

**М.В.Іванченко**  
**І.В.Твердохліб**

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

**Ключові слова:** міокард, ультраструктура мітохондрій, кардіогенез, щури, гіпоксія.

Надійшла: 28.12.2012

Прийнята: 23.02.2013

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2013.1.5-20>

УДК 611.11:611.018:611.013

### **ФОРМУВАННЯ МІТОХОНДРІАЛЬНОГО АПАРАТА СКОРОТЛИВИХ КАРДІОМІОЦИТІВ В НОРМІ ТА ЗА УМОВ ГІПОКСИЧНОГО УШКОДЖЕННЯ КАРДІОГЕНЕЗУ**

*Аналітичний огляд проведений у рамках науково-дослідної роботи «Структурні перебудови компонентів серцево-судинної системи в умовах її нормального й аномального гістогенезу у людини й експериментальних тварин» (номер державної реєстрації 0111U006621).*

**Резюме.** Перебудови мітохондріального апарата кардіоміоцитів можуть бути позначені як провідні фактори, що є підґрунтям різних форм серцево-судинної патології, проте динаміка морфогенетичних перебудов мітохондрію серця в нормі та під впливом пошкоджуючих факторів залишається недостатньо дослідженою. Мітохондрії скоротливого кардіоміоцита вирізняються значним гетерогенітетом як за своєю морфологією та локалізацією в клітині, так і за біохімічними властивостями, та здатні по-різному взаємодіяти з іншими внутрішньоклітинними структурами. Важливим і актуальним є питання про взаємозв'язок між неоднорідністю функції і регіональної спеціалізації мітохондрій, шляхами реалізації гетерогенності в клітині та ступенем їх залежності від патологічного стану в онтогенетичному аспекті. Існує відносно небагато ультраструктурних досліджень, що спрямовані на вивчення адаптивних та альтеративних процесів у мітохондріях передсердного та шлуночкового міокарда під дією різних режимів пренатальної гіпоксії в процесі розвитку міокарда. Значний інтерес становить з'ясування механізмів реалізації ультраструктурних перетворень мітохондріального апарата на міжклітинному та тканинному рівнях за умов гіпоксії на етапах онтогенезу.

**Морфологія.** – 2013. – Т. VII, № 1. – С. 5-20.

© М.В.Іванченко, І.В.Твердохліб, 2013

**Ivanchenko M.V., Tverdokhlib I.V. Formation of mitochondrial apparatus of contractile cardiomyocytes during normal and hypoxic injury of cardiogenesis.**

**Summary.** Changes of cardiomyocytes mitochondrial apparatus can be marked as the main factors which are the basis of various forms of cardiovascular disease, but the dynamics of morphogenetic rearrangements heart mitochondria are poorly researched under normal conditions and under the influence of harmful factors. Mitochondria of contractile cardiomyocytes are different in their morphology and localization in the cell, the biochemical properties and are able to form differently association with other intracellular structures. Question of the relationship between function and heterogeneity of regional specialization of mitochondria and the realization of the heterogeneity in the cell and the degree of their dependence on the disease during ontogeny is important and relevant. There are relatively few ultrastructural studies that investigate adaptive techniques and alternative processes in the mitochondria of atrial and ventricular myocardium under prenatal hypoxia during the development of the myocardium. It is interesting to find mechanisms for the implementation of the ultrastructural changes in the mitochondrial apparatus and extracellular tissue levels in hypoxic conditions on the stages of ontogeny.

**Key words:** myocardium, mitochondrial ultrastructure, cardiogenesis, rats, hypoxia.

#### *Загальна характеристика*

Найбільший ризик для життя, здоров'я та розвитку людини пов'язаний з ранніми етапами онтогенезу. Численні хронічні, інвалідизуючі або навіть фатальні патологічні стани у дорослих беруть початок у перинатальному та неонатальному

періодах, а деякі хвороби неонатального, грудного та старшого віку являють собою пролонговану патологію розвитку ембріона чи плода (Camm E.J. et al., 2012; Linde D. et al., 2011).

Дистрес плода та новонародженого, який є основною причиною перинатальної захворюва-

ності та смертності, виникає внаслідок впливу гострої або хронічної кисневої недостатності та метаболічного ацидозу з порушенням життєво важливих функцій організму (Гнусаев С.Ф. и соавт., 2006). За даними ВООЗ, його частота становить 5-10%. Останніми роками велику занепокоєність викликає стан серцево-судинної системи новонароджених після перенесеної ними хронічної або гострої внутрішньоутробної, інтранатальної чи поєднаної (перинатальної) гіпоксії.

За даними світової літератури, у 40-70% новонароджених виявляють ураження серцево-судинної системи внаслідок дії патологічно низького рівня кисню у перинатальному періоді (Patterson A.J., Zhang L., 2010; Giussani D.A. et al., 2012). Зрозуміло, що альтерація системи кровообігу під час внутрішньоутробного розвитку призводить до формування серцево-судинної патології як в пренатальному, так і у наступні періоди онтогенезу.

Під час внутрішньоутробного розвитку органо- та системогенез відбуваються за умов «фізіологічної» гіпоксії (низький рівень  $PaO_2$  плода у порівнянні з дорослим організмом), яка має вирішальне значення під час формування гісто- та цитоархітектури серця. Зокрема, ключову роль у процесах його ремоделювання відіграють HIF та VEGF, вироблення яких збільшується під впливом низького рівня кисню. Окрім «фізіологічної» гіпоксії виділяють також «патологічну» внутрішньоутробну гіпоксію, яка негативно позначається на кардіогенезі: пошкоджує структуру міокарда та призводить до зниження ефективної роботи серцевого м'яза, викликає формування вад серця (Nanka O. et al., 2006; Patterson A.J., Zhang L., 2010).

Клініко-епідеміологічні дослідження показали, що вплив деяких факторів ризику розвитку серйозних серцево-судинних захворювань, таких як атеросклероз і ішемічна хвороба серця, можна спостерігати вже на ранніх етапах онтогенетичного розвитку. Звідси виходить, що експериментальні дослідження патогенетичних механізмів цих порушень необхідно переорієнтувати також на ранні періоди онтогенезу. Відповідно, інтерес теоретичної та клінічної кардіоембріології до даної проблеми продовжує зростати (Ostadal B. et al., 2011).

Відомим залишається факт, що забезпечення енергетичних потреб серця як одного з найбільш енергозалежних органів визначається функціонуванням мітохондріального апарата, насамперед, АТФ-продукуючою функцією органел. З'ясування ролі порушень мітохондрій у формуванні різноманітних пренатальних ушкоджень серця призвело до необхідності дослідження внутрішньомітохондріальних реакцій у реалізації патоморфологічних змін. Перебудови мітохондріального апарата можуть бути позначені як провідні фактори, що є підґрунтям різних форм па-

тології, пов'язаної з пренатальною гіпоксією. Отже, розуміння етапів онтогенетичних перебувань ультраструктури мітохондрій може дати пояснення механізмів, що лежать в основі серцевих захворювань, які розвиваються внаслідок різних за тривалістю та інтенсивністю гіпоксичних станів.

Електронномікроскопічні дослідження показали, що об'ємна частка мітохондріального апарата скоротливого кардіоміоцита (Кмц) складає 30-35% (Schaper J. et al., 1985; Hom J.R. et al., 2011). Ультраструктура мітохондрій зрілої клітини залежить від функціонального навантаження на органелу і характеризується динамічними змінами зовнішньої й особливо внутрішньої мітохондріальної мембрани, ультраструктури крист і, як наслідок, змін інтенсивності синтезу АТФ. Кількість мітохондрій динамічно реагує у відповідь на енергетичні потреби клітини. Існування енергетично активних мітохондрій має велике значення у синтезі достатньої кількості АТФ та, як наслідок, у реалізації нормальної скоротливої функції серця. Всередині клітини вони утворюють взаємопов'язану, збалансовану цілісну систему та постійно проходять етапи злиття та поділу (Zhou L.Y. et al., 2012), порушення яких призводить до виникнення серцевих розладів (Wang X.M. et al., 2011).

Окрім своєї фундаментальної ролі в енергетичному метаболізмі, мітохондрії виконують багато інших важливих функцій, проте механізми їх реалізації є недостатньо з'ясованими та можуть бути пов'язані з властивостями системного рівня. Важливо також відзначити, що мітохондрії в межах Кмц вирізняються значним поліморфізмом як за своєю морфологією, так і за біохімічними властивостями, та здатні порізному взаємодіяти з іншими внутрішньоклітинними структурами (Kuznetsov A.V., Margreiter R., 2009). Останні досягнення в області методів вивчення органел також показали, що результатом функціональної гетерогенності мітохондрій є мітохондріальний окисно-відновний стан, мембранний потенціал, дихальна діяльність, генерація мітохондріальних активних форм кисню, кальцієвий гомеостаз, апоптоз та старіння клітини. Важливим і досі не вирішеним залишається питання взаємозв'язку неоднорідності функції і регіональної спеціалізації мітохондрій, шляхи реалізації гетерогенітету в клітині і ступінь їх залежності від патологічного стану (Readnowe R.D. et al., 2012).

#### *Ультраструктура мітохондрій*

За даними трансмісійної та скануючої електронної мікроскопії, мітохондрії Кмц представлені органелами еліптичної, кулястої або багатогранної форми (Fawcett D.W., McNutt N.S., 1969) з чисельними поперечними кристами, які, як правило, мають пластинчасту або трубчасту

структуру (Riva A. et al., 2006). Дрібні електронно-щільні гранули, що містять двовалентні катіони кальцію ( $\text{Ca}^{2+}$ ), розташовуються у мітохондріальному матриксі. Зовнішня мітохондріальна мембрана формує оболонку органели завтовшки близько 7 нм і являє собою бар'єр для макромолекул, оскільки містить пороутворюючі білкові канали, які пропускають лише іони та невеликі молекули вагою до 5 кДа. Внутрішня мембрана, що обмежує матрикс мітохондрії, має більш складну організацію (Vogel F. et al., 2006). Ця мембрана є найбільш білково збагаченою, з вмістом протеїнів і ліпідів у співвідношенні 75:25; крім того, навіть невеликі іони й субстрати метаболізму не можуть проникнути через неї без участі специфічних білків-переносників (Ardail D. et al., 1990). Різні багаторівневі протеїнові комплекси, що знаходяться в ній, здійснюють низку фундаментальних процесів, у тому числі окисне фосфорилування (Norpel C.L. et al., 2009).

У внутрішній мембрані мітохондрій морфологічно й функціонально виділяють два субкомпартмента (Zerbes R.M. et al., 2012). Перший – внутрішня прикордонна мембрана (inner boundary membrane), яка прилягає до зовнішньої мембрани (outer membrane) мітохондрії і відокремлена від неї міжмембранним простором, однак може розглядатися як друга внутрішня оболонка органели. Вона взаємодіє із зовнішньою мітохондріальною мембраною, формуючи ділянки контактів (contact sites) (Harner M. et al., 2011), що на серійних зрізах, досліджуваних за допомогою трансмісійної електронної мікроскопії, представлені електронно-щільними зонами максимального зближення мембран. Між ними встановлений не тільки морфологічний, а й функціональний зв'язок, який реалізується під час імпорту білків, експорту АТФ із матрикса по АДФ/АТФ-переносникам, а також в процесі поділу та злиття органел. Другий – це мембрана крист (cristae membrane), яка у більшості мітохондрій включає значну частину поверхні внутрішньої мембрани і утворює численні інвагінації різної форми (Zick M. et al., 2009), особливо в органелах з високою функціональною активністю. Останні досягнення в галузі електронної томографії показують, що ці мембранні субдомени поєднані відносно невеликими трубчастими структурами – cristae junctions (Vogel F. et al., 2006; Zick M. et al., 2009). За даними імунної електронної мікроскопії вони включають різні, хоча часто перехресні білкові комплекси (Vonck J., Schäfer E., 2009).

#### *Гетероморфія мітохондрій*

P.D.Cury з колегами (2012) провів морфометричний аналіз мітохондрій серця дорослих щурів, оцінюючи об'ємну щільність, середню площу, середню довжину мітохондрій, показник співвідношення довжини мітохондрій, товщину

крист. Ультраструктурне дослідження показало, що в різних ділянках міокарда щурів у складі саркоплазми скоротливих серцевих міоцитів визначався стабільний поліморфізм мітохондрій. Мітохондріальний апарат був представлений органелами кулястої (23,4%), витягнутої (45,3%) та неправильної форми (31,1%). Однак слід відмітити, що автори надали усереднені показники мітохондрій з огляду їх форми і не приймали до уваги показники щільності крист, матрикса та їх зв'язок з локалізацією в клітині.

У багатьох дослідженнях було показано, що мітохондрії функціонально та структурно неоднорідні (Kuznetsov A.V., Margreiter R., 2009). При проведенні ультраструктурного дослідження мітохондрію методом скануючої електронної мікроскопії С.Л.Норпель та співавтори (2009) описали дві популяції мітохондрій: субсарколемальну та міжміофібрилярну. Ті мітохондрії, які перебувають у безпосередньому контакті із сарколемою Кмц, є субсарколемальними, а мітохондрії, які розташовуються поміж міофібрил й не мають явного контакту із сарколемою – міжміофібрилярні.

У роботі Е.Н.Вареника та колег (2012) визначено мітохондрії різних топологічних зон Кмц щурів: навколоядерної, міжміофібрилярної, субсарколемальної та тієї, що контактує з обмінною судиною (паравазальна локалізація). На думку авторів, це пов'язано з морфологічною та функціональною гетерогенністю органел. Аналогічний розподіл мітохондрій за локалізацією в клітині, ґрунтуючись на особливостях функціонального профілю, виділяє G.A.Porter et al. (2011).

За даними скануючої та трансмісійної електронної мікроскопії, мітохондрії з добре розвиненими кристами розташовувались навколо ядра, між міофібрилами та під сарколемою (Shimada T. et al., 1984). Кластери мітохондрій, які локалізувались поблизу ядра, як правило, мали сферичну форму. Міжміофібрилярні мітохондрії витягнутої форми утворювали поздовжні ряди між міофібрилами, їх розміри коливались від 0,5 до 1 мкм у ширину та від 1 до 2 мкм у довжину та зазвичай співпадали з величиною саркомера (Iglewski M. et al., 2010). Субсарколемальні та парануклеарні мітохондрії різноманітні за розмірами і формою, мають паличкоподібну, сферичну або підковоподібну форму (Iglewski M. et al., 2010). T.Shimada et al. (1984) описує два типи субсарколемальних мітохондрій, які, як правило, орієнтовані перпендикулярно міофібрилам. Кристи субсарколемальної популяції органел, за даними A.Riva та співавторів (2005), мають пластинчасту структуру, тоді як міжміофібрилярні – трубчасту або змішану трубчасто-пластинчасту форми. С.Л.Норпель та співавт. (2009) теж зуміли одержати зображення не тільки з поверхні органел, але й дослідити внутрішню ультраструктуру

окремих мітохондрій різних зон Кмц за умов патологічних станів.

У наших попередніх дослідженнях (Твердохлеб І.В., 1996; 1998) вивчення інтегральних параметрів зрілих мітохондрій кардіоміоцитів шурів на підставі кластерного аналізу надало можливість виявити існування трьох типів мітохондрій. Такі показники, як площа поверхні внутрішньої мітохондріальної мембрани, ступінь орієнтації крист та щільність мітохондріальних крист визначали належність органели до певного типу. Перший тип – це мітохондрії з відносно великим об'ємом та площею зовнішньої мітохондріальної мембрани. Вони мають видовжену форму, упорядковану орієнтацію крист і щільний матрикс та розташовуються переважно між міофібрилами. Органели 2-го типу мають кулясту форму, дещо менший об'єм та площу поверхні зовнішньої мітохондріальної мембрани (рис. 1). При морфометрії крист з'ясувалось, що за їх кількістю та щільністю, ступенем орієнтації такі мітохондрії значно поступаються органелам як 1-го типу, так і 3-го типу, а площа внутрішньої мітохондріальної мембрани майже у 2 рази менша, ніж в інших типах мітохондрій.

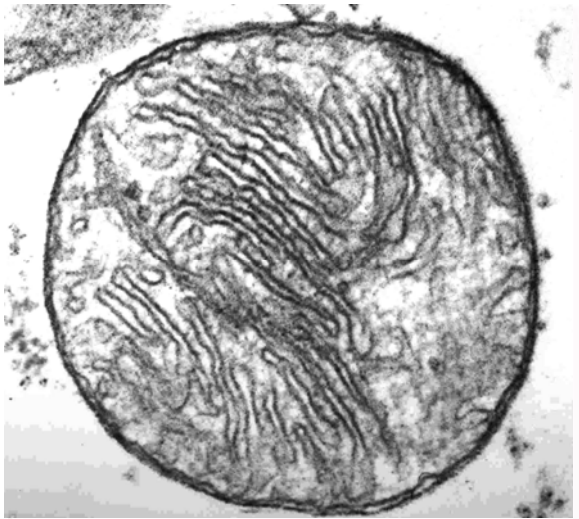


Рис. 1. Мітохондрія 2-го типу в парануклеарній зоні зрілого кардіоміоцита лівого шлуночка щура.  $\times 36000$ .

Мітохондрії 3-го типу також мають кулясту форму, але вони невеликі за розмірами та площею зовнішньої мітохондріальної мембрани у порівнянні з першими 2 типами. Важливо відзначити, що в даних органелах кількість та відповідно щільність крист значно перевищують аналогічні показники інших типів мітохондрій (Твердохлеб І.В., 1996).

Було показано, що розподіл мітохондрій різних типів відрізняється за внутрішньоклітинною локалізацією (парануклеарною, міжміофібрилярною, субсарколемальною), що, ймовірно,

пов'язано з їх неоднаковим функціональним профілем (рис. 2).

Міжміофібрилярна локалізація мітохондрій представлена органелами 1-го та 3-го типів. При цьому мітохондрії 1-го типу суттєво превалюють за кількістю та об'ємом, часто вони об'єднані за допомогою міжмітохондріальних контактів та формують складну систему мітохондріального ретикулула. Мітохондрії 3-го типу виявляються в невеликій кількості в міжміофібрилярних зонах та є органелами, які розвиваються. Субсарколемальна локалізація мітохондрій, де процеси обміну речовин добре виражені, представлена мітохондріями усіх типів, але частіше зустрічаються субпопуляції мітохондрій, які представлені органелами з відносно великим об'ємом та площею зовнішньої мітохондріальної мембрани, видовженої форми та добре розвинутим апаратом крист. Також зустрічаються органели кулястої форми, дещо меншого об'єму та площі поверхні зовнішньої мітохондріальної мембрани. Парануклеарна зона скоротливих кардіоміоцитів представлена переважно мітохондріями з ультраструктурними ознаками помірної функціональної активності – 2-го типу (рис. 3, 4). Як відомо, ці органели переважно виробляють АТФ для загально-клітинних потреб.

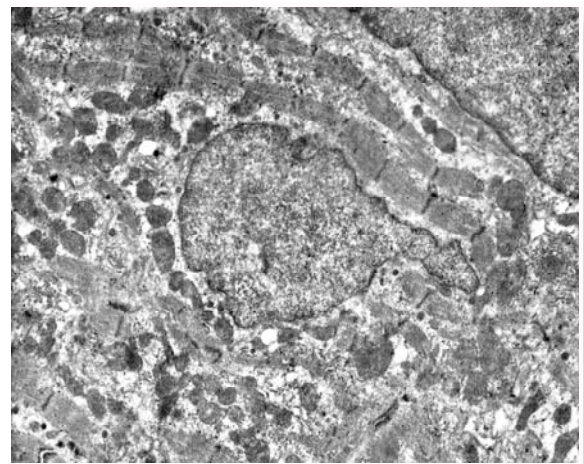


Рис. 2. Мітохондріальний апарат скоротливого кардіоміоцита правого передсердя щура на 7-й добі постнатального онтогенезу.  $\times 6000$ .

Означена неоднорідність у морфології крист не лише топологічна, а має метаболічну основу, оскільки зазначені популяції органел мають відмінні функціональні властивості, тобто володіють різною швидкістю окисного фосфорилування та ферментативною активністю. Нещодавно було описано білок Сх43, який розташований у внутрішній мембрані мітохондрій та здійснює регуляцію надходження іонів  $K^+$  в матрикс та має кардіопротекторне значення при ішемічному ураженні серця. Сх43 присутній тільки в субсарколемальних популяціях мітохондрій (Boengler

K. et al., 2009), натомість міжміофібрилярні мітохондрії більше піддаються змінам при старінні клітини та у хворих на цукровий діабет, виявляють схильність до індукції апоптозу. Зроблено припущення, що біохімічні відмінності між двома мітохондріальними субпопуляціями є результатом взаємодії з іншими внутрішньоклітинними структурами (Meana M.R. et al., 2010).

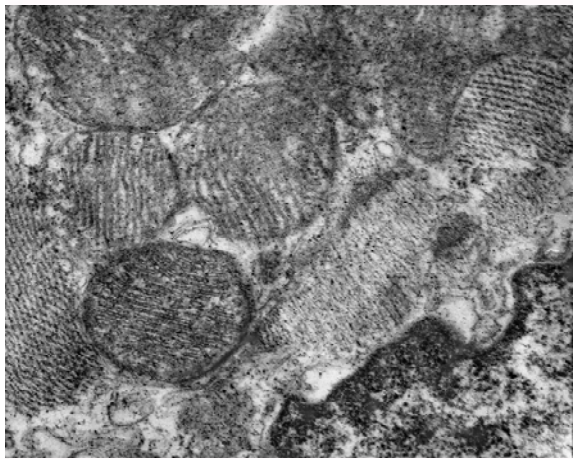


Рис. 3. Мітохондрії в парануклеарній зоні зрілого кардіоміоцита лівого шлуночка серця щура.  $\times 25000$ .

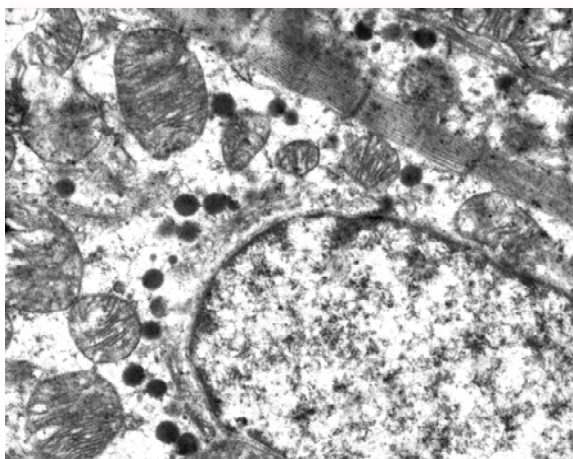


Рис. 4. Мітохондріальний апарат зрілого скоротливого кардіоміоцита правого передсердя серця щура.  $\times 15000$ .

Мітохондріальна неоднорідність виявляється на різних рівнях, стосується у тому числі специфічних клітинних функцій. Субпопуляції органел, малі кластери або навіть окремі мітохондрії можуть реалізовувати різні процеси в клітині, що обумовлені внутрішньоклітинною локалізацією органел та складом оточуючих структур. Зокрема, мітохондріальна субпопуляція, що прилежить до плазматичної мембрани, забезпечує енергією АТФ-залежні іонні насоси. Крім того, органели цієї зони захищають внутрішньоклітинні структури від високої позаклітинної концентрації

кисню, виступаючи в якості «захисного бар'єру» (Kuznetsov A.V. et al., 2009). Кластери парануклеарних мітохондрій відіграють важливу фізіологічну роль в механізмах ядерного імпорту, а також регулюють ряд інших функцій ядра (Dzeja P.P. et al., 2002). Міжміофібрилярні популяції спеціалізуються на синтезі креатинфосфату, який використовується актоміозинним комплексом в якості енергетичного субстрату (Readnower R.D. et al., 2012).

#### *Динаміка та міжмітохондріальні контакти*

Безперервний процес злиття та поділу мітохондрій відіграє важливу роль у підтримці їхньої збалансованої роботи. На сьогодні виділяють велику кількість білків-регуляторів, що беруть участь у мітохондріальному поділі (Mfn1, Mfn2, OPA1) та злитті (Ddp1, Fis1), впливають на різні біологічні процеси, включаючи формування унікальної просторової організації мітохондрій, гетерогенітет, ембріональний розвиток, обмін речовин, апоптоз (Ong S.B., Hausenloy D.J., 2012). Однак, як було зазначено, унікальна просторова організація міжміофібрилярних мітохондрій, які формують кристалоподібну упорядковану решітку в сецевих міоцитах та розташовуються позовжніми рядами між міофібрилами, імовірно обмежує динаміку органел та запобігає процесам злиття та поділу (Béraud N. et al., 2005). В неонатальних міоцитах мітохондрії безперервно проходять процеси поділу, злиття та руху. Ці ключові відмінності в динаміці між мітохондріями новонароджених і дорослих Кмц необхідно брати до уваги при інтерпретації даних ультраструктурних досліджень (Iglewski M. et al., 2010). Особливості динаміки мітохондрій поряд з ультраструктурним типуванням органел дозволили нам виділити їх ортодоксальну та конденсовану конфігурації (Твердохлеб И.В., 1996), які відображають циклічні зміни під час функціонування мітохондріального апарату (рис. 5).

Значний інтерес морфологів викликає утворення особливої внутрішньоклітинної системи серцевого міоцита – довгих мітохондріальних кластерів, які є результатом безпосереднього сполучення мітохондрій. Зокрема, у міокарді щурів виявлене існування міжмітохондріальних контактів, які, на думку деяких авторів, сприяють поширенню енергії на периферію клітини. Численні великі, помірно розгалужені мітохондрії Кмц людини розташовуються вздовж міофібрил. Вони поєднуються за допомогою контактів у єдину мітохондріальну систему, яка оточує міофібрили. Мітохондрії ж парануклеарної локалізації утворюють контакти не тільки між собою, а й з мітохондріями міжміофібрилярної зони. Така складно організована мережа мітохондрій, яку ще називають «мітохондріальний ретикулум», розташовуючись у саркоплазматичному просторі м'язової клітини, формує своєрідний

мембранний каркас.

Аналіз структури міжмітохондріальних контактів за допомогою вивчення серійних ультратонких зрізів дозволило встановити, що вони характеризуються підвищеною електронною щільністю внутрішньої й зовнішньої мембран, міжмембранного простору й з'єднанням внутрішньої та зовнішньої мембрани в центральній зоні контакту мітохондрій (Вареник Е.Н. и соавт., 2012). Також встановлено, що в області контактів чітко виявляється підвищена цитохром-С-оксидазна активність (Солодовникова И.М., 2007).

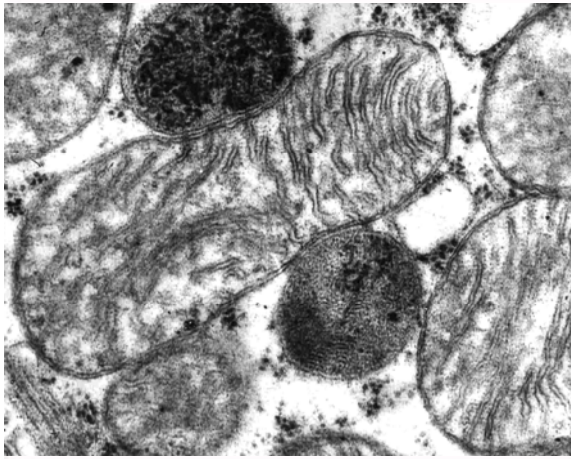


Рис. 5. Конденсовані та ортодоксальні конфігурації мітохондрій у міжміофібрилярному просторі зрілого кардіоміоцита лівого шлуночка серця щура.  $\times 30000$ .

#### *Взаємозв'язок мітохондрій та інших органел*

Просторове поєднання мітохондрій з саркоплазматичним ретикуломом у скоротливих кардіоміоцитах було продемонстровано в роботі G.W.Dorn із колегами (2010). На підставі даних електронномікроскопічних досліджень визначено, що відстань між зовнішньої мембраною мітохондрій та ендоплазматичним ретикуломом становить 10-50 нм. Саркоплазматично-мітохондріальна комунікація відбувається через морфофункціональні комунікації, що частково сприяє неоднорідному розподілу кальцію в цитозолі Кмц. Було показано, що захват кальцію мітохондріями в першу чергу залежить від високої концентрації іонів в цитозолі біля ділянок контакту органели з ретикуломом, ніж від загальної концентрації іонів кальцію в клітині. Стає зрозумілим, що взаємодія саркоплазматичної сітки та мітохондрій забезпечує швидкий обмін іонів між двома органелами. За допомогою трансмісійної електронної мікроскопії та електронної томографії стало можливим візуалізувати електронно-щільні мости між терміналами цистерни саркоплазматичного ретикулу і мітохондріями в сер-

цевих клітинах. Дефекти цих зв'язків особливо чутливі до порушень, пов'язаних з продукцією АТФ, рівнем саркоплазматичного кальцію й окисного стресу (Meana M.R. et al., 2010).

У клітинах міокарда шлуночків миші, морської свинки, собаки і мавпи мітохондрії часто утворюють тісні асоціації з щілинними контактами, що розділені простором 20 нм або менше. Схожі комунікації знаходяться як у зрілому передсерді, так і в міокарді миші, що розвивається. Вони являють собою поперечно або поздовжньо орієнтовані пальцеподібні інвагінації сарколеми, що складаються із нексусів та огорнені кластерами мітохондрій. У серцевих міоцитах шлуночка миші більше 40% довжини щілинних контактів протистоїть мітохондріальним комплексам. Між цими двома структурами часто присутні ниткоподібні поєднувальні утворення. Оскільки мітохондрії накопичують іони  $Ca^{2+}$ , цілком можливо, що тісний зв'язок між ними та нексусами спрямований на підтримання сталого рівня внутрішньоклітинної концентрації  $Ca^{2+}$  поблизу щілинних контактів, регулюючи тим самим їх іонну проникність (Forbes M.S., Sperelakis N., 1982).

#### *Онтогенетичний розвиток мітохондріального апарата*

Безперервний розвиток та дозрівання Кмц має важливе значення для задоволення функціональних та метаболічних потреб серця, що розвивається. Визначення ролі мітохондріального апарата у реалізації нормальних онтогенетичних подій та при розвитку міокарда під впливом різних ушкоджень дозволило довести, що саме мітохондрії є одним з найбільш чутливих компонентів клітини, реакції яких визначають перебіг адаптаційних і альтеративних процесів (Del Vesco A.P., Gasparino E., 2012).

Дослідження, проведені С.Т.Сампелом (2012) показали, що дисфункція ланцюга переносу електронів мітохондрій у період формування міокардіальної пластинки та серцевої петлі ссавців викликає вади розвитку та навіть смерть ембріона.

В оглядах Т.Шепард (1998) та С.Чунг et al. (2007) описано, що як тільки починає функціонувати серце у період переходу ембріона на плацентарний кровообіг, диференціація мітохондрій розпочинається паралельно процесам розвитку міобластів. Проте, динаміка переходу їх від незрілої форми до мітохондріального ретикулу зрілої клітини докладно досліджена не була (Porter G.A. et al., 2011).

Розвиток серця ембріона залежить від енергетичних субстратів, рівня кисню, гліколітичної активності та окисного фосфорильовання мітохондрій. Гліколіз є основним джерелом енергії для проліферації Кмц (Lopaschuk G.D., Jaswal J.S., 2010). Але слід зазначити, що ембріональне серце на ранніх стадіях кардіогенезу здійснює пови-

льний перехід від анаеробного гліколізу до аеробного окислення жирних кислот (Lopaschuk G.D., Jaswal J.S., 2010; Ostadal B. et al., 2011).

Протягом пренатального онтогенезу серця структура окремих мітохондрій та мітохондріального ретикулула в цілому значно змінюється. У термін 9,5 діб гестації (стадія 1-3 пари сомітів) трубчасте серце ембріона щура представлене ендокардом та 1-2 шарами клітин епіміокарда. У цей період мітохондрії мають форму міхурців зі слабо орієнтованими кристами та світлим матриксом. Розміри мітохондрій за різними даними коливаються від 0,37-0,49 мкм, їх кристи несформовані та мають вигляд невеликих пухирців, які з'єднанні з внутрішньою мітохондріальною мембраною, однак зустрічаються органели з ламелярною будовою крист. Відносний вміст їх значно перевищує вміст скоротливих структур (Shepard T. H. et al., 1998).

Протягом 10-11-ї діб ембріогенезу (стадія 13-20 пар сомітів) серцеві міоцити епіміокарда щурів розташовані пухко та формують пластинку з 2-3 шарів клітин (Marcela S.G. et al., 2012). Наростання об'єму мітохондрій несуттєве. Спостерігається велика кількість мітохондрій, що формуються. Невеликі за розміром органели містять слабо орієнтовані кристи, світлий матрикс, часто асоційовані з включеннями глікогену, однак їх розподіл у клітині нерівномірний та не має чіткої впорядкованості. Ультраструктурне вивчення мітохондрій миші (Ном J.R. et al., 2011) на відповідній стадії розвитку дозволило виявити, що вони є роз'єднаними, кулястої форми, мають несформовані кристи та світлий матрикс.

На 12-у добу ембріогенезу щура структурна перебудова органа призводить до подовження серцевої трубки й формування серцевої петлі, при цьому стінка органа представлена впорядкованими 8-11 рядами Кмц і до 14-ї доби міокард щура складається з двох різних за структурною організацією шарів – губчастого та компактного міокарда (Marcela S.G. et al., 2012).

Відмінностей в динаміці збільшення відносного об'єму мітохондрій губчастого та компактного міокарда не спостерігається (Кнаарен M.W. et al., 1997), однак збільшення об'єму скоротливих структур супроводжується збільшенням щільності упакування мітохондрій. Вони стають більш витягнуті, іноді розгалужуються та утворюють між собою контакти (Ном J.R. et al., 2011). З подальшим розвитком Кмц внутрішня мітохондріальна мембрана формує кристи везикулярної форми, які пенетрують вглиб матрикса мітохондрії. З часом ці везикули трансформуються в кристи глобулярної форми, а вже потім у більш зрілі кристи тубуло-ламелярної та ламелярної структури. Матрикс деяких мітохондрій набуває значної електронної щільності. Ці перетворення пов'язані зі збільшенням функціональної активності органел і просторової реорганіза-

ції в клітині, що сприяє більш ефективному використанню енергії (Shepard T.H. et al., 1998). Мітохондрії організуються в клітині лінійно, розташовуючись поміж новоутворених міофібрил, та формують скупчення близько ядра. На 16-у добу ембріогенезу округлі мітохондрії утворюють чітко організовані кластери під сарколемою, в цитозолі навколо ядра та між міофібрилами.

З'ясування механізму формування гетерогенітету мітохондріального апарата в онтогенетичному аспекті показало, що співвідношення усіх типів мітохондрій на етапах онтогенезу щурів є неоднаковим та суттєво відрізняється від даних скоротливих кардіоміоцитів зрілого міокарда. На початкових етапах ембріогенезу щурів темпи накопичення щільності упакування мітохондрій обумовлені органелами, що формуються. В даний період ступінь гетерогенності мітохондріального апарата як шлуночкового, так і передсердного міокарда не розрізняється. В подальшому зростання показників щільності упакування мітохондрій відбувається за рахунок збільшення частки мітохондрій 1-го типу. В міокарді передсердь динаміка формування мітохондріального апарата значно відрізняється від такої у шлуночках. Показано, що на початкових етапах кардіогенезу накопичення мітохондрій в саркоплазмі скоротливих кардіоміоцитів передсердь дуже повільне, а ступінь гетерогенності мітохондріального апарату на всьому етапі пренатального онтогенезу значно поступається відповідним показникам шлуночків. Мітохондрії 1-го типу зустрічаються поряд з міофібрилами в поодиноких випадках не тільки на ранніх етапах кардіогенезу, але й на пізніх, до періоду новонародженості, значна популяція мітохондрій представлена органелами 2-го типу, серед яких вагома частка – це органели, що формуються, зі світлим матриксом та нечіткими кристами (Іванченко М.В., Твердохліб І.В., 2012). В ранній фетальній період розвитку (18 діб гестації) органели, що розташовуються між саркомерами, мають витягнуту форму, орієнтовані кристи та електронно-щільний.

Пізній фетальний період кардіогенезу щура характеризується активним процесом диференціювання мітохондріального апарата за рахунок збільшення функціонально активних органел і зменшення кількості несформованих мітохондрій. Це відзначається зростанням показників відносного об'єму мітохондрій. За даними R. Veug (2010), темпи формування гетероморфності мітохондрій губчастого та компактного міокарда нерівномірні та більш активні в останньому.

Аналогічними за спрямованістю є зміни ультраструктури мітохондрій в ембріональному серці миші. Вони стосуються ступеня розвитку мітохондріома та локалізації органел. Мітохондрії Кмц на стадії 4-12 пар сомітів розташовують-

ся переважно парануклеарно, тоді як на 13-14-у добу ембріогенезу поширюються всією клітиною та вже формують контакти між собою (Porter G.A. et al., 2011).

J.R.Ном з колегами (2011) описують чотири класи мітохондрій на основі ультраструктурних характеристик крист та матрикса, які відображають різні стадії розвитку органел міокарда миші. Мітохондрії першого класу – «глибоко незрілі», мають поодинокі везикулярні кристи та світлий матрикс; другого класу – «незрілі», характеризуються поодинокими трубчастими кристами та більш щільним матриксом, третього класу – «майже зрілі», органели з добре орієнтованими тубулярними кристами, ущільненим матриксом, але зустрічаються ділянки так звані «порожнеч» матрикса; четвертого класу – «зрілі», мають розвинуті кристи ламелярної форми, поодинокі трубчасті кристи та добре ущільнений матрикс без «порожнеч».

Дослідження Кмц на різних стадіях розвитку серця, які були вирощені в штучних умовах, показують наявність їх гетероморфності, яка корелює зі змінами в міокарді, що розвивається за природних умов. На стадії 4-12 пар сомітів у серцевих міоцитах містяться поодинокі мітохондрії, які здебільшого розташовуються поблизу ядра клітини. Пізніше мітохондріальна мережа охоплює всю клітину, що, безумовно, пов'язано з формуванням міофібрил. Аналогічні зміни мітохондріального ретикулума були виявлені в стовбурових клітинах серця, які проходили різні стадії диференціювання (Chung S. et al., 2007).

З набуттям серцевими міоцитами зрілості зростає окисна здатність мітохондрій та окислення жирних кислот стає основним джерелом енергії для серця. Ці зміни в енергетичному обміні мають значний вплив на проліферативну активність Кмц під час ембріонального розвитку, а також у період раннього постнатального онтогенезу серця. Збільшення мітохондріального окислювального потенціалу збігається зі зменшенням здатності Кмц до поділу (Chung S. et al., 2007). Роботи останніх років (Drenckhahn J.D., 2011) доводять, що розвиток скоротливих Кмц залежить від інтенсивності обміну кисню в мітохондріях. Зокрема, зменшення проникності мітохондріальної пори призводить до зниження рівня активних форм кисню в цитозолі, викликаючи диференціювання клітин серця на ранніх етапах пренатального онтогенезу.

Серцеві міоцити у пізньому пренатальному онтогенезі вже мають статичну систему мітохондріального ретикулума, яка розташована між міофібрилами – міжміофібрилярні, популяція субсарколемальних мітохондрій та мітохондрій, які розташовані парануклеарно, а формування гетерогенітету мітохондрій знаходиться на етапі активного становлення.

При вивченні динаміки ультраструктурних

змін протягом ембріонального та постнатального розвитку серця вівці (Smolich J.J., 1995), що клінічно підтверджується на людині, зазначено його ключові ланки. У плода насосна функція правого шлуночка переважає над лівим, що обумовлено особливостями гемодинаміки ембріонального серця, зрівнюється після народження та зміщується вліво в постнатальному періоді – як реакція на збільшення периферичного та зниження легеневого судинного опору. Відповідно до функціональної активності Кмц правого шлуночка в пренатальному періоді переважають за розмірами та вмістом міофібрил над клітинами лівого шлуночка. Після народження міоцити лівого шлуночка розвиваються активними темпами і випереджають правешлуночкові. Ця адаптація до змін післяпологової гемодинаміки триває декілька тижнів (Porter G.A. et al., 2011; Ostadal B., 2011).

У новонароджених щурів міокард шлуночків представлений чітко організованими трьома шарами м'язових волокон: слабо виражений внутрішній шар, який прилягає до ендокарда, середній циркулярний і зовнішній поздовжній шар пучків Кмц. У саркоплазмі скоротливих клітин визначаються численні поліморфні мітохондрії (Твердохліб І.В., 1998). На відміну від субсарколемальних мітохондрій, парануклеарні та міжміофібрилярні органели у складі шлуночкового міокарда мають розвинутий, добре сформований апарат крист (рис. 6).

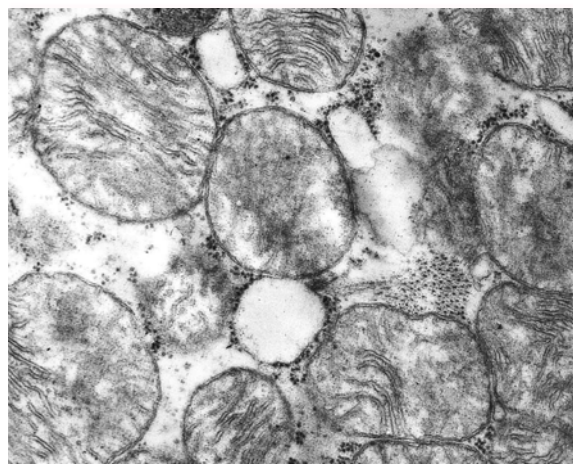


Рис. 6. Стан мітохондріального апарата в парануклеарній зоні скоротливого кардіомиоцита правого шлуночка серця новонародженого щура.  $\times 20000$ .

Як вже зазначалося, до кінця ембріонального періоду на кристах мітохондрій серця активно проходять процеси окисного фосфорилування. Протягом ембріонального періоду та до періоду новонародженості окисна здатність органел зростає, а рівень білків дихального ланцюга переносу електронів і їх активність збільшуються більш ніж удвічі (Novotova M. et al., 2010). У цей час основним субстратом для синтезу АТФ є ла-



ктат, натомість утилізація глюкози серцевими міоцитами зменшується, а рівень окислення жирних кислот зростає (Lopaschuk G.D., Jaswal J.S., 2010).

Впродовж першого тижня постнатального розвитку відбувається структурно-функціональна реорганізація серцевої стінки, проте біоенергетика серця залишається подібною до такої у плода. Зростання активності білків дихального ланцюга відбувається починаючи з кінця фетального періоду шурів й триває після народження (Riquereau J. et al., 2013).

Остаточний енергетичний перехід відбувається приблизно після першого тижня життя, коли гліколіз і утилізація лактату різко знижуються, а інтенсивність окислення жирних кислот зростає до рівня зрілого серця (Lopaschuk G.D., Jaswal J.S., 2010).

Загально визнаним є те, що розвиток Кмц у постнатальному періоді пов'язаний із глибокою реорганізацією клітинної архітекτονіки, що включає кількісні та якісні зміни мітохондрій, збільшення вмісту міофібрил і подальше формування саркоплазматичного ретикулуму. Ріст та розвиток Кмц цього періоду поділяється на 3 стадії: стадія гіперплазії (включає перші 4 дні після народження), швидкої гіпертрофії (від 5-го до 15-го дня) і повільної гіпертрофії (після 15-го дня до року) (Leu M. et al., 2001). Вірогідно, що суттєві трансформації енергетичного апарату відбуваються на перших двох стадіях розвитку (Novotova M. et al., 2010).

Вивчення міокарда серця гризунів протягом першого місяця постнатального онтогенезу дозволило встановити, що мітохондріальна сітка на 3-й день життя погано сформована, органи зосереджуються навколо ядра, а міжміофібрилярні мітохондрії розташовані неупорядковано. Зберігається відносно повільний з постійною швидкістю приріст їх об'єму, однак до кінця тижня спостерігається посилення формування правильно орієнтованих крист. На 7-й день після народження цитоплазматичного простору набагато менше, а між міофібрилами розташовуються кластери мітохондрій. Питомий об'єм органел зростає практично в 2 рази й на 21-й день ультраструктура Кмц подібна до такої зрілого міокарда, мітохондрії формують високо організовану ретикулярну сітку (Olivetti G. et al., 1980). До кінця 1-го місяця постнатального розвитку загальний розподіл мітохондрій різних типів набуває дефінітивних рис (Твердохлеб И.В., 1998), а ультраструктура органел чітко корелює з їх внутрішньоклітинною локалізацією (рис. 8, 9).

Ще одна принципова відмінність, яка характерна для серцевих міоцитів на різних етапах онтогенезу, полягає у розвитку просторової взаємодії між мітохондріями, саркоплазматичним ретикулумом і міофібрилами. Зокрема, у Кмц миші 3-го дня постнатального періоду мітохонд-

рії та ендоплазматична сітка вільно розташовуються в цитоплазмі навколо міофібрил, на більш пізніх стадіях є очевидний приріст прямих контактів між мітохондріями й міофібрилами, при цьому простір цитозоля значно зменшується (Novotova M. et al., 2010).

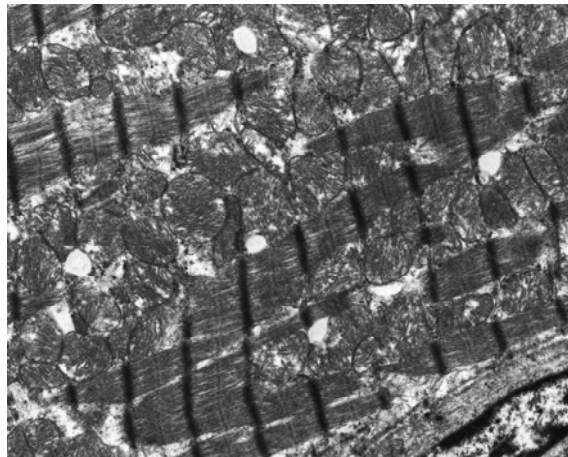


Рис. 8. Стан мітохондріального апарата в міжміофібрилярній зоні скоротливого кардіоміоцита лівого шлуночка серця щура на 30-й добі постнатального онтогенезу.  $\times 6000$ .

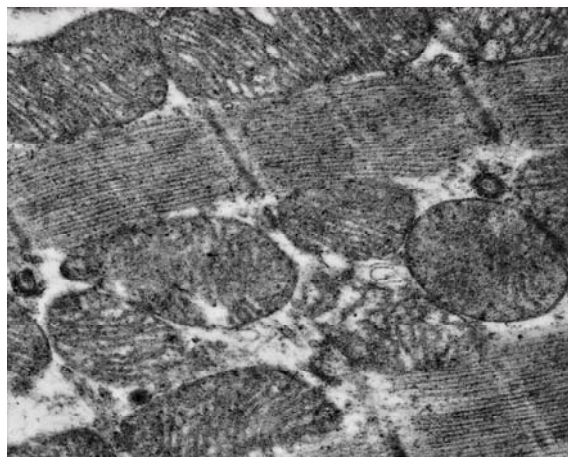


Рис. 9. Міжміофібрилярні мітохондрії скоротливого кардіоміоцита правого шлуночка серця щура на 30-й добі постнатального онтогенезу.  $\times 20000$ .

#### *Мітохондрії в патологічних процесах*

Структура мітохондрій надзвичайно чутлива до змін гомеостазу в клітинах будь-якого типу. Патологічний вплив практично завжди супроводжується зміною мітохондріальної морфології, особливо якщо мітохондрії є прямими мішенями негативного фактору. Зокрема, у багатьох морфологічних дослідженнях впливу різних чинників виявляють чіткий кореляційний зв'язок між розподілом морфологічних ознак мітохондрій та

їх біологічною активністю (Del Vesco A.P., Gasparino E., 2012). Проте динаміка морфогенетичних перебудов мітохондрію серця в нормі та під впливом ушкоджуючих факторів залишається недостатньо дослідженою.

Для мітохондріального апарату серця такі трансформації включають: збільшення розмірів мітохондрій (гігантизм), набряк, викривлення їх тривимірної конфігурації, втрату та періорієнтацію крист, зміну їх форми, вакуолізацію або кристалізацію органел, зміну щільності матрикса, активацію запрограмованої смерті органели – мітоптоза (Decker R.S., Wildenthal K., 1980; Schwartz P., 1984; Lee J., 2012).

Останніми роками все більше досліджень свідчать, що зміни мітохондріальної морфології пов'язані з серцевими захворюваннями. Малі дезорганізовані мітохондрії спостерігаються при дилатаційній кардіоміопатії (Schaper J. et al., 1991) та «гібернації» міокарда (Camici P.G. et al., 2008). Схожі результати були отримані в експериментальних моделях ішемії міокарда, у яких спостерігалися фрагментований мітохондріальний ретикулум, зменшення загальної площі органел поряд зі збільшенням їх кількісної щільності (Chen L. et al., 2009). Гіпертрофія серця щурів, що була наслідком аортальної констрикції, супроводжувалась збільшенням розміру мітохондрій та реплікацією мітохондріальної ДНК (Zak R. et al., 1980). Крім того, в моделях хронічної серцевої недостатності на собаках описано збільшення кількості дрібних мітохондрій, що характеризувалось порушенням їх структурної цілісності, наявністю фрагментованих мітохондрій (Sharov V.G. et al., 1998). Аналогічна морфологія була описана у пацієнтів з мітохондріальними хворобами та в моделях дилатаційної кардіоміопатії (Duvezin-Caubet S. et al., 2006). Ці результати ілюструють зв'язок між морфологією мітохондріальних порушень та змінами біоенергетичних потужностей клітини. З іншого боку, при біопсії серця у пацієнтів з ідіопатичною дилатаційною кардіоміопатією спостерігається збільшення кількості мітохондрій, зниження показника щільності матрикса та наявність гігантських органел. Схожі результати були отримані при моделюванні гіпоксії (Sun C.N. et al., 1969).

#### *Мітохондрії та гіпоксія*

Гіпоксія є суттєвим фактором, що викликає каскад різноманітних реакцій з боку мітохондрій – найбільш чутливих до неї органел (Welt K. et al., 1998).

При вивченні впливу гіпоксії на ультраструктуру міокарда дослідники відмічають характерні ультраструктурні зміни мітохондріальної морфології, серед яких передують набряк, руйнування внутрішньої мітохондріальної мембрани, а на більш пізніх стадіях процесу – збереження лише зовнішньої мітохондріальної мембрани (Decker

R.S., Wildenthal K., 1980).

Вивчення ультраструктури Кмц інкубованих за умов гіпоксії ізольованих фрагментів міокарда щурів (Солодовникова И.М., 2007) дозволило виявити ультраструктурну гетероморфність популяції мітохондрій. Більшу частину склали електронно-світлі органели з контрастними, добре вираженими мембранами, просвітленим матриксом, а інші мітохондрії порівняно невеликого розміру, з електронно-щільним матриксом та вираженими ознаками обводнення міжмембранного простору. Останні розташовувались, здебільшого, безпосередньо між міофібрилами та серед електронно-світлих мітохондрій відносно великого розміру. При цьому значні за розмірами органели були функціонально неповноцінними, у той час як менші та щільніші характеризувалися підвищеною активністю.

У свою чергу, гіпоксія в серцях кроликів викликала негайне накопичення аутофагосом поруч з набряклими та фрагментованими мітохондріями (Decker R.S., Wildenthal K., 1980; Lee J. et al., 2012).

За допомогою електронної мікроскопії дорослого серця щура були отримані відомості про наявність подовжених мітохондрій, що розповсюджуються на більш ніж 2-3 саркомери в довжину (Ong S.B. et al., 2012). С.Н.Сун (1969) у своїх дослідженнях продемонстрував, що процеси мітохондріального злиття відбуваються в серці дорослих щурів у відповідь на короткі періоди гіпоксії (3-7 хвилин), що призводить до утворення мітохондрій довжиною від 3 до 7 саркомерів. У цьому зв'язку виникає важливе питання про можливість того, що короткі нелетальні періоди гіпоксії призводять до мітохондріального злиття як ендогенного захисного механізму від подальшого гіпоксичного або ішемічного ушкодження.

Гігантські мітохондрії (мегамітохондрії) були описані в ряді робіт, присвячених дослідженню різних станів серцевого м'яза ссавців (Kraus B., Cain H., 1980; Tandler B., 2002). Електронна мікроскопія серця людини (Kraus B., Cain H., 1980) виявила мегамітохондрії, які досягали розмірів 30 мкм та більше. На думку авторів, такі мітохондрії є результатом злиття мембран декількох великих окремих органел. Найчастіше вони містять гранули глікогену у результаті випадкового включення його при злитті.

Однак залишається відкритим питання, чому відкладання β-глікогену обмежуються тільки однією мембраною, а не включені в подвійну мембрану. Етіологічні й патогенетичні механізми розвитку таких мітохондрій залишаються нез'ясованими. Особливо великі органели вочевидь є функціонально неефективними й небезпечними для клітини, тому найчастіше піддаються аутофагії. Хоча в багатьох випадках їх кристи мають звичайну поперечну орієнтацію, у деяких мегамітохондріях кристи формують вигини та завит-

ки, іноді мають трубчасту форму (Tandler B. et al., 2002).

Помітне збільшення розміру мітохондрій імовірно є або результатом двобічного процесу – росту окремої органели і злиття органел, що примикають одна до одної, або комбінацією обох варіантів. У ссавців формування крист у таких мітохондріях є доказом того, що органели ще здатні до синтезу мембранних білків, зберігаючи здатність до росту.

При вивченні перебудов ультраструктури мітохондріального апарата Кмц під дією тривалої гіпоксії встановлена ультраструктурна гетероморфність популяції мітохондрій. На тлі основної популяції мітохондрій зі світлим набряклим матриксом автори описують електронно-щільні мітохондрії різного розміру, що розташовуються не тільки між міофібрилами, а й у середині світлих обводнених органел (Солодовникова И.М., 2007). Було встановлено та детально досліджено процес утворення цих мітохондрій усередині мітохондрій основної популяції та показано, що такі електронно-щільні мітохондрії виявляють добре помітну цитохром-с-оксидазну активність, у той час як мітохондрія, всередині якої утворюється така органела, частково або повністю втрачає цю активність (Сапрунова В.Б., 2008). Автор вказує, що поява дрібних електронно-щільних мітохондрій та їх локалізація усередині світлих обводнених мітохондрій є результатом захисної реакції клітини в умовах стресу. При цьому зміни, пов'язані з набряком матриксу мітохондрій основної популяції, появою септованих мітохондрій, а також внутрішньокрисних включень, є наслідком мітоптоза. При аналізі наукової літератури нам не вдалося знайти близьких за змістом спостережень або підтвердження наведених даних на інших біологічних об'єктах.

Низка характерних ультраструктурних реакцій мітохондріального апарата культури клітин скоротливих Кмц щурів на різні терміни аноксії з подальшою реоксигенацією представлено в роботі P.Schwartz з колегами (1984). Автори вказують, що вже через 30 хвилин кисневого голодування зникають гранули матриксу мітохондрій, об'єм органел дещо збільшується, а апарат крист зберігає свою регулярну структуру. В свою чергу, реоксигенація повністю відновлює ультраструктуру мітохондрій. У випадку 60 хвилин аноксії, настає обводнювання мітохондрій та чітко простежується виникнення двох популяцій мітохондрій за ступенем набряку. Частина мітохондрій зберігає свою відносно нормальну ультраструктуру, інша популяція характеризується наявністю світлого матриксу та спотворених крист; велика кількість таких мітохондрій зосереджена навколо ядра клітини, що підкреслює тим самим особливу чутливість до гіпоксії цієї зони. Натомість 30-хвилинна реоксигенація повністю відновлює структуру органел. Після 120

хвилин більшість мітохондрій обводнена, кристи органел зруйновані, але зберігається структура зовнішньої мітохондріальної мембрани, часто біля мітохондрій формуються везикули, які містять аморфну речовину, патоморфологічний процес стає необоротним. Однак наведені дані дають узагальнені характеристики реакцій мітохондріального апарата та не беруть до уваги характер реакцій різних ізодинамічних форм органел. Також очевидно, що скорочення міофібрил у культурі тканин відбувається набагато повільніше, ніж у працюючому серці, що, можливо, обумовлено відмінністю в постачанні і попиту енергії в культурі клітин та *in vivo* у відповідь на гіпоксію (Ostadal B. et al., 2011).

Вивчення перебудов мітохондріального апарата правого та лівого шлуночків дорослих щурів за умов хронічної гіпобаричної гіпоксії показало, що на 14-й день експерименту об'єм, об'ємна щільність та кількісна щільність мітохондрій правого шлуночка достовірно збільшується, а показники параметрів мітохондрій лівого шлуночка дещо зменшуються в порівнянні з нормою. Вже на 21-й день хронічної гіпоксії мітохондрії обох шлуночків стають значно меншого розміру, а чисельна їх щільність достовірно зростає (Nouette-Gaulain K. et al., 2005).

Автори наголошують, що реакції мітохондріального апарата в правих відділах випереджають ліві внаслідок переважання правого шлуночка через легеневу гіпертензію, яка виникає в результаті хронічної гіпобаричної гіпоксії (Nouette-Gaulain K. et al., 2005).

Резистентність серцевої тканини до нестачі кисню (гіпоксії) у пренатальному серці значно вища, ніж у зрілому міокарді (Nie L. et al., 2012). Тим не менш, механізми більш високої стійкості ще не були достатньо вивчені, все ще залишається не зрозумілим роль мітохондрій у толерантності серця до кисневого голодування (Drahota Z. et al., 2012).

Незважаючи на те, що раннє ембріональне серце цілком здатне споживати кисень (Lopaschuk G.D., Jaswal J.S., 2010), низький його рівень, імовірно, перешкоджає аеробному диханню і обумовлює залежність від анаеробного гліколізу. Наприклад, концентрація кисню в серці гризунів на стадії 1-3 пари сомітів менша за 10 мм рт. ст. та нижча за 20 мм рт.ст. у будь-якій іншій частині ембріона. Однак вже на стадії формування 4-12 пар сомітів рівень кисню становить 10-30 мм рт.ст. у всьому ембріоні у зв'язку з дозріванням плаценти і збільшенням доставки кисню до примітивної серцево-судинної системи (Dunwoodie S.L., 2009).

Враховуючи той факт, що мітохондрії споживають значну частину кисню, яка надходить до організму, було висловлено припущення про те, що ефективний адаптивний механізм організму на гіпоксію реалізовується збільшенням кі-

лькості мітохондрій внаслідок підвищення рівня аеробного дихання та забезпечення енергетично залежних функцій клітини. Тим не менш, дані про зміни питомого вмісту мітохондрій серцевих міоцитів у відповідь на гіпоксію залишаються суперечливими. Зокрема, під впливом хронічної гіпоксії збільшується вміст мітохондрій Кмс у новонароджених щурів, хомяків та великої рога-тої худоби (Costa L.E. et al., 1988; Fitzl G. et al., 1998). Натомість питома щільність мітохондрій серця морської свинки залишається незмінною (Kayar S.R., Bancho N., 1987). При вивченні міокарда ембріонів вівці, який розвивався під впливом тривалої гіпоксії (110 днів), навпаки виявили зменшення питомої щільності мітохондрій Кмц (Lewis A.M. et al., 1999). Розбіжність між результатами досліджень може бути пов'язана з відмінностями у видах модельованої гіпоксії, її ступеня та тривалості.

Показано, що рівень активності цитохрому-с серця дорослих щурів збільшується через 1 день від початку гіпоксичного впливу та поступово зменшується на 7-й день експерименту (Rumsey W.L. et al., 1999). Дослідження активності рівня цитохрому-с в умовах гіпоксичного ушкодження кардіогенезу в пренатальний період показало, що хронічна гіпоксія викликає підвищення рівня цитохрому-с серця на 70%, що, ймовірно, є адаптивним механізмом на стресовий дефіцит кисню (Xiao D.L. et al., 2000).

Вивчення впливу антенатальної гіпоксії на тканинний гомеостаз міокарда щурів у ранньому періоді постнатального онтогенезу підтвердило припущення про зниження абсолютної маси серця у піддослідних тварин (Черкесова Д.У. и соавт., 2009). Внутрішньоутробно гіпоксія призводить до зменшення проліферації Кмц, стимулює процеси апоптоза в ембріональному серці (Tong

W. et al., 2011) та, натомість, компенсаторно стимулює проліферативні процеси у міокарді новонароджених щурів у відповідь на збільшення клітинної втрати (Крыжановская С.Ю., 2007).

За даними І.В.Задніпряного (2011), перинатальна гіпоксія призводить до структурної перебудови міокарда. Показано, що ультраструктурні порушення мітохондрій новонароджених щурів характеризувалися вакуолярно-літичними змінами. Мітохондрії були різними за розмірами та розташовувалися парануклеарно, субсарколемально та в саркоплазмі серед міофібрил, де практично не утворювали поздовжньо орієнтованих стовпчиків.

Поліморфні мітохондрії мали зруйновані кристи чи повністю зазнавали ушкодження (Третьякова О.С., та співавт., 2012). Збереження субсарколемальних популяцій мітохондрій, які максимально були наближені до джерела постачання кисню в деяких серцевих міоцитах, на думку авторів, свідчило про спробу клітини вижити. Деякі мітохондрії мали електронно-щільні включення, що вказувало на незворотний характер ушкоджень (Ibanez B., 2011). При цьому найбільш чутливими до гіпоксії є зони правого шлуночка (Задніпряний І.В., Третьякова О.С., 2011).

#### Підсумок

Існує відносно небагато ультраструктурних досліджень, що спрямовані на вивчення адаптивних та альтеративних процесів у мітохондріях передсердного і шлуночкового міокарда під дією пренатальної гіпоксії в онтогенетичному аспекті. Фрагментарними також залишаються відомості про реалізацію ультраструктурних перетворень мітохондріального апарата на міжклітинному та тканинному рівнях за умов гіпоксії на етапах онтогенезу.

#### Літературні джерела

Вареник Е. Н. Электронномикроскопический анализ кардиомиоцитов левого желудочка сердца крыс в условиях моделирования эффектов невесомости и искусственной силы тяжести / Е. Н. Вареник, Т. В. Липина, М. В. Шорникова [и др.] // Известия Российской академии наук. Серия биологическая. – 2012. – № 3. – С. 270.

Гнусаев С.Ф. Сердечно-сосудистые нарушения у новорожденных, перенесших перинатальную гипоксию / С. Ф. Гнусаев, А. Н. Шибяев, О. Б. Федерякина // Педиатрия. – 2006. – № 1. – С. 9-14.

Задніпряний І. В. Структурная перестройка миокарда при перинатальной гипоксии в условиях эксперимента / И. В. Задніпряний, О. С. Третьякова // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. – 2011. – Т. 1, № 1. – С. 40-45.

Іванченко М. В. Ультраструктурна характеристика мітохондрій кардіомиоцитів у ранньому кардіогенезі щурів / М. В. Іванченко І. В. Твердохліб // Морфологія. – 2012. – Т. VI, № 3. – С. 19-25.

Крыжановская С. Ю. Влияние внутриутробной гипоксии на тканевой гомеостаз миокарда / С. Ю. Крыжановская, Е. Н. Сазонова, О. А. Лебедевко, С. С. Тимошин // Дальневосточный медицинский журнал. – 2007. – № 2. – С. 82.

Сапрунова В. Б. Выявление цитохром-С-оксидазной активности в митохондриях кардиомиоцитов изолированной ткани миокарда при длительном действии / В. Б. Сапрунова, И. М. Солодовникова, Л. Е. Бакеева // Цитология. – 2008. – Т. 50, № 3. – С. 268-274.

Солодовникова И. М. Морфофункциональные характеристик митохондрий кардиомиоци-

тов изолированных кусочков миокарда при инкубации в условиях гипоксии автореф. дис. на соискание ученой степени канд. биол. наук : спец. 03.00.25-03 "Гистология, цитология, клеточная биология" / И. М. Солодовникова. – Москва, 2007. – 22 с.

Твердохлеб И. В. Гетерогенность миокарда и ее развитие в нормальном кардиомиогенезе / И. В. Твердохлеб. – Днепропетровск: Пороги, 1996. – 224 с.

Твердохлеб И. В. Гетерогенность митохондриального аппарата миокарда и механизмы ее формирования в раннем онтогенезе крыс / И. В. Твердохлеб // Цитология и генетика. – 1998. – Т. 32, № 2. – С. 8-12.

Третьякова О. С. Феномен "оглушенного" миокарда при транзиторной ишемии миокарда новорожденных / О. С. Третьякова, И. В. Заднипрый, Е. Лу Сан, Э. Ч. Розе // Неонатология, хірургія та перинатальна медицина. – 2012. – Т. 2, №1. – С. 65-70.

Черкесова Д. У. Функциональные изменения в системе мать-плод при экспериментальной хронической нитритной гипоксии / Д. У. Черкесова, Д. Н. Магомедгаджиева, А. И. Рабаданова // Известия Самарского научного центра РАН. – 2009. – Т. 11, № 1. – С. 934-937.

Электронномикроскопический анализ кардиомиоцитов левого желудочка сердца крыс в условиях моделирования эффектов невесомости и искусственной силы тяжести / Е. Н. Вареник, Т. В. Липина, М. В. Шорникова [ и др. ] // Известия АН. Сер. биол. – 2012. – Т. 39, № 3. – С. 221-228.

Abnormal mitochondrial function in myocardium of dogs with chronic heart failure / V. G. Sharov, A. Goussev, M. Lesch [et al.] // J. Mol. Cell Cardiol. – 1998. – Vol. 30. – P. 1757-1762.

Adaptation to hypoxia alters energy metabolism in rat heart / W. L. Rumsey, B. Abbott, D. Bertelsen [et al.] // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 1999. – Vol. 276, № 1. – P. 71-80.

Bioenergetics, mitochondria, and cardiac myocyte differentiation / G. A. Porter, J. Hom, D. Hoffman [et al.] // Prog. Pediatr. Cardiol. – 2011. – Vol. 31, № 2. – P. 75-81.

Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: a systematic review and meta-analysis / D. Linde, E. E. Konings, M.A. Slager, M. Witsenburg [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2011. – Vol. 58, № 21. – P. 2241-2247.

Camici P. G. Stunning, hibernation, and assessment of myocardial viability / P. G. Camici, S. K. Prasad, O. E. Rimoldi // Circulation. – 2008. – Vol. 117, № 1. – P. 103-114.

Campbell C. T. Mitochondrial transcription factor A regulates mitochondrial transcription initiation, DNA packaging, and genome copy number / C. T. Campbell, J. E. Kolesar, B. A. Kaufman // Biochim. Biophys. Acta. – 2012. – Vol. 1819, № 9-10. – P.

921-929.

Cardiac metabolic adaptation during postnatal development / J. Piquereau, M. Novotova, A. Garnier [et al.] // Cardiac Adaptations. – 2013. – Vol. 4. – P. 79-98.

Chen L. Mitochondrial OPA1, apoptosis, and heart failure / L. Chen, Q. Gong, J. P. Stice, A. A. Knowlton // Cardiovasc. Res. – 2009. – Vol. 84, № 1. – P. 91-99.

Chronological and morphological study of heart development in the rat / S. G. Marcela, R. M. Cristina, P. G. Angel, A. M. Manuel [et al.] // Anat. Rec. (Hoboken). – 2012. – Vol. 295, № 8. – P. 1267-1290.

Costa L. E. Liver and heart mitochondria in rats submitted to chronic hypobaric hypoxia / L. E. Costa, A. Boveris, O. R. Koch, A. C. Taquini // Am. J. Physiol. – 1988. – Vol. 255. – P. 123-129.

Decker R. S. Lysosomal alterations in hypoxic and reoxygenated hearts. I. Ultrastructural and cytochemical changes / R. S. Decker, Wildenthal K. // Am. J. Pathol. – 1980. – Vol. 98, № 2. – P. 425-444.

Del Vesco A. P. The production of reactive oxygen species, gene expression, and enzymatic activity in quails subjected to acute heat stress. / A. P. Vesco, E. Gasparino // J. Anim. Sci. – 2012. – Vol. 12. – [Epub ahead of print].

Developmental changes of the sensitivity of cardiac and liver mitochondrial permeability transition pore to calcium load and oxidative stress / Z. Drahotová, M. Milerová, R. Endlicher, D. Rychtmoc [et al.] // Physiol. Res. – 2012. – Vol. 61, Suppl 1. – P. 165-172.

Developmental programming of cardiovascular dysfunction by prenatal hypoxia and oxidative stress / D. A. Giussani, E. J. Camm, Y. Niu [et al.] // Plo. S. One. – 2012. – Vol. 7, № 2. – P. 310-317.

Dorn G. W. Two close, too close: Sarcoplasmic reticulum-mitochondrial cross-talk and cardiomyocyte fate / G. W. Dorn, L. Scorrano // Circulation Research. – 2010. – Vol. 107. – P. 689-699.

Drenckhahn J. D. Heart development: mitochondria in command of cardiomyocyte differentiation / J. D. Drenckhahn // Dev. Cell. – 2011. – Vol. 21, № 3. – P. 392-393.

Dunwoodie S. L. The role of hypoxia in development of the Mammalian embryo / S. L. Dunwoodie // Dev Cell. – 2009. – Vol. 17, № 6. – P. 755-773.

Energetic communication between mitochondria and nucleus directed by catalyzed phosphotransfer / P. P. Dzeja, R. Bortolon, C. Perez-Terzic [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2002. – Vol. 99. – P. 10156-10161.

Fawcett D. W. The ultrastructure of the cat myocardium. I. Ventricular papillary muscle / D. W. Fawcett, N. S. McNutt // J. Cell Biol. – 1969. – Vol. 42, № 1. – P. 1-45.

Fisher S. A. Role of hypoxia in the evolution and development of the cardiovascular system / S.

- A. Fisher, W. W. Burggren // *Antioxid Redox Signal.* – 2007. – Vol. 9, № 9. – P. 1339-1352.
- Fitzl G. Morphological investigations of the myocardium of cardiomyopathic hamsters during the postnatal development and experimental hypoxia. A quantitative ultrastructural study / G. Fitzl, U. Meyer, G. Wassilew, K. Welt // *Exp. Toxicol. Pathol.* – 1998. – Vol. 50, № 3. – P. 245-252.
- Forbes M. S. Association between mitochondria and gap junctions in mammalian myocardial cells / M. S. Forbes, N. Sperelakis // *Tissue Cell.* – 1982. – Vol. 14, № 1. – P. 25-37.
- Hoppel C. L. Dynamic organization of mitochondria in human heart and in myocardial disease / C. L. Hoppel, B. Tandler, H. Fujioka, A. Rivad // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* – 2009. – Vol. 41, № 10. – P. 1949-1956.
- Ibanez B. Lethal myocardial reperfusion injury: a necessary evil? / B. Ibanez, V. Fuster, J. Jiménez-Borreguero, J. J. Badimon // *Int. J. Cardiol.* – 2011. – Vol. 151, № 1. – P. 3-11.
- Impairment of the myocardial ultrastructure and changes of the cytoskeleton in dilated cardiomyopathy / J. Schaper, R. Froede, S. Hein [et al.] // *Circulation.* – 1991. – Vol. 83. – P. 504-514.
- Kayar S. R. Volume density and distribution of mitochondria in myocardial growth and hypertrophy / S. R. Kayar, N. Banchoero // *Respir. Physiol.* – 1987. – Vol. 70, № 3. – P. 275-286.
- 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.
- Kraus B. Giant mitochondria in the human myocardium—morphogenesis and fate / B. Kraus, H. Cain // *Virchows Arch. B. Cell Pathol. Incl. Mol. Pathol.* – 1980. – Vol. 33, № 1. – P. 77-89.
- Kuznetsov A. V. Heterogeneity of mitochondria and mitochondrial function within cells as another level of mitochondrial complexity / A. V. Kuznetsov, R. Margreiter // *Int. J. Mol. Sci.* – 2009. – Vol. 10 – P. 1911-1929.
- Lee J. Autophagy, mitochondria and oxidative stress: cross-talk and redox signalling / J. Lee, S. Giordano, J. Zhang // *Biochem J.* – 2012. – Vol. 441, № 2. – P. 523-540.
- Leu M. Characterisation of postnatal growth of the murine heart / M. Leu, E. Ehler, J. C. Perriard // *Anat. Embryol.* – 2001. – Vol. 204, № 3. – P. 217-224.
- Lewis A. M. Quantitative electron microscopic study of the hypoxic fetal sheep heart / A. M. Lewis, O. Mathieu-Costello, P. J. Mcmillan, R. D. Gilbert // *The Anatomical Record.* – 1999. – Vol. 256, № 4. – P. 381-388.
- Lopaschuk G. D. Energy metabolic phenotype of the cardiomyocyte during development, differentiation, and postnatal maturation / G. D. Lopaschuk, J. S. Jaswal // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 2010. – Vol. 56. – P. 130-140.
- Meana M. R. The SR-mitochondria interaction: a new player in cardiac pathophysiology / M. R. Meana, C. Fernandez-Sanz, D. Garcia-Dorado // *Cardiovasc. Res.* – 2010. – Vol. 88, № 1. – P. 30-39.
- Mitochondrial contact sites. Lipid composition and dynamics / D. Ardail, J. P. Privat, M. Egret-Charlier [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 1990. – Vol. 265, № 31. – P. 18797-18802.
- Mitochondrial network in the heart / L. Qian, Lu-Yu Zhou, Gui-Feng Gao, Jian-Qin Jiao [et al.] // *Protein and Cell.* – 2012. – Vol. 3, № 6. – P. 410-418.
- Mitochondrial oxidative metabolism is required for the cardiac differentiation of stem cells / S. Chung, P. P. Dzeja, R. S. Faustino [et al.] // *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.* – 2007. – № 4, Suppl 1. – P. 60-67.
- Mitochondrial proliferation in cardiac hypertrophy / R. Zak, M. Rabinowitz, C. Rajamanickam [et al.] // *Basic. Res. Cardiol.* – 1980. – Vol. 75. – P. 171-178.
- Mitofilin complexes: conserved organizers of mitochondrial membrane architecture / R. M. Zerbes, van der Klei, M. Veenhuis [et al.] // *Biol. Chem.* – 2012. – Vol. 393, № 11. – P. 1247-1261.
- 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, F. J. Dias, M. C. Sosthenes [et al.] // *Microsc. Res. Tech.* – 2012. – Vol. 24, – [Epub ahead of print].
- Nanka O. Experimental hypoxia and embryonic angiogenesis / O. Nanka, P. Valásek, M. Dvořáková, M. Grim // *Dev. Dyn.* – 2006. – Vol. 235, № 3. – P. 723-733.
- Olivetti G. Morphometric study of early postnatal development in the left and right ventricular myocardium of the rat / G. Olivetti, P. Anversa, A. V. Loud // *Circulation Research.* – 1980. – Vol. 46, – P. 503-512.
- Ong S. B. Mitochondrial dynamics in cardiovascular health and disease / S. B. Ong, A. R. Hall, D. J. Hausenloy // *Antioxid. Redox. Signal.* – 2012. – Vol. 10. – P. 35-43.
- Patterson A. J. Hypoxia and fetal heart development / A. J. Patterson, L. Zhang // *Curr. Mol. Med.* – 2010. – Vol. 10, № 7. – P. 653-666.
- Postnatal development of mouse heart: formation of energetic microdomains / J. Piquereau, M. Novotova, D. Fortin, A. Garnier [et al.] // *J. Physiol.* – 2010. – Vol. 588, № 13. – P. 2443-2454.
- Presence of connexin 43 in subsarcolemmal, but not in interfibrillar cardiomyocyte mitochondria / K. Boengler, S. Stahlhofen, A. van de Sand [et al.] // *Basic Res. Cardiol.* – 2009. – Vol. 104, № 2. – P. 141-147.
- Proteolytic processing of OPA1 links mitochondrial dysfunction to alterations in mitochondrial

morphology / S. Duvezin-Caubet, R. Jagasia, J. Wager [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2006. – Vol. 281, № 49. – P. 37972-37979.

Readnower R. D. Standardized Bioenergetic Profiling of Adult Mouse Cardiomyocytes / R. D. Readnower, R. E. Brainard, B. G. Hill, S. P. Jones // *Physiol. Genomics.* – 2012. – Vol. 44, № 24. – P. 1208-1213.

Schaper J. Ultrastructural Morphometric Analysis of Myocardium from Dogs, Rats, Hamsters, Mice, and from Human Hearts / J. Schaper, E. Meiser, G. Stammler // *Circ. Res.* – 1985. – № 56. – P. 377-391.

Schwartz P. Ultrastructure of cultured adult myocardial cells during anoxia and reoxygenation / P. Schwartz, H. M. Piper, R. Spahr, P. G. Spieckermann // *Am. J. Pathol.* – 1984. – Vol. 115, № 3. – P. 349-361.

Shepard T. H. Ultrastructural study of mitochondria and their cristae in embryonic rats and primate (*N. nemestrina*) / T. H. Shepard, L. A. Muffley, L. T. Smith // *Anat. Rec.* – 1998. – Vol. 252, № 3. – P. 383-392.

Shimada T. Morphological studies of different mitochondrial populations in monkey myocardial cells / T. Shimada, K. Horita, M. Murakami, R. Ogura // *Cell Tissue Res.* – 1984. – Vol. 238, № 3. – P. 577-582.

Smolich J. J. Ultrastructural and functional features of the developing mammalian heart: a brief overview / J. J. Smolich, // *Reprod. Fertil. Dev.* – 1995. – Vol. 7, № 3. – P. 451-461.

Structural differences in two biochemically defined populations of cardiac mitochondria. / Riva A, Tandler B, Loffredo F, Vazquez E, Hoppel C. // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2005. – Vol. 289, № 2. – P. 868-872.

Structure of cristae in cardiac mitochondria of aged rat / A. Riva, B. Tandler, E. J. Lesnefsky [et al.] // *Mech. Ageing Dev.* – 2006. – Vol. 127, № 12. – P. 917-921.

Sun C. N. Formation of gigantic mitochondria in hypoxic isolated perfused rat hearts / C. N. Sun, N. S. Dhalla, R. E. Olson // *Experientia.* – 1969. – Vol. 25, № 7. – P. 763-764.

Tandler B. Giant mitochondria in a cardiomyopathic heart / B. Tandler, M. Dunlap, C. L. Hoppel,

M. Hassan // *Ultrastruct. Pathol.* – 2002. – Vol. 26, № 3 –P. 177-183.

The mitochondrial contact site complex, a determinant of mitochondrial architecture / M. Harner, C. Körner, D. Walther [et al.] // *EMBO J.* – 2011. – Vol. 30, № 21. – P. 4356-4370.

The permeability transition pore controls cardiac mitochondrial maturation and myocyte differentiation / J. R. Hom, R. A. Quintanilla, D. L. Hoffman [et al.] // *Dev. Cell.* – 2011. – Vol. 21, № 3. – P. 469-478.

Time course of differential mitochondrial energy metabolism adaptation to chronic hypoxia in right and left ventricles / K. Nouette-Gaulain, M. Malgata, C. Rochera [et al.] // *Cardiovasc. Res.* – 2005. – Vol. 66, № 1. – P.132-140.

Tong W. Maternal hypoxia alters matrix metalloproteinase expression patterns and causes cardiac remodeling in fetal and neonatal rats / W. Tong, Q. Xue, Y. Li, L. Zhang // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2011. – Vol. 301, № 5. – P. 2113-2121.

Vogel F. Dynamic subcompartmentalization of the mitochondrial inner membrane / F. Vogel, C. Bornhövd, W. Neupert, A. S. Reichert // *J. Cell Biol.* – 2006. – Vol. 175, № 2. – P. 237-247.

Vonck J. Supramolecular organization of protein complexes in the mitochondrial inner membrane / J. Vonck, Schäfer E. // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2009. – Vol. 1793, № 1. – P. 117-124.

Wang X. M. Protective role of pericardial tissue on injured myocardium in rats / X. M. Wang, L. H. Xu, G. Z. Sun, Q. Meng // *Zhonghua. Yi. Xue. Za. Zhi.* – 2011. – Vol. 91, № 42. – P. 3012-3015.

Welt K. N2O-induced hypoxia as a model of hypoxic stress of rat myocardium. An ultrastructural-morphometric study / K. Welt, L. Schaffranietz, H. Lukas, G. Wassilev, G. Fitzl // *Exp. Toxicol. Pathol.* – 1998. – Vol. 50, № 3. – P. 229-237.

Xiao D. L. Chronic Hypoxia and Developmental Regulation of Cytochrome C Expression in Rats / D. L. Xiao, C. A. Ducsay, L. Zhang // *Reproductive Sciences.* – 2000. – Vol. 7, № 5. – P. 279-283.

Zick M. Cristae formation-linking ultrastructure and function of mitochondria / M. Zick, R. Rabl, A. S. Reichert // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2009. – Vol. 1793, № 1. – P. 5-19.

### **Иванченко М.В., Твердохлеб И.В. Формирование митохондриального аппарата сократительных кардиомиоцитов в норме и при гипоксическом повреждении кардиоге́неза.**

**Резюме.** Перестройки митохондриального аппарата кардиомиоцитов могут быть обозначены как ведущие факторы, являющиеся основой различных форм сердечно-сосудистой патологии, однако динамика морфогенетических перестроек митохондрий сердца в норме и под влиянием повреждающих факторов остаётся недостаточно исследованной. Митохондрии сократительного кардиомиоцита отличаются значительным гетерогенитетом как по своей морфологии и локализации в клетке, так и по биохимическим свойствам, и способны по-разному взаимодействовать с другими внутриклеточными структурами. Важным и актуальным является вопрос взаимосвязи между неоднородностью функции и региональной специализации митохондрий, пути реализации гетерогенности в клетке и степени их зависимости от па-

тологического состояния в онтогенетическом аспекте. Существует относительно немного ультраструктурных исследований, направленных на изучение адаптивных и альтеративных процессов в митохондриях предсердного и желудочкового миокарда под действием различных режимов пренатальной гипоксии в процессе развития миокарда. Значительный интерес представляет выяснение механизмов реализации ультраструктурных преобразований митохондриального аппарата на межклеточном и тканевом уровнях в условиях гипоксии на этапах онтогенеза.

**Ключевые слова:** миокард, ультраструктура митохондрий, кардиогенез, крысы, гипоксия.