та статеві відмінності також можуть впливати на виникнення АКМП [43-45].

Загалом, підвищення маркерів окисного стресу і апоптоз разом з мітохондріальною дисфункцією включає первинні процеси, причетні до етіології АКМП [46].

Вплив алкоголю на структуру мітохондрій серця було встановлено ранніми роботами, які продемонстрували, що алкоголь викликає збільшення мітохондрій та дегенерацію їх внутрішніх мембранних складок. Потенціал мітохондріальної мембрани або рання деполяризація мембрани використовується як індикатор мітохондріальної дисфункції. В дослідженнях науковців на етапі культивування КМЦ зі спирту мембранний потенціал був зменшений і відсоток деполяризованих мітохондрій було збільшено [47-49]. Зниження активності ферментів, вмісту білків у циклі трикарбонових кислот та електронно-транспортного ланцюга вказують на згубний вплив алкоголю на функції мітохондрій. Було показано, що алкоголь знижує індекс мітохондріального респіраторного контролю, що передбачає роз'єднання окислення фосфорилування [50].

Нещодавно опубліковані дослідження підкреслюють негативний вплив алкоголю на мітохондрії та пов'язані з ним процеси у серці. Алкоголь зменшує мембрану мітохондрій, потенціал дихання та комплексну активність разом з індукцією пошкодження ДНК. Метаболізм алкоголю через вироблення ацетальдегіду також сприяє цим ефектам. В даний час провідна роль віддається не самому етанолу, а його метаболіту – ацетальдегіду. Основний механізм дії ацетальдегіду полягає у зв'язуванні його з каталітичними центрами ферментів та порушенні метаболізму клітин. Показано, що етанол пригнічує синтез білка в КМЦ тільки в летальних концентраціях, у той час як навіть низькі концентрації ацетальдегіду значно пригнічують його. Крім того, ацетальдегід опосередковано має позитивний хронотропний ефект на КМЦ. Скоріш за все він забезпечується за рахунок підвищення вивільнення норадреналіну із симпатичних нервових волокон [51].

Молекула етанолу має невеликий розмір і є високореактивною, з великою кількістю клітинних мішеней. Крім того, етанол має широку дифузію через потенціал для розподілу через біологічні мембрани, досягаючи цілей не тільки в мембранних рецепторах і каналах, але також у внутрішньоклітинних частинках і в тому ж ядерному компартменті [52]. Це викликає різноманітні ефекти, оскільки етанол може впливати на понад 14 різних ділянок у міоциті [53]. Таким чином, етанол впливає на склад і проникність плазматичної мембрани, порушуючи механізми передачі сигналів і активуючи апоптоз, а також порушуючи активність  $Ca^{2+}$ -каналів L-типу. Структура цитоскелета міоцитів, комунікація каналів коннексину та десмосомні контакти зазнають впливу етанолу, що спричиняє структурну нестабільність клітини [54, 55].

За даними автора новоутворені філаменти по мірі їх синтезу та дозрівання збираються у пучки міофібрил. Але у процесі новоутворення при дії етанолу відбувається порушення їх нормальної орієнтації і надмірний ріст їх у довжину, проявляється збільшення відстані між сусідніми Z-смугами.

За допомогою електронної мікроскопії він спостерігав, що при дії алкоголю на кардіоміоцити у постнатальний період спостерігалися, як міофібрили з менш щільною упаковкою, так і з порожнечами, які займали значні ділянки саркомера. За даними експериментальних досліджень Thomas A.P. зі співавторами (1994) було показано на електронограмі збільшення відстані між сусідніми міофібрилами після хронічної дії етанолу на міокард щурів. Стоншені міофібрили мали контур, який нагадує контур бамбукового стовбура. Як і при згадці в інших статтях при дії етанолу на кардіоміоцити спостерігалось порушення орієнтації міофібрил. Так деякі міофібрили розташовувалися перпендикулярно відносно осі кардіоміоцита, інші розходилися віялом від однієї Z-лінії і перетиналися один з одним. Також у статті Thomas A.P. (1994) було зазначено, що дія етанолу викликала зсув Z-ліній по відношенню один до одного, що сприяло розщепленню міофібрил на окремі фрагменти. T-система, на пізніх етапах розвитку, зазнавала значних дисфункцій. За даними електронно-мікроскопічних досліджень Thomas A.P. та

інші (1994) визначили, що відбувалося часткове руйнування плазмолемі Т-системи та нерівномірне розширення її каналців. Основним ефектом етанолу був вплив на саркоплазматичний ретикулум. А особливо, на вивільнення кальцію з саркоплазматичного ретикулума. Ступінь укорочення кардіоміоцитів протягом циклу скорочення залежить від рівня вільного кальцію  $Ca^{2+}$  у цитозолі, який доступний для взаємодії з міофіламентами, щоб забезпечити утворення поперечних містків.  $Ca^{2+}$ , який входить до цитозолу через напруги закритих  $Ca^{2+}$  каналів при порушенні безпосередньо активує міофіламенти, а також служить як тригер для випуску більшої кількості  $Ca^{2+}$  з саркоплазматичного ретикулума. Етанол, як було показано, поступово зменшував форму вивільнення кальцію з ізольованих цистерн саркоплазматичного ретикулума («спонтанне вивільнення кальцію»).

Однак, дія етанолу наносила пошкоджуючий ефект не лише ультраструктурі м'язових клітин, а й викликала інші порушення: включаючи окисне пошкодження, зниження надходження кількості  $Ca^{2+}$ , порушення синтезу білка та скоротливої функції міокарда. За даними досліджень Urhooff С. разом зі співавторами (2008), це все призводить до розвитку алкогольної кардіоміопатії. Кілька метаболітів алкоголю були визначені у якості конкретних токсинів тканини міокарда, у тому числі етанол, його перші й основні продукти метаболізму – ацетальдегід й етилові ефіри жирних кислот. Він вважав, що ацетальдегід безпосередньо погіршує функцію скорочення серцевого м'яза, сприяє окислювальному пошкодженню і перекисному окисненню ліпідів. Алкогольна кардіоміопатія також характеризувалася гіпертрофією серця, порушеннями в архітектурі міофібрил, фіброзом міокарда (Wang et al., 2005). За даними Івашкіної Т. В. (2006), відбувалися наступні порушення: пошкодження і загибель кардіоміоцитів; деструкція внутрішньоклітинних органел, скорочувальних білків і порушення кальцієвого гомеостазу; порушення процесів збудження та проведення імпульсів у міокарді; активація вільнорадикального окислення; розвиток апоптозу та некрозу.

За даними експериментальних досліджень Joanna M. Goh (2011) було показано, що вплив етанолу індукує апоптоз кардіоміоцитів, як у природних умовах, так і у пробірці. Крім того, алкоголь викликав зниження у природних умовах циркулюючих концентрацій фактора росту кардіоміоцитів, інсуліноподібний фактор росту (IGF) -1. Тому, за даними експериментатора, було встановлено, що вплив етанолу може негативно позначитися на зростанні і дозріванні кардіоміоцитів експериментальних тварин. За даними дослідника у результаті збільшення апоптозу і зниженням експресії IGF білка, відбувалося зниження кількості «нормальних» кардіоміоцитів, також спостерігалось збільшення позаклітинного матрикса у міокарді, що призводило до фіброзу.

За даними Joanna M. Goh (2011) було показано, що вплив етанолу може призвести до змін у клітинному циклі і клітинному диференціюванні і дозріванні. Це призводило до збільшення розмірів кардіоміоцитів та прискорення їх дозрівання. На електронограмах Joanna M. Goh, спостерігала збільшення кількості зрілих двоядерних кардіоміоцитів уже на ранніх етапах розвитку. Так, після впливу етанолу на ранньому етапі онтогенезу міокард містив 76% двоядерних кардіоміоцитів, тоді як контроль містив лише 64% двоядерних кардіоміоцитів.

За даними експериментальних досліджень Thomas A.P. (1994) встановив, що етанол впливав на синтез скоротливих білків, активність АТФ-ази міофібрил, метаболізм ліпідів, окисно-відновні процеси у мітохондріях. Етанол також чинив вплив на конформацію білкових молекул, з чим автор пов'язував його здатність знижувати силу серцевих скорочень. Крім того, він посилював поглинання клітинами серця тригліцеридів з одночасним зменшенням поглинання вільних жирних кислот. Міофібрили при цьому розташовані хаотично і не мали чіткого розташування актинових та міозинових філаментів. Міофібрили у цих клітинах стонщувалися і втрачали свою цілісність, відбувалося стоншення окремих саркомерів, порушення орієнтації і лізис міофібрил. Спостерігалася поява великих вакуолей, що

містили глікоген і залишки зруйнованих органел, ознаки некрозу окремих кардіоміоцитів.

З даними Carlton A. (1967) при дії етанолу у міофібрилах виявлялися ділянки просвітлення, обумовлені розходженням протофібрил. У зонах набряку структура компонентів міофібрил була нечіткою. Більшість кардіоміоцитів перебувала у розслабленому стані.

Carlton A. у 1967 у своїх дослідженнях встановив, що етанол впливає майже на всі кардіоміоцити серця, викликаючи значні деструктивні зміни. За даними його досліджень у багатьох районах серця дефектні міофібрили складалися з невеликих блоків одного або двох саркомерів. У тих ділянках серця, де розчинення скоротливих структур було більш вираженим, міофібрили спостерігалися у вигляді залишків, у яких не виявлені А- та І-диски. У таких міофібрил спостерігаються лише окремі Z-диски. Поступовий лізис призводив до того, що простір, де немає міофібрил заповнюється гранулами і численними мітохондріями. При деструктивних змінах кардіоміоцитів, за даними Гавриша, спостерігається різниця у товщині міофібрил у різних зонах міокарда. Міофібрили, товщина котрих перевищує норму в 2-3 рази, часто межують з міофібрилами, товщина яких значно менше від звичайного розміру.

Joanna M. Goh (2011) вважала, що Z-диски при дії етанолу є «слабкою ланкою» міофібрил. При цьому за його даними при хронічній дії етанолу можливий як повний розрив міофібрил в області Z-дисків так і розтягування Z-дисків зі збереженням цілісності міофібрил. У своїх дослідженнях він показав, що також відбувається пошкодження М-дисків, до яких прикріплюються товсті філаменти. Іноді слабка М-лінія не виявляється, хоча така картина за даними автора спостерігається лише у незначній кількості міофібрил. Більшою мірою піддавалися лізису І-диски. Пошкодження саркомерів і міофібрил призводило також до пошкоджень саркоплазматичного ретикулума, порушень гомеостазу  $Ca^{2+}$ , що призводило до активації протеаз,

що відіграють важливу роль у запуску розщеплювання білків, запальних процесах і процесі регенерації.

При тривалій дії етанолу Карлтон спостерігав, що Z-лінії втрачають звичайний малюнок, стають зігнутими, що супроводжується деформацією A-і I-дисків і взагалі всього саркомера. Це супроводжується порушенням всього скоротливого циклу.

Найбільш прицільно вивчається вплив етанолу на саркоплазматичний ретикулум серцевої м'язової тканини. Компоненти саркоплазматичного ретикулума, який включає T-трубочки та T-цистерни, міокарда були теж значно змінені. При електронно-мікроскопічному дослідженні виявлялися кістозні розширення саркоплазматичного ретикулума і T-системи, деформація мембран саркоплазматичного ретикулума. Розширення цистерн спостерігали переважно в околядерній області, рідше – у просторі між міофібрилами і мітохондріями. Пластинчастий цитоплазматичний комплекс Гольджі був редукований і представлений окремими, безладно орієнтованими гладкими мембранами і поодинокими великими електронно-прозорими вакуолями.

Michael Ibrahim у своїх дослідженнях зауважив, що механізм серцевої недостатності тісно пов'язаний з порушенням порядку розташування T-каналців, що може бути викликано цілим рядом патологічних змін, у тому числі й алкогольною кардіоміопатією. За даними експериментальних досліджень зміни у T-трубочках є початком патогенного механізму розвитку порушень скорочення серця. Порушення скорочувальної здатності при алкогольній кардіоміопатії було пов'язано зі зменшенням синхронного випуску  $\text{Ca}^{2+}$ . При цьому відбувалося пошкодження клітинних мембран і скорочувальних білків кардіоміоцитів. Дане явище призводило до накопичення у кардіоміоцитах іонів  $\text{Na}^{+}$  і втрати іонів  $\text{K}^{+}$ . Одночасно порушувалася діяльність  $\text{Ca}^{2+}$  – АТФ-ази, внаслідок чого спостерігалось масивне надходження іонів  $\text{Ca}^{2+}$  і їх зв'язування саркоплазматичним ретикулумом – депо іонів кальцію. У 1990 році Guarnieri et al. у серії блискучих експериментів на ізольованому сосочковому м'язі, під впливом розчину

етанолу, довели, що алкоголь втручається у м'язове скорочення і порушує його. Критичним етапом була взаємодія між  $\text{Ca}^{2+}$ -і міофібрилами. Крім того, алкоголь у високих концентраціях проявляв себе як антагоніст  $\text{Ca}^{2+}$  і  $\text{Na}^{+}$  – каналів. Зазначені порушення електролітно-іоного гомеостазу сприяли роз'єднанню процесів збудження і скорочення кардіоміоцитів. Це призводило до порушення скоротливої функції міокарда, що посилювалося зміною властивостей скоротливих білків кардіоміоцитів (порушення взаємодії кальцію з тропоніном С і зниження АТФ-азної активності). У дослідженні S. P. Schulman et al. (1991) було показано, що гостре отруєння алкоголем викликає негативний інотропний ефект, який розвивається на фоні підвищення концентрації позаклітинного  $\text{Ca}^{2+}$  або активатора кальцієвих каналів і зміни чутливості або пошкодження міофіламентів, було також висловлено припущення, що алкоголь індукує зміну активності кальцієвих каналів L-типу, що у свою чергу підвищує поріг для вступу  $\text{Ca}^{2+}$ . Однак В.М. Figueredo та ін. показали, що зміни у скоротливості міокарда у результаті хронічного впливу етанолу розвиваються не у результаті порушення кальцієвого обміну, а у результаті змін на рівні міофіламентів, зниження їх чутливості до  $\text{Ca}^{2+}$ .

Одним з важливих порушень до яких призводить дія етанолу, за думкою Е. Babušíková, є посилення процесів перекисного окиснення, яке призводить до надмірного утворення вільних радикалів і розвитку окисного стресу. За даними досліджень, окисний стрес пошкоджував білки міофібрил, особливо міозин, що призводило до порушення скоротливої властивості міокарда. Вільні радикали впливали на зміну конформації білкових структур окислюючи їх амінокислотні залишки. Гіпоксія міокарда, що виникала внаслідок потрапляння етанолу в організм, за даними статті Е. Babušíková та співавторів, була результатом порушення процесу біологічного окиснення, впливу надлишку симпатичних нейрогормонів, розладу мікроциркуляції. Гіпоксія посилювалася через розлад мікроциркуляції і підвищення потреби міокарда у кисні внаслідок збільшення синтезу катехоламінів під впливом ацетальдегіду.

В умовах гіпоксії активувалося перекисне окиснення ліпідів (ПОЛ), що зумовлювало пошкодження мембран кардіоміоцитів.

Одним з пояснень змін в архітектурі міофібрил було зниження експресії клітинних білків внаслідок тривалої дії етанолу на кардіоміоцити.

За даними імуногістохімічних досліджень Vary T.C. (2008) було встановлено, що алкоголь знижує швидкість синтезу білка у серцевому м'язі. Експериментальні щури були на дієті, що містила алкоголь, протягом 16 тижнів. За даними досліджень встановлено, що введення спирту зменшило загальну швидкість синтезу білка у серцевому м'язі на 22,0% порівняно з контролем ( $p < 0,05$ ). Швидкість синтезу білків у міофібрилярних і саркоплазматичних фракціях зменшилася пропорційно після використання дієти, що містить спирт ( $P < 0,05$ ). При цьому спостерігалось зниження молекулярної маси білків внаслідок порушення ініціації трансляції (Laurent D., 2014).

Ці результати показали, що знижений синтез обох міофібрилярних і саркоплазматичних протеїнів й експресії актину спостерігали у серці після введення етилового спирту до раціону щурів.

За даними J. Meehan et al. було показано, що прийом алкоголю навіть протягом короткого періоду в експериментальних тварин асоціювався зі змінами ізоформ міозину. Автори підтвердили, що після введення 20% етанолу експериментальним щурам спостерігалися зміни співвідношення ізоформ  $\beta$ -міозину і  $\alpha$ -міозину важких ланцюгів у міокарді щурів, що супроводжувалося зниженням активності АТФ у міофібрилах і міозині. Показано також пряме інгібування взаємодії альфа-актініна, актину і міозину, АТФ-залежних  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$  – насосів у сарколемі. Ці зниження вмісту білків цитоскелета, за даними Ni Y (1992), відповідальні за морфологічні аномалії різних зон серця.

Rubin (1976) зі співавторами у своїх ранніх роботах показали, що хронічне споживання етанолу призводило до зменшення асоціації актину з

ізоформи важкого ланцюга міозину у пробірці. Ними було затверджено, що відбувалися стійкі зміни у структурі деяких міофібрілярних білків.

В експериментальних дослідження Segel L.D. та інші науковці вивчали вплив етанолу на шлуночки серця. Вони використовували етанол у якості 38% щоденних калорій раціону. Серця щурів були вилучені та вивчені після 2, 4, 7 і 11 місяців споживання етанолу. Segel L.D. було встановлено, що після 2 місяців використання такого раціону, правий шлуночок експериментальних щурів був значно збільшений, об'єм лівого шлуночка достовірно не відрізнявся від контролю. Після 4 місяців і 7 місяців спостерігалась бівентрикулярна кардіомегалія, яка свідчить про зниження функції лівого шлуночка в алкоголіків. Після 11 місяців обидва шлуночки були збільшені порівняно з контрольною групою. Таким чином, за даними Segel L.D., хронічне щоденне споживання значної кількості етанолу, що представляла 38% від загального числа калорій тварини надавала токсичну дію на мікроструктуру, метаболізм і механізм роботи скоротливої функції лівого та правого шлуночків. Дані досліджень також показали, що кардіомегалія, яка характеризується збільшенням об'єму правого шлуночка, була раннім індикатором дії алкоголю на серце щурів; збільшення об'єму лівого шлуночка серця щурів було пов'язано з базальною дисфункцією лівого шлуночка (Segel L.D., 1988).

Таким чином, механізми розвитку алкогольної кардіоміопатії різноманітні, проте в основі всіх патогенетичних факторів лежить, перш за все, вплив на міокард самого алкоголю і його надзвичайно токсичного метаболіту ацетальдегіду. У даній частині літературного огляду представлені основні риси алкогольної кардіоміопатії. Алкогольна кардіоміопатія має риси дилатаційної кардіоміопатії і проявляється підвищенням об'єму і гіпертрофії лівого шлуночка, зниження потужності скорочувальної і некомпенсованої функції за рахунок зниження серцевого викиду. Патогенна дія алкоголю на кардіоміоцити призводить до активації апоптозу, дисфункції внутрішньоклітинних органел, змін системи міофіламентів, розладів

внутрішньоклітинного гомеостазу кальцію, активіції процесів перекисного окиснення ліпідів.

Аналіз наукової літератури, проведений у цьому розділі, дозволяє зробити висновки про складний характер перебігу процесів міофібрилогенезу в пре- та постнатальному періодах. Поетапне збирання білкових структур у саркомери, механізм їх взаємодії, просторова організація певних компонентів міофібрил лишаються не до кінця вивченими. Давно відомо, що процес формування скоротливого апарата в експериментальних тварин починається на ранніх етапах пренатального онтогенезу. Питання щодо формування окремих компонентів міофібрилярного апарата як у нормі, так і за умов хронічного впливу ендо- та екзогенних факторів на сьогодні залишається актуальним.

## РОЗДІЛ 2

### ЗАГАЛЬНА МЕТОДИКА Й ОСНОВНІ МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

#### 2.1. Загальна методика та об'єкти дослідження

Досліди на експериментальних щурах проведені з дотриманням міжнародних рекомендацій про виконання медико-біологічних досліджень з використанням тварин відповідно до «Загальних принципів роботи на тваринах», затверджених I Національним конгресом з біоетики (Київ, Україна, 2001) і погоджене з положеннями «Європейської конвенції із захисту хребетних тварин, які використовуються в експериментальних та інших наукових цілях» (Страсбург, Франція, 1986) [20]. Комітетом з біоетики Дніпровського державного медичного університету засвідчено, що робота виконана із дотриманням етичних принципів (протокол № \_\_ від \_\_\_\_\_ р і протокол № \_\_ від \_\_\_\_\_ р).

Експеримент проведено на \_\_ білих безпородних щурах-самицях, що отримані з віварію Дніпровського державного медичного університету. Лабораторні щури знаходились в звичайних умовах віварію з 12-годинним режимом день/ніч, воду і збалансований гранульований корм отримували *ad libitum* відповідно до встановлених норм.

Для дослідження використовували серця потомства білих безпородних щурів у різні терміни від народження до зрілого віку. Для відтворення умов внутрішньоутробної алкогольної інтоксикації була використана модель, що описана у публікації Becker H.C. [...]. Було проведено три етапи хронічної алкоголізації з використанням різних концентрацій етанолу. Тривалість першого етапу становила два тижні. Протягом цього часу тварини знаходилися на звичайній дієті, але замість води отримували 5%-ний розчин етанолу. На другому етапі (також 2 тижні) щури-самиці отримували 15%-ний розчин етанолу. Після запліднення починався третій етап, на якому вагітні щури-самиці протягом 2 тижнів отримували 20%-ний розчин етанолу. На 14-у добу після запліднення самиці позбавлялися доступу до розчину етанолу та

отримували звичайну питну воду. Після народження потомства тварин мертвили за допомогою передозування ефірного наркозу та вилучали серця для подальшого ультраструктурного аналізу у такі терміни: новонароджені, через 7, 14, 28 діб після народження і у зрілих щурів, народжених від матерів після хронічної алкоголізації.

## 2.2. Методи дослідження

Для дослідження структур скоротливого апарату кардіоміоцитів зразки міокарда правого та лівого шлуночків і міжшлуночкової перегородки фіксували при температурі +2°C протягом 3-4 годин у 2,5%-ному розчині глютаральдегіду (виготовленому на 0,2М фосфатному буфері (рН=7,4) з наступною постфіксацією протягом 1 години у 1%-ному забуференому (рН=7,4) розчині тетроксиду осмію («SPI», США), зневодненням у спиртах зростаючої концентрації і пропіленоксиді та виготовленням епоксидних блоків з використанням композиції епон-аралдіт. Ультратонкі зрізи виготовляли на ультрамікротомі УМТП-6М («SELMI», Україна) та розміщали на мідних опорних сітках Mesh Regular Grid 200 («SPI», США). Подвійне контрастування проводили за методом Рейнольдса [24]. Дослідження проводили за допомогою трансмісійного електронного мікроскопа ПЕМ-100-01 («SELMI», Україна) при напрузі прискорення 65-90 кВ і первинних збільшеннях від 2000 до 25000 за стандартною схемою [24, 25]. Ділянки препаратів вивчались за оригінальною модифікацією методу [26] та були фотодокументовані на монохромну плівку «Agfa» з подальшим відцифруванням сканером Canon CanoScan 9000F.

Для аналізу впливу етанолу на формоутворення скоротливого апарату вивчали кардіоміоцити субепікардіальної (СЕП), інтрамуральної (ІМЗ) і субендокардіальної (СЕН) зон стінки лівого (ЛШ) та правого шлуночків (ПШ), а також лівої (ЛШЧ) та правої (ПШЧ) частин міжшлуночкової перегородки (МШП).

Кількісну оцінку ультраструктурних змін проводили за допомогою

морфометричного визначення щільності упакування міофібрил, абсолютної питомої площі поверхні міофібрил і ступеня їх орієнтації з використанням програмного пакету ImageJ 1,47v за принципами стереометрії [27].

Щільність упакування міофібрил визначали на електронограмах шлуночкового міокарда за допомогою тест-системи з 100 крапок і розраховували за формулою [Автанділов]:

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

де  $V_v$  - питомий об'єм міофібрил;

$P_i$  - кількість крапок, що припадають на наміофібрили;

$P_t^*$  - 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 А – ступінь орієнтації міофібрил; Mb – середня кількість перетинів, які припадають на довжину горизонтальних (а) та вертикальних (b) ліній тест-системи.

Дані результати переводили у процентне (%) співвідношення.

### 2.2.2. Біометричні.

Визначення статистичної значущості відмінностей між експериментальною групою (після дії етанолу на материнський організм) та групою інтактних тварин (нормальний розвиток) проводили з урахуванням критерію t Стюдента. 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 механізму розвитку скоротливого апарата кардіоміоцитів щурів на різних етапах онтогенезу.

**РОЗДІЛ 3**  
**ВПЛИВ ХРОНІЧНОЇ АЛКОГОЛЬНОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ**  
**МАТЕРИНСЬКОГО ОРГАНІЗМУ НА ФОРМУВАННЯ І**  
**ПРЕНАТАЛЬНИЙ РОЗВИТОК СКОРОТЛИВОГО АПАРАТУ**  
**КАРДІОМІОЦИТІВ ШЛУНОЧКІВ ЕМБРІОНІВ І ПЛОДІВ ЩУРІВ**

Протягом 14-ї доби ембріонального розвитку у кардіоміоцитах в обох групах тварин спостерігалися лише невеликі осередки саркомерогенезу (рис. 3.1, 3.2). Міофібрили, які утворювали невеликі хаотично розташовані пучки по 6-8 ниток за товщиною, зосереджувалися переважно на периферії кардіоміоцита. Часто зустрічались актинові та міозинові філаменти, які не були включені до складу міофібрил. Також часто спостерігались пучки міофіламентів, прикріплених до зон злипання вставних дисків. Однак, у кардіоміоцитах експериментальних тварин, на відміну від норми, міофібрили розташовувались більш хаотично і не мали чіткого упорядкування.

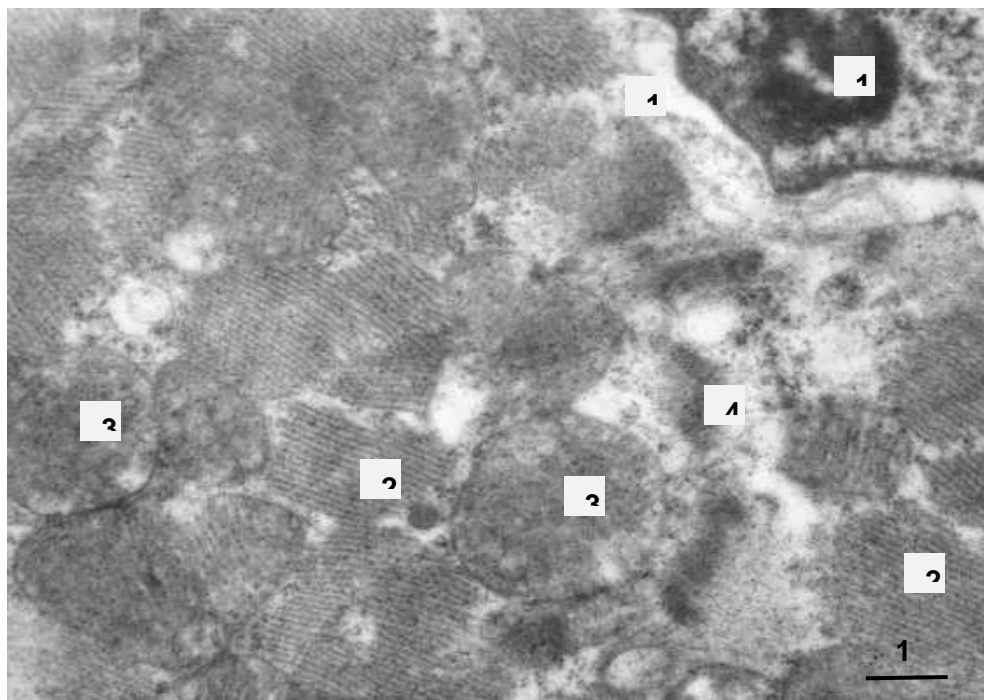


Рис. 3.1. Міокард щура експериментальної групи на 14-у добу пренатального розвитку. 1 – ядро кардіоміоцита; 2 – міофібрили; 3 – мітохондрії; 4 – вставний диск.

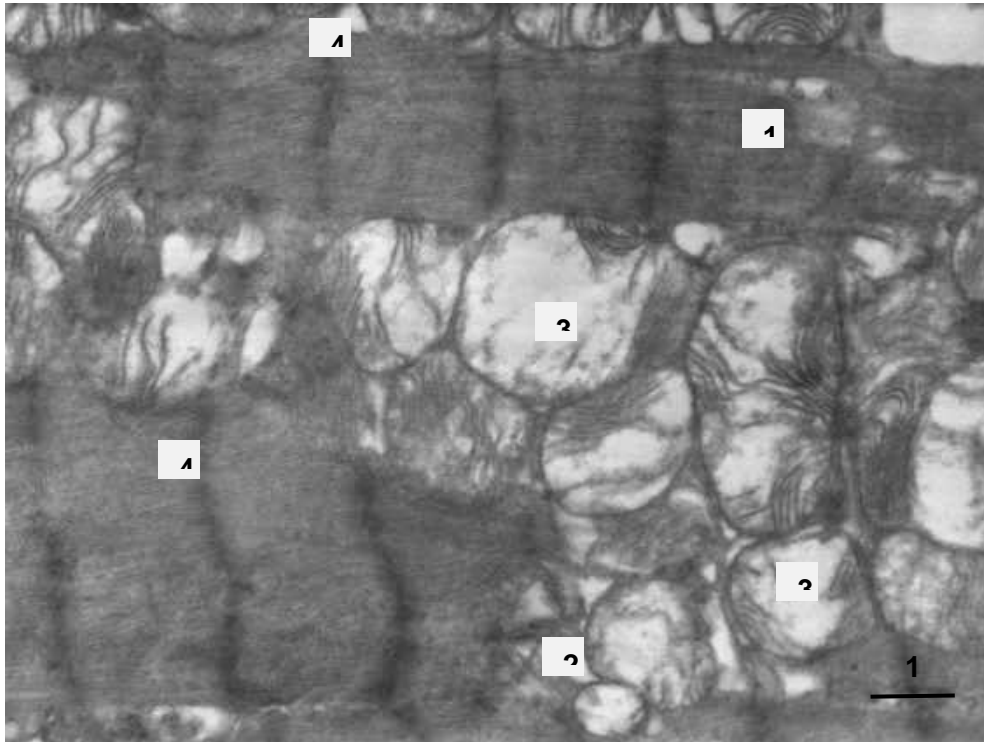


Рис. 3.2. Міокард щура контрольної групи на 14-у добу пренатального розвитку. 1 – міофібрила кардіоміоцита у скороченому стані; 2 – розрив міофібрил у ділянці телофрагми 3 – зменшення кількості крист у мітохондріях; 4 – телофрагми.

Траплялися міофібрили, які не мали поперечної посмугованості. У цих клітинах відзначалася порушена цілісність і відбувався лізис та стоншення окремих саркомерів (рис. 3.3, 3.4).

На 16-у добу пренатального розвитку для змін в ультраструктурі міокарда експериментальних тварин, як і на 14-ту добу розвитку, було характерним хаотичне, невпорядковане розташування міофібрил. Відбувався лізис деяких актинових та міозинових філаментів, при цьому спостерігалось стоншення деяких саркомерів. Зустрічались поодинокі міофібрили зі зміненою Z-лінією, вона ставала менш вираженою, а у деяких випадках зовсім зникала. А- та I-диски були слабо виражені, що не було характерним для нормального розвитку (рис. 3.5, 3.6).

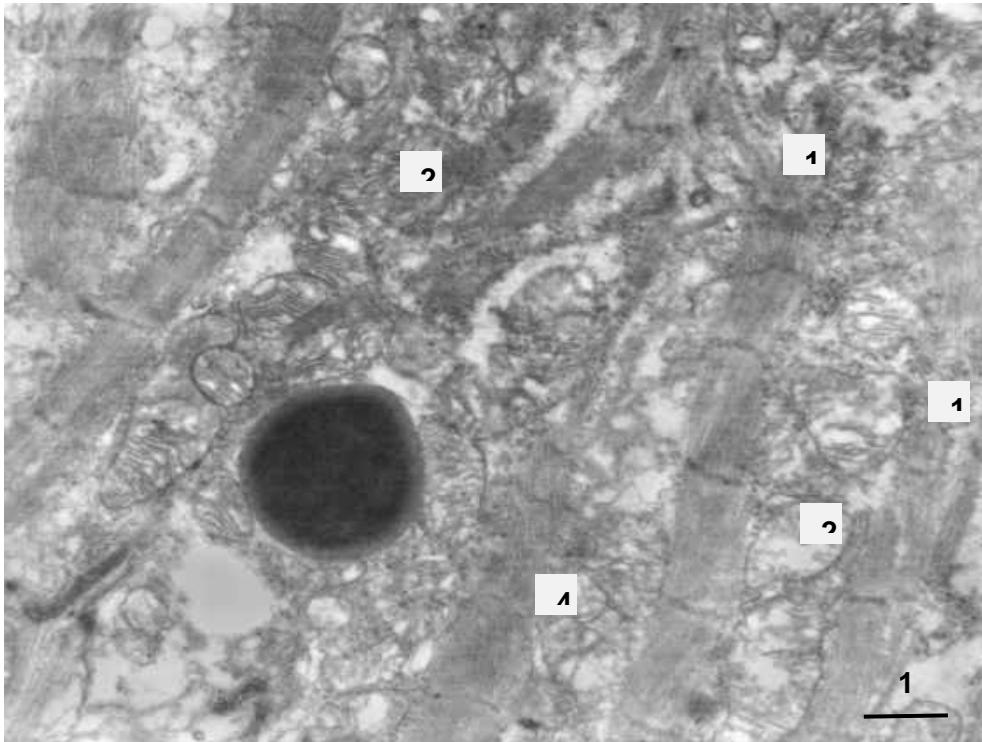


Рис. 3.3. Міокард щура експериментальної групи на 14-у добу пренатального розвитку. 1 – ушкодження та розрив міофібрили; 2 – деструкція мітохондрій; 3 – пошкодження телофрагми (диски Z міофібрил не чітко виражені).

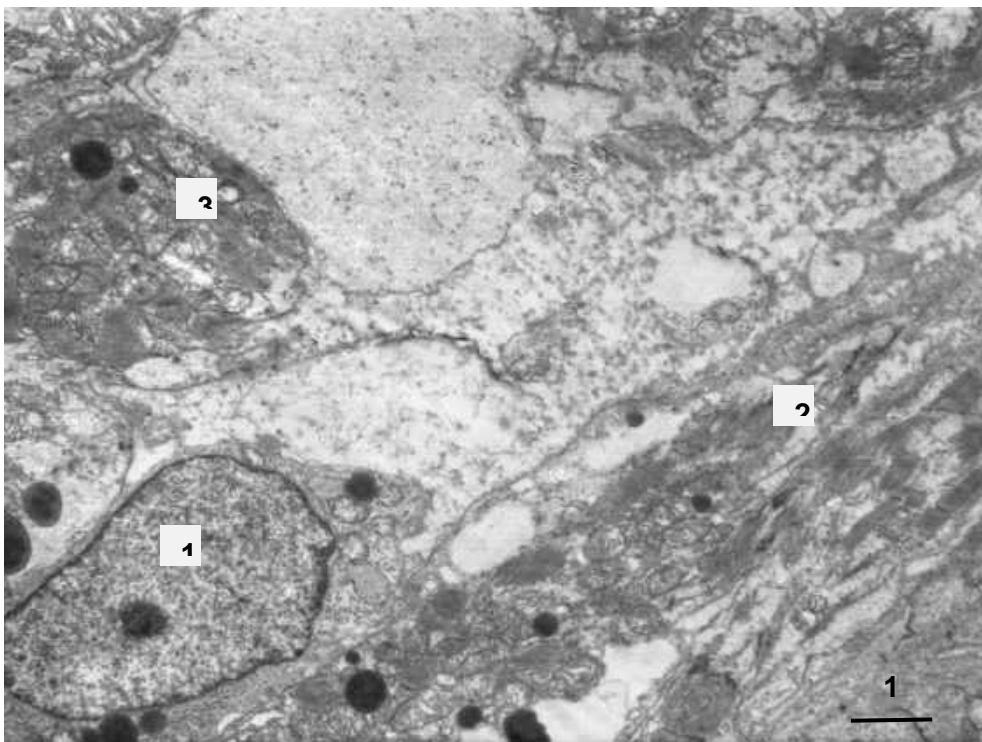


Рис. 3.4. Міокард щура контрольної групи на 14-у добу пренатального розвитку. 1 – ядро кардіоміоцита; 2 – примітивні міофібрили; 3 – деструкція мітохондрій.

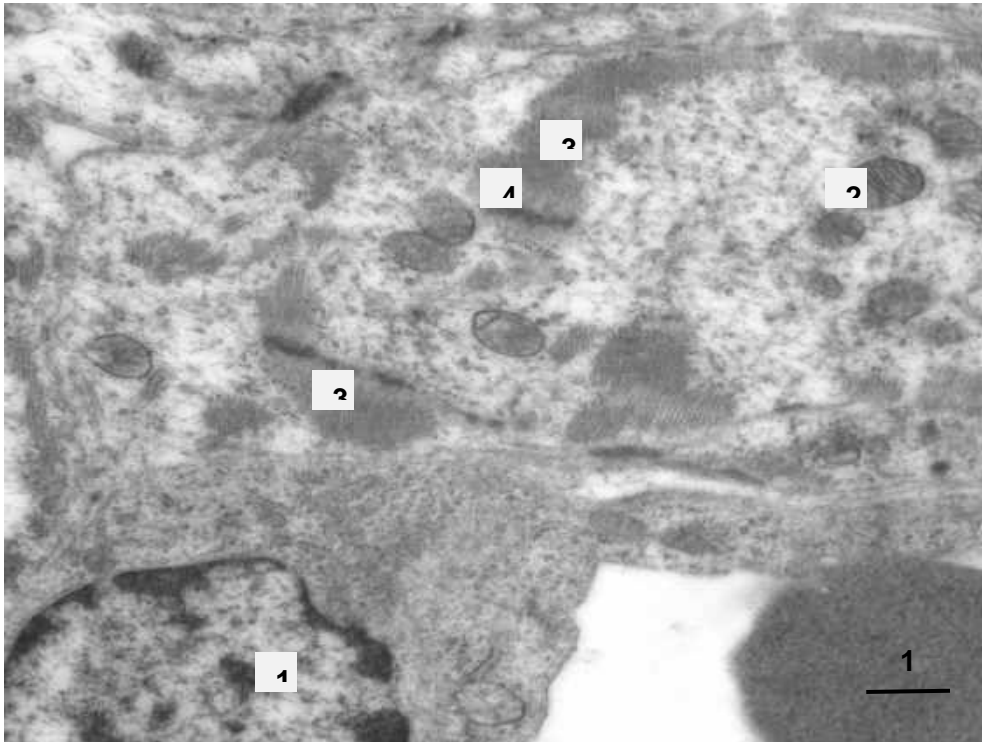


Рис. 3.5. Міокард щура експериментальної групи на 16-у добу пренатального розвитку. 1 – ядро кардіоміоцита; 2 – мітохондрії, 3 – міофібрили; 4 – телофрагма.

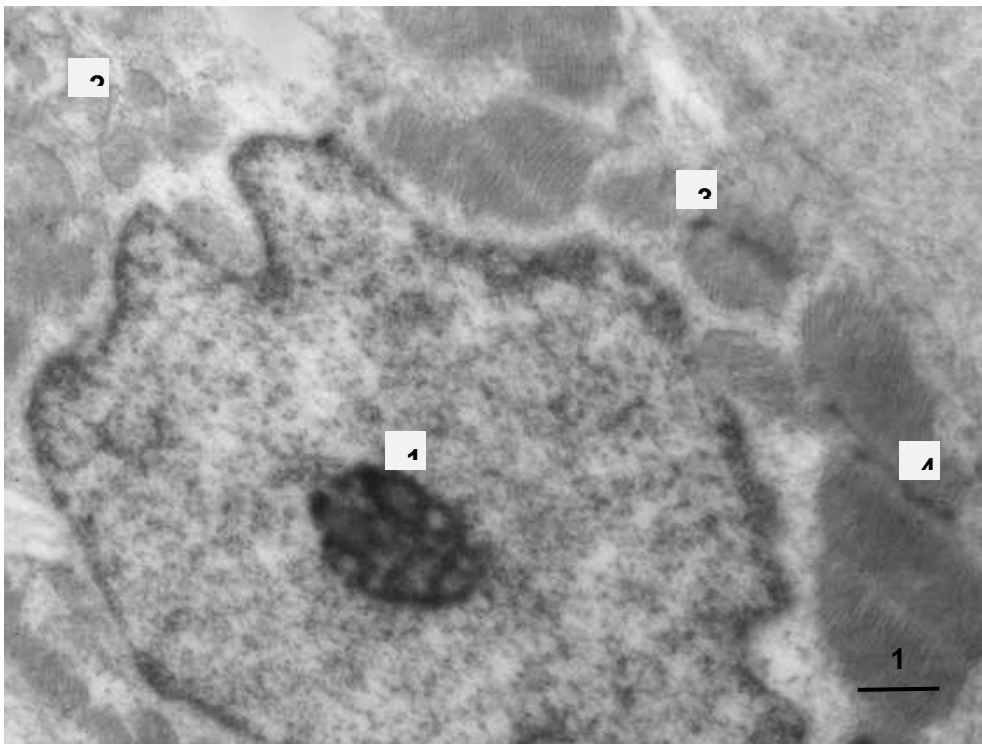


Рис. 3.6. Міокард щура контрольної групи на 16-у добу пренатального розвитку. 1 – ядро кардіоміоцита; 2 – мітохондрії, 3 – міофібрили; 4 – телофрагма.

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

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

Інші органели кардіоміоцитів також зазнавали суттєвих змін при дії етанолу. Мітохондрії мали різний розмір. На електронограмі траплялися гігантські і дрібні мітохондрії. Проте більшість мітохондрій все ще зберігали свою нормальну будову (рис. 3.7, 3.8).

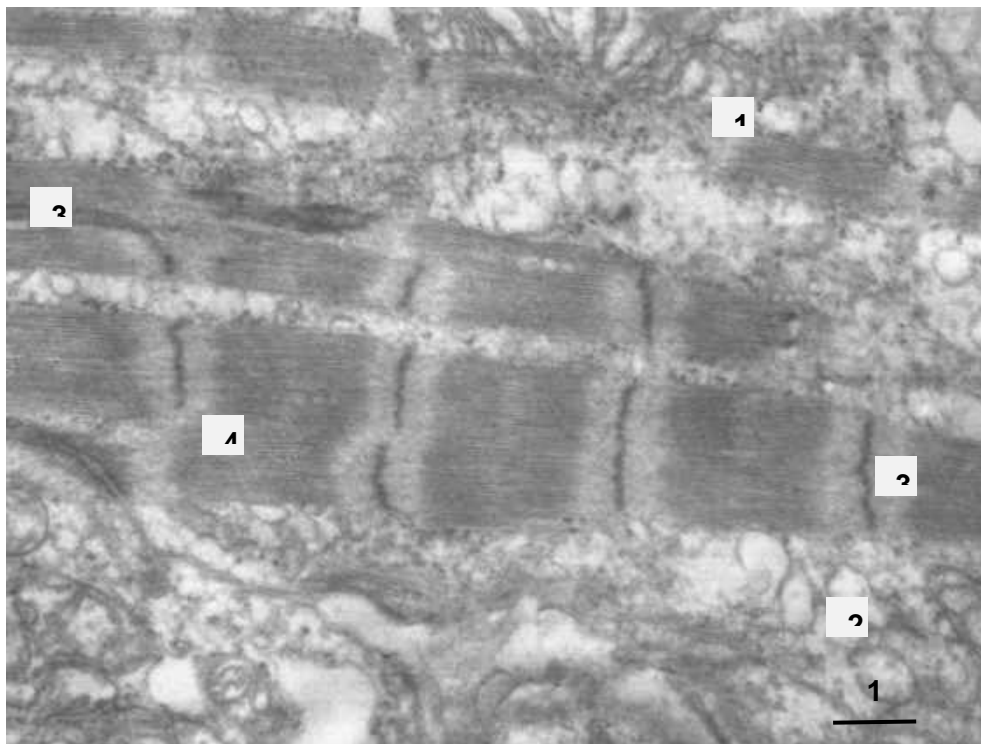


Рис. 3.7. Міокард щура експериментальної групи на 18-у добу пренатального розвитку. 1 – ушкодження та розрив міофібрили; 2 – деструкція мітохондрій та саркоплазматичного ретикулуму; 3 – міофібрили різної товщини у кардіоміоциті; 4 – пошкодження телофрагми.

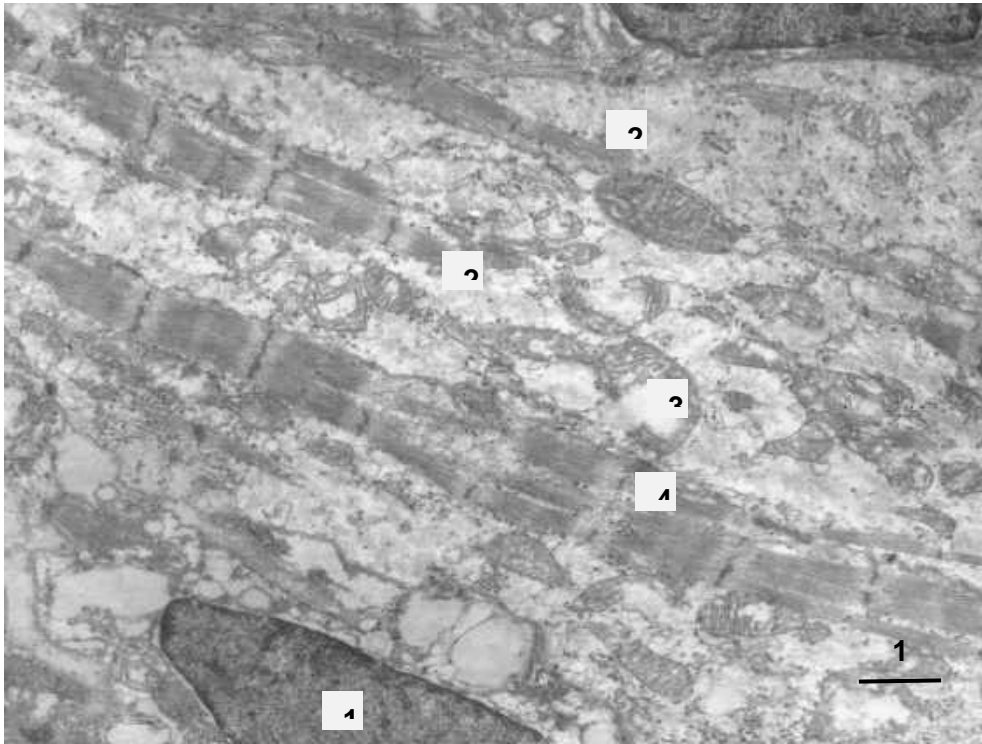


Рис. 3.8. Міокард щура контрольної групи на 18-у добу пренатального розвитку. 1 – ядро кардіоміоцита; 2 – ушкодження та розрив міофібрили; 3 – руйнування мембран мітохондрій; 3 – поява міофібрил різної товщини; 4 – пошкодження телофрагми.

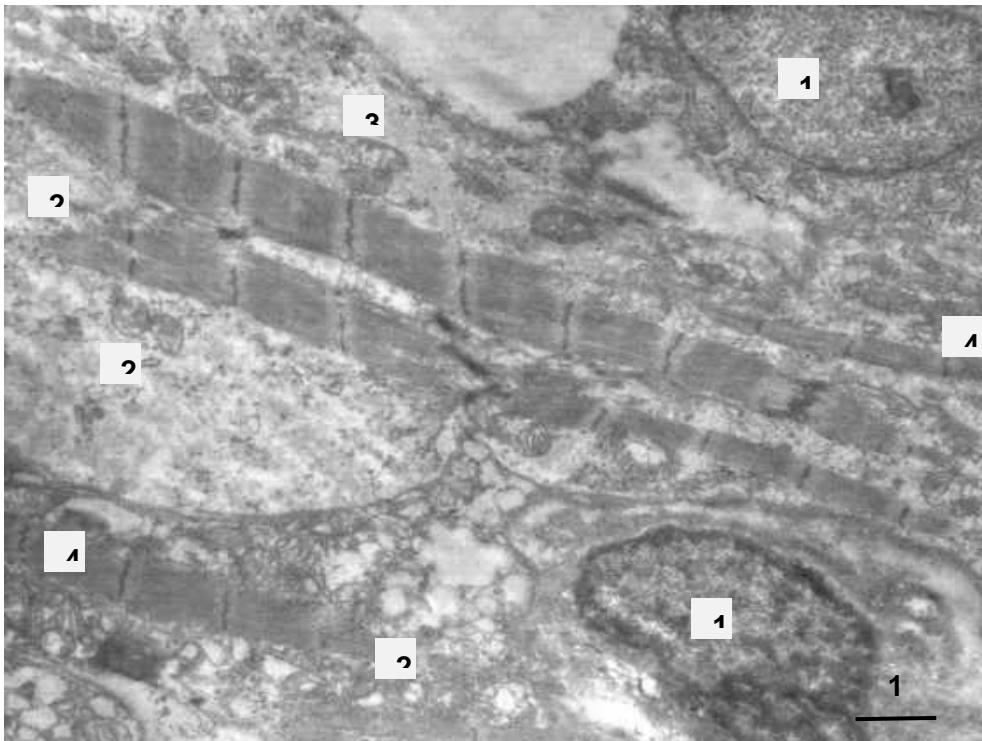


Рис. 3.9. Міокард щура експериментальної групи на 18-у добу пренатального розвитку. 1 – ядра сусідніх кардіоміоцитів; 2 – порушення цілісності міофібрил; 3 – ушкодження структури мітохондрій; 4 – поява міофібрил різної товщини.

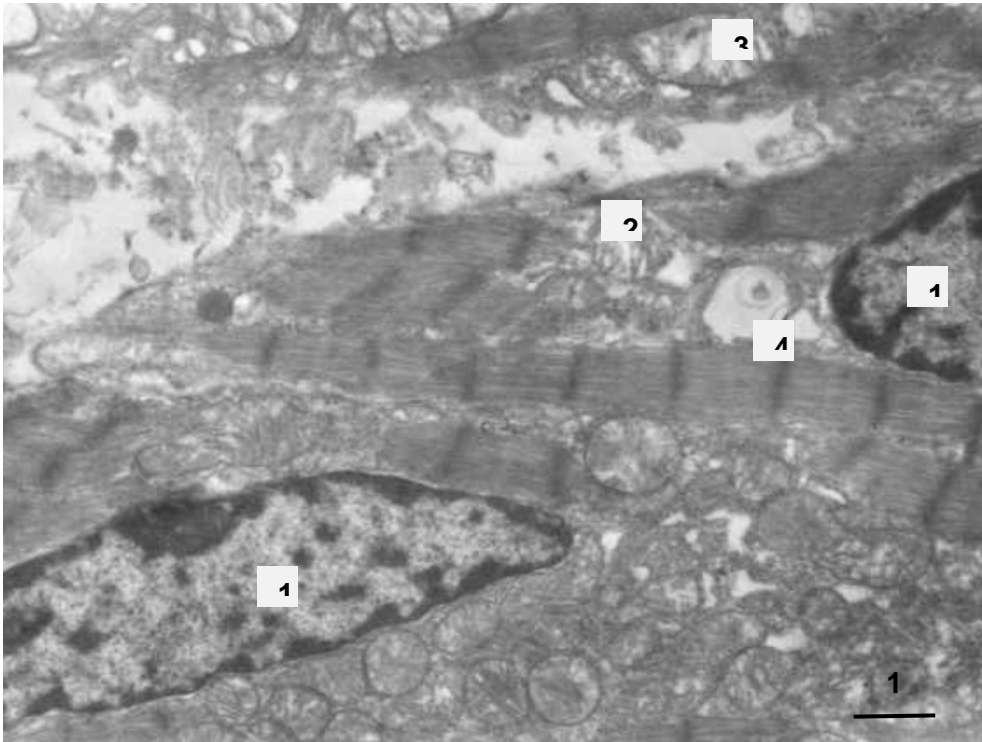


Рис. 3.10. Міокард щура контрольної групи на 18-у добу пренатального розвитку. 1 – ядра сусідніх кардіоміоцитів; 2 – ушкодження міофібрили; 3 – деструкція мітохондрій зі зменшенням кількості крист; 4 – телофрагма.

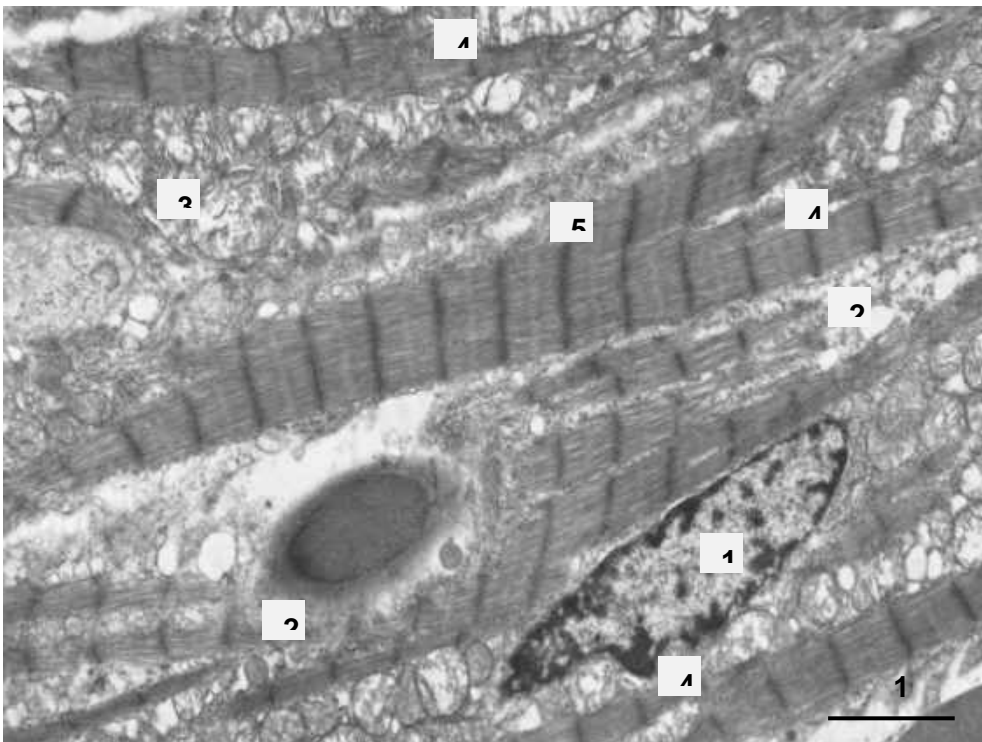


Рис. 3.11. Міокард щура експериментальної групи на 18-у добу пренатального розвитку. 1 – ядро кардіоміоцита; 2 – ушкодження та розрив міофібрили; 3 – деструкція мітохондрій зі зменшенням кількості крист; 4 – поява міофібрил різної товщини; 5 – телофрагма.

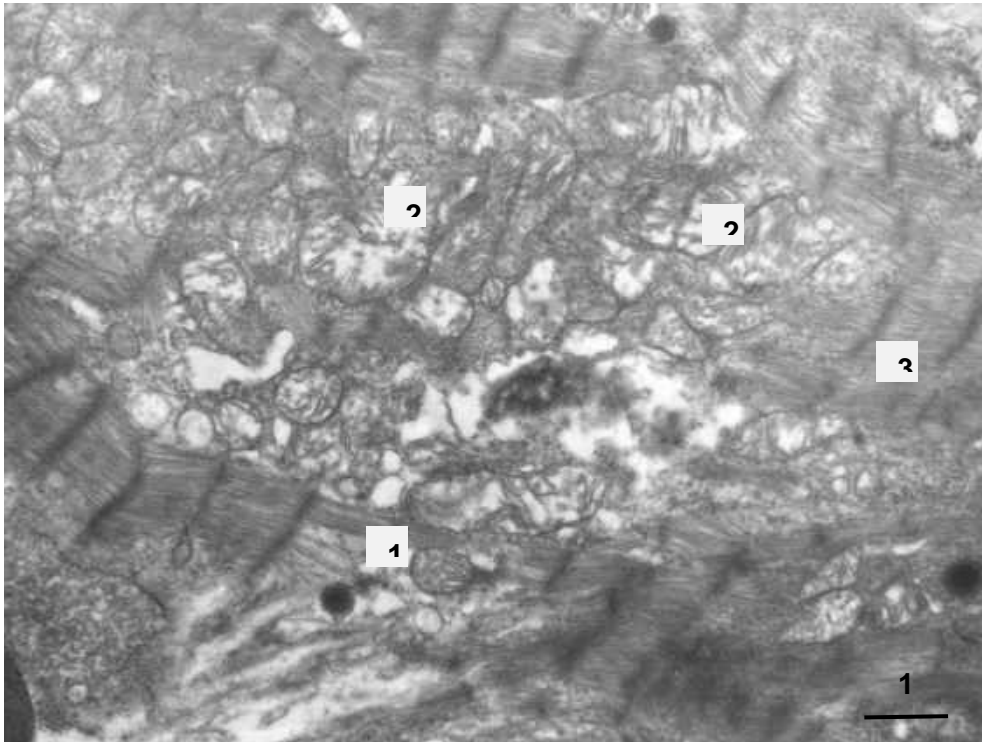


Рис. 3.12. Міокард щура контрольної групи на 18-у добу пренатального розвитку. 1 – ушкодження та розрив міофібрили; 2 – деструкція мітохондрій; 3 – пошкодження телофрагми.

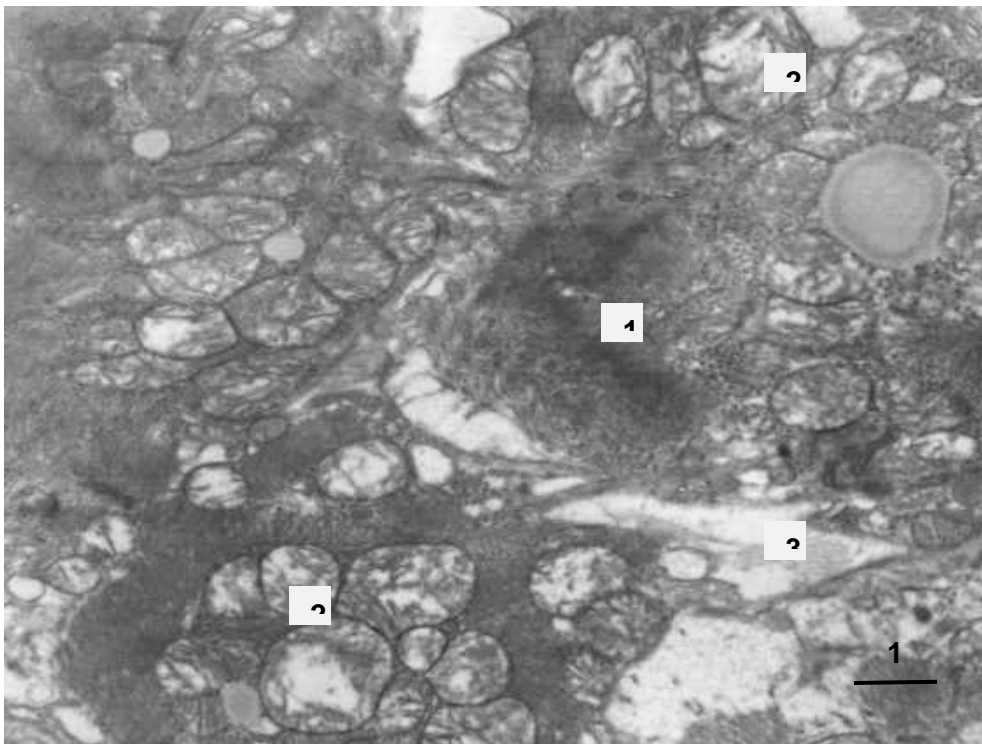


Рис. 3.13. Міокард щура експериментальної групи на 18-у добу пренатального розвитку. 1 – пошкодження міофібрил; 2 – зменшення кількості крист в мітохондріях кардіоміоцита ; 3 – лізис саркоплазми ушкодженого кардіоміоцита.

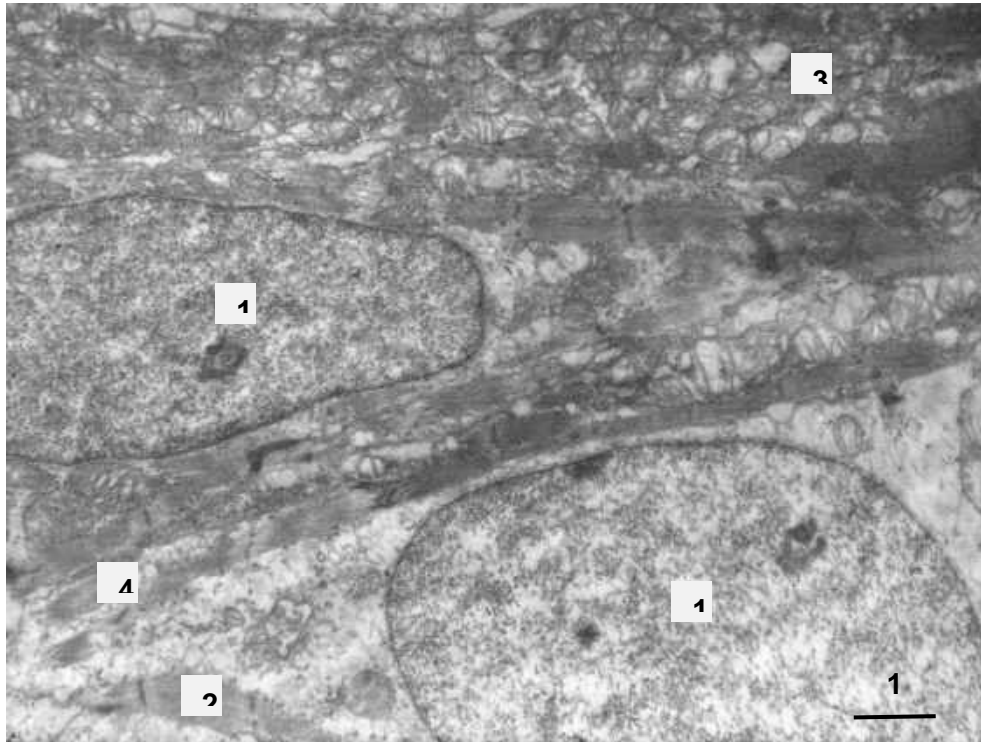


Рис. 3.14. Міокард щура контрольної групи на 18-у добу пренатального розвитку. 1 – ядра сусідніх кардіоміоцитів; 2 – ушкодження міофібрил; 3 – деструкція мітохондрій зі зменшенням кількості крист; 4 – порушення цілісності телофрагми.

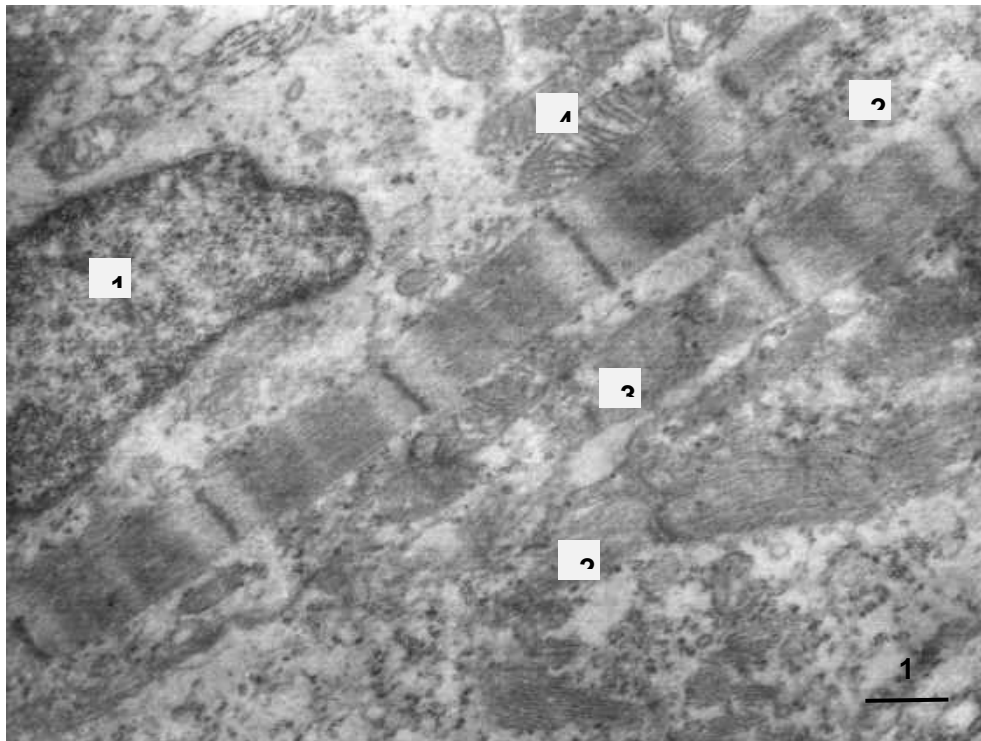


Рис. 3.15. Міокард щура експериментальної групи на 20-у добу пренатального розвитку. 1 – ядро кардіоміоцита; 2 – ушкодження та розрив міофібрили; 3 – пошкодження телофрагми; 4 – мітохондрії.

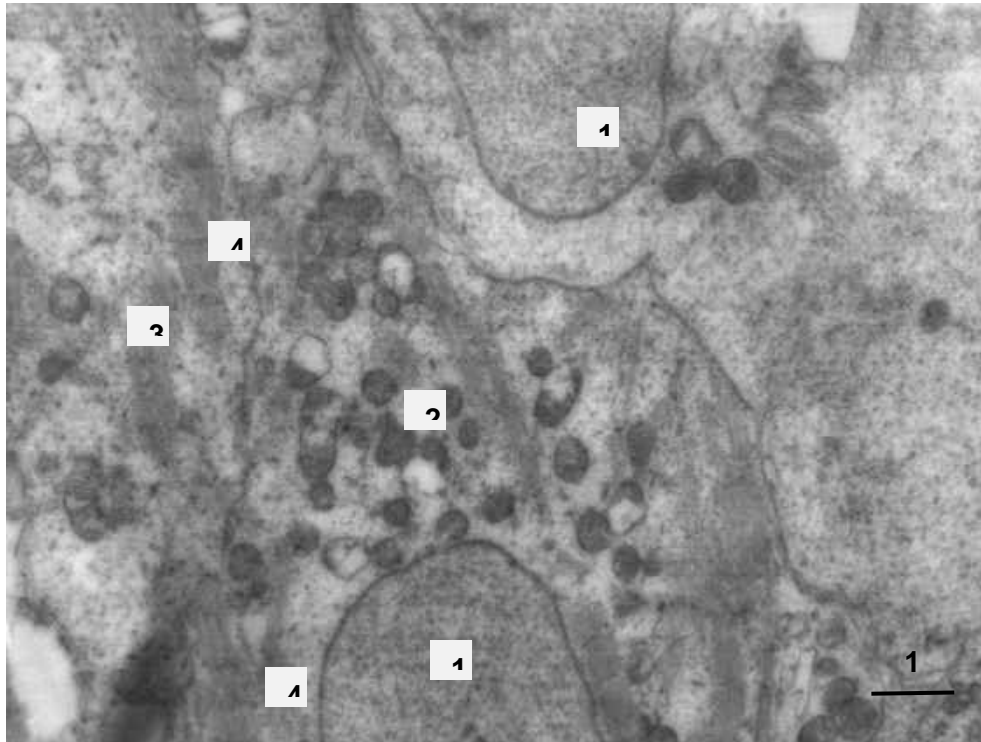


Рис. 3.16. Міокард щура контрольної групи на 20-у добу пренатального розвитку. 1 – ядра сусідніх кардіоміоцитів; 2 – мітохондрії; 3 – міофібрили; 4 – телофрагма.

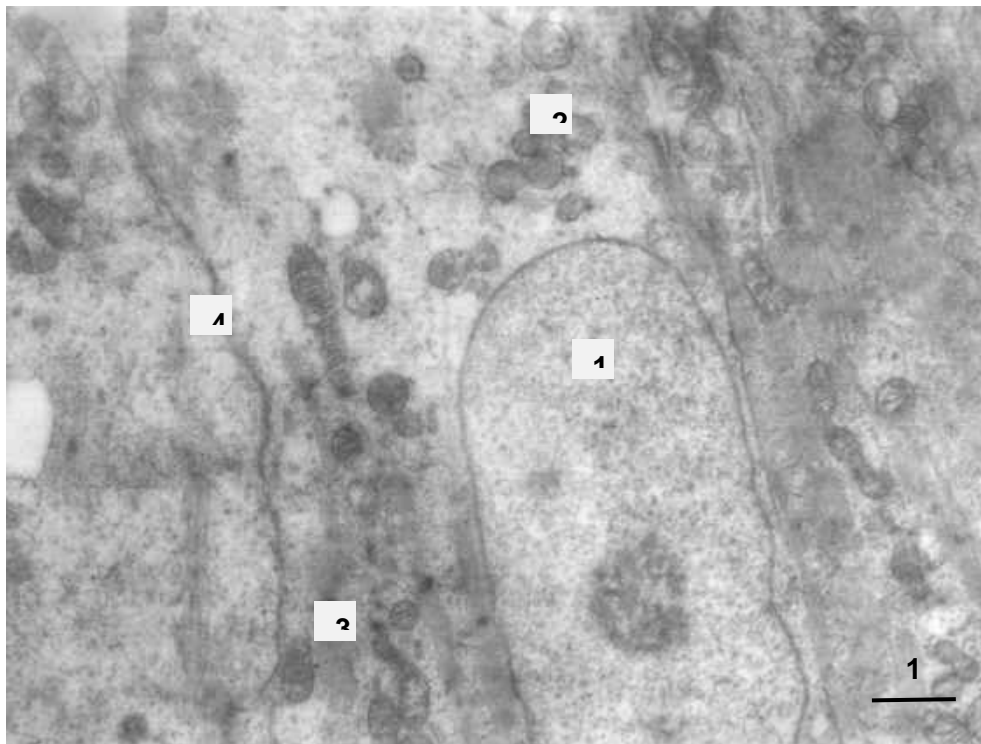


Рис. 3.17. Міокард щура експериментальної групи на 20-у добу пренатального розвитку. 1 – ядро з ядрцем кардіоміоцита; 2 – мітохондрії; 3 – міофібрили; 4 – міжклітинні контакти між двома кардіоміоцитами.

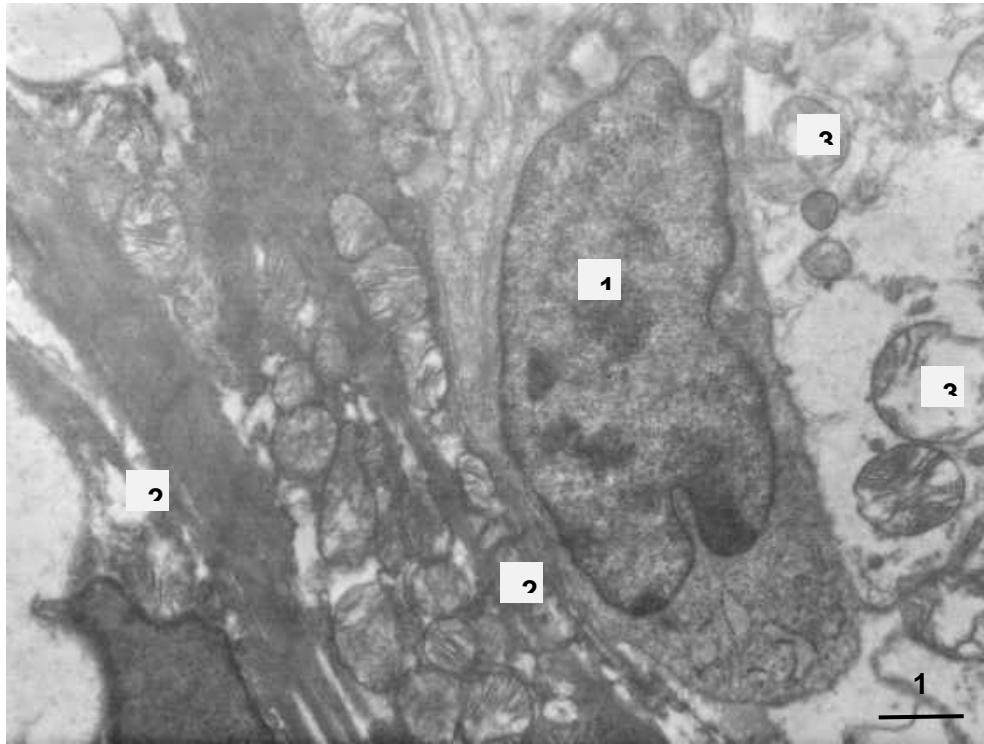


Рис. 3.18. Міокард щура контрольної групи на 20-у добу пренатального розвитку. 1 – ядро кардіоміоцита; 2 – ушкодження та розрив міофібрили; 3 – пошкодження мітохондрії.

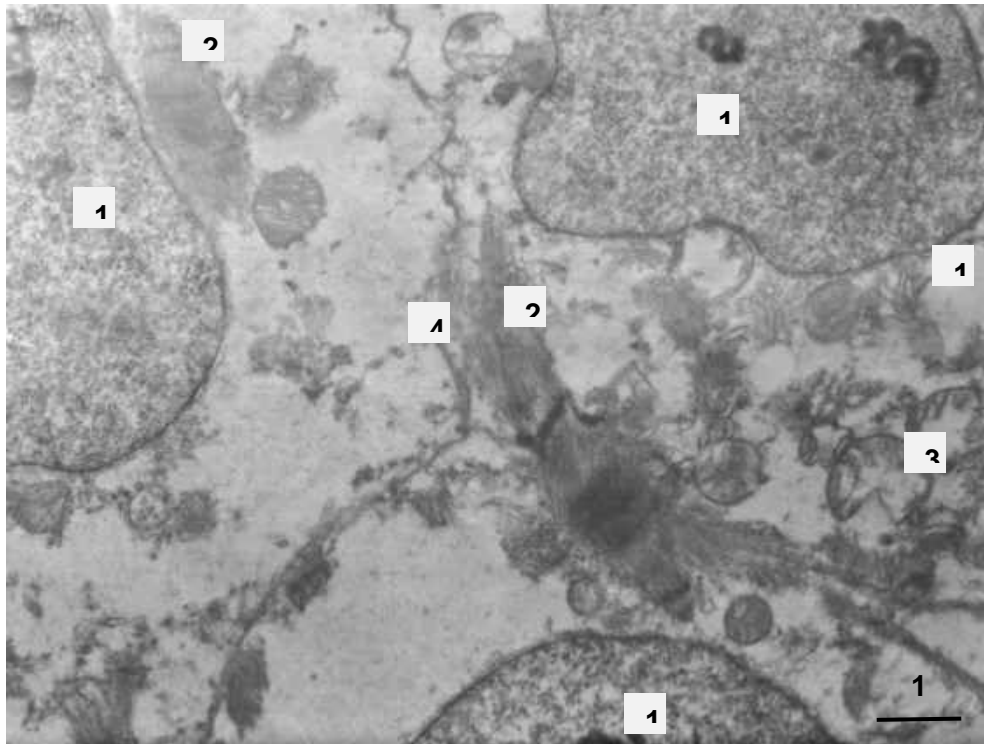


Рис. 3.19. Міокард щура експериментальної групи на 20-у добу пренатального розвитку. 1 – ядра судудних кардіоміоцитів; 2 – ушкодження та розрив міофібрили; 3 – деструкція мітохондрій зі зменшенням кількості крист; 4 – міжклітинні контакти між кардіоміоцитами.

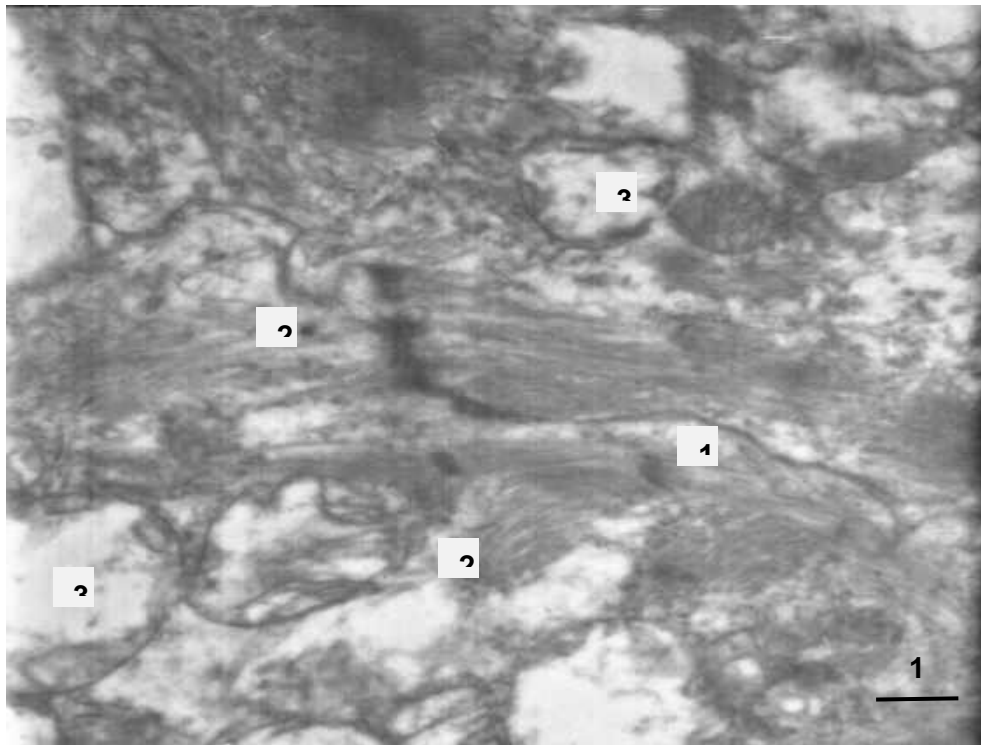


Рис. 3.20. Міокард щура контрольної групи на 20-у добу пренатального розвитку. 1 – структура телофрагми; 2 – міофібрили; 3 – мітохондрії.

Отже, отримані в роботі результати підтверджують та деталізують загальну модель саркомерогенезу, зокрема з точки зору провідних ультраструктурних та молекулярно-біологічних субстратів, які найбільшою мірою чутливі до токсичної дії алкоголю в пренатальному періоді. На особливу увагу звертає той факт, що динаміка пригнічення саркомерогенезу та загального зниження вмісту міофібрил на тлі хронічної алкоголізації материнського організму щільно пов'язана з деструкцією мітохондрій.

## РОЗДІЛ 4

### ПРЕНАТАЛЬНА ДИНАМІКА ПАРАМЕТРІВ МІОФІБРИЛ СКОРОТЛИВИХ КАРДІОМІОЦИТІВ ШЛУНОЧКІВ ЕМБРІОНІВ І ПЛОДІВ ЩУРІВ ПІСЛЯ ХРОНІЧНОЇ АЛКОГОЛЬНОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ МАТЕРИНСЬКОГО ОРГАНІЗМУ

При проведенні морфометрії на 14-у добу пренатального онтогенезу щурів за умов нормального розвитку значення щільності упакування міофібрил у всіх досліджуваних зонах ЛШ та ПШ мали суттєві відмінності між собою (рис. 4.1).

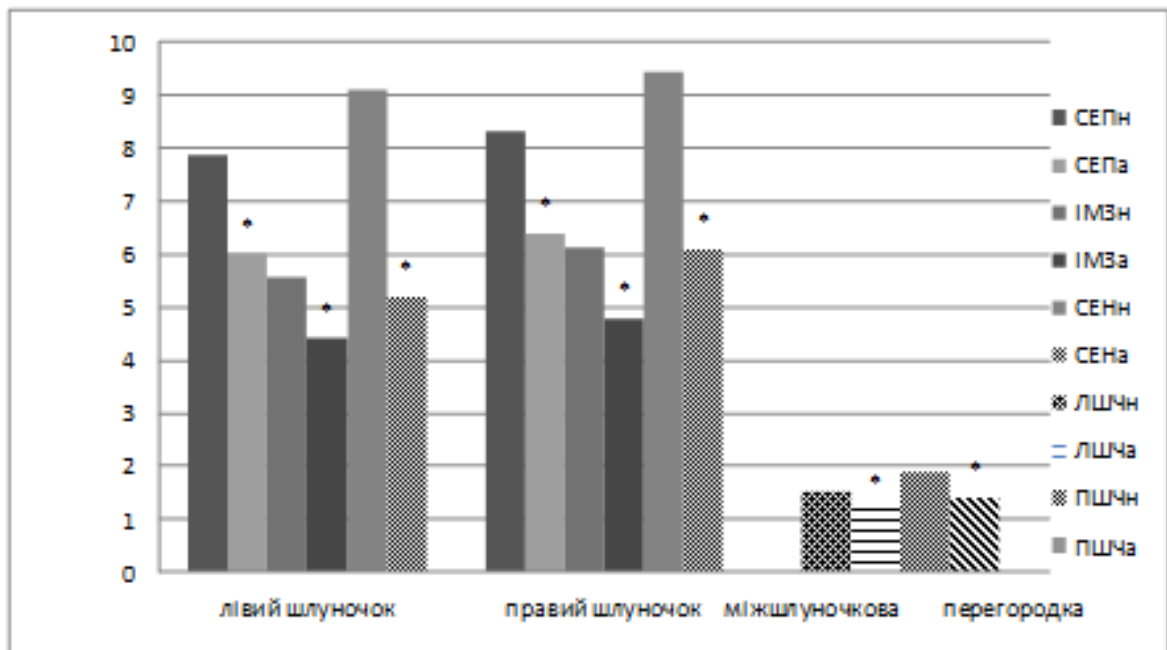


Рис. 4.1. Щільність упакування міофібрил (%) у саркоплазмі скоротливих кардіоміоцитів різних зон шлуночкового міокарда щурів на 14-у добу пренатального онтогенезу в нормі та після дії алкоголю. Позначки (\*) вказують на достовірні відмінності від норми. СЕП (СЕПн – норма, СЕПа – алкоголь) – субепікардіальна зона; ІМЗ (ІМЗн – норма, ІМЗа – алкоголь) – інтрамуральна зона; СЕН (СЕНн – норма, СЕНа – алкоголь) – субендокардіальна зона; ЛШЧ (ЛШЧн – норма, ЛШЧа – алкоголь) і ПШЧ (ПШЧн – норма, ПШЧа – алкоголь) – лівошлуночкова і правошлуночкова частини міжшлуночкової перегородки.

Величина параметра порівняно з ІМЗ була вище у СЕН на 64,0% ( $p < 0,05$ ) у ЛШ та на 53,9% ( $p < 0,05$ ) у ПШ. Помірне переважання параметра на 15,5% ( $p > 0,05$ ) спостерігалось у ЛШ та на 13,3% ( $p > 0,05$ ) у ПШ у порівнянні з СЕП. Рівень щільності упакування міофібрил МШП у ПШЧ достовірно перевищував значення показника у ЛШЧ на 23,8%.

Після дії етанолу на 14-у добу у порівнянні з нормальним розвитком величина щільності упакування у СЕН зменшувалася на 42,9% ( $p < 0,05$ ) у ЛШ та на 41,7% ( $p < 0,05$ ) у ПШ, в ІМЗ – на 21,1% ( $p < 0,05$ ) у ЛШ та на 21,8% ( $p < 0,05$ ) у ПШ, у СЕП – на 23,3% ( $p < 0,05$ ) у ЛШ та на 23,2% ( $p < 0,05$ ) у ПШ. Після дії алкоголю значення щільності упакування у ЛШЧ були нижче на 20,5% ( $p < 0,05$ ) та у ПШЧ – на 25,1% ( $p < 0,05$ ) у порівнянні з групою інтактних тварин.

На 14-у добу пренатального розвитку величини абсолютної питомої площі у кардіоміоцитах обох шлуночків інтактних щурів суттєво не відрізнялися між собою. Однак, значення цього показника у СЕП ЛШ перевищували на 51,1% ( $p < 0,05$ ) рівень даного параметра у ПШ. Значення параметра у ПШЧ перегородки достовірно не відрізнялося від рівня даного показника у ЛШЧ (рис. 4.2).

У тварин експериментальної групи величина даного параметра на 14-у добу пренатального онтогенезу була статистично вагомо нижчою від нормальних значень: у СЕН – на 37,8% у ЛШ та на 38,3% у ПШ, в ІМЗ – на 23,6% у ЛШ та на 23,9% у ПШ, у СЕП – на 21,0% у ЛШ та на 21,7% у ПШ. Різниця між величинами параметра у МШП на 14-у добу в експериментальній групі у порівнянні з нормою становила 22,8% ( $p < 0,05$ ) у ЛШЧ та 24,7% ( $p < 0,05$ ) у ПШЧ.

У інтактних тварин на 14-у добу пренатального онтогенезу значення ступеня орієнтації міофібрил у різних зонах ЛШ та ПШ суттєво розрізнялися між собою. У СЕН значення показника були вищими на 110,6% ( $p < 0,05$ ) у ЛШ та на 119,0% ( $p < 0,05$ ) у ПШ у порівнянні з відповідними величинами параметра СЕП вільної стінки шлуночків, а також на 69,8% ( $p < 0,05$ ) у ЛШ і

55,9% ( $p < 0,05$ ) у ПШ у порівнянні з ІМЗ (рис. 4.3).

Встановлено, що рівень ступеня орієнтації міофібрил на 14-у добу після дії етанолу на шлуночковий міокард достовірно поступався значенням показника при нормальному розвитку: у СЕН – на 39,2% у ЛШ та на 38,0% у ПШ, у СЕП – на 23,0% у ЛШ та на 22,6% у ПШ, в ІМЗ – на 22,5% у ЛШ та на 21,1% у ПШ. Різниця між значеннями показника МШП на 14-у добу у порівнянні з нормою становила 23,0% ( $p < 0,05$ ) у ЛШЧ та 20,8% ( $p < 0,05$ ) у ПШЧ.

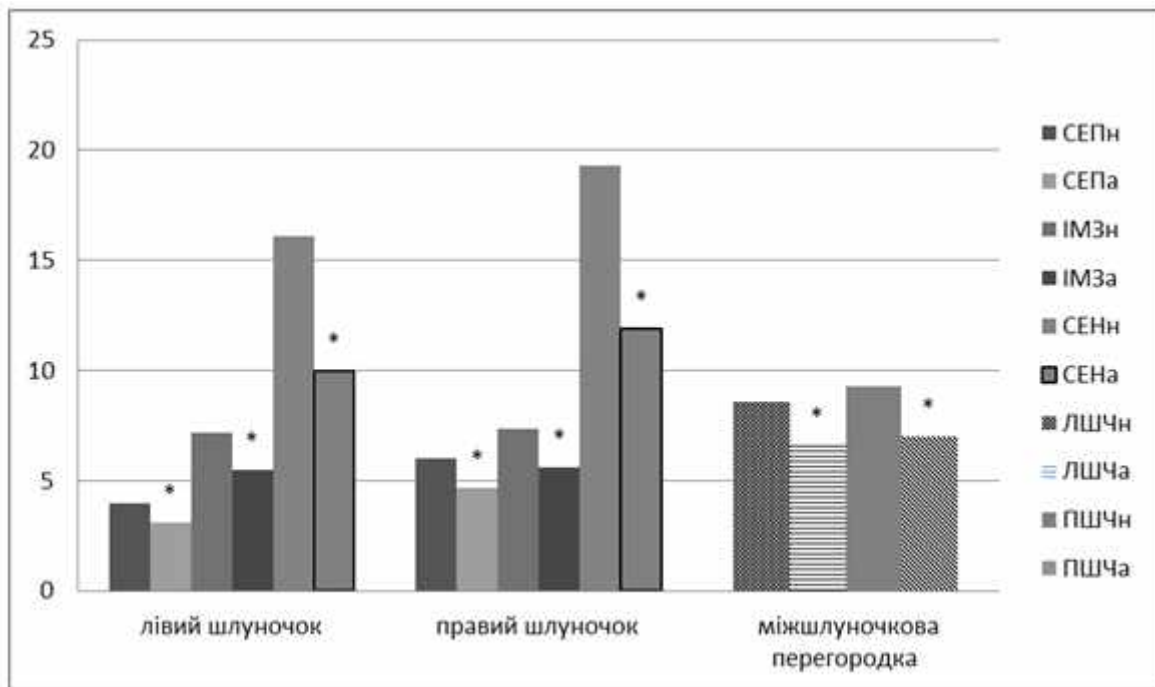


Рис. 4.2. Абсолютна питома площа поверхні міофібрил (%) у саркоплазмі скоротливих кардіоміоцитів різних зон шлуночкового міокарда щурів на 14-у добу пренатального онтогенезу в нормі та після дії алкоголю. Позначки (\*) вказують на достовірні відмінності від норми. СЕП (СЕПн – норма, СЕПа – алкоголь) – субепікардіальна зона; ІМЗ (ІМЗн – норма, ІМЗа – алкоголь) – інтрамуральна зона; СЕН (SEНн – норма), SEНа – алкоголь) – субендокардіальна зона; ЛШЧ (LШЧн – норма, LШЧа – алкоголь) і ПШЧ (PШЧн – норма, PШЧа – алкоголь) – лівошлуночкова і правошлуночкова частини міжшлуночкової перегородки.

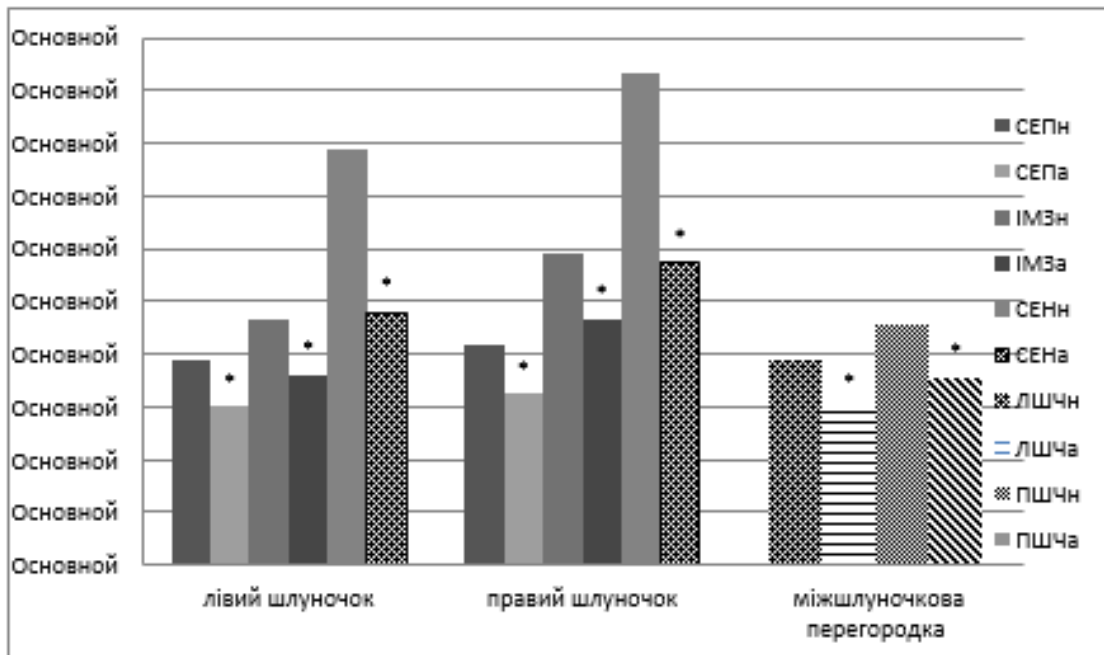


Рис. 4.3. Ступінь орієнтації міофібрил (%) у саркоплазмі скоротливих кардіоміоцитів різних зон шлуночкового міокарда щурів на 14-у добу пренатального онтогенезу в нормі та після дії алкоголю. Позначки (\*) вказують на достовірні відмінності від норми. СЕП (СЕНн – норма, СЕНа – алкоголь) – субепікардіальна зона; ІМЗ (ІМЗн – норма, ІМЗа – алкоголь) – інтрамуральна зона; СЕН (СЕНн – норма, СЕНа – алкоголь) – субендокардіальна зона; ЛШЧ (ЛШЧн – норма, ЛШЧа – алкоголь) і ПШЧ (ПШЧн – норма, ПШЧа – алкоголь) – лівошлуночкова і правошлуночкова частини міжшлуночкової перегородки.

На 15-у добу нормального пренатального розвитку щільність упакування міофібрил шлуночкових кардіоміоцитів у складі СЕП та ІМЗ міокарда суттєво не змінювалася у порівнянні з 14-ю добою, у той час як значення параметра у СЕН статистично вагомо підвищувалися на 64,1% у ЛШ та на 66,1% у ПШ (рис. 4.4). Значення параметра у кардіоміоцитах МШП не мали суттєвої різниці відносно попереднього досліджуваного терміну розвитку в обох частинах перегородки. Отже, у даний період скоротливі клітини СЕН обох шлуночків не лише зберігали найвищу щільність упакування міофібрил, але й відрізнялися найбільшими темпами її зростання у порівнянні з іншими зонами шлуночкового міокарда.

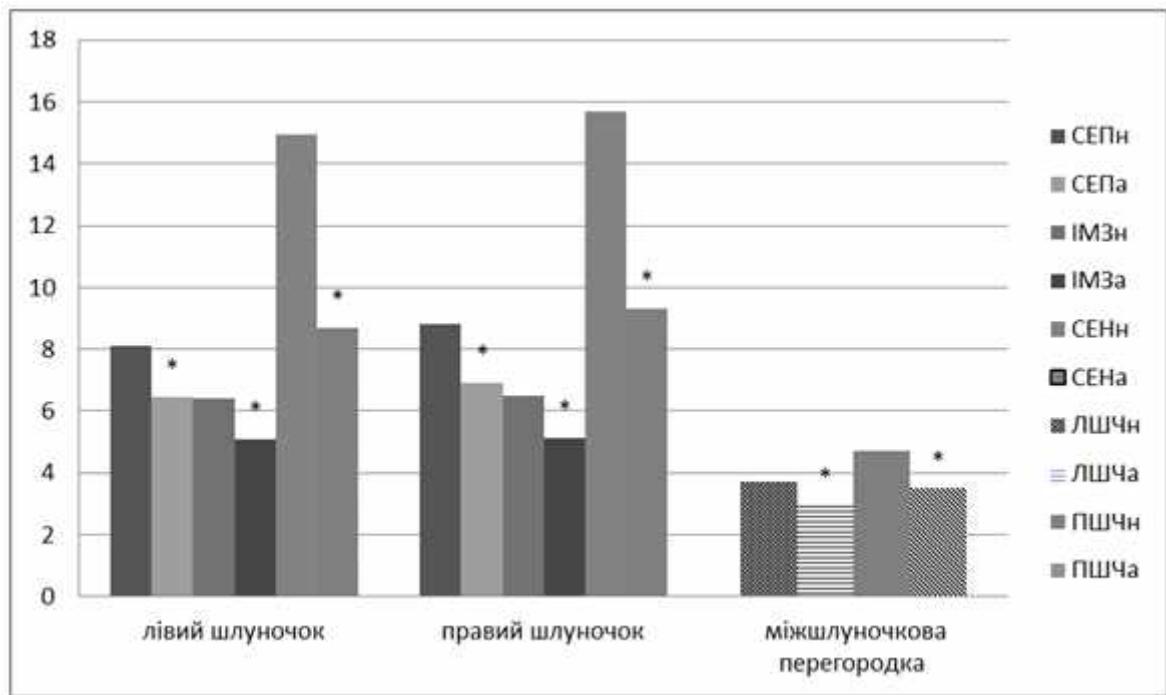


Рис. 4.4. Щільність упакування міофібрил (%) у саркоплазмі скоротливих кардіоміоцитів різних зон шлуночкового міокарда щурів на 15-у добу пренатального онтогенезу в нормі та після дії алкоголю. Позначки (\*) вказують на достовірні відмінності від норми. СЕП (СЕПн – норма, СЕПа – алкоголь) – субепікардіальна зона; ІМЗ (ІМЗн – норма, ІМЗа – алкоголь) – інтрамуральна зона; СЕН (СЕНн – норма, СЕНа – алкоголь) – субендокардіальна зона; ЛШЧ (ЛШЧн – норма, ЛШЧа – алкоголь) і ПШЧ (ПШЧн – норма, ПШЧа – алкоголь) – лівошлуночкова і правошлуночкова частини міжшлуночкової перегородки.

Після дії алкоголю величина щільності упакування міофібрил у СЕП та в ІМЗ у порівнянні з попередньою добою розвитку суттєво не відрізнялася, при цьому значення параметра у СЕН у даний період розвитку статистично вагомо підвищувалися на 67,1% у ЛШ та на 68,8% у ПШ. Різниця між значеннями МШП на 15-у добу, у порівнянні з 14-ю добою, становила 59,4% ( $p < 0,05$ ) у ЛШ та 57,1% ( $p < 0,05$ ) у ПШ. Значне зростання рівня параметра у субендокардіальній зоні на 15-у добу пренатального онтогенезу свідчить про більш інтенсивний розвиток скоротливого апарата на ранніх етапах саме цієї

частини шлуночка. При цьому значення щільності упакування в інших зонах шлуночкового міокарда залишалися сталими протягом цього періоду. Після дії етанолу значення показника в усіх зонах суттєво відрізнялися від значень, які характерні для нормального розвитку. Зокрема, значення параметра статистично вагомо були нижче, ніж при нормальному розвитку: у СЕН – на 40,1% у ЛШ та 40,7% у ПШ, в ІМЗ – на 20,3% у ЛШ та на 21,5% у ПШ, у СЕП – на 20,0% у ЛШ та на 20,7% у ПШ. Різниця між величинами МШП на 15-у добу у порівнянні з нормою становила 20,0% ( $p < 0,05$ ) у ЛШЧ та 25,5% ( $p < 0,05$ ) у ПШЧ.

На 15-у добу пренатального онтогенезу значення абсолютної питомої площі поверхні міофібрил у СЕП та в ІМЗ мали суттєві відмінності, тоді як величини параметра у СЕН обох шлуночків статистично вагомо не відрізнялись від показників попередньої доби розвитку (рис. 4.5). Значення параметра у СЕП на 15-у добу перевищували рівень показника 14-ї доби на 68,3% ( $p < 0,05$ ) у ЛШ та на 21,4% ( $p < 0,05$ ) у ПШ; в ІМЗ – на 18,8% ( $p > 0,05$ ) у ЛШ, та на 34,1% ( $p < 0,05$ ) у ПШ. Різниця між величинами показника МШП на 15-у добу, у порівнянні з 14-ю добою, становила 37,8% ( $p < 0,05$ ) у ЛШЧ та 49,4% ( $p < 0,05$ ) у ПШЧ.

Після алкогольної інтоксикації материнського організму у міокарді ембріонів на 15-у добу пренатального онтогенезу величина досліджуваного параметра у СЕП була статистично вагомо підвищена у ЛШ на 68,9% та у ПШ – на 21,2%, в ІМЗ – на 21,8% у ЛШ та на 37,5% - у ПШ, у СЕН ЛШ – на 23,0% порівняно з відповідними значеннями параметра, встановленими на 14-у добу пренатального онтогенезу. Величина параметра у СЕН ЛШ та в обох частинах МШП достовірно не відрізнялася від відповідних значень на 14-у добу пренатального розвитку.

У шлуночковому міокарді щурів експериментальної групи на 15-у добу пренатального онтогенезу у порівнянні з нормальним розвитком величина абсолютної питомої площі поверхні міофібрил у СЕН зменшувалася на 35,6% ( $p < 0,05$ ) у ЛШ та на 35,4% ( $p < 0,05$ ) у ПШ, в ІМЗ – на 21,7% ( $p < 0,05$ ) у ЛШ та

на 21,9% ( $p < 0,05$ ) у ПШ, у СЕП – на 20,8% ( $p < 0,05$ ) у ЛШ, та на 21,9% ( $p < 0,05$ ) у ПШ. Після дії алкоголю значення параметра у ЛШЧ було нижчим на 21,1% ( $p < 0,05$ ) та у ПШЧ – на 22,3% ( $p < 0,05$ ) у порівнянні з нормою.

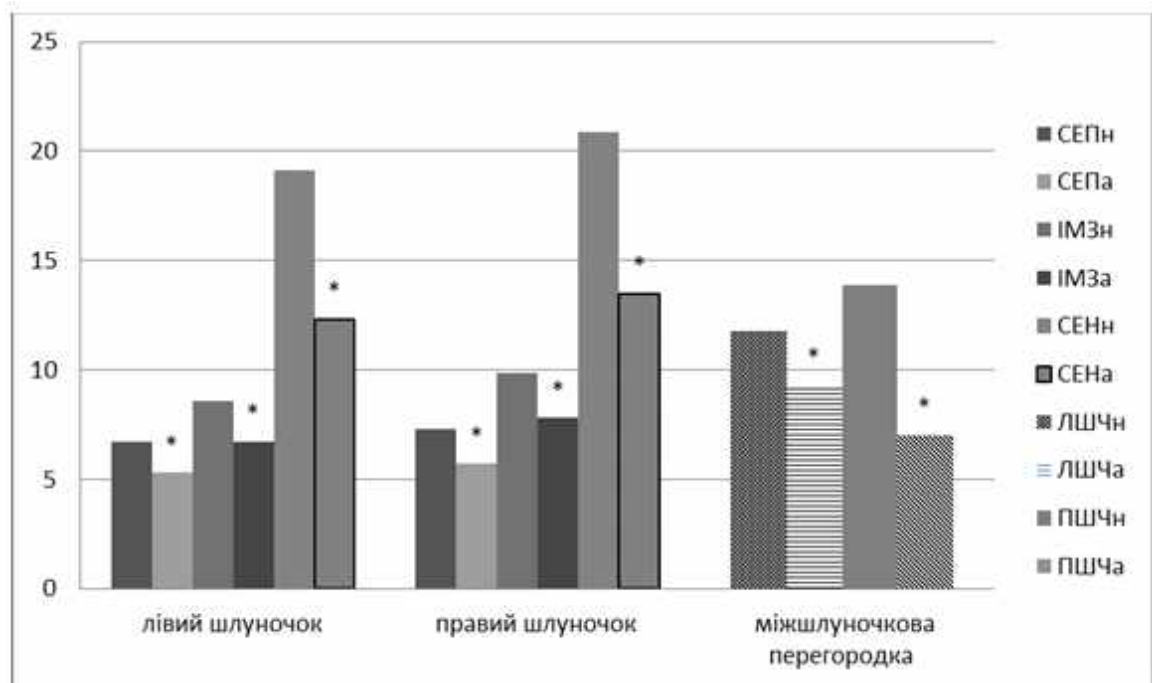


Рис. 4.5. Абсолютна питома площа поверхні міофібрил (%) у саркоплазмі скоротливих кардіоміоцитів різних зон шлуночкового міокарда щурів на 15-у добу пренатального онтогенезу в нормі та при дії алкоголю. Позначки (\*) вказують на достовірні відмінності від норми. СЕП (СЕПн – норма, СЕПа – алкоголь) – субепікардіальна зона; ІМЗ (ІМЗн – норма, ІМЗа – алкоголь) – інтрамуральна зона; СЕН (СЕНн – норма), СЕНа – алкоголь) – субендокардіальна зона; ЛШЧ (ЛШЧн – норма, ЛШЧа – алкоголь) і ПШЧ (ПШЧн – норма, ПШЧа – алкоголь) – лівошлуночкова і правошлуночкова частини міжшлуночкової перегородки.

За умов нормального розвитку на 15-у добу пренатального онтогенезу у порівнянні з 14-ю добою значення ступеня орієнтації міофібрил у СЕП та в ІМЗ мали суттєві відмінності, при цьому величина параметра у СЕН статистично вагомо не відрізнялася від попереднього терміну дослідження (рис. 4.6). Величина параметра у СЕП на 15-у добу перевищувала рівень

показника 14-ї доби на 84,0% ( $p < 0,05$ ) у ЛШ та на 107,1% ( $p < 0,05$ ) у ПШ, в ІМЗ – на 56,2% ( $p < 0,05$ ) у ЛШ та 59,9% ( $p < 0,05$ ) у ПШ, на 89,7% ( $p < 0,05$ ) у ЛШЧ та 75,8% ( $p < 0,05$ ) у ПШЧ перегородки.

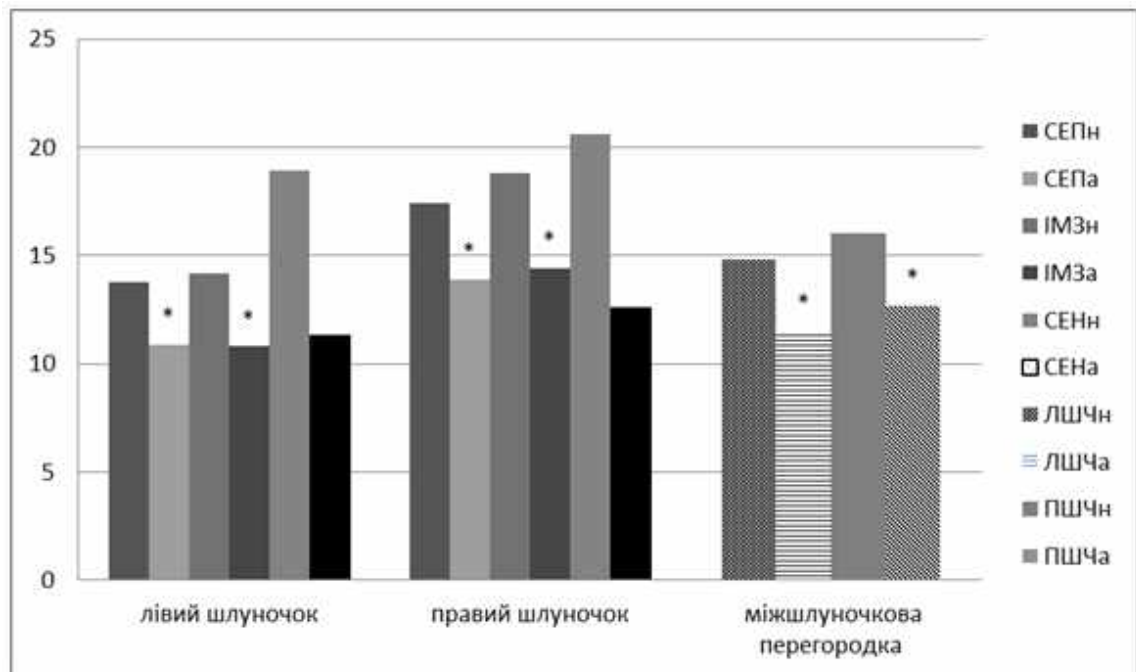


Рис. 4.6. Ступінь орієнтації міофібрил (%) у саркоплазмі скоротливих кардіоміоцитів різних зон шлуночкового міокарда щурів на 15-у добу пренатального онтогенезу в нормі та після дії алкоголю. Позначки (\*) вказують на достовірні відмінності від норми. СЕП (СЕПн – норма, СЕПа – алкоголь) – субепікардіальна зона; ІМЗ (ІМЗн – норма, ІМЗа – алкоголь) – інтрамуральна зона; СЕН (СЕНн – норма, СЕНа – алкоголь) – субендокардіальна зона; ЛШЧ (ЛШЧн – норма, ЛШЧа – алкоголь) і ПШЧ (ПШЧн – норма, ПШЧа – алкоголь) – лівошлуночкова і правошлуночкова частини міжшлуночкової перегородки.

Величина параметра на 15-у добу після дії етанолу достовірно перевищувала значення показника попередньої доби розвитку: в ІМЗ – на 50,2% у ЛШ та на 54,8% у ПШ, у СЕП – на 81,6% у ЛШ та на 113,0% у ПШ. Однак, рівень параметра у СЕН обох шлуночків статистично вагомо не змінювався у порівнянні з 14-ю добою. Ступінь орієнтації міофібрил у кардіоміоцитах ЛШЧ перегородки збільшувався на 91,6% та у ПШЧ – на

78,8% у порівнянні з попередньою добою пренатального розвитку.

Після алкоголізації материнського організму на 15-у добу ембріогенезу значення ступеня орієнтації міофібрил у складі майже всіх зон шлуночкового міокарда суттєво змінювалися у порівнянні з нормою. Зокрема, величина параметра достовірно зменшувалася: у СЕН – на 40,2% у ЛШ та на 38,8% у ПШ, в ІМЗ – на 23,9% у ЛШ та на 23,4% у ПШ, у СЕП на 21,0% у ЛШ та на 20,1% у ПШ. У складі МШП значення параметра статистично вагомо змінювалися на 22,1% ( $p < 0,05$ ) у ЛШЧ та на 20,6% ( $p < 0,05$ ) у ПШЧ у порівнянні з нормою.

За умов нормального розвитку на 16-у добу пренатального онтогенезу щурів величина щільності упакування міофібрил достовірно зростала у СЕП у ЛШ на 65,0% та у ПШ – на 42,0% у порівнянні з 15-ю добою. Значення параметра у СЕН достовірно не відрізнялися. Щільність упакування міофібрил МШП не мала суттєвої різниці відносно попередньої доби розвитку у ЛШЧ та у ПШЧ (рис. 4.7). Протягом 16-ї доби значення параметра у кардіоміоцитах після дії алкоголю статистично вагомо відрізнялися від величини показника попередньої доби розвитку. Величина щільності упакування підвищувалася у СЕП на 61,2% у ЛШ та на 44,9% у ПШ, в ІМЗ – на 92,5% у ЛШ та на 74,0% у ПШ, у СЕН – на 20,0% у ПШ, у МЖП – на 38,5% у ЛШЧ. Після дії алкоголю на шлуночковий міокард щурів щільність упакування міофібрил у порівнянні з нормою статистично вагомо зменшувалася у СЕН на 40,6% у ЛШ та на 40,8% у ПШ, в ІМЗ – на 22,8% у ЛШ та на 21,7% у ПШ, у СЕП – на 25,3% у ЛШ та на 20,0% у ПШ, у той час як значення параметра у МШП статистично вагомо зменшувалися на 24,0% у ЛШЧ та на 22,4% у ПШЧ.

На 16-у добу пренатального онтогенезу, порівняно з 15-ю добою, значення абсолютної питомої площі поверхні міофібрил у СЕН суттєво не змінювались, в той час як величина параметра у СЕП статистично вагомо зростала на 140,2% у ЛШ та на 119,0% у ПШ, в ІМЗ – на 64,7% у ЛШ та на 41,8% у ПШ. Значення показника, на 16-у добу зростали у ЛШЧ на 37,8% ( $p < 0,05$ ) та у ПШЧ на 49,4% ( $p < 0,05$ ) у порівнянні з 15-ю добою (рис. 4.8).

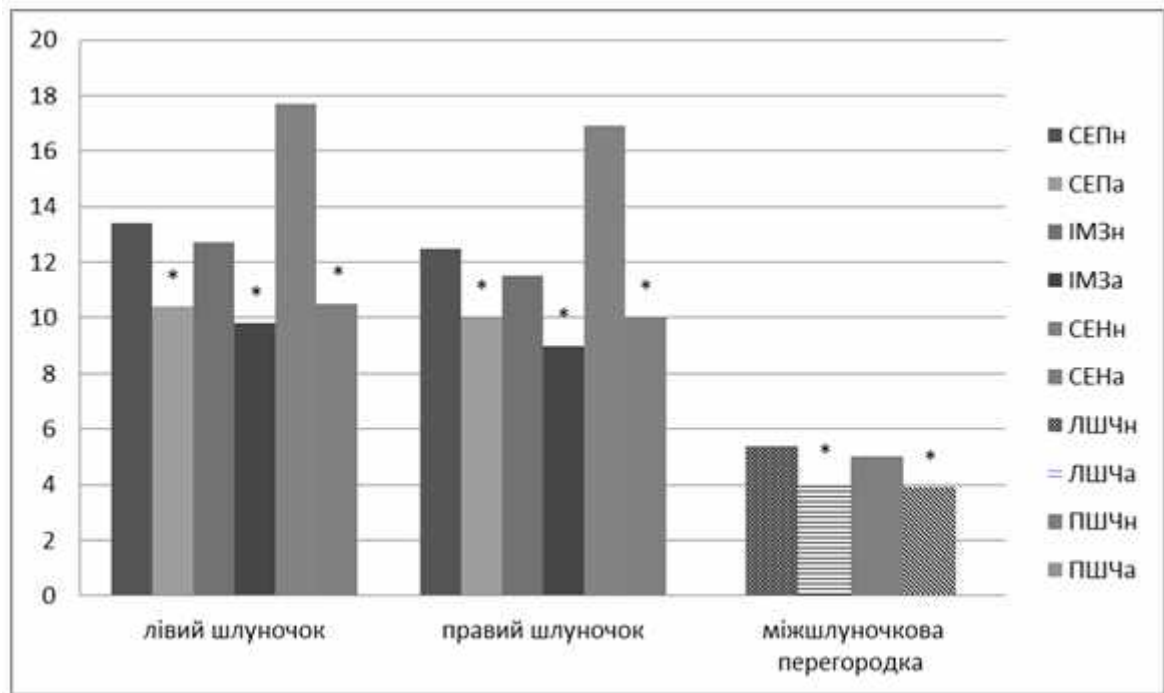


Рис. 4.7. Щільність укладання міофібрил (%) у саркоплазмі скоротливих кардіоміоцитів різних зон шлуночкового міокарда щурів на 16-у добу пренатального онтогенезу в нормі та після дії алкоголю. Позначки (\*) вказують на достовірні відмінності від норми. СЕП (СЕПн – норма, СЕПа – алкоголь) – субепікардіальна зона; ІМЗ (ІМЗн – норма, ІМЗа – алкоголь) – інтрамуральна зона; СЕН (СЕНн – норма, СЕНа – алкоголь) – субендокардіальна зона; ЛШЧ (ЛШЧн – норма, ЛШЧа – алкоголь) і ПШЧ (ПШЧн – норма, ПШЧа – алкоголь) – лівошлуночкова і правошлуночкова частини міжшлуночкової перегородки.

У щурів експериментальної групи протягом 16-ї доби значення абсолютної питомої площі поверхні міофібрил суттєво змінювалися відносно рівня показника попередньої доби розвитку. Величина показника різко підвищувалася у СЕП на 145,2% у ЛШ та на 124,5% у ПШ, в ІМЗ – на 64,1% у ЛШ та на 51,9% у ПШ, у СЕН – на 26,0% у ПШ, у МШП – на 69,8% у ЛШЧ та на 33,3% у ПШЧ. Значення параметра у СЕН ПШ істотно не відрізнялися від величини даного показника попередньої доби розвитку.

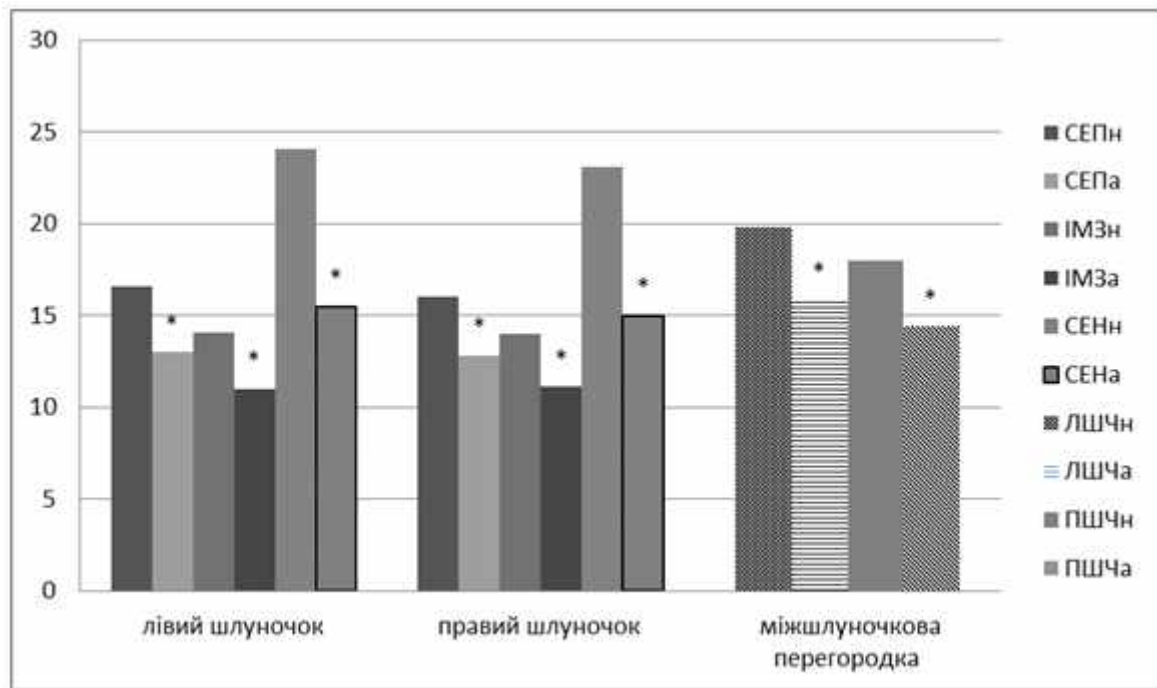


Рис. 4.8. Абсолютна питома площа поверхні міофібрил (%) у саркоплазмі скоротливих кардіоміоцитів різних зон шлуночкового міокарда щурів на 16-у добу пренатального онтогенезу в нормі та при дії алкоголю. Позначки (\*) вказують на достовірні відмінності від норми. СЕП (СЕПн – норма, СЕПа – алкоголь) – субепікардіальна зона; ІМЗ (ІМЗн – норма, ІМЗа – алкоголь) – інтрамуральна зона; СЕН (СЕНн – норма), СЕНа – алкоголь) – субендокардіальна зона; ЛШЧ (ЛШЧн – норма, ЛШЧа – алкоголь) і ПШЧ (ПШЧн – норма, ПШЧа – алкоголь) – лівошлуночкова і правошлуночкова частини міжшлуночкової перегородки.

Протягом 16-ї доби пренатального онтогенезу після дії алкоголю на материнський організм рівень абсолютної питомої площі поверхні міофібрил суттєво змінювався у порівнянні з нормою: значення показника статистично вагомо зменшувалися у СЕН на 35,6% у ЛШ та на 35,0% у ПШ, в ІМЗ – на 21,9% у ЛШ, та на 20,7% у ПШ, у СЕП – на 21,6% у ЛШ, та на 20,0% у ПШ. Значення параметра у МШП статистично вагомо зменшувалися на 20,2% у ЛШЧ та на 20,0% у ПШЧ перегородки.

У порівнянні з 15-ю добою пренатального онтогенезу, величина ступеня

орієнтації міофібрил на 16-у добу при нормальному розвитку підвищувалася у СЕП ЛШ на 57,2% ( $p < 0,05$ ), в ІМЗ ЛШ на 33,8% ( $p < 0,05$ ), у СЕН ЛШ на 37,5% ( $p < 0,05$ ) та у ЛШЧ міжшлуночкової перегородки на 35,8% ( $p < 0,05$ ). Навпроти, у ПШ значення параметра статистично вагомо не змінювалися в усіх досліджуваних зонах міокарда (рис. 4.9).

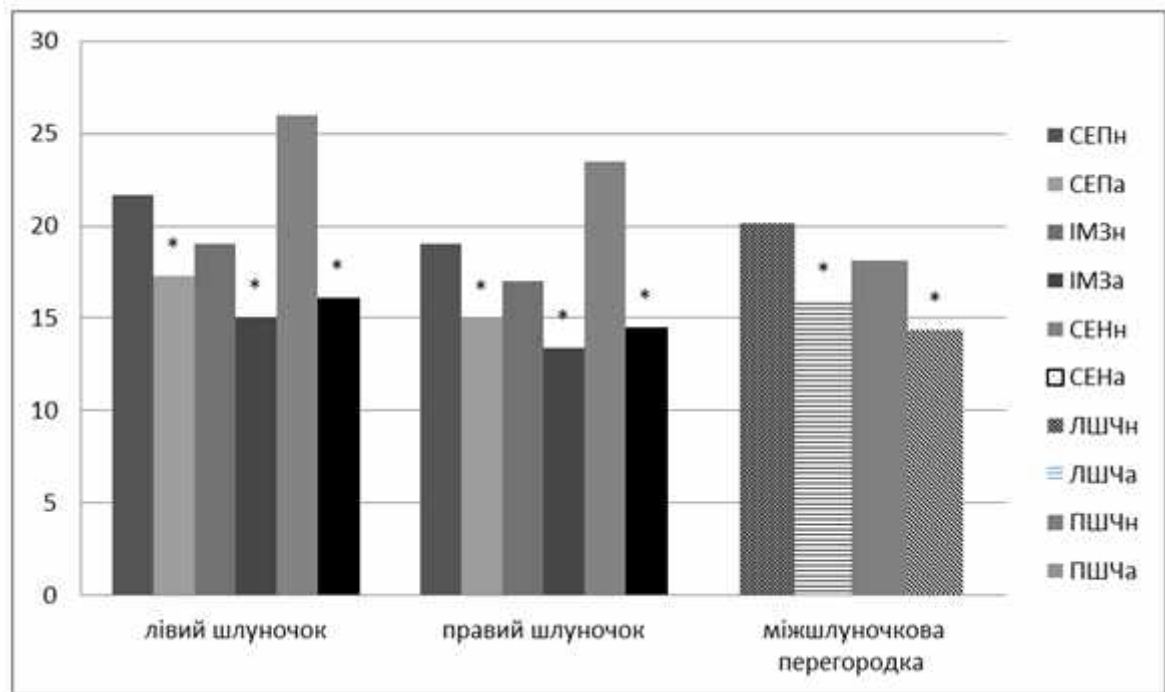


Рис. 4.9. Ступінь орієнтації міофібрил (%) у саркоплазмі скоротливих кардіоміоцитів різних зон шлуночкового міокарда щурів на 16-у добу пренатального онтогенезу в нормі та після дії алкоголю. Позначки (\*) вказують на достовірні відмінності від норми. СЕП (СЕПн – норма, СЕПа – алкоголь) – субепікардіальна зона; ІМЗ (ІМЗн – норма, ІМЗа – алкоголь) – інтрамуральна зона; СЕН (СЕНн – норма, СЕНа – алкоголь) – субендокардіальна зона; ЛШЧ (ЛШЧн – норма, ЛШЧа – алкоголь) і ПШЧ (ПШЧн – норма, ПШЧа – алкоголь) – лівошлуночкова і правошлуночкова частини міжшлуночкової перегородки.

В експериментальній групі тварин рівень ступеня орієнтації міофібрил на 16-у добу пренатального онтогенезу, у порівнянні зі значеннями

попередньої доби розвитку, після дії етанолу статистично вагомо зростав у СЕП ЛШ – на 36,9%, в ІМЗ ЛШ – на 39,8%, у СЕН ЛШ – на 40,0%, у ЛШЧ перегородки – на 39,1%. Однак, величина параметра у кардіоміоцитах всіх зон правого шлуночка статистично вагомо не змінювалася порівняно з даними попередньої доби пренатального онтогенезу.

На 16-у добу пренатального розвитку після дії етанолу величина параметра була достовірно нижчою за відповідний нормальний рівень: у СЕН – на 38,0% у ЛШ та 38,2% у ПШ, у СЕП – на 20,2% у ЛШ та на 21,0% у ПШ, у СЕП – на 20,2% у ЛШ та на 21,1% у ПШ. Різниця між показниками МШП на 15-у добу у порівнянні з нормою становила 20,3% ( $p < 0,05$ ) у ЛШЧ та 20,4% ( $p < 0,05$ ) у ПШЧ. Значне зменшення показників у субендокардіальній зоні на 16-у добу пренатального онтогенезу свідчило про більш інтенсивний вплив алкоголізації материнського організму на розвиток саме цієї частини шлуночка.

У порівнянні з 16-ю добою пренатального онтогенезу значення щільності упакування міофібрил при нормальному розвитку на 18-у добу підвищувалися у СЕП ЛШ на 25,0% ( $p < 0,05$ ) та у ПШ – на 18,4% ( $p > 0,05$ ). При цьому, рівень показника достовірно зріс в ІМЗ, у ЛШ на 29,1% та у ПШ – на 21,7%. Величина щільності упакування у СЕН обох шлуночках статистично вагомо не змінювалася (рис. 4.10). Це було зумовлено активним накопиченням міофібрил, що супроводжувалося зниженням інтенсивності поділу кардіоміоцитів. При цьому, також спостерігалася різниця між показниками правого та лівого шлуночків. Значення щільності упакування ЛШ у СЕН підвищувалися на 13,5% ( $p > 0,05$ ) у порівнянні з ПШ. В ІМЗ цей ж показник ЛШ збільшувався на 13,8% ( $p > 0,05$ ) у порівнянні з ПШ. У СЕН рівень щільності упакування міофібрил статистично вагомо не змінювався.

У шлуночковому міокарді щурів після дії етанолу на 18-у добу пренатального онтогенезу величина щільності упакування в ІМЗ була статистично вагомо підвищена у ЛШ на 27,5% та у ПШ – на 23,3%, порівняно зі значеннями параметра шлуночкового міокарда щурів на 16-у добу

пренатального онтогенезу. При цьому, величина параметра у субендокардіальній та субепікардіальній зонах достовірно не відрізнялися за відповідні значення на 16-у добу пренатального онтогенезу. Різниця між величинами різних частин МШП також була статистично вірогідною і становила у ЛШЧ 102%, а у ПШЧ 131%. Значення у порівнянні з нормою у СЕН зменшувалося на 40,9% у ЛШ та на 39,0% у ПШ, в ІМЗ – на 31,7% у ЛШ та на 20,7% у ПШ, у СЕП – на 32,1% у ЛШ та на 20,9% у ПШ, у ЛШЧ на 25,0% та у ПШЧ – на 21,0% на рівні значущості нижче 0,05.

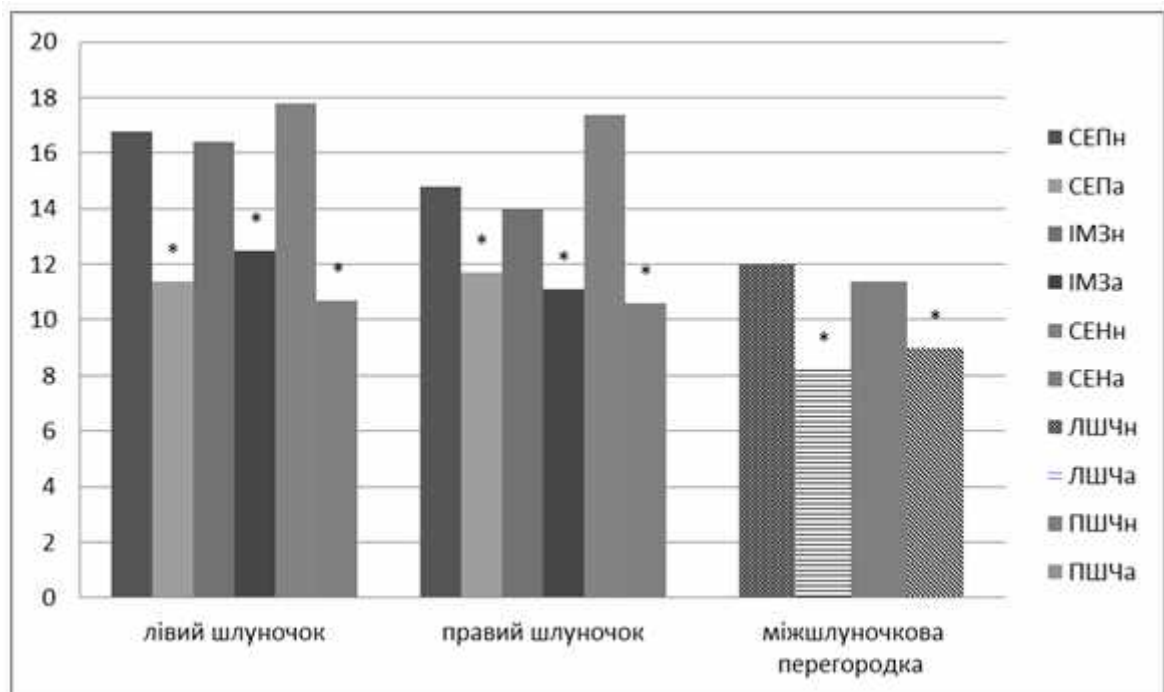


Рис. 4.10. Щільність упакування міофібрил (%) у саркоплазмі скоротливих кардіоміоцитів різних зон шлуночкового міокарда щурів на 18-у добу пренатального онтогенезу в нормі та після дії алкоголю. Позначки (\*) вказують на достовірні відмінності від норми. СЕП (СЕПн – норма, SEПа – алкоголь) – субепікардіальна зона; ІМЗ (ІМЗн – норма, IMЗа – алкоголь) – інтрамуральна зона; СЕН (SEНн – норма, SEНа – алкоголь) – субендокардіальна зона; ЛШЧ (LШЧн – норма, LШЧа – алкоголь) і ПШЧ (ПШЧн – норма, ПШЧа – алкоголь) – лівошлуночкова і правошлуночкова частини міжшлуночкової перегородки.

На 18-у добу пренатального розвитку значення абсолютної питомої площі поверхні міофібрил у всіх зонах шлуночкового міокарда щурів суттєво відрізнялись від значень 16-ї доби ембріонального розвитку (рис. 4.11).

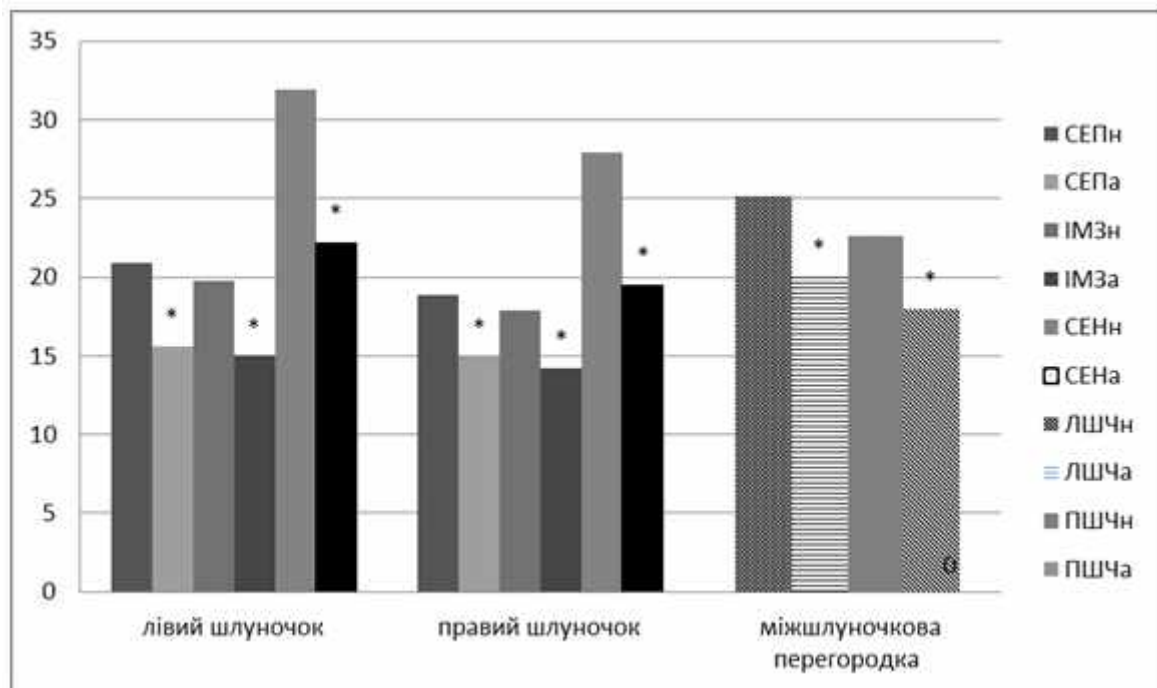


Рис. 4.11. Абсолютна питома площа поверхні міофібрил (%) у саркоплазмі скоротливих кардіоміоцитів різних зон шлуночкового міокарда щурів на 18-у добу пренатального онтогенезу в нормі та при алкогольній кардіоміопатії. Позначки (\*) вказують на достовірні відмінності від норми. СЕП (СЕПн – норма, СЕПа – алкоголь) – субепікардіальна зона; ІМЗ (ІМЗн – норма, ІМЗа – алкоголь) – інтрамуральна зона; СЕН (СЕНн – норма, СЕНа – алкоголь) – субендокардіальна зона; ЛШЧ (ЛШЧн – норма, ЛШЧа – алкоголь) і ПШЧ (ПШЧн – норма, ПШЧа – алкоголь) – лівошлуночкова і правошлуночкова частини міжшлуночкової перегородки.

Зокрема, величина даного параметра на 18-у добу перевищувала значення показника 16-ї доби: у СЕН – на 24,1% ( $p < 0,05$ ) у ЛШ та 26,7% ( $p < 0,05$ ) у ПШ, в ІМЗ – на 40,4% ( $p < 0,05$ ) у ЛШ та на 27,8% ( $p < 0,05$ ) у ПШ, у СЕП – на 29,8% ( $p < 0,05$ ) у ЛШ та на 18,1% ( $p < 0,05$ ) у ПШ. Значення показника

у МШП серця тварин у досліджуваний термін нормального розвитку статистично вагомо зростали на 26,7% у ЛШЧ та на 25,5% у ПШЧ порівняно з величиною параметра на 16-у добу.

Після алкогольної інтоксикації материнського організму в серці ембріонів на 18-у добу пренатального онтогенезу рівень абсолютної питомої площі поверхні міофібрил у СЕП та в ІМЗ у порівнянні з 16-ю добою розвитку суттєво відрізнявся. Величина показника підвищувалася у СЕП ЛШ на 20,6%, в ІМЗ – на 36,3% у ЛШ та на 27,9% у ПШ, у СЕН – на 42,3% у ЛШ та на 30,0% у ПШ, у МШП – на 26,5% у ЛШЧ та на 25,0% у ПШЧ. Значення параметра у СЕП ПШ суттєво не відрізнялося від показника 16-ї доби ембріогенезу.

У шлуночковому міокарді щурів експериментальної групи на 18-у добу пренатального онтогенезу у порівнянні з нормальним розвитком величина параметра у кардіоміоцитах СЕН зменшувалася на 30,4% ( $p < 0,05$ ) у ЛШ та на 30,1% ( $p < 0,05$ ) у ПШ, в ІМЗ – на 24,2% ( $p < 0,05$ ) у ЛШ та на 20,6% ( $p < 0,05$ ) у ПШ, у СЕП – на 25,3% ( $p < 0,05$ ) у ЛШ, та на 20,6% ( $p < 0,05$ ) у ПШ. Після дії алкоголю значення щільності упакування у ЛШЧ міжшлуночкової перегородки було нижчим на 20,3% ( $p < 0,05$ ) та у ПШЧ – на 20,5% ( $p < 0,05$ ) у порівнянні з нормою.

При нормальному розвитку рівень ступеня орієнтації міофібрил на 18-у добу ембріогенезу в усіх зонах шлуночкового міокарда, крім СЕН та МШП, статистично вагомо не відрізнявся від показників на 20-ї доби. Різниця між значеннями МШП на 18-у добу складала у ЛШ – 38,3% і у ПШ – 24,4% ( $p < 0,05$ ), а також у СЕН у ЛШ – 26,5% ( $p < 0,05$ ) та у ПШ – 25,5% ( $p < 0,05$ ), у порівнянні з показниками попереднього терміну дослідження (рис. 4.12).

На 18-у добу ембріогенезу щурів після дії етанолу величина ступеня орієнтації міофібрил у кардіоміоцитах СЕН була статистично вагомо підвищена у ЛШ на 22,9% та у ПШ – на 22,0%, порівняно з показниками попередньої доби розвитку. При цьому, значення параметра в ІМЗ та СЕП, а також у лівій та правій частинах МШП достовірно не відрізнялися від відповідних показників на 16-у добу ембріогенезу.

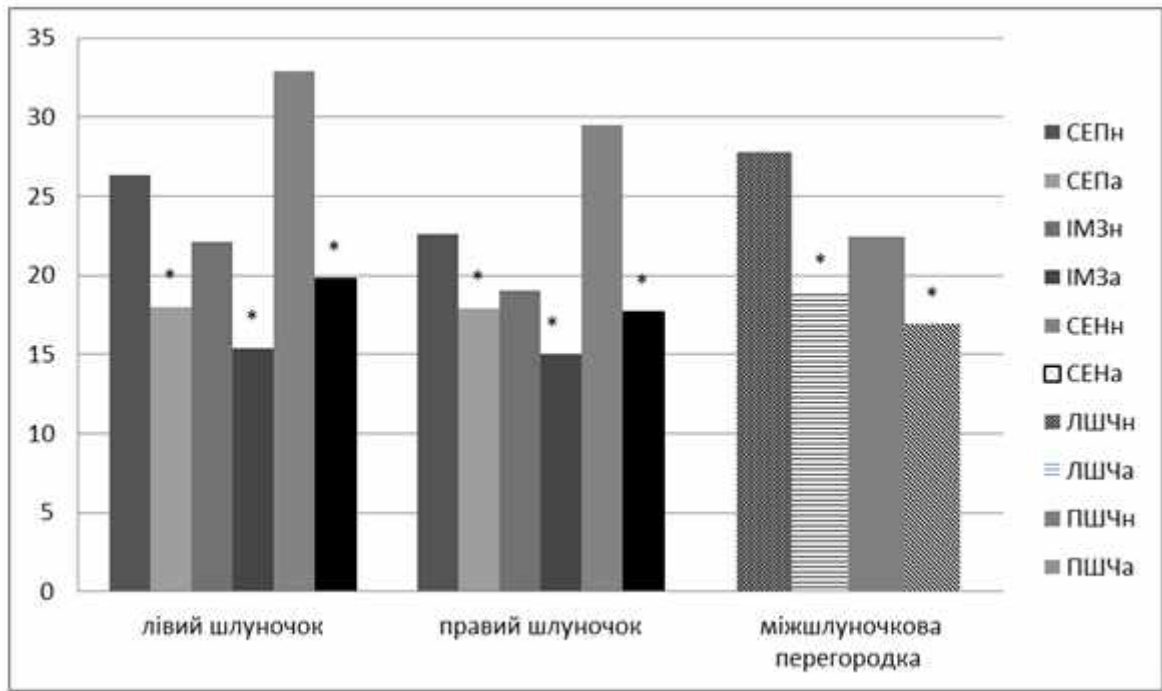


Рис. 4.12. Ступінь орієнтації міофібрил (%) у саркоплазмі скоротливих кардіоміоцитів різних зон шлуночкового міокарда щурів на 18-у добу пренатального онтогенезу в нормі та після дії алкоголю. Позначки (\*) вказують на достовірні відмінності від норми. СЕР (СЕРн – норма, СЕРа – алкоголь) – субепікардіальна зона; ІМЗ (ІМЗн – норма, ІМЗа – алкоголь) – інтрамуральна зона; СЕН (СЕНн – норма, СЕНа – алкоголь) – субендокардіальна зона; ЛШЧ (ЛШЧн – норма, ЛШЧа – алкоголь) і ПШЧ (ПШЧн – норма, ПШЧа – алкоголь) – лівошлуночкова і правошлуночкова частини міжшлуночкової перегородки.

У тварин експериментальної групи на 18-у добу пренатального розвитку значення ступеня орієнтації міофібрил достовірно поступалися нормальному рівню у всіх зонах міокарда: у СЕН – на 40,7% у ЛШ та на 40,0% у ПШ, в ІМЗ – на 30,3% у ЛШ та на 21,0% у ПШ, у СЕР – на 32,5% у ЛШ та на 20,7% у ПШ, у МШП – на 30,5% у ЛШЧ та на 24,5% у ПШЧ перегородки.

Протягом 20-ї доби пренатального онтогенезу значення параметра у кардіоміоцитах щурів експериментальної групи після дії алкоголю статистично вагомо не відрізнялися від величин 18-ї доби розвитку, проте суттєво змінювалися у порівнянні з нормою. Зокрема, показники достовірно

зменшувалися: у СЕН – на 41,0% у ЛШ та на 40,0% у ПШ, в ІМЗ – на 31,3% у ЛШ та на 21,1% у ПШ, у СЕП – на 32,5% у ЛШ та на 22,6% у ПШ. Значення параметра у МШП поступалися нормальному рівню на 28,9% ( $p < 0,05$ ) у ЛШЧ та на 20,8% ( $p < 0,05$ ) у ПШЧ міжшлуночкової перегородки (рис. 4.13).

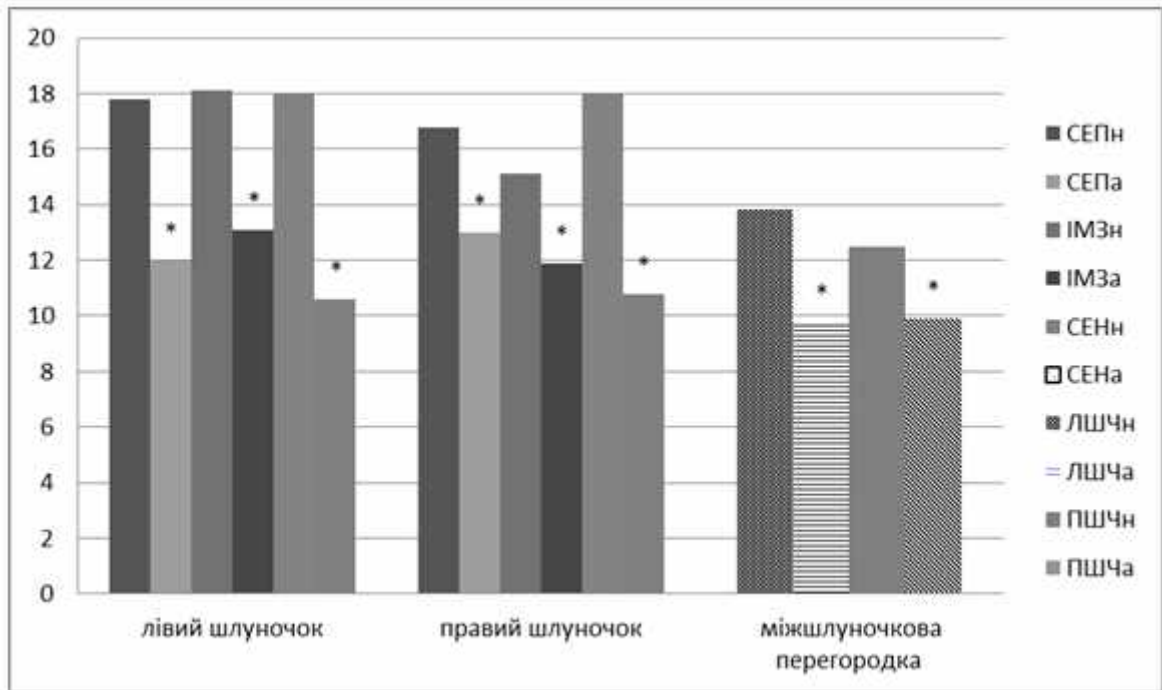


Рис. 4.13. Щільність упакування міофібрил (%) у саркоплазмі скоротливих кардіоміоцитів різних зон шлуночкового міокарда щурів на 20-у добу пренатального онтогенезу в нормі та після дії алкоголю. Позначки (\*) вказують на достовірні відмінності від норми. СЕР (СЕРн – норма, СЕРа – алкоголь) – субепікардіальна зона; ІМЗ (ІМЗн – норма, ІМЗа – алкоголь) – інтрамуральна зона; СЕН (СЕНн – норма, СЕНа – алкоголь) – субендокардіальна зона; ЛШЧ (ЛШЧн – норма, ЛШЧа – алкоголь) і ПШЧ (ПШЧн – норма, ПШЧа – алкоголь) – лівошлуночкова і правошлуночкова частини міжшлуночкової перегородки.

Значення абсолютної питомої площі поверхні міофібрил на 20-у добу нормального розвитку статистично вагомо підвищувалися, у порівнянні з показниками 18-ї доби, у СЕР – на 33% у ЛШ та на 30,6% у ПШ, в ІМЗ – на

20,7% у ЛШ та 26,8% у ПШ, у СЕН – на 26,1% у ЛШ, та – на 33,1% у ПШ, у МШП – на 31,8% у ЛШЧ, та на 33,1% у ПШЧ перегородки (рис. 4.14).

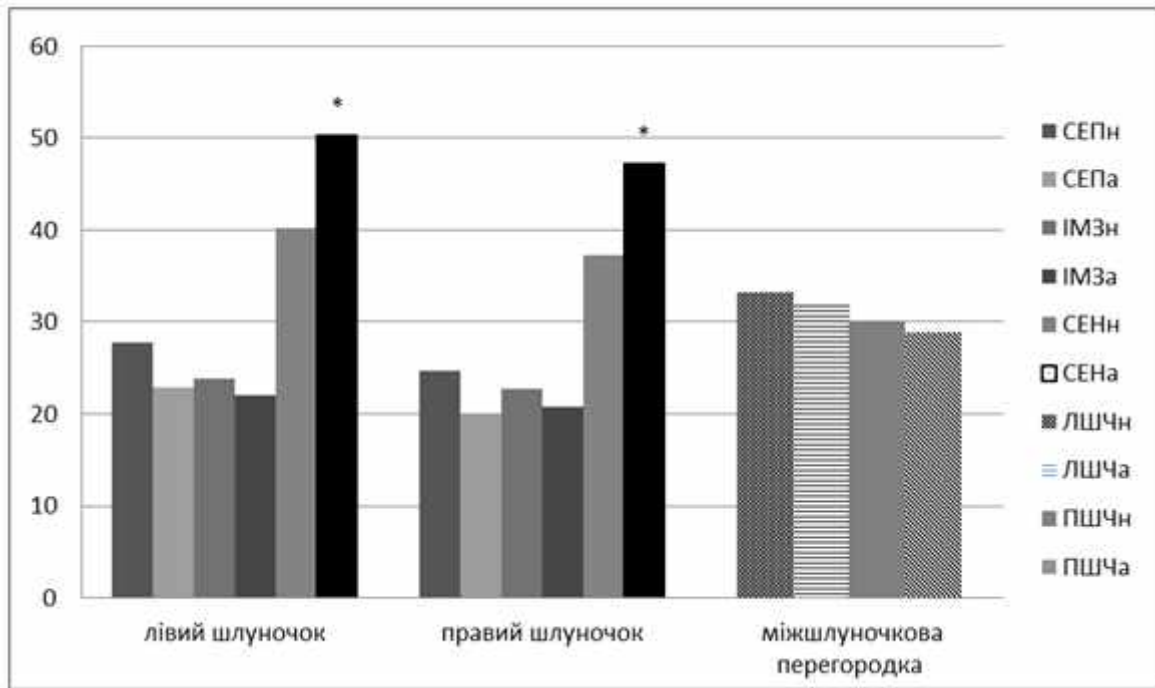


Рис. 4.14. Абсолютна питома площа поверхні міофібрил (%) у саркоплазмі скоротливих кардіоміоцитів різних зон шлуночкового міокарда щурів на 20-у добу пренатального онтогенезу в нормі та при дії алкоголю. Позначки (\*) вказують на достовірні відмінності від норми. СЕП (СЕПн – норма, СЕПа – алкоголь) – субепікардіальна зона; ІМЗ (ІМЗн – норма, ІМЗа – алкоголь) – інтрамуральна зона; СЕН (СЕНн – норма), СЕНа – алкоголь) – субендокардіальна зона; ЛШЧ (ЛШЧн – норма, ЛШЧа – алкоголь) і ПШЧ (ПШЧн – норма, ПШЧа – алкоголь) – лівошлуночкова і правошлуночкова частини міжшлуночкової перегородки.

Після дії етанолу у щурів експериментальної групи на 20-у добу пренатального онтогенезу, у порівнянні з 18-ю добою ембріогенезу, значення абсолютної питомої площі поверхні міофібрил у СЕП статистично вагомо зростали на 46,7% у ЛШ та на 33,3% у ПШ, в ІМЗ – на 46,6% у ЛШ та на 59,8% у ПШ, у СЕН – на 126,0% у ЛШ та на 140,2% у ПШ. Значення показника в даний термін розвитку достовірно зростали у ЛШЧ на 60,0% та у ПШЧ на

60,5% порівняно з 18-ю добою ембріогенезу.

Пошкоджувальна дія алкогольної інтоксикації материнського організму виявлялася у достовірному збільшенні значень абсолютної питомої площі поверхні міофібрил: у СЕН – на 25,1% у ЛШ та – на 22,3% у ПШ. Однак, рівень даного параметра у СЕП обох шлуночків, в інших досліджуваних зонах шлуночкового міокарда суттєво не змінювався у порівнянні з нормою.

За умов нормального розвитку на 20-у добу пренатального онтогенезу величина ступеня орієнтації міофібрил підвищувалася у СЕН у ЛШ на 38,2% ( $p < 0,05$ ) та у ПШ – на 29,3% ( $p < 0,05$ ) у порівнянні з 18-ю добою (рис. 4.15).

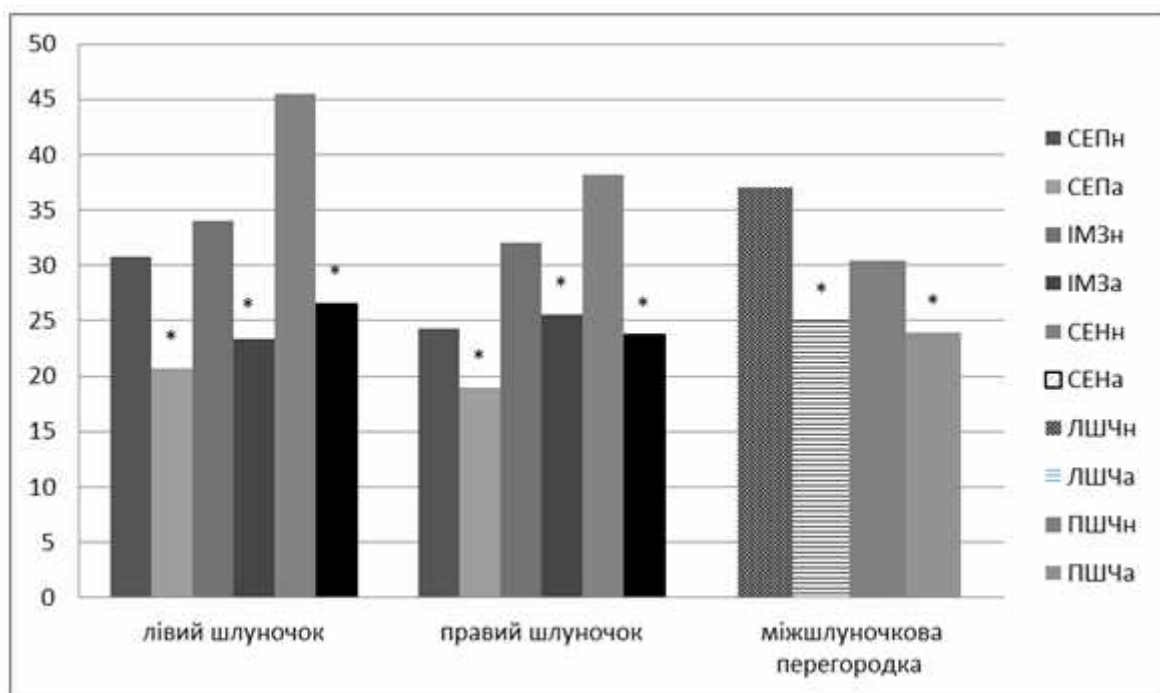


Рис. 4.15. Ступінь орієнтації міофібрил (%) у саркоплазмі скоротливих кардіоміоцитів різних зон шлуночкового міокарда щурів на 20-у добу пренатального онтогенезу в нормі та після дії алкоголю. Позначки (\*) вказують на достовірні відмінності від норми. СЕП (СЕПн – норма, СЕПа – алкоголь) – субепікардіальна зона; ІМЗ (ІМЗн – норма, ІМЗа – алкоголь) – інтрамуральна зона; СЕН (СЕНн – норма, СЕНa – алкоголь) – субендокардіальна зона; ЛШЧ (ЛШЧн – норма, ЛШЧa – алкоголь) і ПШЧ (ПШЧн – норма, ПШЧa – алкоголь) – лівошлуночкова і правошлуночкова частини міжшлуночкової перегородки.

Також показники достовірно зростали в ІМЗ у ЛШ на 58,3% та у ПШ – на 68,9%. Значення ступеня орієнтації міофібрил МШП зросли на 33,1% ( $p<0,05$ ) у ЛШЧ та 35,7% ( $p<0,05$ ) у ПШЧ порівняно з показниками попереднього терміну дослідження.

В експериментальній групі тварин протягом 20-ї доби значення ступеня орієнтації міофібрил статистично вагомо відрізнялися від показників 18-ї доби. Зокрема, значення параметра вірогідно підвищувалися в ІМЗ – на 51,9% у ЛШ та на 70,6% у ПШ, у СЕН – на 34,4% у ПШ та на 34,5% у ЛШ, у МШП – на 24,0% у ЛШЧ та на 42,0% у ПШЧ. У порівнянні з нормальним кардіогенезом величина параметра в кардіоміоцитах СЕН достовірно зменшувалася на 41,5% у ЛШ та на 40,2% у ПШ, в ІМЗ – на 31,1% у ЛШ та на 20,2% у ПШ, у СЕП – на 32,7% у ЛШ та на 21,8% у ПШ. Ступінь орієнтації у ЛШЧ МШП поступався нормальному значенню на 32,4% ( $p<0,05$ ) та у ПШЧ МШП – на 21,0% ( $p<0,05$ ).

**РОЗДІЛ 5**  
**ВПЛИВ ХРОНІЧНОЇ АЛКОГОЛЬНОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ**  
**МАТЕРИНСЬКОГО ОРГАНІЗМУ НА РОЗВИТОК СКОРОТЛИВОГО**  
**АПАРАТУ КАРДІОМІОЦИТІВ ШЛУНОЧКІВ У ЇХ ПОТОМСТВА**  
**ПІСЛЯ НАРОДЖЕННЯ**

Ультраструктура міокарда новонароджених щурів після внутрішньоутробної дії алкоголю була ушкоджена різною мірою в залежності від локалізації кардіоміоцитів у досліджуваних зонах шлуночкового міокарда. У компактному міокарді ІМЗ і СЕП полігональні скоротливі клітини з виразною посмугованістю містили міофібрили з частковим лізісом саркомерів. У таких міофібрилах спостерігалася дезорієнтація актинових та міозинових філаментів поряд із деформацією Z-ліній, примітивних А- та І-дисків. Орієнтація ушкоджених міофібрил була хаотичною та розповсюджувалась на значні ділянки саркоплазми. На відміну від норми, в кардіоміоцитах експериментальних тварин поряд з міофібрилами, які перебували у звичайному скороченому або релаксованому стані, були й такі, що містили деформовані саркомери з ознаками надмірного скорочення та дезорієнтацією фрагментованих міофіламентів.

Внутрішньоклітинні органели кардіоміоцитів в експериментальній групі новонароджених тварин зазнавали значних і різноманітних змін. Зокрема, кількість мітохондрій суттєво збільшувалась, причому вони відрізнялися від нормальних органел надмірною гетероморфністю та значно варіювали за розміром. Переважна більшість мітохондрій містила матрикс помірної електронної щільності та невелику кількість крист. Частка органел з ознаками низької функціональної активності перебільшувала число морфологічно неушкоджених мітохондрій. Серед субсарколемальних органел зустрічались поодинокі гігантські мітохондрії, а також органели з фрагментованою зовнішньою мембраною. У саркоплазмі кардіоміоцитів зі збереженими міофібрилами виявлялися елементи комплексу Гольджі й ендоплазматичні

сітки, які містили деформовані мембрани і мали розширені просвіти. Примітивні Т-цистерни перевищували нормальні розміри у 2-3 рази, хоча їх локалізація поблизу телофрагм і трубочок гладкого ендоплазматичного ретикулуму залишалася типовою.

У кардіоміоцитах компактного міокарда обох шлуночків та МШП новонароджених щурів після пренатальної алкоголізації ступінь ультраструктурних ушкоджень був неоднаковим у різних міоцитах. Зокрема, групи з декількох різко ушкоджених кардіоміоцитів були оточені суцільною масою скоротливих клітин зі значним вмістом міофібрил і мали різноманітні ознаки внутрішньоклітинної гіпертрофії. На відміну від ІМЗ і СЕП, субендокардіальні кардіоміоцити в обох шлуночках після дії етанолу з чіткими ознаками лізису скоротливих елементів не утворювали осередків з кількох функціональних м'язових волокон, а розташовувалися поодиноці у товщі збереженої міокардіальної маси СЕН обох шлуночків і МШП.

Через 7 діб після народження у компактному міокарді тварин експериментальної групи ступінь ультраструктурних ушкоджень суттєво різнився в саркоплазмі кардіоміоцитів, що входили до складу сусідніх функціональних м'язових волокон. У міокарді ІМЗ і СЕП обох шлуночків переважали волокна з помірним ушкодженням скоротливого апарату або ознаками його гіпертрофії. У таких волокнах кардіоміоцити містили значну кількість міофібрил, що мали типову будову. Саркомери варіювали за довжиною, проте регулярне чередування А- та І-дисків, а також зачатки М- та Н-ліній візуалізувались у переважній більшості серцевих міоцитів. Z-лінії різнилися за електронною щільністю, розмірами та конфігурацією, що є характерним для раннього постнатального розвитку.

На відміну від морфологічно незмінених або гіпертрофованих кардіоміоцитів, у саркоплазмі міоцитів з різкими внутрішньоклітинними ушкодженнями міофібрили розташовувалися у вигляді окремих фрагментів або залишків окремих філаментів різної довжини. У саркоплазмі спостерігалися численні локуси руйнування актинових і міозинових

філаментів, що супроводжувалось деформацією й розчиненням окремих саркомерів. Структура незрілих і ушкоджених телофрагм і мезофрагм у більшості міофібрил виглядала розпливчастою. Поблизу відокремлених саркомерів визначалися залишки Z-ліній, а також втрата характерного зв'язку телофрагм з бічними ділянками сарколеми. Вставні диски на електронограмах виглядали як розмиті смужки з помірною електронною щільністю та недиференційованими контактними структурами.

Патологічні перебудови внаслідок пренатальної алкоголізації відбувалися й у мітохондріальному апараті: органели різної величини і конфігурації містили матрикс помірною електронною щільністю та поодинокі слабо розвинуті кристи. Кількість мітохондрій з ознаками обмеженої функціональної активності помітно збільшувалась у порівнянні з новонародженими тваринами. Такі органели концентрувалися переважно в парануклеарних ділянках і розподілялися по тих просторах, які зазнавали літичної дисоціації міофібрил. Примітивна T-система була представлена розширеними недорозвинутими трубочками та цистернами. Вторинні розгалуження також характеризувалися значними розширеннями, що не було характерним для нормального розвитку.

На 28-у добу постнатального онтогенезу в експериментальній групі щурів зберігалась значна гетероморфність кардіоміоцитів за ступенем ушкоджень: клітини з суттєвими проявами деструкції розташовувалися групами в ІМЗ і СЕП обох шлуночків і МШП, в той час як пошкоджені клітини із субендокардіальною локалізацією виявлялися поодинокі. На електронограмах часто виявлялися клітини зі значним вмістом міофібрил і великою електронно-прозорою парануклеарною зоною. Регулярна посмугованість міофібрил варіювала за чіткістю Z-ліній, А- та І-дисків. Звертала на себе увагу значна просторова невпорядкованість вцілілих міофібрил.

У кардіоміоцитах з суттєвими ознаками порушень спостерігалось стоншення міофібрил за рахунок літичної дисоціації саркомерів, особливо у

навколоядерних ділянках саркоплазми за відсутності повздовжнього упорядкування актинових та міозинових міофіламентів. Хаотично орієнтовані міофібрили й їх фрагменти рівномірно розподілялися як на периферії, так і в середині саркоплазми. На електронограмах спостерігалися великі ділянки саркоплазми поблизу ядра, які були вільні від міофібрил. Мозаїчний характер ушкоджень кардіоміоцитів внаслідок пренатальної алкоголізації більшою мірою виявлявся у СЕН правого шлуночка і міокарді правошлуночкової частини МШП.

Інші органели кардіоміоцитів також зазнавали суттєвих змін після пренатальної дії етанолу. Мітохондрії варіювали за розмірами та будовою; найбільший ступінь їх гетероморфії спостерігався в субендокардіально розташованих кардіоміоцитах. На електронограмах визначалися поодинокі великі мітохондрії в оточенні численних дрібних мітохондрій, проте більшість цих органел мали типову морфологічну структуру, яка характерна для досліджуваного терміну постнатального кардіогенезу. Цистерни саркоплазматичного ретикулуму та комплексу Гольджі були розширені. Ядра переважної більшості серцевих міоцитів, збагачені на деконденсований хроматин, відрізнялися поліморфізмом. У навколоядерних ділянках ушкоджених кардіоміоцитів компактного міокарда ІМЗ і СЕП спостерігалися спустошені простори.

У серці зрілих щурів експериментальної групи спектр і направленість ультраструктурних змін істотно не відрізнялися від тих порушень, які спостерігались при дослідженні матеріалу від одномісячного потомства. У міокарді ІМЗ і СЕП обох шлуночків ушкоджені серцеві міоцити угруповувались у невеличкі осередки з кількох функціональних м'язових волокон, між якими були розташовані численні морфологічно незмінні кардіоміоцити. В саркоплазмі ушкоджених клітин серед міофібрил, що мали суцільну будову, зустрічалися структури з виразними ушкодженнями у вигляді значного стоншення, фрагментації та порушення орієнтації міофібрил. Поблизу відокремлених саркомерів визначалися залишки Z-ліній, а також

втрата характерного чередування А- та І-дисків. У деяких ділянках міофібрил А- та І-диски були відсутні, М- та Н-лінії не візуалізувались. Навколо збільшених ядер поблизу численних інвагінацій нуклеолеми спостерігалися значні спустошені гомогенні ділянки саркоплазми або скупчення дрібних мітохондрій з недорозвиненими кристами й матриксом низької електронної щільності.

У компактному міокарді обох шлуночків та МШП після пренатальної алкоголізації в серці зрілих тварин зберігалися клітини зі значним вмістом міофібрил та різноманітними ознаками внутрішньоклітинної гіпертрофії, аналіз яких потребує особливої уваги. Слід зауважити, що при дослідженні зразків зрілого міокарда інтактних щурів ступінь скорочення міофібрил, у тому числі відстань між телофрагмами, у сусідніх серцевих міоцитах різнився, проте в межах однієї клітини всі без винятку саркомери мали рівну довжину та демонстрували однакову геометрію взаємного розташування А- та І-дисків всіх міофібрил.

На відміну від інтактних тварин, в експериментальній групі щурів кардіоміоцити зі значним вмістом міофібрил демонстрували гетероморфність саркомерів не лише між сусідніми міоцитами, але й всередині однієї й тієї ж самої клітини. Саркомери різнилися за довжиною, мали варіативне співвідношення А- та І-дисків та знаходилися у різних станах скорочення-релаксації, хоча будь-які морфологічні ознаки ушкодження міофіламентів, телофрагм або мезофрагм були відсутні.

При дослідженні зрілого міокарда СЕН обох шлуночків і МШП у саркоплазмі кардіоміоцитів з чіткими ознаками ушкодження патологічних змін зазнавали майже всі органели. Міофібрили у цих клітинах стоншувалися і втрачали свою цілісність. Також спостерігалось значне порушення їх орієнтації. У тих серцевих міоцитах, де дисоціація скоротливих структур була найбільш вираженою, міофібрили виявлялися у вигляді окремих фрагментів поряд із численними скупченнями дисоційованих філаментів. У саркоплазмі кардіоміоцитів спостерігалось руйнування актинових і міозинових філаментів,

що супроводжувалось деформацією й розчиненням окремих саркомерів. Контури вцілілих Z-ліній, А- та І-дисків у більшості міофібрил виглядали розмитими. Телофрагми примембранних міофібрил втрачали зв'язок із сарколемою. У просторах між деформованими міофібрилами з'являлись гігантські мітохондрії без ознак функціональної активності. Майже весь простір, де міофібрили зазнавали літичних змін, заповнювався мітохондріями різного діаметра з поодинокими кристами і гомогенним матриксом. Саркоплазматичний ретикулум, комплекс Гольджі та елементи Т-системи були значно змінені. Відбувалася деформація каналців, вакуолізація цистерн з пошкодженням мембран саркоплазматичного ретикулуму. Від трубочок Т-системи відходили незначні відгалуження. При цьому в багатьох спостереженнях мембрана Т-трубочок втрачала чіткість контурів або була розірваною.

Важливо зазначити, що кардіоміоцити СЕН в обох шлуночках тварин експериментальної групи, які мали чіткі ознаки деструкції скоротливих елементів, не утворювали груп або осередків з кількох функціональних м'язових волокон, як це характерно для компактного міокарда ІМЗ і СЕП. Такі поодинокі дефектні волокна містили значно деформовані вставні диски з недиференційованими міжклітинними контактами, що додатково свідчило про вилучення суцільного ушкодженого волокна з процесу скорочення навіть за умов збереження скоротливих ультраструктур в окремих кардіоміоцитах.

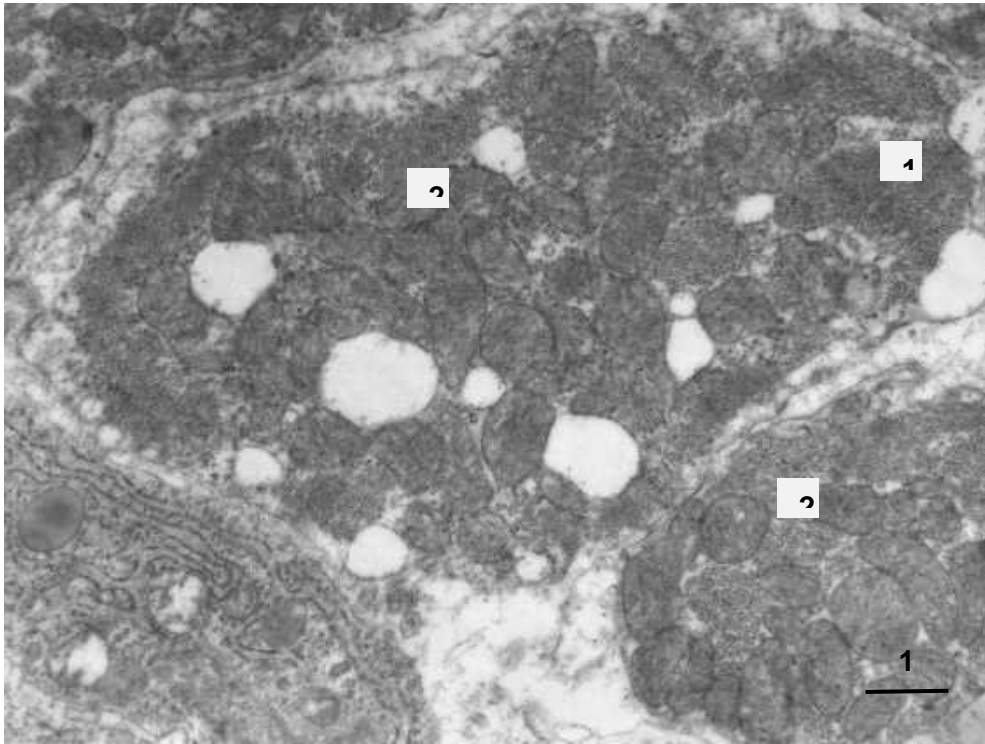


Рис. 5.1. Міокард новонародженого щура експериментальної групи. 1 – міофібрили кардіоміоцита; 2 – мітохондрії кардіоміоцита.

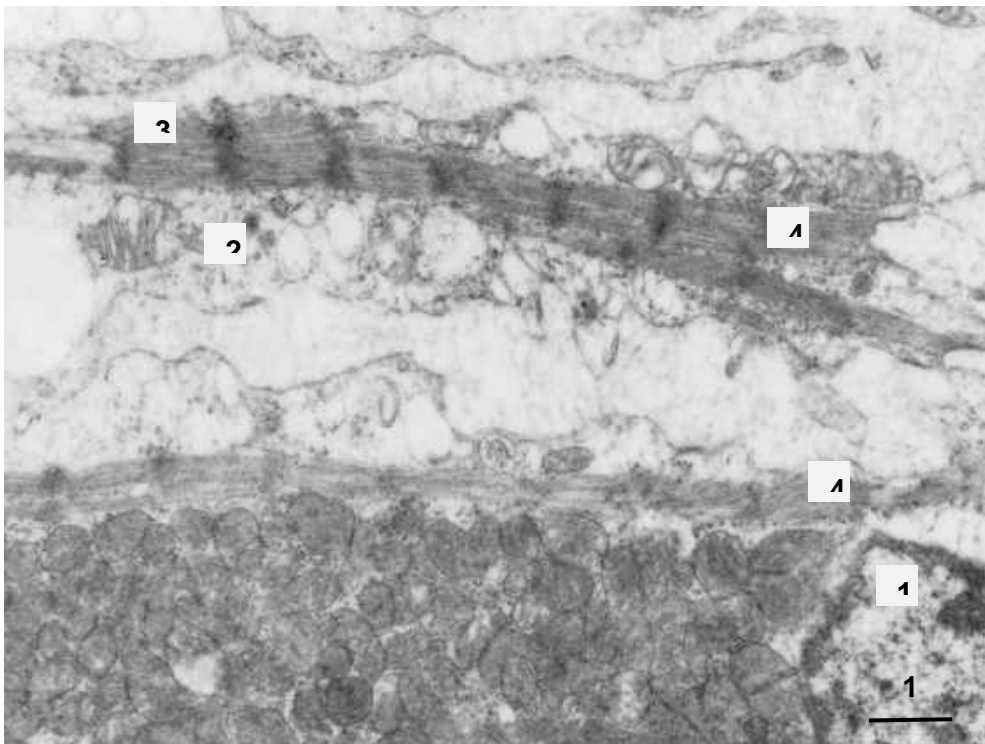


Рис. 5.2. Міокард новонародженого щура контрольної групи. 1 – ядро кардіоміоцита; 2 – ушкодження мітохондрій та компонентів саркоплазматичного ретикулуму; 3 – порушення структури міофібрил; 4 – міофібрили різної товщини.

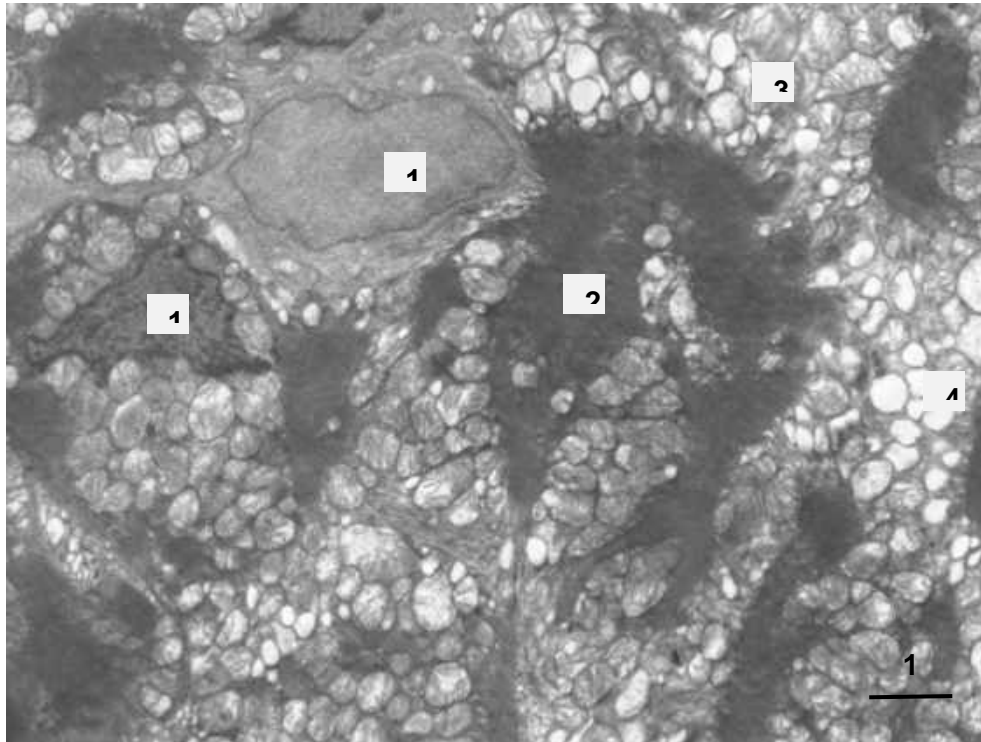


Рис. 5.3. Міокард новонародженого щура експериментальної групи. 1 – ядра сусідніх кардіоміоцитів; 2 – порушення структури міофібрил; 3 – збільшення кількості мітохондрій у кардіоміоциті; 4 – зменшення кількості крист у матриксі мітохондрій.

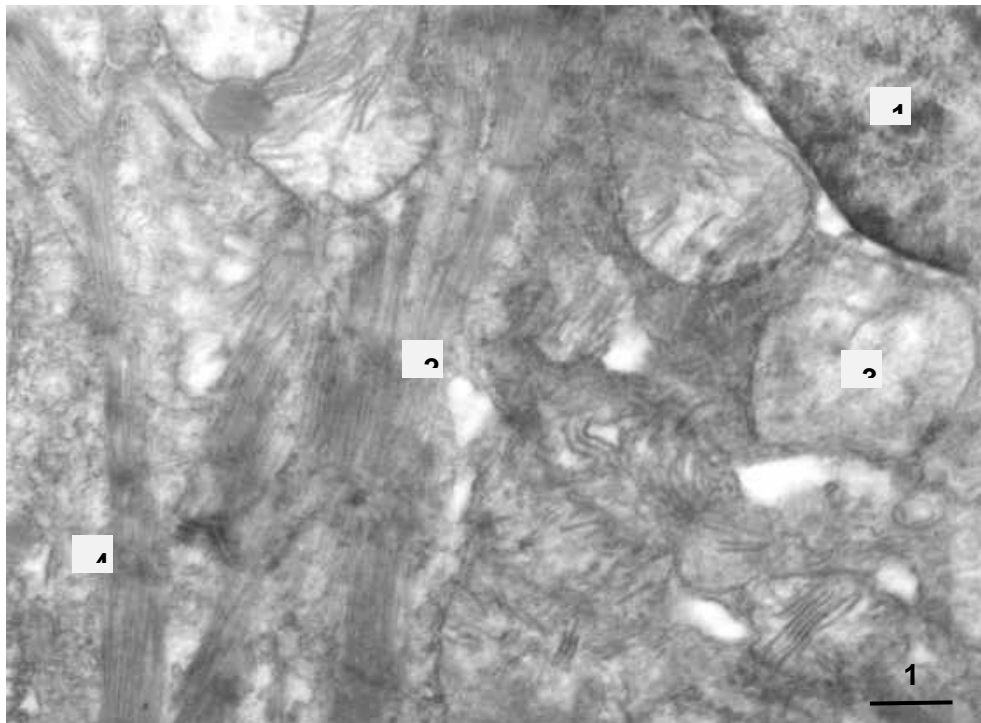


Рис. 5.4. Міокард новонародженого щура контрольної групи. 1 – ядро кардіоміоцита; 2 – ушкодження міофібрил; 3 – ушкодження структури мітохондрій та зменшення кількості їх крист; 4 – порушення структури телофрагми (диски Z міофібрил не чітко виражені).

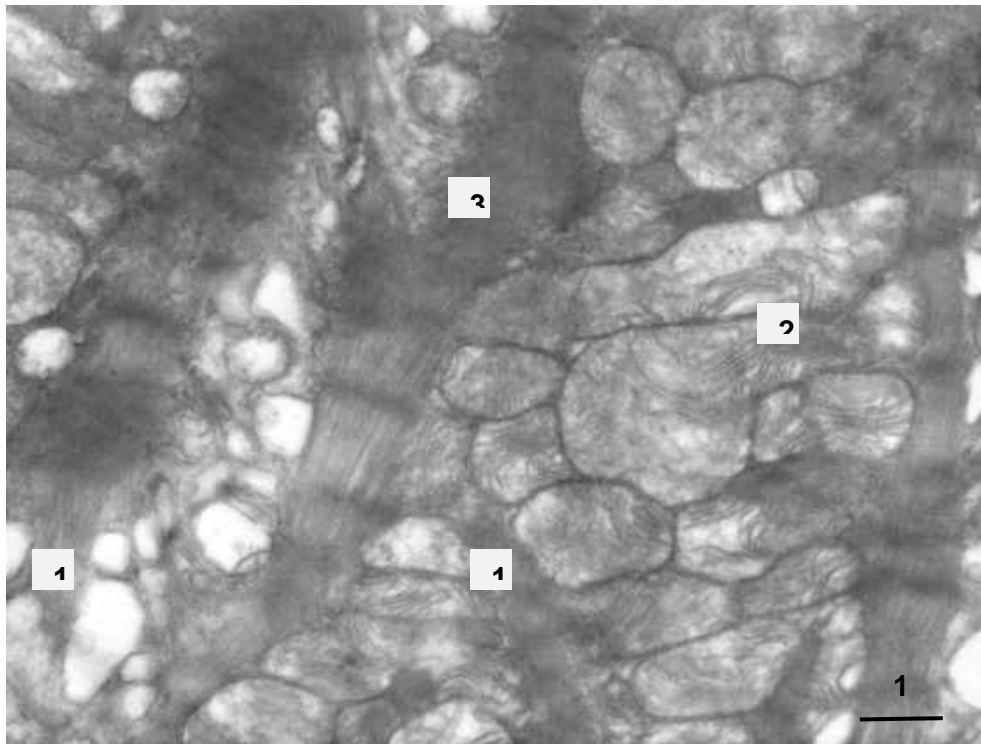


Рис. 5.5. Міокард щура експериментальної групи на 7-у добу постнатального розвитку. 1 – ушкодження міофібрил; 2 – гетероморфні мітохондрії; 3 – порушення структури телофрагми (диски Z міофібрил не чітко виражені).

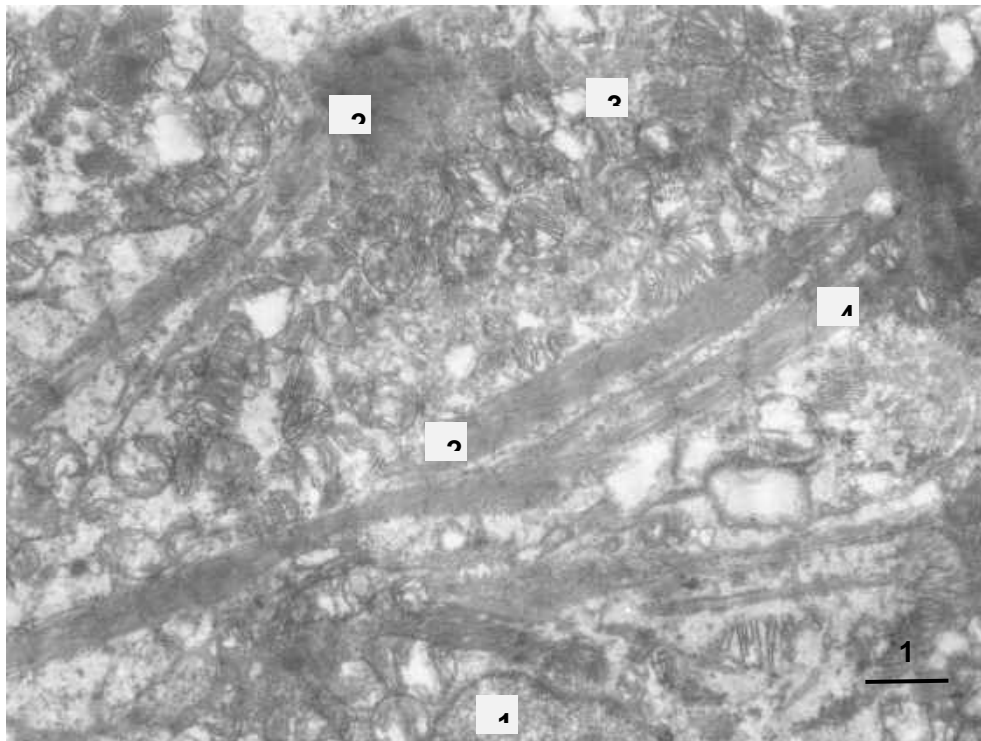


Рис. 5.6. Міокард щура контрольної групи на 7-у добу постнатального розвитку. 1 – ядро кардіоміоцита; 2 – ушкодження міофібрил; 3 – деструкція мітохондрій; 4 – порушення структури телофрагми (диски Z міофібрил не чітко виражені).

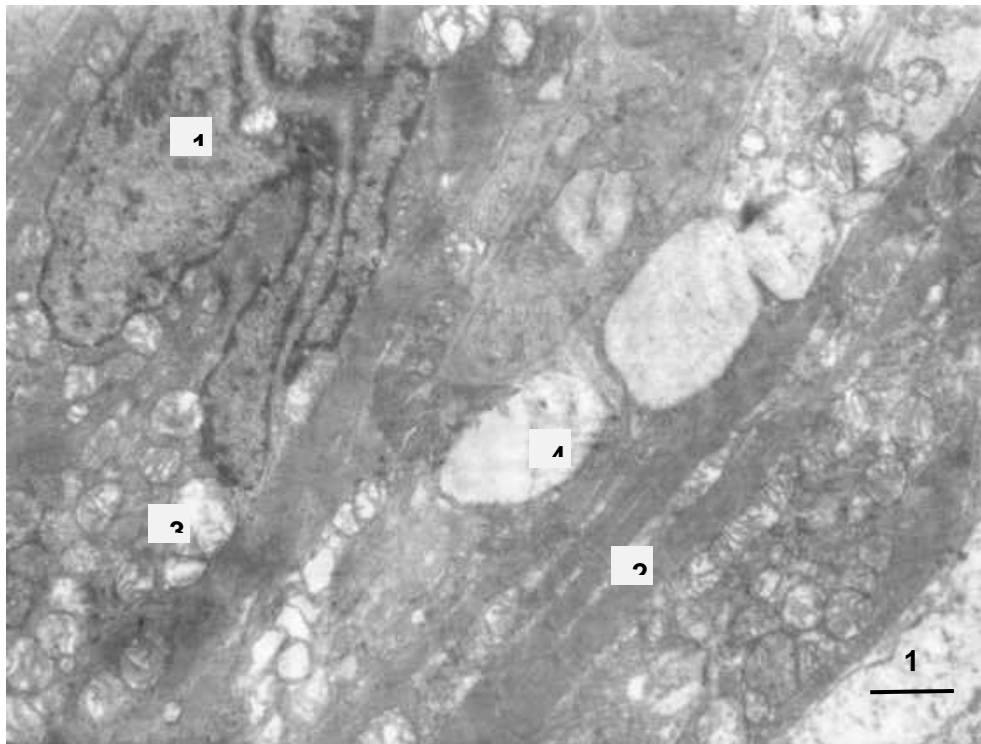


Рис. 5.7. Міокард щура експериментальної групи на 7-у добу постнатального розвитку. 1 – зміна форми ядра кардіоміоцита; 2 – порушення поперечної посмугованості міофібрил; 3 – деструкція мітохондрій зі зменшенням кількості крист; 4 – порушення структури саркоплазматичного ретикулулу.

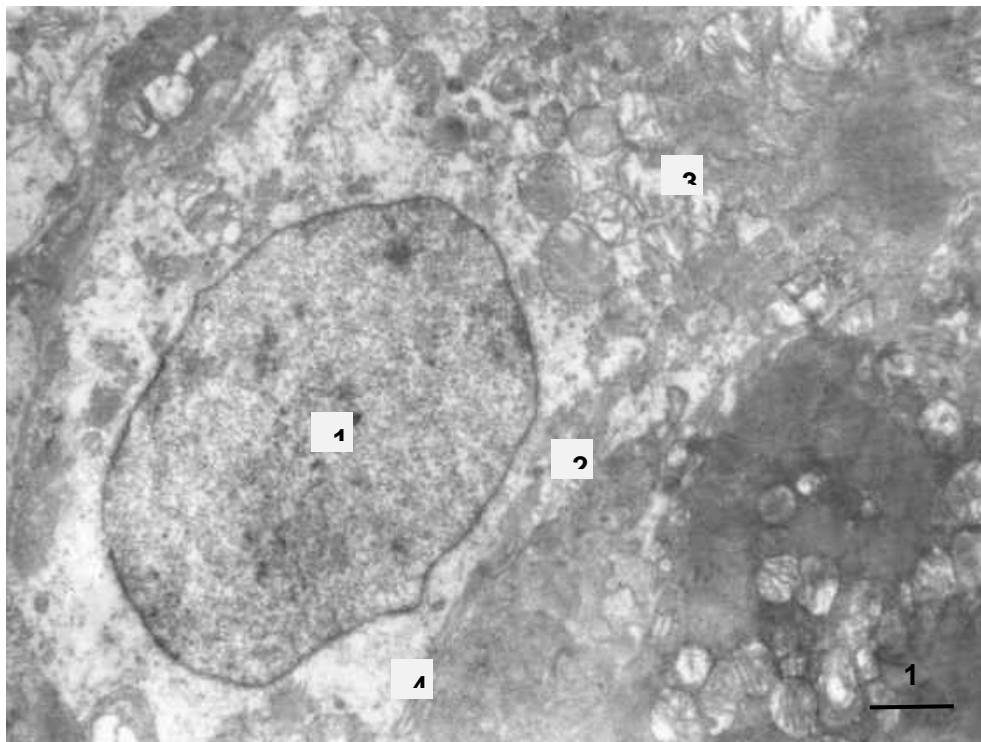


Рис. 5.8. Міокард щура контрольної групи на 7-у добу постнатального розвитку. 1 – ядро кардіоміоцита; 2 – ушкодження міофібрил; 3 – деструкція мітохондрій та зменшення кількості крист; 4 – порушення структури телофрагми.

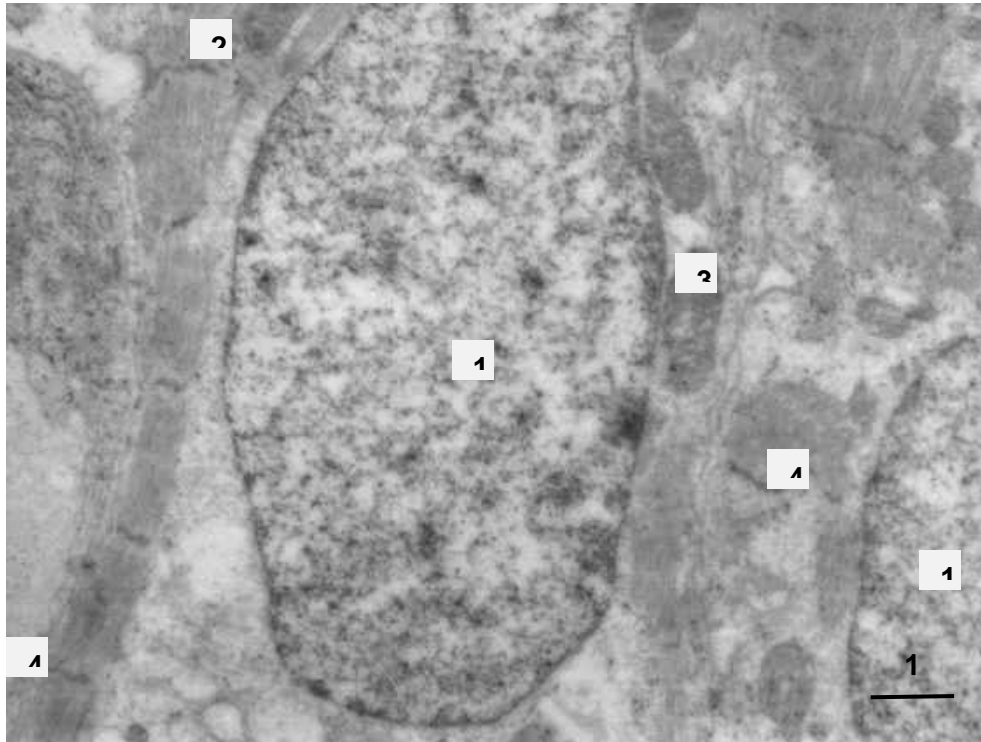


Рис. 5.9. Міокард щура експериментальної групи на 14-у добу постнатального розвитку. 1 – ядра сусідніх кардіоміоцитів; 2 – міофібрили кардіоміоцита у скороченому стані; 3 – мітохондрії серцевої клітини; 4 – телофрагми.

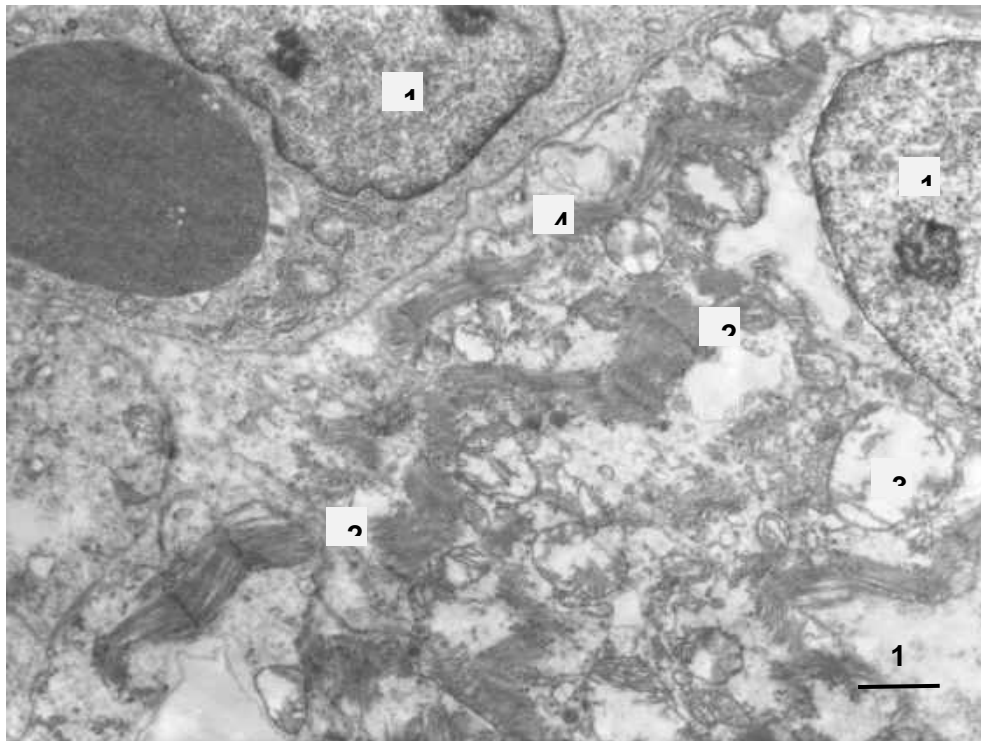


Рис. 5.10. Міокард щура контрольної групи на 14-у добу постнатального розвитку. 1 – ядра з ядерцями сусідніх кардіоміоцитів; 2 – розволокнення міофібрили кардіоміоцита; 3 – порушення структури мітохондрії серцевої клітини; 4 – порушення структури телофрагми.

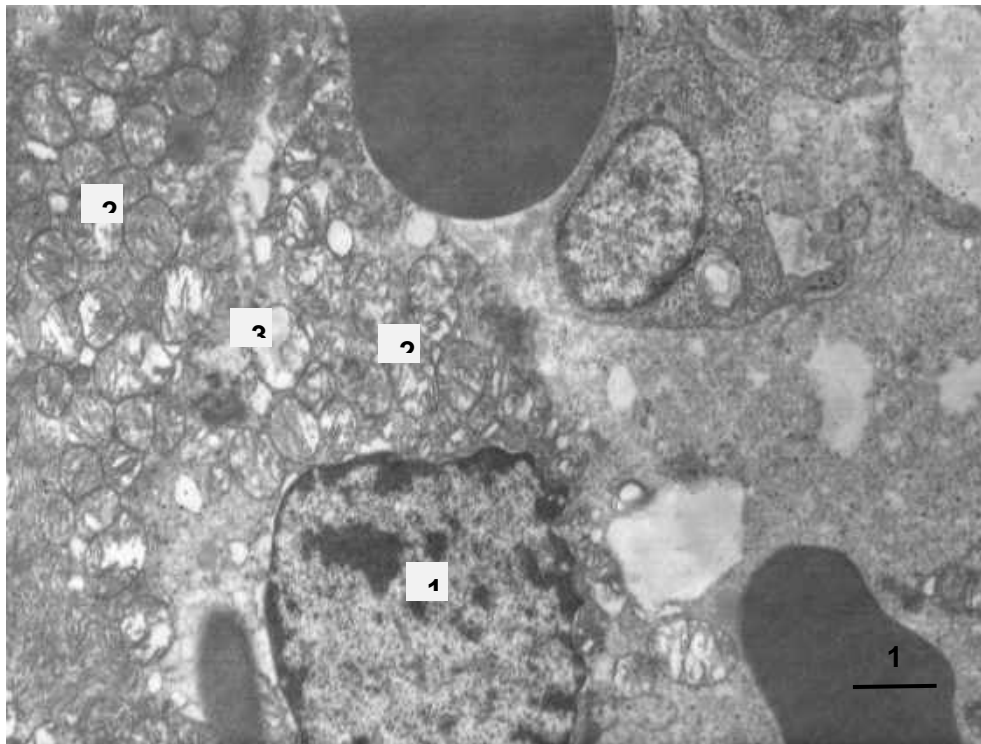


Рис. 5.11. Міокард щура експериментальної групи на 14-у добу постнатального розвитку. 1 – ядро кардіоміоцита; 2 – збільшення кількості мітохондрій в саркоплазмі кардіоміоцита; 3 – деструкція мітохондрій та зменшення кількості крист.

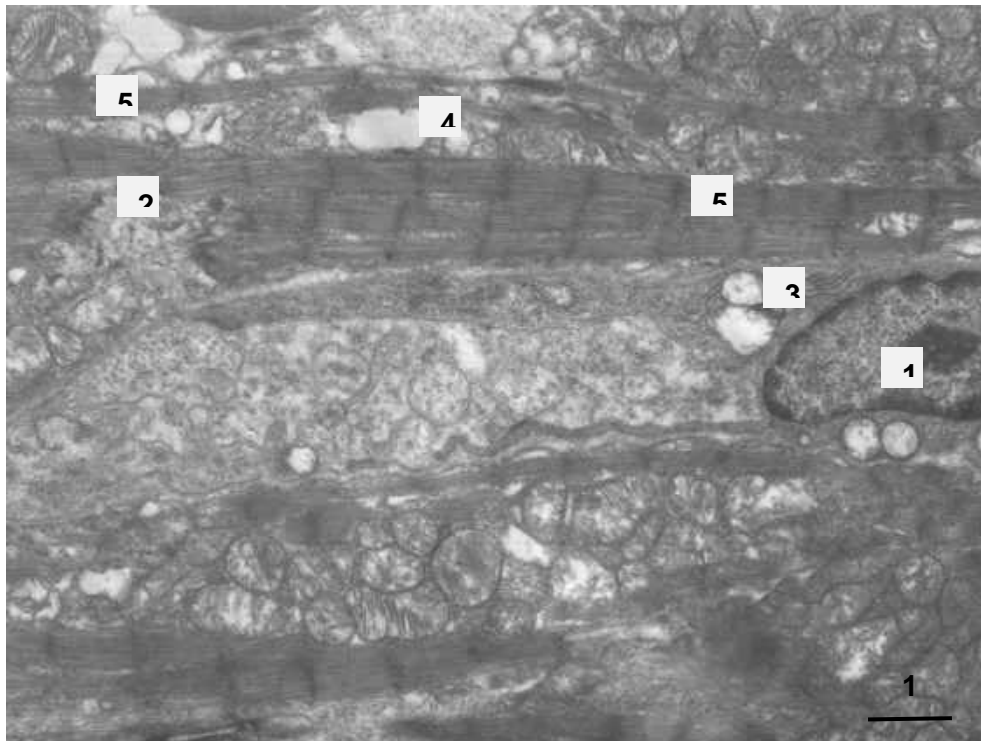


Рис. 5.12. Міокард щура контрольної групи на 14-у добу постнатального розвитку. 1 – ядро кардіоміоцита; 2 – ушкодження міофібрили у ділянці телофрагми; 3 – деструкція мітохондрій зі зменшенням кількості крист; 4 – порушення структури саркоплазматичного ретикулуму; 5 – поява міофібрил різної товщини.

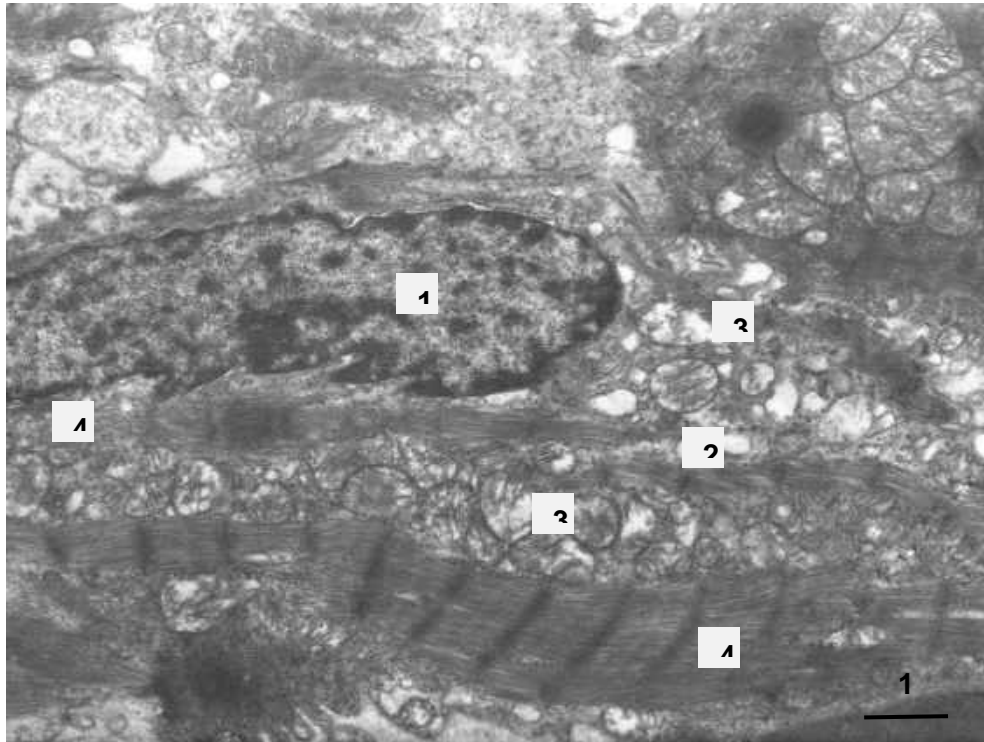


Рис. 5.13. Міокард щура експериментальної групи на 14-у добу постнатального розвитку. 1 – ядро кардіоміоцита; 2 – ушкодження міофібрили у ділянці телофрагми; 3 – деструкція мітохондрій зі зменшенням кількості крист; 4 – міофібрили різної товщини у кардіоміоциті.

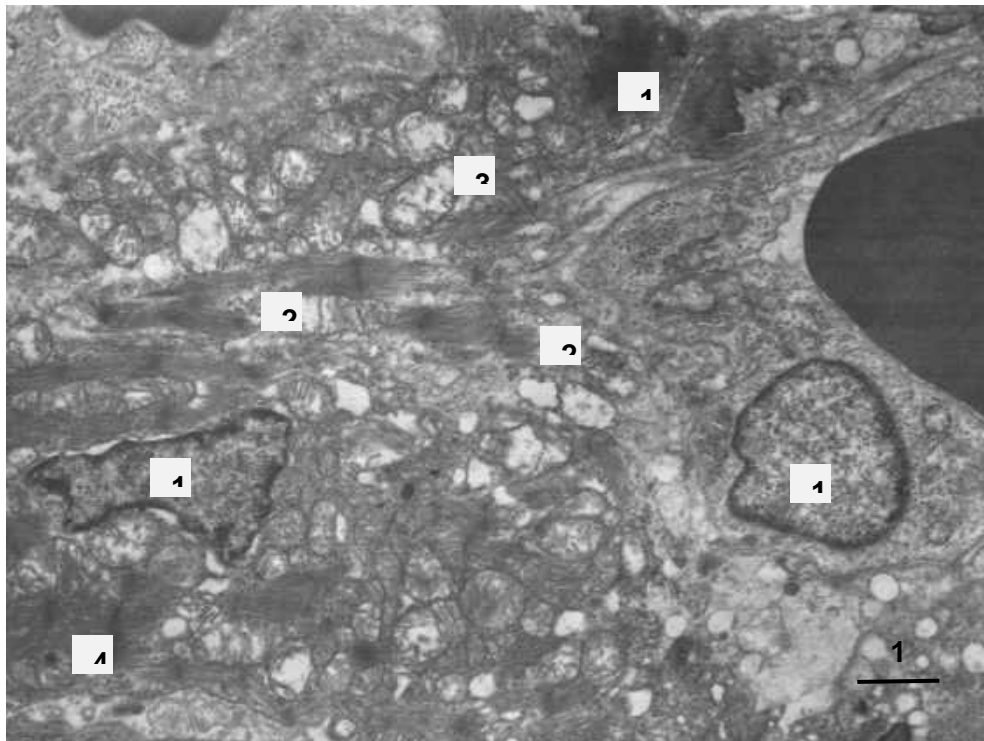


Рис. 5.14. Міокард щура контрольної групи на 14-у добу постнатального розвитку. 1 – змінені ядра сусідніх кардіоміоцитів; 2 – ушкодження міофібрил; 3 – деструкція мітохондрій зі зменшенням кількості крист; 4 – порушення цілісності телофрагми.

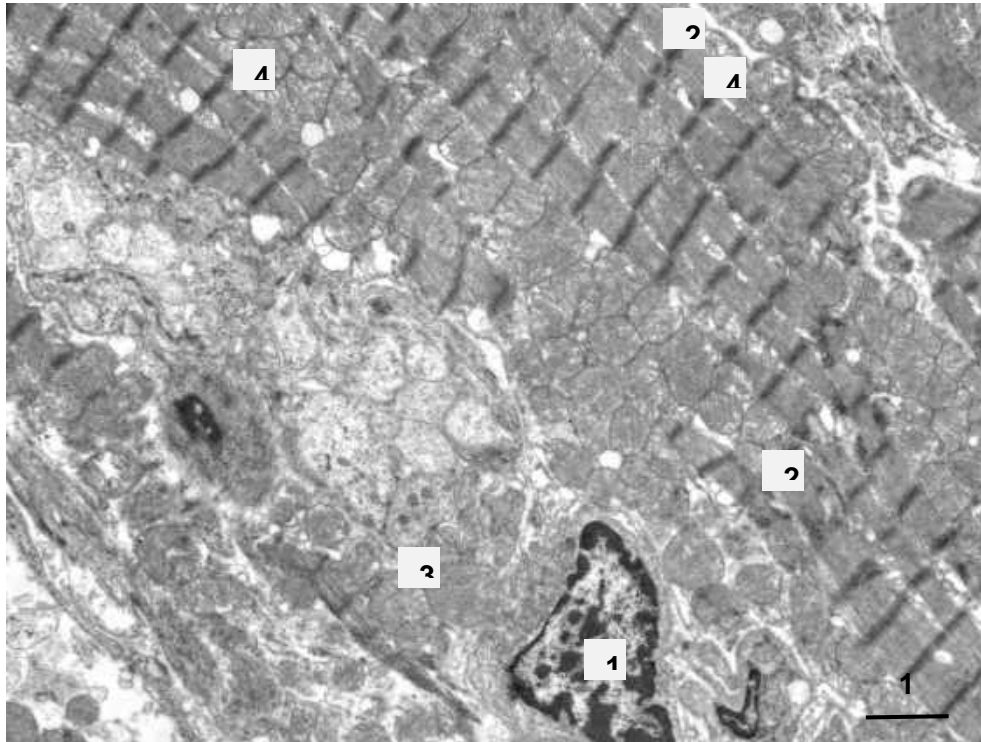


Рис. 5.15. Міокард щура експериментальної групи на 28-у добу постнатального розвитку. 1 – ядро кардіоміоцита; 2 – міофібрили кардіоміоцита у скороченому стані; 3 – мітохондрії; 4 – телофрагми.

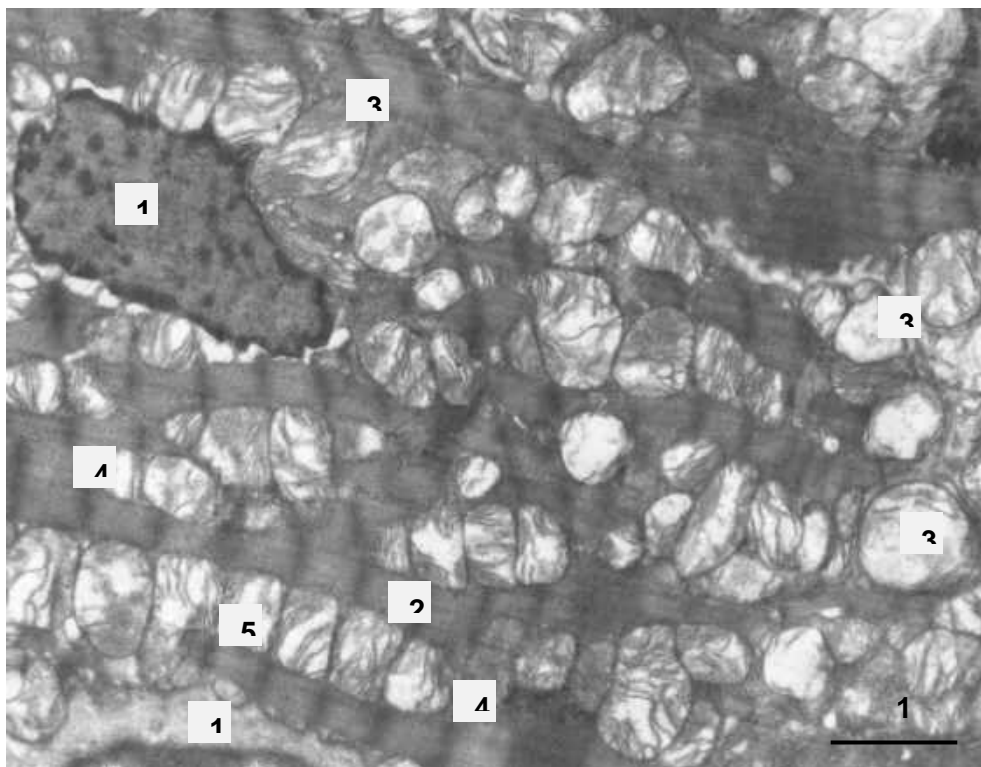


Рис. 5.16. Міокард щура контрольної групи на 28-у добу постнатального розвитку. 1 – ядра сусідніх кардіоміоцитів; 2 – міофібрили кардіоміоцитів у скороченому стані; 3 – зменшення кількості крист у мітохондріях; 4 – телофрагми; 5 – ушкодження міофібрил.

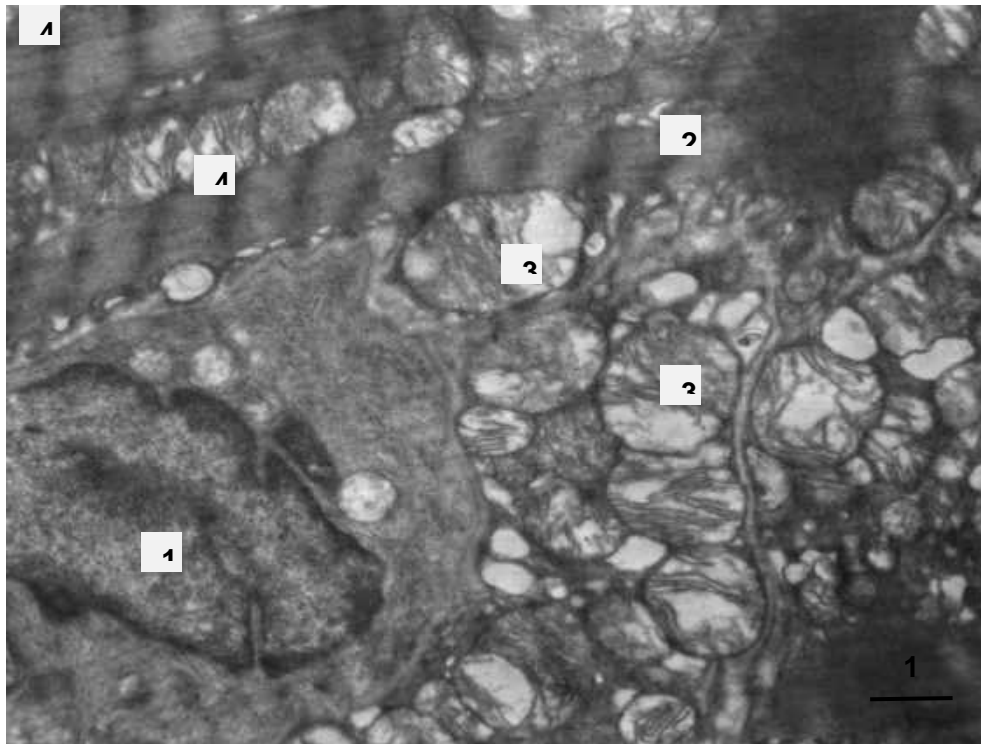


Рис. 5.17. Міокард щура експериментальної групи на 28-у добу постнатального розвитку. 1 – ядро кардіоміоцита; 2 – міофібрила кардіоміоцитів у скороченому стані; 3 – збільшення кількості мітохондрій у кардіоміоциті; 4 – телофрагми.

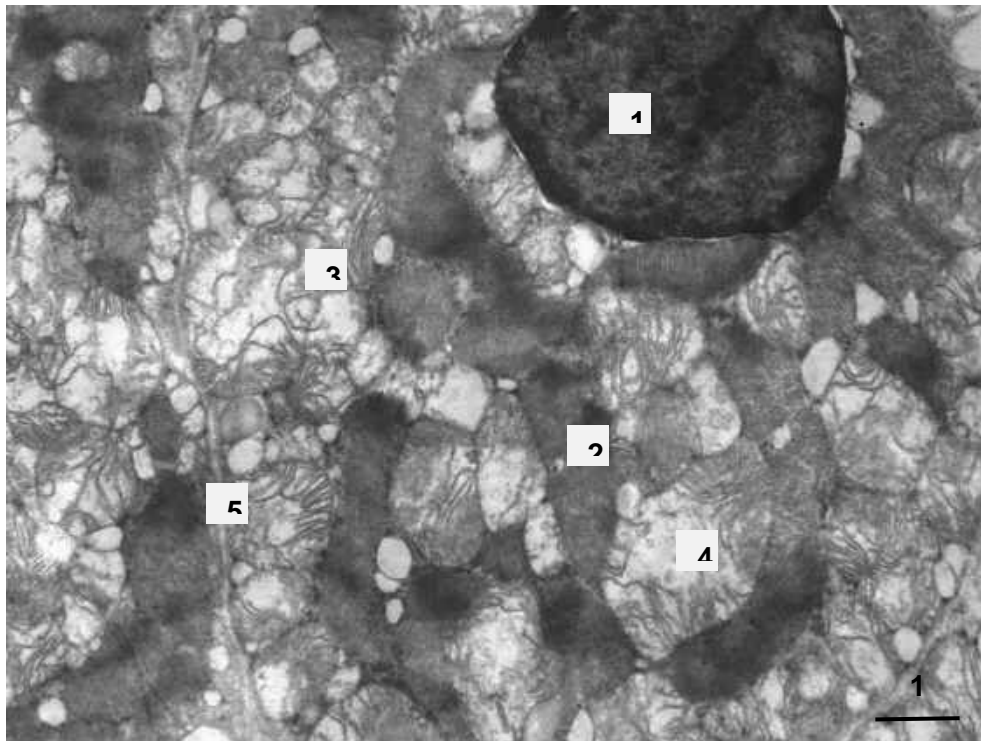


Рис. 5.18. Міокард щура контрольної групи на 28-у добу постнатального розвитку. 1 – ядро кардіоміоцита; 2 – ушкоджені міофібрили; 3 – збільшення кількості мітохондрій у кардіоміоциті; 4 – порушення структури мітохондрій; 5 – міжклітинні контакти між двома кардіоміоцитами.

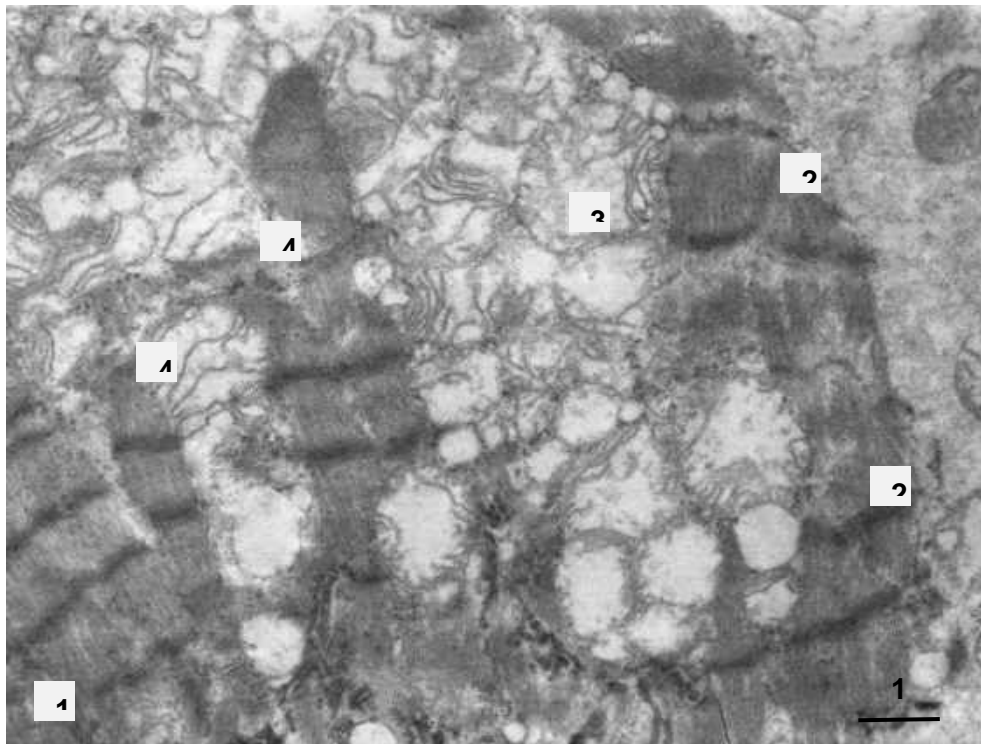


Рис. 5.19. Міокард щура експериментальної групи на 28-у добу постнатального розвитку. 1 – міофібрили кардіоміоцита у скороченому стані; 2 – ушкодження та розрив міофібрил; 3 – деструкція мітохондрій та зменшення кількості їх крист; 4 –розрив міофібрил у ділянці телофрагми саркомерів.

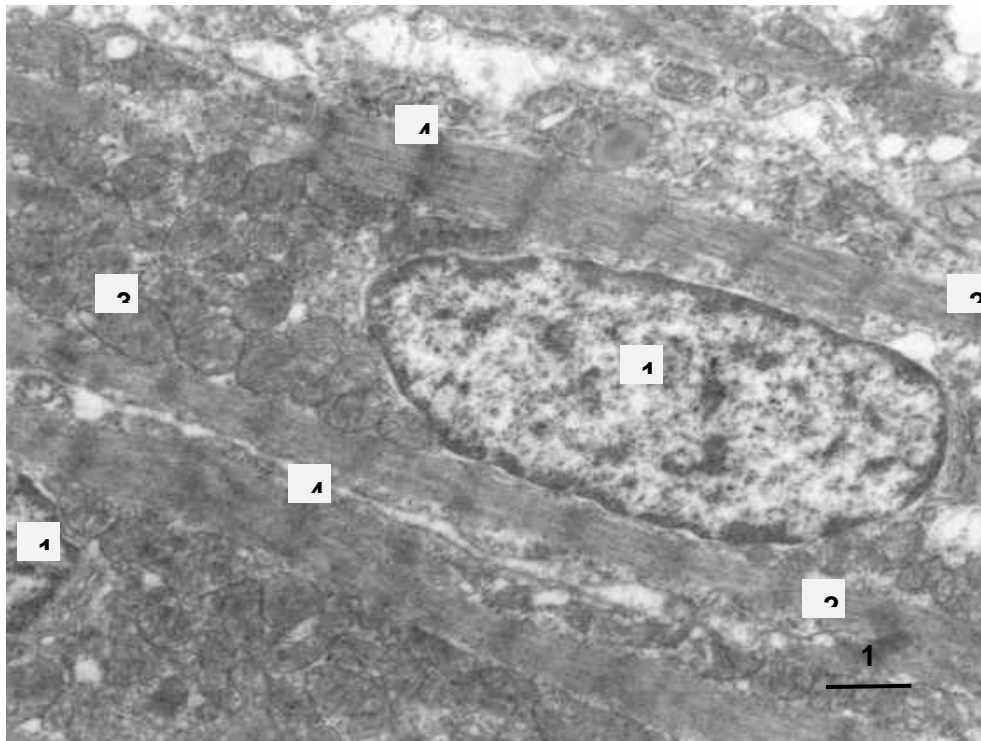


Рис. 5.20. Міокард щура контрольної групи на 28-у добу постнатального розвитку. 1 – ядра сусідніх кардіоміоцитів; 2 – міофібрили кардіоміоцита у скороченому стані; 3 – мітохондрії серцевої клітини; 4 – телофрагми.

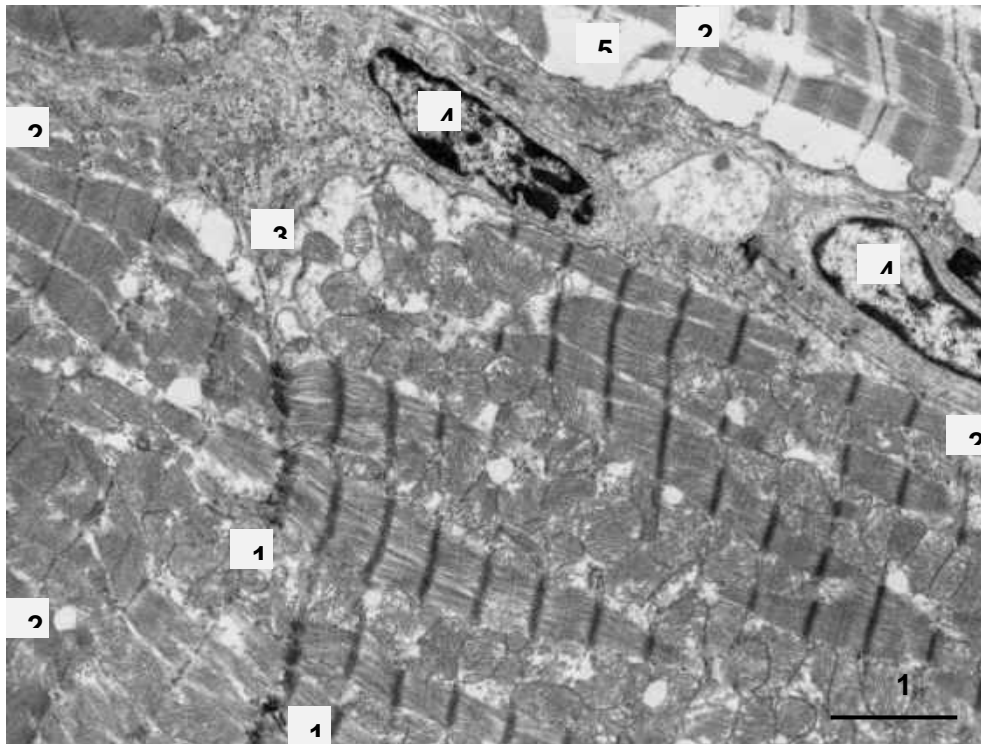


Рис. 5.21. Міокард новонародженого щура експериментальної групи. 1 – вставний диск; 2 – гетероморфні саркомери; 3 – ушкодження мітохондрій і саркоплазматичного ретикулуму в парануклеарній локалізації; 4 – ядра кардіоміоцитів; 5 – лізис саркоплазми ушкодженого кардіоміоцита.

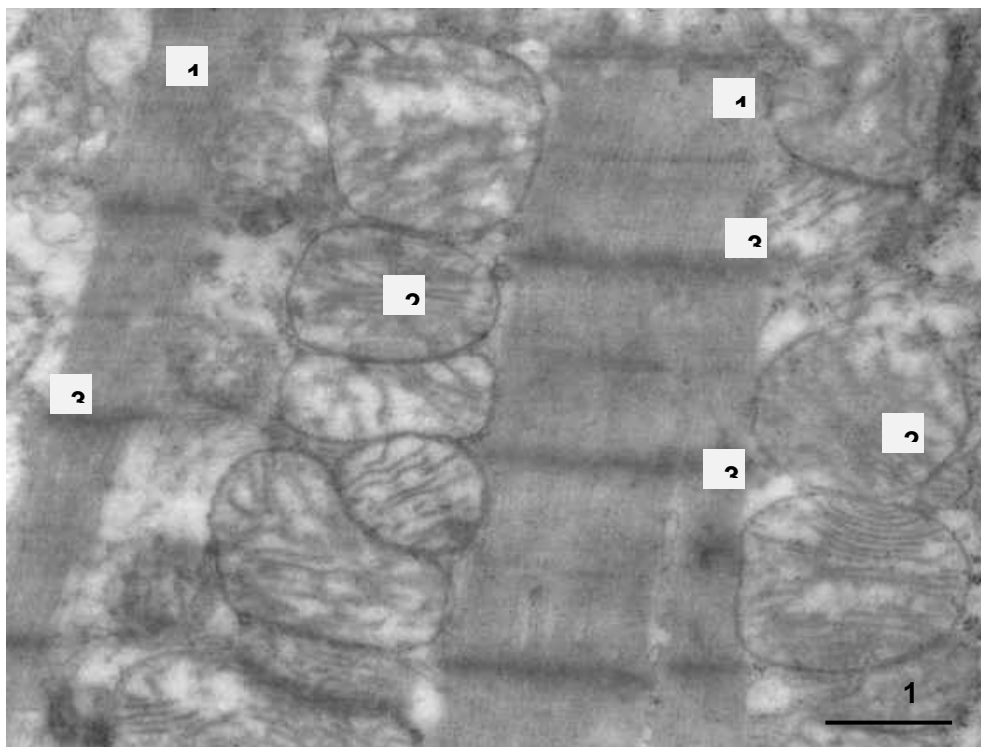


Рис. 5.22. Міокард новонародженого щура контрольної групи. 1 – міофібрили різної товщини у кардіоміоциті; 2 – мітохондрії; 3 – телофрагми у міофібрилах кардіоміоцита.

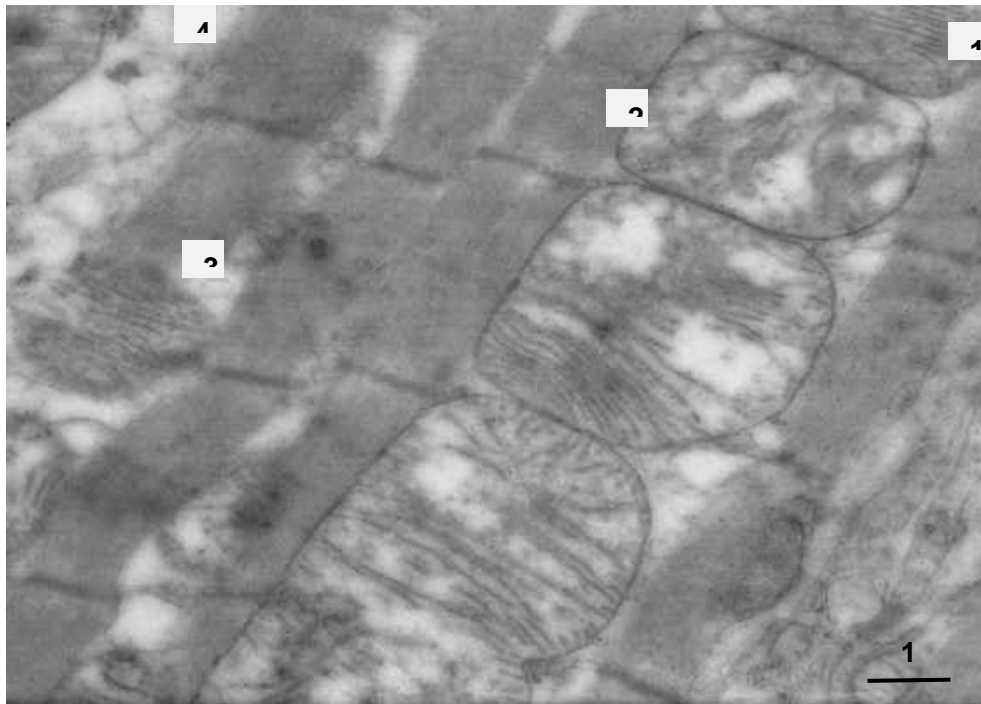


Рис. 5.23. Міокард новонародженого щура експериментальної групи. 1 – міофібрила; 2 – мітохондрії; 3 – телофрагма у міофібрилі кардіоміюцита; 4 – саркоплазма серцевої клітини.

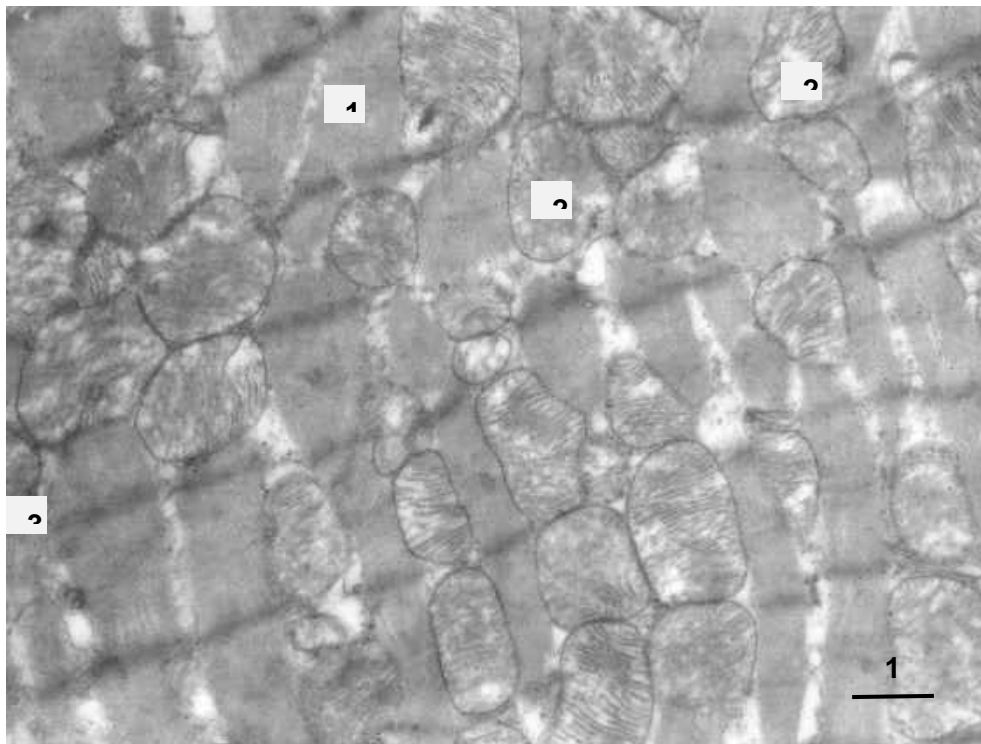


Рис. 5.24. Міокард новонародженого щура контрольної групи. 1 – міофібрила у кардіоміюциті; 2 – мітохондрії; 3 – телофрагма у міофібрилах кардіоміюцита.

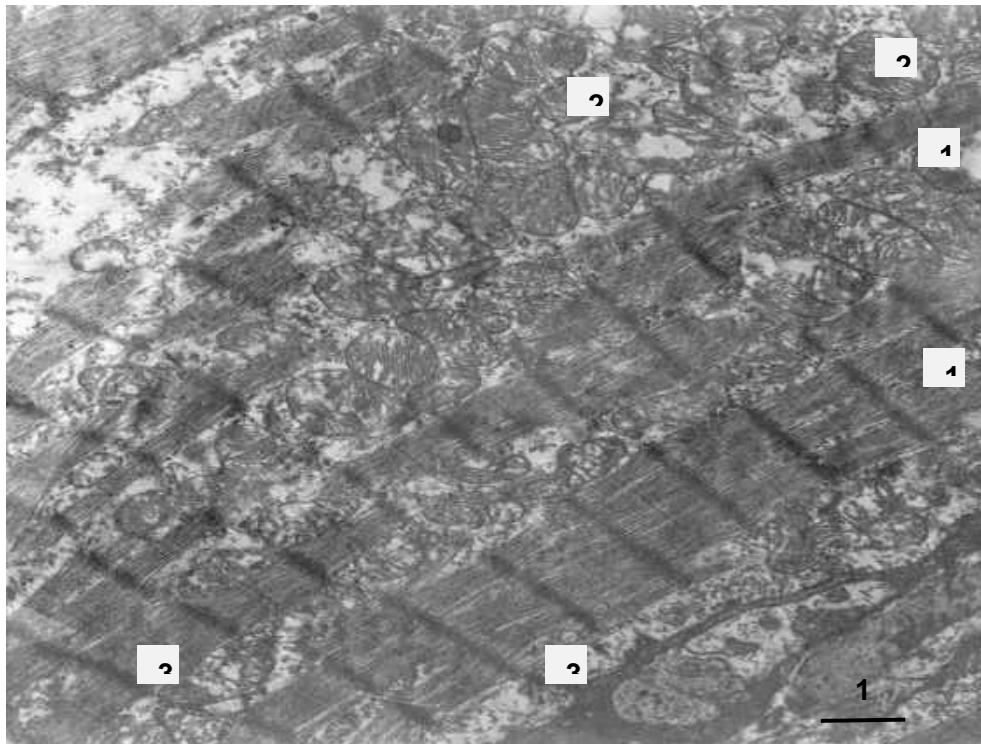


Рис. 5.25. Міокард новонародженого щура експериментальної групи. 1 – міофібрили кардіоміоцита у скороченому стані; 2 – мітохондрії; 3 – телофрагми у міофібрилах кардіоміоцита.

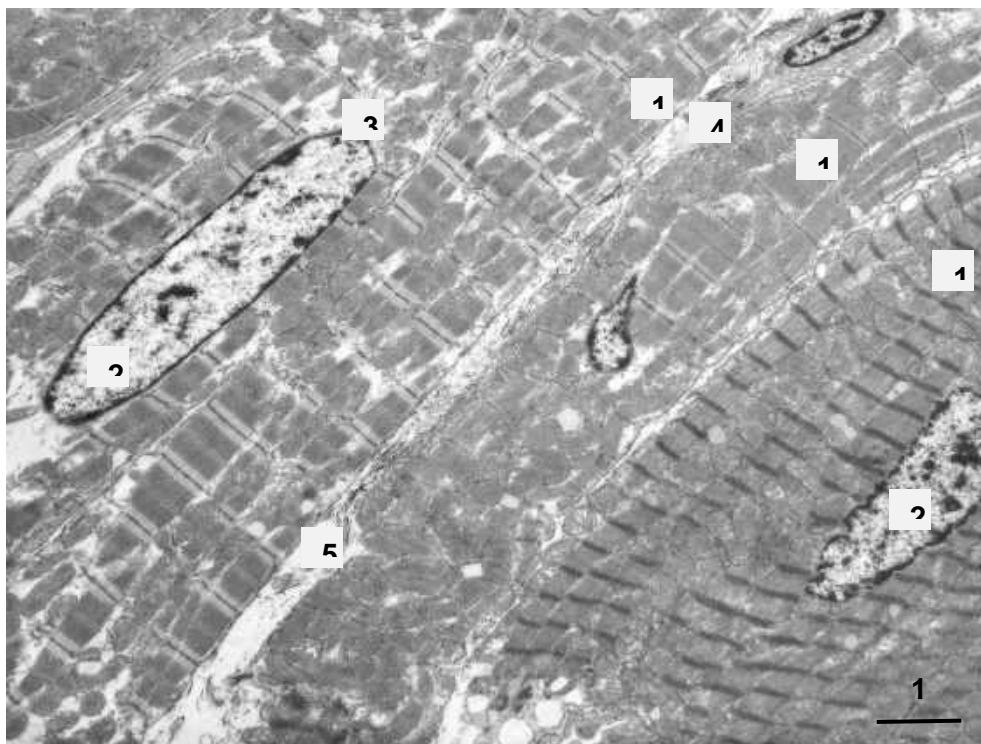


Рис. 5.26. Міокард новонародженого щура контрольної групи. 1 – міофібрили з різним ступенем скорочення у сусідніх кардіоміоцитах; 2 – поліморфні ядра кардіоміоцитів; скупчення мітохондрій у парануклеарній (3) і субсарколемальній (4) локалізаціях; 5 – колагенові волокна у міжклітинному просторі.

**РОЗДІЛ 6**  
**ПОСТНАТАЛЬНА ДИНАМІКА ПАРАМЕТРІВ МІОФІБРИЛ**  
**СКОРОТЛИВИХ КАРДІОМІОЦИТІВ ШЛУНОЧКІВ ПОТОМСТВА**  
**ЩУРІВ ПІСЛЯ ХРОНІЧНОЇ АЛКОГОЛЬНОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ**  
**МАТЕРИНСЬКОГО ОРГАНІЗМУ**

При проведенні морфометрії у новонароджених щурів за умов нормального розвитку найвищі значення щільності упакування міофібрил ( $24,9 \pm 1,8\%$ ) визначалися у кардіоміоцитах СЕП ЛШ. У складі ІМЗ і СЕН ЛШ вміст міофібрил у цитоплазмі серцевих міоцитів суттєво поступався клітинам СЕП (рис. 6.1).

У міокарді ПШ щільність упакування скоротливих структур розподілялася рівномірно по досліджуваних зонах міокарда, помітно поступаючись величині параметра в СЕП ЛШ. У порівнянні з показниками кардіоміоцитів на 20-у добу пренатального онтогенезу при нормальному розвитку значення щільності упакування міофібрил у СЕП були статистично вагомо підвищені у ЛШ на 48,0% та у ПШ – на 11,0%, в ІМЗ у ПШ на 20,9%, у ЛШЧ – на 30,0%. Після дії етанолу величини у СЕН були статистично вагомо підвищені у ЛШ на 101,0% та у ПШ – на 42,0%, порівняно з показниками попередньої доби розвитку. Показники в ІМЗ і СЕП достовірно не відрізнялися за відповідні значення на 20-у добу пренатального онтогенезу. Різниця порівняно з попереднім терміном між величинами параметра різних частин МШП була статистично вірогідною і становила 45,9% у ЛШЧ, а у ПШЧ – 20,2%. Значення щільності упакування міофібрил у щурів експериментальної групи достовірно не відрізнялися від нормальних значень у СЕН, СЕП міокарда шлуночків та у МШП, проте в ІМЗ міокарда, яка займала переважну частину вільної стінки обох шлуночків, суттєво поступалися відповідним показникам в серці інтактних щурів на 35,5% ( $p < 0,05$ ) у ЛШ та на 36,0% ( $p < 0,05$ ) у ПШ.

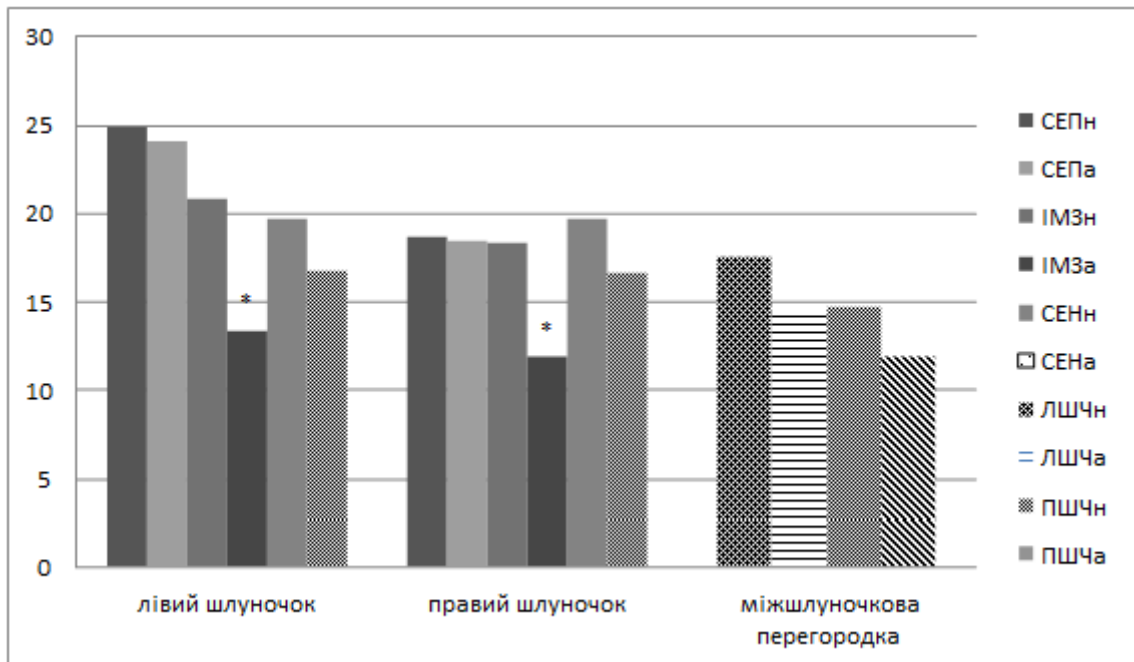


Рис. 6.1. Щільність упакування міофібрил (%) у саркоплазмі скоротливих кардіоміоцитів різних зон шлуночкового міокарда новонароджених щурів у нормі та після дії алкоголю. Позначки (\*) вказують на достовірні відмінності від норми. СЕР (СЕРн – норма, СЕРа – алкоголь) – субепікардіальна зона; ІМЗ (ІМЗн – норма, ІМЗа – алкоголь) – інтрамуральна зона; СЕН (СЕНн – норма, СЕНа – алкоголь) – субендокардіальна зона; ЛШЧ (ЛШЧн – норма, ЛШЧа – алкоголь) і ПШЧ (ПШЧн – норма, ПШЧа – алкоголь) – лівошлуночкова і правошлуночкова частини міжшлуночкової перегородки.

Значення абсолютної питомої площі поверхні міофібрил новонароджених щурів, порівняно з 20-ю добою пренатального онтогенезу, у СЕН статистично достовірно підвищувались на 57,2% у ЛШ та на 56,9% у ПШ, у СЕР – на 75,8% у ЛШ та на 59,1% у ПШ, в ІМЗ – на 94,1% у ЛШ та на 67,8% у ПШ. У складі міжшлуночкової перегородки рівень параметра у новонароджених інтактних щурів перевищував величину показника 20-ї доби розвитку на 27,7% у ЛШЧ та на 19,9% у ПШЧ (рис. 6.2).

У новонароджених щурів експериментальної групи, у порівнянні з 20-ю добою ембріонального розвитку, значення абсолютної питомої площі поверхні міофібрил у СЕР статистично вагомо підвищувалися на 109,0% у ЛШ та на

90,0% у ПШ, в ІМЗ – на 204,0% у ЛШ та на 133,0% у ПШ, у СЕН – на 27,2% у ЛШ та на 27,1% у ПШ. Значення показника новонароджених щурів достовірно зросталили у ЛШЧ на 34,4% та у ПШЧ на 31,4% порівняно з 20-ю добою ембріонального розвитку.

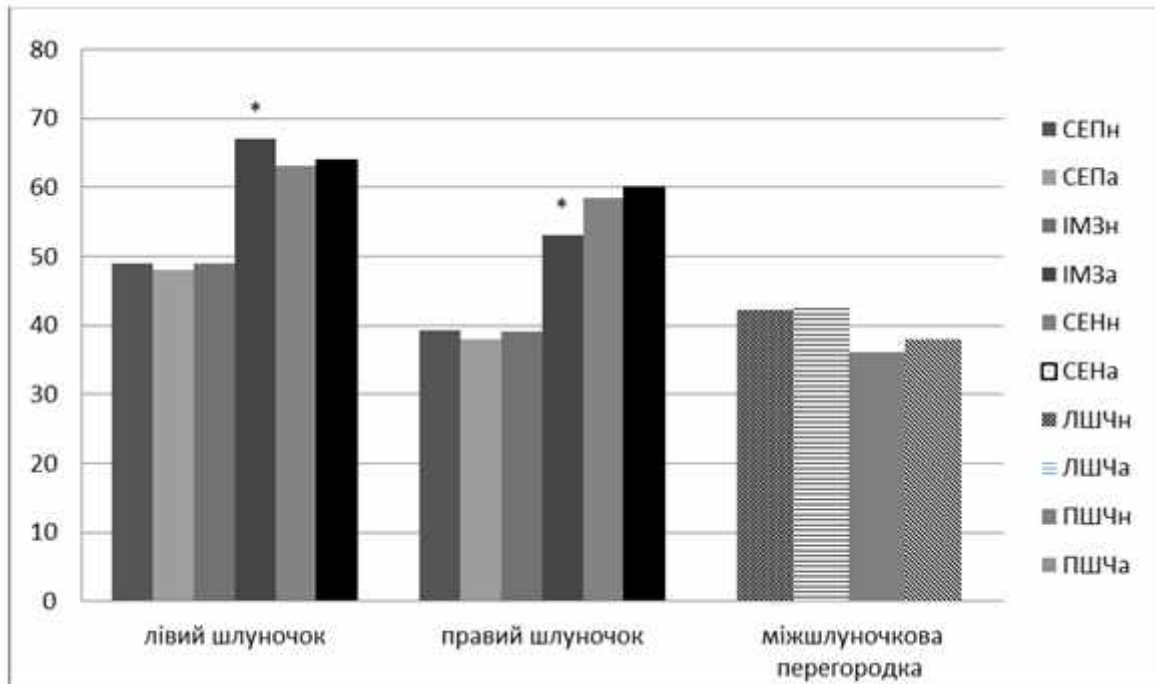


Рис. 6.2. Абсолютна питома площа поверхні міофібрил (%) у саркоплазмі скоротливих кардіоміоцитів різних зон шлуночкового міокарда новонароджених щурів в нормі та при дії алкоголю. Позначки (\*) вказують на достовірні відмінності від норми. СЕП (СЕПн – норма, СЕПа – алкоголь) – субепікардіальна зона; ІМЗ (ІМЗн – норма, ІМЗа – алкоголь) – інтрамуральна зона; СЕН (СЕНн – норма, СЕНа – алкоголь) – субендокардіальна зона; ЛШЧ (ЛШЧн – норма, ЛШЧа – алкоголь) і ПШЧ (ПШЧн – норма, ПШЧа – алкоголь) – лівошлуночкова і правошлуночкова частини міжшлуночкової перегородки.

Рівень абсолютної питомої площі поверхні міофібрил у кардіоміоцитах новонароджених щурів експериментальної групи достовірно не відрізнявся від відповідних значень показника при нормальному розвитку у СЕН, СЕП обох шлуночків та у МШП. Однак, величина параметра в ІМЗ перевершувала нормальні величини на 36,7% ( $p > 0,05$ ) у ЛШ та на 35,8% ( $p < 0,05$ ) у ПШ.

При нормальному розвитку значення ступеня орієнтації міофібрил кардіоміоцитів у новонароджених щурів, порівняно з 20-ю добою пренатального онтогенезу, в обох частинах МШП суттєво не змінювалися. При цьому рівень ступеня орієнтації міофібрил у СЕН достовірно підвищувався на 20,8% у ЛШ та на 28,7% у ПШ, у СЕП – на 26,9% у ЛШ та на 35,8% у ПШ, в ІМЗ – на 25,0% у ЛШ та на 27,7% у ПШ (рис. 6.3).

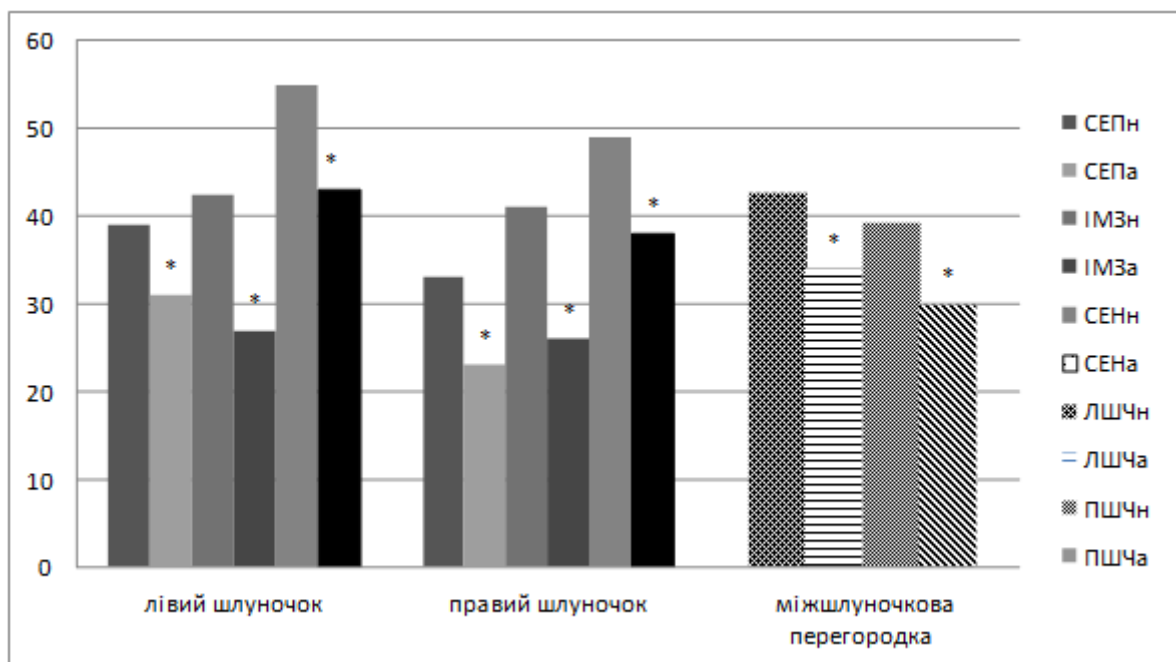


Рис. 6.3. Ступінь орієнтації міофібрил (%) у саркоплазмі скоротливих кардіоміоцитів різних зон шлуночкового міокарда новонароджених щурів у нормі та після дії алкоголю. Позначки (\*) вказують на достовірні відмінності від норми. СЕП (СЕПн – норма, СЕПа – алкоголь) – субепікардіальна зона; ІМЗ (ІМЗн – норма, ІМЗа – алкоголь) – інтрамуральна зона; СЕН (СЕНн – норма, СЕНа – алкоголь) – субендокардіальна зона; ЛШЧ (ЛШЧн – норма, ЛШЧа – алкоголь) і ПШЧ (ПШЧн – норма, ПШЧа – алкоголь) – лівошлуночкова і правошлуночкова частини міжшлуночкової перегородки.

Значення параметра у новонароджених щурів експериментальної групи достовірно зростали у порівнянні зі значеннями показника 20-ї доби розвитку: у СЕН – на 61,6% у ЛШ та 59,6% у ПШ, у СЕП – на 44,9% у ЛШ та на 21,0%

у ПШ. Різниця між значеннями параметра кардіоміоцитів МШП у порівнянні з 20-ю добою ембріонального розвитку становила 36,0% ( $p < 0,05$ ) у ЛШЧ та 25,0% ( $p < 0,05$ ) у ПШЧ, проте величина параметра в ІМЗ статистично вагомо не змінювалася відносно 20-ї лоби пренатального онтогенезу.

Після дії етанолу на материнський організм у новонароджених щурів значення ступеня орієнтації міофібрил у складі всіх зон міокарда обох шлуночків суттєво відрізнялися від нормальних значень. Зокрема, величина параметра достовірно поступалася нормі: у СЕН – на 21,8% у ЛШ та на 22,6% у ПШ, в ІМЗ – на 36,4% у ЛШ та на 36,5% у ПШ, у СЕП – на 20,7% у ЛШ та на 24,2% у ПШ. Також значення параметра у МШП статистично вагомо поступалися відповідним величинам інтактних щурів на 20,4% у ЛШЧ та на 23,4% у ПШЧ.

Значення щільності упакування міофібрил після дії етанолу на 7-у добу постнатального онтогенезу в усіх зонах шлуночкового міокарда не мали суттєвої різниці у порівнянні з величиною параметра новонароджених щурів. Різниця між величинами МШП на 7-у добу, у порівнянні зі значеннями новонароджених щурів, була статистично недостовірною (рис. 6.4). Однак, рівень щільності упакування міофібрил у кардіоміоцитах МШП у ЛШЧ на 29,0% ( $p < 0,05$ ) перевищував дані значення у ПШЧ. Відносно попереднього терміну експерименту рівень параметра підвищився в ІМЗ у ЛШ на 28,3% ( $p < 0,05$ ) та у ЛШЧ – на 21,6% ( $p < 0,05$ ). Значення параметра у кардіоміоцитах обох шлуночків серця щурів експериментальної групи достовірно не відрізнялися у СЕН, СЕП та МШП від контрольного рівня. Навпроти, в ІМЗ величина параметра поступалася відповідним нормальним показникам на 30,3% ( $p < 0,05$ ) у ЛШ та на 33,1% ( $p < 0,05$ ) у ПШ.

За умов нормального розвитку значення абсолютної питомої площі міофібрил різних зон шлуночкового міокарда щурів на 7-у добу постнатального онтогенезу, в порівнянні з показниками новонароджених щурів, суттєво відрізнялись між собою (рис. 6.5).

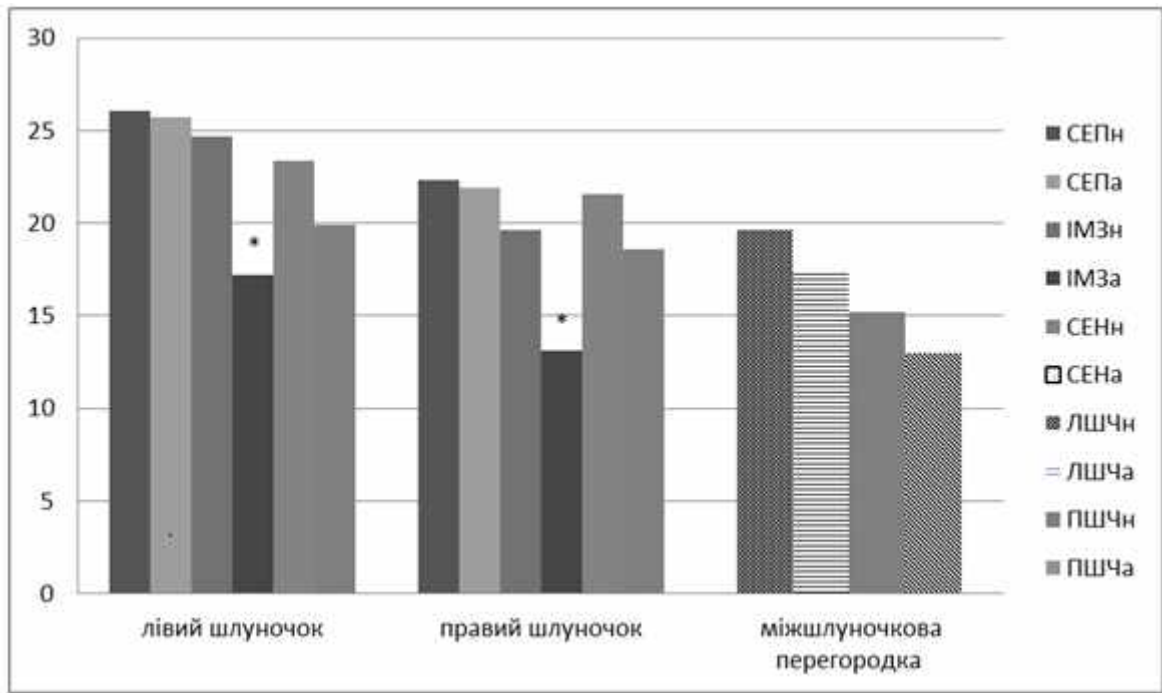


Рис. 6.4. Щільність укладання міофібрил (%) у саркоплазмі скоротливих кардіоміоцитів різних зон шлуночкового міокарда щурів на 7-у добу постнатального онтогенезу в нормі та після дії алкоголю. Позначки (\*) вказують на достовірні відмінності від норми. СЕР (СЕРн – норма, СЕРа – алкоголь) – субепікардіальна зона; ІМЗ (ІМЗн – норма, ІМЗа – алкоголь) – інтрамуральна зона; СЕН (СЕНн – норма, СЕНа – алкоголь) – субендокардіальна зона; ЛШЧ (ЛШЧн – норма, ЛШЧа – алкоголь) і ПШЧ (ПШЧн – норма, ПШЧа – алкоголь) – лівошлуночкова і правошлуночкова частини міжшлуночкової перегородки.

Зокрема, величина параметра достовірно зростала у СЕР – на 39,8% у ЛШ і на 66,6% у ПШ, в ІМЗ – на 52,8% у ЛШ і на 65,8% у ПШ, у СЕН – на 21,4% у ПШ. Однак, рівень показника у СЕН ЛШ статистично вагомо не змінювався порівняно з величиною новонароджених щурів. Значення параметра у кардіоміоцитах МШП статистично вагомо перевищували рівні відповідних показників у серці новонароджених щурів на 55,3% у ЛШ та 71,4% у ПШ.

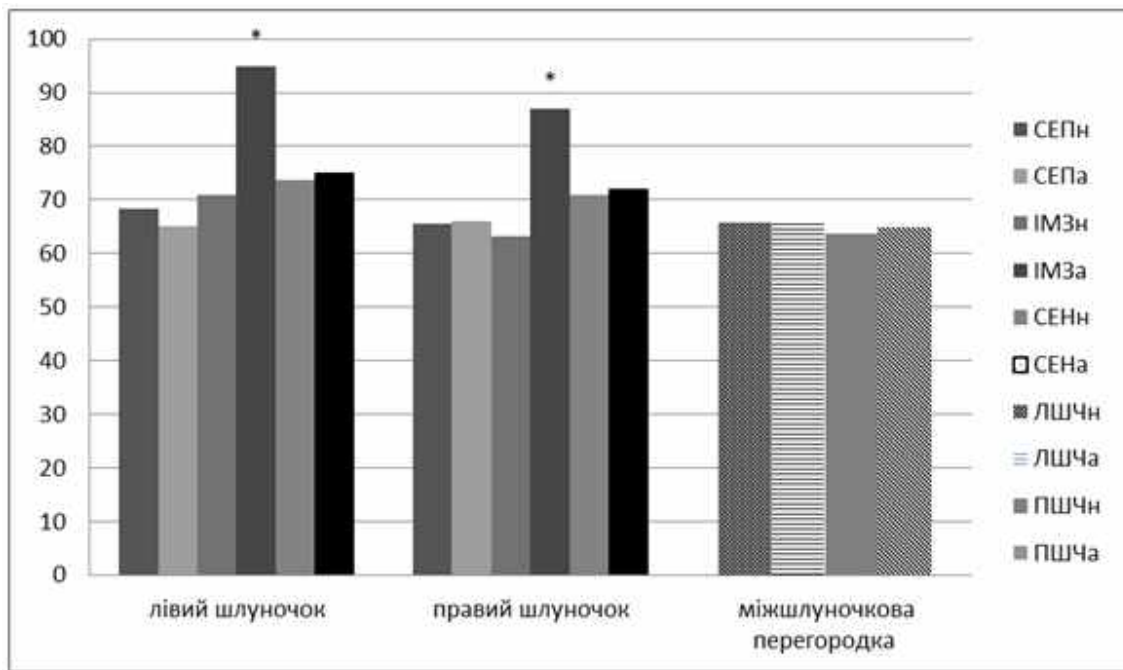


Рис. 6.5. Абсолютна питома площа поверхні міофібрил (%) в саркоплазмі скоротливих кардіоміоцитів різних зон шлуночкового міокарда щурів на 7-у добу постнатального онтогенезу в нормі та при дії алкоголю. Позначки (\*) вказують на достовірні відмінності від норми. СЕП (СЕПн – норма, СЕПа – алкоголь) – субепікардіальна зона; ІМЗ (ІМЗн – норма, ІМЗа – алкоголь) – інтрамуральна зона; СЕН (СЕНн – норма), СЕНa – алкоголь) – субендокардіальна зона; ЛШЧ (ЛШЧн – норма, ЛШЧa – алкоголь) і ПШЧ (ПШЧн – норма, ПШЧa – алкоголь) – лівошлуночкова і правошлуночкова частини міжшлуночкової перегородки.

Встановлено, що після дії алкоголю на 7-у добу постнатального онтогенезу величина абсолютної питомої площі поверхні міофібрил підвищувалася у СЕП на 35,4% у ЛШ та на 73,6% у ПШ, в ІМЗ – на 41,7% у ЛШ, та на 64,1% у ПШ, у СЕН – на 20,0% у ПШ, у МШП – на 53,4% у ЛШЧ, та на 70,5% у ПШЧ. Значення параметра у СЕП, у ЛШ достовірно не відрізнялися від значень показника новонароджених щурів.

Алкогольна інтоксикація материнського організму призводила до зростання рівня абсолютної питомої площі поверхні міофібрил кардіоміоцитів шлуночків через 7 діб після народження потомства в ІМЗ

міокарда: на 33,9% ( $p>0,05$ ) у вільній стінці ЛШ та на 37,6% ( $p<0,05$ ) – у ПШ. На відміну від цих змін, у кардіоміоцитах СЕН і СЕП шлуночків та у МШП коливання параметра не перевищували рівня статистичної значущості у порівнянні з нормою.

При нормальному розвитку значення ступеня орієнтації міофібрил на 7-у добу постнатального онтогенезу, у порівнянні з показниками новонароджених щурів, суттєво відрізнялися між собою (рис. 6.6). Зокрема, значення параметра шлуночкового міокарда достовірно зросли у СЕН – на 25,4% у ЛШ і на 26,2% у ПШ, у СЕП – на 32,9% у ЛШ та на 16,1% у ПШ. Рівень показника МШП статистично вагомо підвищувався на 52,5% у ЛШ та 50,5% у ПШ. Однак, значення параметра в ІМЗ статистично вагомо не змінювалися у порівнянні з величиною показника новонароджених щурів.

Після алкоголізації материнського організму через 7 діб після народження потомства значення параметра статистично вагомо відрізнялися від величини показника новонароджених щурів. Значення ступеня орієнтації підвищувалися у СЕН – на 61,2% у ЛШ та на 100% у ПШ, у СЕН – на 34,8% у ПШ та на 36,% у ЛШ, у МШП – на 52,9% у ЛШЧ та на 53,3% у ПШЧ. Величина параметра в ІМЗ достовірно не відрізнялася від значень новонароджених щурів експериментальної групи.

На 7-у добу постнатального розвитку щурів експериментальної групи ступінь орієнтації міофібрил достовірно не відрізнявся від норми у СЕН та у СЕП, однак величина параметра в ІМЗ поступалася відповідним показникам інтактних щурів на 39,9% ( $p>0,05$ ) у ЛШ та на 41,0% ( $p<0,05$ ) у ПШ. Значення ступеня орієнтації міофібрил МШП зменшувалися на 20,0% ( $p<0,05$ ) у ЛШ та 22,0% ( $p<0,05$ ) у ПШ порівняно з нормальним розвитком.

На 14-у добу постнатального онтогенезу в кардіоміоцитах інтактних щурів величина щільності упакування міофібрил достовірно підвищувалася в ІМЗ у ЛШ на 34,3% та у ПШ на 34,7% та у МШП у ЛШЧ на 27,1% та у ПШЧ на 30,2% у порівнянні з 7-ю добою розвитку. Різниця між значеннями щільності упакування інших зон міокарда не була суттєвою (рис. 6.7).

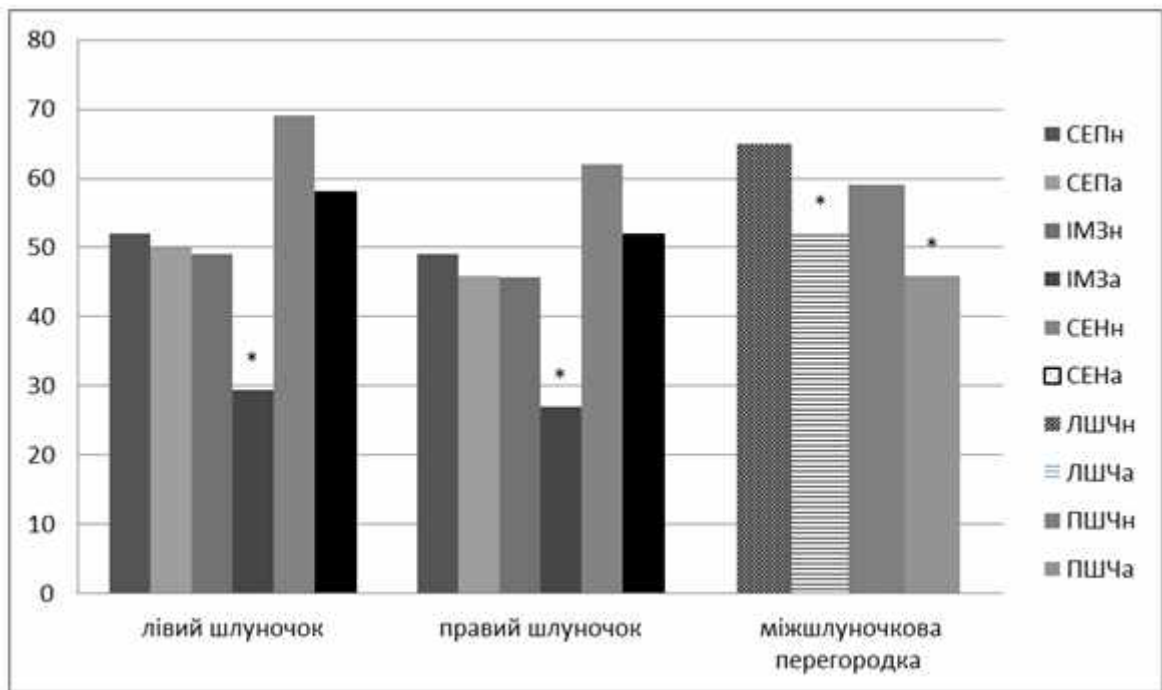


Рис. 6.6. Ступінь орієнтації міофібрил (%) у саркоплазмі скоротливих кардіоміоцитів різних зон шлуночкового міокарда щурів на 7-у добу постнатального онтогенезу в нормі та після дії алкоголю. Позначки (\*) вказують на достовірні відмінності від норми. СЕП (СЕПн – норма, СЕПа – алкоголь) – субепікардіальна зона; ІМЗ (ІМЗн – норма, ІМЗа – алкоголь) – інтрамуральна зона; СЕН (СЕНн – норма, СЕНа – алкоголь) – субендокардіальна зона; ЛШЧ (ЛШЧн – норма, ЛШЧа – алкоголь) і ПШЧ (ПШЧн – норма, ПШЧа – алкоголь) – лівошлуночкова і правошлуночкова частини міжшлуночкової перегородки.

Після алкоголізації материнського організму зміни параметра у різних досліджуваних ділянках міокарда шлуночків на 14-у добу постнатального онтогенезу, у порівнянні зі значеннями попереднього терміну експерименту, суттєво розрізнялися між собою. Зокрема, щільність упакування міофібрил кардіоміоцитів достовірно зростала в ІМЗ - на 33,7% у ЛШ і на 61,0% у ПШ, у СЕН – на 20,0% у ПШ, однак величина параметра у СЕН ЛШ статистично вагомо не змінювалася. Значення показників МШП статистично вагомо перевищували показники попереднього терміну дослідження на 33,8% у ЛШ та 24,7% у ПШ.

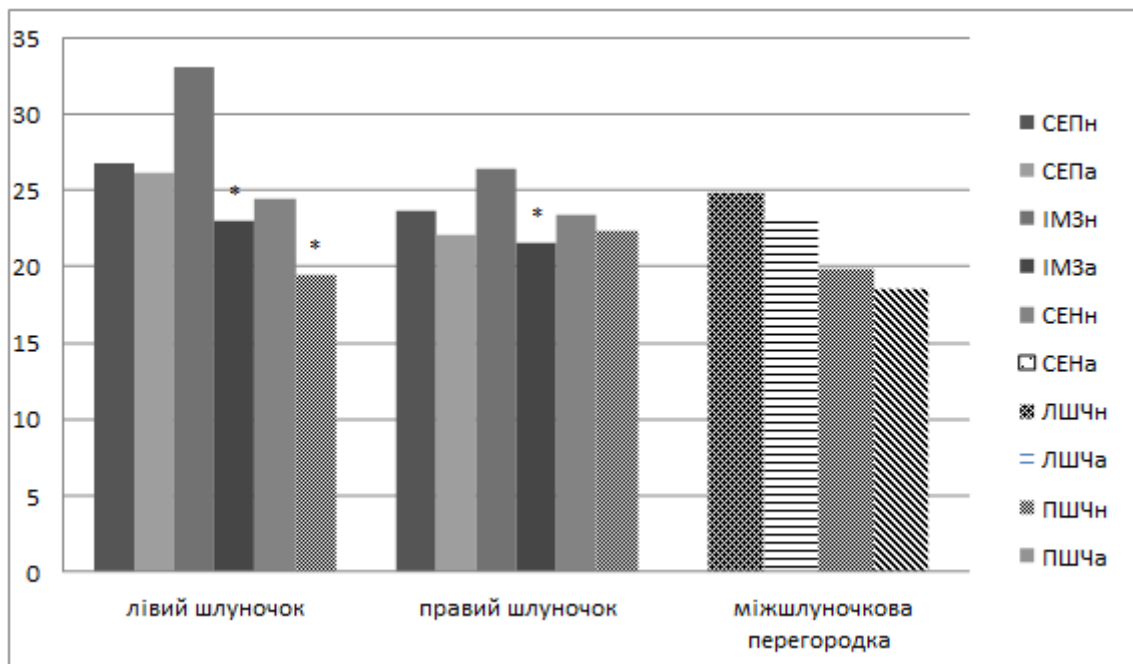


Рис. 6.7. Щільність упакування міофібрил (%) у саркоплазмі скоротливих кардіоміоцитів різних зон шлуночкового міокарда щурів на 14-у добу постнатального онтогенезу в нормі та після дії алкоголю. Позначки (\*) вказують на достовірні відмінності від норми. СЕР (СЕРн – норма, СЕРа – алкоголь) – субепікардіальна зона; ІМЗ (ІМЗн – норма, ІМЗа – алкоголь) – інтрамуральна зона; СЕН (СЕНн – норма, СЕНа – алкоголь) – субендокардіальна зона; ЛШЧ (ЛШЧн – норма, ЛШЧа – алкоголь) і ПШЧ (ПШЧн – норма, ПШЧа – алкоголь) – лівошлуночкова і правошлуночкова частини міжшлуночкової перегородки.

На 14-у добу постнатального онтогенезу після дії алкоголю значення щільності упакування міофібрил у міокарді СЕР обох шлуночків та у СЕН ПШ, а також в обох частинах МШП суттєво не відрізнялись від відповідних нормальних значень. На відміну від цього, значення параметра достовірно зменшувалися у СЕН ЛШ – на 20,0%, в ІМЗ – на 30,5% у ЛШ та на 20,0% у ПШ.

За умов нормального розвитку на 14-у добу після народження значення абсолютної питомої площі поверхні міофібрил у всіх зонах шлуночкового міокарда не мали суттєвої різниці у порівнянні з показниками на 7-у добу

розвитку. Різниця між величиною параметра у кардіоміоцитах обох частин МШП на 14-у добу, у порівнянні з показниками 7-ї доби розвитку, також не перевищувала рівня статистичної значущості (рис. 6.8).

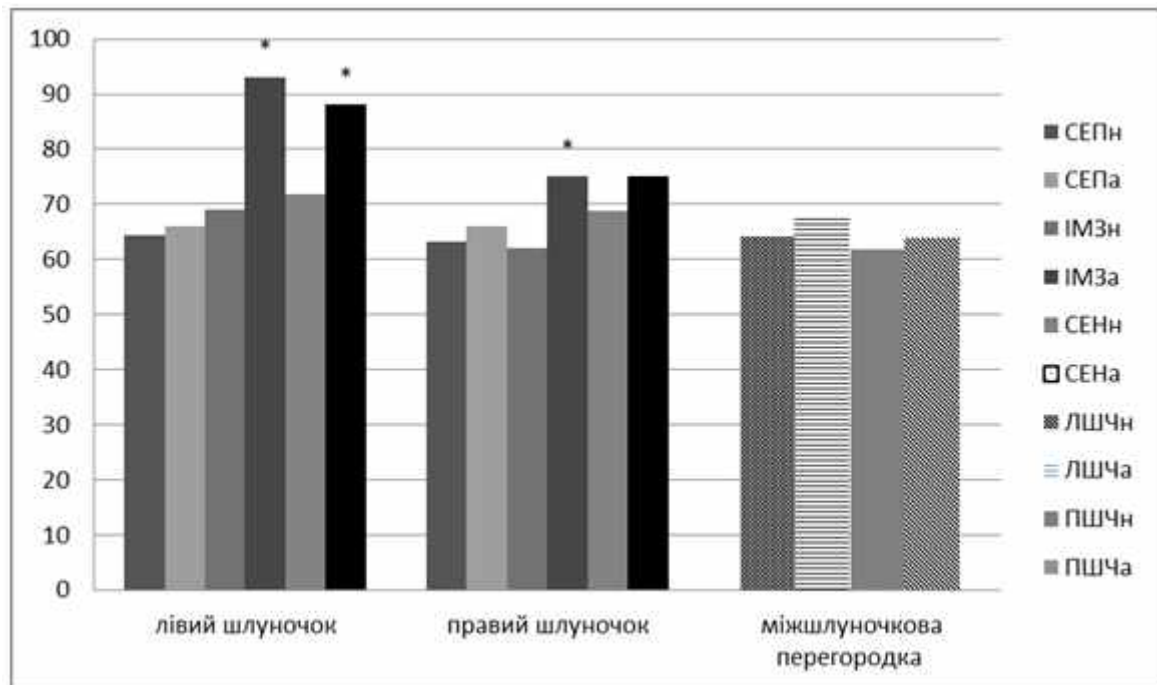


Рис. 6.8. Абсолютна питома площа поверхні міофібрил (%) в саркоплазмі скоротливих кардіоміоцитів різних зон шлуночкового міокарда щурів на 14-у добу постнатального онтогенезу у нормі та при алкогольній кардіоміопатії. Позначки (\*) вказують на достовірні відмінності від норми. СЕП (СЕПн – норма, СЕПа – алкоголь) – субепікардіальна зона; ІМЗ (ІМЗн – норма, ІМЗа – алкоголь) – інтрамуральна зона; СЕН (СЕНн – норма), СЕНа – алкоголь) – субендокардіальна зона; ЛШЧ (ЛШЧн – норма, ЛШЧа – алкоголь) і ПШЧ (ПШЧн – норма, ПШЧа – алкоголь) – лівошлуночкова і правошлуночкова частини міжшлуночкової перегородки.

У тварин експериментальної групи величина досліджуваного параметра на 14-у добу постнатального онтогенезу в усіх зонах міокарда шлуночків суттєво не змінювалася у порівнянні зі значеннями 7-ї доби розвитку. Алкоголізація материнського організму призводила до достовірного збільшення абсолютної питомої площі поверхні міофібрил у кардіоміоцитах

СЕН ЛШ на 22,3%, у клітинах ІМЗ – на 34,7% у ЛШ і на 20,9% у ПШ. Величина питомої площі поверхні міофібрил у СЕП та у СЕН ПШ, а також в обох частинах МШП статистично вагомо не відрізнялася від відповідних нормальних значень.

При нормальному розвитку на 14-у добу постнатального онтогенезу спостерігалось підвищення рівня ступеня орієнтації міофібрил у СЕП та в ІМЗ, в той час як величина параметра у СЕН та у МШП достовірно не відрізнялася від значень 7-ї доби розвитку. Значення параметра були підвищеними на 31,5% ( $p < 0,05$ ) у ЛШ та 37,2% ( $p < 0,05$ ) у ПШ у клітинах, розташованих під ендокардом, а також на 35,2% ( $p < 0,05$ ) у ЛШ та на 44,4% ( $p < 0,05$ ) у ПШ в ІМЗ (рис. 6.9).

Після дії алкоголю на материнський організм протягом 14-ї доби постнатального розвитку потомства спостерігалось статистично значуще зростання ступеня орієнтації міофібрил відносно значень, встановлених на 7-у добу експерименту: у складі СЕП – на 23,0% у ЛШ та на 42,1% у ПШ, в ІМЗ – на 45,7% у ЛШ та на 57,1% у ПШ. Рівень параметра в обох частинах МШП достовірно не відрізнявся від значень ступеня орієнтації міофібрил 7-ї доби розвитку.

У тварин експериментальної групи у порівнянні з інтактними щурами величина параметра достовірно знижувалася: у СЕН – на 23,1% у ЛШ, в ІМЗ – на 35,6% у ЛШ та на 24,2% у ПШ. Однак, значення параметра у СЕП обох шлуночків та у СЕН ПШ суттєво не відрізнялись від відповідних нормальних значень. Ступінь орієнтації міофібрил МШП зменшувалися на 20,0% ( $p < 0,05$ ) у ЛШ та на 21,4% ( $p < 0,05$ ) у ПШ порівняно з показниками нормального розвитку.

На 28-у добу постнатального розвитку величина щільності упакування міофібрил кардіоміоцитів інтактних щурів у порівнянні з 14-ю добою достовірно не змінювалася, проте різниця між значеннями показника у різних досліджуваних зонах міокарда шлуночків була значно вираженою. Рівень щільності упакування в ІМЗ перевищував на 27,3% у ЛШ і на 29,4% у ПШ

відповідні показники СЕП; аналогічне збільшення спостерігалось відносно СЕН – на 30,2% у ЛШ і 32,1% у ПШ (рис. 6.10).

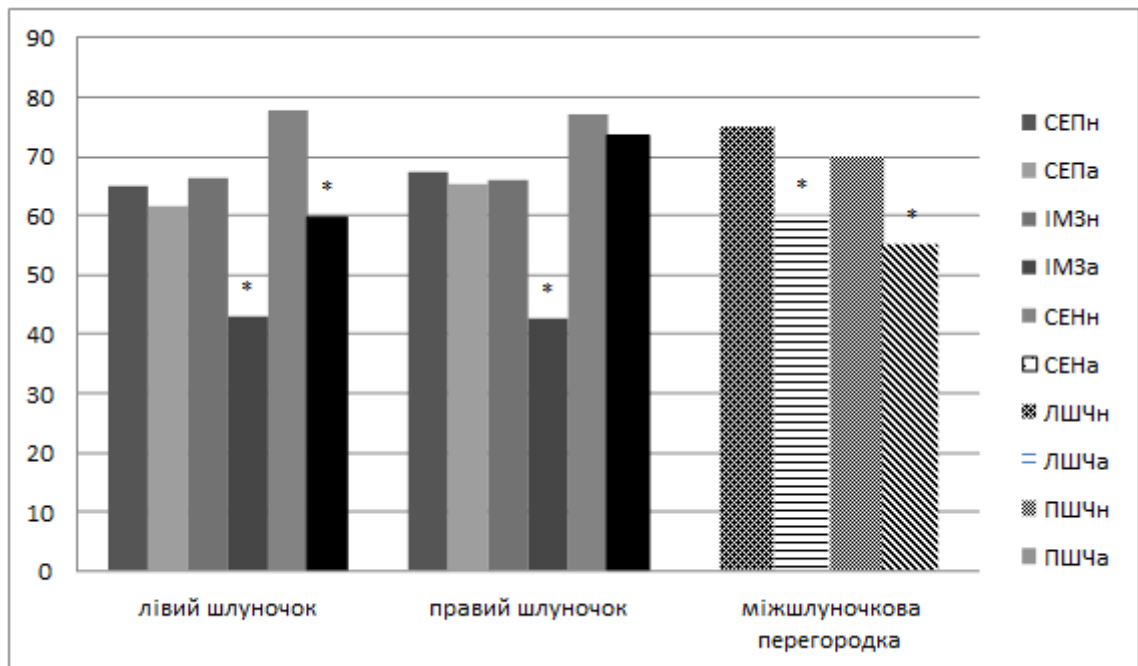


Рис. 6.9. Степень орієнтації міофібрил (%) у саркоплазмі скоротливих кардіоміоцитів різних зон шлуночкового міокарда щурів на 14-у добу постнатального онтогенезу в нормі та після дії алкоголю. Позначки (\*) вказують на достовірні відмінності від норми. СЕП (СЕПн – норма, СЕПа – алкоголь) – субепікардіальна зона; ІМЗ (ІМЗн – норма, ІМЗа – алкоголь) – інтрамуральна зона; СЕН (СЕНн – норма, СЕНа – алкоголь) – субендокардіальна зона; ЛШЧ (ЛШЧн – норма, ЛШЧа – алкоголь) і ПШЧ (ПШЧн – норма, ПШЧа – алкоголь) – лівошлуночкова і правошлуночкова частини міжшлуночкової перегородки.

В експериментальній групі тварин значення щільності упакування міофібрил на 28-у добу постнатального онтогенезу, у порівнянні з 14-ю добою, достовірно не змінювалися в усіх досліджуваних зонах шлуночкового міокарда. Алкоголізація материнського організму призводила до суттєвого зменшення щільності міофібрил відносно нормальних значень: у СЕН – на 20,8% у ЛШ, в ІМЗ – на 31,2% у ЛШ та на 20,2% у ПШ. Однак, рівні параметра

у кардіоміоцитах СЕП обох шлуночків та у СЕН ПШ, а також в обох частинах МШП статистично вагомо не відрізнялись від показників інтактних щурів.

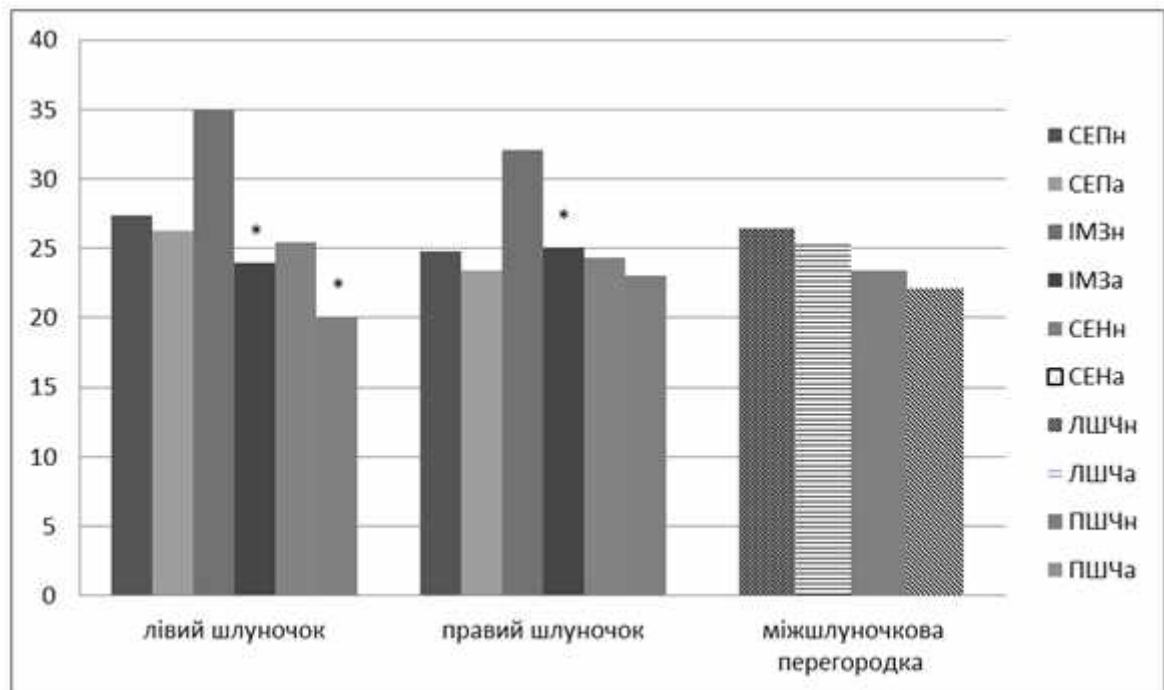


Рис. 6.10. Щільність упакування міофібрил (%) у саркоплазмі скоротливих кардіоміоцитів різних зон шлуночкового міокарда щурів на 28-у добу постнатального онтогенезу в нормі та після дії алкоголю. Позначки (\*) вказують на достовірні відмінності від норми. СЕП (СЕПн – норма, СЕПа – алкоголь) – субепікардіальна зона; ІМЗ (ІМЗн – норма, ІМЗа – алкоголь) – інтрамуральна зона; СЕН (СЕНн – норма, СЕНа – алкоголь) – субендокардіальна зона; ЛШЧ (ЛШЧн – норма, ЛШЧа – алкоголь) і ПШЧ (ПШЧн – норма, ПШЧа – алкоголь) – лівошлуночкова і правошлуночкова частини міжшлуночкової перегородки.

На 28-у добу постнатального онтогенезу значення абсолютної питомої площі міофібрил у різних зонах шлуночкового міокарда за умов нормального розвитку суттєво не змінювалися відносно значень, встановлених на 14-у добу після народження. Аналогічним чином не відбувалося істотних змін у групі потомства від щурів, які піддавалися алкоголізації (рис. 6.11).

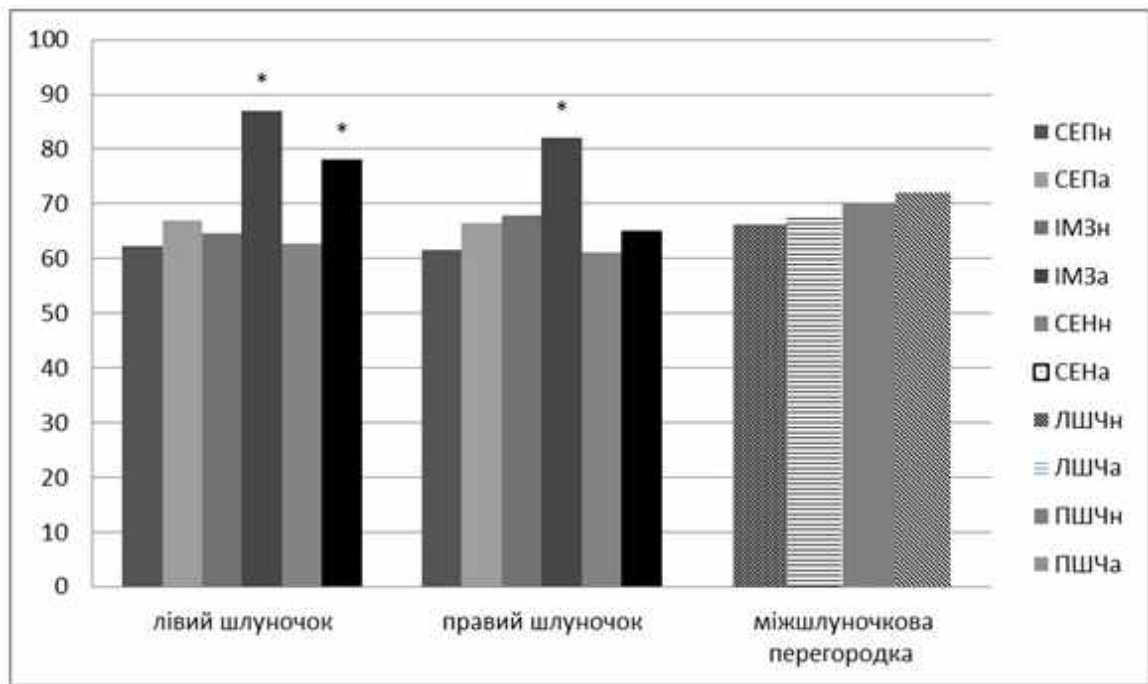


Рис. 6.11. Абсолютна питома площа поверхні міофібрил (%) у саркоплазмі скоротливих кардіоміоцитів різних зон шлуночкового міокарда щурів на 28-у добу постнатального онтогенезу в нормі та при дії алкоголю. Позначки (\*) вказують на достовірні відмінності від норми. СЕП (СЕПн – норма, СЕПа – алкоголь) – субепікардіальна зона; ІМЗ (ІМЗн – норма, ІМЗа – алкоголь) – інтрамуральна зона; СЕН (СЕНн – норма), СЕНа – алкоголь) – субендокардіальна зона; ЛШЧ (ЛШЧн – норма, ЛШЧа – алкоголь) і ПШЧ (ПШЧн – норма, ПШЧа – алкоголь) – лівошлуночкова і правошлуночкова частини міжшлуночкової перегородки.

Було встановлено, що на 28-у добу після народження після дії алкоголю значення показника достовірно переважали нормальний рівень: у міокарді СЕН ЛШ – на 24,4%, в ІМЗ – на 34,8% у ЛШ та на 20,7% у ПШ. Значення параметра у міокарді СЕП та у СЕН ПШ, а також в обох частинах МШП статистично вагомо не відрізнялися від нормального рівня.

При нормальному розвитку щурів на 28-у добу після народження всі показники ступеня орієнтації міофібрил, у порівнянні з 14-ю добою, достовірно не відрізнялись в ІМЗ, у СЕН та у МШП. Однак, значення показника у СЕП перевищували рівень 14-ї доби розвитку на 25,7% ( $p < 0,05$ )

у ЛШ та на 23,9% ( $p < 0,05$ ) у ПШ (рис. 6.12).

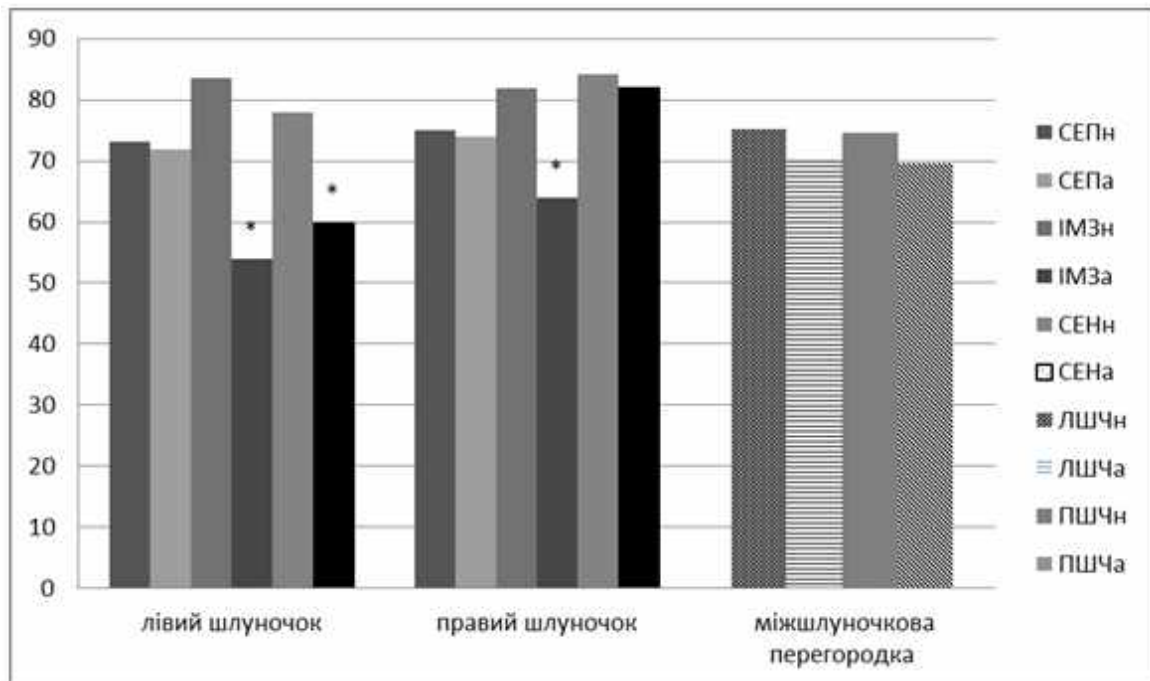


Рис. 6.12. Ступінь орієнтації міофібрил (%) у саркоплазмі скоротливих кардіоміоцитів різних зон шлуночкового міокарда щурів на 28-у добу постнатального онтогенезу в нормі та після дії алкоголю. Позначки (\*) вказують на достовірні відмінності від норми. СЕП (СЕПн – норма, СЕПа – алкоголь) – субепікардіальна зона; ІМЗ (ІМЗн – норма, ІМЗа – алкоголь) – інтрамуральна зона; СЕН (СЕНн – норма, СЕНа – алкоголь) – субендокардіальна зона; ЛШЧ (ЛШЧн – норма, ЛШЧа – алкоголь) і ПШЧ (ПШЧн – норма, ПШЧа – алкоголь) – лівошлуночкова і правошлуночкова частини міжшлуночкової перегородки.

В експериментальній групі тварин значення ступеня орієнтації міофібрил у період від 14-ї до 28-ї доби постнатального розвитку достовірно зростали в ІМЗ ПШ – на 50,2%, у ПШЧ міжшлуночкової перегородки – на 26,3%. Значення параметра в інших досліджуваних зонах міокарда статистично вагомо не змінювалися порівняно з параметрами 14-ї доби після народження.

Протягом 28-ї доби постнатального онтогенезу у щурів

експериментальної групи у порівнянні з нормою спостерігалось зменшення упорядкування міофібрил у кардіоміоцитах СЕН ЛШ на 23,0%, в ІМЗ – на 35,3% у ЛШ та на 21,7% у ПШ. Значення параметра у СЕП обох шлуночків, у СЕН ПШ та в обох частинах МШП статистично вагомо не відрізнялись від нормальних значень.

Значення щільності упакування шлуночкового міокарда зрілих щурів за умов нормального розвитку достовірно не відрізнялися від величин параметра, встановлених на 28-у добу після народження. Показники в кардіоміоцитах ІМЗ, як і на 28-у добу, були значно вищими за параметри в інших досліджуваних зонах шлуночкового міокарда (рис. 6.13).

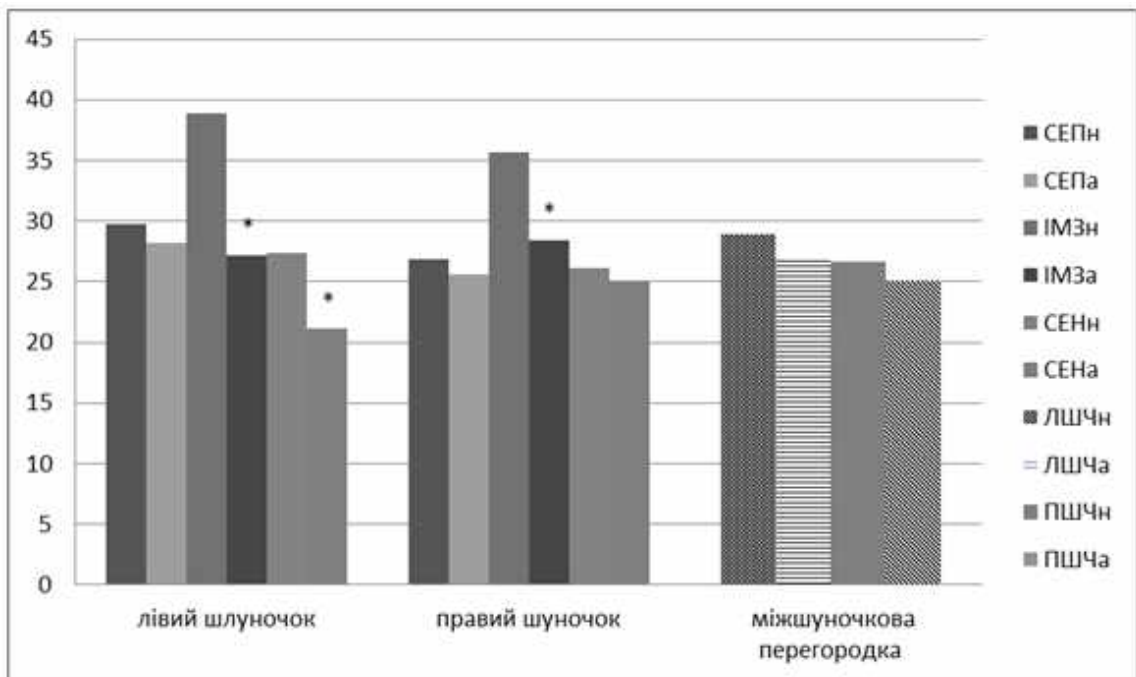


Рис. 6.13. Щільність упакування міофібрил (%) у саркоплазмі скоротливих кардіоміоцитів різних зон шлуночкового міокарда зрілих щурів в нормі та після дії алкоголю. Позначки (\*) вказують на достовірні відмінності від норми. СЕП (СЕПн – норма, СЕПал – алкоголь) – субепікардіальна зона; ІМЗ (ІМЗн – норма, ІМЗал – алкоголь) – інтрамуральна зона; СЕН (СЕНн – норма, СЕНал – алкоголь) – субендокардіальна зона; ЛШЧ (ЛШЧн – норма, ЛШЧал – алкоголь) і ПШЧ (ПШЧн – норма, ПШЧал – алкоголь) – лівошлуночкова і правошлуночкова частини міжшлуночкової перегородки.

Щільність упакування міофібрил в ІМЗ була вищою на 24,1% у ЛШ і на 28,9% у ПШ у порівнянні з показниками у СЕП та на 29,5% у ЛШ та 32,9% у ПШ порівняно з показниками у СЕН. Показники МШП у серці зрілих тварин не мали суттєвої різниці між собою.

У шлуночковому міокарді зрілих щурів експериментальної групи значення щільності упакування міофібрил у кардіоміоцитах СЕП обох шлуночків та у СЕН ПШ, а також в обох частинах МШП статистично вагомо не змінювалися у порівнянні з нормою. Проте, у серці тварин даної групи спостерігалось статистично вагоме зменшення вмісту міофібрил у СЕН ЛШ – на 22,9%, в ІМЗ обох шлуночків – на 30,0% у ЛШ та на 21,2% у ПШ.

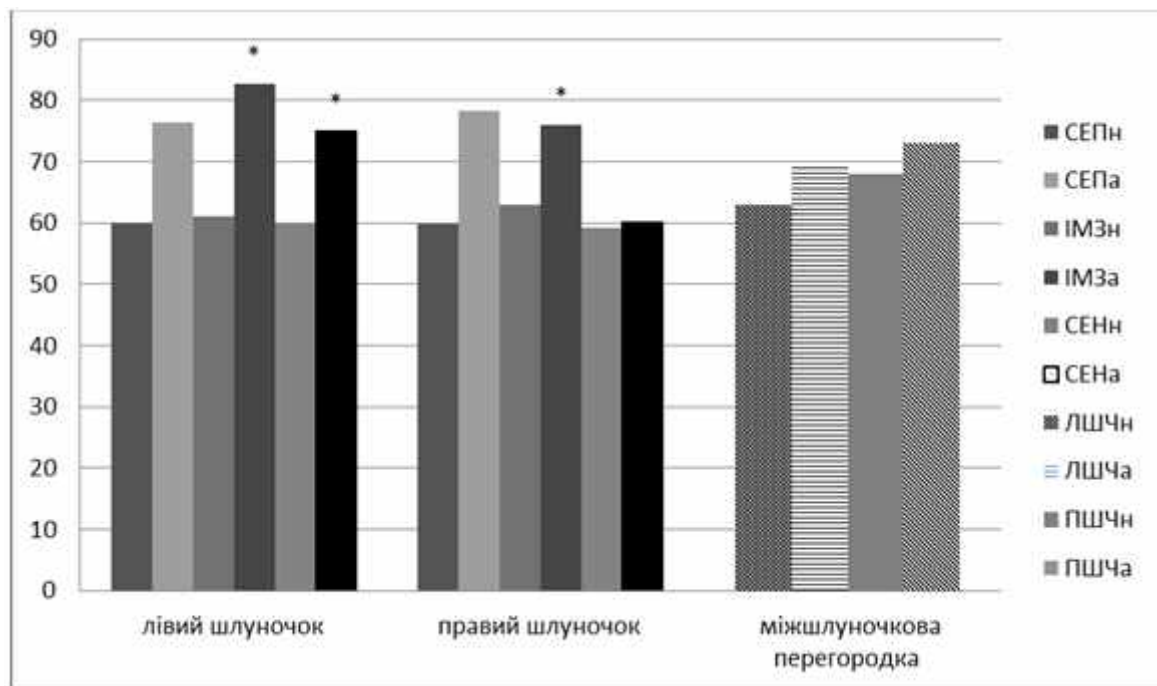


Рис. 6.14. Абсолютна питома площа поверхні міофібрил (%) у саркоплазмі скоротливих кардіоміоцитів різних зон шлуночкового міокарда зрілого щура в нормі та при дії алкоголю. Позначки (\*) вказують на достовірні відмінності від норми. СЕП (СЕПн – норма, СЕПа – алкоголь) – субепікардіальна зона; ІМЗ (ІМЗн – норма, ІМЗа – алкоголь) – інтрамуральна зона; СЕН (СЕНн – норма, СЕНа – алкоголь) – субендокардіальна зона; ЛШЧ (ЛШЧн – норма, ЛШЧа – алкоголь) і ПШЧ (ПШЧн – норма, ПШЧа – алкоголь) – лівошлуночкова і правошлуночкова частини міжшлуночкової перегородки.

Було встановлено, що значення абсолютної питомої площі міофібрил у різних досліджуваних зонах шлуночкового міокарда зрілих щурів достовірно не змінювалися у порівнянні з величиною даного параметра на 28-у добу після народження. Це спостерігалось не лише за умов нормального розвитку, а й після хронічної алкогольної інтоксикації материнського організму (рис. 6.14).

Проте, після пренатальної дії алкоголю значення даного параметра у серці зрілих щурів достовірно перевищували нормальний рівень: у СЕН ЛШ – на 25,0%, в ІМЗ – на 35,5% у ЛШ та на 20,7% у ПШ.

Значення ступеня орієнтації міофібрил у різних досліджуваних зонах міокарда шлуночків зрілих щурів при нормальному розвитку достовірно не відрізнялись від величин показника 28-ї доби розвитку (рис. 6.15).

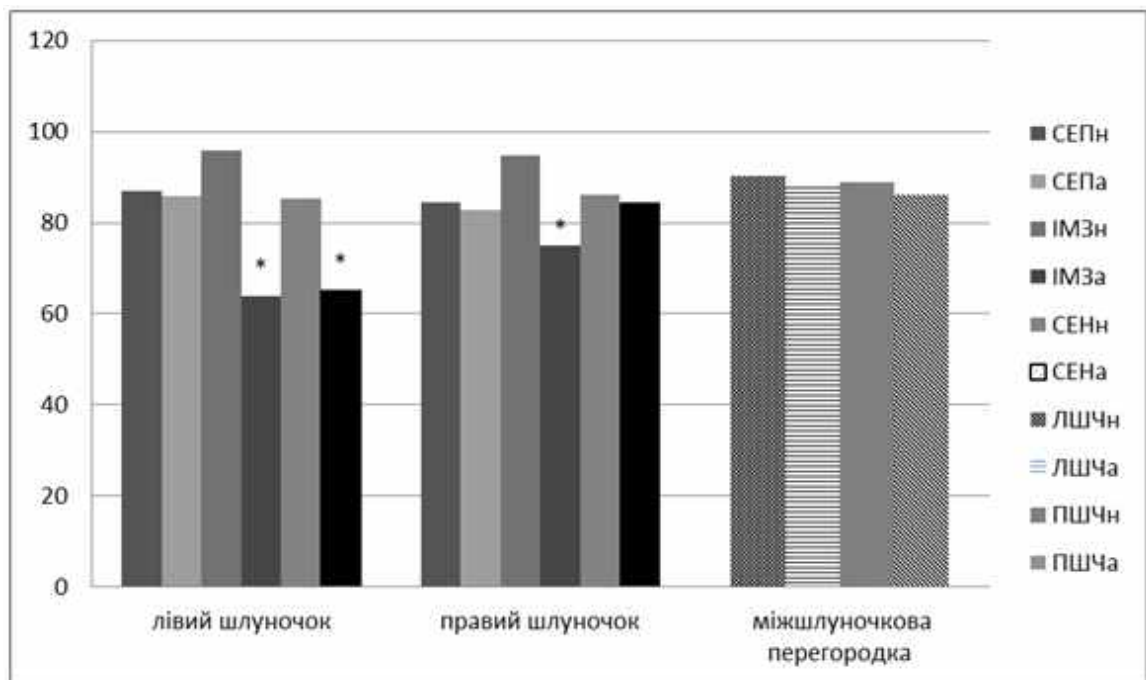


Рис. 6.15. Ступінь орієнтації міофібрил (%) у саркоплазмі скоротливих кардіоміоцитів різних зон шлуночкового міокарда зрілих щурів в нормі та після дії алкоголю. Позначки (\*) вказують на достовірні відмінності від норми. СЕП (СЕПн – норма, СЕПа – алкоголь) – субепікардіальна зона; ІМЗ (ІМЗн – норма, ІМЗа – алкоголь) – інтрамуральна зона; СЕН (СЕНн – норма, СЕНа – алкоголь) – субендокардіальна зона; ЛШЧ (ЛШЧн – норма, ЛШЧа – алкоголь) і ПШЧ (ПШЧн – норма, ПШЧа – алкоголь) – лівошлуночкова і правошлуночкова частини міжшлуночкової перегородки.

Рівень показника в усіх зонах міокарда зрілих тварин контрольної групи не мав суттєвої різниці між собою, за виключенням параметра у міокарді МШП. Зокрема, значення показника у ЛШЧ зрілого міокарда у порівнянні з 28-ю добою нормального розвитку збільшувалося на 25,7% ( $p < 0,05$ ), у ПШЧ – на 23,7% ( $p < 0,05$ ).

В експериментальній групі зрілих щурів значення ступеня орієнтації міофібрил суттєво поступалися відповідним показникам нормального розвитку: у СЕН ЛШ – на 23,7%, в ІМЗ – на 33,1% у ЛШ та на 21,7% у ПШ. Зміни параметра у СЕП обох шлуночків, у СЕН ПШ та у міокарді обох частин МШП при порівнянні з нормою не сягали рівня статистичної значущості.

## АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Отримані в нашому дослідженні дані про характер дезорганізації міофібрил після внутрішньоутробного впливу алкоголю узгоджуються з сучасними уявленнями про токсичну дію даного чинника на структуру та функцію кардіоміоцитів [14, 18], а ультраструктурний аналіз змін суттєво уточнює характер патологічних перебудов скоротливого апарату міокарда під час його формування на різних етапах онтогенезу [7, 16].

Дослідження динаміки показників щільності упакування, абсолютної питомої площі поверхні міофібрил у шлуночковому міокарді інтактних щурів виявило наявність двох етапів інтенсивного накопичення міофібрил. Перший етап характеризувався наростанням кількості міофібрил за рахунок їх формування і подовження. Це було характерним для початкових стадій формоутворення серця на тлі компактизації стінки шлуночків та утворення міжшлуночкової перегородки. Другий етап, який починався перед народженням і тривав протягом раннього постнатального онтогенезу, був обумовлений наростанням щільності упакування міофібрил і абсолютної питомої площі поверхні міофібрил за рахунок потовщення вже наявних акто-міозинових комплексів, а не лише завдяки синтезу нових міофібрилярних структур.

Від 14-ї до 16-ї доби нормального ембріогенезу зміни в динаміці показників щільності упакування, абсолютної питомої площі, ступеня орієнтації міофібрил були помірними. Це було пов'язано з тим, що на даний період не виявлялася значно виражена упорядкованість міофіламентів, була майже відсутня їх компактизація, розташування новоутворених примітивних міофібрил – переважно на периферії.

Результати ультраструктурного дослідження кардіоміоцитів показали, що за умов нормального розвитку на початкових етапах міофібрилогенезу морфометричні показники шлуночкового міокарда не мали суттєвих статистично значущих відмінностей між субепікардіальною, інтрамуральною

і субендокардіальною зонами стінки шлуночків, а також між лівою та правою частинами МШП. Однак, починаючи з 16-ї доби спостерігалася виразна динаміка показників в різних досліджуваних зонах шлуночків. Зокрема, інтенсивне зростання таких параметрів, як щільність упакування міофібрил, ступінь їх орієнтації, абсолютна питома площа поверхні на ранніх етапах кардіогенезу спостерігалось в СЕН обох шлуночків. Інтенсивне підвищення значень у цих зонах тривало до 20-ї доби пренатального онтогенезу. На наш погляд, це пов'язано з певними трофічними обмеженнями під час формування мікроциркуляторного русла в ІМЗ і СЕП у порівнянні з більш враженістю в СЕН шлуночкового міокарда.

Протягом 15-16-ї доби нормального розвитку інтенсивне збільшення об'єму міофібрилярних структур продовжувалося в СЕП, тоді як морфометричні показники в інших зонах шлуночкового міокарда залишалися майже сталими та практично не змінювалися. Зокрема, на 15-у добу ембріонального розвитку показники щільності упакування, абсолютної питомої площі поверхні і ступеня орієнтації міофібрил у СЕН та ІМЗ статистично достовірно не відрізнялися від значень, встановлених на 14-у добу. Ця особливість відповідає класичним уявленням про те, що на ранніх етапах онтогенезу щурів провідну роль у забезпеченні скоротливої функції серця відіграють субендокардіальні кардіоміоцити, на відміну від клітин компактних структур ІМЗ і СЕП, які зосереджені переважно на процесах активної проліферації, а не лише міофібрилогенезу [1].

Дані параметри міофібрил до 16-ї доби пренатального онтогенезу інтактних тварин, тобто до закриття міжшлуночкового отвору та повного відокремлення правого та лівого шлуночків, у правому шлуночку дещо перевищували показники лівого шлуночка, що пов'язано з особливостями центральної гемодинаміки на даному етапі ембріонального розвитку. Зазначена динаміка зростання щільності упакування, абсолютної питомої площі поверхні та ступеня орієнтації міофібрил забезпечувалася за рахунок активного новоутворення, потовщення та упорядкування міофібрилярних

структур у даний період кардіогенезу.

У шлуночковому міокарді за умов нормального розвитку динаміка морфометричних показників МШП була майже однакова в порівнянні з показниками ступеня орієнтації, абсолютної питомої площі поверхні міофібрил, проте, значення щільності упакування було дещо вище за ці показники. Значне підвищення показників міжшлуночкової перегородки відбувалося на тлі закриття міжшлуночкового отвору і спостерігалось після 16-ї доби пренатального онтогенезу.

Від 16-ї до 18-ї доби нормального ембріонального розвитку у становленні міофібрилярного апарату зберігалися тенденції до збільшення показників, які спостерігалися на більш ранніх стадіях. Розвиток скоротливого апарату характеризувався різким посиленням орієнтованості та зменшенням кількості хаотично розташованих міофібрил, що спостерігалось до 20-ї доби розвитку та продовжувалося надалі. Зростання абсолютної питомої площі поверхні міофібрил відбувалося повільнішими темпами, ніж ступеня орієнтації, та було більш виражено в пізньому пренатальному періоді. Це може свідчити про те, що на початкових етапах міофібрилогенезу, в кардіоміоцитах відбувалося збільшення чітко орієнтованих структур. У цей період спостерігалось помітне зниження темпів збільшення ступеня орієнтації міофібрил. Навпроти, інші морфометричні параметри значно прискорювали динаміку зростання і досягали найвищих темпів перед народженням. Отже, у пізньому пренатальному онтогенезі щурів формування скоротливого апарату кардіоміоцитів виявлялося не стільки у зростанні орієнтації міофібрил, скільки в активному накопиченні міофібрилярної маси та їх рівномірному перерозподілу по всій довжині кардіоміоцита. Такі перебудови були найвиразнішими у кардіоміоцитах СЕП і ІМЗ, завдяки чому усі досліджувані морфометричні показники міофібрил у даних зонах на 20-у добу пренатального онтогенезу суттєво переважали над величинами, встановленими в кардіоміоцитах СЕН вільної стінки обох шлуночків.

В експериментальній групі тварин при дослідженні таких параметрів, як

щільність упакування та абсолютна питома площа поверхні міофібрил у шлуночковому міокарді, було показано, що, як і при нормальному розвитку, є два етапи інтенсивного накопичення міофібрил, однак темпи наростання цих параметрів значно відрізнялися. На початковому етапі відбувалося наростання кількості міофібрилярних структур та їх помірної зорієнтованості у саркоплазмі кардіоміоцитів. Даний період був характерний, як й у нормі, для 14-16 днів пренатального онтогенезу. Другий період був обумовлений наростанням щільності упакування міофібрил і абсолютної питомої площі поверхні міофібрил за рахунок потовщення та упорядкування вже утворених структур. Цей етап був характерний для більш пізніх пренатальних термінів. Однак, усі процеси, які відбувалися при пошкодуючій дії алкоголю, значно відрізнялися від норми. Зокрема, міофібрили були менш компактизовані та угруповані, тому значення показників на цих етапах були значно зменшеними у порівнянні з нормою.

Загальна послідовність подій міофібрилогенезу при дії етанолу майже не відрізнялась від норми. Як і в групі інтактних тварин, на ранніх етапах ембріонального розвитку зміни в динаміці показників були незначні. При цьому суттєвих відмінностей між зонами шлуночкового міокарда також не було. Дане явище було пов'язане з хаотичністю, невпорядкованістю, нерівномірністю розташування міофібрил у даний період розвитку. Починаючи з 14-ї доби ембріонального онтогенезу інтенсивна динаміка таких морфометричних показників, як щільність упакування міофібрил, ступінь орієнтації, абсолютна питома площа поверхні, як і при нормальному розвитку, був характерною для СЕН стінки обох шлуночків. Дане явище пов'язане з тим, що в інтрамуральній та субепікардіальній зонах шлуночкового міокарда система мікроциркуляторного русла не була значно розвинутою у даний період, що могло істотною мірою обмежувати забезпечення кардіоміоцитів значною кількістю кисню.

Підвищення значень морфометричних показників у кардіоміоцитах СЕН відбувалося до 20-ї доби пренатального онтогенезу, як і у нормі, однак, усі

значення були значно зменшені і не досягали навіть 25%. Це пов'язано з тим, що дія алкоголю значно гальмувала темпи міофібрилогенезу.

Особливістю, яка була характерна для нормального і для «аномального» розвитку ембріонів щурів було те, що на початкових етапах параметри правого шлуночка значно перевищували значення лівого. Це явище спостерігалось до 16-ї доби пренатального онтогенезу, однак у подальшому, тобто після закриття міжшлуночкової перегородки, лівий шлуночок у своїх значеннях значно превалював над правим, що було пов'язано з гемодинамічними змінами в серці експериментальних тварин.

Після пренатальної дії алкоголю для 15-ї доби розвитку було характерним зростання параметрів у СЕН при відносно стриманому збільшенні показників в інших зонах шлуночкового міокарда. Однак, збільшення параметрів було не таким інтенсивним, як це спостерігалось при нормальному розвитку. Збільшення морфометричних показників саме в субендокардіальній зоні свідчить про її більш інтенсивний розвиток саме на ранніх етапах пренатального онтогенезу, коли клітинна маса ІМЗ і СЕП не займала значного об'єму у міокарді шлуночків.

У тварин експериментальної групи на 16-у добу наростання морфометричних параметрів спостерігалось у СЕН, що було характерним і для норми. Однак, як і у попередню добу, темпи наростання значень були значно меншими, ніж при нормальному розвитку. Морфометричні показники МШП, як і у інтактних щурів, відповідали параметрам СЕП і ІМЗ. Значне підвищення показників відбувалося після закриття міжшлуночкового отвору на 16-у добу ембріогенезу. При цьому значення лівої частини МШП значно перевищували значення морфометричних показників правої частини.

Протягом 18-ї та 20-ї діб ембріонального розвитку після алкоголізації материнського організму спостерігалися зміни в тенденції наростання параметрів у СЕН міокарда обох шлуночків, що відбувалося на тлі значного зростання міокардіальної маси цих компактних зон у порівнянні з раннім періодом ембріогенезу. Після алкогольної інтоксикації відбувалося

збільшення ступеня орієнтації міофібрил. Це пов'язано з тим, що у даний період провідними подіями міофібрилогенезу було не упакування та рівномірне розташування міофібрил по всій саркоплазмі кардіоміоцита, а зменшення кількості неорганізованих примітивних структур. Активні зміни ступеня орієнтації спостерігалися до 20-ї доби пренатального розвитку. Надалі темпи зростання параметра уповільнювалися. Починаючи з 20-ї доби спостерігалися суттєві зміни в параметрах різних зон шлуночкового міокарда. Як і при нормальному розвитку, в цей період морфометричні показники міофібрил у СЕП і ІМЗ шлуночкового міокарда набирали темпи. І вже при народженні параметри в цих зонах випереджали відповідні показники кардіоміоцитів СЕН обох шлуночків, що підтверджувало класичні уявлення про активну компактизацію міокарда СЕП та ІМЗ у даний період.

Звертає на себе увагу той факт, що динаміка пригнічення саркомерогенезу та загального зниження вмісту міофібрил після дії алкоголю щільно пов'язана з ушкодженням архітектоніки скоротливого апарату кардіоміоцитів та з даними про деструкцію мітохондрій, як це було доведено результатами досліджень на моделях гіпоксичних станів та за умов інших токсичних впливів [17, 18].

Протягом раннього постнатального періоду в групі інтактних щурів досліджувані параметри розвитку скоротливого апарату в правому шлуночку помітно випереджали відповідні показники кардіоміоцитів лівого шлуночка. На наш погляд, це обумовлювалося докорінними перетвореннями центральної гемодинаміки щурів при народженні і відображало процеси активного залучення міокарда правого шлуночка до нових умов легеневого кровообігу. У новонароджених щурів продовжувалося зростання таких параметрів, як щільність упакування та абсолютна питома площа поверхні міофібрил при відносній стабілізації значень ступеня їх орієнтації. Як і в пізньому пренатальному періоді, це було пов'язано з інтенсивним накопиченням та заповненням значного об'єму кардіоміоцитів міофібрилами, що передувало процесам їх просторового впорядкування. Значення показників в ІМЗ і СЕП

протягом раннього пренатального розвитку зростали значно більш прискореними темпами у порівнянні з динамікою у пренатальному періоді. Параметри кардіоміоцитів в СЕН, на відміну від ІМЗ і СЕП, майже не змінювалися протягом цього періоду. Це пов'язано з тим, що основні події міофібрилогенезу в субендокардіально розташованих кардіоміоцитах більш активно здійснювалися протягом пізнього пренатального онтогенезу і до народження наближались до дефінітивного рівня більшою мірою у порівнянні з іншими зонами міокарда шлуночків. Рання постнатальна динаміка параметрів скоротливого апарату кардіоміоцитів ІМЗ і СЕП була дуже активною та віддзеркалювала ту обставину, що протягом перших тижнів після народження динаміка розвитку міофібрил у серцевих міоцитах цих зон максимально прискорювалась для підготовки до визначальної позитури у забезпеченні скоротливої функції серця.

Значення показників щільності упакування, абсолютної питомої площі поверхні міофібрил і ступеня їх орієнтації на 28-у добу після народження інтактних щурів істотно не відрізнялася від параметрів зрілого серця. На тлі сталих скоротливих характеристик кардіоміоцитів у складі СЕН, після поступового уповільнення динаміки досліджуваних параметрів ІМЗ, СЕП і обох частин МШП протягом першого місяця постнатального онтогенезу в міокарді інтактних щурів відбувалася стабілізація ультраструктури скоротливого апарату кардіоміоцитів на рівні, наближеному до дефінітивного стану.

У новонароджених щурів, які розвивалися за умов хронічної алкоголізації материнського організму, спостерігалось зростання таких параметрів, як щільність упакування та абсолютна питома площа поверхні міофібрил при відносно сталому збільшенні значень ступеня орієнтації, що вказує на інтенсивну компактизацію міофібрил на цьому етапі розвитку. Однак, після народження потомства значення параметрів у правому шлуночку збільшувалися більшими темпами, ніж у лівому, і вже на 14-у добу

постнатального розвитку вони досягали майже однакового з ним рівня, що віддзеркалює кардинальні зміни центральної гемодинаміки органу при народженні.

В експериментальній групі у перші тижні постнатального онтогенезу значення показників в ІМЗ і СЕП вільних стінок обох шлуночків значно зростали у порівнянні з величинами відповідних параметрів у пренатальному періоді. Це було пов'язано з тим, що починаючи від народження головну роль у забезпеченні скоротливої функції шлуночків брали на себе міофібрили саме цих зон міокарда. Параметри скоротливого апарату в СЕН майже не змінювалися протягом постнатального періоду, що свідчить про майже завершений характер накопичення міофібрил серцевими міоцитами цієї зони до моменту народження. Подібна ситуація була характерною і для нормального розвитку міофібрилярного апарату, проте після пренатальної дії етанолу темпи ультраструктурних перетворень у саркоплазмі були значно зниженими.

Протягом першого місяця після народження щурів експериментальної групи спостерігалось поступове уповільнення змін морфометричних показників. Значення параметрів у СЕП і ІМЗ превалювали над рівнями відповідних показників у міокарді СЕН обох шлуночків. У зрілого потомства щурів, що зазнали впливу хронічної алкогольної інтоксикації, значення параметрів у СЕП та ІМЗ обох шлуночків перевищували аналогічні значення кардіоміоцитів субендокардіальної локалізації. Показники лівого та правого шлуночків не відрізнялися значною мірою між собою, що за співвідношенням значень відповідало нормі, проте зано поступалися показникам групи інтактних тварин.

За результатами нашого дослідження, після народження та впродовж постнатального онтогенезу у потомства щурів, які піддавалися хронічній алкоголізації, виявляється суттєва гетероморфність кардіоміоцитів за ступенем ушкоджень: клітини з критичними проявами деструкції в компактному міокарді ІМЗ і СЕП обох шлуночків утворюють групи в

оточенні морфологічно незмінених кардіоміоцитів, в той час як необоротно пошкоджені клітини із субендокардіальною локалізацією розташовуються поодинці. На особливу увагу звертає той факт, що динаміка пригнічення саркомерогенезу та загального ушкодження міофібрилярного апарату щільно пов'язана з деструкцією мітохондрій, як це було доведено результатами досліджень на моделях гіпоксичних станів та за умов інших токсичних впливів [7, 10].

За нашими даними, після пренатальної дії алкоголю в кардіоміоцитах шлуночків у потомства після народження відбувається поступове накопичення мітохондрій з ознаками обмеженої функціональної активності. Органели різної величини і конфігурації з матриксом помірної або низької електронної щільності з поодинокими слабо розвинутими кристами концентруються переважно в парануклеарних ділянках і розподіляються по тих просторах, які зазнають дисоціації міофібрил. Отримані в нашій роботі результати підтверджують та деталізують загальну модель саркомерогенезу [17, 23], зокрема з точки зору провідних ультраструктурних перебудов органел, які найбільшою мірою чутливі до токсичної дії алкоголю під час пренатального розвитку щурів і виявляються в постнатальному періоді розвитку.

## ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі подано теоретичне узагальнення та нове вирішення науково-практичного завдання щодо визначення характеру і ступеня ушкоджень скоротливого апарату кардіоміоцитів у потомства щурів за умов хронічної алкогольної інтоксикації материнського організму.

1. Хронічна алкогольна інтоксикація під час пренатального кардіогенезу ушкоджує скоротливий апарат кардіоміоцитів шлуночків за рахунок дезорганізації структури саркомерів, фрагментації та дезорієнтації міофібрил, значного пригнічення саркомерогенезу, зниження вмісту міофібрил, що асоційовано з деструкцією мітохондрій. Виразність змін у даних структурах залежить від зони та терміну розвитку ембріона. Найбільш істотні зміни обумовлені прямою токсичною дією етанолу і реалізуються у термін від 14-ї до 18-ї доби пренатального онтогенезу.

2. Після дії етанолу на 14-у добу ембріогенезу у порівнянні з нормальним розвитком величина щільності упакування міофібрил у СЕН зменшувалася на 42,9% ( $p < 0,05$ ) у ЛШ та на 41,7% ( $p < 0,05$ ) у ПШ, в ІМЗ – на 21,1% ( $p < 0,05$ ) у ЛШ та на 21,8% ( $p < 0,05$ ) у ПШ, у СЕП – на 23,3% ( $p < 0,05$ ) у ЛШ та на 23,2% ( $p < 0,05$ ) у ПШ. Пригнічення саркомерогенезу супроводжується статистично значущим зниженням ступеня орієнтації міофібрил. У тварин експериментальної групи на 18-у добу пренатального розвитку значення ступеня орієнтації міофібрил достовірно поступалися нормальному рівню у всіх досліджуваних зонах міокарда: у СЕН – на 40,7% у ЛШ та на 40,0% у ПШ, в ІМЗ – на 30,3% у ЛШ та на 21,0% у ПШ, у СЕП – на 32,5% у ЛШ та на 20,7% у ПШ, у МШП – на 30,5% у ЛШЧ та на 24,5% у ПШЧ перегородки на рівні значущості нижче 0,05.

3. Хронічна алкоголізація щурів-матерів обумовлює порушення скоротливого апарату кардіоміоцитів шлуночків серця потомства через стійкі ушкодження саркомерогенезу після народження, які включають дезорганізацію структури саркомерів, фрагментацію та дезорієнтацію

міофібрил поряд із пошкодженням структури мітохондрій і саркоплазматичного ретикулула. Впродовж постнатального онтогенезу у потомства щурів, які зазнали хронічної алкогольної інтоксикації, виявляється суттєва гетероморфність кардіоміоцитів за ступенем ушкоджень: клітини з критичними проявами деструкції в компактному міокарді ІМЗ і СЕП обох шлуночків утворюють групи в оточенні морфологічно незмінених кардіоміоцитів, в той час як необоротно пошкоджені клітини із субендокардіальною локалізацією розташовуються поодиночі.

4. У новонароджених щурів експериментальної групи щільність упакування міофібрил у кардіоміоцитах інтрамуральної зони міокарда суттєво поступається відповідним показникам інтактних щурів на 35,5% ( $p < 0,05$ ) у ЛШ та на 36,0% ( $p < 0,05$ ) у ПШ, що супроводжується істотним зростанням абсолютної питомої площі поверхні міофібрил та порушенням їх просторової орієнтації. Через 28 діб після народження потомства від щурів-самиць, які зазнали дії хронічної алкогольної інтоксикації, спостерігається суттєва редукція вмісту міофібрил у субендокардіально локалізованих кардіоміоцитах ЛШ на 20,8% ( $p < 0,05$ ), а також в інтрамуральних зонах обох шлуночків – на 31,2% у ЛШ ( $p < 0,05$ ) та на 20,2% у ПШ ( $p < 0,05$ ). Порушення внутрішньоклітинної архітекtonіки частково компенсовані у СЕП вільних стінок обох шлуночків і в міокарді обох частин МШП. Міокард зрілого потомства щурів після пренатальної дії алкоголю зберігає необоротні ушкодження скоротливого апарату у вигляді значно редукованої щільності упакування міофібрил, істотно збільшеної абсолютної питомої площі поверхні міофібрил, асоційованих з порушенням їх орієнтації у кардіоміоцитах СЕН ЛШ та ІМЗ обох шлуночків.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Автандилов Г. Г. Медицинская морфометрия. Руководство / Г. Г. Автандилов – М. : Медицина, 1990. – 384 с.
2. Власов А. И. Электронная микроскопия : учеб. пособие / А. И. Власов, К. А. Елсуков, И. А. Косолапов. – М. : Изд-во МГТУ им. Н. Э. Баумана, 2011. – 168 с.
3. Вуколов Э. А. Основы статистического анализа. Практикум по статистическим методам и исследованию операций с использованием пакетов STATISTIKA и EXCEL : учебное пособие / Э. А. Вуколов. – 2-е изд., испр. и доп. – Москва : Форум, 2014. – 463 с.
4. Зевайль А. Трёхмерная электронная микроскопия в реальном времени / А. Зевайль, Дж. Томас ; пер. с англ. А. В. Сухова. – Долгопрудный : "Интеллект", 2013. — 326 с.
5. Иванова А. Й. Міжнародна гістологічна та ембріологічна номенклатура / А. Й. Иванова, Ю. Б. Чайковський, О. Д. Луцик. – Львів : Львівський медичний інститут, 1993. – 176 с.
6. Ивашкин В. Т. Алкоголь и сердце / В. Т. Ивашкин, О. М. Драпкина, Я. И. Ашихмин // Русские Медицинские Вести. – 2008. – Т. 8, № 2. – С. 69–76.
7. Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте / Западнюк И. П. [и др.]. – [3-е изд.]. – К. : Вища школа, 1983. – 383 с.
8. Лакин Г.Ф. Биометрия / Г. Ф. Лакин. – [4-е изд.]. – М : Высшая школа, 1990. – 352 с.
9. Моисеев В. С. Алкоголь и болезни сердца / В. С. Моисеев, А. А. Шелепин. – М. : ГЭОТАР – Медиа, 2009. – 150 с.
10. Молекулярно-генетические механизмы развития сердца и перспектив восстановления миокарда при сердечной недостаточности / В. П. Ширинский [и др.] // Кардиологический вестник. – 2009. – Т. 4, №13. – С. 71–76.

11. Румянцев П. П. Кардиомиоциты в процессах репродукции, дифференцировки и регенерации / П. П. Румянцев. – Л. : Наука, 1982. – 288 с.
12. Румянцев П. П. Электронно-микроскопический анализ "дедифференцировки" и митотического деления миоцитов предсердия при массивном инфаркте миокарда левого желудочка / П. П. Румянцев // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. – 1972. – № 6. – С. 115-121.
13. Саркисова Д. С. Микроскопическая техника : руководство / Д. С. Саркисова, Ю. Л. Перова. – М. : Медицина, 1996. – 544 с.
14. Твердохлеб И. В. Гетерогенность миокарда и ее развитие в нормальном кардиомиогенезе / И. В. Твердохлеб. – Днепропетровск : Пороги, 1996. – 224 с.
15. Твердохлеб И. В. Гетерогенность сократительных структур в саркоплазме миоцитов развивающегося сердца / И. В. Твердохлеб // Вестник проблем биологии и медицины. – 1997. – Вып. 3. – С. 21-24.
16. Уикли Б. Электронная микроскопия для начинающих / [Б. Уикли] ; под. ред. В. Ю. Полякова ; пер. с англ. И. В. Викторова. – 1996. – М. : Мир, 1975. – 336 с.
17. Устройство и принцип работы просвечивающего электронного микроскопа: Электронное учебно-методическое пособие / Бобров А. И. [и др.] ; под. ред. Д.А. Павлова. – Нижний Новгород: Нижегородский госуниверситет, 2012. – 31 с.
18. Шпонька И. С. Гистогенетические процессы в развивающемся миокарде млекопитающих: Монография / И. С. Шпонька. – Днепропетровск : Пороги, 1996. – 228с.
19. Actin dynamics, architecture, and mechanics in cell motility / L. Blanchoin [et al.] // *Physiol Rev.* – 2014. – Vol. 94, № 1. – P. 235–263.
20. Actin network architecture can determine myosin motor activity / A. C. Reymann [et al.] // *Science.* – 2012. – Vol. 336. – P. 1310–1314.
21. A functional role for transverse (t-) tubules in the atria / K. M. Dibb [et al.] // *J Mol Cell Cardiol.* – 2013. – Vol. 58. – P. 84–91.

22. Al-Khayat H. A. Three-dimensional structure of the human myosin thick filament: clinical implications // *Glob Cardiol Sci Pract.* – 2013. – Vol. 2013, № 3. – P. 280–302.
23. Alcohol and myocarditis / A. Wilke [et al.] // *Herz.* – 1996. – Vol. 21, № 4. – P. 248–257.
24. Alcohol and the heart / L. D. Segel [et al.] // *Med Clin North Am.* – 1984. – Vol. 68, № 1. – P. 147–161.
25. Alcoholic cardiomyopathy / G. Guzzo-Merello [et al.] // *World J Cardiol.* – 2014. – Vol. 6, № 8. – P. 771–781.
26. Alcohol: Science, Policy and Public Health / P. Boyle [et al.]. – Oxford University Press, United Kingdom, 2013. – 448 p.
27. Alexander C. S. Electron microscopic observations in alcoholic heart disease // *Br Heart J.* – 1967. – Vol. 29, № 2. – P. 200–206.
28. Allwork S. P. Heart Muscle: Ultrastructural Studies // *J Anat.* – 1988. – Vol. 159. – P. 200–206.
29. Analysis of heart development in cultured rat embryos / M. Nakagawa [et al.] // *J Mol Cell Cardiol.* – 1997. – Vol. 29, № 1. – P. 369–379.
30. Anderson B. R. Titin-based tension in the cardiac sarcomere: molecular origin and physiological adaptations / B. R. Anderson, H. L. Granzier // *Prog Biophys Mol Biol.* – 2012. – Vol. 110, № 2. – P. 204–217.
31. Anversa P. Morphometric Study of Early Postnatal Development in the Left and Right Ventricular Myocardium of the Rat / P. Anversa, G. Olivetti, A. V. Loud // *Circ Res.* – 1980. – Vol. 46, № 4. – P. 495–502.
32. Are titin properties reflected in single myofibrils? / J. A. Herzog [et al.] // *J Biomech.* – 2012. – Vol. 45, № 11. – P. 1893–1899.
33. Assembly of myofibrils in cardiac muscle cells / J.W. Sanger [et al.] // *Adv Exp Med Biol.* – 2000. – Vol. 481. – P. 89–102.
34. Atlas of Chick Development, 3rd Edition / [author : R. Bellairs et al.]. – London : Academic Press, 2014. – 692 p.
35. Atlas of heart anatomy and development/ [author : M. F. Florin.]. –

London : Springer, 2014. – 247 p.

36. Atomic model of the human cardiac muscle myosin filament / H. A. Al-Khayat [et al.] // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 2013. – Vol. 110, № 1. – P. 318–323.
37. Auger C. Quebec Beer-Drinkers' Cardiomyopathy: Ultrastructural Changes in One Case / C. Auger, J. Chenard // *Canad. Med. Ass. J.* – 1967. – Vol. 97. – P. 916–921.
38. Ayyetey A. S. The T-tubule system in the specialized and general myocardium of the rat / A. S. Ayyetey, V. N. AVaratnam // *J.Anat.* – 1978. – Vol. 127, № 1. – P. 125–140.
39. Bakkers J. Zebrafish as a model to study cardiac development and human cardiac disease // *Cardiovasc Res.* – 2011. – Vol. 91, № 2. – P. 279–288.
40. Becker H. C. Animal models of excessive alcohol consumption in rodents // *Curr Top Behav Neurosci.* – 2013. – Vol. 13. – P. 355–377.
41. Benitah J. P. L-type Ca(2+) current in ventricular cardiomyocytes / J. P. Benitah, J. L. Alvarez, A. M. Gómez // *J Mol Cell Cardiol.* – 2010. – Vol. 48, № 1. – P. 26–36.
42. Bennett P. M. From myofibril to membrane; the transitional junction at the intercalated disc // *Front Biosci (Landmark Ed).* – 2012. – Vol. 17. – P. 1035–1050.
43. Bers D. M. Calcium movements inside the sarcoplasmic reticulum of cardiac myocytes / D. M. Bers, T. R. Shannon // *J Mol Cell Cardiol.* – 2013. – Vol. 58. – P. 26–36.
44. Bers D. M. Cardiac sarcoplasmic reticulum calcium leak: basis and roles in cardiac dysfunction // *Annu Rev Physiol.* – 2014. – Vol. 76. – P. 107–127.
45. Borisov A. B. Dynamics of obscurin localization during differentiation and remodeling of cardiac myocytes: obscurin as an integrator of myofibrillar structure / A. B. Borisov [et al.] // *J Histochem Cytochem.* – 2004. – Vol. 52, № 9. – P. 1117–1127.
46. Borisov A. B. Early incorporation of obscurin into nascent sarcomeres: implication for myofibril assembly during cardiac myogenesis / A. B. Borisov, M.

G. Martynova, M. W. Russell // *Histochem Cell Biol.* – 2008. – Vol. 129, № 2. – P. 463–478.

47. Calcium flux balance in the heart / D. Eisner [et al.] // *J Mol Cell Cardiol.* – 2013. – Vol. 58. – P. 110–117.

48. Cardiac conduction abnormalities produced by chronic alcoholism / P. O. Ettinger [et al.] // *Am Heart J.* – 1976. – Vol. 91, № 1. – P. 66–78.

49. Cardiac myocytes' dynamic contractile behavior differs depending on heart segment / E. J. De Souza [et al.] // *Biotechnol Bioeng.* – 2013. – Vol. 110, № 2. – P. 628–636.

50. Cardiomyocyte growth and sarcomerogenesis at the intercalated disc / A. J. Wilson [et al.] // *Cell Mol Life Sci.* – 2014. – Vol. 71, № 1. – P. 165–181.

51. Chase A. Localised Ca channel phosphorylation modulates the distribution of L-type Ca current in cardiac myocytes / A. Chase, J. Colyer, C. H. Orchard // *J Mol Cell Cardiol.* – 2010. – Vol. 49, № 1. – P. 121–131.

52. Chicken cardiac myofibrillogenesis studied with antibodies specific for titin and the muscle and nonmuscle isoforms of actin and tropomyosin / S. E. Handel [et al.] // – 1991. – Vol. 263, № 3. – P. 419–430.

53. Chlopčíkova S. Neonatal rat cardiomyocytes – a model for the study of morphological, biochemical and electrophysiological characteristics of the heart / S. Chlopčíkova, J. Psotova, P. Miketova // *Biomed. Papers.* – 2001. – Vol. 145, №2. – P. 49–55.

54. *Comparative Anatomy and Histology. A Mouse and Human Atlas* / [edited by P. M. Treuting, S. M. Dintzis.] . – Academic Press, 2012. – 35 p.

55. Comparison of the organization of T-tubules, sarcoplasmic reticulum and ryanodine receptors in rat and human ventricular myocardium / I. Jayasinghe [et al.] // *Clin Exp Pharmacol Physiol.* – 2012. – Vol. 39, № 5. – P. 469–476.

56. Confocal microscopy of cardiac myocytes / R. L. Price [et al.] // *Methods Mol Biol.* – 2014. – Vol. 1075. – P. 187–199.

57. Davidson D. M. Cardiovascular Effects of Alcohol // *The Western Journal of Medicine.* – 1989. – Vol. 151. – P. 430–439.

58. Differential distribution of subsets of myofibrillar proteins in cardiac nonstriated and striated myofibrils / T. Schultheiss [et al.] // *J Cell Biol.* – 1990. – Vol. 110. – P. 1159–1172.

59. Does Nebulin Make Tropomyosin Less Dynamic in Mature Myofibrils in Cross-Striated Myocytes [electronic resource] / D. K. Dube [et al.] // *J Cytol Histol.* – 2014. – Vol. 5, № 4. – Available at : <file:///C:/Users/marc-000/Desktop/lkz/does-nebulin-make-tropomyosin-less-dynamic-in-mature-myofibrils-in-cross-striated-myocytes-2157-7099.1000239.pdf>. – Title screen.

60. Driscoll C. D. Prenatal Alcohol Exposure: Comparability of Effects in Humans and Animal Models / C. D. Driscoll, A. P. Streissguth, E. P. Riley // *Neurotoxicology and Teratology.* – 1990. – Vol. 12. – P. 231–237.

61. Du A. Cardiac myofibrillogenesis inside intact embryonic hearts / A. Du, J.M. Sanger, J.W.Sanger // *Developmental Biology.* – 2008. – № 318. – P. 236–246.

62. Du A. Myofibrillogenesis in the first cardiomyocytes formed from isolated quail precardiac mesoderm / A. Du, J. M. Sanger, K. K. Linask // *Developmental Biology.* – 2003. – Vol. 257. – P. 382–394.

63. Dynamics of Z-band based proteins in developing skeletal muscle cells / J.Wang [et al.] // *Cell Motility and the Cytoskeleton.* – 2005. – Vol. 61. – P. 34–48.

64. Effects of alcohol on the heart cells / C. D. Spies [et al.] // *Curr Opin Crit Care.* – 2001. – Vol. 7, № 5. – P. 337–343.

65. Effects of oxidative modification on gel properties of isolated porcine myofibrillar protein by peroxy radicals / F. Zhou [et al.] // *Meat Sci.* – 2014. – Vol. 96, № 4. – P. 1432–1439.

66. Ehler E. The sarcomere and sarcomerogenesis / E. Ehler, M. Gautel // *Adv Exp Med Biol.* – 2008. – Vol. 642. – P. 1–14.

67. Eisner D. Calcium in the heart: from physiology to disease // *Exp Physiol.* – 2014. – Vol. 99, № 10. – P. 1273–1282.

68. Eldik van W. Signalling in sarcomeres in development and disease / W. van Eldik, R. Passier // *Neth Heart J.* – 2013. – Vol. 21. – P. 367–371.

69. Emerging mechanisms of T-tubule remodelling in heart failure / A. Guo

[et al.] // *Cardiovasc Res.* – 2001. – Vol. 98, № 2. – P. 204–215.

70. Facilitated Ethanol Metabolism Promotes cardiomyocyte contractile dysfunction through autophagy in murine hearts / R. Guo [et al.] // *Autophagy.* – 2012. – Vol. 8, № 4. – P. 593–608.

71. Fernandes I. The nebulin repeat protein Lasp regulates I-band architecture and filament spacing in myofibrils / I. Fernandes, F.Schöck // *J Cell Biol.* – 2014. – Vol. 206, № 4. – P. 559–572.

72. Forbes M. S. Ultrastructure of Mammalian Cardiac Muscle / Michael S. Forbes, Nicholas Sperelakis // *Developments in Cardiovascular Medicine.* – 1989 – Vol. 90. – P. 3–41.

73. Forssmann W. G. A study of the t system in rat heart / W. G. Forssmann, L. Girardier // *J Cell Biol.* – 1970. – Vol. 44. – P. 1–17.

74. Frank D. Cardiac Z-disc Signaling Network / D. Frank, N. Frey // *J Biol Chem.* – 2011. – Vol. 286, № 12. – P. 9897–9904.

75. Fulton A. B. Titin, a huge, elastic sarcomeric protein with a probable role in morphogenesis / A. B. Fulton, W. B. Issacs // *BioEssays.* – 1991 – Vol. 13. – P. 157–161.

76. Geometrical control of actin assembly and contractility / A. C. Reymann [et al.] // *Methods Cell Biol.* – 2014. – Vol. 120. – P. 19–38.

77. George U. Z. Numerical analysis of the effect of T-tubule location on calcium transient in ventricular myocytes / U. Z. George, J. Wang, Z. Yu // *Biomed Mater Eng.* – 2014 – Vol. 24, № 1. – P. 1299–1306.

78. Chronological and morphological study of heart development in the rat / S. G. Marcela [et al.] // *Anat Rec (Hoboken).* – 2012. – Vol. 295, № 8. – P. 1267–1290.

79. Colpan M. Tropomodulins and tropomyosins: working as a team / M. Colpan, N. A. Moroz, A. S. Kostyukova // *J Muscle Res Cell Motil.* – 2013. – Vol. 34, № 3. – P. 247–260.

80. Goodwin J. F. The cardiomyopathies / J. F. Goodwin, C. M. Oakley // *British Heart Journal.* – 1972. – Vol. 34. – P. 545–552.

81. Gregorio C.C. Mechanisms of thin filament assembly in embryonic chick cardiac myocytes: tropomodulin requires tropomyosin for assembly / C. C. Gregorio, V. M. Fowler // *Cell Biol.* – 1995. – Vol. 129, № 3. – P. 683–695.
82. Gregorio C. C. To the heart of myofibril assembly / C. C. Gregorio, P. B. Antin // *Trends Cell Biol.* – 2000. – Vol. 10, № 9. – P. 355–362.
83. Critical role of cardiac t-tubule system for the maintenance of contractile function revealed by a 3D integrated model of cardiomyocytes / A. Hatano [et al.] // *J Biomech.* – 2012. – Vol. 45, № 5. – P. 815–823.
84. Hall J. L. Cardiotoxicity of Alcohol / J. L. Hall, D. T. Rowlands // *American Journal of Pathology.* – 1970. – Vol. 60, № 2. – P. 153–162.
85. Hamburger B. A series of normal stages in the development of the chick embryo / B. Hamburger, H. L. Hamilton // *J Morphol.* – 1951. – Vol. 88. – P. 49–92.
86. Hanfta L. M. Titin-mediated control of cardiac myofibrillar function / L. M. Hanfta, M. L. Greaserb, K. S. McDonald // *Archives of Biochemistry and Biophysics.* – 2014. – Vol. 552 – 553. – P. 83–91.
87. Happel P. Scanning Ion Conductance Microscopy for Studying Biological Samples / P. Happel, D. Thatenhorst, I. D. Dietzel // *Sensors.* – 2012. – Vol. 12. – P. 14983–15008.
88. Hedrich H. J. *The Laboratory Mouse. Second Edition* / H. J. Hedrich. – Academic Press, Elsevier, London, UK, 2012. – 845 p.
89. Herzog W. The role of titin in eccentric muscle contraction // *J Exp Biol.* – 2014. – Vol. 217. – P. 2825–2833.
90. Hidalgo C. Tuning the molecular giant titin through phosphorylation: role in health and disease / C. Hidalgo, H. Granzier // *Trends Cardiovasc Med.* – 2013. – Vol. 23, № 5. – P. 165–171.
91. “How to build a myofibril” / J. W. Sanger [et al.] // *Journal of Muscle Research and Cell Motility.* – 2005. – Vol. 26. – P. 343–354.
92. Human atlas of the cardiac fiber architecture: Study on a healthy

population / P. Clarysse [et al.] // *IEEE Trans Med Imaging*. – 2012. – Vol. 31. – P. 1436–1447.

93. Ibrahim M. Reversibility of T-tubule remodelling in heart failure: mechanical load as a dynamic regulator of the T-tubules / M. Ibrahim, C. M. Terracciano // *Cardiovasc Res*. – 2013. – Vol. 98, № 2. – P. 225–232.

94. Imanaka-Yoshida K. Contractile protein dynamics of myofibrils in paired adult rat cardiomyocytes / K. Imanaka-Yoshida, J. M. Sanger, J. W. Sanger // *Cell Motil Cytoskeleton*. – 1993. – Vol. 26. – P. 301 – 312.

95. Impact of chronic alcohol ingestion on cardiac muscle protein expression / R. L. Fogle [et al.] // *Alcohol Clin Exp Res*. – 2010. – Vol. 34, № 7. – P. 1226–1234.

96. Is titin a ‘winding filament’? A new twist on muscle contraction / K. C. Nishikawa [et al.] // *Proc. R. Soc. B*. – 2012. – Vol. 279. – P. 981–990.

97. James T. N. Effects of ethanol and acetaldehyde on the heart / T. N. James, E. S. Bear // *American heart journal*. – 1967. – Vol. 74, № 2. – P. 243–255.

98. Kamran K. Ethanol vapour induced dilated cardiomyopathy in chick embryos / K. Kamran, M. Y. Khan, L. A. Minhas // *J Pak Med Assoc*. – 2013. – Vol. 63, № 9. – P. 1084–1088.

99. Kensler RW. Mammalian cardiac muscle thick filaments: their periodicity and interactions with actin // *Biophys J*. – 2002. – Vol. 82, № 3. – P. 1497–1508.

100. Kotter S. Titin: central player of hypertrophic signaling and sarcomeric protein quality control / S. Kötter, C. Andresen, M. Krüger // *Biol Chem*. – 2014. – Vol. 395, № 11. – P. 1341–1352.

101. Klatsky A. L. Alcohol and cardiovascular diseases: a historical overview // *Novartis Found Symp*. – 1998. – Vol. 216, № 2-12. – P. 152–158.

102. Klein H. Effect of ethanol in fusion on the ultrastructure of human myocardium // H. Klein, D. Harmjanz // *Postgraduate Medical Journal*. – 1975. – Vol. 51. – P. 325–329.

103. Knaapen M. W. Ultrastructural changes of the myocardium in the embryonic rat heart / M. W. Knaapen, B. C. Vrolijk, A. C. Wenink // *Anat Rec*. –

1997. – Vol. 248, № 2. – P. 233–241.

104. Knapp D. J. Models of chronic alcohol exposure and dependence / D. J. Knapp, G. R. Breese // *Methods Mol Biol.* – 2012. – Vol. 829. – P. 205–230.

105. Kohl T. Imaging T-tubules: dynamic membrane structures for deep functions / T. Kohl, S. E. Lehnart // *Cardiovasc Res.* – 2013. – Vol. 98, № 2. – P. 162–164.

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

107. Labeit S. Nebulin, a major player in muscle health and disease / S. Labeit, C. A. Ottenheijm, H. Granzier // *FASEB J.* – 2011. – Vol. 25, № 3. – P. 822–829.

108. Lange S. From A to Z and back? Multicompartment proteins in the sarcomere / S. Lange, E. Ehler, M. Gautel // *Trends in Cell Biology.* – 2006. – Vol. 16. – P. 11–18.

109. Lehmacher C. The ultrastructure of *Drosophila* heart cells / C. Lehmacher, B. Abeln, A. Paululat // *Arthropod Struct Dev.* – 2012. – Vol. 41, № 5. – P. 459–474.

110. LeWinter M. M. Cardiac titin and heart disease / M. M. LeWinter, H. L. Granzier // *J Cardiovasc Pharmacol.* – 2014. – Vol. 63, № 3. – P. 207–212.

111. Lewartowski B. Cardiac titin, the giant sarcomeric protein in health and disease / B. Lewartowski, U. Mackiewicz // *Kardiol Pol.* – 2014. – Vol. 72, № 3. – P. 215–222.

112. Liang Y. Alcohol induced mitochondrial oxidative stress and alveolar macrophage dysfunction [electronic resource] Y. Liang, F. L. Harris, L. A. Brown // *Biomed Res Int.* – 2014. – Vol. 2014. – Available at : <http://www.hindawi.com/journals/bmri/2014/371593>. – Title screen.

113. Liu J. Zebrafish in the study of early cardiac development / J. Liu, D. Y. Stainier // *Circ Res.* – 2012. – Vol. 110, № 6. – P. 870–874.

114. Living morphogenesis of the ventricles and their regional congenital pathology / M. V. De la Cruz [et al.] // *Cardiol Young.* – 2001. – Vol. 11. – P. 588–600.

115. Localization of sodium channel subtypes in mouse ventricular myocytes using quantitative immunocytochemistry / R. E. Westenbroek [et al.] // *J Mol Cell Cardiol.* – 2013. – Vol. 64. – P. 69–78.

116. Lovely C. B. Commentary: catching a conserved mechanism of ethanol teratogenicity / C. B. Lovely, J. K. Eberhart // *Alcohol Clin Exp Res.* – 2014. – Vol. 38, № 8. – P. 2160–2163.

117. Low-dose maternal alcohol consumption : effects in the hearts of offspring in early life and adulthood / V. B. Nguyen [et al.] // *Physiological Reports.* – 2014. – Vol. 2, № 7. – P. 218–225.

118. Mall G. Ultrastructural morphometric study on the rat heart after chronic ethanol feeding / G. Mall, T. Mattfeldt, B. Volk // *Virchows Archiv A.* – 1980. – Vol. 389, № 1. – P. 59–77.

119. Manasek F. J. Embryonic development of the heart // *Embryol. exp. Morph.* – 1969. – Vol. 22, № 3. – P. 333–348.

120. Mechanical modulation of the transverse tubular system of ventricular cardiomyocytes / T. G. McNary [et al.] // *Prog Biophys Mol Biol.* – 2012. – Vol. 110, № 2–3. – P. 218–225.

121. Membrane-myofibril cross-talk in myofibrillogenesis and in muscular dystrophy pathogenesis: lessons from the zebrafish [electronic resource] / M. O. Raeker [et al.] // *Front. Physiol.* – 2014. – Vol. 5. – Available at :

[tp://journal.frontiersin.org/Journal/10.3389/fphys.2014.00014/full](http://journal.frontiersin.org/Journal/10.3389/fphys.2014.00014/full). – Title screen.

122. Meyer L. C. Structure of giant muscle proteins [electronic resource] / L. C. Meyer, N. T. Wright // *Biochemistry Research International.* – 2013. – Vol. 4. – Available at :

<http://journal.frontiersin.org/Journal/10.3389/fphys.2013.00368/abstract>. – Title screen.

123. Milhomme D. [Alcoholic cardiomyopathy. How does the heart react to alcohol abuse?] // *Perspect Infirm.* – 2012. – Vol. 9, № 5. – P. 30–34.

124. Moench I. Ca(2+) homeostasis in sealed t-tubules of mouse ventricular

myocytes / I. Moench, A. N. Lopatin // *J Mol Cell Cardiol.* – 2014. – Vol. 72. – P. 374–383.

125. Molecular mechanics of cardiac myosin-binding protein C in native thick filaments / M. J. Previs [et al.] // *Science.* – 2012. – Vol. 337. – P. 1215–1218.

126. Molecular mechanisms of myofibril assembly in heart / D. Auerbach [et al.] // *Cell Struct Funct.* – 1997. – Vol. 22, № 1. – P. 139–146.

127. Morimoto S. Sarcomeric proteins and inherited cardiomyocytes / S. Morimoto // *Cardiovascular Research.* – 2008. – Vol. 77. – P. 659–666.

128. Morphometric, Quantitative, and Three-Dimensional Analysis of the Heart Muscle Fibers of Old Rats : Transmission Electron Microscopy and High-Resolution Scanning Electron Microscopy Methods / D. P. Cury [et al.] // *Microscopy research and technique* – 2013. – Vol. 76. – P. 184–195.

129. Movva R. Alcohol and the heart: to abstain or not to abstain? / R. Movva, V. M. Figueredo // *Int J Cardiol.* – 2013. – Vol. 164, № 3. – P. 267–276.

130. Myhre J. L. A Titan but not necessarily a ruler: assessing the role of titin during thick filament patterning and assembly / J. L. Myhre, D. Pilgrim // *Anat Rec (Hoboken).* – 2014. – Vol. 297, № 9. – P. 1604–1614.

131. Myhre J. L. At the Start of the Sarcomere : Previously Unrecognized Role for Myosin Chaperone and Associated Protein during Early Myofibrillogenesis [electronic resource] / J. L. Myhre, D. B. Pilgrim // *Biochemistry Research International.* – 2014. – Available at :

<http://www.hindawi.com/journals/bri/2012/712315>. – Title screen.

132. Myocardial Function and Lipid Metabolism in the Chronic Alcoholic Animal / T. J. Regan [et al.] // *Journal of Clinical Investigation.* – 1974. – Vol. 54. – P. 346–356.

133. Myocardial Mechanical, Biochemical, and Structural Alterations Induced by Chronic Ethanol Ingestion in Rats / J. M. Capasso [et al.] // *Circulation Research.* – 1992. – Vol. 71. – P. 740–752.

134. Myofibrillogenesis in the first cardiomyocytes formed from isolated quail precardiac mesoderm / A. Du [et al.] // *Developmental Biology.* – 2003. – Vol.

257, № 2. – P. 282–394.

135. Myofibrillogenesis in living cells microinjected with fluorescently labeled alpha-actinin / J. M. Sanger [et al.] // *J Cell Biol.* – 1986. – Vol. 102, № 6. – P. 2053–2066.

136. Myofibrillogenesis in the developing chicken heart : assembly of Z-disk, M-line and the thick filaments / E. Ehler [et al.] // *J. Cell Sci.* – 1991. – Vol. 112. – P. 1529–1539.

137. Myofibrillogenesis visualized in living embryonic cardiomyocytes / G. A. Dabiri [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* – 1997. – Vol. 16. – P. 9493–9498.

138. Myosin filament assembly on to myofibrils in live neonatal cardiomyocytes observed by TPEF-SHG microscopy / H. Liu [et al.] // *Cardiovascular Research.* – 2013. – Vol. 97. – P. 262–270.

139. Myosin Filament Assembly Requires a Cluster of Four Positive Residues Located in the Rod Domain / R. C. Thompson [et al.] // *FEBS Lett.* – 2012. – Vol. 589, № 19. – P. 3008–3012.

140. Myotilin dynamics in cardiac and skeletal muscle cells / J. Wang [et al.] // *Cytoskeleton (Hoboken).* – 2011. – Vol. 68, № 2. – P. 661–670.

141. Naieb S. A detailed atlas of chick heart development in vivo / S. A. Naieb, C. M. Happel, T. M. Yelbuz // *Ann Anat.* – 2013. – Vol. 195, № 4. – P. 324–341.

142. Nakano S. [Myofibrillar myopathies] // *Rinsho Shinkeigaku.* – 2012. – Vol. 52, № 11 – P. 115–1153.

143. Nelson D. A. On the structural continuities of the transverse tubular system of rabbit and human myocardial cells / D. A. Nelson, E. S. Benson // *J Cell Biol.* – 1967. – Vol. 16. – P. 297–313.

144. Nonmuscle myosin II-B is required for normal development of the mouse heart / A. N Tullio [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* – 1997. – P. 12407–12412.

145. Novel approaches to determine contractile function of the isolated adult

zebrafish ventricular cardiac myocyte / A.V. Dvornikov [et al.] // *J Physiol.* – 2014. – Vol. 592. – P. 1949–1956.

146. Ono S. Dynamic Regulation of Sarcomeric Actin Filaments in Striated Muscle // *Cytoskeleton.* – 2010. – Vol. 67. – P. 677–692.

147. Opitz J. M. Heart development: an introduction / J. M. Opitz, E. B. Clark // *Am J Med Genet.* – 2000. – Vol. 97, № 4. – P. 238–247.

148. Orchard C. H. The role of mammalian cardiac t-tubules in excitation-contraction coupling: experimental and computational approaches / C. H. Orchard, M. Pasek, F. Brette // *Exp Physiol.* – 2009. – Vol. 94, № 5. – P. 509–519.

149. Orchard C. H. t-Tubules and sarcoplasmic reticulum function in cardiac ventricular myocytes / C. H. Orchard, F. Brette // *Cardiovasc Res.* – 2008. – Vol. 77, № 2. – P. 237–244.

150. Ottenheijm C. A. The sarcomeric protein nebulin: another multifunctional giant in charge of muscle strength optimization [electronic resource] / C. A. Ottenheijm, H. Granzier, S. Labeit // *Front Physiol.* – 2012. – Vol. 3. – Available at :

<http://journal.frontiersin.org/Journal/10.3389/fphys.2012.00037/abstract>. –

Title screen.

151. Oxidative Modification of Rat Cardia Mitochondrial Membranes and Myofibrils by Hydroxyl Radicals / E. Babusíková [et al.] // *Gen. Physiol. Biophys.* – 2004. – Vol. 23. – P. 327–335.

152. Pasek M. Role of t-tubules in the control of trans-sarcolemmal ion flux and intracellular Ca<sup>2+</sup> in a model of the rat cardiac ventricular myocyte / M. Pasek, J. Šimurda, C. H. Orchard // *Eur Biophys J.* – 2012. – Vol. 41, № 6. – P. 491–503.

153. Pinali C. Serial block face scanning electron microscopy for the study of cardiac muscle ultrastructure at nanoscale resolutions / C. Pinali, A. Kitmitto // *J Mol Cell Cardiol.* – 2014. – Vol. 76. – P. 3–11.

154. Pirozhkov S. V. Alcoholic heart disease / S.V. Pirozhkov, L. F. Panchenko // *Kardiologija.* – 2013. – Vol. 53, № 8. – P. 87–92.

155. Premiofibrils in spreading adult cardiomyocytes in tissue culture:

evidence for reexpression of the embryonic program for myofibrillogenesis in adult cells / S. M. LoRusso [et al.] // *Cell Motil Cytoskeleton*. – 1997. – Vol. 37. – P. 183–198.

156. Regan T. J. Ethyl alcohol and the heart // *Circulation*. – 1971. – Vol. 44. – P. 957–963.

157. Rhee D. The premyofibril: evidence for its role in myofibrillogenesis / D. Rhee, J. M. Sanger, J.W. Sanger // *Cell Motility and the Cytoskeleton*. – 1994. – Vol. 28. – P. 21–24.

158. Richardson P. J. Alcohol and the myocardium / P. J. Richardson, V. B. Patel, V. R. Preedy // *Novartis Found Symp*. – 1998. – Vol. 216. – P. 35–45.

159. Roche P. Molecular Mechanisms of Cardiac Development / P. Roche, M. P. Czubryt, J. T. Wigle // *Cardiac Adaptations*. – 2013. – Vol. 4. – P. 19–39.

160. Roth G. M. Isolation and physiological analysis of mouse cardiomyocytes / G. M. Roth, D. M. Bader, E. R. Pfaltzgraff // *J Vis Exp*. – 2014. – Vol. 91. – P. 87–92.

161. Salle L. T-tubules: a key structure of cardiac function and dysfunction / L. Salle, F. Brette // *Arch Mal Coeur Vaiss*. – 1988. – Vol. 23, № 5. – P. 391–404.

162. Sanger J. M. Recent advances in muscle research / J. M. Sanger, J. W. Sanger // *Anat Rec (Hoboken)*. – 2014. – Vol. 297, № 9. – P. 1539–1542.

163. Sanger J. M. The dynamic Z bands of striated muscle cells [electronic resource] / J. M. Sanger, J.W. Sanger // *Science Signaling*. – 2008. – Vol. 1, № 32. – Available at : <http://stke.sciencemag.org/content/1/32/pe37.abstract> . – Title screen.

164. Sanger J.W. Analysis of myofibrillar structure and assembly using fluorescently labeled contractile proteins / J.W. Sanger, B. Mittal, J.M. Sanger // *Journal of Cell Biology*. – 1984. – Vol. 3. – P. 825–833.

165. Sanger J.W. Fishing out proteins that bind to titin // J.W. Sanger, J. M. Sanger // *J Cell Biol*. – 2001. – Vol. 154, № 1. – P. 21–24.

166. Sanger J.W. Formation of myofibrils in spreading chick cardiac

myocytes / J.W. Sanger, B. Mittal, J. M. Sanger // *Cell Motility*. – 1984. – Vol. 4. – P. 405–416.

167. Sanger J.W. How to build a myofibril / J.W. Sanger, S. Kang, C. C. Siebrands // *Journal of Muscle Research and Cell Motility*. – 2005. – Vol. 26. – P. 343–354.

168. Sarcomere imaging by quantum dots for the study of cardiac muscle physiology [electronic resource] / Fuyu Kobirumaki-Shimozawa [et al.] // *J. Biomed. Biotechnol.* – 2012. – Vol. 11. – Available at : <http://www.hindawi.com/journals/bmri/2012/313814>. – Title screen.

169. Sarcomeric pattern formation by actin cluster coalescence [electronic resource] / B. M. Friedrich [et al.] // *PLoS Comput Biol.* – 2012. – Vol. 8. – Available at :

<http://www.ploscompbiol.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pcbi.1002544>. – Title screen.

170. Scriven D. R. Microarchitecture of the dyad / D. R. Scriven, P. Asghari, E D. Moore // *Cardiovasc Res.* – 2012. – Vol.9, № 2. – P. 169–176.

171. Segel L. D. Left ventricular dysfunction of isolated working rat hearts after chronic alcohol consumption / L. D. Segel, S. V. Rendig, D. T. Mason // *Cardiovasc Res.* – 1979. – Vol. 13, № 2. – P. 136–146.

172. Segel L. D. The development of alcohol-induced cardiac dysfunction in the rat // *Alcohol Alcohol.* – 2007. – Vol. 100, № 3. – P. 225–230.

173. Selcen D. Myofibrillar myopathies // *Neuromuscul Disord.* – 2011. – Vol. 21. – P. 161–171.

174. Shaw R. M. L-type calcium channel targeting and local signalling in cardiac myocytes / R. M. Shaw, H. M. Colecraft // *Cardiovasc Res.* – 2013. – Vol. 98, № 2. – P. 169–176.

175. Sobie E. A. Dynamic local changes in sarcoplasmic reticulum calcium: physiological and pathophysiological roles / E. A. Sobie, W. J. Lederer // *J Mol Cell Cardiol.* – 2012. – Vol. 52, № 2. – P. 304–311.

176. Sommer J. R. Ultrastructure of Heart Muscle / J. R. Sommer , R. A.

Waugh // *Environmental Health Perspectives*. – 1978. – Vol. 23. – P. 159–167.

177. Staudt D. Uncovering the molecular and cellular mechanisms of heart development using the zebrafish / D. Staudt, D. Stainier // *Annu Rev Genet*. – 2012. – Vol. 46. – P. 397–418.

178. Steinberg S. F. Oxidative stress and sarcomeric proteins // *Circ Res*. – 2013. – Vol. 112, № 2. – P. 393–405.

179. Stokes D. L. Calcium transport across the sarcoplasmic reticulum / D. L. Stokes, T. Wagenknecht // *Eur. J. Biochem*. – 2000. – Vol. 267. – P. 5274–5279.

180. Structure, sarcomeric organization, and thin filament binding of cardiac myosin-binding protein-C / R. Craig [et al.] // *Pflugers Arch*. – 2014. – Vol. 466, № 3. – P. 425–431.

181. Structural studies on maturing actin filaments. *BioArchitecture*. / A. Collins [et al.] // *BioArchitecture*. . – 2011. – Vol. 1. – P. 127–133.

182. Studies on cardiac myofibrillogenesis with antibodies to titin, actin, tropomyosin, and myosin / S. M. Wang [et al.] // *The Journal of Cell Biology*. – 1988. – Vol. 107. – P. 1075–1083.

182. Super-resolution fluorescence imaging to study cardiac biophysics:  $\alpha$ -actinin distribution and Z-disk topologies in optically thick cardiac tissue slices / Y. Hou [et al.] // *Prog Biophys Mol Biol*. – 2014. – Vol. 115. – P. 328–339

183. Super-resolution microscopy in heart — cardiac nanoscopy / T. Kohl [et al.] // *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. – 2013. – Vol. 58. – P. 269–276.

184. Svitkina T. M. Ultrastructure of protrusive actin filament arrays // *Curr Opin Cell Biol*. – 2013. – Vol. 25, № 5. – P. 574–581.

185. T-tubule remodelling and ryanodine receptor organization modulate sodium-calcium exchange / K. R. Sipido [et al.] // *Adv. Exp. Med. Biol*. – 2012. – Vol. 961. – P. 375–383.

186. Tabakoff B. Animal Models in Alcohol Research / B. Tabakoff, P. L. Hoffman // *Alcohol Research & Health*. – 2000. – Vol. 24, № 2. – P. 77–84.

187. Takeshima H. New and notable ion-channels in the

sarcoplasmic/endoplasmic reticulum: Do they support the process of intracellular Ca<sup>2+</sup>-release? [electronic resource] / H. Takeshima, E. Venturi, R. Sitsapesan // *J Physiol.* – 2014. – Available at :

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1113/jphysiol.2014.281881/abstract>. –

Title screen.

188. Takizawa T. Correlative fluorescence and transmission electron microscopy in tissues / T. Takizawa, J. M. Robinson // *Methods Cell Biol.* – 2012. – Vol. 111. – P. 37–57.

189. The conformational state of actin filaments regulates branching by actin-related protein 2/3 (Arp2/3) complex / M. H. Jensen [et al.] // *J Biol Chem.* – 2012. – Vol. 287, № 37. – P. 31447–31453.

190. The control of sarcoplasmic reticulum Ca content in cardiac muscle / M. E. Díaz [et al.] // *Cell Calcium.* – 2005. – Vol. 38. – P. 391–397.

191. The good, the bad and the ugly with alcohol use and abuse on the heart / R. K. Walker [et al.] // *Alcohol Clin Exp Res.* – 2013. – Vol. 37, № 8. – P. 1253–1260.

192. The structure and function of cardiac t-tubules in health and disease / M. Ibrahim [et al.] // *Proc. R. Soc.* – 2011. – № 278. – P. 2714–2723.

193. The transverse-axial tubular system of cardiomyocytes / C. Ferrantini [et al.] // *Cell Mol Life Sci.* – 2013. – Vol. 70, № 24. – P. 4695–4710.

194. Thompson B. R. Cell biology of sarcomeric protein engineering: disease modeling and therapeutic potential / B. R. Thompson, J. M. Metzger // *Anat Rec (Hoboken).* – 2014. – Vol. 297, № 9. – P. 1663–1669.

195 . To understand muscle you must take it apart / C. Batters [et al.] // *Front Physiol.* – 2014. – Vol. 5. – P. 3–14.

196. Tojkander S. Actin Stress Fibers—assembly, dynamics and biological roles / S. Tojkander, G. Gatevaand, P. Lappalainen // *Journal of Cell Science.* – 2013. – Vol. 123. – P. 1855–1864.

197. Tskhovrebova L. Roles of Titin in the Structure and Elasticity of the Sarcomere [electronic resource] / L. Tskhovrebova, J. Trinick // *Journal of*

Biomedicine and Biotechnology. – 2010. – Vol. 8. – Available at : <http://www.hindawi.com/journals/bmri/2010/612482>. – Title screen..

198. Tsyplenkova V. G. Histological and ultrastructural characteristics of myocardium in heart failure // *Kardiologiya*. – 2013. – Vol. 53, № 9. – P. 52–55.

199. Ultrastructural remodelling of Ca(2+) signalling apparatus in failing heart cells / H. D. Wu [et al.] // *Cardiovasc Res*. – 2012. – Vol. 95, № 4. – P. 430–438.

200. Ultrastructural uncoupling between T-tubules and sarcoplasmic reticulum in human heart failure / H. B. Zhang [et al.] // *Cardiovasc Res*. – 2013. – Vol. 98. – P. 269–276.

201. Use of green fluorescent proteins linked to cytoskeletal proteins to analyze myofibrillogenesis in living cells / G. A. Dabiri [et al.] // *Methods Enzymol*. – 1999. – Vol. 302. – P. 171–186.

202. Vary T. C. Long-term alcohol administration inhibits synthesis of both myofibrillar and sarcoplasmic proteins in heart / T. C. Vary, G. Deiter // *Metabolism – Clinical and Experimental*. – 2005. – Vol. 54. – P. 212–219.

203. Woodhead J. L. Structural basis of the relaxed state of a Ca<sup>2+</sup>-regulated myosin filament and its evolutionary implications // *PNAS*. – 2013. – Vol. 110, № 21. – P. 8561–8566.

204. Zakhari S. Alcohol metabolism and epigenetics changes // *Alcohol Res: Curr Rev*. – 2013. – Vol 35. – P. 6–16.

205. Zebrafish Cardiac Muscle Thick Filaments: Isolation Technique and Three-Dimensional Structure / M. González-Solá [et al.] // *Biophysical Society*. – 2014. – Vol. 106, № 8. – P. 1671–1680.

206. Zeugmatin is part of the Z-band targeting region of titin / K. K. Turnacioglu [et al.] // *Cell Struct Funct*. – 1988. – Vol. 22. – P.73–82.

## ДОДАТКИ

### Додаток А

**Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:**

1. Твердохліб І. В., Марченко Д. Г. Ультраструктурні зміни скоротливого апарату міокарда шлуночків щурів на етапах пренатального онтогенезу в нормі та після дії алкоголю. Світ медицини та біології. 2019. № 3 (69). С. 225–230. DOI <https://doi.org/10.26724/2079-8334-2019-3-69-225-230>. <https://docs.google.com/viewerng/viewer?url=https://womab.com.ua/upload/15.3/SMB-2019-03-225.pdf&embedded=true> (*Особистий внесок – пошук та аналіз літературних джерел, проведення експерименту, порівняння та інтерпретація результатів, написання статті*).

2. Твердохліб І. В., Марченко Д. Г. Вплив хронічної алкоголізації щурів-самиць на розвиток скоротливого апарату кардіоміоцитів у їх потомства. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2024. № 1(85). С.139–144. DOI <https://doi.org/10.31718/2077-1096.24.1.139>. <https://visnyk-umsa.com.ua/index.php/journal/article/view/957/933> (*Особистий внесок – пошук та аналіз літературних джерел, проведення експерименту, порівняння та інтерпретація результатів, написання статті*).

3. Tverdokhlib I. V., Marchenko D. G. Prenatal changes in the contractile apparatus of rat ventricular myocardium after chronic alcohol intoxication of maternal organism. Вісник проблем біології і медицини. 2024. № 1 (172). С. 443–449. DOI <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2024-1-172-443-449>. <https://vpbim.com.ua/wp-content/uploads/2024/03/61-min.pdf> (*Особистий внесок – пошук та аналіз літературних джерел, проведення експерименту, порівняння та інтерпретація результатів, написання статті*).

4. Твердохліб І. В., Марченко Д. Г. Ультраструктурна характеристика скоротливого апарату кардіоміоцитів у серці потомства щурів після хронічної алкогольної інтоксикації материнського організму. Проблеми екології та

медицини. 2024. Т. 16, № 4. С. 34-40. DOI <https://doi.org/10.31718/mep.2024.28.1.05>. <https://ecomед-journal.org/index.php/journal/article/view/295/287>

*(Особистий внесок – пошук та аналіз літературних джерел, проведення експерименту, порівняння та інтерпретація результатів, написання статті).*

**Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:**

5. Твердохліб І. В., Марченко Д. Г. Порівняльна характеристика ранніх постнатальних ультраструктурних змін у міофібрилярному апараті міокарда шлуночків щурів у нормі та після пренатальної дії етанолу : матеріали науково-практичної конференції «Прикладні аспекти морфології експериментальних і клінічних досліджень». Тернопіль, 2019. С. 170–171.

6. Марченко Д. Г. Особливості будови скоротливого апарата кардіоміоцитів шлуночків щурів протягом 16-20-ї доби ембріогенезу після впливу етанолу : матеріали четвертої всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Теорія та практика сучасної морфології». 4-6 листопада. 2020 р. Дніпро : ДДМУ, 2020. С. 69–70

7. Марченко Д. Г. Аналіз змін в ультраструктурі міокарда щурів протягом 20-ої доби пренатального розвитку після дії алкоголю : матеріали п'ятої всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Теорія та практика сучасної морфології». 20-22 жовтня. 2021р. Дніпро : ДДМУ, 2021. С. 85–86.

8. Марченко Д. Г. Особливості будови скоротливих кардіоміоцитів щурів після дії етанолу на пізніх етапах ембріогенезу : матеріали шостої всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Теорія та практика сучасної морфології». 9-11 листопада. 2022 р. Дніпро : ДДМУ, 2022. С. 95.

9. Марченко Д. Г. Вивчення впливу етанолу на зміни ультраструктури компонентів скоротливого апарата шлуночків щурів протягом раннього пренатального періоду : матеріали XXII конф. студ. та мол. учених «Новини і перспективи медичної науки». Дніпро, 2022. С. 37.

10. Марченко Д. Г. Зміни в ультраструктурі скоротливого апарата кардіоміоцитів щурів за умов токсичної дії алкоголю : матеріали сьомої всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Теорія та практика сучасної морфології». 1-3 листопада. 2023 р. Дніпро : ДДМУ, 2023. С. 65–66.

**Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:**

11. Черкас О. А., Марченко Д. Г. Етанол-залежна індукція ультраструктурних змін міокарда. Морфологія. 2022. Т. 16, № 3. С. 15–22. DOI <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2022.3.15-22>.

<https://morphology.dmu.edu.ua/pro-zurnal/arhiv-nomeriv/2022-vol-16-3>

*(Особистий внесок – пошук та аналіз літературних джерел, написання статті).*

12. Марченко Д. Г., Черкас О. А., Хріпков І. С., Кобеза П. А., Морозова С. Б. Механізми формування скоротливого апарату кардіоміоцитів при нормальному розвитку та після дії етанолу. Морфологія. 2022. Т. 16, № 4. С. 5–12. DOI <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2022.4.5-12>.

<https://morphology.dmu.edu.ua/pro-zurnal/arhiv-nomeriv/2022-vol-16-4>

*(Особистий внесок – пошук та аналіз літературних джерел, написання статті).*

13. Марченко Д. Г., Черкас О. А. Якісні перебудови в ультраструктурі міокарда ембріонів щурів протягом 16-20-ї доби пренатального розвитку у нормі та після дії етанолу. Морфологія. 2022. Т. 16, № 4. С. 13–18. DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2022.4.13-18>.

<https://morphology.dmu.edu.ua/pro-zurnal/arhiv-nomeriv/2022-vol-16-4>

*(Особистий внесок – пошук та аналіз літературних джерел, проведення експерименту, порівняння та інтерпретація результатів, написання статті).*

14. Марченко Д. Г., Твердохліб І. В. Внутрішньоклітинні перебудови скоротливого апарату міокарда шлуночків щурів на етапах пренатального

онтогенезу після дії алкоголю. Морфологія. 2024. Т. 18, № 1. С. 56–61. DOI:  
<https://doi.org/10.26641/1997-9665.2024.1.56-61>.

<https://morphology.dmu.edu.ua/pro-zurnal/arhiv-nomeriv/2024-vol-18-1>

*(Особистий внесок – пошук та аналіз літературних джерел, проведення експерименту, порівняння та інтерпретація результатів, написання статті).*

## Додаток В

**Апробація результатів дисертації**

1. Науково-практична конференція «Прикладні аспекти морфології експериментальних і клінічних досліджень» (м. Тернопіль, 2019) – стендова доповідь із публікацією тез.

2. Четверта Всеукраїнська науково-практичної конференції з міжнародною участю «Теорія та практика сучасної морфології» (м. Дніпро, 2020) – усна доповідь із публікацією тез.

3. П'ята Всеукраїнська науково-практичної конференції з міжнародною участю «Теорія та практика сучасної морфології» (м. Дніпро, 2021) – усна доповідь із публікацією тез.

4. XXII конференція студентів і молодих учених «Новини і перспективи медичної науки» (м. Дніпро, 2022) – усна доповідь із публікацією тез.

5. Шоста Всеукраїнська науково-практичної конференції з міжнародною участю «Теорія та практика сучасної морфології» (м. Дніпро, 2022) – усна доповідь із публікацією тез.

6. Сьома Всеукраїнська науково-практичної конференції з міжнародною участю «Теорія та практика сучасної морфології» (м. Дніпро, 2023) – усна доповідь із публікацією тез.

7. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Досягнення та перспективи лектиноморфології» (м. Львів, 2024) – стендова доповідь із публікацією тез.