**П.А. Кобеза** [1]
**К. Хачкевич-Лешьняк** [2]
**І.В. Твердохліб** [1]

[1] Дніпровський державний медичний університет
Дніпро, Україна
[2] Вроцлавський медичний університет імені Піастів Сілезьких
Вроцлав, Польща

*Надійшла: 02.09.2025*
*Прийнята: 20.10.2025*

**DOI: https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.3.98-105**

УДК: 611.11:611.018:611.013

# ДИНАМІКА ПОСТНАТАЛЬНИХ ЗМІН СКОРОТЛИВОГО АПАРАТУ КАРДІОМІОЦИТІВ ЩУРІВ ПІСЛЯ ВНУТРІШНЬОУТРОБНОЇ ДІЇ ГОСТРОЇ ГІПОКСІЇ

**Kobeza P.A., Haczkiewicz-Leśniak K., Tverdokhlib I.V. ✉ Dynamics of postnatal changes in the contractile apparatus of rat cardiomyocytes after intrauterine exposure to acute hypoxia.**
**Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; Wroclaw Medical University, Wroclaw, Poland.**
**ABSTRACT. Relevance.** There is a wide range of publications that analyze various aspects of the influence of prenatal hypoxia on ontogenetic transformations of the myocardium, however, the topological features of changes in the contractile apparatus of a cardiomyocyte that is formed and develops under conditions of acute prenatal hypoxia require detailed study. The aim of the study was to determine postnatal reorganizations of the contractile apparatus of typical cardiomyocytes in different locations of the rat myocardium after exposure to acute prenatal hypoxia. **Methods**. The hearts of offspring of white nonlinear rats were studied, which were divided into two groups. The first group included the offspring of female rats exposed to acute hypoxia by administering sodium nitrite at a dose of 90 mg/kg to pregnant females on the 13th day of gestation. The second group (control) consisted of the offspring of mother rats, which were administered 1 ml of physiological sodium chloride solution on the 13th day of pregnancy. The myocardium of embryos was studied using transmission electron microscopy. Statistical processing of the obtained results was carried out in the licensed software package "Statistica v6.1" using parametric and non-parametric methods. **Results and conclusion**. After the birth of rats exposed to acute hypoxia on the 13th day of embryogenesis, in all zones of the myocardium of the right ventricle and the right part of the interventricular septum, sarcomerogenesis in cardiomyocytes is blocked, as well as the destruction of myofibrils, intercalary discs and mitochondria during two weeks of postnatal development. In the left ventricle during this period, destructive changes in the contractile apparatus are not detected, however, in typical cardiomyocytes, the degree of maturity of sarcomeres, the density of myofibril packing and the degree of their orientation are significantly inferior to the control level. Starting from the 30th day after birth, there are no signs of myofibril fragmentation in both ventricles, however, in the right ventricle and the right part of the interventricular septum, a significant inhibition of myofibrillogenesis is observed, which is preserved in the myocardium of mature offspring. In all zones of the left ventricle during this period there is an intensive accumulation of myofibrils, restoration of their structure and spatial organization to the normal level. In the atrial myocardium, moderate damage to intercalated discs and mitochondria, inhibition of sarcomerogenesis and restriction of spatial ordering of myofibrils due to prenatal action of acute hypoxia persist until the 14th day of postnatal development. In mature offspring, typical cardiomyocytes of the right atrium and right auricle contain immature myofibrils of variable structure.
**Key words:** acute prenatal hypoxia, rats, ontogenesis, heart, cardiomyocytes, contractile apparatus, electron microscopy.

Kobeza PA, Haczkiewicz-Leśniak K, Tverdokhlib IV. [Dynamics of postnatal changes in the contractile apparatus of rat cardiomyocytes after intrauterine exposure to acute hypoxia]. Morphologia. 2025;19(3):98-105. Ukrainian.
**DOI: https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.3.98-105**

**Kobeza P.A. 0000-0003-1113-4007; Haczkiewicz-Leśniak K. 0000-0001-9036-8842;**
**Tverdokhlib I.V. 0000-0002-8672-3773**
**✉ ivt@dmu.edu.ua**
**© Dnipro State Medical University, «Morphologia»**

**Вступ**

Процеси формування та пренатального розвитку скоротливого апарату кардіоміоцитів (КМЦ) є багатоетапними і надзвичайно чутливими до зовнішніх факторів [1-3]. Зрілість міофібрилярних структур впливає на реакцію КМЦ на

гіпоксію та їхню здатність адаптувати або відновлювати скоротливий апарат у залежності від ступеня та тривалості впливу чинників на їх розвиток [4, 5]. Механізми захисту КМЦ від гіпоксичного ушкодження відображають їх високу адаптивність у відповідь на інтенсивний гострий вплив [2, 5]. Активація різних шляхів молекулярної адаптації і саморегуляції клітини має генетично обумовлені програми саморегуляції, формування макромолекулярних комплексів і дозрівання скоротливих структур у КМЦ [6].

Показано, що в процесі раннього морфогенезу скоротливого апарату КМЦ, які активно розвиваються за умов впливу пренатального гіпоксичного ушкодження, відбуваються складні альтеративні, адаптаційні, компенсаторні зміни мітохондрій [7]. Зокрема, виснаження резерву конденсованих високоенергетичних мітохондрій на тлі деструкції ортодоксальних органел, ушкодження комплексів низькоенергетичних мітохондрій та низька репродукція органел характеризують дезадаптивний стан у КМЦ. З іншого боку, збільшення частки конденсованих форм високоенергетичних мітохондрій свідчить про активний компенсаторно-адаптаційний процес [8, 9]. Порушення енергетичного обміну або активація апоптотичних шляхів у мітохондріях призводить до дефектів у збиранні та підтримці міофібрилярного апарату, а також до руйнування вже існуючих міофібрил [10].

Дія внутрішньоутробної гіпоксії обумовлює порушення структурних і хронологічних перебудов контактного апарату КМЦ, який тісно пов'язаний з міофібрилами, і викликає пригнічення темпів насичення мембран нексусами за рахунок обмеження їхньої кількості та розмірів. Крім того, гіпоксія обумовлює дистопічне розташування десмосом, зростання гетероморфності їх профільної довжини та конфігурації, ушкоджує інтегративні властивості вставних дисків [11]. Дослідження також показують, що висока інтенсивність і коротка експозиція гіпоксичної дії опосередковано ушкоджують стан скоротливого апарату серцевих міоцитів через регуляцію клітинної відповіді на стрес [12, 13].

Існує широкий спектр публікацій, які аналізують морфологічні, молекулярно-біологічні, функціональні аспекти впливу пренатальної гіпоксії на онтогенетичні перетворення міокарда, проте дослідження топологічних особливостей і кількісної оцінки змін скоротливого апарату КМЦ, що формується та розвивається за умов гострої пренатальної гіпоксії, немає й досі.

**Метою** дослідження було визначення постнатальних перебудов скоротливого апарату типових кардіоміоцитів у різних локалізаціях міокарда щурів після дії гострої пренатальної гіпоксії.

**Матеріали та методи**

Для дослідження використовували серця потомства нелінійних щурів-самиць, отриманих з віварію Дніпровського державного медичного університету. Тварини були розподілені на дві групи. До першої групи увійшло потомство щурів-самиць, які піддавалися впливу гострої гіпоксії (ГГ). Її моделювання здійснювали шляхом одноразового внутрішньоочеревинного введення 2 %-го водного розчину нітриту натрію у розрахунку 90 мг/кг вагітним самкам на 13-ту добу гестаіції, що відповідало тяжкому ступеню гіпоксії за змішаним типом [14-16]. Другу групу (контрольну) складало потомство щурів-самиць, яким на 13-й день вагітності внутрішньоочеревинно вводили 1 мл 0,9 %-го фізіологічного розчину натрію хлориду. Для вивчення постнатальних змін в обох групах потомство тварин мертвили за допомогою передозування наркозу та вилучали серця новонароджених щурів, а також через 7, 14, 30 і 120 діб після народження.

Всі дослідження з лабораторними тваринами проводили із дотриманням положень "Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей" (Страсбург, 1986), Ванкуверської декларації про проведення дослідів на тваринах, Постанови Першого Національного конгресу з біоетики (Київ, 2001), Положення з біоетики МОЗ України від 1 листопада 2000 р. № 281, Закону України "Про захист тварин від жорстокого поводження" № 3446-IV від 21 лютого 2003 р. 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 [17, 18].

Для електронномікроскопічного дослідження зразки міокарда шлуночків і передсердь фіксували в 2.5 %-му розчині глютаральдегіду при температурі +2°С протягом 3-4 годин з подальшою постфіксацією в 1 %-му розчині тетраоксиду осмію («SPI», США), дегідратували в зростаючих концентраціях спирту, пропіленоксиді та заливали в епоксидні блоки з використанням композиції епон-аралдіт. Ультратонкі зрізи виготовляли на ультрамікротомі УМТП-6М («SELMI», Україна) та розміщали на мідних опорних сітках Mesh Regular Grid 200 («SPI», США). Подвійне контрастування проводили за методом Рейнольдса [19]. Дослідження здійснювали за допомогою трансмісійного електронного мікроскопа ПЕМ-100-01 («SELMI», Україна) при напрузі прискорення 65-90 кВ і первинних збільшеннях від 2000 до 25000 за стандартною схемою [19, 20]. Після фотофіксації зображень на монохромну плівку «Agfa» проводили відцифровування негативів сканером Canon CanoScan 9000F.

Дослідження і морфометрію типових КМЦ проводили по 12 локалізаціях: праве і ліве передсердя, праве і ліве вушка серця, субепікардіальна, інтрамуральна, субендокардіальна зони лівого і

правого шлуночків, лівошлуночкова та правошлуночкова частини міжшлуночкової перегородки. Для кількісної оцінки скоротливого апарату на електронограмах визначали щільність упакування міофібрил, ступінь їх орієнтації та абсолютну питому площу поверхні міофібрил з використанням програмного пакету ImageJ 1.47v за принципами стереометрії [21, 22].

Варіаційно-статистична обробка отриманих результатів проводилася з урахуванням критерію t Стьюдента. У тому випадку, якщо отримане в дослідженні емпіричне розподілення не відповідало нормальному закону, оцінку відмінностей між вибірками оцінювали за допомогою непараметричного критерію Вілкоксона для пов'язаних вибірок та Манна-Уітні для непов'язаних вибірок або із використанням рангового критерію Вандер-Вардена за стандартними процедурами [23]. При проведенні статистичної обробки отриманих квантифікованих результатів усі необхідні розрахунки виконували в оболонці електронної таблиці Excel при використанні відповідних формул і з використанням ліцензійного програмного пакету Statistica v6.1 (Statsoft Inc., USA) (серійний номер AGAR909E415822FA).

**Результати**

Ультраструктурне дослідження серця новонароджених щурів, які зазнали дії пренатальної ГГ, виявило значне порушення структури міофібрил більшості типових КМЦ в обох шлуночках, проте в правому і лівому відділах вони суттєво різнилися. У міокарді всіх зон ПШ і ПЧМП переважна більшість міофібрил піддавалася фрагментації, що супроводжувалось дезорієнтацією фрагментів і деформацією вставних дисків. Ушкоджені саркомери виглядали розпушеними, містили дисоційовані тонкі та товсті філаменти, фрагментовані телофрагми з варіативною електронною щільністю. Чіткість угрупування міофіламентів у диски А і І була порушеною та різнилася між саркомерами вздовж міофібрил (рис. 1).

Рис. 1. Кардіоміоцити та капіляр в інтрамуральній зоні правого шлуночка серця новонародженого щура після дії пренатальної гострої гіпоксії. Трансмісійна електронна мікроскопія. ×8000.

У саркоплазмі КМЦ ЛШ і ЛЧМП деструкція міофібрил мала менший ступінь виразності у порівнянні з ПШ, хоча їх вміст помітно поступався групі контролю. В ІМЗ і СЕП ЛШ переважали тонкі міофібрили; в СЕН ЛШ новоутворені міофібрили мали більшу товщину та анастомозували між собою. У саркоплазмі КМЦ ЛШ виявлялись численні осередки новоутворення міофіламентів зі значним накопиченням рибосом і полісом, Z-тілець, дрібних мітохондрій з варіативними морфологічними характеристиками (рис. 2). При цьому вільні актинові та міозинові нитки кількісно переважали над асоційованими філаментами міофібрил, що суттєво відрізнялось від групи контролю. Частина новоутворених саркомерів у КМЦ ЛШ, на відміну від ПШ, містила примітивні мезофрагми. Вставні диски мали змінену конфігурацію та обмежену щільність спеціалізованих міжклітинних контактів.

Рис. 2. Кардіоміоцити та капіляр у субендокардіальній зоні лівого шлуночка серця новонародженого щура після дії пренатальної гострої гіпоксії. Трансмісійна електронна мікроскопія. ×10000.

У новонароджених щурів після пренатальної дії ГГ мітохондрії типових КМЦ мали гетероморфну будову. У міокарді всіх зон ПШ візуалізувалися органели з деформованими або злитими мембранами, матриксом низької електронної щільності, короткими кристи, часто з ознаками їх фрагментації або лізису. Такі значно ушкоджені мітохондрії спостерігались переважно між хаотично розташованими міофібрилами або їх фрагментами на периферії КМЦ. Також зустрічались дрібні мітохондрії з ущільненим матриксом і збереженими кристами. Такі конденсовані форми утворювали невеликі групи переважно поблизу ядра, межували з невеликими скупченнями невпорядкованих новоутворених міофіламентів. У КМЦ ЛШ збільшені органели з короткими кристами та просвітленим матриксом переважали на периферії саркоплазми. Поблизу ядра спостерігались невеликі мітохондрії без ознак деструкції мембран і кристолізису, які варіювали за щільністю матри-

ксу та кількістю крист. Такі органели розташовувались переважно групами та морфологічно відповідали різним ступеням зрілості новоутворених мітохондрій.

Після дії пренатальної ГГ через 7 діб після народження деструктивні зміни скоротливого апарату КМЦ зберігалися у всіх зонах ПШ і ПЧМП, причому осередки синтезу міофіламентів або їх збирання в сакрмери зустрічалися лише в поодиноких типових КМЦ. В окремих КМЦ спостерігались фрагментація і лізис міофібрил, руйнування внутрішньоклітинних мембран, деструкція вставних дисків, вакуолізація саркоплазми та кристолізис у мітохондріях, що свідчило про апоптотичну загибель або аутофагічні зміни. У міокарді ЛШ у цей період КМЦ містили суттєво меншу кількість міофібрил у порівнянні з контролем, причому більшість з них мали слабко виражену поперечну посмугованість, містили незрілі або частково сформовані телофрагми, значно варіювали за товщиною і морфологією саркомерів. На відміну від ПШ, саркоплазма КМЦ містила велику кількість осередків синтезу тонких і товстих міофіламентів. Найбільша їх щільність виявлялась у СЕН і ІМЗ ЛШ.

Після дії пренатальної ГГ протягом першого тижня постнатального онтогенезу мітохондрії КМЦ зберігали значну варіативність за розмірами та морфологічними ознаками активності. Зокрема, в усіх досліджуваних локалізаціях ПШ органели між міофібрилами мали ознаки набряку, фрагментації мембран, кристолізису. Поблизу ядра зустрічались групи дрібних мітохондрій з ущільненим матриксом, які розташовувались навколо скупчень міофіламентів або новоутворених міофібрил. Ознаки деструкції мітохондрій не виявлялись у саркоплазмі КМЦ ЛШ. Саркоплазматичний ретикулум ушкоджених типових КМЦ після дії пренатальної ГГ зберігав ознаки невпорядкованості цистерн, містив неоднорідно розширені канальці або їх скупчення без характерної орієнтації відносно Z-дисків міофібрил. У саркоплазмі КМЦ ЛШ виявлялись ознаки примітивної Т-системи у вигляді цистерн сплощеної конфігурації поблизу поперечних інвагінацій сарколеми.

На 14-ту добу постнатального розвитку щурів саркоплазма типових КМЦ у СЕП і ІМЗ ПШ містила ознаки опосередкованої деструктивної дії пренатальної ГГ у вигляді руйнування структури саркомерів, лізису міофіламентів, фрагментації міофібрил, деформації вставних дисків. У саркоплазмі КМЦ СЕН ПШ спостерігалось активне новоутворення незрілих міофібрил з примітивними гетероморфними телофрагмами, нечітким впорядкуванням А- і І-дисків, обмеженим порівняно з контрольною групою контуруванням М-ліній саркомерів. Поблизу ядер КМЦ між осередками активного саркомерогенезу з великою кількістю рибосом і міофіламентів містились значні за площею зони з дифузно розподіленим осміофільним матеріалом низької електронної щільності. У міокарді ЛШ в цей період інтенсивність саркомерогенезу в усіх досліджуваних зонах була значно вищою, ніж у ПШ. Структура вставних дисків ускладнювалась за рахунок утворення звивистого профілю міжклітинного з'єднання, збільшення кількості десмосом і зростання поліморфізму зон злипання, хоча при порівнянні з контрольною групою загальна конфігурація залишалась значно спрощеною. Після дії ГГ певна частина вставних дисків зберігала помітно розширений міжмембранний простір зон злипання та лінійну конфігурацію.

Починаючи від 30-ї доби постнатального розвитку в усіх досліджуваних локалізаціях міокарда шлуночків не спостерігалось ознак деструкції скоротливого апарату, проте інтенсивність міофібрилогенезу суттєво різнилась у вивчених зонах. Зокрема, в СЕП і ІМЗ ПШ саркоплазма КМЦ містила незначну кількість новосинтезованих міофіламентів і Z-тілець, які відповідальні за ініціацію збирання саркомерів. Спостерігались ділянки саркоплазми, в яких групи дрібних мітохондрій з морфологічними ознаками помірної активності межували зі скупченнями актинових і міозинових філаментів, проте збирання саркомерів було обмеженим (рис. 3). Навпроти, у всіх зонах ЛШ у цей період відбувалось інтенсивне накопичення міофібрил з типовою поперечною посмугованістю, рівномірною довжиною саркомерів по всій протяжності міофібрил і характерною орієнтацією вздовж вісі скоротливої клітини. Після гіпоксичного впливу щільність міофібрил значно зростала відносно попереднього терміну експерименту, проте суттєво поступалась групі контролю.

Рис. 3. Міофібрили кардіоміоцита інтрамуральної зони правого шлуночка серця щура на 30-ту добу постнатального онтогенезу після дії пренатальної гострої гіпоксії. Трансмісійна електронна мікроскопія. ×10000.

Мітохондрії типових КМЦ у всіх зонах ПШ і ПЧМП мали морфологічні ознаки обмеженої активності, а також слабкий ступінь внутрішньоклі-

тинного розподілу в саркоплазмі. У ЛШ переважна частина КМЦ містила мітохондрії з чіткою залежністю морфології органел від локалізації: органели поблизу ядра мали компактні розміри, округлу форму, розвинені кристи та значну електронну щільність; мітохондрії між міофібрилами мали великі розміри й ознаки значної функціональної активності.

Через 120 діб після народження щурів, які зазнали дії пренатальної ГГ, у міокарді СЕП і ІМЗ ПШ, а також у ПЧМП спостерігались значні стійкі ушкодження скоротливого апарату. Зокрема, типові КМЦ значно поступались контролю за кількістю та щільністю міофібрил, ступенем ультраструктурної однорідності телофрагм і мезофрагм саркомерів. Міофібрили містили різні за довжиною саркомери; на поздовжніх зрізах Z-лінії сусідніх міофібрил розташовувались на різних рівнях, що вказувало на відсутність поперечного зв'язку телофрагм за допомогою проміжних філаментів, як це характерно для контрольної групи. Значна кількість міофібрил відхилялась від паралельної орієнтації відносно довгої вісі КМЦ. Значна частина вставних дисків мала примітивну конфігурацію з невеликим вмістом нексусів. У всіх зонах ЛШ, ЛЧМП, а також у СЕН ПШ зрілого міокарда щурів після гіпоксичного впливу саркоплазма типових КМЦ містила зрілі міофібрили з чітким розподілом ізотропного й анізотропного матеріалу саркомерів, однорідну електронну щільність телофрагм і мезофрагм, рівномірну довжину саркомерів. Щільність і орієнтація міофібрил, а також їх просторова взаємодія з мітохондріями та елементами Т-системи не відрізнялись від характеристик контрольної групи, що свідчило про нормалізацію ультраструктурних характеристик скоротливого апарату шлуночкових КМЦ у даних зонах.

Дослідження морфологічних наслідків дії пренатальної ГГ у новонароджених щурів продовж постнатального розвитку міокарда передсердь не виявило фрагментації міофібрил, деструкції саркомерів, дисоціації міофіламентів, проте у складі вставних дисків спостерігалося ушкодження контактних мембран і структури десмосом. В обох передсердях кількість новоутворених міофібрил у саркоплазмі типових КМЦ після дії ГГ суттєво поступалась контрольному рівню, причому новоутворені міофібрили містили гетероморфні саркомери без характерного розподілу на анізотропні та ізотропні диски. Переважна частина телофрагм була представлена невпорядкованим осміофільним матеріалом на їх периферії. Міофібрили виглядали тоншими та коротшими, а їх розташування в саркоплазмі було менш упорядкованим, ніж у тварин контрольної групи.

Упродовж перших двох тижнів постнатального онтогенезу в саркоплазмі типових КМЦ обох передсердь спостерігалось суттєве обмеження новоутворення міофібрил на тлі пригнічення мітохондріального апарату. Зокрема, серцеві міоцити містили мітохондрії без істотних ознак деструкції, однак переважна більшість органел характеризувалась малими розмірами, низькою електронною щільністю матриксу, невеликою кількістю крист або взагалі їх відсутністю. Такі спрощені мітохондрії спостерігались поблизу невеличких осередків синтезу міофіламентів або їх збирання в первинні саркомери, причому морфологічних ознак деградації новоутворених міофібрил або їх фрагментів не спостерігалось (рис. 4). Тонкі новоутворені міофібрили або їх фрагменти виглядали слабко упорядкованими у внутрішньоклітинному просторі. Вставні диски мали примітивну лінійну конфігурацію; частина з них містила фрагментовані контактні мембрани.

Рис. 4. Кардіоміоцити у лівому передсерді серця щура на 14-ту добу постнатального онтогенезу після дії пренатальної гострої гіпоксії. Трансмісійна електронна мікроскопія. ×12000.

Через 30 діб після народження щурів, які зазнали дії пренатальної ГГ, КМЦ правого і лівого відділів передсердного міокарда виявляли неоднаковий характер перебудов скоротливого апарату. Зокрема, у ПП і ПВ серця спостерігалась стійка дезорієнтація міофібрил у саркоплазмі КМЦ, особливо поблизу примітивних вставних дисків з лінійною конфігурацією. Актинові і міозинові філаменти укладали правильну гексагональну конфігурацію, проте переважний об'єм саркоплазми був заповнений дрібнодисперсним неструктурованим матеріалом помірної електронної щільності. До 120-ї доби експерименту міофібрили КМЦ даної локалізації містили гетероморфні саркомери з різною довжиною, причому частина міофібрил не була структурно зв'язана з клітинними мембранами. Z-диски сусідніх міофібрил часто не утворювали поперечних зв'язків з бічними ділянками сарколеми. Насиченість саркоплазми КМЦ міофібрилами у ПП і ПВ серця після дії ГГ помітно поступалась їх вмісту в клітинах відповідної локалізації у тварин контрольної групи. Крім того, у зрілих КМЦ ПП і ПВ серця

компоненти гладкого ендоплазматичного ретикулуму не утворювали типових структур поблизу незрілих Z-дисків, як це спостерігалось у контрольній групі, і були представлені поодинокими розширеними поліморфними мембранними утвореннями без певної упорядкованої локалізації в саркоплазмі. На відміну від ПП, КМЦ ЛП і ЛВ серця містили тонкі міофібрили, орієнтовані переважно паралельно довгій осі клітини. Щільність упакування міофібрил і ступінь їх анастомозування, а також ультраструктурна будова з типовим розподілом на А- і І-диски, суцільними телофрагмами рівномірної електронної щільності істотно не відрізнялись від групи контролю.

**Обговорення**

Висока інтенсивність гострого гіпоксичного ушкодження викликає каскад реакцій у міокарді, що призводять до широкого спектра морфологічних, молекулярно-біологічних, функціональних перебудов КМЦ [24]. У нашому дослідженні проведений аналіз впливу гострої пренатальної гіпоксії на ультраструктуру скоротливого апарату типових КМЦ у різних локалізаціях ембріонального міокарда щурів. Показано, що пряма альтерація КМЦ з боку ГГ призводить не лише до деструкції наявних внутрішньоклітинних скоротливих структур, але й впливає на подальший онтогенетичний розвиток міофібрил і інших пов'язаних зі скороченням елементів. Очевидно, що порядок цих пренатальних перебудов визначається двома протилежними процесами: гіпоксичним ушкодженням скоротливого апарату і його онтогенетичним удосконаленням під час розвитку серця.

Значну увагу багатьох дослідників привернули питання щодо гіпоксичного впливу на процеси клітинної проліферації та загибелі КМЦ у пренатальному або постнатальному серці [25, 26], проте основний напрямок сучасних робіт пов'язаний із аналізом скоротливих білків, синтетичної активності КМЦ за умов гіпоксії та їх значенню в компенсації порушень [27]. Раніше нами було показано [28], що упродовж пренатального розвитку після дії ГГ після фрагментації та лізису примітивних міофібрил відбувається блокування процесу залучення новоутворених міофіламентів до складу саркомерів, хоча при цьому у саркоплазмі актинових і міозинових філаментів накопичується багато. Крім того, локалізація рибосом на бічних поверхнях міофібрил або на їх торцевих ділянках свідчить про потенційну здатність скоротливих структур до зростання. На наш погляд, ГГ не здатна до прямого блокування синтезу скоротливих елементів, проте стримує процеси збирання саркомерів та росту міофібрил під час онтогенетичного розвитку, можливо, за рахунок пошкодження енергетичного профілю КМЦ.

З урахуванням сучасних наукових даних про гетерогенність мітохондрій, їх реакції на гіпоксію та роль у розвитку КМЦ [8, 9, 29], можна припустити прямий зв'язок між характером ушкоджень мітохондрій і ступенем гальмування міофібрилогенезу. У використаній нами експериментальній моделі ГГ цей зв'язок спостерігався не лише під час масованої внутрішньоклітинної альтерації КМЦ, але й упродовж постнатального розвитку. Заслуговує на увагу той факт, що деструктивний вплив ГГ реалізується нерівномірно в зонах міокарда шлуночків і передсердь і в постнатальному онтогенезі гальмування розвитку скоротливого апарату в ушкоджених КМЦ залежить від їх локалізації, що може пояснюватись навантаженням на міокард правого шлуночка під час народження відповідно до загальних гемодинамічних змін легеневого кровообігу [30, 31].

**Висновки**

1. Після народження щурів, які зазнали дії гострої гіпоксії на 13-ту добу ембріогенезу, в усіх зонах міокарда ПШ і ПЧМП відбувається блокування саркомерогенезу в типових КМЦ, а також деструкція міофібрил, вставних дисків і мітохондрій упродовж двох тижнів постнатального розвитку. У ЛШ у цей період деструктивні зміни скоротливого апарату не виявляються, проте в типових КМЦ ступінь зрілості саркомерів, щільність упакування міофібрил і ступінь їх орієнтації значно поступаються контрольному рівню.

2. Починаючи від 30-ї доби після народження в обох шлуночках відсутні ознаки фрагментації міофібрил, проте в усіх зонах ПШ і ПЧМП спостерігається значне гальмування міофібрилогенезу, яке зберігається в міокарді зрілого потомства. У всіх зонах ЛШ у цей період відбувається інтенсивне накопичення міофібрил, відновлення їх структури і просторової організації до нормального рівня.

3. У міокарді передсердь помірні ушкодження вставних дисків і мітохондрій, пригнічення саркомерогенезу та обмеження просторового упорядкування міофібрил внаслідок пренатальної дії гострої гіпоксії зберігаються до 14-ї доби постнатального розвитку. У зрілого потомства типові КМЦ ПП і ПВ серця містять варіативні за будовою незрілі міофібрили.

**Перспективи подальших досліджень** пов'язані з визначенням онтогенетичних перетворень скоротливого апарату кардіоміоцитів у різних локалізаціях міокарда щурів після дії різних режимів пренатальної гіпоксії.

**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**

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

**Литературні джерела**
**References**


1. Bourdier G, Détrait M, Bouyon S, et al. Intermittent hypoxia triggers early cardiac remodeling and contractile dysfunction in the time-course of ischemic cardiomyopathy in rats. J Am Heart Assoc. 2020;9(16):e016369. doi: 10.1161/ JAHA.120.016369

2. Hu K, Deng W, Yang J, et al. Intermittent hypoxia reduces infarct size in rats with acute myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. BMC Cardiovasc Disord. 2020;20(1):422. doi: 10.1186/s12872-020-01702-y

3. Wooldridge AL, Hula N, Kirschenman R, Spaans F, Cooke CM, Davidge ST. Intergenerational effects of prenatal hypoxia exposure on uterine artery adaptations to pregnancies in the female offspring. J Dev Orig Health Dis. 2022;13(6):794-9. doi: 10.1017/S2040174422000216.

4. Jonker SS, Giraud GD, Espinoza HM, et al. Effects of chronic hypoxia on cardiac function measured by pressure-volume catheter in fetal chickens. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2015; 308(8):R680–9. doi: 10.1152/ajpregu.00484.2014

5. Sun Y, Jiang C, Hong H, et al. Effects of hypoxia on cardiomyocyte proliferation and association with stage of development. Biomed Pharmacother. 2019;118:109391. doi: 10.1016/ j.biopha.2019.109391.

6. Sant'Ana PG, Tomasi LC, Murata GM, et al. Hypoxia-Inducible Factor 1-Alpha and Glucose Metabolism during Cardiac Remodeling Progression from Hypertrophy to Heart Failure. Int J Mol Sci. 2023;24(7):6201. doi: 10.3390/ijms24076201.

7. Bakeeva L, Vays V, Vangeli I, Eldarov C, Holtze S, Hildebrandt T, Skulachev V. Delayed Onset of Age-Dependent Changes in Ultrastructure of Myocardial Mitochondria as One of the Neotenic Features in Naked Mole Rats (Heterocephalus glaber). Int J Mol Sci. 2019;20(3):566. doi: 10.3390/ijms20030566.

8. Ivanchenko MV. [Quantitative ultrastructural characteristics of the mitochondria network of ventricular muscle cells during prenatal ontogeny under the chronic hypoxia]. Pathologia. 2013;3(29): 66–70. doi: 10.14739/2310-1237.2013. 3.22352.

9. Ivanchenko MV, Tverdokhlib I.V. [Formation of mitochondrial apparatus of contractile cardiomyocytes during normal and hypoxic injury of cardiogenesis]. Morphologia. 2013;7(1):5-20.

10. Kang PM, Haunstetter A, Aoki H, et al. Morphological and molecular characterization of adult cardiomyocyte apoptosis during hypoxia and reoxygenation. Circ Res. 2000;87(2):118–25. doi: 10.1161/ 01.res.87.2.118.

11. Petruk NS. [The influence of chronic prenatal hypoxia on the specialized contact apparatus of the rat heart ventricles in ontogenesis]. Pathology. 2014;2(31):30-33.

12. Chen XY, Wang JQ, Cheng SJ, et al. Diazoxide post-conditioning activates the HIF-1/HRE pathway to induce myocardial protection in hypoxic/reoxygenated cardiomyocytes. Front Cardiovasc Med. 2021;8:711465. doi: 10.3389/ fcvm.2021.711465

13. Waleczek FJG, Cipriano G, Haas JA, et al. Prolonged hypoxia in rat living myocardial slices affects function, expression, and structure. Int J Mol Sci. 2025;26(1):218. doi: 10.3390/ijms26010218.

14. Duka TI, Chorna VI. Vplyv hemichnoi hypoksii na dynamiku kontsentratsii GFAP u strukturakh mozku ta syrovattsi krovi shchuriv [Effect of hemic hypoxia on dynamics of GFAP concentrations in the structures of the brain and blood serum of rats]. Visnyk Dnipropetr Univ Biol Ekol. 2016;24(1):143–150. Ukrainian. doi: 10.15421/011617.

15. Shevchenko KM. [Ultrastructural and tissue restructuring of the rat atrial myocardium under the influence of acute and chronic prenatal hypoxia]. Morphologia. 2015;9(3):99-110. doi: 10.26641/ 1997-9665.2015.3.99-110.

16. Kammerer T, Faihs V, Hulde N, et al. Hypoxic-inflammatory responses under acute hypoxia: In Vitro experiments and prospective observational expedition trial. Int J Mol Sci. 2020;21(3):1034. doi: 10.3390/ijms21031034.

17. European Convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. Strasburg: Council of Europe. 1986;123:52. Available from: https://rm.coe.int/168007a67b.

18. 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.

19. Kuo J. Electron microscopy: methods and protocols. Totowa, NJ: Humana Press Inc.; 2007. doi: 10.1007/978-1-59745-294-6.

20. Hayat MA. Principles and techniques of electron microscopy: biological applications. 4th ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2000. doi: 10.1006/anbo.2001.1367.

21. Knoblaugh SE, Hohl TM, La Perle KMD. Pathology principles and practices for analysis of animal models. ILAR J. 2018;59(1):40–50. doi: 10.1093/ilar/ilz001.

22. Poslavska OV. [Determination of linear dimensions and areas of individual morphological objects on photomicrographs using the ImageJ program]. Morphologia. 2016;10(3):377–381. Ukrainian. doi: 10.26641/1997-9665.2016.3.377-381.

23. Hruzieva TS, Lekhan VM, Ohniev VA, Haliienko LI, Kriachkova LV, Palamar BI. Biostatystyka [Biostatistics]. Vinnytsia: Nova

Knyha; 2020. Ukrainian.

24. Shati AA, Zaki MSA, Alqahtani YA, et al. Intermittent short-duration re-oxygenation attenuates cardiac changes in response to hypoxia: histological, ultrastructural and oxidant/antioxidant parameters. Br J Biomed Sci. 2022;79:10150. doi: 10.3389/bjbs.2022.10150.

25. Bishop SP, Zhang J, Ye L. Cardiomyocyte Proliferation from Fetal- to Adult- and from Normal- to Hypertrophy and Failing Hearts. Biology. 2022;11(6):880. doi: 10.3390/biology11060880.

26. Popazova O, Belenichev I, Yadlovskyi O, Oksenych V, Kamyshnyi A. Altered blood molecular markers of cardiovascular function in rats after intrauterine hypoxia and drug therapy. Curr Issues Mol Biol. 2023;45(11):8704–15. doi: 10.3390/cimb45110547.

27. Sedmera D, Drobna KE, Nanka O, Eckhardt A. Proteomic analysis of chick embryonic heart in experimental hypoxia. Dev Biol. 2025;521:28-36. doi: 10.1016/j.ydbio.2025.02.006.

28. Kobeza PA, Tverdokhlib IV. Features of myofibrillogenesis in typical rat cardiomyocytes in a model of acute intrauterine hypoxia. Reports of Morphology. 2025;31(2):74-82. doi: 10.31393/morphology-journal-2025-31(2)-09.

29. Tverdokhleb IV. Heterogeneity of myocardial mitochondrial apparatus and mechanisms of its formation during early ontogenesis in rats. Cytology and Genetics. 1998;32(2):8-12.

30. Harki O, Boete Q, Pépin JL, et al. Intermittent hypoxia-related alterations in vascular structure and function: a systematic review and meta-analysis of rodent data. Eur Respir J. 2022;59(3):2100866. doi: 10.1183/13993003.00866-2021.

31. Belaidi E, Khouri C, Harki O, Baillieul S, Faury G, Briançon-Marjollet A, Pépin JL, Arnaud C. Cardiac consequences of intermittent hypoxia: a matter of dose? A systematic review and meta-analysis in rodents. Eur Respir Rev. 2022;31(164):210269. doi: 10.1183/16000617.0269-2021.

**Кобеза П.А., Хачкевич-Лешьняк К., Твердохліб І.В. Динаміка постнатальних змін скоротливого апарату кардіоміоцитів щурів після внутрішньоутробної дії гострої гіпоксії.**

**РЕФЕРАТ. Актуальність.** Існує широкий спектр публікацій, які аналізують різні аспекти впливу пренатальної гіпоксії на онтогенетичні перетворення міокарда, проте потребують детального дослідження топологічні особливості змін скоротливого апарату кардіоміоцита, що формується та розвивається за умов гострої пренатальної гіпоксії. **Метою** дослідження було визначення постнатальних перебудов скоротливого апарату типових кардіоміоцитів у різних локалізаціях міокарда щурів після дії гострої пренатальної гіпоксії. **Методи.** Досліджували серця потомства білих нелінійних щурів, які були розподілені на дві групи. До першої групи увійшло потомство щурів-самиць, які піддавалися впливу гострої гіпоксії шляхом введення нітриту натрію у дозі 90 мг/кг вагітним самкам на 13-ту добу гестаіції. Другу групу (контрольну) складало потомство щурів-мамиць, яким на 13-й день вагітності вводили 1 мл фізіологічного розчину натрію хлориду. Міокард ембріонів вивчали за допомогою трансмісійної електронної мікроскопії. Статистичну обробку отриманих результатів проводили в ліцензійному програмному пакеті «Statistica v6.1» з використанням параметричних і непараметричних методів. **Результати та підсумок.** Показано, що після народження щурів, які зазнали дії гострої гіпоксії на 13-ту добу ембріогенезу, в усіх зонах міокарда правого шлуночка і правої частини міжшлуночкової перегородки відбувається блокування саркомерогенезу в типових кардіоміоцитах, а також деструкція міофібрил, вставних дисків і мітохондрій упродовж двох тижнів постнатального розвитку. У лівому шлуночку в цей період деструктивні зміни скоротливого апарату не виявляються, проте в типових кардіоміоцитах ступінь зрілості саркомерів, щільність упакування міофібрил і ступінь їх орієнтації значно поступаються контрольному рівню. Починаючи від 30-ї доби після народження в обох шлуночках відсутні ознаки фрагментації міофібрил, проте в правому шлуночку і правій частині міжшлуночкової перегородки спостерігається значне гальмування міофібрилогенезу, яке зберігається в міокарді зрілого потомства. У всіх зонах лівого шлуночка у цей період відбувається інтенсивне накопичення міофібрил, відновлення їх структури і просторової організації до нормального рівня. У міокарді передсердь помірні ушкодження вставних дисків і мітохондрій, пригнічення саркомерогенезу та обмеження просторового упорядкування міофібрил внаслідок пренатальної дії гострої гіпоксії зберігаються до 14-ї доби постнатального розвитку. У зрілого потомства типові кардіоміоцити правого передсердя і правого вушка серця містять варіативні за будовою незрілі міофібрили.

**Ключові слова:** гостра пренатальна гіпоксія, щури, онтогенез, серце, кардіоміоцити, скоротливий апарат, електронна мікроскопія.