

# Методологія наукових досліджень Scientific research methodology

Шановні колеги! У рубриці „Методологія наукових досліджень” редакція продовжує публікацію матеріалів, що пов’язані з найважливішими аспектами наукової і навчальної діяльності: організаційно-методичним забезпеченням наукових видань, загальними принципами статистичного, біометричного і математичного супроводження досліджень, а також оригінальними методичними підходами вітчизняних і зарубіжних морфологів.

П.А. Кобеза

Дніпровський державний  
медичний університет, Дніпро,  
Україна


Надійшла: 14.04.2021

Прийнята: 15.06.2021

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2021.2.68-76>

УДК 591.863.(576.3). 611.018.63

## МОРФОЛОГІЯ ЕЛЕМЕНТІВ СКОРОТ- ЛИВОГО АПАРАТУ МІОКАРДА: ПИ- ТАННЯ СЬОГОДЕННЯ ТА ПЕРСПЕК- ТИВИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Kobeza P.A.   The morphology of the elements of the myocardial contractile apparatus question and research prospects.

Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine.

**ABSTRACT. Background.** Over the past 50 years, specific methods for studying the ultrastructure of the heart have been rapidly developed. The complex interaction of various research methods makes it possible to more accurately form a representation of the spatial structure of the components of the myocardial contractile apparatus. **Objective.** To conduct a content analysis of the results of the study of the composition of the myocardial contractile apparatus. Conduct a broad analysis of literary references and form an understanding of the spatial structure of the components of the myocardial contractile apparatus in the prospect of research at different levels of cell organization. **Methods.** Processing of information sources was carried out by the method of complex meta-analysis of data analysis. **Results.** The morphological characteristics of the myocardial contractile apparatus include a number of broad profile elements. The system of composite elements of the contractile apparatus of cardiomyocytes is the most formed and developed in the structure of the cytoplasmic complex of organelles in the group of contractile cardiomyocytes. The complex of the contractile apparatus is represented by myofibrils, each of which consists of thousands of sarcomeres telophragm connected in series, containing actin (thin) and myosin (thick) myofilaments. The main methods for studying the contractile apparatus of the myocardium include how immunohistochemistry and transmission electron microscopy provide an understanding of the structure of components at various levels of organization of histoarchitectonics and ultrastructure of organelles.. The contractile apparatus of the myocardium includes species-specific organelles, which basically belong to a number of basic hardware systems of cardiomyocytes. **Conclusion.** Immunohistochemical methods should clearly show the localization of individual types of elements in the protein structure of the contractile apparatus of the myocardium, and therefore should include in the study methods the use of the following immunohistochemical markers that can show the configuration of thin and thick myofilaments. The results of analytical review and analysis of information sources on the characteristics of the components of the myofibrillar complex gives a choice of specific research methods and forms a more detailed understanding of the spatial organization of the morphology of the myocardial contractile apparatus.


**Key words:** cardiomyocyte, contractile apparatus, sarcomere, actin, myosin.

### Citation:

Kobeza P.A. [The morphology of the elements of the myocardial contractile apparatus question and research prospects]. Morphologia. 2021;15(2):68-76. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2021.2.68-76>

 Kobeza P.A. 0000-0003-1113-4007

 [kobeza.pavel@gmail.com](mailto:kobeza.pavel@gmail.com)

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

## Вступ

М'язова тканина складає 40-42% від маси тіла. Основна динамічна функція м'язів - забезпечити рухливість шляхом скорочення і подальшого розслаблення [1]. При скороченні м'язів здійснюється робота, пов'язана з перетворенням хімічної енергії в механічну [2]. Варто зупинити увагу на двох основних групах процесів для скоротливого апарату міокарда: процеси м'язового скорочення і процеси енергетичного обміну [3]. Цитоплазматичне простір між ядерною мембраною і сарколеми скоротливих кардіоміоцитів в значній мірі заповнені двома домінуючими групами органел [4], які виконують поставлені дії - міофібрили і мітохондрії [5].

М'язові клітини серця - кардіоміоцити протягом усього життя індивіда безперервно виконують специфічну функцію ритмоконtrakції [6]. На ранніх етапах онтогенезу серця свавців відбуваються процеси активної спеціалізації, диференціації, а також активний ріст, регенерація і процес фінального формування різних типів кардіоміоцитів [7,8]. Домінуючими структурно-функціональними компонентами скоротливих кардіоміоцитів, як найбільш чисельної популяції клітин міокарду, є міофібрили і мітохондрії. На ранніх термінах індивідуального розвитку спостерігається одночасне зростання кількісного та якісного складу енергетичного комплексу та компонентів скоротливого апарату [9]. На процеси формування системи міофібрилярного апарату та його енергетичного комплексу органел впливає досить велика група чинників на ранньому етапі онтогенезу, які порушують умови нормальної функціональної морфології основних компонентів скоротливих кардіоміоцитів, що характерно для природного процесу формування та розвитку м'язових клітин [10,11].

Мітохондрії заповнюють, в основному, проміжки між міофібрилами, але зустрічаються, і під саркоплазматичною мембраною. Поруч з ядром їх відносно мало [12,13]. Форма мітохондрій не відрізняється різноманітністю [14]. Простежується пряма залежність між рівнями обміну і трансформації енергії в м'язову роботу, що визначає кількість і якість упаковки і локалізації окремих підтипів мітохондрій [15]. Здебільшого вони бувають округлими або овальними. Розташування крист поперечне і дугоподібне [16]. Рідко зустрічаються мітохондрії з гранулярними включеннями в матриксі [17,18]. У саркоплазмі кардіоміоцитів передсердь і шлуночків представлені і інші ультраструктури: агранулярний саркоплазматичного ретикулуму, рибосоми, полірібосоми, лізосоми і ліпосоми [19,20].

## Мета

Провести контентний аналіз результатів дослідження будови скоротливого апарату міокарда. Провести широкий аналіз літературних посилань та сформувати розуміння просторової

структури компонентів скоротливого апарату міокарда в перспективі дослідження на різних рівнях організації клітини. Дослідження закономірностей процесів розвитку і формування скоротливого апарату серця в процесі пренатального та раннього постнатального онтогенезу. Отримані теоретичні та аналітичні інформаційні викладки використати в процесі формування методологічних підходів в аспекті дослідження морфологічної структури компонентних одиниць скоротливого апарату на різних етапах. До теперішнього часу в науковій літературі досить відомостей про морфологічних модифікаціях серцево-судинної системи. Незважаючи на те, що є основні положення про закономірності макро- і мікроструктур різних представників тварин, про діапазоні компенсаторно-приспосувальних можливостей структур органу в онтогенезі, залишаються дискусійними і невирішеними ряд питань. У зв'язку з цим сформовано наступні завдання:

1. Визначити групи показників морфологічного дослідження компонентів скоротливого апарату міокарда.

2. Провести аналіз теоретичної та практичної інформації, яка показує організацію скоротливих кардіоміоцитів.

3. Результативність метааналізу інформаційних джерел включити в системний підхід функціонального дослідження скоротливого апарату міокарда.

## Матеріали та методи

Обробка інформаційних джерел проведено методом контентного комплексного метааналізу даних.

## Результати та їх обговорення

Морфологічна характеристика скоротливого апарату міокарда включають ряд широкого профілю елементів. Система композиційних елементів скоротливого апарату кардіоміоцитів найбільш сформована та розвинена в структурі цитоплазматичного комплексу органел в групі скоротливих кардіоміоцитів [21]. Комплекс скоротливого апарату представлений міофібрили, кожна з яких складається з тисяч послідовно з'єднаних телофрагм саркомерів, що містять актинові (тонкі) і міозинові (товсті) міофіламенти [22]. Термінальні осьові елементи дистальних кінцевих ділянок міофібрил прикріплюються з боку цитоплазми до компонентних структурних елементів [23], які формують вставні диски за допомогою смужок злипання, формуючи структурні взаємодії між білками вигляді розщеплення і вплетення актинових міофіламентів у матрикс інтрамембранної області сарколеми міоцитів [24]. Забезпечує сильне ритмічне енергоємне скорочення та процес подальшого розслаблення тканини у залежності від концентрації іонів кальцію [25].

Основні методи досліджень скоротливого

апарату міокарда включають формування розуміння будови компонентів на різних рівнях організації гістоархітекτονіки та ультраструктури органел [26]. Основними методами є біологія індивідуального розвитку з основами ембріології [27], імуногістохімія [28] та трансмісійна електронна мікроскопія [29]. Структурна імуногістохімія з використанням трансмісійної та скануючої електронної мікроскопії включає використання натсупних антитіл [30]: Myosin light chain 3 [31,32], Actin Alpha 1 Cardiac Muscle [33], Troponin I Type 3 [34,35,36], Tropomyosin-1 [37]. Основними морфологічними параметрами скоротливого апарату кардіоміоцитів слід виділити наступні показники [38]: чисельна щільність ядер Кмц ( $\times 10^{-2}$  мкм<sup>2</sup>), відносний об'єм мітохондрій (%), кількісна щільність мітохондрій на поперечному зрізі кардіоміоциту (шт.), відносний об'єм міофібрил (%), ступінь орієнтації міофібрил. Довжина Z-диску [39].

Комплексні елементи системи активного та пасивного транспорту розвинені в скоротливих кардіоміоцитах [40,41,42], аналогічний такому в скелетних м'язових волокнах, але має ряд особливостей, в елементах будови саркоплазматичного ретикулуму [40], в якому не спостерігається процес утворюються термінальних цистерн [43], а також головним чинником процесу зміни деполаризації в цьому випадку є низька швидкість зміни градієнту внутрішньомембранного індексу іонів кальцію між різними цитоплазматичними струмами, що забезпечує автоматизм кардіоміоцитів [43]. В комплексах передсердних кардіоміоцитів практично відсутні T-трубочки [44]. Внутрішньоклітинний матрикс вміщує систему цитоплазматичного скелету [45], який розміщується у прямій близькості до елементів мембрани сарколеми в зонах клітини між основними типами міжклітинної взаємодії [46], як клітинні контакти та зони злипання із сарколемою сусідніх кардіоміоцитів [46].

Міофібрили мають вигляд ниток діаметром 1-2 мкм. [47], вони володіють власної поперечною смугастістю і розташовуються в м'язовому волокні настільки впорядковано [48], що темні і світлі ділянки одних міофібрил збігаються з аналогічними ділянками інших, обумовлюючи в підсумку смугастість всього волокна [49]. Кожна міофібрила складається з тонких і товстих міофіламентів, які відповідно представлені скоротливими білками міозину і актину [50].

Товсті міофіламенти утворені молекулами фібрилярного білку міозину. Молекула міозину має вигляд нитки довжиною 150 нм і товщиною 2 нм [51,52]. На одному з кінців вона містить дві округлі головки. Міозин включає легкий мероміозин, який утворює стрижневу частину молекули, і важкий мероміозин, яка формує головки і сполучну шийку [51]. Молекула може згинатися, як на шарнірах, в двох місцях: в області шийки

(місця з'єднання головок з хвостовою частиною) і приблизно через 60 нм [53]. Стрижневі частини молекул міозину зібрані в пучки, дзеркально з'єднуючись кінцями один з одним, таким чином, що центральна частина міофіламенту гладка, а периферичні частини містять численні міозінові головки [54].

Тонкі міофіламенти містять скоротливий білок актин і два регуляторних білка - тропонін і тропоміозин. Регуляторні білки утворюють тропонінтропоміозинний комплекс [55]. В свою чергу, актин представляє собою глобулярний білок, кожна молекула актину має активний центр, здатний зв'язуватися з молекулами міозину і прикритий тропонінтропоміозинним комплексом [34,36,38]. Цей комплекс діє як замикаючий елемент, не дозволяє дотично та передчасно взаємодіяти молекулам актину і міозину [56,57]. Молекули актину формують ланцюжок, а два ланцюжки обвивають один одного, утворюючи подвійний спіральний комплекс [14,35].

Міофіламенти розташовуються паралельно один одному [45], але не на всіх ділянках, які складаються тільки з товстих міофіламентів, і ділянки, що складаються з тонких. Для закріплення міофіламентів є спеціальні структури - мезофрагма і телофрагма [58]. Телофрагма (Z-лінія) проходить через тонкі філаменти [59]. Вона утворена білками  $\alpha$ -актин, десмину та виментину [35]. Через товсті філаменти проходить мезофрагма, що складається з білка М-протеїну [15]. У вузлах цієї М-лінії закріплені кінці міозинових філаментів. Інші їх кінці прямують у бік Z-лінії і розташовуються між філаментами актину, але до самих Z-ліній вони не доходять [61]. Але ці кінці фіксовані по відношенню до Z-ліній розтяжними гігантськими білковими молекулами тітину [30]. Тітин є білком з еластичними властивостями, нитки якого приєднані до товстих філаментів по всій їх довжині і, переходячи в I-диски, прикріплюють товсті філаменти до Z-лінії [36,62]. Таким чином, тітин пов'язує M- і Z-лінії і за рахунок своєї еластичності перешкоджає перерозтягненню саркомерного комплексу та виступає одним з аспектів ауторе моделювання комплексної орієнтації міофіламентів у просторі [63]. Нитки тітину утворюють всередині саркомеру гратчасту структуру і забезпечують впорядковане взаємне розташування тонких і товстих філаментів [64]. Ділянка міофібрили між двома телофрагмами утворює основний каркасний модуль матриксу протипоставлених скоротливих білків [50], які власне і утворюють саркомери [65]. Її центральна частина утворена товстими міофіламентами, а периферична – тонкими [66]. При цьому одна половина тонких філаментів знаходиться в одному саркомері, інша - в сусідньому за рахунком в складі міофібрили [67].

У центральній частині саркомера міофіламенти зустрічаються і на деякій відстані розта-

шовуються паралельно [68]. При цьому кожен товстий міофіламенти супроводжується 6 тонкими, кожен тонкий філамент частково входить в оточення трьох сусідніх товстих [69]. Ця частина саркомера володіє анізотропією (подвійне променезаломлення в поляризованому світлі) і відповідає темному диску міофібрили (диск А) [70]. У зв'язку з тим, що центральна частина саркомера поза скорочення утворена тільки товстими міофіламентами, подвійне променезаломлення в цій ділянці відсутнє [67]. Він світлий і утворює Н-смужку. Ділянки двох сусідніх саркомерів, розділені телофрагмою, які містять тільки тонкі філаменти, утворюють світлий ізотропний І-диск [13]. Таким чином, саркомер включає в себе один А-диск і дві половини І-дисків - по одній половині з кожного боку (параметрична конфігурація саркомера -  $\frac{1}{2} I + A + \frac{1}{2} I$ ) [35]. У розслабленому м'язі довжина саркомера становить 2-3 мкм, при скороченні м'яза - близько 1,5 мкм [62,71].

У складі міофіламентів міозинові одиниці складають до половини від сухої маси міофібрил [54,72]. Розуміння про просторову конфігурацію та механізм інтеракції міозину [73], як головного білку міофібрилярного комплексу скоротливого апарату починає формуватись в роботах А.Я. Данилевського, О. Фюрта, Е. Вебера і ряду інших дослідників [74,75].

Другим за якісним складом протеїнового комплексу скоротливого апарату виступає актин, який становить лише 20% від сухої маси міофібрилярного залишку, був відкритий Ф. Штрауб в 1942 р [51]. Описано дві форми актину: глобулярний G-актин і фібрилярний F-актин [64]. Тропоміозин був відкритий К. Бейлі в 1946 р [63]. Молекула тропоміозина складається з двох  $\alpha$ -спіралей і має вигляд стрижня довжиною 40 нм [36]. На частку тропоміозина припадає близько 4-7% всіх білків міофібрил [64]. В складі саркомерів найменшу частку займає тропонін - глобулярний білок, відкритий С. Ебасі в 1963 р [5]. До складу тропоніну відноситься три субодиниці Тропонін-І, Тропонін-С, Тропонін-Т [13]. Тропонін-І, інгібуючий елемент і може пригнічувати АТФазну активність, Тропонін-С – виступає елементом, який зв'язує кальцій за рахунок спорідненості до іонів кальцію, а також Тропонін-Т, тропоміозин-зв'язуючий, який забезпечує зв'язок з тропоміозином [60].

Тропонін, з'єднуючись з тропоміозином [36], утворює комплекс, названий нативним тропоміозином. Цей комплекс прикріплюється до актинового філаменту і надає чутливість до іонів  $Ca^{2+}$  [21].

В історичному контексті характеристика скоротливого апарату та відносний початок систематизації даних із питання дослідження компонентів скоротливого апарату міокарда починає формуватись приблизно 130 років, що в хроно-

логічних рамках розвитку прикладної морфології виглядає достатньо молодим та перспективним напрямком для дослідження [3]. Скоротливий апарат міокарду включає в себе видоспецифічні органели, які в основі своїй входять до цілого ряду основних апаратних систем кардіоміоцитів [76].

На теперішній час також залишається відкритим питання систематизації отриманих знань з будови білкового комплексу скоротливого апарату міокарда [77]. Сучасна морфологія також включає не лише вузькопрофільні дослідження скоротливого апарату міокарда, але й підводить до розуміння необхідності перегляду та доповнення новими матеріалами старі моделі та концепцій [78,79]. Відкриття та клінічне дослідження малих молекул, які зв'язуються з саркомерними білками [80], самостійно змінюючи силу або швидкість, вимагають розробки нових підходів до дослідження загальної будови елементів «скоротливого апарату міокарда» на всіх рівнях його структурної організації [81, 82]. Цей огляд концентрує увагу саме на аспектах та елементах дослідження елементів просторової організації білків в комплексі скоротливого апарату міокарда. Перегляд історичної та сучасної інтерпретації термінів сучасної морфології серця та скоротливого апарату зокрема дає підставу до розуміння необхідності комплексного підходу в майбутніх дослідженнях елементів скоротливих кардіоміоцитів [3]. Підхід з використанням імунологічних маркерів, які наглядно зможуть продемонструвати просторову конфігурацію окремих груп макромолекул в складі білкового комплексу міофібрил та відобразити кількісну характеристику окремих білків в окремих типах кардіоміоцитів узагальному складі міокарда з особливостями ембріологічного дослідження – на сьогодні є одним із найнеобхідніших кластерів дослідження в питаннях сьогочасної морфологічної дисципліни [50].

#### **Висновки**

1. За результатом попереднього інформаційного пошуку сформовано основні критерії оцінки морфології скоротливого апарату міокарда. Перспективними методами дослідження слід обрати комплексний підхід до різних рівнів організації цитоархітекτονіки та ультраструктури скоротливої системи кардіоміоцитів з використанням імуногістохімічних та трансмісійно-мікроскопічних методів дослідження.

2. Імуногістохімічні методи дослідження повинні наглядно відобразити локалізацію окремих елементів білкової структури скоротливого апарату міокарда, а тому слід включити в методи дослідження використання наступних імуногістохімічних маркерів: Myosin light chain, Actin Alpha 1 Cardiac Muscle, Troponin I Type 3, Troponin-1. Основними морфологічними параметрами скоротливого апарату кардіоміоцитів



слід виділити наступні показники: чисельна щільність ядер кардіоміоцитів, відносний об'єм мітохондрій, кількісна щільність мітохондрій на поперечному зрізі кардіоміоциту, відносний об'єм міофібрил, а також ступінь орієнтації міофібрил і довжина Z-диску.

3. Результати аналітичного огляду та аналізу інформаційних джерел за питанням морфологічної характеристики елементів скоротливого апарату міокарда надають більш повну інформаційну картину про кількісний і якісний склад будови міофібрилярного комплексу. Інформаційний матеріал може бути використаний в розробці інноваційних методів з елементами комбінованих засобів імуногістохімії та трансмісійної електронної мікроскопії.

### **Перспективи подальших досліджень**

Матеріали контентного аналізу включено до теми дисертаційного дослідження "Морфофункціональна характеристика формування і розвитку скоротливого апарату міокарда за умов гіпоксичного ушкодження кардіогенезу у щурів".

### **Джерела фінансування**

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

### **Інформація про конфлікт інтересів**

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

## **Літературні джерела References**

1. Avazmohammadi R, Soares JS, Li DS, Raut SS, Gorman RC, Sacks MS. A contemporary look at biomechanical models of myocardium. *Annual review of biomedical engineering*, 2019; 21, 417-442.
2. Bird SD, Doevendans PA, Van Rooijen MA, Brutel De La Riviere A, Hassink RJ, Passier R, Mummery CL. The human adult cardiomyocyte phenotype. *Cardiovascular research*, 2003; 58(2), 423-434.
3. Blair CA, Pruitt BL. Mechanobiology assays with applications in cardiomyocyte biology and cardiotoxicity. *Advanced healthcare materials*, 2020; 9(8), 190-1656.
4. Terracciano C, Guymer S. *Heart of the Matter: Key concepts in cardiovascular science*. Springer Nature. 2019;
5. Gerdes AM. *Cardiomyocyte ultrastructure. Muscle: Fundamental Biology and Mechanisms of Disease*, 2012; 47-55.
6. Shintani SA, Washio T, Higuchi H. Mechanism of contraction rhythm homeostasis for hyperthermal sarcomeric oscillations of neonatal cardiomyocytes. *Scientific reports*, 2020; 10(1), 1-12.
7. Fukuda K. Development of regenerative cardiomyocytes from mesenchymal stem cells for cardiovascular tissue engineering. *Artificial organs*, 2001; 25(3), 187-193.
8. Shevchenko KM. Morphological features of atrial myocardium embryonic development and its changes caused by hypoxia effect. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*, 2019; 10(1).
9. Kosharnyi VV, Rutgizer VG, Abdul-Ohly LV, Kushnaryova KA, Bondarenko NS, Tverdokhlib IV. [Ultrastructure of mitochondrial apparatus of left ventricle cardiomyocyte of rats after different exposures of electromagnetic radiation under hypothyroidism]. *Morphologia*. 2019;13(4):16-23. Ukrainian.
10. Schaper J, Meiser E, Stämmler G. Ultrastructural morphometric analysis of myocardium from dogs, rats, hamsters, mice, and from human hearts. *Circulation research*, 1985; 56(3), 377-391.
11. Taha MF, Valojerdi MR, Hatami L, Javeri A. Electron microscopic study of mouse embryonic stem cell-derived cardiomyocytes. *Cytotechnology*, 2012; 64(2), 197-202.
12. Sachs HG, Colgan JA, Lazarus ML. Ultrastructure of the aging myocardium: a morphometric approach. *American Journal of Anatomy*, 1977; 150(1), 63-71.
13. RD I, OHL E. [Heterogeneity of the mitochondrial apparatus of the myocardium and the mechanisms of its formation in the early ontogenesis of rats]. *Citologiya i genetika*, 1998; 32(2), 8. Russian.
14. Sudarikova YV, Bakeeva LE, Tsiplenkova VG. Ultrastructure of mitochondrial reticulum of human cardiomyocytes in alcohol cardiomyopathy. *Biochemistry-New York-English Translation of Biokhimiya*, 1997; 62(9), 989-1002.
15. El'darov CHM, Vajs VB., Vangeli IM, Kolo-sova NG, Bakeeva LE. [Morphometric study of the ultrastructure of cardiomyocyte mitochondria during aging]. *Biohimiya*, 2015; 80(5), 716-722. Russian.
16. Kozlov SV, Maevsky AE, Mishalov VD, Sulaeva ON. Changes of mitochondria in the contractile cardiomyocytes during postnatal rat ontogenesis. *Morphologia*. 2014; 8(4), 37-42.
17. Ivanchenko MV, Tverdohleb IV. [Influence of intrauterine hypoxia on mitochondrial heterogeneity and ways of its implementation in alteration of rat ventricular myocardium]. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta*, 2014; 4 (52). Russian.
18. Ivanchenko MV. [Quantitative ultrastructural characterization of reorganizations of the mitochondrial apparatus of ventricular contractile cardi-

- omyocytes in prenatal ontogenesis under the condition of chronic hypoxia]. *Patologiya*, 2013; (3), 66-70. Ukrainian.
19. Kisby T, De Lázaro I, Stylianou M, Cossu G, Kostarelou K. Transient reprogramming of postnatal cardiomyocytes to a dedifferentiated state. *PloS one*, 2021; 16(5), e0251054.
  20. Tverdokhlib IV, Marchenko, DG. Ultrastructural changes of the rat contractile myocardial apparatus during prenatal ontogenesis in norm and after alcohol influence. *World of Medicine and Biology*, 2019; 15(69), 225-230.
  21. Hunter PJ, McCulloch AD, Ter Keurs HEDJ. Modelling the mechanical properties of cardiac muscle. *Progress in biophysics and molecular biology*, 1998; 69(2-3), 289-331.
  22. Guo Y. Pu WT. Cardiomyocyte maturation: new phase in development. *Circulation research*, 2020; 126(8), 1086-1106.
  23. Kim GH, Uriel N, Burkhoff D. Reverse remodelling and myocardial recovery in heart failure. *Nature Reviews Cardiology*, 2018; 15(2), 83-96.
  24. Blair CA, Pruitt BL. Mechanobiology assays with applications in cardiomyocyte biology and cardiotoxicity. *Advanced healthcare materials*, 2020; 9(8), 190-1656.
  25. Blanchard EM, Solaro RJ. Inhibition of the activation and troponin calcium binding of dog cardiac myofibrils by acidic pH. *Circulation research*, 1984; 55(3), 382-391.
  26. Tverdokhlib IV, Marchenko, DG. Ultrastructural changes of the rat contractile myocardial apparatus during prenatal ontogenesis in norm and after alcohol influence. *World of Medicine and Biology*, 2019; 15(69), 225-230.
  27. Nadraga BA, Strus KI, Yashchenko AM, Lutsyk AD. Immunohistochemical investigation of rat cardiac muscle in experimental ischemia. *Acta Medica Leopoliensia*, 2020; 26(1), 11-19.
  28. Vejandla RM, Orgil BO, Alberson NR, Li N., Munkhsaikhan U, Khuchua Z, Purevjav E. Deficiency in nebulin repeats of sarcomeric nebulin is detrimental for cardiomyocyte tolerance to exercise and biomechanical stress. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 2021; 320(5), 2130-2146.
  29. Ivanchenko MV, Tverdohlib IV. [Formation of the mitochondrial apparatus of rapid cardiomyocytes in normal brain hypoxic ear reduction in cardiogenesis]. *Morfologiya*, 2013; 7(1), 5-20. Ukrainian.
  30. Kentish JCHED, Ter Keurs J, Allen DG. The contribution of myofibrillar properties to the sarcomere length-force relationship of cardiac muscle." Starling's law of the heart revisited. Springer, Dordrecht, 1988. 1-17.
  31. Guerriero JrV, Rowley D. R, Means AR. Production and characterization of an antibody to myosin light chain kinase and intracellular localization of the enzyme.
  32. Riesselmann JN, Holler T, Radocaj A, Meißner J, Kraft T, Weber N. Effects of Cardiac Myosin Heavy Chain Isoform Composition on Contraction Kinetics and Calcium Transients in Adult Rat Cardiomyocytes. *Biophysical Journal*, 2021; 120(3), 340a.
  33. Holmes KC, Lehman W. Gestalt-binding of tropomyosin to actin filaments. *Journal of muscle research and cell motility*, 2008; 29(6-8), 213.
  34. Hanft LM, McDonald KS. Length dependence of force generation exhibit similarities between rat cardiac myocytes and skeletal muscle fibres. *The Journal of physiology*, 2010; 588(15), 2891-2903.
  35. Metzger JM, Westfall MV. Covalent and noncovalent modification of thin filament action: the essential role of troponin in cardiac muscle regulation. *Circulation research*, 2004; 94(2), 146-158.
  36. Parmacek MS, Solaro RJ. Biology of the troponin complex in cardiac myocytes. *Progress in cardiovascular diseases*, 2004; 47(3), 159-176.
  37. Holmes KC, Lehman W. Gestalt-binding of tropomyosin to actin filaments. *Journal of muscle research and cell motility*, 2008; 29(6-8), 213.
  38. Kolotova AA, Kuleshova LM, Kavalerova DA. [Morphometric research methods in the study of myocardial microcirculation]. *Actual problems of experimental and clinical medicine*. 2017; 525-526. Russian.
  39. Taralyova MM, Fimina MI. [Morphometric study of human contractile cardiomyocytes using intraoperative material]. *Al'manah molodoj nauki*, 2020; (1), 41-42. Russian.
  40. Breckwoldt K, Letuffe-Brenière D, Mannhardt I, Schulze T, Ulmer B, Werner T, Hansen A. Differentiation of cardiomyocytes and generation of human engineered heart tissue. *Nature protocols*, 2017; 12(6), 1177-1197.
  41. Brook WH, Connell S, Cannata J, Maloney JE, Walker AM. Ultrastructure of the myocardium during development from early fetal life to adult life in sheep. *Journal of anatomy*, 1983; 137(Pt 4), 729.
  42. Bub G, Camelliti P, Bollensdorff C, Stuckey DJ, Picton G, Burton RA, Kohl P. Measurement and analysis of sarcomere length in rat cardiomyocytes in situ and in vitro. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 2010; 298(5), 1616-1625.
  43. Kuo PL, Lee H, Bray MA, Geisse NA, Huang YT, Adams WJ, Parker KK. Myocyte shape regulates lateral registry of sarcomeres and contractility. *The American journal of pathology*, 2012; 181(6), 2030-2037.
  44. Wang Z, Lee SJ, Cheng HJ, Yoo JJ, Atala A. 3D bioprinted functional and contractile cardiac tissue constructs. *Acta biomaterialia*, 2018;70, 48-56.
  45. Song C, Zhang X, Wang L, Wen F, Xu K, Xiong W, Qiu X. An injectable conductive three-dimensional elastic network by tangled surgical-suture spring for heart repair. *ACS nano*, 2019;

13(12), 14122-14137.

46. Kron SJ, Spudich JA. Fluorescent actin filaments move on myosin fixed to a glass surface. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1986; 83(17), 6272-6276.

47. Pires RH, Shree N, Manu E, Guzniczak E, Otto O. Cardiomyocyte mechanodynamics under conditions of actin remodelling. *Philosophical Transactions of the Royal Society B*, 2019; 374(1786), 20190081.

48. Burbaum L, Schneider J, Scholze S, Bötcher RT, Baumeister W, Schwille, P, Jasnin M. Molecular-scale visualization of sarcomere contraction within native cardiomyocytes. *Nature Communications*, 2021; 12(1), 1-12.

49. Stemmer EA, Joy I, Aronow WS, Thibault W, McCart P, Connolly JE. Preservation of myocardial ultrastructure. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 1975; 70(4), 666-676.

50. Tarvala U, Khalique Z. Myocardial Microstructure and Contractile Apparatus. In *Heart of the Matter*; 2019; 39-48.

51. Toepfer CN, Garfinkel AC, Venturini G, Wakimoto H, Repetti G, Alamo L, Seidman CE. Myosin sequestration regulates sarcomere function, cardiomyocyte energetics, and metabolism, informing the pathogenesis of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*, 2020; 141(10), 828-842.

52. Wang SM, Greaser ML, Schultz E, Bulinski JC, Lin JJ, Lessard JL. Studies on cardiac myofibrillogenesis with antibodies to titin, actin, tropomyosin, and myosin. *The Journal of cell biology*, 1988; 107(3), 1075-1083.

53. Chacko KJ. Observations on the ultrastructure of developing myocardium of rat embryos. *Journal of morphology*, 1976; 150(3), 681-709.

54. Bleier J, Vorderwinkler KP, Falkensammer J, Mair P, Dapunt O, Puschendorf, B., Mair, J. Different intracellular compartmentations of cardiac troponins and myosin heavy chains: a causal connection to their different early release after myocardial damage. *Clinical chemistry*, 1998; 44(9), 1912-1918.

55. Franco D, Markman MM, Wagenaar GT, Ya J, Lamers WH, Moorman AF. Myosin light chain 2a and 2v identifies the embryonic outflow tract myocardium in the developing rodent heart. *The Anatomical Record: An Official Publication of the American Association of Anatomists*, 1999; 254(1), 135-146.

56. Ter Keurs HEDJ, Runsbürger WH. Van Heuningen R. Restoring forces and relaxation of rat cardiac muscle. *European heart journal* 1.suppl\_1 1980; 67-80.

57. Wright PT, Tsui SF, Francis AJ, MacLeod KT, Marston SB. Approaches to high-throughput analysis of cardiomyocyte contractility. *Frontiers in physiology*, 2020; 11, 612.

58. Zhu Y, Do VD, Richards AM, Foo R. What we know about cardiomyocyte dedifferentiation. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2020;

59. Weiwad WK, Linke WA, Wussling MH. Sarcomere length-tension relationship of rat cardiac myocytes at lengths greater than optimum. *Journal of molecular and cellular cardiology*, 2000; 32(2), 247-259.

60. Fentzke RC, Buck SH, Patel JR, Lin H, Wolska BM, Stojanovic MO. Leiden, J. M. Impaired cardiomyocyte relaxation and diastolic function in transgenic mice expressing slow skeletal troponin I in the heart. *The Journal of physiology*, 1999; 517(1), 143-157.

61. Carlson EC, Grosso DS, Romero SA, Frangakis CJ, Byus CV, Bressler R. Ultrastructural studies of metabolically active isolated adult rat heart myocytes. *Journal of molecular and cellular cardiology*. 1978; 10(5), 449-459.

62. Trombitas K, Greaser ML, Pollack GH. Interaction between titin and thin filaments in intact cardiac muscle. *Journal of Muscle Research & Cell Motility*, 1997; 18(3), 345-351.

63. Le Guennec JY, Cazorla O, Lacampagne A, Vassort G. Is titin the length sensor in cardiac muscle? *Physiological and physiopathological perspectives. Elastic Filaments of the Cell*. Springer, Boston, MA, 2000. 337-351.

64. Woodcock- Mitchell J, Mitchell JJ, Low RB, Kiény M, Sengel P, Rubbia L, Gabbiani G.  $\alpha$ -Smooth muscle actin is transiently expressed in embryonic rat cardiac and skeletal muscles. *Differentiation*, 1988; 39(3), 161-166.

65. Helmes M, Trombita's KR, Granzier H. Titin develops restoring force in rat cardiac myocytes. *Circulation research*, 1996; 79(3), 619-626.

66. Shintani SA, Washio T, Higuchi H. Mechanism of contraction rhythm homeostasis for hyperthermal sarcomeric oscillations of neonatal cardiomyocytes. *Scientific reports*, 2020; 10(1), 1-12.

67. Zaunbrecher RJ, Abel AN, Beussman K, Leonard A, von Frieling-Salewsky M, Fields PA, Murry CE. Cronos titin is expressed in human cardiomyocytes and necessary for normal sarcomere function. *Circulation*, 2019; 140(20), 1647-1660.

68. Wegner A. The interaction of  $\alpha$ ,  $\alpha$ - and  $\alpha$ ,  $\beta$ -tropomyosin with actin filaments. *FEBS letters*, 1980; 119(2), 245-248.

69. Vejandla RM, Orgil BO, Alberson NR, Li N., Munkhsaikhan U, Khuchua Z, Purevjav E. Deficiency in nebulin repeats of sarcomeric nebulin is detrimental for cardiomyocyte tolerance to exercise and biomechanical stress. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 2021; 320(5), 2130-2146.

70. Hanft LM, McDonald KS. Length dependence of force generation exhibit similarities between rat cardiac myocytes and skeletal muscle fibres. *The Journal of physiology*, 2010; 588(15), 2891-2903.

71. Volkov VP. [Myocardial morphology in the aspect of ontogenesis: a morphometric study]. *Innovacii v nauke*, 2015; 10 (47). Russian.

72. Yu JG, Russell B. Cardiomyocyte remodel-

ing and sarcomere addition after uniaxial static strain in vitro. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*, 2005; 53(7), 839-844.

73. Fukuda K. Development of regenerative cardiomyocytes from mesenchymal stem cells for cardiovascular tissue engineering. *Artificial organs*, 2001; 25(3), 187-193.

74. Lehman W, Hatch V, Korman V, Rosol M, Thomas L, Maytum R, Craig R. Tropomyosin and actin isoforms modulate the localization of tropomyosin strands on actin filaments. *Journal of molecular biology*, 2000; 302(3), 593-606.

75. Zagorujko GE, Zagorujko YUV. [Morphometric analysis of prenatal and postnatal maturation of rat cardiomyocytes]. *Visnik problem biologii i medicini*, 2017; (2). Ukrainian.

76. Moore RL, Musch TI, Yelamarty RV, Scaduto Jr, RC, Semanchick AM, Elensky MARYBETH, Cheung JY. Chronic exercise alters contractility and morphology of isolated rat cardiac myocytes. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 1993; 264(5), C1180-C1189.

77. Ter Keurs HEDJ, Runsburger WH. Van

Heuningen R. Restoring forces and relaxation of rat cardiac muscle. *European heart journal* 1.suppl\_1 1980; 67-80.

78. Dem'yanenko IA. [Morphological features of the formation of the human heart in prenatal ontogenesis.]. *Visnik problem biologii i medicini*, 2014;1(1):36-39. Ukrainian.

79. Zagorujko GE, Zagorujko YUV. [Morphometric analysis of prenatal and postnatal maturation of rat cardiomyocytes]. *Visnik problem biologii i medicini*, 2017;2:79-83. Ukrainian.

80. Xiao F, Lam N, Wang P, Li S, Canseco D, Kimura W, Sadek H. Adducin Regulates Sarcomere Disassembly During Cardiomyocyte Mitosis. *bioRxiv*. 2020;

81. Bugrova ML. Morphology of right atrium myocytes. *Muscle Cell and Tissue—Current Status of Research Field*. Sakuma K, ed. 2018; IntechOpen, 339-357.

82. Frank JS. Ultrastructure of the sarcolemma of isolated cardiomyocytes. *Isolated Adult Cardiomyocytes*, 2019; 125-143.

#### **Кобеза П.А. Морфологія елементів скоротливого апарату міокарда: питання сьогодення та перспективи дослідження.**

**РЕФЕРАТ. Актуальність.** За останні 50 років стрімкого розвитку отримали специфічні методи дослідження ультраструктури серця. Комплексна взаємодія різних методів дослідження дає змогу точніше сформувати уявлення просторової структури компонентів скоротливого апарату міокарда. **Мета.** Провести контентний аналіз результатів дослідження композиції скоротливого апарату міокарда. Провести широкий аналіз літературних посилань та сформувати розуміння просторової структури компонентів скоротливого апарату міокарда в перспективі викладки дослідження на різних рівнях організації клітини. Отримані теоретичні та аналітичні інформаційні викладки використати в процесі формування методологічних підходів в аспекті дослідження морфологічної структури компонентних одиниць скоротливого апарату на різних етапах. **Методи.** Обробка інформаційних джерел проведено методом контентного комплексного метааналізу аналізу даних. **Результати.** Морфологічна характеристика скоротливого апарату міокарда включають ряд широкого профілю елементів. Система композиційних елементів скоротливого апарату кардіоміоцитів найбільш сформована та розвинена в структурі цитоплазматичного комплексу органел в групі скоротливих кардіоміоцитів. Комплекс скоротливого апарату представлений міофібрили, кожна з яких складається з тисяч послідовно з'єднаних телофрагм саркомерів, що містять актинові (тонкі) і міозинові (товсті) міофіламенти. Основні методи досліджень скоротливого апарату міокарда включають, як імуногістохімія та трансмісійна електронна мікроскопія дають розуміння будови компонентів на різних рівнях організації гістоархітекτονіки та ультраструктури органел. В історичному контексті характеристика скоротливого апарату та відносний початок систематизації даних із питання дослідження компонентів скоротливого апарату міокарда починає формуватись приблизно 130 років, що в хронологічних рамках розвитку прикладної морфології виглядає достатньо молодим та перспективним напрямком для дослідження. Скоротливий апарат міокарду включає в себе видоспецифічні органели, які в основі своїй входять до цілого ряду основних апаратних систем кардіоміоцитів. **Підсумок.** Імуногістохімічні методи дослідження повинні наглядно відобразити локалізацію окремих елементів білкової структури скоротливого апарату міокарда, а тому слід включити в методи дослідження використання наступних імуногістохімічних маркерів, які зможуть відобразити просторову конфігурацію елементів тонких і товстих міофіламентів. Основними морфологічними параметрами скоротливого апарату кардіоміоцитів слід виділити наступні показники: чисельна щільність ядер кардіоміоцитів, відносний об'єм мітохондрій, кількісна щільність мітохондрій на поперечному зрізі кардіоміоциту, відносний об'єм міофібрил, а також ступінь орієнтації міофібрил і довжина Z-диску. Результати аналітичного огляду та аналізу інформаційних джерел за питанням характеристики компонентів міофібрилярного комплексу дає комплексний підхід у виборі конкретних методів дослідження і формує детальніше розуміння просторової організації елементів морфології скоротливого апарату міокарда.

**Ключові слова:** кардіоміоцит, скоротливий апарат, саркомер, актин, міозин.



**Кобеза П.А. Морфология элементов сократительного аппарата миокарда вопрос и перспективы исследования.**

**РЕФЕРАТ. Актуальность.** За последние 50 лет стремительного развития получили специфические методы исследования ультраструктуры сердца. Комплексное взаимодействие различных методов исследования позволяет точнее сформировать представление пространственной структуры компонентов сократительного аппарата миокарда. **Цель.** Провести контентный анализ результатов исследования композиции сократительного аппарата миокарда. Провести широкий анализ литературных ссылок и сформировать понимание пространственной структуры компонентов сократительного аппарата миокарда в перспективе исследования на разных уровнях организации клетки. Полученные теоретические и аналитические информационные выкладки использовать в процессе формирования методологических подходов в аспекте исследования морфологической структуры компонентных единиц сократительного аппарата на разных этапах. **Методы.** Обработка информационных источников проведен методом контентного комплексного метаанализа анализа данных. **Результаты.** Морфологическая характеристика сократительного аппарата миокарда включают ряд широкого профиля элементов. Система композиционных элементов сократительного аппарата кардиомиоцитов наиболее сформирована и развита в структуре цитоплазматического комплекса органелл в группе сократительных кардиомиоцитов. Комплекс сократительного аппарата представлен миофибриллы, каждая из которых состоит из тысяч последовательно соединенных телофрагма саркомеров, содержащих актиновые (тонкие) и миозиновые (толстые) миофиламенты. Основные методы исследований сократительного аппарата миокарда включают, как иммуногистохимия и трансмиссионное электрона микроскопия дают понимание строения компонентов на различных уровнях организации гистоархитектоники и ультраструктуры органелл. В историческом контексте характеристика сократительного аппарата и относительный начало систематизации данных по вопросу исследования компонентов сократительного аппарата миокарда начинает формироваться примерно 130 лет, в хронологических рамках развития прикладной морфологии выглядит достаточно молодым и перспективным направлением для исследования. Сократительный аппарат миокарда включает в себя видоспецифическим органеллы, которые в основе своей входят к целому ряду основных аппаратных систем кардиомиоцитов. **Заключение.** Иммуногистохимические методы исследования должны наглядно отобразить локализацию отдельных элементов белковой структуры сократительного аппарата миокарда, а потому следует включить в методы исследования использование следующих иммуногистохимических маркеров, которые смогут отразить пространственную конфигурацию элементов тонких и толстых миофиламентов. Основными морфологическими параметрами сократительного аппарата кардиомиоцитов следует выделить следующие показатели: численность плотность ядер кардиомиоцитов, относительный объем митохондрий, количественная плотность митохондрий на поперечном срезе кардиомиоцита, относительный объем миофибрилл, а также степень ориентации миофибрилл и длина Z-диска. Результаты аналитического обзора и анализа информационных источников по вопросам морфологической характеристики элементов сократительного аппарата миокарда позволит выявить компоненты миофибриллярных комплекса и их структуры в составе доминирующей группы кардиомиоцитов ответственны за механизмы функции сократительного аппарата миокарда.

**Ключевые слова:** кардиомиоците, сократительный аппарат, саркомер, актин, миозин.