

Н.С.Петрук

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

Ключові слова: шури, міокард, міжклітинні контакти, гіпоксія, дисперсійний аналіз.

Надійшла: 21.08.2016

Прийнята: 12.09.2016

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2016.3.231-238>

УДК 611.127:611.013:611.018

АНАЛІЗ ВПЛИВУ ФАКТОРІВ ОНТОГЕНЕТИЧНОГО ЧАСУ ТА ПРЕНАТАЛЬНОЇ ГІПОКСІЇ НА МОРФОМЕТРИЧНІ ПОКАЗНИКИ СПЕЦІАЛІЗОВАНОГО КОНТАКТНОГО АПАРАТА МІОКАРДА ШЛУНОЧКІВ ЩУРІВ

Робота виконана в рамках науково-дослідної теми «Нормальний та аномальний морфогенез компонентів серцево-судинної системи людини й експериментальних тварин» (державний реєстраційний номер 0114U005592).

Реферат. Проведено аналіз впливу факторів онтогенетичного часу та пренатальної гіпоксії на варіювання морфометричних показників спеціалізованого контактного апарата міокарда шлуночків щурів на етапах пре- та постнатального розвитку за допомогою однофакторного дисперсійного аналізу. Показано, що сила впливу фактора онтогенетичного часу є більш виразною у пренатальний період онтогенезу та після народження для кількісних показників, що характеризують вставний диск. У постнатальний період розвитку на варіювання морфометричних показників десмосом, зон злипання та нексусів більш виразно впливає фактор пренатальної гіпоксії.

Morphologia. – 2016. – Т. 10, № 3. – С. 231-238.

© Н.С.Петрук, 2016

✉ petruk.dp@gmail.com

Petruk N.S. Analysis of the influence of ontogenetic time and prenatal hypoxia factors on the morphometric parameters of the specialized contact apparatus in the rat ventricular myocardium.

ABSTRACT. Background. Cardiovascular diseases remain the main cause of death around the world and among Europeans and despite recent decreases in mortality rates in many countries they are still responsible for over 4 million deaths per year. The proportion of all deaths that are attributable to cardiovascular disease is substantially greater among women (52%) than men (42%). Prenatal hypoxia causes morphological and functional changes in the fetus and newborn and, in particular, in the myocardium. That's why the morphofunctional approach is crucial in the investigation of the effects of chronic prenatal hypoxia on the specialized contact apparatus in the rat ventricular myocardium. **Objective.** The aim of this study was to determine the influence of the ontogenetic time and prenatal hypoxia factors on the variance of the morphometric parameters of the specialized contact apparatus in the rat ventricular myocardium during ontogenesis. **Methods.** White rats were used as a material. Intrauterine hypoxia was modelled by intraperitoneal injection of sodium nitrite from 10th to 21st day of pregnancy. Tissue of different parts of the ventricular myocardium was used for electron microscopic examination by the standard method. Morphometric and statistical methods and one-way ANOVA were applied. **Results.** It was determined that influence of the ontogenetic time factor on the variance of the morphometric parameters of the desmosomes and fascia adherens was predominant during prenatal ontogenesis. For the majority of parameters of the gap junctions (3 of 4) the impact of the prenatal hypoxia factor was greater during this period. It was shown that after birth the influence of prenatal hypoxia factor on the variation of morphometric parameters of desmosomes, fascia adherens and gap junctions was predominant. The attention was paid to the influence of the hypoxic injury factor on the variance of the intermembranous space distance of the fascia adherens (92,8%; p<0,01). Quantitative parameters of intercalated disc to a greater extent dependent on the influence of ontogenetic time factor, indicating its morphogenesis just after birth. **Conclusion.** We compared the influence of the ontogenetic time and prenatal hypoxia factors on the morphometric parameters of the specialized contact apparatus and identified the main trends in their dynamics during ontogenesis.

Key words: rats, heart, intercellular junctions, hypoxia, one-way ANOVA.

Citation:

Petruk NS. [Analysis of the influence of ontogenetic time and prenatal hypoxia factors on the morphometric parameters of the specialized contact apparatus in the rat ventricular myocardium]. *Morphologia*. 2016;10(3):231-8. Ukrainian.

Вступ

Світова статистика останніх років свідчить про те, що частка хвороб серцево-судинної системи (ССС) у структурі неінфекційних захворювань складає майже половину та залишається однією з провідних причин смертності населення (World Health Organization) [1]. Європейські показники зазначають, що 47% смертельних випадків пов'язані з ураженням ССС (52% у жінок та 42% у чоловіків) та сягають близько 4 мільйонів осіб на рік [2]. Це обумовлює підвищений інтерес дослідників до вивчення морфологічних перестроєнь серця у нормі та за умов впливу різноманітних патогенних чинників [3, 4].

Пренатальна гіпоксія викликає морфофункціональні зміни в організмі, що розвивається, та зокрема у ССС [5]. Перинатальні ушкодження гістоархітектури міокарда можуть персистувати впродовж багатьох років після народження у вигляді дефектів, що виявляються на мікро- та ультраструктурному рівні та являють собою пролонговану патологію плода. За даними різних дослідників, більш ніж половина новонароджених дітей, що перенесли перинатальну гіпоксію, мають постгіпоксичну ішемію міокарда, яка значно обмежує функціональні можливості серця [6].

Дослідження становлення системи міжклітинних контактів кардіоміоцитів (Кмц) як основи для формування структурної та електричної взаємодії шлуночків серця у здоровому та ушкодженному пренатальною гіпоксією міокарді, має важливий клінічний аспект у галузі педіатрії, дитячої хірургії та кардіології. Редукція адаптивного потенціалу міокарда, пов'язана зі змінами його механічних і електричних кондуктивних властивостей, яка триває протягом декількох років постнатального життя людини, корелює з віком. На сьогодні, всупереч залишковим технічним проблемам очевидно, що реконструкційна хірургія різних уроджених дефектів серця, проведена в ранньому дитячому або неонатальному віці, може виявити кращий ефект на серцеву функцію з меншою кількістю постопераційних аритмій у порівнянні з більш пізніми втручаннями [7]. З іншого боку, зміни організації міжклітинних контактів, в першу чергу нексусів, можуть призводити до аномальної провідності та аритмогенезу у хворому серці людини [8]. Знання подібних аспектів розвитку аритмії мають підштовхнути до розвитку нових терапевтичних методів, що забезпечують вищу ефективність лікування при, наприклад, ішемічній хворобі серця чи серцевій недостатності.

У зв'язку з цим в оцінці впливу гіпоксії на спеціалізований контактний апарат (КА) серця одне з ключових місць займає морфофункціональний підхід.

Метою дослідження було визначення сили впливу факторів онтогенетичного часу та прена-

тальної гіпоксії на варіювання морфометричних показників спеціалізованого контактного апарату міокарда шлуночків щурів на етапах пре- та постнатального розвитку за допомогою однофакторного дисперсійного аналізу.

Матеріали та методи

В експериментально-морфологічному дослідженні були використані серця 88 білих безпородних щурів на різних термінах онтогенезу: 12-а, 14-а, 16-а, 18-а, 20-а доба пренатального періоду розвитку, новонароджені та 3-я, 7-а, 14-а, 30-а доба постнатального онтогенезу і статевозрілі тварини.

Моделювання хронічної гіпоксії середнього ступеня тяжкості за змішаним типом здійснювали шляхом внутрішньоочеревинного введення 1%-вого водного розчину NaNO_2 у розрахунку 50 мг/кг від 10-ї до 21-ї доби вагітності [9], про її формування свідчила наявність типових морфологічних змін, детально описаних у літературі [10, 11]. Контрольним тваринам вводили внутрішньоочеревинно 1 мл 0,9%-ного фізіологічного розчину натрію хлориду. Вибірковий порівняльний аналіз стану КА Кмц контрольної групи тварин із групою інтактних щурів не виявив достовірних відмінностей.

Зразки тканини інтрамуральної зони міокарда шлуночків фіксували за допомогою 2,5%-ного розчину глутаральдегіда, що виготовляли на 0,1 М фосфатному буфері (рН 7,3). Постфіксацію матеріалу проводили у 1%-вому забуференому розчині OsO_4 протягом 1 години. Зневоднену тканину заключали в Епон-812 («SPI-Pon™ 812 Epoxy Embedding Kit», США). Підготовка матеріалу для ультраструктурного аналізу відповідає загальноприйнятим стандартам сучасної електронної мікроскопії [12]. Дослідження проводили за допомогою трансмісійного електронного мікроскопа ПЭМ-100-01 («SELMI», Україна) при напрузі прискорення 75-90 кВ і первинних збільшеннях від 8000 до 80000 із використанням оригінальної методики (патент України № 83611).

Морфометрично визначали такі показники спеціалізованого КА: середню довжину десмосом та нексусів, чисельну щільність десмосом та нексусів, щільність довжини профілю контактів, питому довжину контакту на 100 мкм сарколеми, величину міжмембранного простору десмосом та зон злипання, показник латералізації нексусів, а також індекс звивистості та щільність довжини профілю ВД, питому довжину контакту у складі ВД, чисельну щільність десмосом і нексусів у складі ВД та сумарну довжину профілів контакту у торцевій ділянці Кмц по відношенню до загальної профільної довжини з'єднання.

Отримані кількісні дані піддавали математичній обробці методами варіаційної статистики та дисперсійного аналізу. Достовірність відмінностей між вибірками оцінювали за допомогою t-

критерію Стюдента, критеріїв Вілкоксона та Манна-Уїтні. Дисперсійний аналіз ортогональних комплексів проводили на основі обчислення F-критерію Фішера з подальшою оцінкою сили впливу чинника за методом Снедекора [13]. Отримані квантифіковані результати обробляли із використанням ліцензійної програми «Statistica» (версія 6.1; серійний номер AGAR 909 E415822FA).

Результати та їх обговорення

За результатами проведеного нами комплексного морфологічного аналізу був установлений вплив хронічної внутрішньоутробної гіпоксії на гістоархітектуру міокарда шлуночків щурів, ультраструктурну організацію Кмц, а також на стан їх контактних гомотипічних взаємовідносин. При цьому динаміка досліджуваних параметрів упродовж онтогенетичного розвитку відрізнялася за ступенем інтенсивності змін та по-різному варіювала у контрольній та експериментальній групах.

Для визначення сили впливу факторів онтогенетичного часу та гіпоксичного ушкодження на варіювання досліджуваних морфологічних

показників спеціалізованого КА був проведений однофакторний дисперсійний аналіз, результати якого наведені у таблицях 1, 2.

За даними дисперсійного аналізу було встановлено, що у пренатальний період онтогенезу варіювання щільності довжини профілю контактів більшою мірою визначав фактор онтогенетичного часу, вплив фактора гіпоксичного ушкодження на щільність довжини профілю нексусів та зон злипання було меншим, проте статистично вагомим, а варіювання щільності довжини десмосом не залежало від впливу гіпоксії (див. табл.1). Варіювання решти морфометричних показників нексусів (середньої довжини, чисельної щільності та питомої довжини) в статистично вагомому ступені залежала від фактора онтогенетичного часу, але вплив гіпоксичного ушкодження переважав. Звертало на себе увагу те, що кількісні параметри десмосом у пренатальний період онтогенезу більшою мірою залежали від впливу онтогенетичного часу, ніж від гіпоксії, хоча обидва фактори визначали варіювання показників у статистично вагомому ступені.

Таблиця 1

Вплив фактора онтогенетичного часу та фактора гіпоксії на варіювання морфометричних параметрів спеціалізованого контактного апарату у пренатальний період онтогенезу (кількісна оцінка за критерієм Снедекора, %)

Параметр	Фактор	
	Час	Гіпоксія
Середня довжина нексусів, мкм	55,4*	70,5*
Чисельна щільність нексусів, $\times 10^{-3}/\text{мкм}^2$	59,3*	75,6*
Щільність довжини профілю нексусів, $\text{мкм} \times 10^{-3}/\text{мкм}^2$	71,3*	69,2*
Питома довжина нексусів, %	57,2*	68,4*
Середня довжина десмосом, мкм	64,7*	58,9*
Чисельна щільність десмосом, $\times 10^{-3}/\text{мкм}^2$	63,8*	60,2*
Щільність довжини профілю десмосом, $\text{мкм} \times 10^{-3}/\text{мкм}^2$	83,5**	38,5
Питома довжина десмосом, %	60,3*	52,4*
Щільність довжини профілю fascia adhaerens, $\text{мкм} \times 10^{-3}/\text{мкм}^2$	65,9*	58,4*
Питома довжина fascia adhaerens, %	62,5*	66,2*
Величина міжмембранного простору fascia adhaerens, нм	37,6	58,5*

Примітки: позначка «*» вказує на статистичну достовірність при рівні значущості 0,05; позначка «**» вказує на статистичну достовірність при рівні значущості 0,01.

При порівнянні ступенів впливу досліджуваних факторів також було виявлено, що більшою мірою варіювання питомої довжини зон злипання визначав фактор гіпоксичного ушкодження (62,5% вплив фактора часу та 66,2% вплив фактора гіпоксії). Величина міжмембранного простору fascia adhaerens не залежала від фактора онтогенетичного часу (37,6%) та помірно визначалася впливом гіпоксії (на 58,5%) (рис. 1).

За результатами дисперсійного аналізу було виявлено, що у постнатальному періоді онтоге-

незу на варіювання морфометричних критеріїв нексусів значною мірою впливав фактор онтогенетичного часу, проте вплив фактора гіпоксичного ушкодження значно переважав ($p < 0,01$), за виключенням варіювання показника щільності довжини профілю нексусів, де вплив фактора часу був більш вагомим (70,3% проти 67,8%; $p < 0,05$) (див. табл.2). Аналіз кількісних показників десмосом виявив, що варіювання показника їх чисельної щільності майже в рівній мірі залежало від впливу обох досліджуваних факторів (60,8% та 59,3%; $p < 0,05$), натомість інші параме-

три десмосом у більшому ступені визначалися впливом фактора гіпоксії, ніж онтогенетичного часу. Варіювання морфометричних критеріїв зон злипання статистично достовірно залежало від впливу фактора онтогенетичного часу, але вплив

гіпоксії значно переважав. Особливо звертав увагу вплив фактора гіпоксичного ушкодження на варіювання величини міжмембранного простору з'єднання (92,8%) при рівні значущості 0,01.

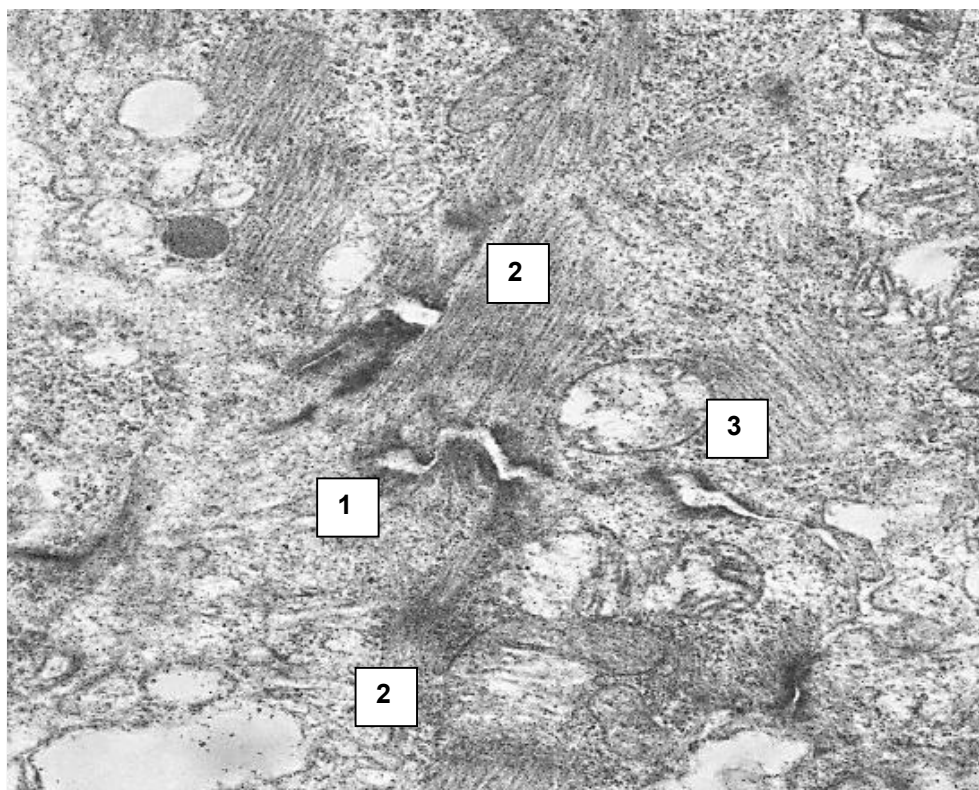


Рис. 1. Міокард лівого шлуночка щура експериментальної групи на 20-у добу пренатального розвитку: 1 – порушення ультраструктурної будови адгерентних з'єднань; 2 – осередки лізису міофібрил, відсутність їх впорядкованого поздовжнього розташування та втрата поперечної посмугваності; 3 – набряк мітохондрій. Електроннограма. $\times 12000$.

За результатами дисперсійного аналізу було виявлено, що у постнатальному періоді онтогенезу на варіювання морфометричних критеріїв некрусів значною мірою впливав фактор онтогенетичного часу, проте вплив фактора гіпоксичного ушкодження значно переважав ($p < 0,01$), за виключенням варіювання показника щільності довжини профілю некрусів, де вплив фактора часу був більш вагомим (70,3% проти 67,8%; $p < 0,05$). Аналіз кількісних показників десмосом виявив, що варіювання показника їх чисельної щільності майже в рівній мірі залежало від впливу обох досліджуваних факторів (60,8% та 59,3%; $p < 0,05$), натомість інші параметри десмосом у більшому ступені визначалися впливом фактора гіпоксії, ніж онтогенетичного часу. Варіювання морфометричних критеріїв зон злипання статистично достовірно залежало від впливу фактора онтогенетичного часу, але вплив гіпоксії значно переважав. Особливо звертав увагу вплив фактора гіпоксичного ушкодження на варіюван-

ня величини міжмембранного простору з'єднання (92,8%) при рівні значущості 0,01.

Дисперсійний аналіз варіювання кількісних показників ВД, що характеризували його формування (індекс звивистості, довжина контакту по відношенню до загальної профільної довжини з'єднання), а також таких показників як щільність довжини профілю ВД, питома довжина десмосом, зон злипання, чисельна щільність десмосом та некрусів виявив переважання впливу фактора онтогенетичного часу порівняно з гіпоксичним ушкодженням, при цьому варіювання зазначених показників знаходилося на рівні значущості 0,05 (рис. 2).

Також було встановлено визначальний вплив фактора гіпоксії на варіювання чисельної щільності кільцевих некрусів та їх питомої довжини (74,5% та 77,6% відповідно), у свою чергу, фактор онтогенетичного часу впливав меншою мірою, проте знаходився на рівні статистичної достовірності ($p < 0,05$) (рис. 3).

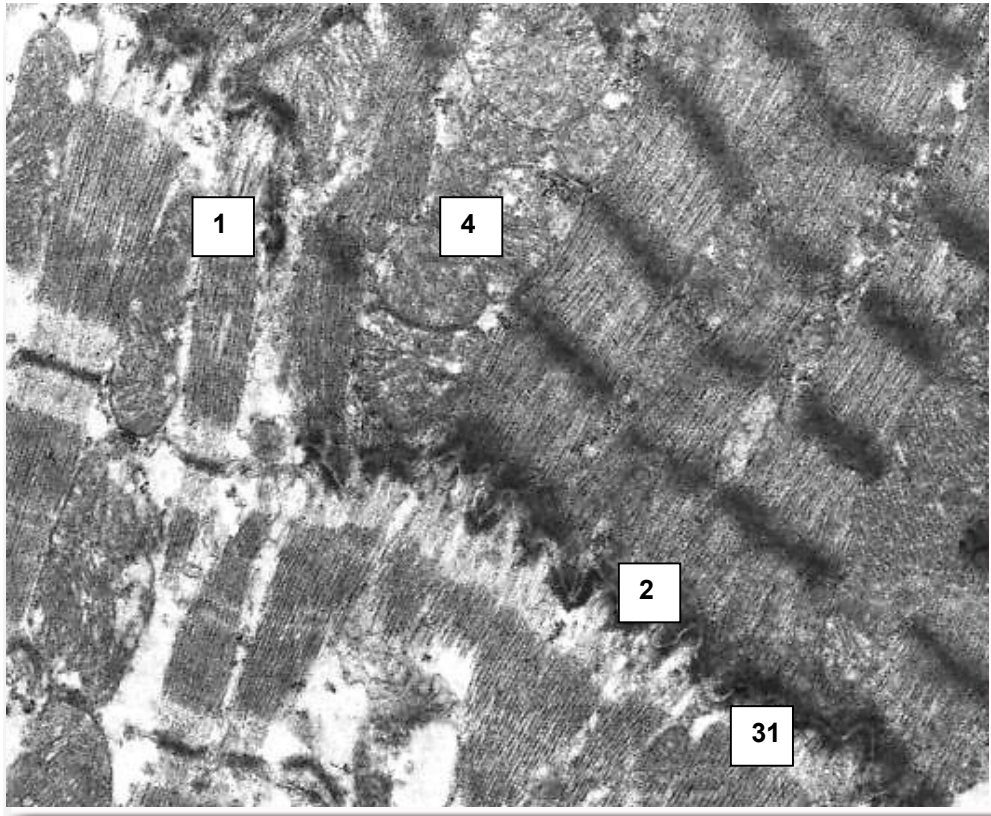


Рис. 2. Ділянка вставного диска міокарда правого шлуночка щура контрольної групи на 30-у добу постнатального онтогенезу: 1 – десмосоми; 2 – зона злипання; 3 – нексус; 4 – мітохондрії. Електронограма. $\times 6000$.

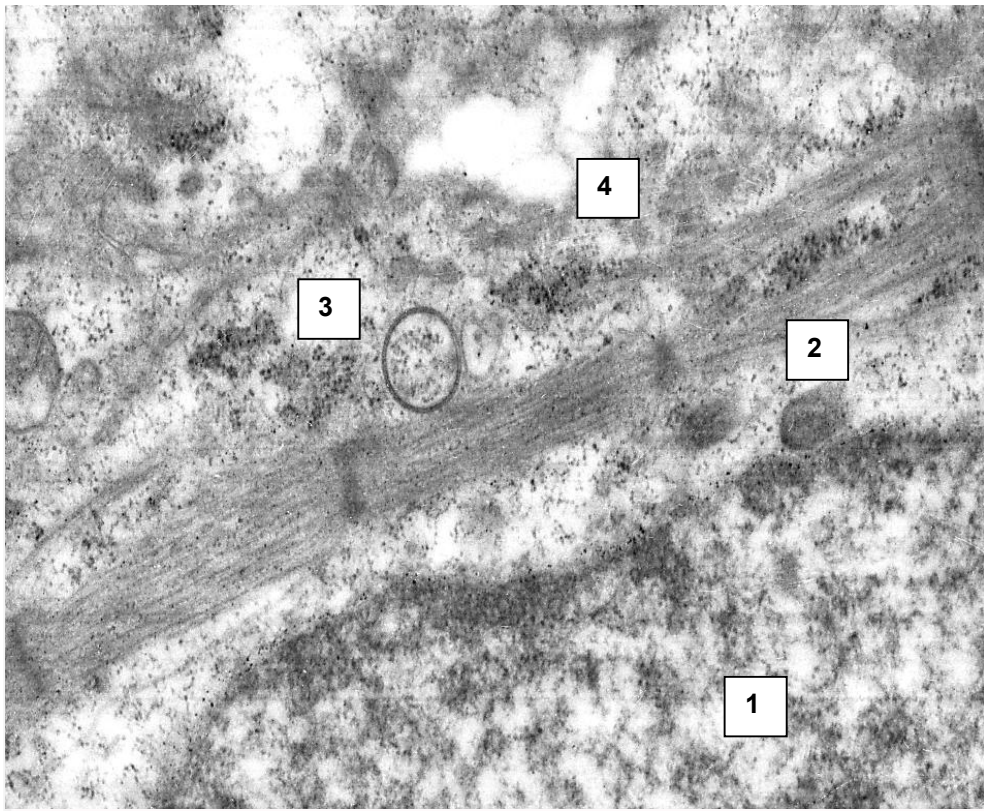


Рис. 3. Міокард правого шлуночка щура експериментальної групи на 3-ю добу постнатального онтогенезу. 1 – ядро; 2 – міофібрили; 3 – кільцевий профіль нексуса у субсарколемальному просторі; 4 – розширений міжмембранний простір. Електронограма. $\times 20000$.

Вплив фактора онтогенетичного часу та фактора гіпоксії на варіювання морфометричних параметрів спеціалізованого контактного апарата у постнатальний період онтогенезу (кількісна оцінка за критерієм Снедекора, %)

Параметр	Фактор	
	Час	Гіпоксія
Середня довжина некусів, мкм	64,5*	78,2**
Чисельна щільність некусів, $\times 10^{-3}/\text{мкм}^2$	58,4*	83,5**
Щільність довжини профілю некусів, $\text{мкм} \times 10^{-3}/\text{мкм}^2$	70,3*	67,8*
Питома довжина некусів на 100 мкм сарколеми, %	61,4*	81,6**
Індекс латералізації некусів	71,2*	80,4**
Середня довжина десмосом, мкм	57,9*	74,8*
Чисельна щільність десмосом, $\times 10^{-3}/\text{мкм}^2$	60,8*	59,3*
Щільність довжини профілю десмосом, $\text{мкм} \times 10^{-3}/\text{мкм}^2$	68,5*	78,2**
Питома довжина десмосом на 100 мкм сарколеми, %	63,7*	71,4*
Щільність довжини профілю fascia adhaerens, $\text{мкм} \times 10^{-3}/\text{мкм}^2$	64,9*	72,5*
Питома довжина fascia adhaerens на 100 мкм сарколеми, %	67,3*	82,3**
Величина міжмембранного простору fascia adhaerens, нм	51,3*	92,8**
Індекс звивистості вставного диска	67,8*	59,3*
Сумарна довжина некусів у торцевій ділянці Кмц по відношенню до загальної довжини з'єднання, %	70,1*	63,9*
Сумарна довжина десмосом у торцевій ділянці Кмц по відношенню до загальної довжини з'єднання, %	68,3*	54,7*
Сумарна довжина fascia adhaerentes у торцевій ділянці Кмц по відношенню до загальної довжини з'єднання, %	73,8*	53,6*
Щільність довжини профілю вставного диска, $\text{мкм} \times 10^{-3}/\text{мкм}^2$	73,9*	64,5*
Чисельна щільність кільцевих некусів, $\times 10^{-2} \text{ мкм}^{-1}$	65,4*	74,5*
Питома довжина десмосом у складі вставного диска, %	64,2*	61,8*
Питома довжина fascia adhaerens у складі вставного диска, %	63,5*	52,3*
Питома довжина некусів у складі вставного диска, %	68,3*	77,6**
Чисельна щільність некусів у складі вставного диска, $\times 10^{-3}/\text{мкм}^2$	69,5*	62,3*
Чисельна щільність десмосом у складі вставного диска, $\times 10^{-3}/\text{мкм}^2$	64,9*	56,3*

Примітки: позначка «*» вказує на статистичну достовірність при рівні значущості 0,05; позначка «**» вказує на статистичну достовірність при рівні значущості 0,01.

Представлені результати дозволяють виділити певні тенденції у розвитку системи спеціалізованої міжклітинної взаємодії Кмц. У пренатальний період онтогенезу вплив фактора часу на варіювання показників механічної частини КА був порівняно сильніший за фактор пренатальної гіпоксії, що, на нашу думку, пов'язано зі стрімкою проліферацією і клітинним ростом Кмц та високим адаптивним потенціалом десмосом та зон злипання. У свою чергу, варіювання параметрів електричної взаємодії Кмц були більш уразливими до впливу фактора гіпоксії, що могло сприяти розвитку вроджених аритмій та інших захворювань ССС, пов'язаних із формуванням осередків нестабільної електричної (проаритмогенної) активності [14, 15].

Проте після народження вплив фактора пренатальної гіпоксії на морфометричні показники десмосом, зон злипання та некусів переважав над фактором часу, що могло бути пов'язано з альте-

руючим впливом транзиторної постгіпоксичної ішемії міокарда [16, 17], яка найбільш інтенсивно проявляється на 3-7 добу життя та є результатом постгіпоксичних змін та окислювального стресу.

За результатами дисперсійного аналізу на варіювання показників такої інтегративної структури як ВД більш виразною була сила впливу фактора онтогенетичного часу. Це, на нашу думку, ілюструє здатність шлуночкового міокарда до фізіологічної гіпертрофії та адаптивного ремоделювання Кмц вже після народження, а також відображає здібність міокарда пластично відповідати на послідовні і швидкі зміни його гістоархітектури у ранньому постнатальному періоді. Досліджено, що хірургічна корекція вроджених вад серця є більш ефективною з точки зору зменшення післяопераційних аритмій та серцевої дисфункції у випадку, якщо виконані у максимально ранньому віці після народження [18-20].

Висновки

1. На етапі пренатального онтогенезу фактор часу переважно впливав на варіювання більшості морфометричних критеріїв механічного контактного апарата. Чутливість до ушкоджуючого впливу гіпоксії на даному періоді онтогенетичного розвитку виявляла переважна більшість (3 із 4) кількісних показників нексусів, також виразним був вплив гіпоксії на величину між мембранного простору зон злипання.

2. Після народження дисперсійний аналіз виявив, що вплив фактора часу на морфометричні критерії контактного апарата у порівнянні з пренатальним періодом онтогенезу послаблюва-

вся. Натомість вплив фактора пренатальної гіпоксії на варіювання морфометричних показників десмосом, зон злипання та нексусів переважав.

3. Кількісні параметри, що характеризували ВД більшою мірою залежали від впливу фактора онтогенетичного часу, що свідчило про становлення та формотворення даної структури саме після народження.

Перспективи подальших досліджень полягають вивченні розподілу головних структурних білків міжклітинних контактів на ключових термінах розвитку спеціалізованого контактного апарата Кмц із застосуванням методу імуноелектронної мікроскопії.

Літературні джерела References

1. Smith SC Jr, Collins A, Ferrari R, Holmes DR Jr, Logstrup S, McGhie DV, Ralston J, Sacco RL, Stam H, Taubert K, Wood DA, Zoghbi WA; World Heart Federation; American Heart Association; American College of Cardiology Foundation; European Heart Network; European Society of Cardiology. Our time: a call to save preventable death from cardiovascular disease (heart disease and stroke). *J Am Coll Cardiol.* 2012 Dec 4; 60(22): 2343–2348.

2. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update. *European Heart Journal.* 2014; 1:1-10. doi:10.1093/eurheartj/ehu299.

3. Zadnipyany IV, Tretjakova OS. [Structural reorganization of the myocardium at perinatal hypoxia in experimental conditions]. *Crimea Journal of Experimental and Clinical Medicine.* 2011; 1(1): 40-5. Russian.

4. Chaikovskiy YuB, Stechenko LO, Kaminisky RF. [Morphological substrates of chronic cardiotoxic effects of low doses of mercury chloride and application of cardioprotectors]. *J NAMS Ukr.* 2014; 20(1): 115-20. Ukrainian.

5. Momoi N, Tinney JP, Keller BB, Tobita K. Maternal hypoxia and caffeine exposure depress fetal cardiovascular function during primary organogenesis. *The journal of obstetrics and gynaecology research.* 2012;38(12):1343-51. doi:10.1111/j.1447-0756.2012.01880.x.

6. Zadnipyany IV, Tretjakova OS, Sataieva TP. [How perinatal hypoxia induces apoptosis in the cardiomyocytes of newborn]. *World of Med and Bio.* 2014; 1(43): 169-76. Russian.

7. Losay J, Touchot-Kone A, Bruniaux J. Immediate and medium term results of surgery for aortic stenosis in the neonatal period. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 1992; 85: 567-71.

8. Benes J, Melenovsky V, Skaroupkova P, Pospisilova J, Petrak J, Cervenka L, Sedmera D.

Myocardial morphological characteristics and proarrhythmic substrate in the rat model of heart failure due to chronic volume overload. *Anat Rec.* 2011; 294: 102-11. doi: 10.1002/ar.21280.

9. Ivanitskaya NF. [The method of modelling different phases of hemic hypoxia in rats by the administration of sodium nitrite]. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimentalnaya terapiya.* 1976; (3): 69-71. Russian.

10. Patterson AJ, Zhang L. Hypoxia and fetal heart development. *Curr Mol Med.* 2010;10(7):653-66.

11. Zadnipyany IV, Sataieva TP. [Morphological and functional changes in perinatal hypoxia and their possible correction]. *Tavrichesky life sciences newsletter.* 2013; 16(1): 252-7. Russian.

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

13. Snedecor JW. [Statistical methods applied to research in agriculture and biology: translated from English]. Moscow: Mir; 1961. 262 p. Russian.

14. Giussani DA, Camm EJ, Niu Y, Richter HG, Blanco CE, Gottschalk R, et al. Developmental programming of cardiovascular dysfunction by prenatal hypoxia and oxidative stress. *PLoS ONE.* 2012; 7(2): 310-7. doi:10.1371/journal.pone.0031017

15. Wu X, Huang W, Luo G, Alain LA. Hypoxia induces connexin 43 dysregulation by modulating matrix metalloproteinases via MAPK signaling. *Molecular and Cellular Biochemistry.* 2013;384(1-2):155-62. doi:10.1007/s11010-013-1793-5.

16. Ivanova MV, Sidorov AG. [Features of heart disorders in newborns perinatal hypoxic injury]. *Ukr Cardiol J.* 2004; 6:17-9. Russian.

17. Tretjakova OS, Zadnipyany IV, Sun Eng Lu, Rose Emerodi Chidera Kenechukvu. [Phenomenon of the «stunned» myocardium at transitional

ischemia of the myocardium of newborns]. Neonatology, surgery and perinatal medicine. 2012;2(1):65-70. Russian.

18. Walsh EP, Rockenmacher S, Keane JF, Hougen TJ, Lock JE, Castaneda AR. Late results in patients with tetralogy of Fallot repaired during infancy. Circulation. 1988; 77: 1062-7.

19. Piquereau J., Novotova M., Garnier A.,

Joubert F, Veksler V, Ventura-Clapier R. Cardiac metabolic adaptation during postnatal development. Cardiac Adaptations. 2013; 4: 79-98.

20. Novák F, Kolár F, Hamplová B, Mrnka L, Pelouch V, Ostádal B, Nováková O. Myocardial phospholipid remodeling under different types of load imposed during early postnatal development. Physiol Res. 2009; 58. 13–32.

Петрук Н.С. Анализ влияния факторов онтогенетического времени и пренатальной гипоксии на морфометрические показатели специализированного контактного аппарата миокарда желудочков крыс.

Реферат. Проведен анализ влияния факторов онтогенетического времени и пренатальной гипоксии на варьирование морфометрических показателей специализированного контактного аппарата миокарда желудочков крыс на этапах пре- и постнатального развития с помощью однофакторного дисперсионного анализа. Показано, что сила влияния фактора онтогенетического времени преобладает в пренатальный период онтогенеза, а также преимущественно влияет на варьирование показателей вставочного диска после рождения. В постнатальный период развития преобладает сила фактора пренатальной гипоксии на варьирование морфометрических показателей десмосом, зон слипания и нексусов.

Ключевые слова: крысы, миокард, межклеточные контакты, гипоксия, дисперсионный анализ.