

І.В. Челпанова

ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького»
Львів, Україна

Надійшла: 27.04.2025

Прийнята: 08.06.2025

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.2.59-65>

УДК 616.24-089.87-02: 616.149-008.341.1]-092.9

ГІСТОЕНЗИМОЛОГІЧНИЙ АНАЛІЗ РОЗВИТКУ МЕТАБОЛІЧНОГО ГЕТЕ- РОГЕНІТЕТУ МІОКАРДА В ОНТОГЕ- НЕЗІ ЩУРІВ

Chelpanova I.V.   Histoenzymological analysis of the development of myocardial metabolic heterogeneity in the rat ontogenesis.

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine.

ABSTRACT. Relevance. Topological and chronological features in the implementation of leading reactions of energy metabolism in cardiomyocytes, mechanisms of interaction between different metabolic cycles at the stages of ontogenetic development, as well as the formation of a clear metabolic heterogeneity of cardiomyocytes have not yet been fully explained. **The aim** of this study was to histochemically determine ontogenetic changes in the activity of key enzymes of cardiomyocyte energy metabolism in different localizations of the rat heart in systole and diastole. **Methods.** Histoenzymological determination of the activity of phosphofructokinase, lactate dehydrogenase, succinate dehydrogenase, isocitrate dehydrogenase, glucose-6-phosphate dehydrogenase in cryostat sections of the myocardium of the ventricles, atria and septa of the rat heart in systole and diastole starting from the 14th day of the prenatal period to puberty was carried out. **Results and conclusion.** Typical cardiomyocytes of mature rat myocardium are in three different metabolic statuses. In the first status, their sarcoplasm has a low intensity of glycolysis in diastole and a high intensity in systole against the background of a stably active tricarboxylic acid cycle and low activity of pentose phosphate reactions in both phases of cardiac contraction. In the second status, typical cardiomyocytes have low activity of glycolysis, pentose phosphate shunt, and tricarboxylic acid cycle in systole and diastole. In the third status, which is characteristic of singly located cardiac myocytes, a high intensity of the tricarboxylic acid cycle and low activity of glycolytic and pentose phosphate reactions are observed regardless of the phase of cardiac contraction. The formation of metabolic heterogeneity of typical cardiomyocytes during cardiogenesis is based on the limitation of anaerobic glycolytic reactions and the intensification of oxidative phosphorylation. The rates of energy transformations are most active in the intramural and subepicardial zones of both ventricles, the least active in the atria and interatrial septum.

Key words: myocardium, ontogenesis, rats, metabolism, systole, diastole, enzyme histochemistry.

Chelpanova IV. [Histoenzymological analysis of the development of myocardial metabolic heterogeneity in the rat ontogenesis]. Morphologia. 2025;19(2):59-65. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.2.59-65>

 Chelpanova I.V. 0000-0001-5215-814X

 ilona.med75@gmail.com

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

Вступ

Після того як морфологічно ідентифікована гетерогенність типових кардіоміоцитів привернула увагу багатьох дослідників серця в умовах його нормального розвитку та за різних патологічних станів, з'явилась низка робіт, присвячених аналізу функціональних основ існування зазначеної гетерогенності [1-4]. Зокрема, значний інтерес викликали різні аспекти перебудов енергетичного метаболізму міокарда, оскільки саме енергетичний обмін багато в чому обумовлює прояви найважливіших структурних відмінностей між окремими серцевими міоцитами та сприяє їхньому об'єднанню у певні структурно-функціональні комплекси [5, 6].

У даний час є чітко встановленим той факт,

що процеси диференціювання та морфогенезу найбільш тісно пов'язані з механізмами специфічного білкового синтезу, які, крім забезпечення саркоплазми кардіоміоцитів скоротливими структурами, відповідальні за індукцію тих ферментів, які визначають метаболічний профіль клітинної популяції. Як один з найбільш важливих метаболічних циклів, що визначає внутрішньоклітинні енергоємні процеси в саркоплазмі кардіоміоцитів, виступає цикл трикарбонових кислот. Характерно, що в ранньому кардіогенезі активність ферментів даного циклу має дуже невеликі величини, проте протягом пізнього ембріогенезу відбувається закономірне наростання активності ізоцитратдегідрогенази, піруватдегідрогенази і цитратсинтази [7, 8].

При вивченні ролі опосередкованих метаболітами епігенетичних модифікацій в забезпеченні проліферації кардіоміоцитів було показано, що збереження регенеративного потенціалу залежить від сприятливого метаболічного стану в ембріональному та неонатальному серці [9]. Поряд зі збільшенням оксигенації та робочого навантаження після народження, серце ссавців зазнає метаболічного переходу, зміщуючи свій основний метаболічний субстрат з глюкози на жирні кислоти невдовзі після народження. Це метаболічне перемикання викликає зупинку клітинного циклу кардіоміоцитів, що вважається ключовим механізмом втрати регенеративної здатності. Окрім забезпечення енергією, нові дослідження припускають зв'язок між цією внутрішньоклітинною динамікою метаболізму та постнатальним епігенетичним ремоделюванням серця ссавців, яке змінює експресію багатьох генів, важливих для проліферації кардіоміоцитів та регенерації серця, оскільки багато епігенетичних ферментів використовують види метаболітів як облігатні кофактори або субстрати [9, 10].

Численними дослідженнями доведено, що під час перинатального розвитку перебудови енергетичного метаболізму міокарда супроводжуються гіпертрофічним зростанням, щоб адаптувати скоротливу здатність до своєї нової функції. Це призводить до глибокої цитоархітектурної перебудови кардіоміоцитів, які стають високо компартменталізованими структурами. У міокарді передача енергії між компартментами, що виробляють та споживають енергію, вимагає організованих систем передачі енергії, які створюються на етапах пренатального розвитку і в ранньому постнатальному періоді [11]. Спостереження свідчать, що кетонів тіла є критично важливими для постнатального розвитку серця шляхом регуляції дозрівання мітохондрій та метаболічного перепрограмування. За допомогою мультиомічного скринінгу виявлено, що пригнічення експресії 3-гідрокси-3-метилглутарил-КоА-синтази 2 – фермента, що лімітує швидкість кетогенезу – викликає дефіцит кетонів тіл і гальмує β -гідроксибутирилювання, але посилює ацетилювання мітохондріальних білків, що може бути відповідальним за пригнічення активності мітохондрій [12].

Було показано, що істотна роль ліпідів в енергетичному метаболізмі кардіоміоцитів зумовлена специфічними властивостями АТФ-залежного транспорту деяких ліпідних компонентів (фосфатидилсерину, фосфатидилетаноламіну та фосфатидиліну) з місць їх синтезу до мітохондрій. При цьому важлива роль приділяється функціонуванню апарату Гольджі, відповідального за масове перенесення білків до клітинної поверхні; везикули, що повертають ліпідні компоненти від клітинної поверхні, істотно відрізняються від тих, які переносять синтезовані сфінгопротеїди до клітинної поверхні [12, 13].

У неонатальному серці енергетичне метаболічне перепрограмування (фенотипова зміна метаболізму глюкози, жирних кислот та амінокислот) відбувається паралельно із зупинкою клітинного циклу кардіоміоцитів. Це пов'язано зі змінами рівня кисню в крові при народженні, доступності метаболічних субстратів, гемодинамічного стресу та вивільнення гормонів. Нещодавні дослідження показали, що під час дозрівання кардіоміоцитів зміна активності піруваткінази 2, лактатдегідрогенази А, кінази піруватдегідрогенази 4, суццинатдегідрогенази є достатньою для метаболічного перепрограмування та впливає на проліферацію дорослих кардіоміоцитів. Можливі механізми такого впливу включають біосинтетичні шляхи від шунтів гліколізу та епігенетичну регуляцію, індуковану метаболічними проміжними продуктами [14, 15].

При вивченні реакцій поліферментного комплексу у складі гліколітичного циклу при моделюванні патологічних процесів і при введенні фармакологічних агентів у міокарді тварин виявлялися зрушення, що свідчать як про генералізовану відповідь вуглеводного обміну на змінні умови функціонування міокарда, так і про виникнення мозаїчності в гістохімічному розподілі активності ферментів [7, 16, 17].

Представлені дані свідчать про важливу роль метаболічних систем у регуляції морфогенетичних процесів у міокарді, який адекватно реагує на зміну умов розвитку, проте опрацювання низки важливих питань енергетичного обміну залишається явно недостатнім. Серед таких питань – дослідження топологічних і хронологічних особливостей у здійсненні провідних реакцій енергообміну в кардіоміотитах, з'ясування механізмів взаємодії між різними метаболічними циклами на етапах онтогенетичного розвитку (циклом трикарбонових кислот, обміном глікогену, пентозо-фосфатним шунтом, гліколізом, ліпідним обміном), а також причини та гістогенетичні особливості формування чіткого метаболічного гетерогенітету кардіоміоцитів до народження та в перинатальному періоді.

Метою даного дослідження було гістохімічне визначення онтогенетичних змін активності ключових ферментів енергетичного метаболізму кардіоміоцитів в різних локалізаціях серця шурів у станах систоли і діастолі.

Матеріали та методи

Для дослідження використовували серця потомства білих нелінійних шурів-самців, отриманих з віварію Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. Шурів-самців із датованою вагітністю мертвили за допомогою передозування наркозу та вилучали ембріонів і плодів для подальшого гістоензимологічного аналізу на 14-ту, 16-ту, 18-ту та 20-ту добу після запліднення, а також при народженні і на 7-му, 15-ту, 30-ту та 120-ту добу постнатального періоду.

Стан максимальної діастолі моделювали за допомогою розчину хлориду калію: серце зі збереженим серцебиттям поміщали в 50 мл розчину, що містить 20 мг КСІ при температурі 37,0°C, і витримували протягом 30 секунд при зупинці серцевих скорочень з подальшим перенесенням в камеру мікромом-кріостата для виготовлення заморожених зрізів. Фіксацію серця у стані максимальної систоли проводили за аналогічною процедурою в середовищі, що містило 52 мг/мл хлориду барію [18].

У роботі проводили гістоензимологічне визначення активності основних ферментів гліколізу (фосфофруктокінази; ФФК; КФ.2.7.1.11 та лактатдегідрогенази; ЛДГ; КФ.1.1.1.27), циклу трикарбонових кислот (сукцинатдегідрогенази; ЛДГ; КФ.1.3.99.1 та ізоцитратдегідрогенази; ІЦДГ; КФ.1.1.1.41), пентозо-фосфатного шунта (глюкозо-6-фосфатдегідрогенази; Г-6-ФДГ; КФ.1.1.1.49). Аналіз ґрунтували на загальних принципах комплексного гістохімічного дослідження, на принципі структурно-метаболического маркування і на принципі дублювання реакцій. Гістохімічне визначення активності ферментів проводили на кріостатних зрізах з додатковим забарвленням за Ганzenом [19].

Всі процедури, що стосувалися питань утримання, догляду, маркування, евтаназії тварин та всі інші маніпуляції проводилися із дотриманням положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1985), «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених Першим Національним конгресом з біоетики (Київ, 2001), Закону України № 3447 – IV «Про захист тварин від жорстокого поводження» згідно з директивою Ради ЄС 2010/63/EU про дотримання постанов, законів, адміністративних положень Держав ЄС з питань захисту тварин, які використовуються з науковою метою [20, 21].

Результати та їх обговорення

При гістохімічному аналізі процесів гліколізу в міокарді зрізів шурів, фіксованих у фазі систоли, на тлі значної ферментативної активності ФФК (лімітуючого ферменту гліколізу) та ЛДГ (ензима, що визначає напрямок та інтенсивність гліколітичного циклу) виявлялись окремі групи типових скоротливих кардіоміоцитів зі зниженою активністю гліколітичних ферментів. На поперечних зрізах ці групи міоцитів (у кількості до 10) були відокремлені від сусідніх кардіоміоцитів суцільними прошарками ендомізії. На поздовжніх зрізах прошарки сполучної тканини не на всьому протязі відмежовували групу кардіоміоцитів зі зниженою гліколітичною активністю, в багатьох випадках функціональне волокно серцевих міоцитів дихотомічно розщеплювалось або переходило у склад сусіднього волокна, причому перехідні ділянки містили клітини з ферментативною активністю гліколітичних ферментів, що поступово

змінювалась по ходу саркоплазми.

Крім згрупованих кардіоміоцитів з низькою гліколітичною активністю у стані систоли виявлялись також типові серцеві міоцити з обмеженим гістохімічним забарвленням, які розташовувались не групами, а поодинокі. В їх саркоплазмі не спостерігалось змінного градієнта ферментативної активності, а зона щільного укладання кристалів диформази чітко відмежовувалась вставними дисками від сусідніх клітин. Означені поодинокі кардіоміоцити виявлялись як на периферії м'язового пучка, так і в його центральній частині, проте у будь-якому випадку мали невелику довжину. У фазі діастолі значного гетерогенітету розподілу активностей гліколітичних ферментів не спостерігалось.

При гістохімічному визначенні розподілу активності СДГ й ІЦДГ – провідних ферментів циклу трикарбонових кислот - виявилась їх чітка відповідність мозаїчному характеру інтенсивності гліколізу. Зокрема, у стані систоли кардіоміоцити зі значною гліколітичною активністю стабільно демонстрували високу активність СДГ та ІЦДГ. У пучках функціональних м'язових волокон, що характеризувались низьким рівнем гліколізу, активність ферментів циклу трикарбонових кислот була також низькою. При цьому виявлялись поодинокі клітини зі значно підвищеною активністю ферментів циклу Кребса у складі пучків з низькою або помірною гістохімічною міткою.

У стані діастолі в міокарді виявлялись ділянки з помірною активністю СДГ та ІЦДГ, що за своїми розмірами та конфігурацією відповідали аналогічним у стані систоли. Під час аналізу зрізів не спостерігалось будь-якої різниці ферментативної активності у саркоплазмі поодиноких клітин, що виразно виявлялось при проведенні гістохімічної реакції на ФФК та ЛДГ.

Гістохімічне дослідження активності глюкозо-6-фосфатдегідрогенази показало, що пучки м'язових волокон виявляли низьку здатність накопичувати диформазинові кристали, які розподілялись рівномірно між сусідніми пучками навіть у тому випадку, коли вони були розмежовані між собою значними сполучнотканинними прошарками. Така гістохімічна картина спостерігалась як в систолі, так і в діастолі станах міокарда.

Отже, гістохімічні особливості типових кардіоміоцитів вказують на їх приналежність до трьох неоднакових метаболических станів, які відрізняються за інтенсивністю провідних енергетичних циклів у саркоплазмі (гліколізу, пентозо-фосфатного шунта, циклу трикарбонових кислот), а також за характером співвідношення між ними у систолі та діастолі. У першому стані типові кардіоміоцити перебувають у звичайному систоло-діастолічному циклі та мають низьку інтенсивність гліколізу у діастолі й високу його інтенсивність у систолі, що супроводжується стабільно активним

циклом трикарбонових кислот на тлі низької активності пентозо-фосфатних реакцій в обох фазах серцевого скорочення. У другому стані типові кардіоміоцити демонструють низьку активність усіх вивчених енергетичних циклів у систолі та діастолі, що можна характеризувати як стан метаболічного спокою. У третьому стані, що властивий для поодинокі розташованих серцевих міоцитів, спостерігається висока інтенсивність циклу трикарбонових кислот і низька активність гліколітичних та пентозо-фосфатних реакцій незалежно від фази серцевого скорочення.

При проведенні цитофотометричного аналізу активності ферментів на тканинних зрізах міокарда зрілого шура виявились виражені відмінності в метаболічному профілі вивчених відділів серця та зон серцевої стінки. Зокрема, найвища інтенсивність гліколітичних процесів була характерна для міокарда обох передсердь та міжпередсердної перегородки. При цьому лактатдегідрогеназна реакція протікала з аеробною спрямованістю; лише при моделюванні систолічного стану в передсердному міокарді відбувалася активація анаеробних ізомолекулярних форм ЛДГ. У міокарді шлуночків в жодній з вивчених зон серцевої стінки нам не вдалося виявити скільки-небудь вираженої ферментативної активності анаеробних форм ЛДГ у фазі систоли, хоча перебіг аеробних гліколітичних реакцій та фосфофруктокіназна активність були виражені помірно.

У стані діастолі різні ділянки шлуночкового міокарда шурів виявляли мінімальну гліколітичну активність, за винятком субендокардіальної зони правого шлуночка, який помітно поступався за своєю активністю показниками лівого шлуночка; у передсердях відповідні значення становили не більше третини від цитоспектрометричних величин у субепікардіальній та інтрамуральній зонах шлуночкової стінки.

Для з'ясування онтогенетичних закономірностей розвитку метаболічного апарату кардіоміоцитів і для уточнення характеру перебудов енергоутворювальних реакцій у роботі вивчено онтогенетичні динаміки гістохімічних показників, які були визначені у міокарді зрілих шурів.

В ембріональному міокарді шурів (14-16-та доба пренатального онтогенезу) відмінності в інтенсивності лактатдегідрогеназної реакції між передсерддями та шлуночками не мали статистично достовірного характеру; при цьому більше 90% загальної активності ЛДГ забезпечувалося за рахунок анаеробних ізомолекулярних форм ферменту. При аналізі ембріонів шурів аеробні ізоформи ЛДГ у всіх досліджуваних ділянках міокарда мали мінімальну активність; анаеробні форми ЛДГ виявляли високу активність у стані систоли і дещо нижчу – у стані діастолі.

Упродовж раннього постембріонального кардіогенезу спостерігалось закономірне підвищення активності аеробних форм ЛДГ на тлі анаеробних реакцій, що закономірно знижували

свою інтенсивність. При цьому в міокарді новонароджених шурів інтенсивність анаеробних та аеробних реакцій у складі гліколітичного циклу практично вирівнювалися, проте сумарна активність гліколізу виявляла суттєві відмінності у вивчених ділянках міокарда. Зокрема, у шлуночковому міокарді інтенсивність гліколітичного циклу була виражена помірно, тоді як у міокарді обох передсердь та міжпередсердної перегородки спостерігалось активне накопичення відповідної гістохімічної мітки.

При моделюванні систолічного та діастолічного станів міокарда новонароджених шурів у передсерддях спостерігалось незначне пригнічення гліколізу у фазі діастолі; у різних зонах шлуночкового міокарда діастолічний рівень гліколізу більш ніж дворазово поступався за своєю інтенсивністю систолічному. Більшою мірою ця ситуація була характерною для анаеробних ізомолекулярних форм ЛДГ. Упродовж постнатального розвитку спостерігалось інтенсивне витіснення анаеробних фракцій ЛДГ аеробними формами; найбільш інтенсивно така зміна відбувалась у всіх вивчених зонах лівого та правого шлуночків. Характерно, що діастолічний рівень протікання анаеробних та аеробних гліколітичних реакцій суттєво поступався систолічному рівню.

Поряд із перетвореннями ізомолекулярного складу ЛДГ відбувалося формування вираженого гетерогенітету вивчених ділянок міокарда щодо розподілу гістохімічної мітки ферменту. У діастолічному стані окремі клітинні групи у шлуночковому та передсердному міокарді на етапах постембріонального розвитку не відрізнялись істотно один від одного за характером накопичення гістохімічної мітки, однак у стані систоли окремі клітини або клітинні комплекси набували помітних відмінностей за активністю аеробних ізомолекулярних форм ЛДГ як на поперечних, так і на поздовжніх тканинних зрізах. Через один місяць після народження в міокарді шурів досягався дефінітивний рівень інтенсивності лактатдегідрогеназної реакції, спрямованої, головним чином, на вироблення АТФ в аеробних умовах у саркоплазмі кардіоміоцитів.

При вивченні онтогенетичної динаміки змін активності ФФК була встановлена загальна закономірність, що відповідає поступовому пригніченню можливостей гліколітичного циклу по відношенню до вироблення макроергічних фосфатів, причому в міокарді шлуночків зазначене пригнічення відбувалось набагато ефективніше, ніж у передсерддях. На етапах раннього постембріонального кардіогенезу шурів у лівому шлуночку спостерігалось більш значне пригнічення фосфофруктокіназної реакції по відношенню до показників правого шлуночка. Характерно, що вже на ранніх етапах онтогенезу шурів кардіоміоцити виявляли різну фосфофруктокіназну активність у складі чітко обмежених клітинних комплексів трабекуля-

рного та компактного шарів міокарда у стані систоли. У міру пригнічення активності ФФК кількість активних щодо гліколізу клітин помітно знижувалась.

При аналізі інтенсивності циклу трикарбонових кислот в ембріональному міокарді щура (14-20-та доба ембріогенезу) виявлялася мінімальна активність СДГ і ПЦДГ в міокарді передсердь. У міокарді шлуночків рівень перебігу зазначених реакцій був незначним, але все ж таки перевищував величини, характерні для передсердь та міжпередсердної перегородки. При цьому розподіл низькоінтенсивної гістохімічної мітки був рівномірним по всій товщині стінки передсердь та шлуночків в обох фазах серцевого скорочення.

Найбільш швидко зростання інтенсивності мітохондріального окисного фосфорилування відбувалось у субендокардіальній зоні лівого шлуночка; у новонароджених щурів величини цитофотометричних значень у вивчених зонах обох шлуночків вирівнювались. У подальшому відбувалось активне наростання сукцинатдегідрогеназної та ізоцитратдегідрогеназної активностей у субепікардіальній та інтрамуральній зонах лівого шлуночка на тлі помірного зростання інтенсивності циклу трикарбонових кислот у міокарді обох передсердь. Значення, що встановлені в міжшлуночкової перегородці, займали проміжне положення між показниками шлуночкового та передсердного міокарда.

Наприкінці першого місяця постнатального розвитку щурів відбувалась стабілізація значень активності ферментів циклу трикарбонових кислот. У цей період співвідношення інтенсивності циклу Кребса між вивченими ділянками міокарда встановлювалось таким чином, що найвищі цитофотометричні значення були характерними для субепікардіальної та інтрамуральної зон лівого шлуночка; міокард субендокардіальної зони лівого шлуночка, а також усіх вивчених зон правого шлуночка і міжшлуночкової перегородки мав помірну здатність накопичувати гістохімічну мітку; у міокарді обох передсердь та міжпередсердної перегородки встановлені цитофотометричні значення більш ніж триразово поступалися максимальним величинам, характерним для субепікарда лівого шлуночка.

На всіх вивчених етапах кардіогенезу в жодній із зон серця щура не вдалося виявити будь-яких суттєвих відмінностей за характером гістохімічного розподілу активності СДГ і ПЦДГ між систолічним та діастолічним станами міокарда. У

складі шлуночків і передсердь міокард ембріонів щурів (16-22 діб) містив відносно однорідні за своїм енергетичним профілем кардіоміоцити, незважаючи на інтенсивне формування сполучнотканинних прошарків між м'язовими волокнами. Однак у міру подальшого розвитку клітинні комплекси міокарда і навіть окремі клітини в їхньому складі все більшою мірою починали відрізнятися за активністю реакцій циклу трикарбонових кислот. Найвищою мірою зазначені відмінності виявлялися в шлуночковому міокарді, найменшою – в міокарді передсердь.

Підсумок

Типові кардіоміоцити зрілого міокарда щурів перебувають у трьох неоднакових метаболічних станах. У першому стані їх саркоплазма має низьку інтенсивність гліколізу в діастолі й високу його інтенсивність у систолі на тлі стабільно активного циклу трикарбонових кислот і низької активності пентозо-фосфатних реакцій в обох фазах серцевого скорочення. У другому стані типові кардіоміоцити мають низьку активність гліколізу, пентозо-фосфатного шунта, циклу трикарбонових кислот у систолі та діастолі. У третьому стані, що властивий для поодинокі розташованих серцевих міоцитів, спостерігається висока інтенсивність циклу трикарбонових кислот і низька активність гліколітичних та пентозо-фосфатних реакцій незалежно від фази серцевого скорочення.

Утворення метаболічного гетерогенітету типових кардіоміоцитів упродовж кардіогенезу ґрунтується на обмеженні анаеробних гліколітичних реакцій та інтенсифікації окислювального фосфорилування. Темпи енергетичних перетворень найбільш активні в інтрамуральній і субепікардіальній зонах обої шлуночків, найменш активні – у передсердях і міжпередсердній перегородці.

Перспективи подальших досліджень пов'язані з визначенням взаємного зв'язку між процесами онтогенетичного перетворення метаболічного профілю кардіоміоцитів і розвитком їх мітохондріального апарату.

Інформація про конфлікт інтересів

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

Джерела фінансування

Дослідження проведено в рамках науково-дослідної теми «Морфофункціональні та імуністохімічні особливості тканин і органів в нормі та при патологічних станах» (номер державної реєстрації 0122U000168).

Літературні джерела References

1. Tseke AT, Allanki S, Gentile A, Jimenez-Amilburu V, Rasouli SJ, Guenther S, Lai SL, Stainier D, Marín-Juez R. Cardiomyocyte heterogeneity during zebrafish development and regeneration. *Dev*

Biol. 2021;476:259-71. doi: 10.1016/j.ydbio.2021.03.014.

2. Sedmera D, McQuinn T. Embryogenesis of the heart muscle. *Heart Fail Clin.* 2008 Jul;4(3):235-

45. doi: 10.1016/j.hfc.2008.02.007.

3. Obata K, Morita H, Takaki M. The energy-saving effect of a new myosin activator, omecamtiv mecarbil, on LV mechanoenergetics in rat hearts with blood-perfused isovolumic contraction model. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*. 2019;392(9):1065-70. doi: 10.1007/s00210-019-01685-4.

4. Han JC, Pham T, Taberner AJ, Loisel DS, Tran K. Resolving an inconsistency in the estimation of the energy for excitation of cardiac muscle contraction. *Front Physiol*. 2023;14:1269900. doi: 10.3389/fphys.2023.1269900.

5. Lopaschuk GD, Jaswal JS. Energy metabolic phenotype of the cardiomyocyte during development, differentiation, and postnatal maturation. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2010;56(2):130-40. doi: 10.1097/FJC.0b013e3181e74a14.

6. Martin-Puig S, Menendez-Montes I. Cardiac Metabolism. *Adv Exp Med Biol*. 2024;1441:365-96. doi: 10.1007/978-3-031-44087-8_19.

7. Cui M, Wang Z, Bassel-Duby R, Olson EN. Genetic and epigenetic regulation of cardiomyocytes in development, regeneration and disease. *Development*. 2018;145(24):dev171983. doi: 10.1242/dev.171983.

8. Cheng YY, Gregorich Z, Prajnamitra RP, Lundy DJ, Ma TY, Huang YH, Lee YC, Ruan SC, Lin JH, Lin PJ, Kuo CW, Chen P, Yan YT, Tian R, Kamp TJ, Hsieh PCH. Metabolic changes associated with cardiomyocyte dedifferentiation enable adult mammalian cardiac regeneration. *Circulation*. 2022;146(25):1950-67. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.061960.

9. Huang L, Wang Q, Gu S, Cao N. Integrated metabolic and epigenetic mechanisms in cardiomyocyte proliferation. *J Mol Cell Cardiol*. 2023;181:79-88. doi: 10.1016/j.yjmcc.2023.06.002.

10. Mullins PD, Bondarenko VE. Mathematical model for β 1-adrenergic regulation of the mouse ventricular myocyte contraction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2020;318(2):H264-H282. doi: 10.1152/ajpheart.00492.2019.

11. Piquereau J, Ventura-Clapier R. Maturation of cardiac energy metabolism during perinatal development. *Front Physiol*. 2018;9:959. doi: 10.3389/fphys.2018.00959.

12. Chong D, Gu Y, Zhang T, Xu Y, Bu D, Chen

Z, Xu N, Li L, Zhu X, Wang H, Li Y, Zheng F, Wang D, Li P, Xu L, Hu Z, Li C. Neonatal ketone body elevation regulates postnatal heart development by promoting cardiomyocyte mitochondrial maturation and metabolic reprogramming. *Cell Discov*. 2022;8(1):106. doi: 10.1038/s41421-022-00447-6.

13. Alan L, Opletalova B, Hayat H, Markovic A, Hlavackova M, Vrbacky M, Mracek T, Alanova P. Mitochondrial metabolism and hypoxic signaling in differentiated human cardiomyocyte AC16 cell line. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2025;328(5):C1571-85. doi: 10.1152/ajpcell.00083.2025.

14. Cianflone E, Scalise M, Marino F, Salerno L, Salerno N, Urbanek K, Torella D. The negative regulation of gene expression by microRNAs as key driver of inducers and repressors of cardiomyocyte differentiation. *Clin Sci (Lond)*. 2022;136(16):1179-203. doi: 10.1042/CS20220391.

15. Chen X, Wu H, Liu Y, Liu L, Houser SR, Wang WE. Metabolic reprogramming: a byproduct or a driver of cardiomyocyte proliferation? *Circulation*. 2024;149(20):1598-610. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.123.065880.

16. Kraus L. Targeting epigenetic regulation of cardiomyocytes through development for therapeutic cardiac regeneration after heart failure. *Int J Mol Sci*. 2022;23(19):11878. doi: 10.3390/ijms231911878.

17. Zeng C, Wu J, Li J. Pyruvate Kinase M2: A potential regulator of cardiac injury through glycolytic and non-glycolytic pathways. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2024;84(1):1-9. doi: 10.1097/FJC.0000000000001568.

18. Jacobs RE, Fraser KE. Magnetic resonance microscopy of embryonic cell lineages and movements. *Science*. 1994;263:681-4.

19. Suvarna SK, Layton C, Bancroft GD. (Eds.). *Bancroft's Theory and Practice of Histological Techniques*, 8th Edition. Elsevier; 2019. 558 p. <https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-6864-5.00008-6>

20. European Convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. Strasburg: Council of Europe. 1986;123:52.

21. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the Protection of Animals Used for Scientific Purposes. *Off J Eur Union*. 2010;53(L276):33-79.

Челпанова І.В. Гістоензимологічний аналіз розвитку метаболічного гетерогенітету міокарда в онтогенезі щурів.

РЕФЕРАТ. Актуальність. Топологічні і хронологічні особливості у здійсненні провідних реакцій енергообміну в кардіоміотитах, механізми взаємодії між різними метаболічними циклами на етапах онтогенетичного розвитку, а також формування чіткого метаболічного гетерогенітету кардіоміоцитів на цей час остаточно не з'ясовані. **Метою** даного дослідження було гістохімічне визначення онтогенетичних змін активності ключових ферментів енергетичного метаболізму кардіоміоцитів в різних локалізаціях серця щурів у станах систоли і діастолі. **Методи.** Проведено гістоензимологічне визначення активності фосфофруктокінази, лактатдегідрогенази, сукцинатдегідрогенази, ізоцитратдегідрогенази, глюкозо-6-фосфатдегідрогенази в кріостатних зрізах міокарда шлуночків, передсердь і перегородок серця щурів у стані систоли та діастолі починаючи від 14-ї доби пренатального періоду до статевої зрілості. **Результати та підсумок.**

Типові кардіоміоцити зрілого міокарда щурів перебувають у трьох неоднакових метаболічних станах. У першому стані їх саркоплазма має низьку інтенсивність гліколізу в діастолі й високу його інтенсивність у систолі на тлі стабільно активного циклу трикарбонових кислот і низької активності пентозо-фосфатних реакцій в обох фазах серцевого скорочення. У другому стані типові кардіоміоцити мають низьку активність гліколізу, пентозо-фосфатного шунта, циклу трикарбонових кислот у систолі та діастолі. У третьому стані, що властивий для поодинокі розташованих серцевих міоцитів, спостерігається висока інтенсивність циклу трикарбонових кислот і низька активність гліколітичних та пентозо-фосфатних реакцій незалежно від фази серцевого скорочення. Утворення метаболічного гетерогенітету типових кардіоміоцитів упродовж кардіогенезу ґрунтується на обмеженні анаеробних гліколітичних реакцій та інтенсифікації окислювального фосфорилування. Темпи енергетичних перетворень найбільш активні в інтрамуральній і субепікардіальній зонах обої шлуночків, найменш активні – у передсердях і міжпередсердній перегородці.

Ключові слова: міокард, онтогенез, щури, метаболізм, систола, діастола, гістохімія ферментів.