

**ЗАГОРУЙКО Г.Є, МАРЦИНОВСЬКИЙ В.П.,
ФІЛАНОВА В.Л.**

**БИОМОРФОЗ МІОКАРДА ЩУРІВ ВІСТАР.
ЧАСТИНА 1. КІНЕТИКА РОЗВИТКУ
ПАРЕНХІМИ МІОКАРДА.
(УЛЬТРАСТРУКТУРНИЙ І МОРФОМЕТРИЧНИЙ АСПЕКТИ)
МОНОГРАФІЯ**

РІВНЕ – 2024

УДК 591.412:615.8

З-14

Рецензенти:

Завідувачка кафедри біології Полтавського державного медичного університету, доктор медичних наук, професор

Єрошенко Галина Анатоліївна

Завідувач кафедри біології, здоров'я людини та фізичної реабілітації Полтавського національного педагогічного університету імені В.Г. Короленка, доктор медичних наук, професор

Дубінін Сергій Іванович.

Наукова монографія обговорена і рекомендована до друку кафедрою біології, здоров'я людини та фізичної терапії Рівненського державного гуманітарного університету (протокол № 1 від 19 січня 2024 року)

Рекомендована до друку науково-технічною радою Рівненського державного гуманітарного університету (протокол № 2 від 25 січня 2024 року).

Друкується за рішенням Вченої ради Рівненського державного гуманітарного університету (протокол № 2 від 25 січня 2024 року).

Відповідальний за випуск проректор з наукової роботи РДГУ професор **Дейнега В.М.**

Загоруйко Г.Є.

Біоморфоз міокарда шурів Вістар. Частина 1. Кінетика розвитку паренхіми міокарда. (Ультроструктурний і морфометричний аспекти) / Г.Є. Загоруйко, В.П. Марциновський, В.Л. Філатова. – Рівне: 2024. – 192 с.

ISBN

Кардіоміогенез, є одним із актуальних напрямків досліджень комплексної загальнобіологічної проблеми «Механізми онтогенезу» ссавців і людини. Такі дослідження необхідні для виявлення причин виникнення і розробки науково обґрунтованих заходів запобігання розвитку вад ембріонального і постембріонального серця різної етіології. Важливе місце у монографії займають результати досліджень складних взаємовідношень у часі трьох популяцій кардіоміоцитів, що формують у процесі онтогенезу паренхіму міокарда комплексу (лівий шлуночок + міжшлуночкова перетинка). Функціонування кардіоміоцитів безпосередньо залежить від злагодженості взаємодій міофібрилярного та мітохондріального апаратів м'язових клітин. Автори монографії дослідили ультроструктурні прояви механізмів міофібрилогенезу та мітохондріогенезу у процесі постнатального дозрівання кардіоміоцитів. Інформація, що міститься на сторінках монографії буде корисна студентам медико-біологічних факультетів, магістрам, аспірантам, вченим, які займаються дослідженнями механізмів кардіоміогенезу та загальними проблемами онтогенезу хребетних тварин і людини.

Повне чи часткове відтворення, тиражування, передрук та розповсюдження даного видання без дозволу Рівненського державного гуманітарного університету **ЗАБОРОНЕНО**

Зміст

Передмова	5
Розділ 1. Загальна характеристика щурів Вістар	9
<i>Список літератури</i>	15
Розділ 2. Кінетика зростання маси серця, його структурних компонентів в процесі раннього постнатального онтогенезу щурів Вістар	17
<i>Список літератури</i>	24
Розділ 3. Зміни ультраструктури міокарда лівого шлуночку в процесі онтогенезу щурів Вістар	25
<i>Список літератури</i>	38
Розділ 4. Зміни локації і конформації ядер кардіоміоцитів у процесі постнатального розвитку щурів Вістар	39
<i>Список літератури</i>	50
Розділ 5. Морфометричний аналіз пренатального і постнатального дозрівання кардіоміоцитів щурів Вістар	52
<i>Список літератури</i>	61
Розділ 6. Вікові зміни стереометричних показників ядер кардіоміоцитів у процесі пізнього пренатального і раннього постнатального розвитку серця щурів Вістар	62
<i>Список літератури</i>	72
Розділ 7. Кінетика зростання лінійних розмірів та об'єму кардіоміоцитів у міокарді комплексу (ЛШ + МШП) для народження щурів Вістар	74
<i>Список літератури</i>	82
Розділ 8. Морфометрична характеристика популяцій кардіоміоцитів, які утворюють паренхіму міокарду у процесі ембріо- і постнатального кардіоміогенезу	83
<i>Список літератури</i>	93
Розділ 9. Зростання сумарної кількості кардіоміоцитів і кінетика збільшення популяції двоядерних міоцитів у паренхімі міокарду комплексу (ЛШ + МШП)	94
<i>Список літератури</i>	106
Розділ 10. Кінетика зростання лінійних розмірів, площі зрізів питомої і загальної площі поверхні кардіоміоцитів у ранньому постнатальному онтогенезі щурів Вістар	107
<i>Список літератури</i>	119

Розділ 11. Кінетика розвитку скоротливого апарату і морфометрія міофібрил кардіоміоцитів в процесі ембріонального і постнатального онтогенезу щурів Вістар	120
<i>Список літератури</i>	136
Розділ 12. Геометрична модель просторової організації скоротливого апарату постмітотичних кардіоміоцитів	138
<i>Список літератури</i>	145
Розділ 13. Кінетика розвитку мітохондріона і динаміка чисельності мітохондрій у кардіоміоцитах комплексу (ЛШ+МШП) у ранньому постнатальному онтогенезі щурів Вістар.....	146
<i>Список літератури</i>	158
Розділ 14. Закономірності розвитку мітохондріального апарату і зовнішніх мітохондріальних мембран у 2я-КМЦ паренхіми міокарда комплексу (ЛШ+МШП) щурів Вістар.....	159
<i>Список літератури</i>	170
Розділ 15. Співвідношення елементів скоротливого апарату і мітохондріона у процесі постнатального дозрівання двоядерних кардіоміоцитів серця щурів Вістар.....	172
<i>Список літератури</i>	178
Розділ 16. Високоамплітудне набухання мітохондрій кардіоміоцитів при фізичному навантаженні: електронномікроскопічний і морфометричний аналіз.....	180
<i>Список літератури</i>	192

ПЕРЕДМОВА

«Всі процеси в природі закономірно розвиваються в часі» (акад. Н.М. Емануель, 1977 р.)

Колективна монографія на тему: «Біоморфоз міокарда щурів Вістар. Частина 1. Кінетика розвитку паренхіми міокарда» основана на узагальненні результатів досліджень, виконаних протягом багатьох років (2016 – 2024 рр.) співробітниками кафедри біології, здоров'я людини і фізичної терапії Рівненського державного гуманітарного університету (РДГУ) (Україна, м. Рівне). Електронно-мікроскопічні і морфометричні дослідження проводилися за темами НДР: "Теоретичні та прикладні аспекти розвитку біологічних наук» і «Анатомо-фізіологічні аспекти росту та розвитку людини і тварин» № 0116U002990.

Суттєву допомогу при виконанні НДР надали співробітники лабораторії електронної мікроскопії НДІ біології (директор НДІ доктор біологічних наук, професор А.І. Божков) при Харківському національному університеті імені В.М. Казаріна (м. Харків), а також залучені до досліджень магістранти кафедри біології, здоров'я людини і фізичної терапії РДГУ. Автори монографії висловлюють щире подяку співробітникам кафедри медичної біології Харківського національного медичного університету (м. Харків), які надавали інформаційну допомогу під час виконання деяких розділів НДР. Особливу подяку автори висловлюють керівнику департаменту ІТ- технологій НДІ О.Г. Цетуриян, за всебічну технічну допомогу при відборі і комп'ютерної обробки електронограм, виготовлення гістограм, графіків тощо.

Варто зазначити, що вікова морфологія органів серцево-судинної системи (ССС) хребетних тварин та людини активно досліджується вже понад 100 років. В даний час інтерес до цієї проблеми зумовлений зростанням частоти вроджених вад розвитку органів ССС, кардіоміопатій, гіпертонії різного генезу, високою смертністю населення від ішемічної хвороби серця та інфаркту міокарда. Розвиток органів ССС тісно пов'язаний з процесами дозрівання, зрілості та старіння цілісного організму. Для ембріонального і раннього постнатального гістогенезу міокарда ссавців, характерна єдність процесів проліферації, диференціації, фізіологічної гіпертрофії та апоптозу кардіоміоцитів.

Проліферація є найважливішим фактором, що визначає збільшення кількості кардіоміоцитів у серцевому м'язі.

Диференціація призводить до утворення та накопичення в міокарді ссавців трьох типів кардіоміоцитів: скорочувальних, секреторних та провідних.

Фізіологічна гіпертрофія кардіоміоцитів сприяє зростанню маси паренхіми міокарда серця у процесі ембріонального і постнатального онтогенезу ссавців.

Апоптоз ембріональних та постнатальних кардіоміоцитів активно досліджується з метою визначення його ролі в онтогенетичних перетвореннях серцевої м'язової тканини у хребетних тварин та людини.

Онтогенез, як загальнобіологічний процес, включає ембріональний та постнатальний розвиток живих істот і є проявом фундаментальних закономірностей функціонування в часі *геному клітин*. *Онтогенез* відбувається на всіх рівнях організації біологічних об'єктів, від молекулярного, клітинного, тканинного, органного рівней та до цілісного організму.

Дослідження закономірностей *кардіоміогенезу* хребетних тварин та людини відносяться до актуальних, фундаментальних та прикладних проблем сучасної ембріології, цитології, гістології та кардіології.

Кардіоміогенез активно досліджують морфологи різних країн світу. В Україні протягом останніх десятиліть ХХ століття і в наші часи, дослідження з вікової біохімії, морфології та фізіології серця, інших органів, проводяться на лабораторних тваринах, у тому числі на щурах лінії Вістар у віці: 1, 3, 12 та 24 місяців. Іноді – на щурах у віці 4, 24 та 33 місяців. В якості прикладу наводимо гістограми динаміки відносного об'єму мітохондрій в кардіоміоцитах щурів Вістар різного віку: 1, 3, 12 і 24 місяців (**рис. 1**).

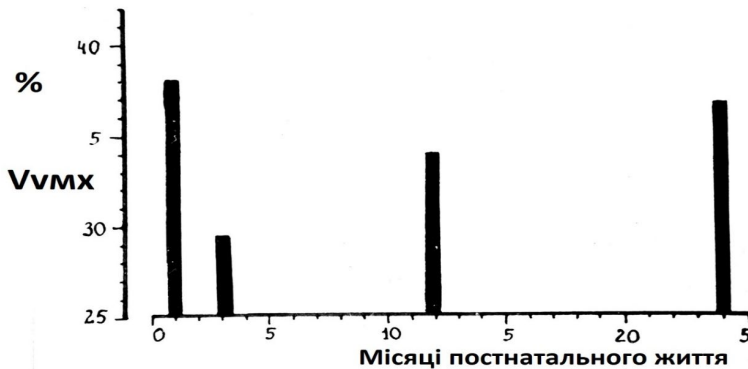


Рисунок 1. Динаміка відносного об'єму мітохондрій в кардіоміоцитах щурів Вістар різного віку.

Отримані результати не відображають всієї повноти гармонії природного процесу онтогенезу серцевого м'яза від ембріонального періоду до народження, від постнатального розвитку до глибокої старості та смерті організму. Давно назріла потреба у збільшенні кількості вікових груп білих щурів Вістар, для отримання експериментальних даних про особливості *кардіоміогенезу* в

процесі ембріонального і постнатального розвитку цих тварин. Тривалість життя щурів лінії Вістар не перевищує 2,5-3 роки. Тому цих тварин часто використовують як *лабораторну модель онтогенезу* людини, при дослідженні загальних біологічних механізмів старіння організму ссавців, а також при розробці експериментальних шляхів продовження життя.

Одним із наукових напрямів загальнобіологічної проблеми *кардіоміогенезу* є дослідження закономірностей вікових змін *ультраструктури* компонентів паренхіми та строми міокарда людини, хребетних та лабораторних тварин. Однак, отриманих на сьогодні морфометричних і стереометричних даних зовсім недостатньо для визначення природних закономірностей *кінетики* розвитку серця, його структурно-функціональних компонентів не тільки у щурів лінії Вістар, але й інших хребетних тварин, що використовуються у сучасних медико-біологічних експериментах.

Кінетика біологічних процесів - відносно молодий розділ біології, що досліджує *закономірності розвитку в часі* живих мікро-макроорганізмів від їхнього молекулярного до організмового рівня. *Графіки* кінетичних залежностей, це найбільш *інформативна* та *наочна* форма подання результатів досліджень біологічних процесів. Отримані графіки дають можливість *однозначно* визначати спрямованість досліджуваних процесів, їхню швидкість, час утворення мінімальних і максимальних значень морфометричних та стереометричних показників. Проте морфологи, фізіологи та біохіміки частіше досліджують «*динаміку*» біологічних процесів. Між поняттями кінетика і динаміка біологічних процесів є суттєві глибокі інформаційні відмінності.

Термін «*динаміка*» зазвичай застосовують для опису *обмеженої* кількості результатів експериментів, які оформлені у вигляді *таблиць* та/або *гістограм*. Саме «*динаміка*» структурно-функціональних змін органів ССС лабораторних тварин в нормі та в умовах проведених експериментів, широко представлена у сучасних фізіологічних, біохімічних та морфометричних публікаціях.

Отже, на сьогодні назріла гостра потреба у проведенні такої кількості експериментальних дослідів, часові інтервали між якими дозволять будувати *графіки кінетик* онтогенетичних змін, що відбуваються на різних рівнях структурної організації біологічних об'єктів. Графічні зображення найбільш повно описують закономірності існуючих у природі біологічних процесів.

За минули десятиліття ХХ століття, методи кількісного аналізу біологічних об'єктів набули значного поширення завдяки впровадженню в макро-, мікрморфологію основних принципів морфо- та стереометрії. Використовуючи закони стереометрії, виникла реальна можливість на основі планіметричних показників серії двовимірних зображень (2D) отримувати тривимірну (3D) кількісну інформацію про будову біологічних мікроструктур.

Роботами вітчизняних та іноземних учених розроблено математичний апарат, що дозволив проводити системний стереометричний аналіз мікроструктур і ультраструктур тканин та клітин хребетних тварин у нормі, експериментах, при дослідженні розвитку у часі різних патологічних процесів в організмі людини.

Всі глави монографії (16 глав) побудовані приблизно однаково, в кожній з них дано детальний опис вікових змін ультраструктури кардіоміоцитів і опис графіків *кінетики* послідовності процесів росту, проліферації, диференціації, зміни клітинних популяцій м'язових клітин, їх дозрівання у складі паренхіми міокарда шурів Вістар. У монографії представлено серії електроннограм, графіки кінетики планіметричних і стереоморфометричних показників, що характеризують закономірності пізнього ембріогенезу і раннього постнатального розвитку кардіоміоцитів та паренхіми міокарда шурів Вістар.

Ми сподіваємося, що читача не надто втомить великий обсяг ілюстративного матеріалу в тому числі графіків кінетики вікових закономірностей розвитку у часі різних ультраструктур кардіоміоцитів і паренхіми міокарда в цілому. Саме графіки містять великий обсяг інформативного матеріалу, який є предметом нашого дослідження онтогенетичних перетворень кардіоміоцитів та паренхіми міокарда в комплексі «лівий шлуночок + міжшлуночкова перетинка» на прикладі лабораторних тварин – шурів Вістар.

Монографія є *першою* науковою роботою із серії запланованих співробітниками кафедри біології, здоров'я людини та фізичної терапії РДГУ, яка присвячена дослідженню закономірностей біоморфологічних проявів кінетики процесів ембріонального і раннього постнатального розвитку паренхіми міокарда серця тварин на прикладі шурів Вістар. Інформація, що міститься на сторінках монографії буде корисна студентам медико-біологічних факультетів, магістрам, аспірантам, вченим, які займаються дослідженнями механізмів кардіоміогенезу та загальних проблем онтогенезу хребетних тварин і людини.

РОЗДІЛ 1. ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЩУРІВ ВІСТАР

Використання різних лабораторних тварин у медико-біологічних експериментах сприяло розкриттю багатьох таємниць «буття» представників тваринного царства Землі. Правильний підбір лабораторних тварин для проводимих експериментів, дозволяє уникнути помилкового тлумачення отриманих результатів. Серед різних представників ссавців, *білі щури* найбільш широко використовуються в різних експериментах, онтогенетичних та геронтологічних дослідженнях [1, 2]. Це пов'язано з тим, що основні закономірності *індивідуального* розвитку щурів є загальними для більшості хребетних тварин та людини [3, 4]. Зокрема, будова органів серцево-судинної системи білих щурів принципово не відрізняється від такої у інших хребетних тварин та людини [3, 4]. Білі щури *лінії Вістар*, на відміну від своїх *нелінійних* безпородних (диких) «родичів», цінні тим, що є *гомозиготними* тваринами (не дають розщеплення в наступному поколінні) і тому мають *відносно постійні* фізіологічні, біохімічні, генотипічні та фенотипічні показники онтогенетичного розвитку наступних поколінь та у проведених експериментах. Це дає можливість проводити зіставлення і порівняння результатів експериментів отриманих вченими в різних лабораторіях та в інших країнах.

Щури лінії Вістар є поширеним видом лабораторних тварин, яких використовують для дослідження механізмів ембріо- та постнатального розвитку серця [1, 2], при дослідженні загальних біологічних механізмів старіння організму [5-7], а також при розробці експериментальних шляхів продовження життя [8]. Щури лінії Вістар мають відносно коротку тривалість життя (≤ 3 роки), швидко розмножуються, у тварин короткий термін вагітності, вони мають високу плідність (10 - 12 новонароджених у посліді) та низьку частоту вроджених вад серця [9]. Щури генетичної лінії Вістар протягом багатьох років розведення у стандартних умовах віварію, мають відносно постійні темпи зростання маси тіла та внутрішніх органів. Цих тварин часто використовують як *лабораторну модель онтогенезу* людини. Для цього розроблені еквіваленти віку і біологічних стадій онтогенезу людини і білих щурів [10-12]. Варто відзначити, що результати проведених досліджень свідчать про принципову схожість будови і функцій серця у щурів та людини [3, 4]. Морфогенез серця на пренатальному етапі розвитку щурів докладно описано у ряді публікацій [13, 14]. Але у фаховій літературі [13, 15, 16] наявних відомостей про ранній постнатальний біоморфогенез серця вкрай недостатньо для побудови графіків *кінетики* розвитку ультраструктур кардіоміоцитів і паренхіми міокарда щурів Вістар.

Мета роботи – дослідити ультраструктуру і визначити *закономірності кінетики* раннього постнатального розвитку паренхіми міокарда в комплексі «лівий шлуночок + міжшлуночкова перетинка» (ЛШ+МШП) щурів лінії Вістар.

Предмет дослідження. Закономірності біоморфозу ультраструктур паренхіми міокарда щурів Вістар.

Об'єкт дослідження. В якості об'єкта електронно-мікроскопічного та морфометричного дослідження нами використаний м'язовий комплекс «лівий шлуночок + міжшлуночкова перетинка». *Це пов'язано з тим, що скорочувальна функція міокарда комплексу (ЛШ + МШП) забезпечує безперервне кровопостачання органам опорно-рухового апарату, на частку яких в організмі хребетних тварин та людини припадає до 80 % маси тіла* [17].

У роботі використані щури лінії Вістар, які утримувалися у віварії НДІ біології при ХНУ імені В.М. Каразіна, (директор НДІ біології, доктор біологічних наук, професор А.І. Божков). У віварії НДІ біології умови утримання та годування білих щурів лінії Вістар *стандартизовані*: температура повітря $22\pm 2^\circ\text{C}$, вологість повітря $55\pm 15\%$, 12-годинний світлий/темний цикл, вільний доступ тварин до води та їжі і контролюються протягом усього періоду постнатального життя лабораторних тварин. Усі експерименти проводили в ранковий час (8-10) годин, щоб виключити вплив на результати досліджень добових ритмів фізіологічних та біохімічних процесів в організмі тварин. Після зовнішнього огляду щурів приступали до експерименту.

Для морфологічних досліджень були використані ембріони щурів віком 15-16 і 20 діб, новонароджені (н/р), 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40 та 45-добові тварини. Всього 12 вікових груп. Після народження щурят, *5-ти добовий інтервал між віковими групами тварин, був обумовлений необхідністю отримати найбільш докладну послідовність постнатального розвитку паренхіми міокарда.* Слід зазначити, що в інтервалі постнатального онтогенезу (н/р – 45 доба), відбувається статеве дозрівання щурів, завершуються процеси проліферації, диференціації і *дозрівання* кардіоміоцитів у міокарді тварин [16, 18]. У кожній віковій групі було по 5-10 особин, здебільшого з одного посліду. Для подальшої роботи відбирали щурів, маса тіла яких поміж собою у групі не відрізнялася більше, як на 10-15 %. При роботі з щурами керувалися засадами біоетики, викладеними у Законі України «Про захист тварин від жорсткого поводження» (№ 1759 від 15.12.2009 р.). Проводили розтин щурів наркотизованих ефіром. Розкривали черевну порожнину, видаляли серце, яке поміщали у фільтри на лід для зупинки серцевих скорочень. Проводили ретельні анатомічні маніпуляції з ізольованими серцями для зменшення ймовірності появи помилок при вимірюванні маси серця та його компонентів, Обрізали

екстраорганно розташовані кровоносні судини, камери серця звільняли від згустків крові. На електронних вагах зважували серця (mcor, мг). Видаляли правий шлуночок та передсердя. Окремо зважували комплекси (ЛШ+МШП) в мг.

Фіксація зразків. Хімічна фіксація необхідна для того, щоб зупинити початок розвитку процесів *тотальної ішемії* у біологічних зразках та зберегти тканини і клітини у стані близькому до прежиттєвого. З цією метою комплекси (ЛШ + МШП) розрізали лезом бритви на дрібні шмачки. Їх поміщали на 4-6 годин в охолоджений *префіксатор* -2% розчин *глутарового альдегіда* на фосфатному буфері [19- 21]. Глутаровий альдегід стабілізує в клітинах ліпіди і ліпопротеїди та не викликає ушкодження ультраструктури клітин [19]. Після промивання фосфатним буфером шматочки міокарда *префіксували* холодним 1% розчином *тетраоксиду осмію* (OsO_4) на фосфатному буфері протягом 2-4 годин. Тетраоксид осмію стабілізує нуклеопротейди і агрегатний глікоген [19]. *Подвійна* фіксація шматочків органів (глутаровий альдегід → тетраоксид осмію) в даний час є найбільш поширеною в електронній мікроскопії [21].

Промивання та зневоднення зразків. Промивати шматочки органів від фіксуючих хімічних речовин рекомендують протягом ~1 години буферним розчином (фосфатний буфер), який застосовувався для приготування фіксаторів. Після промивання шматочків проводять їх *зневоднення*. Необхідність процедури *зневоднення* фіксованих біологічних зразків визначається *смолами*, в які передбачається залити шматочки органів. В даний час у багатьох лабораторіях *зневоднення* шматочків біологічних зразків проводять за допомогою батареї *спиртів* висхідної концентрації: 50%, 70%, 90% і 100%, та 100% ацетону. Останній застосовують у тому випадку, коли для заливки шматочків органів використовують *епоксидні смоли* [19 - 21].

Просочення смолами і полімеризація зразків. Найбільш поширеними смолами, що застосовуються в електронній мікроскопії, є *водонерозчинні*: аралдіт, епон, бутіл- та метілметакрилати, інші. Для тваринних органів і тканин використовують суміш смол «епон + аралдіт» [19]. В залежності від *щільності* тваринних біологічних об'єктів, для заливки використовують різні співвідношення епону і аралдіту. Застосовані в електронній мікроскопії заливочні матеріали знаходяться в мономерному *рідкому* стані. Насичення шматочків органів сумішшю мономерів (епон + аралдіт) з каталізатором проводять за допомогою 100% ацетону. Батареї смол висхідної концентрації: (50% ацетону +50% суміші смол;.....100% суміш смол з каталізатором) добре просочують біологічні об'єкти [21]. Після просочення смолами, шматочки органів переносять у спеціальні капсули (желатинові або поліетиленові) і заливають 100% сумішшю смол з каталізатором. Діаметр капсул повинен

відповідати розміру блокоутримувача ультрамікротома УМТП-6. Полімеризацію капсул з шматочками органів насичених смолами, проводять в термостаті при температурі +60°C протягом 24 годин. Для підвищення щільності блоків, їх додатково витримували кілька годин за температури +90°C.

Приготування ультратонких зрізів. Методики приготування ультратонких зрізів з полімеризованих блоків детально описана у ряді робіт [21, 22]. Ультратонки зрізи міокарда виготовляли на ультрамікротомі УМТП-6. Товщину зрізів визначають за їхнім кольором у відбитому світлі. Світло-сріблясті зрізи мають товщину 500 – 600Å, темно-сріблясті зрізи – 700-900Å, золотисті -1000-1200Å. Темно-золотисті, пурпурові, синього та зеленого кольору придатні тільки для отримання оглядових знімків. Із серії отриманих ультратонких зрізів відбирають якісні і монтують на паладієві сіточки [21].

Контрастування (фарбування) ультратонких зрізів. В якості «електронних барвників» для ультратонких зрізів використовують розчини солей важких металів. Іони *свинцю, урану, індію, вісмуту. осмію* приєднуються до фосфатних груп нуклеїнових кислот. *Свинець* утворює комплексні з'єднання з осмієвим фіксатором. *Уранілацетат* діє як універсальний барвник на білки [19, 21]. *Перманганат калію* також є "барвником" та при фіксації посилює контрастність фосфоліпідних мембран. Ультратонки зрізи відмінно фарбуються з обох боків якщо сіточки зі зрізами занурювати в краплю барвника. При цьому барвник не взаємодіє зі смолою і безпосередньо контрастує відкриті ділянки внутрішньоклітинних структур. В даний час у багатьох лабораторіях електронної мікроскопії ультратонки зрізи забарвлюють *по Рейнольдсу* цитратом свинцю та уранілацетатом [19, 21].

Методи дослідження. *Світлооптичні* дослідження напівтонких зрізів міокарда фарбованих *толуїдином блакитним* здійснювали за допомогою мікроскопу МБИ-15. *Електронно-мікроскопічні* дослідження ультратонких зрізів міокарда проводили за допомогою електронного мікроскопу ЕМВ-100ЛМ. Зображення ультраструктури міокарду щурів різного віку фіксували на фотоплівку ФТ-41 розміром (6,5 x 9) см при різних збільшеннях мікроскопу ЕМВ-100ЛМ. Для морфометричного аналізу фотографували 50-60 зображень ділянок серцевого м'яза комплексу (ЛШ+МШП) у тварин різного віку при постійному електронно-мікроскопічному збільшенні 2000^x. Кожний фотонегатив містив зображення ультраструктури міокарда площею 1200 мкм². Отже, сумарна площа ультраструктур серцевого м'яза для кожної вікової групи тварин становила 60.000 – 72.000 мкм².

Морфометричний аналіз. Морфометричні дослідження ультраструктур міокарда щурів проводили за допомогою установки **УМА-1 (рис. 2)**.



Рисунок 2. Оптико-механічний пристрій УМА-1 для морфометрії негативних зображень ультраструктур біологічних об'єктів.

Розроблений нами пристрій для морфометричного аналізу УМА-1 дозволяє за допомогою скляних (6 x 9) см² прозорих систем контрольних точок і тестових ліній візуально сканувати і проводити вимірювання зображень ультраструктури елементів паренхіми міокарда. Крім цього пристрій УМА-1 забезпечений бінокулярним мікроскопом із змінним оптичним збільшенням (3,6^x -119^x) і набором окулярів з прозорими тест-системами для кількісних вимірів ультраструктур кардіоміоцитів.

При 8-ми кратному збільшенні бінокулярного мікроскопа пристрою УМА-1, дослідник аналізує зображення ультраструктури біологічного об'єкта при загальному збільшенні 16.000^x (електронно-мікроскопічне збільшення 2000^x x 8^x). Теоретичну основу методів *морфометричного та стереологічного аналізу* різних біологічних об'єктів досить докладно описано в спеціальній літературі [23-25]. Для морфометричного аналізу зображень паренхіми міокарда нами були використані різні прозорі точкові тест-системи. Так, для визначення *відносного об'єму* паренхіми (**Vv пар**) в міокарді комплексу (ЛШ+МШП) у кожній віковій групі тварин, на електронно-мікроскопічні зображення серцевого м'яза поклали скляну прозору тест-решітку, що містила **600** контрольних точок. Для визначення *відносного об'єму* ядер КМЦ (**Vvя**) в

кардіоміоцитах паренхіми міокарда, була використана прозора тест-решітка, що містила **2300** контрольних точок (рис. 3).

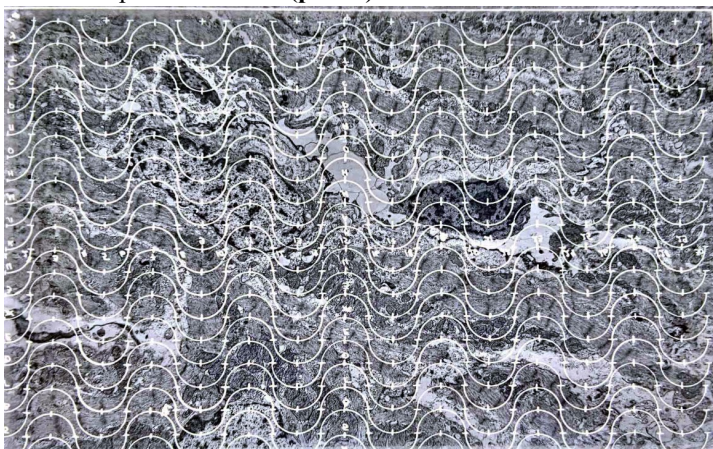


Рисунок 3. Багатоцільова прозора тест-система з криволінійними контрольними лініями Мерця (№ = 2300) накладена на зображення ультратонкого зрізу міокарда щура.

Прозору тест-решітку разом з негативом поміщали у спеціальне гніздо координатного столика оптико-механічного пристрою УМА-1. Морфометричний аналіз зображень ультраструктури КМЦ проводили при безперервному переміщенні координатного столика у полі зору бінокулярного мікроскопа. Візуально визначали точки тест-системи, які були розташовані над зображенням досліджуваної ультраструктури КМЦ (наприклад, над ядром). За допомогою клавішного лічильника реєстрували число точок розташованих над зображенням ядер КМЦ (Ня) та число точок над зображенням паренхіми міокарда (Нп).

За допомогою формули $V_{в\dot{я}} = (\Sigma N_{\dot{я}} / \Sigma N_{п}) \cdot 100 \%$ визначали цифрові значення $V_{в\dot{я}} (\%)$, де - $\Sigma N_{п}$ - сумарна кількість контрольних точок розташованих над зображеннями паренхіми міокарда, $\Sigma N_{\dot{я}}$ - сумарна кількість контрольних точок розташованих над зображеннями ядер КМЦ, Σ -сумарна кількість негативів міокарда щурів, що були залучені для морфометрії (50 – 60) штук.

Стабілізовані результати морфометричних вимірювань визначали за допомогою графіко-аналітичного методу. Похибку середніх значень морфометричних показників - за допомогою стандартного пакету програм для персонального комп'ютера IBM-SigmaPlotforWindows 9.0. У роботі представлені стабілізовані середні значення морфометричних показників паренхіми міокарда та структурних елементів кардіоміоцитів.

Список літератури

1. Иванова ВВ, Мильто ИС, Серебрякова ОН. Сердце крысы в пренатальном и постнатальном периоде онтогенеза. Онтогенез, 2021, Т.52, №5, С. 329-344.
2. Шевченко ІВ. Морфологічні основи морфогенезу серця у ранньому постнатальному розвитку в нормі. Вісник проблем біології і медицини. 2018. Вип.3 (145); С.340-344.
3. Bryda EC. The mighty mouse: the impact of rodents on advances in biomedical research. Mo. Med. 2013. V. 110(3). P. 207–211.
4. Buetow BS, Laflamme MA. Cardiovascular. Comparative Anatomy and Histology (Second Edition). A Mouse, Rat, and Human Atlas / Eds. Treuting P., Dintzis S., Montine K.S. London: Academic Press, 2018. P. 163–189.
5. Механизмы старения. Вопросы геронтологии и гериатрии. Т.3. Киев: ГМИ УССР, 1963 – 500 с.
6. Руководство по геронтологии. Киев: Медицина, 1978 – 503 с.
7. Фролькіс ВВ. Старіння серця. Кардіологія.1991, №1, С.8-10.
8. Фролькіс ВВ, Мурадян НК. Экспериментальные пути продления жизни. Ленинград: Наука ; 1988. 248 с.
9. Bradley A, Fant P, Guionaud S. et al. Chapter 30 – Cardiovascular System. Boorman’s Pathology of the Rat (Second Edition) / Ed. Suttie A.W. Academic Press, 2018. P. 591–627.
10. Махинько ВИ, Никитин ВН. Константы роста и функциональные периоды развития в постнатальной жизни белых крыс. В кн. Эволюция темпов индивидуального развития животных. Москва: Наука, 1977. – С.249-266.
11. Лабораторные млекопитающие: крысы. Объекты биологии развития. Под ред. акад. Б.Л. Астаурова. Москва: Наука,1975. – С.505-563.
12. Гелашвили ОА. Вариант периодизации биологически сходных стадий онтогенеза человека и крысы. Саратовский научно-медицинский журнал 2008, №4(22), С.125-126.
13. Козлов ВА., Твердохлеб ИВ., Шпонька ИС., Мишалов ВД. Морфология развивающегося сердца. Структура, ультраструктура, метаболизм. Днепропетровск: ДМА; 1995. - 220 с.
14. Marcela SG, Cristina RM, Angel PG, Manuel AM, Sofia DC, Patricia de LR, et al. Chronological and morphological study of heart development in the rat. Anat Rec (Hoboken). 2012;295(8):1267-1290.
15. Суслонова ОВ, Рощевская ИМ, Распутина АА. Морфометрия сердца желудочков крыс линии НИСАГ в период раннего постнатального развития. Известия Коми научного центра УрО РАН. 2016;1 (25): 44-50.

16. Загоруйко ГЕ, Загоруйко ЮВ. Морфометрический анализ пренатального и постнатального созревания кардиомиоцитов крыс. Вісник проблем біології і медицини. 2017; 2 (136): 290 - 293.
17. Панков ЕЯ. Опорно-двигательный аппарат. В кн: Микроморфология человека. Часть 2. Харьков: ХГМУ; 1994. с. 147-58.
18. Румянцев ПП. Кардиомиоциты в процессах репродукции, дифференцировки и регенерации. - Ленинград: Наука, 1982.- 288 с.
19. Власов АИ. Электронная микроскопия: учеб. пособие / А.И. Власов, К.А. Елсуков, И.А. Косолапов. - М.: Изд-во МГТУ им. Н.Э. Баумана, 2011. - 168 с.
20. Гайер Г. Электронная гистохимия. Москва: Мир, 1974 – 488 с.
21. Карупу ВЯ. Электронная микроскопия. Киев: Вища школа, 1984. - 162 с.
22. Морозова КН. Электронная микроскопия в цитологических исследованиях: методическое пособие. ННИГУ: Новосибирск, 2013. - 85 с.
23. Автандилов ГГ, Яблучанский НИ, Губенко ВГ. Системная морфометрия в изучении патологического процесса. Москва: Медицина, 1981 – 192 с.
24. Автандилов ГГ, Невзоров ВП. Системный стереометрический анализ ультраструктур клеток. Кишинев: Штиинца, 1984 – 166 с.
25. Автандилов ГГ. Медицинская морфометрия. Руководство / Г.Г. Автандилов - М.: Медицина, 1990. - 384 с.

РОЗДІЛ 2.

КІНЕТИКА ЗРОСТАННЯ МАСИ СЕРЦЯ, ЙОГО СТРУКТУРНИХ КОМПОНЕНТІВ В ПРОЦЕСІ РАНЬОГО ПОСТНАТАЛЬНОГО ОНТОГЕНЕЗУ ЩУРІВ ВІСТАР

Вступ. Особливості постнатального морфогенезу серця щурів Вістар вивчено недостатньо [1-5]. Це стосується таких показників, як довжина серця і маси серця інтактних тварин в різні терміни постнатального розвитку. Морфометричні показники серця щурів залежать від умов проведення експериментів [6 - 8]. Виявлено, що продовж всіх строків постнатального розвитку (45 діб), починаючи з першої доби життя, відзначалось збільшення довжини тіла білих щурів (тім'янокуприкова відстань) у 2,34 рази від 36,7 мм (н/р) до 86 мм і збільшення маси серця від 43,2 мг до 252,3 мг [6]. Слід зазначити, що результати дослідів в значної міри залежать від умов утримання лабораторних тварин у віварії [9, 10].

На основі результатів органометричних та морфометричних вимірювань нами були побудовані *графіки кінетики* зростання маси (мг) і об'єму (мкм³): серця, комплексу «лівий шлуночок + міжшлуночкова перетинка» (ЛШ+МШП) та паренхіми міокарда комплексу (ЛШ+МШП) щурів Вістар у ранні терміни (н/р – 45 діб) після народження тварин.

Кінетика постнатального зростання маси серця щурів Вістар.

Органометричні і морфометричні дослідження виявили певні закономірності кінетики зростання маси серця протягом 45 діб після народження щурів.

На **рис. 4** приведено графік **1 кінетики** монотонного зростання маси **серця (mcor)** після народження щурів. За 45 діб постнатального розвитку тварин маса серця зросла в **12 разів**, від **30±5 мг** до **360±20 мг**. Графік **1** має вигляд витягнутої літери «S». Крапка «A» з координатами відповідно **180 мг** і **15 діб** є *точкою перегину* графіка і відповідає *максимальній швидкості* зростання маси серця. У процесі постнатального онтогенезу, відбувається чотири періоду збільшення *вдвічі* маси серця щурів.

Перше збільшення маси серця *вдвічі* від **30** до **60 ± 5 мг** відбулося в інтервалі часу (*н/р – 5*) *діб*.

Друге збільшення маси серця *вдвічі* від **60** до **116 ± 10 мг** відбулося в інтервалі часу (*5-10*) *діб*.

Третє збільшення маси серця *вдвічі* від **116** до **230 ± 20 мг** відбулося в інтервалі часу (*10 - 20*) *діб*.

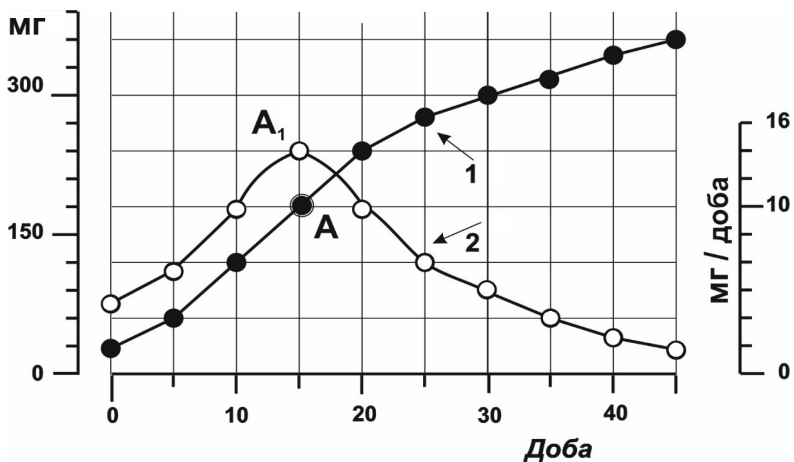


Рисунок 4. Кінетика зростання маси серця (графік 1), середньодобової швидкості зростання маси серця (графік 2) у процесі постнатального розвитку щурів Вістар. По осі абсцис – доба розвитку. А – точка перегину графіка 1, А₁ – вершина графіка 2.

Екстраполяція правої гілки графіка 1 за межі 45 діб, дозволила визначити час **четвертого** збільшення *вдвічі* маси серця від **230** до **460 ± 20** мг, яке *теоретично* відбудеться в інтервалі часу (20 - 60) діб після народження щурів.

Екстраполяція лівої гілки графіка 1 за межі народження щурів дозволила *теоретично* визначити масу серця у 15 -16 та 20 - 21 добових ембріонів, яка ймовірно складає відповідно (10 – 13) мг і (23 – 25) мг.

На **рис. 4** приведено графік 2 кінетики «збільшення ↔ зменшення» середньодобової швидкості зростання маси серця (*mscor/доба*) після народження щурів Вістар. Графік 2 різко випуклий вгору і розташований *асиметрично* відносно вертикальної штрихової лінії та зміщений *вліво* вздовж осі абсцис – доба постнатального розвитку. Точка А₁ є межею двох послідовних ділянок графіка 2 зростання та зменшення цифрових значень показника *mscor/доба*.

Протягом **15 діб** після народження тварин, цифрові значення середньодобової швидкості зростання значень показника (*mscor/доба*) інтенсивно збільшуються у ≈ 3 рази від **5,2 мг/доба** (н/р) до *максимуму* рівного ≈ 15 мг/доба. При $t \geq 15$ діб цифрові значення показника *mscor/доба* спочатку *інтенсивно*, а потім відносно *повільно* зменшуються до ≈ 2 мг/доба (на 45 добу).

Кінетика постнатальної зміни відносного об'єму паренхіми і строми міокарда щурів Вістар.

За визначенням: $\text{міокард} = \text{паренхіма} + \text{строма}$. Тому $V_{\text{впар}} (\%) + V_{\text{встр}} (\%) = 100\%$. Отже, збільшення значень $V_{\text{впар}}$ одночасно призводить до зменшення значень $V_{\text{встр}}$ і, навпаки. На **рис. 5** наведено графік кінетики зміни відносних об'ємів паренхіми $V_{\text{впар}} (\%)$ та строми $V_{\text{встр}} (\%)$ міокарда у процесі раннього постнатального онтогенезу (45 діб) щурів. Даний графік увігнутий вниз і розташований *асиметрично* відносно вертикальної штрихової лінії. Графік утворений двома гілками: **АБ** і **БВ**. *Ордината* точки **Б** визначає *максимальне* значення показника $V_{\text{встр}} = 30\%$ та одночасно *мінімальне* значення для показника $V_{\text{впар}} = 70\%$ на 10 добу після народження щурів.

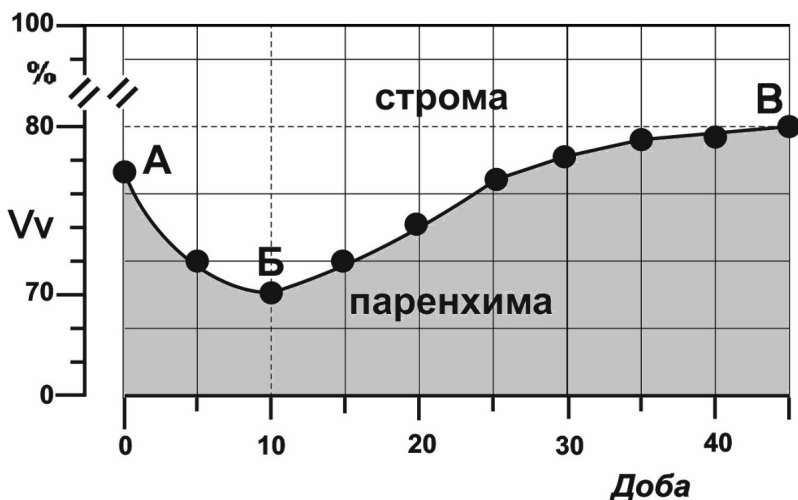


Рисунок 5. Кінетика змін відносних об'ємів паренхіми і строми міокарда в комплексі (ЛШ + МШП) щурів Вістар. По осі ординат-значення $V_{\text{в пар}} (\%)$ і $V_{\text{встр}} (\%)$.

Отже, протягом перших **10 діб** постнатального розвитку щурів, цифрові значення $V_{\text{впар}}$ зменшуються від **77,0%** (н/р) до *мінімуму*, що дорівнює **70,0%**. Одночасно, цифрові значення $V_{\text{встр}}$ збільшуються від **23%** до максимуму – **30%**. При $t \geq 30$ діб *права* висхідна гілка графіка поступово наближається до горизонтальної штрихової лінії- *асимптоти*, ордината якої дорівнює для $V_{\text{впар}} = 80\%$, а для $V_{\text{встр}} = 20\%$.

Подані дані свідчать про те, що з перших діб після народження щурят, у міокарді комплексу (ЛШ+МШП) відбуваються активні біосинтетичні процеси,

що призводять до зростання сумарного об'єму різних структурно-функціональних елементів строми. Зростання вмісту стромального компонента у міокарді шурів після їх народження описано також в роботі [11, 12].

Кінетика постнатального зростання маси паренхіми і міокарда комплексу (ЛШ + МШП).

На **рис. 6** наведено графік **1** кінетики зростання маси комплексу (ЛШ + МШП). Емпірична крива **1** має вигляд витягнутої літери «S». За 45 діб постнатального розвитку шурів абсолютна маса комплексу (ЛШ+МШП) монотонно зростає в **24** рази від $11,5 \pm 2$ мг (н/р) до $280,0 \pm 25$ мг. Крапка «А» з координатами відповідно **100 мг і 15 діб** є *точкою перегину* графіка і відповідає *максимальній швидкості* зростання маси комплексу (ЛШ+МШП) яка дорівнює ≈ 9 мг/доба.

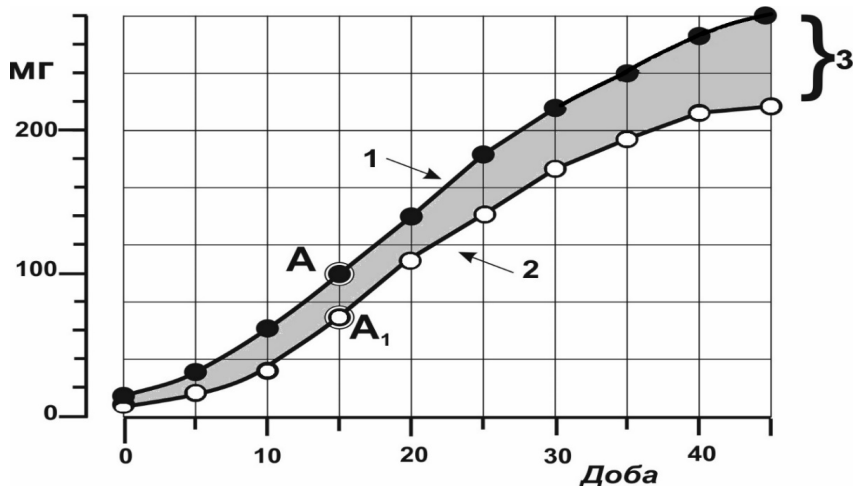


Рисунок 6. Кінетика зростання абсолютної маси комплексу ЛШ+МШП (графік 1) і маси паренхіми міокарда в комплексі ЛШ+МШП (графік 2) у процесі постнатального розвитку шурів Вістар.

Якщо прийняти масу серця за 100%, то відносна маса комплексу (ЛШ+МШП) збільшилася за 45 діб удвічі від 38% (н/р) до 80%. Найбільш інтенсивне зростання маси (ЛШ+МШП) відбувається протягом перших 20 діб після народження шурів, від 11,5 мг до $135,0 \pm 15$ мг (майже в **12 разів!**). Потім зростання маси комплексу (ЛШ+МШП) поступово зменшується. У інтервалі часу (20-45) діб цифрові значення $m(\text{ЛШ+МШП})$ зростають лише **2** рази, від 135,0 до $280,0 \pm 20$ мг.

На **рис. 6** наведено графік **2** кінетики зростання абсолютної маси паренхіми міокарда в комплексі (ЛШ+МШП) щурів різного віку. За 45 діб після народження тварин маса паренхіми в комплексі (ЛШ + МШП) монотонно зросла в **25** рази, від **8,9±2 мг** до **224,0±20 мг**. Крапка «**A₁**» з координатами відповідно **73 мг** і **15 діб** є *точкою перегину* графіка **2** і відповідає *максимальній швидкості зростання маси паренхіми міокарда*, яка дорівнює ≈ 9 **мг/доба**. Нами встановлено, що у процесі постнатального онтогенезу, відбувається *чотири* періоду збільшення *вдвічі* маси паренхіми міокарда серця щурів.

Перше збільшення маси паренхіми вдвічі від 8,9 до $18,4 \pm 2$ мг відбулося в інтервалі часу (1 – 5) діб.

Друге збільшення маси паренхіми вдвічі від 18,4 до $38,0 \pm 3$ мг відбулося в інтервалі часу (5-10) діб.

Третє збільшення маси паренхіми у 2 рази від 38,0 до 80 ± 20 мг відбулося в інтервалі часу (10 – 18) діб.

Четверте збільшення маси паренхіми у ≈ 2 рази від 80 до $170,0 \pm 20$ мг відбулося в інтервалі часу (18 – 35) діб.

Отже, перше і друге зростання маси паренхіми міокарда відбулося за 5 діб, третє за 8 діб і четверте – за 17 діб.

На **рис. 6** знаком «**3**» позначено *площу* фігури «сірого кольору», обмежену зверху графіком **1**, низу – графіком **2**, ліворуч та праворуч – часовими координатами відповідно **0** та **45** діб. Фігура «**3**» утворена низкою поступово зростаючих цифрових значень показника $m_{стр} = m_{(лш+мшп)} - m_{пар}$. З наведених даних випливає, що після народження щурів, маса стромального компоненту монотонно збільшується у ≈ 21 **рази**, з **2,6 мг** (н/р) до **55 мг** (45 добу).

На основі результатів визначення маси серця та комплексу (ЛШ+МШП) у щурів різного віку, нами було здійснено розрахунки цифрових значень співвідношення $m_{сер} / m_{(лж+мжп)}$. Отримані дані подано на **рис. 7**.

Графік має вигляд увігнутої кривої. Цифрові значення цього показника монотонно зменшуються від 2,6 рази і *асимптотично* наближаються до величини **1,20** (45-ти добові щури). Отримані дані свідчать, що після народження щурів в серці відбувається інтенсивний розвиток структурних компонентів комплексу (ЛШ+МШП) та збільшується його маса. Комплекс (ЛШ+МШП) складається з трьох оболонок: ендокарду, міокарду та епікарду.

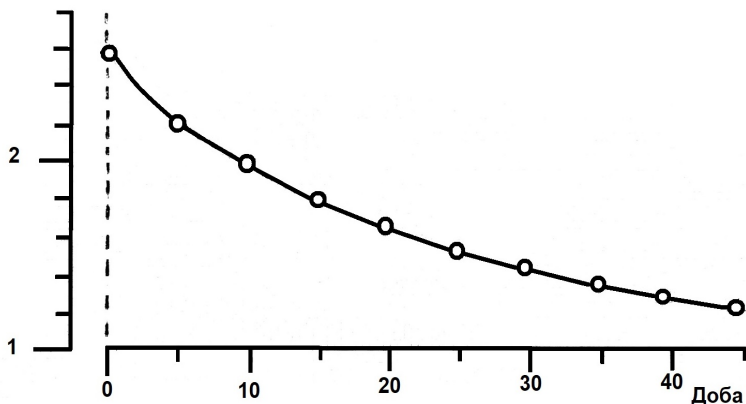


Рисунок 7. Кінетика зменшення цифрових значень співвідношення показників $m_{cor} / m(\text{лш}+\text{мшп})$ в процесі раннього постнатального розвитку серця щурів Вістар.

Сумарна об'ємна частка епікарда та ендокарда в нормі не перевищує 2 - 3% об'єму комплексу (ЛШ+МШП). Отже, постнатальне зростання маси серця та комплексу (ЛШ+МШП) обумовлено переважно збільшенням маси його м'язової оболонки – міокарду.

Кінетика зростання абсолютного об'єму паренхіми міокарда.

Виходячи із значень питомої ваги м'язової тканини [13], ми розрахували значення абсолютного об'єму ($V, \text{мкм}^3$) паренхіми міокарда в комплексі (ЛШ+МШП) після народження щурів. На **рис. 8** приведено графік *кінетики* монотонного зростання абсолютного об'єму паренхіми міокарда після народження щурів. За 45 діб постнатального розвитку тварин об'єм паренхіми міокарда зростає в **25 разів!** від $(8,4 \pm 0,5)$ до $211,3 \pm 5,0) \times 10^9 \text{ мкм}^3$. Графік має вигляд витягнутої літери «S». Крапка «А» з координатами відповідно **15 діб** і **$68 \times 10^9 \text{ мкм}^3$** є *точкою перегину* графіка і відповідає *максимальній* швидкості зростання об'єму паренхіми міокарда. Нами встановлено, що у процесі постнатального онтогенезу, відбувається *чотири* періоду збільшення *вдвічі* абсолютного об'єму паренхіми міокарда в комплексі (ЛШ+МШП) серця щурів.

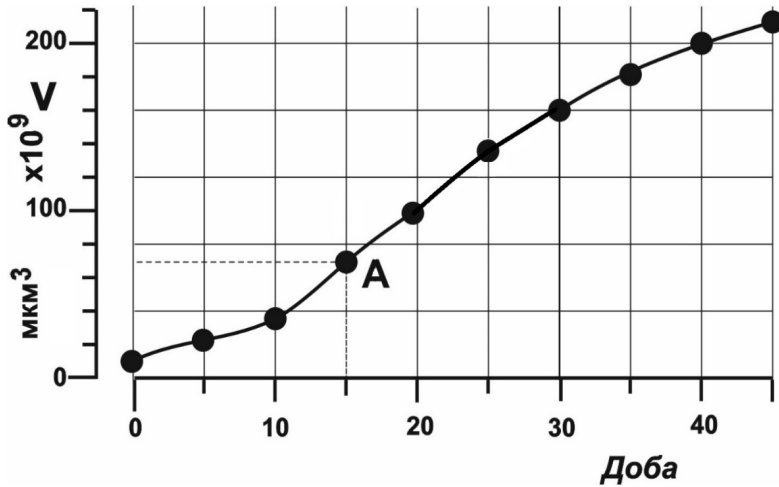


Рисунок 8. Кінетика зростання абсолютного об'єму (V , мкм³) паренхіми міокарда комплексу (ЛШ+МШП) у процесі постнатального розвитку щурів Вістар. А – точка перегину графіка.

Перше збільшення *вдвічі* об'єму паренхіми міокарда від $(8,4 \text{ до } 17 \pm 2) \times 10^9$ мкм³ відбулося в інтервалі часу ($n/p - 5$) діб.

Друге збільшення об'єму паренхіми міокарда *вдвічі* від $(17 \text{ до } 34 \pm 2) \times 10^9$ мкм³ відбулося в інтервалі часу $(5-10)$ діб.

Третє збільшення об'єму паренхіми міокарда *вдвічі* від $(34 \text{ до } 68 \pm 3) \times 10^9$ мкм³ відбулося в інтервалі часу $(10 - 15)$ діб.

Четверте збільшення об'єму паренхіми міокарда *вдвічі* від $(68 \text{ до } 136 \pm 5) \times 10^9$ мкм³ відбулося в інтервалі часу $(15 - 25)$ діб.

Екстраполяція правої гілки графіка за межі 45 діб після народження щурів, дозволила визначити час *п'ятого подвоєння* об'єму паренхіми міокарда в комплексі (ЛШ+МШП) серця щурів від $(136 \text{ до } 272 \pm 20) \times 10^9$ мкм³, яке *теоретично* відбудеться в інтервалі часу $(25 - 60)$ діб.

Екстраполяція гілки графіка *вліво* за межі до народження щурів, дозволила *теоретично* визначити *масу та об'єм* паренхіми міокарда в комплексі (ЛШ+МШП) серця у $15 - 16$ та $20 - 21$ добових *ембріонів* щурів, які, ймовірно можуть складати відповідно $(3 - 4)$ мг і $(7 - 8) \times 10^9$ мкм³.

Список літератури

1. Козлов ВА., Твердохлеб ИВ., Шпонька ИС., Мишалов ВД. Морфология развивающегося сердца. Структура, ультраструктура, метаболизм. Днепропетровск: ДМА; 1995. - 220 с.
2. Шевченко ІВ. Морфологічні основи морфогенезу серця у ранньому постнатальному розвитку в нормі // Вісник проблем біології і медицини – 2018 – Вип.3 (145) С.340-344.
3. Румянцев ПП. Кардиомиоциты в процессах репродукции, дифференцировки и регенерации. - Ленинград: Наука, 1982.- 288 с.
4. Загоруйко ГЕ, Загоруйко ЮВ. Морфометрический анализ пренатального и постнатального созревания кардиомиоцитов крыс. Вісник проблем біології і медицини. 2017; 2 (136): 290 - 293.
5. Иванова ВВ, Мильто ИВ., Серебрякова ОН. Сердце крысы в пренатальном и постнатальном периоде онтогенеза //Онтогенез, 2021, Т 52, № 5, С. 329–344.
6. Лебединець ОМ, Волошин МА, Резніченко ЮГ. Особливості динаміки маси тіла і серця щурів після впливу антигенів в антенатальному періоді. Таврический медико-биологический вестник. 2013, 16(1), 127 – 131
7. Чернявский А. В., Волошин Н. А. Динамика массы тела и сердца крыс в норме и после внутриутробного воздействия гормона. Сучасні аспекти медицини та фармації-2016. Збірник тез Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю, присвяченої «Дню науки». Запоріжжя, 2016. С. 51.
8. Довгаль Г В, Довгаль М А, Шевченко І В. Порухення морфогенезу серця щурів в ранньому постнатальному періоді під впливом ацетату свинцю та за умов корекції. Вісник проблем біології і медицини.2018. Вип. 4, том 2 (147); 271- 76
9. Лабораторные млекопитающие: крысы. / Объекты биологии развития. Под ред. акад. Б.Л. Астаурова. Москва: Наука,1975. – С.505-563.
10. Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте/И.П. Западнюк, В.И. Западнюк, Е.А. Захария, Б.В. Западнюк – Киев: Вища школа, 1983. – 384 с
11. Загоруйко ГЕ. Раннее постнатальное развитие стромы миокарда крыс. Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. 1989 ; 97(11): 5-8.
12. Горбунов АА. Пространственная реконструкция соединительнотканного компонента миокарда крыс. Морфологія.2008.П(2).10-14.

РОЗДІЛ 3.

ЗМІНИ УЛЬТРАСТРУКТУРИ МІОКАРДА ЛІВОГО ШЛУНОЧКУ В ПРОЦЕСІ ОНТОГЕНЕЗУ ЩУРІВ ВІСТАР

Вступ. Ультраструктурні зміни серця ссавців і людини на ранніх етапах кардіогенезу активно досліджуються протягом останніх десятиліть у нас в країні та за кордоном [1- 4]. Зараз значна увага дослідників зосереджена на вивченні гістохімічних, молекулярних і морфологічних проявів процесів програмованої загибелі кардіоміоцитів на етапі ембріонального розвитку організму [5 - 8]. Щури лінії Вістар у даний час широко використовують для дослідження механізмів ембріональної та постнатальної програмованої загибелі кардіоміоцитів, та в інших лабораторних експериментах [9]. Але наявність відомостей про особливості зміни ультраструктури кардіоміоцитів в процесі раннього морфогенезу серця щурів недостатньо і потребують подальшого дослідження.

Матеріали та методи. У роботі використані щури лінії Вістар. Ембріони 15 і 20 діб, новонароджені (н/р), 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40 та 45-добові тварини. Всього 12 вікових груп. За даними фахової літератури, в період раннього онтогенезу щурів (15 діб до народження – 45 доба після народження), в паренхімі міокарда відбуваються процеси диференціації, проліферації, дозрівання кардіоміоцитів, програмована загибель деяких м'язових клітин, утворення двоядерних кардіоміоцитів [8, 10, 11].

Зміни ультраструктури міокарда в інтервалі (15 – 20) діб ембріонального розвитку щурів.

Відомо, що протягом перших 15 діб пренатального розвитку щурів лінії Вістар відбувається формування чотирьох камер серця [12]. За нашими даними, в цей період в *субепікардіальній* зоні стінки ембріонального серця виявляється кілька рядків рихло розташованих складної форми з відростками *одноядерних темних (1я т-КМЦ)* і *світлих (1я с-КМЦ)* кардіоміоцитів, поодинокі капіляри (Рис. 9). В саркоплазмі ембріональних кардіоміоцитів виявляються протяжні ядра складної форми, які орієнтовані вздовж більшої сторони серцевих клітин. З одного боку нуклеолема на значному протязі контактує з сарколемою, інший бік каріолеми контактує з міофібрилами. Ядерна оболонка утворює невеликі інвагінації та поодинокі випинання у саркоплазму. Форма ядер здебільшого повторює форму кардіоміоцитів. В саркоплазмі виявляються міофібрили і невеликі скупчення дрібних округлої форми мітохондрій. У *кардіогелі* виявляються поодинокі ендотеліоподібні клітини з довгими витонченими звивистими відростками і дрібні тонкі колагенові волокна.

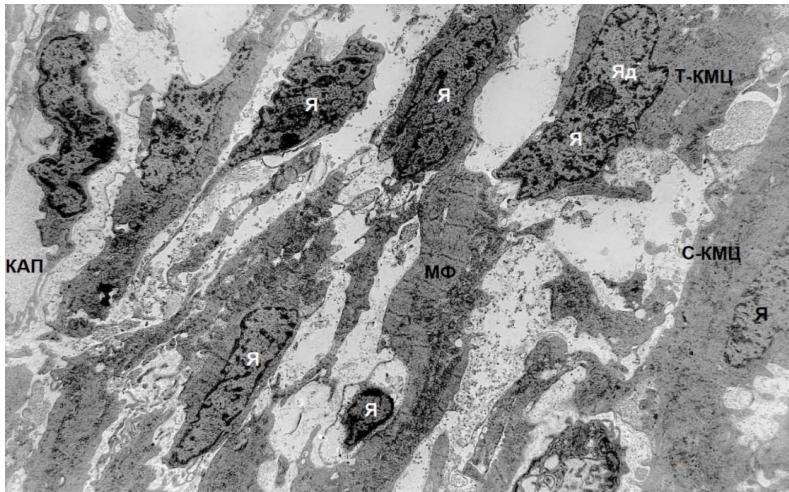


Рисунок 9. Ультраструктура міокарда 15-ти добового *ембріона* щура. кап-капіляр; с-КМЦ – світлий кардіоміоцит; т-КМЦ – темний кардіоміоцит; МХ – мітохондрії; МФ – міофібрили; Я – ядро клітин; ЯД – ядришко. 36. 5000^x

Починаючи з 16-ї доби у стінці серця ембріонів щурів визначаються *три оболонки: епікард, міокард та ендокард*. При $t > 15$ діб, у міокарді поступово зростає кількість 1я-КМЦ та зменшується об'єм кардіогеля. Виявляються малодиференційовані фібробласти, відростки яких з одного боку контактують із клітинами епікарда, з іншого - з клітинами ендокарда. Зростає кількість ендотеліоподібних клітин і протяжність ембріональних кровеносних капілярів. Між 1я-КМЦ збільшується кількість невеликих за розмірами пучків колагенових волокон. Окремі волокна контактують з поверхнею КМЦ і ендотеліоцитами судин мікроциркуляторного русла. Малодиференційовані фібробласти, тяжі ендотеліоподібних клітин та мережа колагенових волокон разом утворюють у стінці ембріонального серця відносно міцний та пружний каркас – «скелет», занурений у кардіогель. Клітино-волоконистий каркас забезпечує пружність і цілісність форми, надає біомеханічних властивостей стінки серця ембріонів, утворює в міокарді компартменти, в яких накопичуються кардіоміоцити.

У міокарді *пізніх* ембріонів (20 діб) спостерігається *гетероморфність* кардіоміоцитів і поступова компактизація м'язових клітин. Виявляються окремі скупчення кардіоміоцитів, що знаходяться на різних стадіях фізіологічного *апоптозу* (рис. 10).

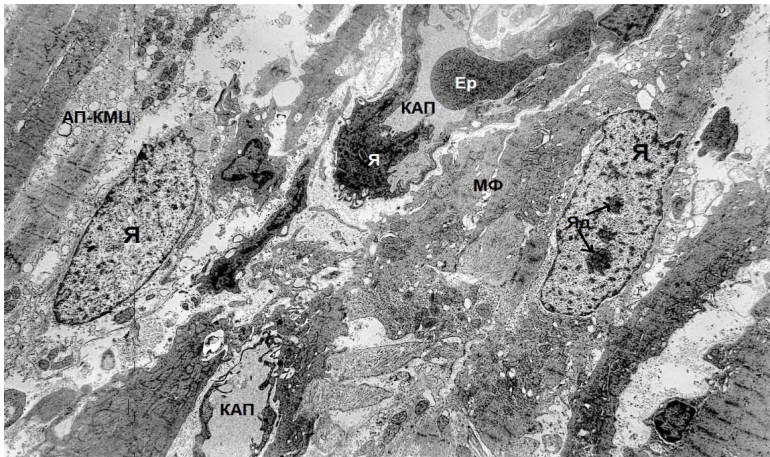


Рисунок 10. Ультраструктура міокарда 20-ти добового *ембріона* щура. КАП – капіляр; АП КМЦ – кардіоміоцит у стані апоптозу; Ер – еритроцит; МФ – міофібрили; Я- ядро; Яд – ядерце. Зб.7000^x.

Ліворуч розташований КМЦ, з явно вираженими морфологічними проявами *апоптозу*. Ядро має правильну еліптичну форму, що свідчить про відсутність механічних впливів з боку органел та елементів цитоскелету. Хроматин знаходиться у стані тотальної фрагментації з утворенням дрібнодисперсних частинок, які у великій кількості дифузно розташовані в нуклеоплазмі. *Ліворуч* від ядра спостерігаються численні оптично світлі пухирці різного розміру та електроннощільні апоптичні тільця. *Праворуч* від ядра виявляється повністю зруйнована сарколема. У *правому нижньому кутку* електроннограми розташований КМЦ, ядро якого разом із сарколемою утворює *випинання* в інтерстицій. В стромі міокарда визначається клітинний детрит (продукти розпаду органел КМЦ) і макрофаг, відростки якого захоплюють залишки клітинних фрагментів. У верхній частині електроннограми спостерігається прекапіляр, у просвіті якого виявляється пружно-деформований еритроцит. На **20-ту** добу в стінці лівого шлуночка серця ембріонів щурів *субепікардіально* визначаються скупчення 1-я с-КМЦ, які утворюють між собою протяжні контакти і формують доволі щільний *компактний* шар паренхіми міокарда (рис. 11).

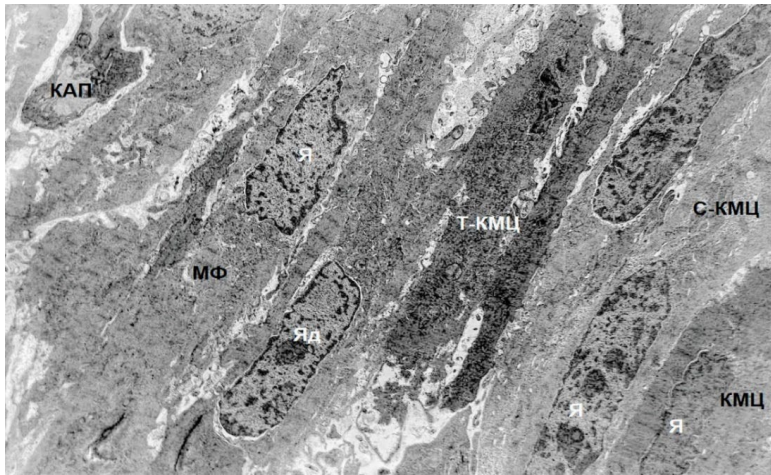


Рисунок 11. Ультраструктура міокарда 20-ти добового ембріона щура. Компактний шар с-КМЦ і т-КМЦ; КАП – капіляр; МФ – міофібрили; Я – ядро клітин; Яд – ядрце. Зб. 5000^x.

Відбувається подальша компактизація кардіоміоцитів в ембріональному міокарді щурів. Ці 1-я с-КМЦ виконують *скорочувальну* функцію, забезпечуючи ритмічну пульсацію серцю ембріона. Серед світлих функціонально активних м'язових клітин розташовані темні дегідратовані 1-я т-КМЦ, що знаходяться у стані функціонального спокою. Виявляються поодинокі 2-я КМЦ. За даними [10] 1-я с-КМЦ, що утворюють компактний шар міокарда звернений до ендокарда, виконують переважно *проліферативну* функцію. Після *цитокінезу* новостворені 1-я с-КМЦ «вбудовуються» в паренхіму компактного шару міокарда і забезпечують збільшення кількості м'язових шарів у стінці серця ембріонів. Інші (дочірні) КМЦ змінюють свою форму, подовжуються, утворюють провідний полюс та мігрують до ендокарда. Мігруючи, 1-я с-КМЦ поступово накопичуються у компартментах субендокардіальної зони і формують паренхіму *губчастого* та *трабекулярного* шарів міокарда. У саркоплазмі ембріональних КМЦ збільшується кількість гранул глікогену. Багато новостворених 1-я с-КМЦ піддаються процесу дегідратації (с-КМЦ → т-КМЦ), відбувається ущільнення та компактизація ультраструктур м'язових клітин. Дегідратовані міоцити переходять в стан *функціонального спокою* і не піддаються проліферації. Про це свідчить відсутність мітотичної активності ядер т-КМЦ, що розташовані у субендокардіальній зоні стінки серця ембріонів. В інтервалі часу (15-20) діб ембріогенезу, у трабекулярному та губчастому

шарах міокарду накопичується певна кількість 1-я т-КМЦ. Вони формують *резерв* міоцитів, які після народження шурят набувають скоротливої функції.

Зміни ультраструктури міокарда в інтервалі (1 – 45) діб постнатального розвитку щурів Вістар.

На відміну від внутрішньоутробного розвитку, в організмі *новонароджених* шурят відбувається суттєва активізація різних фізіологічних процесів, в тому числі харчування та дихання. Новонароджені тварини годуються молоком матері, дихання відбувається за допомогою легень. Визначається інтенсивне зростання маси органів серцево-судинної системи та організму в цілому. У міокарді *новонароджених* шурят спостерігаються активні процеси проліферації, диференціації і фізіологічної гіпертрофії 1я с-КМЦ

Електронно-мікроскопічні дослідження свідчать про те, що у новонароджених шурят міокард утворений *трьома* різними за кількістю *популяціями* серцевих міоцитів. Популяції КМЦ відрізняються за структурними та функціональними характеристиками клітин, чисельністю і місцем локалізації у стінці лівого шлуночка серця.

Перша популяція складається з 1-я т-КМЦ, що перебувають у стані функціонального спокою (**рис.12**). Ця популяція формує *резерв* КМЦ, які необхідні для подальшого постнатального розвитку трабекулярного і губчастого шарів міокарда. Активація «резервних» т-КМЦ відбувається після народження шурят у відповідь на збільшення функціонального навантаження на серце новонароджених та зростання периферичного опору руху крові судинами великого кола кровообігу. В інтервалі часу (н/р – 5 діб) постнатального кардіоміогенезу, у паренхімі міокарда щурів поступово зменшується кількість т-КМЦ. Ці м'язові клітини піддаються гідратації і переходять в стан функціональної (скоротливої) активності.

Друга популяція складається з 1-я с-КМЦ, які виконують *скорочувальну* та *проліферативну* функції (**рис. 12**). Фізіологічна гіпертрофія 1я с-КМЦ супроводжується збільшенням в саркоплазмі м'язових клітин відносного та абсолютного обсягів скоротливого (СА) і мітохондріального (МХ) апаратів.

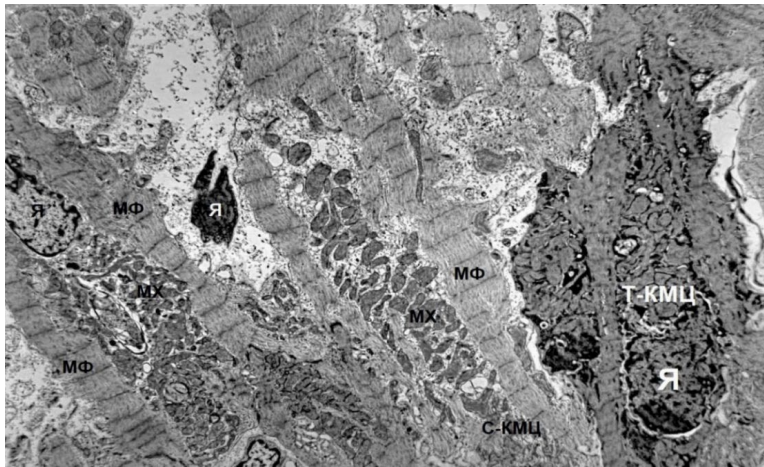


Рисунок 12. Ультраструктура міокарда *новонародженого* щура. Позначення: С- КМЦ – світлий і Т –КМЦ – темний кардіоміоцити; МФ – міофібрили; МХ – мітохондрії; Я – ядро Т-КМЦ. Зб. 5000 \times .

Третю популяцію становлять 2-я с-КМЦ, чисельність яких значно збільшується після народження щурів (рис. 13).

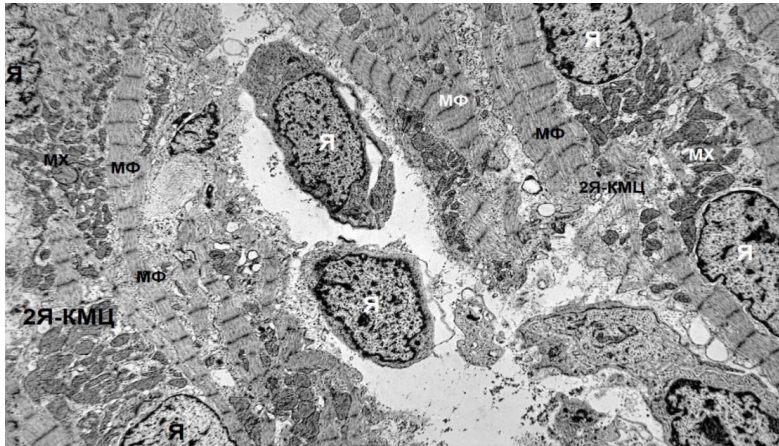


Рисунок 13. Ультраструктура міокарда *новонародженого* щура. Функціонально активні 2я КМЦ; МФ- міофібрили; МХ- мітохондрії; Я – ядро клітин. Зб. 5000 \times .

Отже, після народження щурят, процес кардіоміогенезу забезпечується узгодженою та скоординованою у часі і просторі динамічною взаємодією

трьох популяцій КМЦ. Характерною особливістю ультраструктури 2я-КМЦ є те, що після закінчення мітозу, між *полюсами* утворених сестринських ядер спочатку виявляються численні везикули, потім поступово з'являються і накопичуються скупчення мітохондрій. Ці органели мають невеликі розміри, округлу форму.

По обидві боки «дуплету» ядер в кардіоміоцитах визначаються протяжні пучки міофібрили. Таке розташування міофібрил і мітохондрій в саркоплазмі 2я КМЦ є *оптимальним* для виконання скоротливої функції та фізіологічної гіпертрофії м'язових клітин. Гіпертрофія супроводжується збільшенням кількості мітохондрій, поздовжніх розмірів міофібрил і м'язових клітин.

Крім 1я т –КМЦ та 1я с - КМЦ, у міокарді *новонароджених* щурят виявляються перехідні форми міоцитів (т → с), у яких відбувається процес поступової гідrataції саркоплазми, ядра, мітохондрій та релаксація міофібрил (рис. 14).

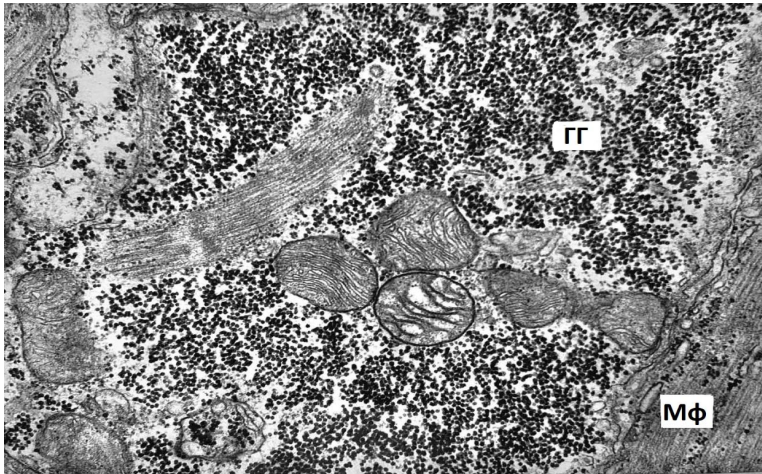


Рисунок 14. Ультраструктура кардіоміоцита *новонародженого* щура у стані переходу (т → с) КМЦ. ГГ – гранули глікогену, Мф – міофібрила. Праворуч в центрі рисунка розташована мітохондрія, що знаходиться у стані поділу. Зб. 15000^x.

У процесі переходу (т → с) КМЦ в м'язових клітинах відбувається поступова гідrataція саркоплазми, нерівномірне набухання мітохондрій, поділ цих органел та збільшення кількості дрібних мітохондрій, в матриці яких виявляються поодинокі кристи. В саркоплазмі кардіоміоцитів, попередньо щільно упаковані локальні скупчення відносно великих гранул глікогену,

піддаються розпушенню та подрібненню (рис. 14). У вузьких щілинах окремих саркомерів виявляються короткі ланцюжки гранул глікогену.

Протягом 5 діб після народження щурів, у міокарді ЛШ значно зменшується кількість т-КМЦ, які переходять від стану фізіологічного спокою до активних ритмічних скорочень. Особливістю розвитку міокарда 5-ти добових щурят є суттєве збільшення в паренхімі кількості двоядерних кардіоміоцитів.

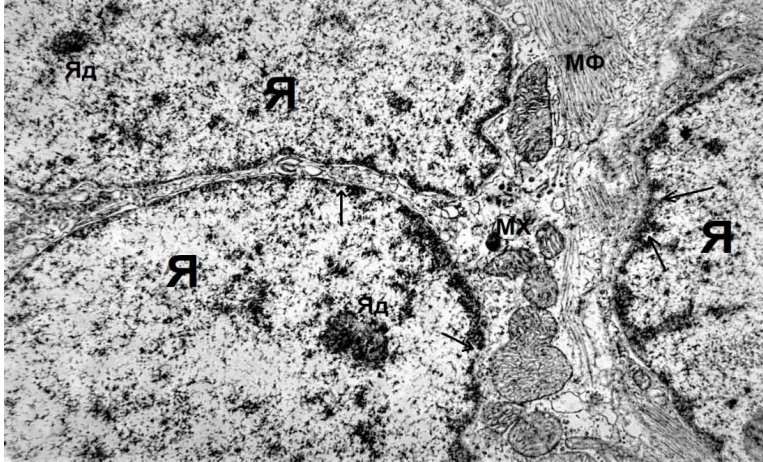


Рисунок 15. Ультраструктура міокарда на 5-ту добу після народження щура. Двоядерний кардіоміоцит. МФ- міофібрили; МХ- мітохондрії; Я – ядро клітин; Яд – ядришко. 36.12.000 \times .

Електроннограма на (рис.15) демонструє стан кардіоміоцита відразу після *каріокінезу*. Два ядра, що утворилися після каріокінезу, розділяє вузька смужка саркоплазми, в якій виявляються світлі мікровезикули, що вбудовуються в нуклеолему. У нуклеоплазмі сестринських ядер відбувається формування ядришків. Вздовж бічної поверхні сестринських ядер розташовуються численні дрібні мітохондрії, деякі огранели знаходяться у стані поділу (вісімка – класична форма мітохондрії, що ділиться). Слід зазначити, що у мітохондріях які піддаються поділу, спочатку відбувається фрагментація та диспергація крист. Виявляються локальні ділянки «гомогенізації» внутрішньої мітохондріальної мембрани. Але після завершення поділу, у новостворених сестринських мітохондріях відбувається формування раніше зруйнованих крист.

В саркоплазмі кардіоміоцитів 5-ти добових щурят виявляється активний процес утворення нових і потовщення існуючих саркомерів (рис.16).

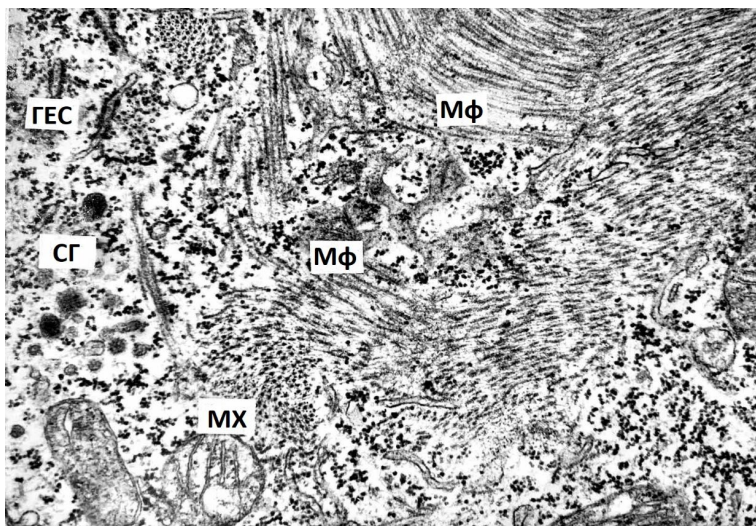


Рисунок 16. Міофібрилогенез в саркоплазмі кардіоміоцита 5-ти добового щура. ГЕС – гранулярна ендоплазматична сітка, СГ – «секреторноподібні» гранули, Мф- міофібрили, Мх – мітохондрії. Зб. 15000^х.

На **рис. 16** представлено ультраструктурні прояви міофібрилогенезу в саркоплазмі кардіоміоцита. *Ліворуч* розташовані вузькі каналці гранулярної ендоплазматичної сітки (ГЕС) та «секреторноподібні» тілця або гранули (СГ). В *центрі* рисунку виявляються окремі невеликих розмірів різноспрямовані короткі пучки ниток міофіламентів в оточенні великої кількості гранул. Деякі гранули об'єднані в короткі прями або звивисті ланцюжки. Інші гранули розташовані окремо або утворюють скупчення різної форми. Слід зазначити, що гранули суттєво відрізняються від відомих морфологам гранул глікогену. Виникають питання: яка природа цих гранул? З яких органічних речовин вони утворені? Аналіз аналогічних електроннограм кардіоміоцитів ЛШ щурів у віці н/р – 5 діб, дозволив висунути припущення, яке засноване на особливостях ультраструктури, розмірах та локалізації цих гранул в саркоплазмі м'язових клітин.

На електроннограмі *ліворуч* розташована невелика за кількістю група «секреторноподібних» тілець, які на відміну від типових секреторних гранул не мають обрамляючу одноконтурну мембрану. Деякі тілця знаходяться у стані *дегрануляції*. На місці дегранульованих тілець виявляються скупчення електроннощільних дрібних гранул різної форми. Загальний напрям розташування цих гранулярних скупчень спрямований у бік саркомерів міофібрил. У міру пасивного переміщення гранулярних скупчень, навколо

окремих гранул виявляються тонкі нитки філаментів. Ми припускаємо, що кожна гранула утворена одним товстим і декількома тонкими філаментами, щільно закрученими навколо один одного. Утворюється щільний ниткоподібний клубочок. В процесі пасивного руху щільно упакованих гранул у бік міофібрил, відбувається їх розпушення і поступове паралельне розташування ниток філаментів. Утворюються специфічні «структурно-функціональні скоротливі елементи», які потім вбудовуються в саркомери міофібрил.

Отже, «секреторноподібні» тільця, що виявляються у парануклеарній зоні кардіоміоцитів складаються з багатьох електроннощільних клубочків, а кожний клубочок утворений одним товстим і декількома тонкими філаментами. *Подані теоретичні міркування* свідчать про те, що утворення нових і потовщення існуючих саркомерів у міофібрилах кардіоміоцитів, відбувається за рахунок дискретних структурно-функціональних одиниць - ниткоподібних клубочків утворених одним товстим і декількома тонкими філаментами. Пасивний рух ниткоподібних клубочків в саркоплазмі відбувається за рахунок (у процесі) механічних рухів скоротливих кардіоміоцитів.

На **10-ту добу** після народження щурів, в паренхімі міокарда відсутні 1я т-КМЦ та збільшується кількість 2я-КМЦ (**рис. 17**). У саркоплазмі 2я-КМЦ поступово збільшується відстань між сестринськими ядрами. Логічно припустити, що розмір відстані між ядрами у 2я-КМЦ корелює з часом, що минув після мітотичного поділу материнського ядра. Між полюсами близько розташованих сестринських ядер більшого та меншого розмірів виявляється один рядок МХ та невелика кількість гранул глікогену. Це свідчить про те, що в саркоплазмі даного кардіоміоцита каріокінез стався порівняно недавно. Різні розміри площі перерізів ядер у 2я-КМЦ свідчать, *по-перше*, про присутність в м'язових клітинах паренхімі міокарда ядер кардіоміоцитів різного обсягу, *по-друге*, збільшення обсягу ядра корелює з більшенням площі перерізу ядра та з підвищенням метаболічних і фізіологічних можливостей м'язової клітини.

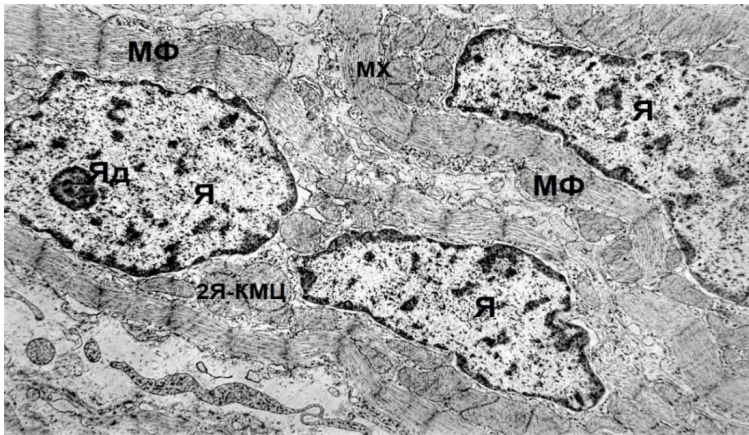


Рисунок 17. Ультраструктура міокарда на 10-ту добу після народження щура. Двоядерний кардіоміоцит містить ядра різного розміру. МФ- міофібрили; МХ- мітохондрії; Я – ядро клітин; Яд – ядришко. 36.10000 \times .

Присутність в електроннограмах ядер різної площі узгоджується з даними роботи [10], в якій встановлено, що в інтервалі часу 10 – 15 діб після народження щурів, в саркоплазмі 2я-КМЦ виявляються ядра різного об'єму: 151 мкм³, 126 мкм³ і 90 мкм³.

На **рис. 18** представлена ультраструктура кардіоміоцитів міокарда на **45-ту** добу після народження щурів. У саркоплазмі кардіоміоцитів визначається *пошарове* розташування компонентів міофібрилярного та мітохондріального апаратів. Біля полюсу подовженого ядра кардіоміоцита виявляється велике скупчення мітохондрій, які розташовані вздовж м'язової клітини. Мітохондрії мають *великі* розміри та опуклу форму. Багато мітохондрій містять численні прямі і спіралеподібні кристи. Скоротливий апарат кардіоміоцита утворений шарами міофібрил різної товщини, які відокремлені шаром *дрібних* подовжених мітохондрій. У матриксі цих органел визначаються короткі прямі кристи, що розташовані переважно поперек органел. Бокова поверхня двох кардіоміоцитів контактує з поперечно розташованим капіляром. Безпосередньо під сарколемою м'язових клітин виявляється шар округлих мітохондрій різних розмірів. Отримані дані дозволяють припустити, що мітохондріальний апарат 45-ти добових щурів складається з *трьох популяцій* органел, які відрізняються розмірами, місцем розташування, кількістю і формою крист.

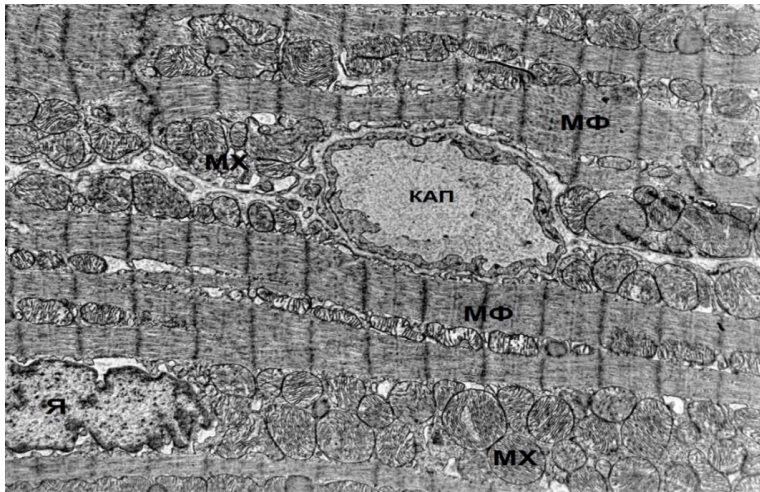


Рисунок 18. Ультраструктура міокарда на 45-ту добу після народження щура. Пошарове розташування міофібрил (МФ) і мітохондрій (МХ) в саркоплазмі КМЦ. 36.8000 \times .

Перша популяція мітохондрій, це органели відносно великого розміру. Їх скопчення виявляються з обох полюсів ядер кардіоміоцитів. Ці мітохондрії мають у матриксі багато протяжних крист і утворюють між собою *МХ-контакти*. Виходячи з постулату «структура і функції органел взаємопов'язані», логічно припустити, що *перша* популяція мітохондрій володіє значним потенціалом енергопродукції, яка необхідна для метаболічних і біосинтетичних процесів утворення структурних елементів міофібрил і мітохондрій.

Друга популяція мітохондрій складається з органел *середнього* розміру, які локалізовані, переважно, між МФ, що мають у своєму складі багато *товстих* саркомерів. Такі мітохондрії забезпечують енергією скоротливу функцію чисельних *товстих* саркомерів і ймовірно, депонують деяку кількість Ca^{2+} .

Третя популяція мітохондрій - це дрібні органели, що виявляються в зонах розщеплення міофібрил. Функції дрібних мітохондрій мало відомі. На нашу думку, дрібні органели, що локалізовані у щілинах розщеплених міофібрил, поступово збільшуються у розмірах, деформують саркомери, чим сприяють процесу поширення поздовжнього розщеплення міофібрил у напрямку до *вставних дисків* (кордонів кардіоміоцитів).

Висновки

1. У процесі пізнього *ембріонального розвитку* щурів, в паренхімі міокарда виявляються одноядерні оптично темні і світлі кардіоміоцити та одиничні двоядерні м'язові клітини.
2. Світлі одноядерні скоротливі кардіоміоцити здатні до проліферації, виконують скоротливу функцію і піддаються фізіологічній *гіпертрофії*.
3. Оптично темні одноядерні дегідратовані кардіоміоцити знаходяться в стані «функціонального спокою» і утворюють пул «резервних» м'язових клітин.
4. В паренхімі *ембріонального* міокарда виявляється певна кількість кардіоміоцитів, які піддаються фізіологічному *апоптозу*.
5. В *ембріональних* кардіоміоцитах відбувається безперервне збільшення вмісту міофібрилярних і мітохондріальних органел.
6. Паренхіма міокарда *новонароджених* щурят утворена трьома нерівнозначними популяціями кардіоміоцитів. *Перша* популяція - *одноядерні* дегідратовані м'язові міоцити, утворюють *резерв* скоротливих кардіоміоцитів і знаходяться у стані *функціонального спокою*. *Друга* популяція – *одноядерні* оптично світлі міоцити. Вони володіють *скоротливою, проліферативною* функціями і піддаються фізіологічній *гіпертрофії*. *Третя* популяція - *двоядерні* кардіоміоцити, невелика кількість яких виявляється в паренхімі *ембріонального* міокарда і безперервно активно збільшується протягом 15 діб після народження щурів.
7. Протягом 5-7 діб після народження щурів, оптично темні «резервні» м'язові клітини піддаються гідrataції і переходять до популяції світлих функціонально активних м'язових клітин.
8. Після народження щурят, в паренхімі міокарда між взаємодіючими трьома популяціями кардіоміоцитів існує наступна послідовність перетворень: 1я т-КМЦ → 1я с-КМЦ → 2я-КМЦ.
9. Проліферація одноядерних скоротливих кардіоміоцитів завершується протягом перших 15 діб після народження щурів.
10. До 45-ти діб після народження щурів, завершується формування скоротливого і мітохондріального апаратів кардіоміоцитів, що є структурно-функціональним проявом завершення *фази* постнатального дозрівання м'язових клітин паренхіми міокарда серця щурів Вістар.

Список літератури

1. Иванова ВВ, Мильто ИС, Серебрякова ОН. Сердце крысы в пренатальном и постнатальном периоде онтогенеза //Онтогенез, 2021, Т.52, №5, С. 329-344.
2. Шевченко ІВ. Морфологічні основи морфогенезу серця у ранньому постнатальному розвитку в нормі // Вісник проблем біології і медицини – 2018 – Вип.3 (145) С.340-344.
3. Knaapen MV, Vrolijk BC, Wenink A.Ts. Ultrastructural changes of the myocardium in the embryonic heart of the rat. *Anatomical Record*. 1997. 248:233–241.
4. Marcela SG, Cristina RM, Angel PG, Manuel AM, Sofia DC, Patricia de LR, et al. Chronological and morphological study of heart development in the rat. *Anat Rec (Hoboken)*. 2012;295(8):1267-1290.
5. Горелова Н.И. Характеристика гистогенетических процессов в сердце на ранних этапах кардиогенеза. *Морфология*.2007.1(1).59-62.
6. Кудрявцев ИВ, Головкин АС, Зурочка АВ, Хайдуков СВ. Современные методы и подходы к изучению апоптоза в экспериментальной биологии. *Медицинская иммунология*. 2012, Т. 14, № 6, С. 461-482.
7. Судаков НП, Никифоров СБ, Константинов ЮМ. Роль митохондрий в реализации механизмов запрограммированной гибели клетки. *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН*.2017.1(53).103-107.
8. Процак Т. В., Забродська О. С., Хованець К. Р. Особливості ембріогенезу серця та його структур. *Вісник проблем біології і медицини*. 2018. 3(145).38-41.
9. Bryda E.C. The mighty mouse: the impact of rodents on advances in biomedical research // *Mo. Med*. 2013. V. 110(3). P. 207–211.
10. Козлов ВА, Твердохлеб ИС, Шпонька ИС, Мишалов ИД. Морфология развивающегося сердца. Структура, ультраструктура, метаболизм. Днепропетровск: ДМА, 1995. 220 с.
11. Загоруйко ГЕ, Загоруйко ЮВ. Морфометрический анализ пренатального и постнатального созревания кардиомиоцитов крыс. *Вісник пробл. біол. і мед*. 2017; 2 (136): 290 - 293.
12. Boeri L., Albani D., Raimondi M.T., Jacchetti E. Mechanical regulation of nucleocytoplasmic translocation in mesenchymal stem cells: characterization and methods for investigation. *Biophys Rev* 2019; 11(5): 817–831.

РОЗДІЛ 4.

ЗМІНИ ЛОКАЦІЇ І КОНФОРМАЦІЇ ЯДЕР КАРДІОМІОЦИТІВ У ПРОЦЕСІ ПОСТНАТАЛЬНОГО РОЗВИТКУ ЩУРІВ ВІСТАР

Вступ. У більшості хребетних тварин ядро в гіалоплазмі соматичних клітин має *округлу* форму і локалізується переважно у її *центральной* зоні [4]. У циліндричних клітинах шлунка, кишки ссавців, ядро займає *базальне* положення, у гепатоцитах – *центральну* зону.

В останні роки накопичено багато даних про те, що конформація (форма), розмір і локація (розташування) ядер залежать від активності в цитоплазмі соматичних клітин метаболічних і фізіологічних процесів і змінюються при старінні організму [16, 20, 21]. Встановлено, що розміри ядер клітин у нормі зазнають циклічних коливань. Визначено ритми коливань розмірів ядер клітин різної періодичності [11, 18]. При різних патологічних станах відбувається зміна розмірів і форми ядер клітин [13].

В даний час досліджуються *молекулярні механізми* зміни розмірів та форми ядер різних клітин [1]. У кардіоміоцитах ссавців і людини інколи визначається розміщення ядра під сарколемою, зареєстровано локальні зони випинання сарколеми з ядром (протрузія ядра) в інтерстиційний простір [9, 10]. Вважають, що такі *аномальні* локації ядра (не в центральній зоні м'язових клітин) притаманні, переважно, для патологічно змінених кардіоміоцитів міокарда людини [9]. У доступній фаховій літературі не знайдено *наукового пояснення феномену зміни локації і конформації ядер* кардіоміоцитів в умовах вікової норми, патології та експерименту.

Форму ядра кардіоміоцитів хребетних тварин і людини описують як овалоподібну, опуклу, еліпсну, паличкоподібну, складної конфігурації [4]. Локація і *конформація* ядер суттєво змінюються в ході клітинного циклу [16]. В процесі раннього постнатального розвитку щурів відбуваються зміни розмірів ядер кардіоміоцитів [5]. В умовах патології розрізняють такі морфологічні зміни ядра: каріопікноз, каріорексис, каріолізис [10].

При проведенні *морфометричних досліджень* форму ядер клітин апроксимують такими геометричними фігурами, як куля, овал, еліпс, циліндр [16]. Причини, що спонукають утворенню *складної* форми ядра в соматичних клітинах, *невідомі*. Виникає питання, як зміни локації і конформації ядра впливають на його функціональний стан та функціональні властивості клітини?

Мета. Визначити причини зміни локації і конформації ядер кардіоміоцитів лівого шлуночку серця в умовах *нормального* постнатального розвитку щурів Вістар.

Матеріали і методи. У роботі було проведено аналіз серій раніше отриманих зображень ультраструктури міокарда лівого шлуночка щурів Вістар у віці від народження (н/р) до 45 діб постнатального розвитку [5]. В кожній віковій групі тварин (12 груп), було проаналізовано не менше 50 електроннограм міокарда, сумарна площа яких складала 12500 мкм². Щури з розплідника інституту біології при біологічному факультеті ХНУ (м. Харків) утримувалися в стандартних умовах віварію. Усі маніпуляції з щурами проводили з дотриманням Європейської Конвенції [14].

Особливості локалізації ядра в саркоплазмі кардіоміоцитів.

Проведений аналіз серії зображень міокарда лівого шлуночка щурів різного віку, дозволив виявити *чотири* зони локалізації ядра в саркоплазмі кардіоміоцитів: центральна, крайова, під сарколемою, та у випинанні сарколеми в інтерстиційний простір.

Локація ядра в центральній зоні саркоплазми кардіоміоцитів.

На електроннограмі (рис. 19) ядро локалізовано у *центральної* зоні кардіоміоцита.

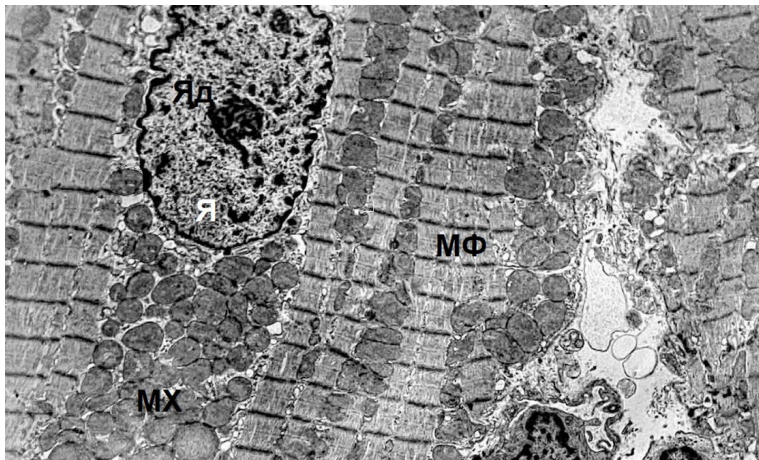


Рисунок 19. Ультраструктура міокарда щура. Кап – капіляр; МФ – міофібрили, Мх – мітохондрій, Я – ядро, Яд – ядришко. Зб. 7000^х.

Ядро еліпсоподібної форми має *злегка хвилясту* нуклеолему, яка утворює численні дрібні інвагінації у бік саркоплазми. У полюса ядра розташовано скупчення мітохондрій, виявляються окремі елементи апарата Гольджі, везикули гладкої ендоплазматичної сітки. В центральній зоні ядра локалізоване ядришко. Елементи сухрантину заповнюють нуклеоплазму ядра. Периферичний гетерохроматин у вигляді тонкої смужки розташований

вздовж внутрішньої поверхні каріолеми. Вздовж зовнішньої поверхні ядерної оболонки виявляються міофібрили.

Крайова локація ядра в саркоплазмі кардіоміоцитів.

В паренхімі міокарда *новонароджених* щурів виявляються чисельні кардіоміоцити, у яких визначається *крайове* розміщення ядра. Окремі великі випинання деформованих ядер локалізовані безпосередньо під сарколемою. Крайова локація випинання деформованого ядра характерна, для більшості м'язових клітин міокарда щурів ювенільного віку.

На **рис. 20** *ліворуч* розташований кардіоміоцит з ультраструктурними проявами *початкової* стадії фізіологічного апоптозу.

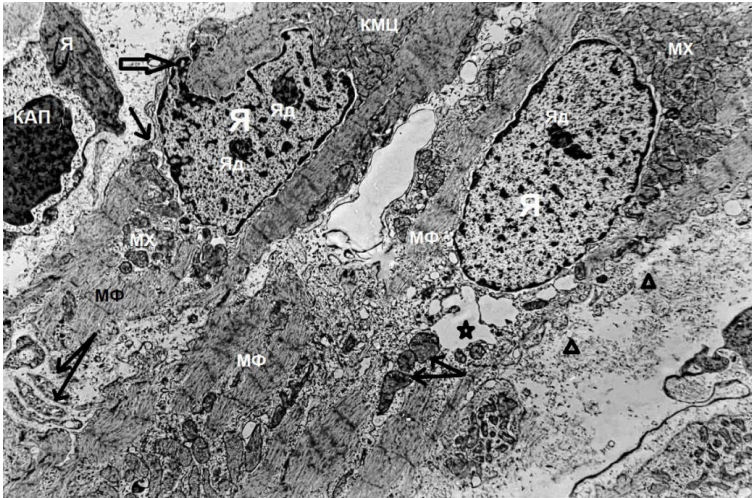


Рисунок 20. Ультраструктура міокарда щура ювенільного віку. Крайове розташування ядра в саркоплазмі КМЦ. Позначення: Кап – капіляр; МФ – міофібрили, Мх – мітохондрій, Я – ядро, Яд – ядришко. Зб. 7000^x.

На це вказує протяжне «розщеплення» кардіоміоцита вздовж бічної поверхні деформованого ядра (↓), та апоптичні тільця (↑), які утворилися в результаті фрагментації периферійної зони м'язової клітини. Деформоване ядро утворює глибокі і великі за розміром *випинання* у саркоплазму. *Ліворуч* викривлене велике випинання ядра безпосередньо контактує з внутрішньою поверхнею сарколеми кардіоміоцита (⇔).

Праворуч розташована м'язова клітина з морфологічними проявами фізіологічного апоптозу. Ядро цього кардіоміоцита має правильну еліптичну

форму. Але біля *нижнього* полюсу ядра в саркоплазмі виявляється скупчення дрібних світлих пухирців та оптично щільні апоптозні тільця, що утворилися, ймовірно, в результаті деструкції мітохондрій. Біля нижнього полюсу ядра, на місці зруйнованих органел, виявляється велика світла зона саркоплазми (★). *Праворуч* від ядра визначаються численні дрібні пухирці, що ймовірно утворилися з фрагментів пошкодженої сарколеми. Через розриви ділянок сарколеми відбувається «рух» в інтерстиційний простір клітинного детриту (▲) - продуктів розпаду органел.

Розташування ядра під сарколемою кардіоміоцита.

На **рис. 21** деформоване ядро кардіоміоцита 15-ти добового щура розташоване *під сарколемою* і має чисельні інвагінації у бік саркоплазми.

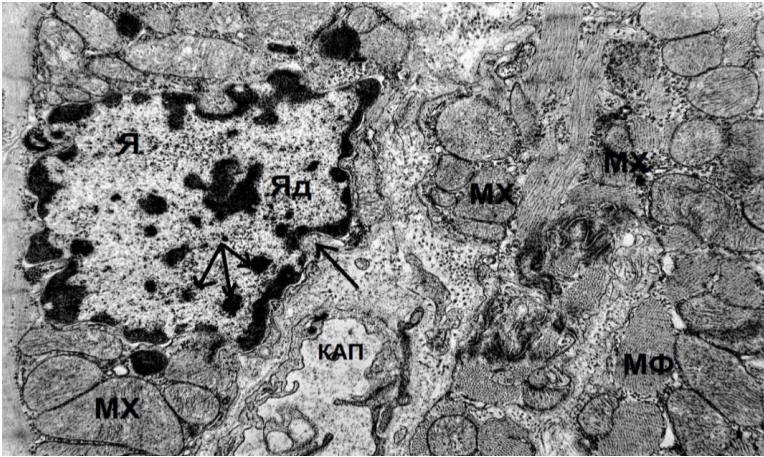


Рисунок 21. Ультраструктура міокарда щура на 15-ту добу після народження. Позначення: Кап – капіляр; МФ – міофібрили, Мх – мітохондрій, Я – ядро, Яд – ядришко. Зб. 8000^х.

Праворуч нуклеолема ядра контактує з сарколемою. Навколо ядра визначаються мітохондрії. В каріолемі контуруються ядерні пори. Виявляються морфологічні прояви гіперхроматозу і фрагментація гетерохроматину, який розташований вздовж внутрішньої поверхні ядерної оболонки. В каріоплазмі з'являються електроннощільні великі фрагменти гетерохроматину округлої форми (↑↑↑). Розташування цих «ядерних тілець» дає підставу припустити, що вони поступово переміщуються в напрямку ядерної оболонки, що контактує із сарколемою. Велике ядришко має складну форму.

Ділянка сарколеми в зоні її контакту з ядерною оболонкою не має базальної мембрани. З боку інтерстицію біля сарколеми виявляються пухирці.

Окремі пухирці контактують з базальною поверхнею ендотеліоциту капіляра. Через фрагментовану сарколему відбувається контакт міжклітинної рідини з ядерною оболонкою (↑).

На **рис. 22** представлена електроннограма 45-ти добового щура.

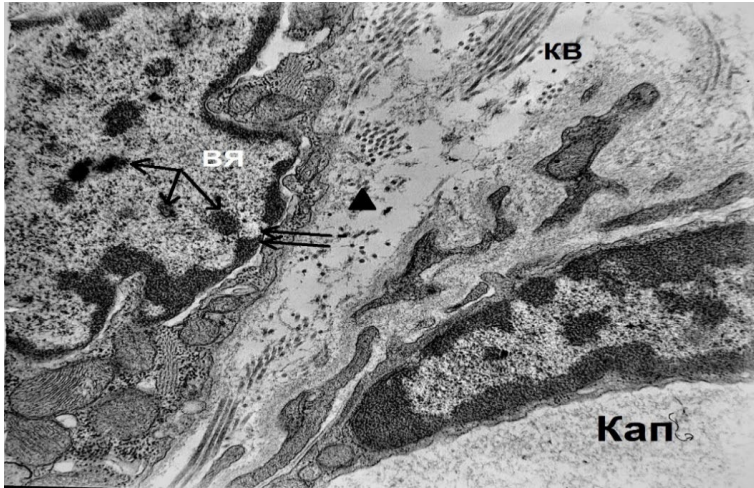


Рисунок 22. Ультраструктура міокарда щура на 45-ту добу після народження. Позначення: Кап – капіляр; МФ – міофібрили, Мх – мітохондрій, Я – ядро, Яд – ядришко. Зб. 7000^х.

Деформоване ядро КМЦ має велике випинання у вигляді широкої "ніжки гриба", яке розташовано безпосередньо під сарколемою. Всередині випинання ядра виявляються «ядерні тільця» (↑). Між випинанням ядра і сарколемою

розташований тонкий шар саркоплазми, в якому виявляються елементи ендоплазматичної сітки (↑↑). В нуклеоплазмі ядра та його випинанні виявляється велика кількість мікрофрагментів хроматину. У верхній частині ядра утворена зона розширеного перинуклеарного простору. Випинання ядра призводить до неупорядкованого розташування колагенових волокон (Кв) в інтерстиції. Визначається розпушування пучків колагенових фібрил та порушення взаємної орієнтації окремих волокон (▲). В інтерстиції з'являються тонкі звивисті мікрофібрили. Випинання ядра кардіоміоцита впливає на міжклітинну речовину і призводить до зсуву відростків фібробласта і аморфного матриксу інтерстицію у бік базальної поверхні ендотеліоцита капіляра.

Розміщення ядра в глибокому випинанні сарколеми кардіоміоцита

В паренхімі міокарда 15-ти і 45-ти добових щурів виявляються поодинокі кардіоміоцити в яких ядро розташовано в *середині глибоких* випинань сарколеми у міжклітинний простір (рис. 23).

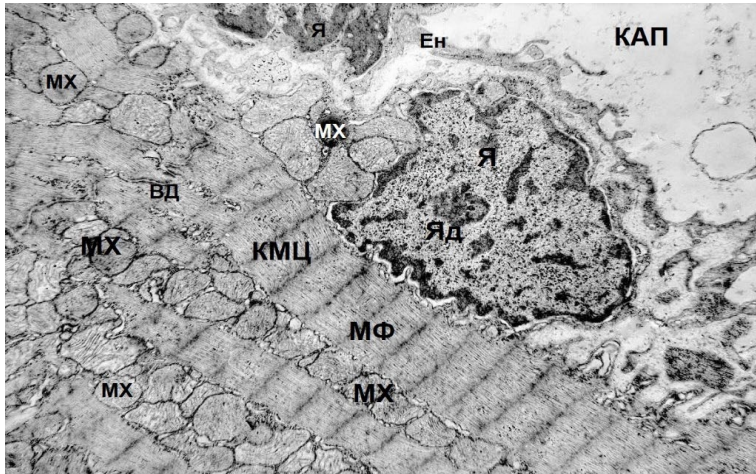


Рисунок 23. Ультраструктура міокарда щура на 15-ту добу після народження. Глибока протрузія ядра і сарколеми. Позначення: Кап – капіляр; МФ – міофібрили, Мх – мітохондрій, Я – ядро, Зб. 7000^x.

На електронограмі звивиста ядерна оболонка контактує з глибоким випинанням сарколеми. Протилежна частина каріолеми контактує з міофібрилою, яка відмежовує ядро від тіла кардіоміоцита. Ультраструктура помірно скороченої міофібрили свідчить про те, що протрузія (випинання) ядра кардіоміоцита не перешкоджає скорочувальній функції серцевого міоциту. На це вказують *однакові* розміри саркомерів у складі міофібрили. В ядрі кардіоміоцита зменшена кількість гетерохроматину, який розташований вздовж внутрішньої поверхні ядерної оболонки. В центральній зоні ядра виявляються окремі протяжні скупчення гетерохроматину, які спрямовані у бік каріолеми. У ядрі кардіоміоцита суттєво зменшена щільність ядришка. *Глибока протрузія* ядра і сарколеми у міжклітинний простір викликають утворенню вигину периферійної зони ендотеліоциту у близько розташованого капіляра.

Складні види конформації ядер в кардіоміоцитах.

В серії електроннограм міокарда щурів різного віку, ми спостерігали різні форми перерізів ядер кардіоміоцитів. Залежно від складності контурів, численні зрізи ядер можна розмістити між двома крайніми формами: еліпсом і фігурою складної форми. На **рис.24** контур перерізу ядра кардіоміоциту має вигляд еліпсу.

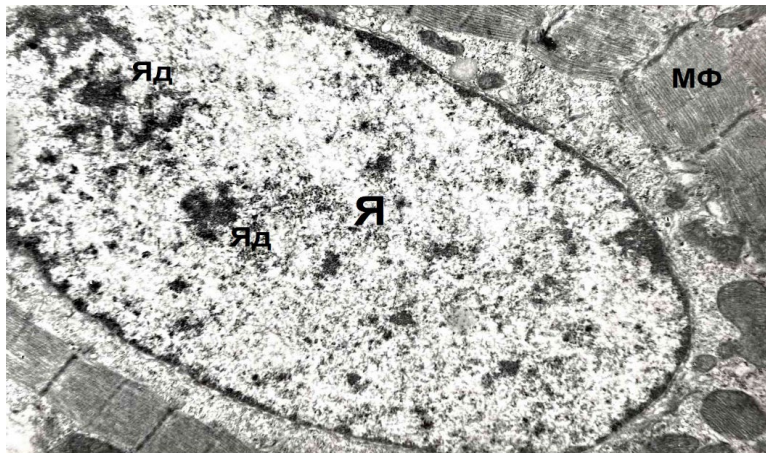


Рисунок 24. Ультраструктура міокарда щура на 15-ту добу після народження. Ядро КМЦ еліпсоподібної форми. Позначення: МФ – міофібрили, Мх – мітохондрій, Я – ядро, Яд – ядришко. 36. 7000^x.

Еліптична і овальна форми ядер кардіоміоцитів утворюються при відсутності тиску на ядро збоку міофібрил і мітохондрій. При таких умовах між ядром та органами часто спостерігається шар саркоплазми, який відмежовує міофібрили і мітохондрії від ядра м'язової клітини.

Складна форма перерізу ядра КМЦ представлена на **рис. 25**.

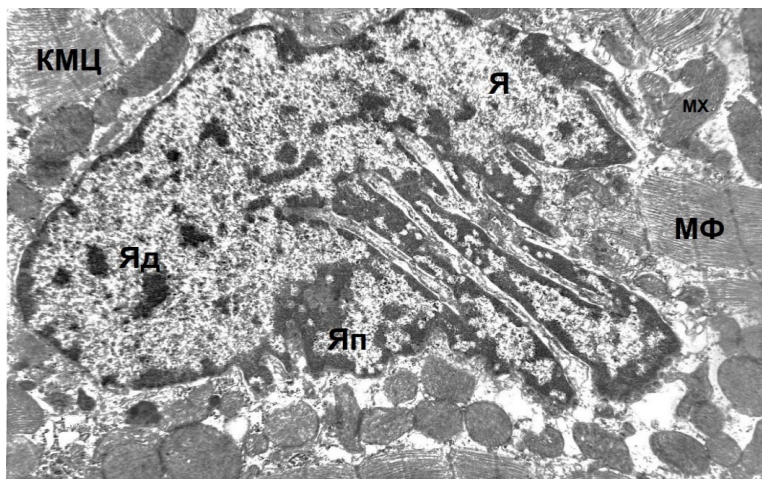


Рисунок 25. Ультраструктура кардіоміоцита 15-ти добового щура. Ядро КМЦ складної форми. Позначення: МФ – міофібрили, Мх – мітохондрій, Я – ядро, Яд – ядришко, Яп – ядерна пора 36. 7000 \times .

Верхня частина ядерної оболонки більш-менш згладжена. Маргінально розташований гетерохроматин у вигляді тонкої смужки виявляється вздовж внутрішньої поверхні каріолеми, яка містить поодинокі пори.

Нижня частина каріолеми утворює різні за розміром і формою протяжні інвагінації у саркоплазму. На поверхні *інвагінацій* каріолеми чітко контуруються *ядерні пори*. Щільність розташування нуклеопор на різних ділянках інвагінацій ядерної оболонки значно варіює. Збільшення кількості ядерних пір визначається на центральних ділянках інвагінацій каріолеми, та в зоні широкого випинання ядра (на **рис. 25** ця зона позначена буквами **Яп**).

Обговорення отриманих даних.

Отримані дані викликають такі питання: Причини деформації ядер кардіоміоцитів? Біологічне значення деформації ядер кардіоміоцитів? Тривалість існування випинання ядра та інвагінацій ядерної оболонки? Причини зміни локації ядра в саркоплазмі кардіоміоцитів? Біологічне значення протрузії ядра у нативному кардіоміоциті? Отримання відповідей на ці питання дозволить надалі більш детально і об'єктивно описувати морфологічні зміни функціонального стану м'язових клітин, їх ядер, мітохондрій і міофібрил в умовах норми, експерименту та патології.

Причини деформації ядер кардіоміоцитів.

На відміну від малорухливих соматичних клітин (наприклад, гепатоцитів), м'язові клітини міокарда упродовж життя хребетних організмів, безперервно перебувають у стані активної динамічної рухливості. В процесі безперервно повторюваних циклів «скорочення ↔ розслаблення» кардіоміоцитів (в міокарді шурів 300 – 500 циклів/хв) [14], спіральна орієнтація міофібрил забезпечує складні просторові рухи м'язових шарів міокарда шлуночків [15]. У процеси серцевих скорочень відбуваються *короткочасні* контакти і імпульсні механічні тиски на ядро збоку міофібрил та мітохондрій, сумарний відносний обсяг яких у кардіоміоцитах статевозрілих ссавців складає до 80% [5]. У доступній літературі вкрай недостатньо інформації про *контактні* взаємодії ядра з оточуючими міофібрилами і мітохондріями. У момент контактної взаємодії типу «ядро + органели» відбувається деформація ядра та ядерної оболонки. Отже, ядро кардіоміоцита повинно бути *механочутливим* до фізичного тиску оточуючих органел і змінювати свою конформацію *адекватно* дії сили механічного впливу. На електроннограмах міокарда фіксуються різні форми контурів перерізів ядер КМЦ, які утворилися у момент зупинки серцевих скорочень. Скоротлива функція м'язових клітин міокарда швидко зупиняються на різних послідовних фазах серцевого циклу. Саме цим пояснюється поява на електроннограмах кардіоміоцитів деформованих ядер різної форми. Отже, після екстирпації серця, у паренхімі міокарда комплексу «лівий шлуночок + міжшлуночкова перетинка» більшість кардіоміоцитів містять деформовані ядра різної конформації.

Біологічне значення деформації ядер кардіоміоцитів.

Короткочасні цикли «скорочення ↔ розслаблення» змінюють конформацію ядра і механічно розтягують ядерну оболонку. Внутрішня нуклеолема фізично з'єднана з ядерною платівкою, яка є місцем прикріплення *інтерфазних хромосом*. У стані *інтерфази* соматичних клітин, *визначаються* деконденсовані *хромосоми*, які за допомогою локальних гетерохроматинових ділянок «заякорені» на ядерній платівки, яка прикріплена до внутрішньої ядерної мембрани [1]. При відсутності механічних тисків на ядро, деконденсовані хромосоми мають *фіксоване* положення в обсязі ядра і утворюють 3D - просторову організацію генома.

Механічна *деформація* ядра призводить до просторової переорієнтації деконденсованих хромосом, *індукує* реорганізацію 3D-геному та впливає на *експресію* генів [7, 12]. Саме зміни просторової форми деконденсованих хромосом викликають розвиток експресії генів. Для цього не потрібна біохімічна сигналізація, експресія генів відбувається в набагато коротший час (≈ 1 мс проти 5-10 с) [22].

Отже, деформації ядра викликають експресію генів і *транскрипцію* різних видів РНК, які *експортуються* через нуклеопори у саркоплазму, де відбуваються процеси біосинтезу різних структурно-функціональних компонентів м'язових клітин [19].

Тривалість існування випинання ядр і інвагінацій ядерної оболонки.

В серії досліджених електроннограм міокарда доволі рідко виявляється *випинання ядра і подовжені інвагінації ядерної оболонки* у саркоплазму кардіоміоцитів. *Це свідчить про те, що* утворення різних за розміром і формою випинань і інвагінацій нуклеолеми у саркоплазму є *швидкоплинним* явищем. Утворення інвагінацій ядерної оболонки необхідно для *короткочасного* збільшення площі нуклеолеми і, одночасно, кількості нуклеопор без істотної зміни обсягу ядра. *Подовжені випинання ядра і інвагінації каріолеми* викликають експресію генів та забезпечують «*імпорт - експорт*» різних речовин у конкретні компартменти м'язових клітин [17, 19].

Отже, *подовжені інвагінації ядра* у саркоплазму, це свого роду *швидкоплинні «щупальця» ядра*, за допомогою яких ядро (не змінюючи свою локацію) контролює стан локальних зон саркоплазми кардіоміоцитів.

Причини зміни локації ядра в саркоплазмі кардіоміоцитів.

Результати аналізу електроннограм свідчать про те, що в паренхімі міокарда щурів різного віку реалізується найбільш оптимальне, з точки зору *мікрологістики* [8], крайове розміщення ядра в саркоплазмі м'язових клітин. Біологічна доцільність крайового розміщення ядра обумовлена *по-перше*, суттєвим зменшенням відстані для транспорту хімічних речовин з кровоносних капілярів у саркоплазму і ядро кардіоміоцитів, *по-друге*, крайове розміщення ядра не перешкоджає скорочувальній функції міофібрил серцевого м'яза.

Отже, для кожного кардіоміоцита у складі паренхіми міокарда, зміна локації ядра необхідна для забезпечення оптимальної логістики і координації функцій транспортної, інформаційної, синтезуючої, енергетичної систем і ефективної роботи скоротливого апарату серцевого м'яза.

Біологічне значення протрузії ядра у нативному КМЦ.

Вважається, що *протрузія і екструзія* (виштовхування) ядра в інтерстицій, це послідовні етапи морфологічного процесу *апоптотичної* загибелі кардіоміоцита [2]. Але в нормальних умовах функціонування міокарда, протрузія ядра може свідчити про особливий стан м'язової клітини. Інколи для функції *двоядерних* кардіоміоцитів цілком достатньо інформаційної активності *одного ядра*. У цей час *друге ядро*, що локалізовано у випинанні сарколеми, знаходиться в *неактивному* стані та не перешкоджає скорочувальній функції міофібрил м'язової клітини. В умовах активізації роботи серцево-судинної

системи, відбувається зміна локації ядра і його переміщення з випинання сарколеми у «тіло» кардіоміоцита. Під дією механічних імпульсів з боку міофібрил і мітохондрій, таке ядро піддається деформації, відбувається активізація його хромосомного апарату. Збільшується *експорт* інформаційних молекул з першого і другого ядра у саркоплазму, що приводить до інтенсифікації біосинтезу структурно-функціональних елементів скоротливого і мітохондріального апарату кардіоміоцита. Таке явище визначається у скелетних м'язах при довготривалих фізичних навантаженнях на опорно-руховий апарат організму. В скелетних м'язах відбувається активізація міосателітоцитів, які «вбудовуються» в м'язові волокна. У результаті збільшується кількість ядер і інформаційних молекул ДНК у складі активованих волокон скелетного м'яза [6].

Висновки.

1. В кардіоміоцитах паренхіми міокарда комплексу (ЛШ + МШП) виявлені *чотири зони* розміщення ядра: *центральна, крайова*, безпосередньо під сарколемою, та в середині *локального випинання* сарколеми у інтерстицій.
2. В умовах вікової норми шурів Вістар, у паренхімі міокарда лівого шлуночка і міжшлуночкової перетинки більшість кардіоміоцитів містять *деформовані* ядра різної конформації і локації.
3. У процесі скоротливої функції міокарда, у саркоплазмі кардіоміоцитів утворюються короточасні *контактні* взаємодії «ядро + органели». Відбуваються імпульсні механічні тиски на ядро з боку міофібрил і мітохондрій, що приводить до деформації ядер м'язових клітин.
4. Крайове розміщення ядра в саркоплазмі кардіоміоцитів біологічно доцільно. Це суттєво зменшує відстань для транспорту різних хімічних речовин з кровоносних капілярів у саркоплазму і ядро м'язових клітин та не перешкоджає скоротливої функції міофібрил.
5. В умовах нормального онтогенетичного розвитку серцевого м'яза, розташування одного із ядер кардіоміоцитів у локальному випинанні сарколеми, забезпечує йому відносний функціональний спокій. В цих умовах знижується інформаційне навантаження на біологічні системи кардіоміоцитів.
6. На гістологічних препаратах міокарда ссавців і людини, поява вільно розташованого ядра за межами кардіоміоцитів не завжди обумовлено його *екструзією*. Якщо зріз пройшов через випинання ядра і сарколему, але не «зачепив» тіло кардіоміоцита, то створюється хибне уявлення про екструзію ядра у позаклітинний простір.

7. *Подовжені інвагінації* ядра у саркоплазму, це свого роду *швидкоплинні «щупальця»*, за допомогою яких ядро (не змінюючи свою локацію і об'єм) контролює стан локальних зон саркоплазми кардіоцитів.

Список літератури

1. Арешидзе Д.А. Механизмы поддержки и изменения форм и размеров клеточного ядра (обзор). Морфологические ведомости. 2022;30(3):654-670. [https://doi.org/10.20340/mv-mn.2022.30\(3\)](https://doi.org/10.20340/mv-mn.2022.30(3)).
2. Благодоров МЛ. Апоптоз кардиомиоцитов как типовая реакция измененного сердца. Дис. доктор. мед. наук. Москва 2011. 195 с.
3. Вахитов ИХ, Волков АК. Закономерности формирования сократительной функции сердца у мелких лабораторных животных в процессе природного роста и развития. Учёные записки Казанской медицинской академии. 2019;46 - 50.
4. Гістологія. Цитологія. Ембріологія. Підручник (під ред. Луцика ОД, Чайковського ЮБ. Вінниця: Нова книга. 2018. 592 с.
5. Загоруйко Г.Е., Загоруйко Ю.В. Морфометрический анализ пренатального и постнатального созревания кардиомиоцитов крыс. Вісник проблем біології і медицини. 2017; 2(136): 290-294.
6. Одинцова ИА, Чепурненко МН, Комарова АС. Миосателлитоциты являются камбиальным резервуаром поперечнополосатой мышечной ткани. Гены и клетки 2014;IX;1: 6-14.
7. Потехіна УП, Філатова АІ, Трегубова ЕС, Мохов ДЄ. Механочітливість клітин та її роль у регулюванні фізіологічних функцій та реалізації фізіотерапевтичних ефектів (огляд). Сучасні технології в медицині. 2020.12(4):77-85 <https://doi.org/10.17691/stm2020.12.4.10>.
8. Родников А. Логистика: Терминологический словарь. 2-е изд., исправлено и дополнено. Москва: ЮНФРА, 2000. - 352 с.
9. Сухачева ТВ, Серов РА, Бокерия ЛА. Ультраструктурные особенности кардиомиоцитов у детей с тетрадой Фалло первого года жизни. Архив патологии. 2018.6:3–13.
10. Сухачева ТВ, Серов РА, Бокерия ЛА. Гипертрофическая кардиомиопатия. Ультраструктура кардиомиоцитов, специфические или стереотипные признаки. Архив патологии. 2019.81(6):5 -15.
11. Труфакин ВА, Шурлыгина АВ, Мичурина СВ. Лимфоидная система. Циркадианная временная организация и десинхроноз. Сибирский научный медицинский журнал. 2012;32(1);5-12.

12. Badique F, Stamov DR, Davidson PM, Veuillet M, Reiter G, Freund JN. Directing nuclear deformation on micropillared surfaces by substrate geometry and cytoskeleton organization. *Biomaterials*. 2013. 34(12). 2991–3001.
13. Capell BC, Collins FS. Human laminopathies: nuclei gone genetically awry. *Nat Rev Genet*. 2006;7(12):940-52. DOI: 10.1038/nrg1906.
14. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. Strasbourg, 1986. 53 p.
15. Henson RE, Song SK, Pastorek JS. Left ventricular torsion is equal in mice and humans. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol*. 2010. 278(4). H1117–H1123.
16. Mühlfeld and Julia Schipke. Methodological Progress of Stereology in Cardiac Research and Its Application to Normal and Pathological Heart Development. *Cells*. 2022, 11, 20-32. [https:// doi.org/cells11132032](https://doi.org/cells11132032).
17. Peters R. Introduction to nucleocytoplasmic transport: molecules and mechanisms. *Methods Mol Biol*. 2006. 322: 235–58. PMID 16739728.
18. Reinke H, Asher G. Liver size: Waning by day, Waxing by Night. *Hepatology*. 2018;67(1):441-443. DOI: 10.1002/hep.29506.
19. Rodriguez M, Dargemont C, Stutz F. Nuclear export of RNA. *Biol Cell*. 2004. 96 (8): 639–55. PMID 15519698.
20. Scaffidi P, Misteli T. Lamin A-dependent nuclear defects in human aging. *Science*. 2006;312(5776):1059-63. DOI: 10.1126/science.1127168.
21. Versaevel M, Gabriele S. Spatial coordination between cell and nuclear shape within micropatterned endothelial cells. *Nat Commun*. 2012;14;3:671-680.
22. Wang N, Ingber DE. Mechanotransduction at a distance: mechanically coupling the extracellular matrix with the nucleus. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2009; 10: 75–82.

РОЗДІЛ 5. МОРФОМЕТРИЧНИЙ АНАЛІЗ ПРЕНАТАЛЬНОГО І ПОСТНАТАЛЬНОГО ДОЗРІВАННЯ КАРДІОМІОЦИТІВ ЩУРІВ ВІСТАР

Вступ. Одним з поширених об'єктів досліджень біології розвитку, вікової морфології, експериментальної медицини являються щури лінії Вістар. Органи цих тварин досить ретельно досліджені за допомогою ембріологічних, гістологічних, фізіологічних, біохімічних і морфометричними методів [6,12]. Встановлено, що закономірності онтогенезу лабораторних тварин і людини мають певні подібності. Результати цих досліджень дозволили розробити періодизацію постнатального життя білих щурів і визначити еквіваленти віку щурів та людини [2,9]. Виявилось, що «фізіологічний годинник» постнатального життя щурів «рухаються» приблизно в тридцять разів швидше ніж у людини. Розвиток серця ссавців тісно корелює з процесами онтогенезу цілісного організму. М'язові клітини серця – кардіоміоцити протягом усього життя організму безперервно виконують специфічну для них функцію «скорочення - розслаблення». В процесі раннього постнатального онтогенезу, у лівому шлуночку серця ссавців відбуваються процеси диференціації, проліферації, регенерації та дозрівання кардіоміоцитів [6,11]. Домінуючими структурно-функціональними компонентами м'язових клітин є міофібрили та мітохондрії. У ранні терміни постнатального онтогенезу ссавців і людини, у м'язових клітинах лівого шлуночку і міжшлуночкової перетинки спостерігається одночасне зростання вмісту міофібрил і мітохондрій, що характерно для процесу *дозрівання* кардіоміоцитів в паренхімі серцевого м'яза [4,6-8].

Мета роботи – дослідити закономірності *кінетики* розвитку компонентів саркоплазми кардіоміоцитів міокарда лівого шлуночку в процесі пізнього пренатального та раннього постнатального онтогенезу щурів різного віку лінії Вістар. Отримані дані нами були використані для характеристики фази дозрівання кардіоміоцитів у серцевому м'язі.

Об'єкт та методи дослідження. У роботі використані нормотензивні щури – самці лінії Вістар із віварію НДІ біології при ХДУ ім. В.М. Каразіна (м.Харків). Вік тварин: 15, 20 діб пренатального розвитку та 8-12 год, 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40 та 45 діб постнатального онтогенезу. Експерименти проводили з дотриманням «Положення про використання тварин у біологічних дослідженнях», яке відповідає «Європейській конвенції щодо захисту хребетних тварин, що використовуються для експериментальних та наукових

цілей». При визначенні віку зародків щурів, початком вагітності вважали *першу добу* після парування тварин.

Морфометричний аналіз серії електроннограм зображень міокарда проводили на основі рекомендацій [1] за допомогою установки УМА-1 [3]. Була використана прозора тест-система ($N_0=384$ точок). В кожній електроннограмі міокарда підраховували число тест-точок (N) розташованих над такими зображеннями: всіх органел і включень — структурний компонент кардіоміоцитів ($N_{ск}$), міофібрилами ($N_{мф}$), мітохондріями ($N_{мх}$), саркоплазмой ($N_{сп}$), паренхімою міокарда ($N_{п}$). За допомогою варіаційної статистики та графіко-аналітичного методу визначали стабілізовані значення $V_{мф}$, $V_{мх}$, $V_{ск}$, $V_{сп}$ (%). Об'ємну частку паренхіми міокарда прийнято за 100%. Похибка значень стереометричних показників $V_{мф}$, $V_{мх}$, $V_{ск}$, $V_{сп}$ становила ($0,30\% \leq \varepsilon \leq 0,50\%$)

Результати досліджень та їх обговорення. Проведені електронно-мікроскопічні дослідження дозволили встановити, що паренхіма *трабекулярного* та *компактного* міокарда лівого шлуночка 15-20 добових *ембріонів* щурів складалася, переважно, з помірно зневоднених одноядерних темних кардіоміоцитів (1я т-КМЦ), що перебували у стані відносного *фізіологічного спокою*. (Рис. 26).

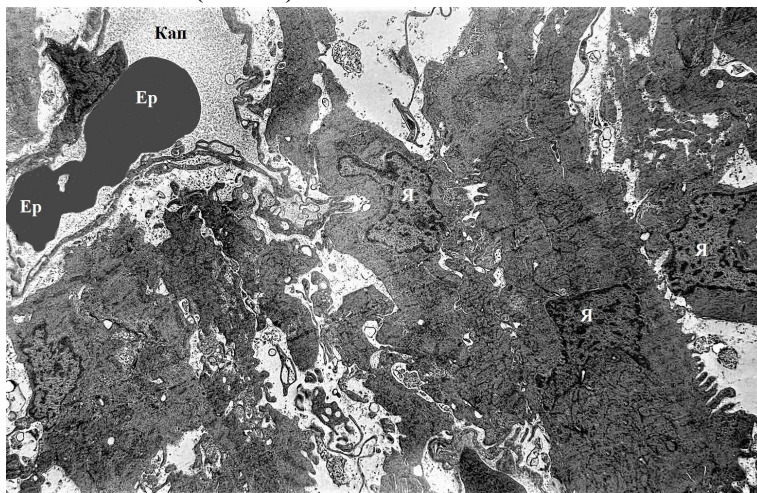


Рисунок 26. Міокард 20-ти добового ембріона щура. Ультраструктура дегідратованих 1я т-КМЦ. Позначення: Я- ядро т-КМЦ; Кап – капіляр; Ер – еритроцит. **Зб. 5000 \times** .

В результаті дегідратації кардіоміоцитів відбувається зменшення вмісту саркоплазми, сарколема утворює множинні складки (рис. 26). В 1я т-КМЦ істотно зростає щільність упаковки внутрішньоклітинних органел і включень.

Скоротливий апарат 1я т-КМЦ знаходиться в стані тотальної помірно вираженої контрактури. Відносно невелика кількість одноядерних світлих кардіоміоцитів (**1я с-КМЦ**) здатні до проліферації та періодичного спонтанного скорочення. Динаміка зміни ультраструктури кардіоміоцитів свідчить про те, що у процесі ембріонального розвитку тварин, в паренхімі міокарда відбуваються періодичні переходи **1я т-КМЦ** ↔ **1я с-КМЦ**. Результати *морфометричного аналізу* свідчать, що найбільша насиченість саркоплазми кардіоміоцитів структурними компонентами спостерігається у *15-20-ти добових ембріонів* ($V_{вск} = 94,6\%$). Ембріональні КМЦ мають *мінімальний* вміст саркоплазми ($V_{всп} = 5,4\%$).

Після *народження* шурів, кількість 1я т-КМЦ в міокарді значно зменшується в результаті переходу **1я т-КМЦ** → **1я с-КМЦ**. Через 5-7 діб після народження шурів в паренхімі міокарда лівого шлуночка серця 1я т-КМЦ не виявлено.

У кардіоміоцитах *новонароджених* шурів об'ємна частка структурних компонентів становить (**93,4%**), а об'ємна частка саркоплазми - **6,6%**. У процесі постнатального розвитку шурів, цифрові значення показника $V_{вск}$ монотонно зменшуються (**рис. 27**).

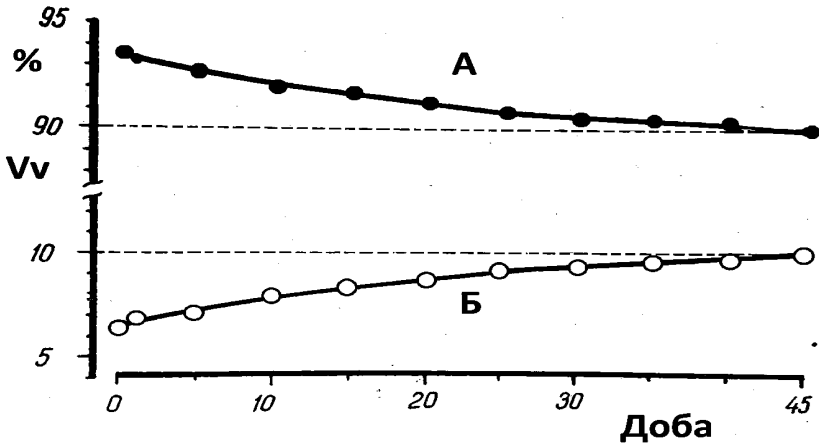


Рисунок 27. Кінетика зменшення об'ємної частки структурних компонентів (графік А) і збільшення відносного об'єму саркоплазми (графік Б) в кардіоміоцитах у процесі раннього постнатального онтогенезу шурів. По осі абсцис - термін розвитку (доба); по осі ординат - об'ємна частка, %.

Емпіричний **графік А** ($V_{вск}$) при $t \rightarrow 45$ діб монотонно наближається до горизонтальної прямої з ординатою $V_{вск} = 90\%$. В кардіоміоцитах поступово

збільшується вміст саркоплазми (**графік Б**) в результаті *гідратації* м'язових клітин. Цифрові значення показника $V_{всп}$ зростають, а при $t \rightarrow 45$ діб, повільно і монотонно наближаються до асимптоти - горизонтальній прямій з ординатою $V_{всп} = 10,0\%$. Отже, відбувається поступова гідратація КМЦ. У *новонароджених* шурят співвідношення ($V_{вск} / V_{всп}$) дорівнює - (14,1: 1). Протягом 45 діб після народження тварин, це співвідношення наближається до (9: 1).

У період ембріонального розвитку шурів, у кардіоміоцитах спостерігається *одночасне* та інтенсивне монотонне зростання змісту міофібрилярного і мітохондріального компонентів (**рис. 28**).

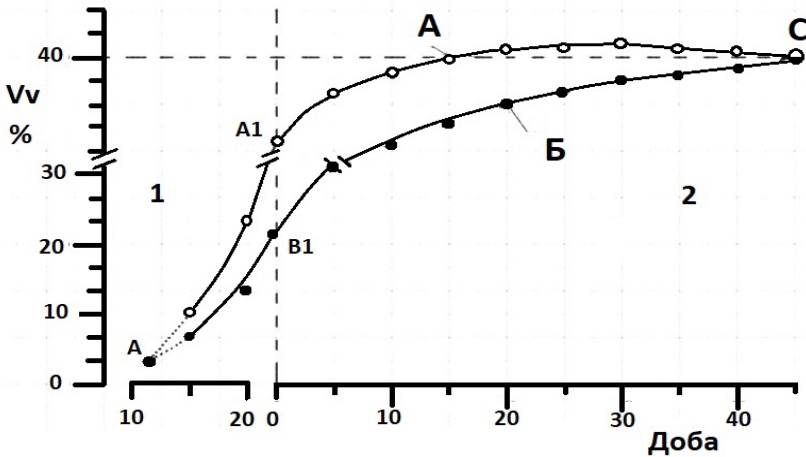


Рисунок 28. Кінетика зростання об'ємної частки міофібрил V_{vmf} (графік А) і мітохондрій V_{vmx} (графік Б) в кардіоміоцитах у процесі пренатального (1) та постнатального (2) онтогенезу шурів.

Графіки кінетики зростання цифрових значень показників V_{vmf} і V_{vmx} мають по дві послідовні ділянки монотонності і розділені точками перегину (A1 і B1), що розташовані на вертикальній штриховій лінії - час народження шурів.

Перші ділянки графіків А і Б характеризують розвиток міофібрилярного і мітохондріального апарату кардіоміоцитів в інтервалі часу (15-20 діб ембріогенезу – новонароджені). У цей період ембріонального розвитку тварин відбувається активне монотонне зростання вмісту міофібрил і мітохондрій в саркоплазмі кардіоміоцитах. Цифрові значення показника V_{vmf} зростають від 10% до 33,50% (н/р), а V_{vmx} – від 6% до 21,3% (н/р).

Після *народження* шурів, на других ділянках графіків «А» і «Б», спостерігається поступове монотонне зменшення швидкості зростання в

кардіоміоцитах змісту міофібрил і мітохондрій. До 45 діб після народження щурів, цифрові значення V_{vmf} зростають від 33,5% (новонароджені) до **40%**, а V_{vmx} - від 21,3% до **40%**. Емпіричні графіки V_{vmf} і V_{vmx} мають S-подібний вигляд, і після народження щурят поступово зближуються і сходяться у вузловій точці «С» з координатами **(45 діб, 40%)**.

При *екстраполяції* графіків V_{vmf} і V_{vmx} у бік зменшення віку ембріонів (**рис. 29**), цифрові значення цих показників монотонно зменшуються, а графіки поступово сходяться і перетинаються в точці "А" з координатами **(13 діб, 3%)** Логічно припустити, що 13 доба ембріогенезу щурят, це *початок пренатального періоду фази дозрівання кардіоміоцитів*.

Домінуючою функцією мітохондріального апарату (МА) кардіоміоцитів є безперервна генерація біологічної енергії, яка накопичується у хімічних зв'язках молекул АТФ і використовується для роботи скоротливого апарату (СА) м'язових клітин. Для теоретичної оцінки енергетичних витрат на скоротливу функцію одиниці об'єму скоротливого апарату кардіоміоцитів, нами використаний безрозмірний кількісний показник - співвідношення **(СА : МА)**.

На **рис. 29** представлений графік, який характеризує кінетику *збільшення* цифрових значень показника **(СА:МА)** у процесі пренатального розвитку міокарда, а після народження щурят – кінетику *поступового зменшення* співвідношення **(СА:МА)** у період постнатального дозрівання кардіоміоцитів. Отримані дані свідчать про те, що протягом *пренатального дозрівання* м'язових клітин міокарда, значення цього показника інтенсивно *збільшуються* від **1 у.о.** (**13** доба ембріогенезу) до максимуму \approx **1,7 у.о.** (\approx **17** доба ембріонального розвитку). У кардіоміоцитах *новонароджених* щурят цей показник складає **1,57 у.о.** Після народження щурів цифрові значення показника **(СА: МА)** поступово монотонно зменшуються від **1,57 у.о.** до **1,0 у.о.** у віці щурів **45 діб**.

Отже, у процесі пренатального онтогенезу щурів, в інтервалі часу (13 – 17) діб, в кардіоміоцитах відбувається переважно синтез *міофібрилярних білків* і збільшення відносного об'єму міофібрил. Починаючи з 20 доби ембріогенезу і до 45 доби після народження щурів, в кардіоміоцитах переважає біосинтез *мітохондріальних білків* і збільшення відносного об'єму мітохондріального апарату.

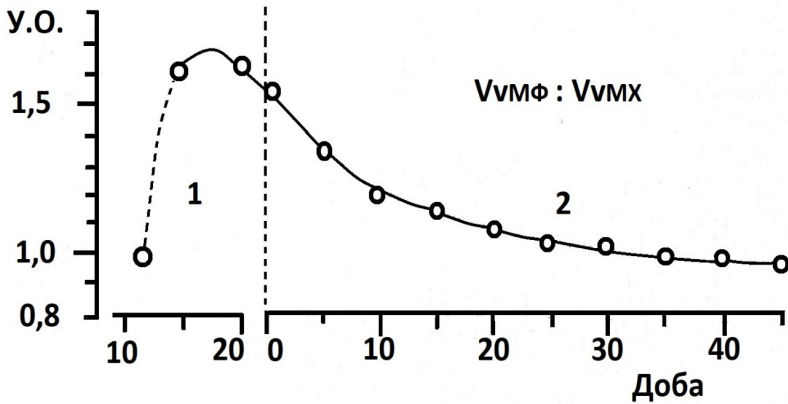


Рисунок 29. Кінетика зменшення співвідношення СА/МА в кардіоміоцитах у процесі пренатального і постнатального онтогенезу щурів.

З точки зору *біології онтогенезу* ссавців, така послідовність, спочатку переважно біосинтез скоротливих білків, а потім (після народження тварин) переважно біосинтез мітохондріальних білків, цілком доцільно. Це обумовлено тим, що домінуючою функцією робочих кардіоміоцитів серцевого м'яза є безперервне ритмічне «скорочення↔ розслаблення», яке забезпечує рух крові по великому та малому колу кровообігу в організмі тварин та людини. Тому впершу чергу збільшення розмірів скорочувального апарату є пріоритетним завданням генетичної програми ембріонального розвитку кардіоміоцитів. Більш детальна інформація про закономірності розвитку скорочувального апарату кардіоміоцитів представлена у розділах 11 і 12 монографії.

Постнатальне зростання мітохондріального апарату в кардіоміоцитах направлене на суттєве *підвищення енергопродукції*, яка необхідна для забезпечення скоротливої функції міофібрилярного апарату м'язових клітин.

Комплекс органел (**МФ+МХ**) у кардіоміоцитах ссавців і людини відповідальний за біомеханіку міокарда і приймає участь у ритмічному скороченні серця протягом усього життя організму. Нами досліджена кінетика збільшення цифрових значень показника $Vv(M\Phi + M\chi)$ в скоротливих кардіоміоцитах у інтервалі часу 15 днів до і 45 днів після народження щурів (**рис. 30**)

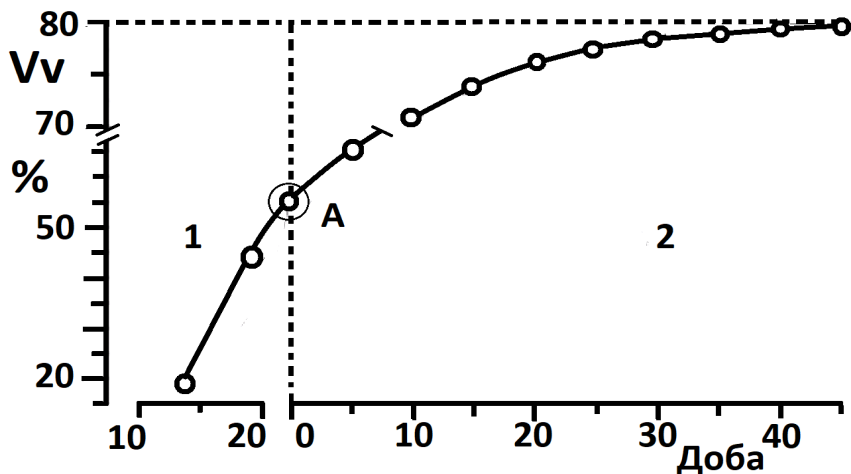


Рисунок 30. Кінетика збільшення відносного об'єму комплексу (МФ+МХ) в кардіоміоцитах у процесі пренатального (1) та постнатального (2) онтогенезу щурів Вістар.

З графіка на **рис.30** випливає, що у пізньому періоді *пренатального* онтогенезу щурів (15 – 20) діб, визначається *інтенсивне* монотонне зростання у кардіоміоцитах цифрових значень показника $Vv(МФ+МХ)$ у ≈ 2 раза від 16% до 36%. Після *народження* щурів (починаючи з **точки перегину (А)**) ділянка графіка опукла вгору. Це свідчить про зменшення швидкості зростання цифрових значень показника $Vv(МФ+МХ)$. При $t \rightarrow 45$ діб, графік $Vv(МФ+МХ)$ поступово наближається до горизонтальної прямої з ординатою рівною 80%.

Отже, «насиченість» саркоплазми м'язових клітин міофібрилами та мітохондріями досягає свого *максимуму* і незалежно від віку *статевозрілих* ссавців і людини, в умовах норми, об'ємна частка комплексу (МФ+МХ) в скоротливих кардіоміоцитах лишається постійною і дорівнює 80% [4, 10].

Вище наведені дані переконливо свідчать, що в ранній період онтогенезу щурів, *збільшення* об'єму домінуючого структурно-функціонального комплексу $Vv(МФ+МХ)$, характеризують поступовий процес *дозрівання* скоротливих кардіоміоцитів. Для кількісної характеристики процесу *дозрівання* м'язових клітин міокарда ссавців і людини, нами запропоновано безрозмірний показник « η » цифрові значення показника η в **у.о.** визначають за формулою:

$$\eta = (V_{vm\phi} + V_{vmx}) / 80\%$$

де η - безрозмірний показник, $(V_{vm\phi} + V_{vmx})$ - відносний об'єм домінуючого структурно-функціонального компонента в складі скоротливих кардіоміоцитів міокарда організму конкретного хронологічного віку. Протягом ембріонального розвитку щурів, цифрові значення показника η зростають від **0,2 у.о.**, у кардіоміоцитах 15-ти добових ембріонів, до **0,66 у.о.**, у м'язових клітинах міокарда *новонароджених* щурів і $\eta = 1,0$ у.о. у скоротливих кардіоміоцитах міокарда 45-ти добових тварин.

Варто зазначити, що за даними літератури [6,11], *проліферація* кардіоміоцитів у міокарді лівого шлуночку серця щурів Вістар припиняється через 10 - 15 діб після народження тварин. У цей час значення $\eta \leq 0,87$ у.о.

На **рис. 31** наведено графік кінетики зменшення цифрових значень об'ємної частки внутрішньоклітинних структур (V_{vi}) в кардіоміоцитах міокарда лівого шлуночку без урахування комплексу (міофібрили + мітохондрії) після народження щурів.

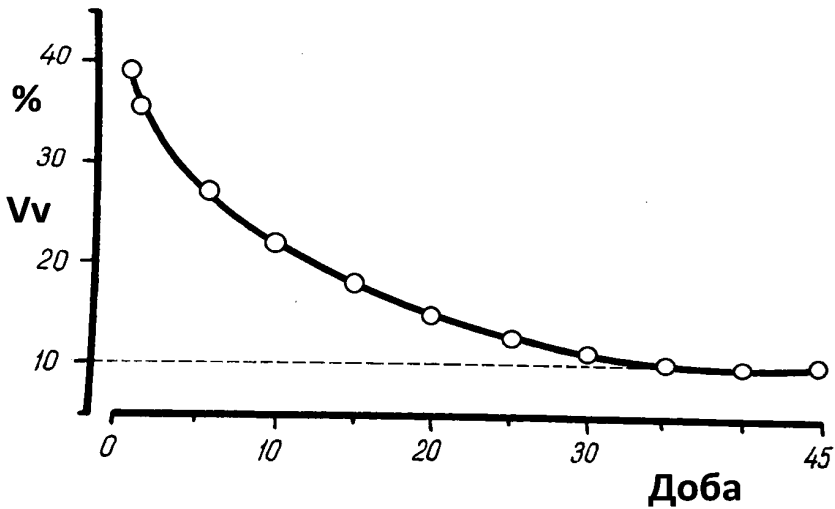


Рисунок 31. Кінетика зменшення цифрових значень показника об'ємної частки внутрішньоклітинних структур (V_{vi}) в кардіоміоцитах міокарда лівого шлуночку без урахування міофібрил і мітохондрій у процесі постнатального онтогенезу щурів Вістар.

Формула для визначення значень V_{vi} має такий вигляд:

$$V_{vi} = V_{vck} - (V_{vmf} + V_{vmx})$$

де V_{vi} – об'ємна частка (%) структурних компонентів в кардіоміоцитах без урахування комплексу $(V_{vmf} + V_{vmx})$. Так, у м'язових клітинах міокарда 15-ти добових ембріонів $V_{vi} = 78,6\%$. Великий відсоток цього показника пояснюється *по-перше*, невеликими розмірами ембріональних кардіоміоцитів, *по - друге*, відносний обсяг ядра (V_{vj}) в ембріональних м'язових клітинах складає **16-17%**, *по-третє*, ембріональні кардіоміоцити містять велику кількість елементів біосинтетичного апарату (рибосом, цистерн гранулярної і пухирців гладкої ендоплазматичної сітки, комплекс Гольджі) та багато гранул глікогену [6, 11]. Протягом (15-20) днів ембріогенезу, цифрові значення V_{vi} зменшуються від **78,6%** до **50%**. Це обумовлено збільшенням розмірів 1я с-КМЦ, активним біосинтезом структурних елементів в саркоплазмі м'язових клітинах міофібрил і мітохондрій, що приводить до збільшення цифрових значень показника $V_{v}(MФ + MХ)$ від **16%** до **37%**. Після народження щурів, цифрові значення V_{vi} продовжують зменшуватися від **40%** (n/p) до **10%** при $t \rightarrow 45$ днів.

У подальшому, незалежно від віку *статевозрілих* ссавців і людини, в умовах норми, об'ємна частка показника V_{vi} в скоротливих кардіоміоцитах лишається постійною і дорівнює **10%** [4, 10]

Висновки

1. Часовими координатами, що обмежують фазу дозрівання кардіоміоцитів є 13 днів пренатального та 45 днів постнатального розвитку щурів лінії Вістар.
2. Онтогенетичне дозрівання кардіоміоцитів у міокарді лівого шлуночку починається з 13 доби ембріогенезу і супроводжується одночасним монотонним збільшенням об'ємних часток міофібрил від 3% до 40% і мітохондрій від 3% до 40% у м'язових клітинах 45-ти добових щурів.
3. Дозрівання кардіоміоцитів у міокарді лівого шлуночку супроводжується збільшенням об'ємної частки комплексу $V_{v}(MФ + MХ)$ від 6% (13 доба ембріогенезу) до 80% у м'язових клітинах 45-ти добових щурів..
4. У процесі ембріогенезу, в міокарді лівого шлуночку щурів відбуваються періодичні переходи «1я т-КМЦ ↔ 1я с-КМЦ» та поступове накопичення кількості 1я т-КМЦ. Тільки світлі 1я с-КМЦ в ембріональному міокарді лівого шлуночку здатні до скорочуваності, проліферації і фізіологічної гіпертрофії.
5. Збільшення розмірів скоротливого апарату кардіоміоцитів відбувається за рахунок ультраструктурних блоків (один товстий і декілька тонких філаментів), які вбудовуються в саркомери міофібрил.

Список літератури

1. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия / Г.Г. Автандилов. — Москва: Медицина, 1990. — 384 с.
2. Дыбан А.П. Эквивалентные стадии развития и кариология начального эмбриогенеза млекопитающих / А.П. Дыбан, В.С. Баранов // Цитогенетика развития млекопитающих. — Москва: Наука, 1978. — С. 7-14.
3. Загоруйко Г.Е. Механическое устройство для морфометрического и ориентационного анализа биологических структур / Г.Е. Загоруйко, В.Н. Офицеров // Бюл. эксперим. биол. и мед. — 1979. — № 11. — С. 625-626
4. Загоруйко Г.Е. Постнатальный цитогенез кардиомиоцитов крыс и принципы его возрастной периодизации / Г.Е. Загоруйко // Бюл. эксперим. биол. и мед. — 1985. — № 4. — С. 507.
5. Карупу В.Я. Электронная микроскопия / В.Я. Карупу. — Киев: Вища школа, 1984. — 162 с.
6. Козлов В.А. Морфология развивающегося сердца. Структура, ультраструктура, метаболизм / В.А. Козлов, И.В. Твердохлеб, И.С. Шпоська, В.Д. Мишалов. — Днепропетровск, 1995. — 220 с.
7. Козлов С.В. Изменения митохондрия сократительных кардиомиоцитов крыс на этапах постнатального онтогенеза / С.В. Козлов, А.Е. Маевский, В.Д. Мишалов, О.Н. Сулаева // Морфологія. — 2014. — Т. 8, № 4. — С. 37-42.
8. Марченко Д.Г. Твердохліб І.С. Онтогенетичні механізми формування скоротливого апарату кардіоміоцитів. Морфологія. 2012. Т. 6, № 4. С. 5-11.
9. Махинько В.И. Константы роста и функциональные периоды развития в постнатальной жизни белых крыс / В.И. Махинько, В.Н. Никитин // Молекулярные и физиологические механизмы возрастного развития. — Киев: Наукова думка, 1975. — С. 308-325.
10. Офицеров В.Н., Загоруйко Г.Е. Некоторые закономерности структурного гомеостаза кардиомиоцитов. Бюл. эксперим. биол. и мед. 1977:(11); С. 613-616.
11. Румянцев П.П. Кардиомиоциты в процессах репродукции, дифференцировки и регенерации / П.П. Румянцев. — Ленинград: Наука, 1982. — 288 с.
12. Яблчанский Н.И. Морфометрия сердца крысы / Н.И. Яблчанский, В.И. Шевченко, В.Г. Губенко. — Донецк, 1980. — 109 с.

РОЗДІЛ 6.

ВІКОВІ ЗМІНИ СТЕРЕОМЕТРИЧНИХ ПОКАЗНИКІВ ЯДЕР КАРДІОМІОЦИТІВ У ПРОЦЕСІ ПІЗЬКОГО ПРЕНАТАЛЬНОГО І РАНЬКОГО ПОСТНАТАЛЬНОГО РОЗВИТКУ СЕРЦЯ ЩУРІВ ВІСТАР

Вступ. Паренхіма міокарда шлуночків серця ссавців та людини складається з безлічі взаємопов'язаних різними видами міжклітинних контактів м'язових клітин - кардіоміоцитів. Ритмічне «скорочення ↔ розслаблення» м'язових клітин серця починається ще на етапі ембріонального розвитку ссавців і закінчується в момент смерті макроорганізму. Морфофункціональні зміни кардіоміоцитів паренхіми міокарда заковані в геномі ядер і безпосередньо пов'язані з біологічним віком та темпами ембріонального і постнатального онтогенезу організму ссавців [9,10,17,19]. Досить докладна інформація про *вікову динаміку* зміни ультраструктури кардіоміоцитів міокарда лівого шлуночку у процесі ембріо - і постембріогенезу ссавців, представлена в роботах [2,6,10,11,15,19].

Унікальна генетична програма розвитку процесів проліферації, диференціації, спеціалізації, апоптозу та функціонування скоротливих кардіоміоцитів, зосереджена в хромосомах ядер. Ми припускаємо наявність у геномі ядер *чотирьох* генетичних програм, які поступово і послідовно реалізуються, починаючи з генетичної програми ембріонального кардіоміогенезу. За нашим сценарієм, після реалізації *першої* програми - ембріонального кардіоміогенезу, включається *друга* програма - постнатального дозрівання м'язових клітин, яка змінюється *третьою* програмою - стабільного розвитку зрілих кардіоміоцитів. Після реалізації *третьої* програми, подальший розвиток м'язових клітин відбувається на основі *четвертої* програми – старіння та загибелі кардіоміоцитів. У процесі онтогенезу відбувається реалізація цих унікальних генетичних програм життєдіяльності кожного кардіоміоцита у складі паренхіми міокарда серця ссавців і людини. Отже, вікові зміни функціональної активності і метаболізму м'язових клітин безпосередньо пов'язані з реалізацією генетичних програм, які зосереджені в геномі ядер кожного кардіоміоцита.

Мета роботи – дослідити закономірності *кінетики зміни* стереометричних показників ядер кардіоміоцитів у процесі пізнього пренатального та раннього постнатального розвитку серця щурів Вістар.

Об'єкт дослідження. У роботі використані щури лінії Вістар з віварію НДІ біології при ХНУ імені В.М. Каразіна (м. Харків). Вік щурів лінії Вістар: 15-16 днів та 20-21 доба ембріогенезу, новонароджені, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45-добові тварин.

Методи дослідження. У серії *напівтонких* зрізів лівого шлуночку визначали відносний обсяг паренхіми міокарда ($V_{\text{вп}}$, %), кількість перерізів ядер кардіоміоцитів ($N_{\text{Оя}}$) на *стандартній* площі зрізів ($S_{\text{Оп}} = 10^4 \text{ мкм}^2$) паренхіми міокарда. Для визначення ($V_{\text{вп в \%}}$) у серії *напівтонких* зрізів серцевого м'яза, використовували світловий мікроскоп, точкову тест-систему ($N_{\text{о}} = 225$), яка вмонтована в окуляр (8^{\times}) і об'єктив із збільшенням (100^{\times}).

Ультратонкі зрізи міокарда лівого шлуночку досліджували і фотографували зі збільшенням *електронного* мікроскопа 2000^{\times} . Для кожної вікової групи тварин фотографували 45-50 зображень міокарда лівого шлуночку на фотоплівку розміром (6 x 9) см². Для визначення відносного обсягу ядер кардіоміоцитів ($V_{\text{вя}}$, %), була використана прозора тест-система розміром (6 x 9) см², площа якої містила ($N_{\text{о}}=2300$) рівномірно розташованих контрольних точок. Морфометричний аналіз серії електроннограм міокарда щурів проводили за допомогою оптико-механічного пристрою «УМА -1» при об'єктиві (1^{\times}) та окулярі (8^{\times}) [5]. Загальне збільшення зображень ультраструктур кардіоміоцитів склало 16000^{\times} ($2000^{\times} \times 8^{\times}$). За результатами морфометрії визначали *стабілізовані* значення морфометричних показників ядер і будували графіки. Результати вимірювань числа перерізів ядер кардіоміоцитів ($N_{\text{Оя}}$) у напівтонких зрізах та площі перерізів ядер ($S_{\text{Оя}}$) в ультратонких зрізах паренхіми міокарда застосовували для визначення абсолютних обсягів ядер кардіоміоцитів ($V_{\text{я}}$, мкм^3) щурів різного хронологічного віку, ядерно-цитоплазматичного відношення ($\text{Я} : \text{Ц}$). Для визначення кількості ядер ($N_{\text{я}}$) у стандартному обсязі паренхіми міокарда ($V_{\text{оп}} = 10^6 \text{ мкм}^3$), використовували спеціальні формули [1,9,17]. Похибку результатів морфометричних показників визначали за допомогою графіко-аналітичного метода і методів варіаційної статистики [12].

Результати досліджень.

Нами встановлено, що в серці 15-ти і 20-ти добових *ембріонів*, паренхіма губчастого та компактного міокарда складається з численних оптично темних (т) рівномірно зневоднених одноядерних кардіоміоцитів (1я т-КМЦ) та невеликої кількості оптично світлих (с) одноядерних кардіоміоцитів (1я с-КМЦ). Ядра 1я т-КМЦ мають складну форму, містять великі глибки гетерохроматину, каріоплазма ядер помірно дегідратована. За нашими даними, середній обсяг ядра у 1я т-КМЦ дорівнював ($90 \pm 5,0$) мкм^3 . Ядерна оболонка утворювала численні складки та глибокі інвагінації.

Помірно виражена дегідратація саркоплазми та каріоплазми, значна конденсація та ущільнення гетерохроматину, свідчили про те, що 1я т-КМЦ не функціонують і перебувають у стані *фізіологічного спокою*.

1я с-КМЦ були помірно набряклі і менш «насичені» органелами і гранулами глікогену, містили одне велике ядро середнього об'єму ($151 \pm 7,0$) мкм³. Дрібнодисперсних глибки еухроматину рівномірно заповнювали каріоплазму. 1я с-КМЦ знаходились у періоді **G1 інтерфази** клітинного циклу і були здатні до періодичних ритмічних скорочень [19]. Скоротлива функція 1я с-КМЦ морфологічно проявлялась у набуханні саркоплазми, мітохондрій, появою локальних фокусів контрактури та релаксації міофібрил, зменшенням вмісту гранул глікогену. На відміну від ультраструктури м'язових клітин міокарда статевозрілих щурів, у 1я с-КМЦ *ембріонів* значно розвинений біосинтетичний апарат. У саркоплазмі містилися численні елементи ендоплазматичної мережі, комплексу Гольджі, рибосоми. За даними фахової літератури [10,11,15,19], у кардіоміоцитах *ембріонального* міокарда відбувається активний синтез міофібрилярних і мітохондріальних білків, збільшується кількість мітохондрій і саркомерів в міофібрилах. Нами виявлено наявність в ембріональному міокарді лівого шлуночку невеликої кількості 1я с-КМЦ, в саркоплазмі яких міститься велике ядро об'ємом ($181 \pm 10,0$) мкм³. Такі 1я с-КМЦ знаходяться в **S** періоді інтерфази клітинного циклу. У цей період в саркоплазмі м'язових клітин відбуваються активні процеси синтезу ядерних білків та ДНК (**2c** → **4c**). У процесі *митозу* 1я с-КМЦ з об'ємом ядра 181 мкм³, утворюється дві м'язові клітини з об'ємом ядра ($90 \pm 5,0$) мкм³. Через деякий час утворені кардіоміоцити піддаються помірній *дегідратації* і переходять в стан *фізіологічного спокою*. Дегідратовані 1я т-КМЦ поступово накопичуються і утворюють пул *резервних* міоцитів у паренхімі міокарда лівого шлуночку. Варто зазначити, що 1я т-КМЦ з об'ємом ядра 90 мкм³ і 1я с-КМЦ з обсягом ядра 181 мкм³, не приймають участі у скоротливих процесах серцевого м'яза.

В міокарді *новонароджених* щурят крім 1я т-КМЦ і 1я с-КМЦ, виявляються перехідні форми міоцитів (**т** → **с**), в яких відбувається поступова гідратація саркоплазми, мітохондрій, каріоплазми та помірна релаксація скорочених саркомерів у міофібрилах.

У *5-ти добових* щурят, в паренхімі міокарда лівого шлуночку значно зменшується кількість 1я т-КМЦ. На відміну від ембріонів та новонароджених, у міокарді 5-ти добових щурят значно збільшується вміст двоядерних КМЦ (2я-КМЦ). Особливістю морфології *бінуклеарних* м'язових клітин є наявність в саркоплазмі ядер різного обсягу (126 мкм³ та 90 мкм³). У саркоплазмі більшості 1я с-КМЦ *5-ти добових* щурят, виявляються помірно набряклі мітохондрії, нерівномірно релаксовані міофібрили та ядро об'ємом ($151 \pm 7,0$) мкм³. Ймовірно, такі 1я с-КМЦ утворюються в результаті гідратації 1я т-КМЦ новонароджених щурят. Поступово відбувається активізація скорочувальної функції гідратованих кардіоміоцитів. В процесі переходу (1я т-КМЦ → 1я с-

КМЦ), збільшується обсяг ядра від 90 мкм^3 до **126 мкм^3** . Потім збільшення обсягу ядра від 126 мкм^3 до **151 мкм^3** відбувається в результаті розпушування гетерохроматину, збільшення об'єму деконденсованих хромосом і об'єму каріоплазми.

На *10-ту добу* після народження шурів, в паренхімі міокарда відсутні 1я т-КМЦ. М'язові клітини переходять від стану фізіологічного спокою до активних ритмічних скорочень. Активізація «резервного пулу» 1я т-КМЦ відбувається в результаті збільшенням функціонального навантаження на серце шурят внаслідок зростання периферичного опору руху крові в судинах великого кола кровообігу [19]. Протягом 10 діб після народження шурів, у паренхімі міокарда суттєво збільшується кількість бінуклеарних КМЦ (2я-КМЦ). Отже, у паренхімі міокарда лівого шлуночку виявляються три групи кардіоміоцитів.

Перша велика група м'язових клітин – це 2я-КМЦ, які мають ядра різного об'єму (126 мкм^3 та 90 мкм^3). *Друга* група - 1я с- КМЦ з об'ємом ядра ($151 \pm 7,0$) мкм^3 і *третья* група - 1я с-КМЦ з об'ємом ядра ($181 \pm 10,0$) мкм^3 .

У міокарді *15-ти добових* шурів суттєво збільшується кількість 2я-КМЦ. Згідно з даними [18], в міокарді лівого шлуночку молодих шурів кількість бінуклеарних КМЦ становить **90 - 95%**. Нами встановлено, що значна кількість бінуклеарних кардіоміоцитів лівого шлуночку, містила два ядра однакового обсягу (126 мкм^3 та 126 мкм^3) та менша кількість – два ядра різного об'єму (126 мкм^3 та 90 мкм^3). Логічно припустити, що 2я- КМЦ, що містять ядра різного обсягу, утворилися з 1я-КМЦ з об'ємом ядра ($151 \pm 7,0$) мкм^3 , які через певний проміжок часу вступають у **S** період інтерфази клітинного циклу. Відбувається синтез ядерних білків та **ДНК (2с → 4с)** і збільшується об'єм ядра від 151 мкм^3 до 181 мкм^3 . В результаті наступного ендомітозу, з 1я с- КМЦ утворюються 2я- КМЦ з двома ядрами однакового обсягу (90 та 90) мкм^3 . За короткий час, відбувається збільшення обсягу одного ядра в 1,4 рази від 90 мкм^3 до 126 мкм^3 в результаті розпушування гетерохроматину і утворення дрібно зернистого функціонально активного еухроматину. Отже, після розпушення гетерохроматину, 2я- КМЦ містять ядра обсягу (126 мкм^3 та 90 мкм^3).

У *20-добових* шурів збільшується сумарний обсяг ядер у 2я-КМЦ. Одні м'язові клітини містять ядра різного об'єму (151 мкм^3 і 126 мкм^3), інші бінуклеарні кардіоміоцити містять два ядра однакового обсягу (126 і 126) мкм^3 . Зростання обсягу ядер в 1,4 рази від 90 мкм^3 до 126 мкм^3 , сприяє підвищенню метаболічної активності, збільшенню розмірів кардіоміоцитів та скорочувальної здатності серцевої м'язової тканини.

На *30-ту добу* після народження тварин, в паренхімі міокарда виявляються дві популяції 2-ядерних кардіоміоцитів.

Перша популяція бінуклеарних кардіоміоцитів містить в саркоплазмі два ядра однакового обсягу (151 мкм³ і 151 мкм³).

Друга популяція бінуклеарних кардіоміоцитів містить ядра різного об'єму (151 мкм³ і 126 мкм³).

В інтервалі часу (30 – 45) діб, в саркоплазмі бінуклеарних кардіоміоцитів *другої популяції* м'язових клітин, збільшується обсяг ядра від 126 мкм³ до 151 мкм³. На момент завершення процесу постнатального *дозрівання* кардіоміоцитів (**45 діб**), у бінуклеарних м'язових клітинах сумарний абсолютний об'єм двох ядер становить (**302 ± 20**) мкм³.

Отже, у паренхімі міокарда лівого шлуночку ембріонів та постнатальних щурів визначаються *чотири види одноподібних кардіоміоцитів*, які містять ядра різного об'єму: 90 мкм³, 126 мкм³, 151 мкм³ та 181 мкм³.

Перший вид кардіоміоцитів містять одне ядро *мінімального* обсягу **90 мкм³ (2с)**. Це **1я т-КМЦ**, що перебувають у стані *функціонального спокою*. Ядро 1я т-КМЦ містить *тотально* конденсований щільно упакований гетерохроматин, який належить хромосомам не залучених у процесах *транскрипції*

Другий вид кардіоміоцитів містять одне ядро *максимального* обсягу **181 мкм³ (4с)**. Це 1я с-КМЦ, які знаходяться в **S-періоді** інтерфази клітинного циклу. Такі кардіоміоцити не здатні до скорочувальної функції. Вони перебувають у стані релаксації і готуються до мітотичного поділу.

Третій вид кардіоміоцитів. Це активно функціонуючі 1я с-КМЦ, що містять одне ядро об'ємом **126 мкм³ (2с)**.

Четвертий вид кардіоміоцитів. Це активно функціонуючі 1я с-КМЦ, що містять одне ядро обсягом **151 мкм³ (2с)**.

Логічно припустити, що збільшення об'єму ядер у 1я с-КМЦ в 1,4 раза (90 мкм³→126 мкм³) або в 1,2 раза (126 мкм³→151 мкм³) відбувається в результаті функціонального «набухання» ядер і супроводжується *розпушенням* гетерохроматину, деспіралізацією певних ділянок хромосом. Такі зміни структурно-функціональної організації ядер, сприяють активації метаболічної та скорочувальної функції м'язових клітин.

Відомо що у хроматині ядра інтерфазного кардіоміоцита співвідношення «ДНК: білок» становить приблизно **(1:1)** [22]. Отже, ядро об'ємом **90 мкм³ (2с)** містить **45 мкм³ ДНК** та **45 мкм³ білка**; ядро об'ємом **181 мкм³ (4с)** містить **90 мкм³ ДНК** та **90 мкм³ білка**; ядро об'ємом **126 мкм³ (2с)** містить **63 мкм³ деспіралізованої ДНК** та **63 мкм³ білка** та ядро об'ємом **151 мкм³ (2с)** містить **≈ 75 мкм³ деспіралізованої ДНК** та **75 мкм³ білка**.

Отримані теоретичні розрахунки дозволяють стверджувати, що збільшення обсягу ядра в 1я с-КМЦ відбувається, *по-перше*, внаслідок подвоєння вмісту ДНК (**2с → 4с**) і збільшення кількості ядерних білків, а *по-друге*, в результаті

функціонального набухання ядер (**2с**), яке супроводжується деспіралізацією гетерохроматину та помірно вираженою гідратацією каріоплазми.

Отже, результати проведеного дослідження і теоретичні розрахунки свідчать про досить складні варіанти вмісту ядер різного обсягу в 1-ядерних та 2-ядерних КМЦ у процесі пре- та постнатального кардіоміогенезу.

На **рис. 32** поданий графік кінетики онтогенетичних змін середнього обсягу ядерного компоненту **Вя** (мкм^3) в кардіоміоцитах паренхіми міокарда. Значення **Вя** в паренхімі міокарда залежить від кількості ядер, та розміру ядер в складі кардіоміоцитів. Цей графік має *три* ділянки монотонності.

Перша ділянка графіка характеризує зменшення цифрових значень показника **Вя** від ($140,3 \pm 5,0$) мкм^3 в паренхімі ембріонального міокарда **15-ти** добових шурят до ($126,0 \pm 5,0$) мкм^3 у паренхімі міокарда новонароджених тварин. Зменшення значень **Вя** відбувається внаслідок активної проліферації кардіоміоцитів і накопичення в паренхімі міокарда 1я т-КМЦ, що містять ядро мінімального об'єму $90,0 \text{ мкм}^3$.

Друга ділянки графіка характеризує подальше зменшення *середніх* значень показника **Вя** в паренхімі міокарда в процесі *постнатального* кардіоміогенезу. В інтервалі часу (н/р – 10діб), цифрові значення **Вя** зменшуються від ($126,0 \pm 5,0$) мкм^3 у новонароджених до *мінімального* рівня ($108 \pm 5,0$) мкм^3 на 10 добу після народження шурів. Зменшення цифрових значень **Вя** пояснюється збільшенням в паренхімі міокарда кількості 2я-КМЦ, які мають у своєму складі одне ядро *мінімального* обсягу – $90,0 \text{ мкм}^3$, а друге ядро об'ємом 126 мкм^3 (середнє значення для двох ядер $\bar{V}_я = 108 \text{ мкм}^3$).

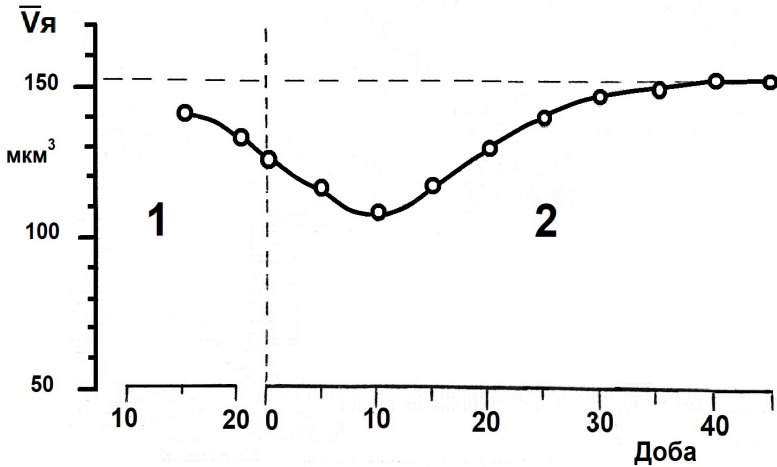


Рисунок 32. Кінетика зміни середнього обсягу ядер в паренхіми міокарда лівого шлуночку у процесі пренатального (1) та постнатального (2) онтогенезу щурів. Вертикальна штрихова лінія – час народження щурів.

Третя ділянка графіка характеризує збільшення *середніх* значень показника $V_{я}$ в паренхімі міокарда. При $t \geq 10$ діб, цифрові значення $V_{я}$ зростають від $(108 \pm 5,0)$ мкм³ до $(138,5 \pm 5,0)$ мкм³ на 25 добу після народження щурів. В інтервалі часу (25 – 45) діб, ділянка графіка $V_{я}$ монотонно зростає і асимптотично наближається до горизонтальної штрихової лінії, з ординатою **151 мкм³**. Зростання значень $V_{я}$ в цей період відбувається в результаті одночасного збільшення обсягу обох ядер у 2я-КМЦ. Зростання цифрових значень $V_{я}$ теоретично завершується при досягненні у 2я-КМЦ кожним ядром об'єму 151 мкм³. Отже, у процесі *постнатального* дозрівання 2я-КМЦ, яке відбувається в інтервалі часу (1-45) діб, сумарний обсяг ядер у бінуклеарних кардіоміоцитах зростає в 1, 4 раза від **216 мкм³** (1 доба) до **302 мкм³** (45-та доба).

Морфометричний показник ($V_{вя}$, %) використовують для оцінки змін *відносних* обсягів ядер в саркоплазмі 1я-КМЦ та 2я -КМЦ. За 100% прийнято обсяг м'язової клітини. Чим менше значення $V_{вя}$, тим більший обсяг кардіоміоцита і, навпаки. Показник $V_{вя}$ застосовують для визначення у досліджуваних соматичних клітинах різних тканин ядерно-цитоплазматичного відношення (**Я: Ц**) [1,4,10].

На **рис. 33** представлено графік кінетики зменшення значень $V_{вя}$ у кардіоміоцитах в процесі ембріонального та постнатального розвитку міокарда лівого шлуночку щурів Вістар. Цифрові значення $V_{вя}$ безперервно зменшуються від **16,0%** в 1я-КМЦ *15-ти* добових *ембріонів* до **10,2%** у 1я-КМЦ *новонароджених* тварин.

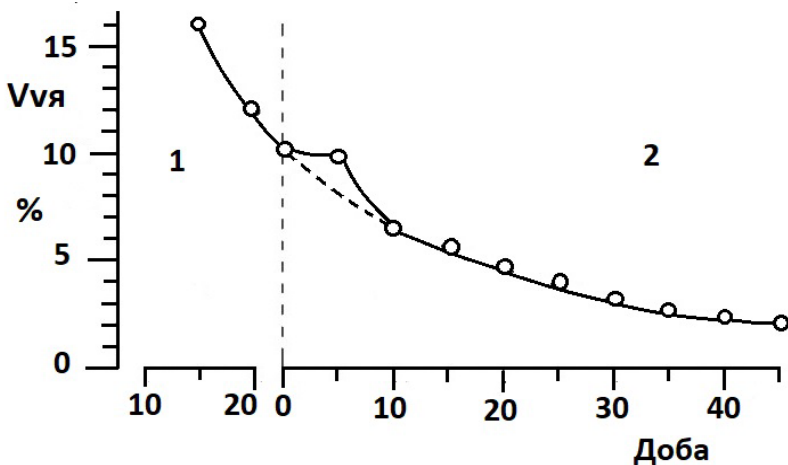


Рисунок 33. Кінетика зменшення цифрових значень $V_{вя}$ (%) в кардіоміоцитах паренхіми міокарда лівого шлуночку у процесі пренатального (1) і постнатального (2) розвитку шурів Вістар.

Ми звернули увагу на той факт, що у кардіоміоцитах 5-ти добових шурів значення $V_{вя} = 9,6\%$ розташоване вище ординати точки (8%) на пунктирній лінії емпіричного графіка. Це пояснюється активною *проліферацією* одноядерних кардіоміоцитів та утворенням і зростанням в паренхімі міокарда кількості 2я-КМЦ. При $t \geq 10$ діб, у міокарді лівого шлуночку *проліферативна* активність кардіоміоцитів наближається до 0. Зменшення цифрових значень $V_{вя}$ в 2я-КМЦ відбувається в результаті фізіологічної гіпертрофії м'язових клітин. До 45-ї доби після народження шурів, значення $V_{вя}$ в 2я-КМЦ зменшуються і поступово наближаються до 2,15%. Отже, в процесі пре- і постнатального дозрівання кардіоміоцитів, відносний об'єм ядра зменшується у 7,4 раза від 16% (15-ти добові ембріони) до 2,15% в паренхімі міокарда 45-ти добових шурів.

Приведені дані дозволяють визначити вікову динаміку зменшення значень показника ($Я : Ц$) в кардіоміоцитах шурів різного хронологічного віку.

Так, у 1я-КМЦ 15-ти добових ембріонів ($Я : Ц$) дорівнює (1: 5,2), у новороджених - (1: 8,8), у бінуклеарних КМЦ 5-ти добових шурів - (1 : 10), у 2я-КМЦ 15-ти добових шурів - (1 : 17), у 2я_КМЦ 45-ти добових шурів - (1: 45,5).

На рис. 34 приведений графік кінетики зменшення кількості зрізів ядер кардіоміоцитів ($N_{Oя}$) на стандартній площі паренхіми міокарда ($S_{0сп} = 10^4$ мкм²). В процесі кардіоміогенезу, значення $N_{Oя}$ зменшуються від 76 (15-добові

ембріони) до 9,7 на стандартній площі паренхіми міокарда 45-ти добових щурів.

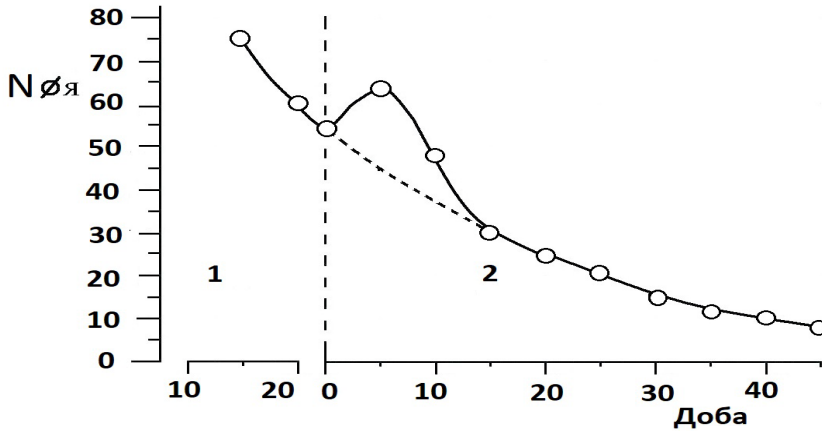


Рисунок 34. Кінетика зменшення числа зрізів ядер кардіоміоцитів (NØя) на стандартній площі паренхіми міокарда лівого шлуночку у процесі пренатального (1) та постнатального (2) розвитку щурів.

Зменшення значень NØя на стандартній площі паренхіми міокарда ($S_{сп} = 10^4 \text{ мкм}^2$), відбувається в результаті безперервної фізіологічної гіпертрофії кардіоміоцитів в процесі пре- і постнатального розвитку щурів. Штрихова лінія з'єднує цифрові показники NØя у паренхімі міокарда новонароджених (NØя = 56) і 15-ти добові щури (NØя = 30). Саме вздовж цієї теоретичної штрихової лінії, в інтервалі часу (н/р – 15 діб), відбувалося б зменшення значень NØя на $S_{сп} = 10^4 \text{ мкм}^2$ паренхіми міокарда, якби популяція м'язових клітин складалася виключно тільки з *постмітотичних* 1я-КМЦ. Однак реальний графік кінетики NØя в інтервалі часу (н/р -15 діб), розташований значно вище теоретичної штрихової лінії. За даними реального графіка випливає, що протягом 5 діб після народження щурів, цифрові значення NØя різко зростають від 54 до 63. Відомо що кількість ядер в одиниці *об'єма* паренхіми міокарда (Nя), пропорційно числу перерізів ядер (NØя) на одиниці *площі* зрізу паренхіми міокарда [1, 21], Отже, площа фігури, що *знизу* обмежена штриховою, а *зверху* експериментальною кривою лініями, пропорційна тому додатковому числу ядер, які утворилися в постмітотичних 2я-КМЦ. При $t \geq 15$ діб, експериментальний графік зливається зі штриховою лінією. Надалі цифрові значення показника NØя плавно зменшується до 9,7 на стандартній площі ($S_{сп} = 10^4 \text{ мкм}^2$) до 45 діб після народження щурів. Наведені дані та *теоретичні* припущення, дозволяють стверджувати, що після 15 діб, в кардіоміоцитах

міокарда лівого шлуночку не відбувається процеси поділу ядер. Ці теоретичні припущення підтверджуються даними [19] згідно з якими, після 11 діб у кардіоміоцитах шурів *припиняється синтез ДНК*. Отже, загальна кількість ядер в паренхімі міокарда лівого шлуночку збільшується протягом перших 15 діб постнатального життя шурів і стабілізується, коли в м'язових клітинах припиняється поділ ядер. Отримані дані дозволяють стверджувати, що в процесі *постнатального* онтогенезу, в паренхімі міокарда лівого шлуночку відбуваються *два послідовні періоди* розвитку ядерного компонента кардіоміоцитів.

Перший період розвивається в інтервалі часу (н\р-15діб) Характерною особливістю цього періоду є *мітотичний поділ* ядер в кардіоміоцитах.

Другий період розвивається в інтервалі часу (15 -45) діб. Характерною особливістю другого періоду є активне збільшення сумарного обсягу ядер в 2я КМЦ. Збільшення обсягів ядер у бінуклеарних кардіоміоцитах завершується при досягненні кожним ядром об'єму 151 мкм³. Часова координата 15 діб, є *природною межею* між *періодами проліферації* ядер КМЦ та прогресивним *зростанням обсягу* ядерного компонента в паренхімі міокарда лівого шлуночку.

Висновки

1. У процесі пізнього *пренатального* розвитку серця шурів, в паренхімі міокарда налічуються *чотири* групи кардіоміоцитів, що знаходяться у різному морфо-функціональному стані і містять одне, або два ядра різного об'єму.

Перша група - популяція помірно зневоднених 1я т-КМЦ, що містять ядро *мінімального* обсягу – 90 мкм³. Це так звані *резервні* 1я т-КМЦ, які в ембріональному міокарді протягом певного часу перебувають у стані фізіологічного спокою.

Друга група – популяція 1я с-КМЦ, що містять ядро *максимального* об'єму (181 мкм³) і знаходяться у *S* періоді інтерфази клітинного циклу. Вони діляться мітозом і сприяють збільшенню кількості міоцитів в ембріональному міокарді.

Третя група- популяція 1я с-КМЦ, які мають ядро об'ємом 151 мкм³ і беруть участь у процесах ритмічного скорочення ембріонального серцевого м'яза.

Четверта група – *поодинокі постмітотичні* 2я-КМЦ, які приймають участь у скороченні ембріональної м'язової тканини.

2. Після *народження* шурів, відбувається активація скорочувальної функції «резервного пулу» 1я т-КМЦ, що перебували у стані фізіологічного спокою. Збільшується вміст 2я- КМЦ в результаті процесу переходу (1я с-КМЦ → 2я КМЦ). Особливістю морфології *перших* бінуклеарних кардіоміоцитів, є присутність в саркоплазмі ядер різного обсягу (126 мкм³ і 90 мкм³).

3. Після 15-ї доби, у міокарді лівого шлуночку щурів практично всі м'язові клітини є бінуклеарними. В процесі постнатального онтогенезу, у 2я-КМЦ відбувається поступове зростання сумарного об'єму ядер від ($126 \text{ мкм}^3 + 90 \text{ мкм}^3$) у новонароджених, до (151 мкм^3 та 151 мкм^3) на 45-ту добу після народження щурів. Протягом 45-ти діб, об'єм одного ядра збільшується від 126 мкм^3 до 151 мкм^3 , об'єм другого ядра збільшується від 90 мкм^3 до 151 мкм^3 .
4. Збільшення об'єму ядер у 2я-КМЦ відбувається в результаті функціонального набухання ядер, яке супроводжується розпушенням хроматину, деспіралізацією певних ділянок хромосом. Такі зміни структурно-функціональної організації хромосом необхідні для активації *анаболічних* процесів, які супроводжуються розвитком фізіологічної гіпертрофії КМЦ і сприяють збільшенню скорочувальної функції КМЦ.

Список літератури

1. Автандилов ГГ. Основы количественной патологической анатомии. Москва: Медицина, 2002. – 240 с.
2. Горбунов АА, Твердохлеб ИВ. Количественная онтогенетическая динамика соединительнотканых клеток в желудочном миокарде крыс. Морфология. 2008. 2(1):45-50.
3. Горлова НИ. Характеристика гистогенетических процессов у пациентов на ранних стадиях кардиогенеза. Морфология. 2007.1(1):59-62.
4. Гнатюк МС, Татарчук ЛВ, Пришляк ОМ. Вікові особливості змін ядерно-цитоплазматичних відношень у кардіоміоцитах частин серця дослідних тварин. Тавричеський медико-біологічний вісник.2010.13(4): 29-32.
5. Загоруйко ГЕ, Офицеров ВН. Механическое устройство для морфометрического и ориентационного анализа биологических структур. Бюллетень эксперимент. биол. и мед.1979. 11: 625-626.
6. Загоруйко ГЕ. Раннее постнатальное развитие стромы миокарда крыс. Архив анатомии, гистологии и эмбриологии.1989. 97(11): 5-8.
7. Загоруйко ГЕ, Загоруйко ЮВ. Морфометрический анализ пренатального и постнатального созревания кардиомиоцитов крыс. Вісник пробл. біол. і мед. 2017. 2 (136):290-293.
8. Западнюк ИП, Западнюк ВИ, Захария ДА. Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте. Киев: Вища школа. 1974 – 304 с.
9. Кирьякулов ГС. Яблчанский НИ, Шляховер ВЕ, Рябцева ТВ. Морфометрия сердца в норме. Киев: Вища школа.1990– 152 с.
10. Козлов ВА, Твердохлеб ИВ, Шпонька АК, Мишалов ВД. Морфология развивающегося сердца. Структура, ультраструктура, обмен веществ. Днепропетровск: Пороги. 1995. – 220 с.

11. Козлов СВ, Маевский АЕ, Мишалов ВД. Изменения митохондрия сократительных кардиомиоцитов крыс на этапах постнатального онтогенеза. Морфология. 2014. 8(4):37-42.
12. Колемаев ВА, Калинина ВН. Теория вероятностей и математическая статистика. Москва: КНОРУС. 2009. – 384 с.
13. Лебединец АН, Волошин НА, Чугин СВ. Динамика структурных компонентов сердца крысы в постнатальном периоде после внутриутробного воздействия антигенами различной природы. Патология. 2011. 8(2): 43-45.
14. Липина ТВ, Духинова МС, Сережникова НБ. Возрастные изменения миокарда японского перепела *Coturnix Japonica* как модели ускоренного старения сердца. Доклады академии наук. – 2014. 458(3):363-365.
15. Марченко ДГ. Онтогенетические механизмы формирования скоростного аппарата кардиомиоцитов. Морфология. 2012. 6(4): 5-11.
16. Механизмы онтогенеза и их регуляция. Сб. научных трудов. – Киев: Наукова думка. 1987– 254 с.
17. Непомнящих ЛМ, Лушникова ЕЛ, Непомнящих ГИ. Морфометрия и стереология гипертрофии сердца. Новосибирск: Наука, 1986 – 304 с.
18. Руденко ЕЮ. Морфофункциональная характеристика тканей сердца в нормальном и экспериментально измененном эмбриогенезе озерной лягушки: Автореф. дис. канд. биол. наук. Самара. 1999 – 24 с.
19. Румянцев ПП. Кардиомиоциты в процессах репродукции, дифференцировки и регенерации. Ленинград.: Наука, 1982 –288 с.
20. Фролькис ВВ, Мурадян ХК. Экспериментальные пути продления жизни. Ленинград: Наука, 1988– 248 с.
- 21.Эренпрейса ЕА. Организация хроматина в ядре интерфазной клетки Рига: Зинатне. 1990– 117 с.

РОЗДІЛ 7.

КІНЕТИКА ЗРОСТАННЯ ЛІНІЙНИХ РОЗМІРІВ, ТА ОБ'ЄМУ КАРДІОМІОЦИТІВ У МІОКАРДІ КОМПЛЕКСУ (ЛІШ+МШП) ДО ТА ПІСЛЯ НАРОДЖЕННЯ ЩУРІВ ВІСТАР

Вступ. У ряді робіт [1, 2] було встановлено, що залежно від умов експериментів, спостерігаються суттєві зміни морфогенезу органів серцево-судинної системи лабораторних тварин. Виявлено, що зміни розмірів та об'ємів кардіоміоцитів відбуваються у процесі вікової гіпертрофії міокарда щурів Wistar, SHR, WSSM [3]. Але у публікаціях присвячених дослідженню вікових змін структурної організації серця лабораторних тварин, міститься морфометрична інформація тільки для окремих вікових груп тварин (молодих, зрілих, старих) або для щурів, що знаходяться у стадії прогресивного, стабільного і регресивного росту [4,5]. Отже, існуючі експериментальні дослідження не містять усієї повноти вікової кінетики розвитку у ссавців паренхіми міокарда і серця в цілому.

Результати досліджень гістологічних препаратів міокарда різних тварин та людини свідчать, що кардіоміоцити мають складну форму, яка змінюється залежно від вікової норми та умов експериментів. Тому при визначенні обсягу м'язових клітин, їх складну форму часто апроксимують правильними геометричними фігурами: витягнутим еліпсоїдом, або прямим круговим циліндром [6]. Така заміна реальної складної форми кардіоміоцитів простими геометричними фігурами, супроводжується певними похибками у визначенні об'ємів м'язових клітин, але дозволяє використовувати елементарні математичні формули при порівняльному аналізі результатів обчислень обсягу м'язових клітин.

Мета роботи. На основі результатів морфометричних досліджень, визначити у складі паренхіми міокарда відносні об'єми (V_v , %) одноядерних (1я т-КМЦ, 1я с-КМЦ) та двоядерних кардіоміоцитів (2я-КМЦ), вікову кінетику зростання лінійних розмірів ($d_{кмц}$, $L_{кмц}$, $m_{км}$) м'язових клітин у паренхімі комплексу (ЛІШ + МШП) у процесі ембріонального та раннього постнатального онтогенезу щурів Вістар.

Об'єкт та методи дослідження. У роботі було використано (15-16 та 20-21) добові ембріони щурів Вістар, новонароджені, 2,5, 5, 7,5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40 і 45-добові тварини. В кожній віковій групі було 5-10 особин, переважно, з одного посліду. У щурів під наркозом розкривали черевну порожнину, видаляли серце, обрізали судини, камери серця звільняли від згустків крові, видаляли передсердя

та правий шлуночок. Визначали масу комплексу (ЛШ + МШП). З фіксованих шматочків міокарда щурів різного віку готували *напівтонки* зрізи, які фарбували розчином *метиленовим блакитним* і досліджували за допомогою світлового мікроскопу МБІ-15. Окуляр-мікрометр з лінійкою застосовували для вимірювання у напівтонких зрізах міокарда *менший діаметр d (мкм)* зображень перерізів кардіоміоцитів *в зоні розташування ядра*. В електронному мікроскопі ЕМВ-100ЛМ при збільшенні 2000^x, досліджували ультратонки зрізи міокарда, фотографували зображення і отримували серію (50 – 60) негативів площею (6 x 9) см². В електроннограмах щурів різного віку у паренхімі міокарда визначали відносні обсяги **Vv (%)** «темних» 1я т-КМЦ, «світлих» 1я с-КМЦ та 2я-КМЦ. Морфометричний аналіз електроннограм проводили за допомогою оптико-механічного пристрою УМА-1. Була використана прозора тест-система, що містила серію рівномірно розташованих контрольних точок (No = 600 точок). Середнє значення абсолютного об'єму кардіоміоцитів визначали за формулою:

$$V_{\text{кмц}} = V_{\text{я}} (\text{мкм}^3) \cdot 100\% / V_{\text{vя}} (\%)$$

Цифрові значення (**Vя мкм³**) у м'язових клітинах міокарда щурів *різного віку* були взяті з роботи [7]. Форму кардіоміоцитів *ембріонів* та *новонароджених* щурів апроксимували витягнутим *еліпсоїдом обертання*. Після народження щурів, в інтервалі часу (5 – 45) діб, форму 1я т-КМЦ, 1я с-КМЦ та 2я-КМЦ апроксимували *прямим круговим циліндром*.

Показники **Vкмц** і **dkмц** були використані для визначення *продольного* розміру (**Lкмц, мкм**) м'язових клітин. Цифрові дані обробляли методами статистики і обчислювали похибку морфометричних вимірювань [6].

Результати досліджень та їх обговорення.

На **рис. 35** наведені графіки кінетики зростання *модальних* значень *менших* діаметрів (**d**) **поперечних** зрізів 1я т-КМЦ, 1я с-КМЦ і 2я-КМЦ у паренхімі міокарда комплексу (ЛШ+МШП) в процесі онтогенезу щурів Вістар.

У пізній період *ембріогенезу*, середнє значення **dkмц** 1я т-КМЦ повільно більшується (графік **a**) від 5,5 мкм (15 доба) до 5,8 мкм (20 доба). У міокарді *новонароджених* щурят **dkмц** 1я т-КМЦ дорівнює 6,0 мкм *Середньодобова* швидкість ($\Delta d/\Delta t$) зростання **dkмц** 1я т-КМЦ у пізній період *ембріонального* розвитку кардіоміоцитів складає приблизно $\approx 0,06$ мкм/добу.

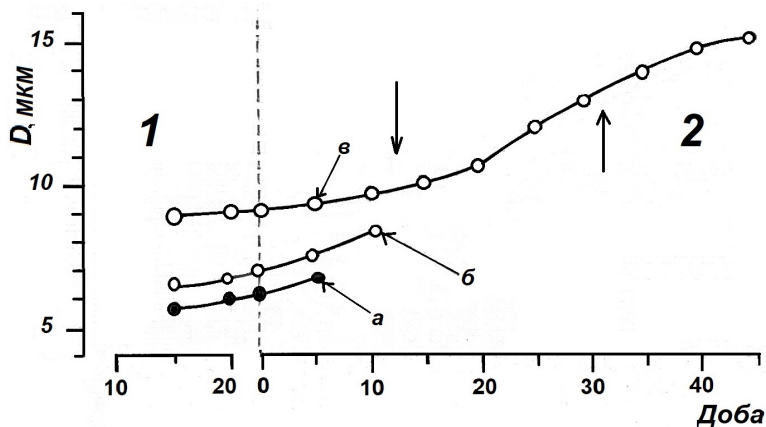


Рисунок 35. Кінетика зростання менших діаметрів «d» поперечних зрізів 1я т-КМЦ (графік а), 1я с-КМЦ (графік б) та 2я-КМЦ (графік в) в паренхімі міокарда у процесі пренатального (1) і постнатального (2) онтогенезу щурів.

Середнє значення **dkmц** 1я с-КМЦ (графік б) збільшується від 6,5 мкм (15 доба) до 6,8 мкм (20 доба). У міокарді *новонароджених* щурят **dkmц** 1я с-КМЦ дорівнює 7,0 мкм. *Середньодобова* швидкість ($\Delta d/\Delta t$) зростання **dkmц** 1я с-КМЦ у пізній період *ембріогенезу* також складає $\approx 0,06$ мкм/добу.

Середнє значення **dkmц** 2я с-КМЦ (графік в) збільшується від 8,8 мкм (15 доба) до 9,0 мкм (20 доба). *Середньодобова* швидкість ($\Delta d/\Delta t$) зростання **dkmц** 2я-КМЦ у *ембріональний* період розвитку міокарда складає - **0,04** мкм/добу. У *новонароджених* щурят значення **dkmц** 2я-КМЦ складає 9,2 мкм (графік в). Графік «а» *праворуч* обмежений координатою **6-7 діб** після *народження* щурів. Після 7 діб у паренхімі міокарда 1я т-КМЦ не виявляються.

Графіки б і в після *народження* щурів монотонно зближуються і *теоретично* повинні сходиться в вузловій точці з координатами (20 діб, d=10,7 мкм). Але цього не відбувається тому, що при $t \rightarrow 15$ діб, в паренхімі міокарда комплексу (ЛШ+МШП) практично не виявляються 1я с-КМЦ. Графік «б» *праворуч* обмежений координатами (10 діб, 8 мкм). В інтервалі часу (н/р – 10 діб), графік б увігнутий вниз (↓). Це свідчить, що після *народження* тварин, відбувається поступове збільшення значень показника ($\Delta d/\Delta t$) 1я с-КМЦ. Після *народження* щурів *середньодобова* швидкість ($\Delta d/\Delta t$) зростання **dkmц** 1я с-КМЦ складає ($\Delta d/\Delta t$) $\approx 0,10$ мкм/добу.

В інтервалі часу (н/р – 10 діб) після *народження* щурів, **dkmц** 2я-КМЦ збільшується від 9,2 мкм до 10 мкм. *Середньодобова* швидкість ($\Delta d/\Delta t$)

зростання **dkmц** 2я-КМЦ складає $\approx 0,08$ мкм/добу. Отже, середньодобова швидкість зростання **dkmц** 1я с-КМЦ у $\approx 1,25$ раза більша ніж для 2я-КМЦ. Ймовірно, це обумовлено особливостями біологічних процесів, що відбуваються в саркоплазмі одно- та двоядерних кардіоміоцитів у інтервалі часу (н/р 10 діб). Суттєве зменшення кількості 1я с-КМЦ обумовлено тим, що більшість одноядерних м'язових клітин знаходяться у «S» періоді інтерфази клітинного циклу. У саркоплазмі 1я с-КМЦ відбувається активний синтез білків і збільшення вмісту молекул хромосомних ДНК. Такі 1я с-КМЦ не виконують скоротливої функції до моменту завершення ендомітозу і утворення двох сестринських ядер. У «S» періоді інтерфази клітинного циклу відбувається зростання об'єму ядра м'язових клітин. Визначення меншого діаметру *одноядерних* кардіоміоцитів визначається саме в зоні розташування ядра. У цей період *двоядерні* кардіоміоцити у складі паренхіми міокарда, виконують суто скоротливу функцію. Об'єм кожного ядра у 2я-КМЦ збільшується повільно.

При $t \geq 15$ діб після народження шурів, ділянка графіка *v* (2я-КМЦ) значно піднята вгору. В інтервалі часу (15 – 25) діб суттєво зростає середньодобова швидкість ($\Delta d/\Delta t$) збільшення значень **dkmц** 2я-КМЦ. У цей час в саркоплазмі 2я-КМЦ визначається суттєве збільшення об'єму ядер (див. **рис. 33**). Координати (25 діб, 12 мкм) визначають на графіку «*v*» точку перегину. Це свідчить, що після 25 діб починається зменшення середньодобової швидкості зростання величини **dkmц** 2я-КМЦ. В інтервалі часу (25 – 45) діб цифрові показники **dkmц** 2я-КМЦ збільшується від 10,7 мкм до $(15,3 \pm 0,5)$ мкм. Мінімальне значення показника $\Delta d/\Delta t = 0,06$ мкм/добу для 2я-КМЦ визначається в інтервалі часу (40 - 45) діб. Отже, протягом 45 діб після народження шурів, цифрові значення **dkmц** 2я-КМЦ збільшуються у $\approx 1,67$ раза від 9,2 мкм до $(15,3 \pm 0,5)$ мкм.

Для визначення вікових закономірностей кінетики збільшення об'єму 1я т-КМЦ, 1я с-КМЦ та 2я-КМЦ в паренхімі міокарда шурів Вістар, нами були використані цифрові дані графіків на **рис. 33** $V_{vя} (\%)$ і на **рис. 34** $(V_{я}, \text{мкм}^3)$.

Об'єми одно- та двоядерних кардіоміоцитів визначали за формулою:

$$V_{\text{кмц}} = V_{\text{я}} (\text{мкм}^3) \cdot 100\% / V_{vя} (\%)$$

На **рис. 36** представлені графіки кінетики зростання середніх об'ємів 1я т-КМЦ, 1я с-КМЦ та 2я-КМЦ у паренхімі міокарда в процесі ембріонального і постнатального розвитку шурів.

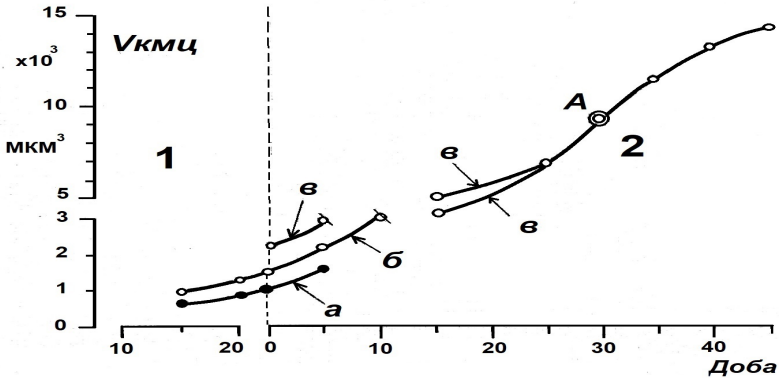


Рисунок 36. Кінетика зростання середнього обсягу (V , мкм^3) 1я т-КМЦ (графік а), 1я с-КМЦ (графік б) та 2я-КМЦ (графік в) в міокарді (ЛШ +МШП) у процесі пренатального (1) та постнатального (2) онтогенезу шурів. По вісі абсцис – доба розвитку шурів. Вертикальна штрихова лінія – час народження шурів.

В інтервалі часу (15-20) діб пізнього *ембріогенезу*, середній обсяг **1я т-КМЦ** (при $V_{я} = 90 \text{ мкм}^3$) повільно збільшився в **1,34** раза, від $(560 \pm 50) \text{ мкм}^3$ до $(750 \pm 50) \text{ мкм}^3$ (графік а). За цей період об'єм **1я с-КМЦ** (при $V_{я} = 151 \text{ мкм}^3$) збільшився також в **1,34** раза, від $(940 \pm 50) \text{ мкм}^3$ до $(1260 \pm 50) \text{ мкм}^3$ (графік б). У процесі пізнього *ембріогенезу* об'єм **2я-КМЦ** (при $V_{я} = 2 \times 135 \text{ мкм}^3$) збільшився від $(1900 \pm 75) \text{ мкм}^3$ до $(2100 \pm 75) \text{ мкм}^3$. Отже, в процесі пізнього *ембріогенезу* обсяги 1я т- і 1я с-КМЦ збільшилися на $\approx 33\%$ а 2я-КМЦ - $\approx 11\%$.

Після *народження* шурів (графік а), спостерігається суттєве збільшення *середньодобової* швидкості зростання об'ємів дегідратованих кардіоміоцитів (1я т-КМЦ). В інтервалі часу (н/р - 5 діб) після народження тварин, об'єм **1я т-КМЦ** збільшився в **1,5** раза, від $(1000 \pm 50) \text{ мкм}^3$ до 1500 мкм^3 (слід враховувати, що при $t \geq 5$ діб, N 1я т-КМЦ $\rightarrow 0$). Приріст об'ємів 1я т-КМЦ становив **50%**. Отримані результати свідчать, що незважаючи на стан «функціонального спокою», в саркоплазмі 1я т-КМЦ відбуваються активні процеси біосинтезу міофібрилярних і мітохондріальних білків. Це супроводжується збільшенням в 1я т-КМЦ об'ємів мітохондріального і міофібрилярного апаратів.

За 5 діб після народження шурів, середній об'єм **1я с-КМЦ** збільшився в **1,37** раза, від $(1600 \pm 50) \text{ мкм}^3$ до $(2200 \pm 100) \text{ мкм}^3$ (графік б). Приріст об'ємів 1я с-

КМЦ становив **37%**. Середній обсяг **2я-КМЦ** (утворилися після мітозу ядра 1я с-КМЦ) збільшився в **1,27** раза, від (2200 ± 100) мкм³(н/р) до (2800 ± 100) мкм³ на 5-у добу (графік **в**). Отже, за 5 діб приріст об'ємів 2я-КМЦ становив \approx **27%**.

В інтервалі часу (5 – 10) діб після *народження* шурів, відбувається зростання об'ємів 1я с-КМЦ в **1,41** раза, від (2200 ± 100) мкм³ до (3100 ± 100) мкм³ і збільшення об'єму 2я-КМЦ в **1,43** раза, від (2800 ± 100) мкм³ до (4000 ± 150) мкм³. Отже, приріст об'ємів 1я с-КМЦ становив **41%**, 2я-КМЦ \approx **43%**.

Після завершення на 15 добу процесу переходу (1я-КМЦ \rightarrow 2я-КМЦ), в саркоплазмі 2я-КМЦ містяться ядра різного об'єму.

В інтервалі часу (15 – 30) діб після *народження* шурів, графіки зростання обсягів 2я-КМЦ (з різними обсягами ядер) сходяться в точці *перегину* «А» з координатами (**30 діб, 9700 мкм³**). Після 30 діб постнатального розвитку шурів, в паренхімі міокарда лівого шлуночку відбувається подальше зростання об'ємів бінклеарних кардіоміоцитів, які тепер мають 2 ядра однакового обсягу (по 151 мкм³). Після 30 діб в паренхімі міокарда шурів відбувається зменшення швидкості зростання обсягів 2я-КМЦ. В інтервалі часу (40 – 45) діб, середній обсяг бінклеарних кардіоміоцитів поступово збільшується у \approx **1,03** раза, від 13700 мкм³ до (**14.150 \pm 200**) мкм³.

Отже, від моменту *народження* шурів до закінчення фази постнатального *дозрівання* кардіоміоцитів (45 діб), середній обсяг 2я-КМЦ в паренхімі міокарда збільшився в \approx **6,4** раза від 2200 мкм³ (н/р) до 14.150 мкм³.

На **рис. 37** наведено *теоретичні* графіки кінетики збільшення значень поздовжнього розміру кардіоміоцитів (**Лкмц, мкм**) в паренхімі міокарда шурів в інтервалі часу від 15 діб ембріонального розвитку до 45 діб постнатального онтогенезу тварин. Ці графіки побудовані на основі результатів визначення **Лкмц** за формулою кругового циліндра - моделі форми кардіоміоцитів після народження шурів.

$$L_{\text{кмц}} = 1,274 \cdot V_{\text{кмц}}/d^2$$

У результаті проведених розрахунків встановлено, що в інтервалі часу (**15 – 20**) діб *пренатального* розвитку шурів, поздовжній розмір **L** кму1я т-КМЦ (графік **а**) збільшується в **1,10** раза, від 22,0 мкм до 24 мкм, **Лкмц** 1я с-КМЦ (графік **б**) збільшується в **1,05** раза, від 43,0 мкм до 45 мкм і **Лкмц** 2я-КМЦ (графік **в**) збільшується в **1,06** раза, від 48,0 мкм до 51 мкм.

З наведених розрахунків випливає, що в процесі пізнього ембріонального дозрівання кардіоміоцитів, *середньодобова* швидкість $(\Delta L/\Delta t)$ зростання **Лкмц** 1я т-КМЦ дорівнює **0,4 мкм/добу**. Середня швидкість зростання **L** 1я с-КМЦ і 2я-КМЦ дорівнює $(\Delta L/\Delta t) \approx$ **0,6 мкм/добу**.

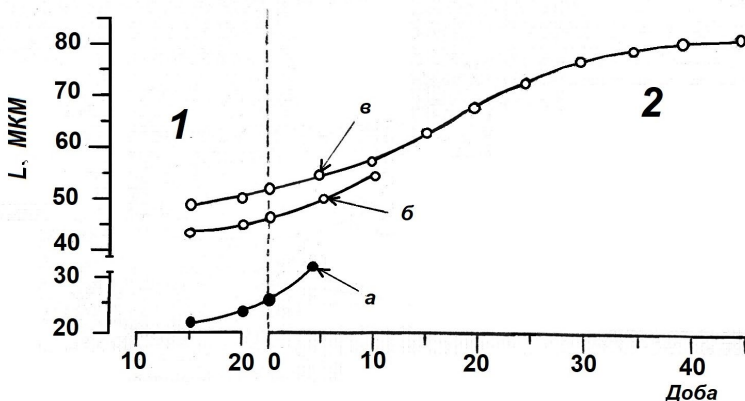


Рисунок 37. Кінетика зростання *теоретичних* значень $L_{кмц}$ 1я т-КМЦ (графік а), 1я с-КМЦ (графік б) та $L_{кмц}$ 2я с-КМЦ (графік в) у паренхімі міокарда в процесі пренатального – 1 та постнатального – 2 онтогенезу шурів. По вісі ординат $L_{кмц}$, мкм.

Після *народження* шурят, в інтервалі часу (н/р – 5) діб, подовжній розмір $L_{кмц}$ 1я т-КМЦ збільшується в **1,15** раза, від 26 мкм до 30 мкм (графік а), $L_{кмц}$ 1я с-КМЦ збільшується в **1,09** раза, від 46 мкм до 50 мкм (графік б) і $L_{кмц}$ 2я-КМЦ збільшується в **1,08** раза, від 53 мкм до 57 мкм (графік в). Слід враховувати, що графік «а» *праворуч* обмежений координатами (30 мкм, 6-7 діб). Це обумовлено тим, що при $t \geq 5$ діб, N 1я т-КМЦ $\rightarrow 0$.

Після народження шурів, графіки б і в зближуються і *теоретично* повинні сходиться в точці графіку, яка має координати (**25 діб, 73 мкм**). Нами встановлено, що в інтервалі часу (н/р – 10 діб), в паренхімі міокарда шурів суттєво зменшується відносний об'єм і кількість одноядерних с-КМЦ. *Теоретично* чисельність 1я с-КМЦ після народження тварин наближується до $\rightarrow 0$. Тому графік «б» *праворуч* обмежений координатами (6-7 діб, 53 мкм).

Після 25 діб постнатального онтогенезу шурів, значення $L_{кмц}$ 2я-КМЦ (які мали на початку різні сумарні значення об'ємів ядер) поступово нівелюються в результаті наближення значень об'ємів бінуклеарних кардіоміоцитів до однакового обсягу (151 мкм³ і 151 мкм³). В інтервалі часу (25- 45) діб після народження шурів $L_{кмц}$ 2я-КМЦ збільшується в **1,12** раза від 73 мкм до **82 мкм**.

Отже, від моменту *народження* шурів до закінчення фази постнатального дозрівання кардіоміоцитів (45 діб), подовжній розмір 2я-КМЦ в паренхімі міокарда збільшується в \approx **1,54**раза від **53 мкм** (н/р) до **82 мкм**.

Висновки

1. У процесі пренатального та постнатального розвитку серця щурів, в паренхімі міокарда визначаються *чотири* не однакові за чисельністю популяції кардіоміоцитів, що знаходяться у різному морфо-функціональному стані. Час існування цих популяцій кардіоміоцитів різних.

1 популяція. Помірно зневоднені 1я т-КМЦ, які в ембріональному міокарді і після народження щурів протягом певного часу перебувають у стані фізіологічного спокою (не скорочуються). Це *резервні* кардіоміоцити. В саркоплазмі 1я т-КМЦ відбуваються активні процеси синтезу структурних елементів міофібрилярного і мітохондріального апаратів. Час існування популяції 1я т-КМЦ закінчується протягом 6-7 діб після народження щурів.

2 популяція. 1я с-КМЦ, містять одне ядро *максимального* об'єму (**181 мкм³**) і знаходяться у **S** періоді інтерфази клітинного циклу. Вони не виконують скоротливу функцію, діляться мітозом і сприяють збільшенню кількості м'язових клітин в паренхімі міокарда ембріонального і постнатального серця щурів. Час існування у паренхімі міокарда значної кількості одноядерних кардіоміоцитів, що знаходяться у **S** періоді інтерфази клітинного циклу, завершується протягом 5 - 7 діб після народження щурів.

3 популяція. Значна кількість 1я с-КМЦ, які містять одне ядро об'ємом **151 мкм³**, володіють скоротливою і, ймовірно, проліферативною функціями. Час існування м'язових клітин у популяції 1я с-КМЦ завершується протягом 15 діб після народження щурів в процесі утворення бінклеарних кардіоміоцитів і переходу (1я КМЦ→2я КМЦ).

4 популяція. 2я-КМЦ, володіють скоротливою функцією протягом всього життя тварин. Двоядерні кардіоміоцити ймовірно не володіють проліферативною функцією. У пренатальний період розвитку серцевого м'яза кількість 2я-КМЦ не перевищує 1 – 2%. Після народження щурів відбувається інтенсивне утворення і накопичення у паренхімі міокарда бінклеарних кардіоміоцитів.

2. Починаючи від 15 доби ембріогенезу до 45 доби після народження щурів, форма графіків кінетики збільшення діаметру, продольного розміру і об'єму 2я-КМЦ у паренхімі міокарда мають вид витягнутої літери **S** та задовільно описуються сигмовидною функцією.

3. Сигмовидний вигляд графіків кінетики збільшення значень показників $\delta_{\text{кмц}}$, $L_{\text{кмц}}$ і $V_{\text{кмц}}$ свідчать про те, що розвиток 2 я-КМЦ проходить три періоди: повільного, експоненціального та уповільненого зростання.

Список літератури

1. Довгаль ХВ, Шевченко ІВ. Ультраструктурні основи кардіотоксичної дії ацетату свинцю на морфогенез серця. Вісник проблем біології і медицини. 2018; 2 (144); 306-10.
2. Лушникова ЕЛ, Непомнящих ЛМ, Молодая Н.А. Структурная реорганизация миокарда крыс и численность кардиомиоцитов при действии доксорибицина и тритерпеноидов. Фундаментальные исследования. 2011;6;98-102.
3. Постникова ОА. Гисто-стереологический и ультраструктурный анализ гипертрофии миокарда крыс Wistar, SHR, W\SSM [автореферат]. Новосибирск, 1999. 27 с.
4. Гнатюк МС, Татарчук ЛВ, Пришляк ОМ. Вікові особливості змін ядерно-цитоплазматичних відносин у кардіоміоцитах серця тварин. Таврический медико-биологический вестник. 2010;13(4);29-32.
5. Непомнящих Л.М., Лушникова Е.Л. Морфометрия и стереология гипертрофии сердца. Новосибирск: «Наука»; 1986. 304 с.
6. Автандилов Г.Г. Основы количественной патологической анатомии. Москва: «Медицина»; 2002. 240 с.
7. Загоруйко ГЕ, Загоруйко ЮВ. Возрастные изменения размеров, числа кардиомиоцитов и их ядер в процессе пренатального и раннего постнатального развития сердца крыс. Вісник пробл. біол. і мед. 2017;3(141):304-11.
8. Найдич АМ. Неоднородность левого желудочка и ремоделирование миокарда. Бюлл. сибирской медицины. 2006;1;38-45.
9. Загоруйко ГЕ, Загоруйко ЮВ, Шмулич АВ. Закономерности кинетики роста массы сердца, комплекса (ЛЖ+МЖП) и паренхимы миокарда в пренатальном и постнатальном онтогенезе крыс. Вісник пробл. біол. і мед. 2018;2(144);87-90.
10. Румянцев П.П. Кардиомиоциты в процессах репродукции, дифференцировки и регенерации. Ленинград: «Наука»; 1982. 288 с.
12. Загоруйко ГЕ, Загоруйко ЮВ. Морфометрический анализ пренатального и постнатального созревания кардиомиоцитов крыс. Вісник проблем біології і мед. 2017;2(136):290-4.

РОЗДІЛ 8.

МОРФОМЕТРИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПОПУЛЯЦІЙ КАРДІОМІОЦИТІВ, ЯКІ УТВОРЮЮТЬ ПАРЕНХІМУ МІОКАРДУ У ПРОЦЕСІ ЕМБРІО- І ПОСТНАТАЛЬНОГО КАРДІОМІОГЕНЕЗУ

Вступ. За Останні десятиліття серед населення розвинених країн значно зросла частота захворюваності органів серцево-судинної системи [1]. Виявилося, що одною з причин серцевої патології є *вади ембріонального розвитку* органів системи кровообігу. Виявлені вроджені дефекти міжпередсердної та міжшлункової перетинки, аномалії трабекулярно-папілярного апарату шлуночків серця [2]. Виявлено порушення трабекуляції, васкуляризації міокарда, випадки гіпертрабекуляції міокарда (губчастий міокард) та інші вади розвитку [3]. Ці дані спонукали вчених до проведення комплексних медико-біологічних, популяційних, генетичних, епідеміологічних досліджень ембріонального розвитку людини [4, 5]. На тваринах проводяться дослідження експериментальних моделей серцевої патології різного генезу. У серцевому м'язі хребетних тварин та людини виявлено прояви гетероморфності окремих зон міокарда [6], у кардіоміоцитах – гетерогенність мітохондріального, секреторного, скорочувального компонентів [7-9]. Незважаючи на серію робіт [7, 8, 10, 13, 16], присвячених дослідженню вікової динаміки організації серцевого м'яза, мало інформації про кінетику розвитку популяцій кардіоміоцитів у паренхімі міокарда комплексу (лівий шлуночок + міжшлунковою перетинка) (ЛШ+МШП) у постнатальному онтогенезі щурів лінії Вістар

Мета роботи. На основі результатів морфометричних досліджень визначити закономірності *кінетики* розвитку популяцій кардіоміоцитів, що утворюють паренхіму міокарда в комплексі (ЛШ+МШП) у *пренатальному* та *постнатальному* онтогенезі щурів лінії Вістар.

Об'єкт та методи дослідження. У роботі були використані щури Вістар: ембріони (15 – 20) добові, новонароджені, 2,5, 5, 7,5, 10, 12,5, 15 та 20 – 45-ти добові щури. Препарати паренхіми міокарда комплексу (ЛШ + МШП) щурів різного віку досліджували методами світлової, електронної мікроскопії та морфометрії. Інформація про методи морфометрії препаратів (ЛШ + МШП) викладена у роботі [10]. Об'єм паренхіми міокарда ($V_{\text{пар}}$, мкм^3) у комплексі (ЛШ + МШП) визначали за формулою:

$$V_{\text{пар}} = m(\text{пар}) / \rho$$

Де : $m(\text{пар})$ – маса паренхіми (мг); $\rho = 1,05 \text{ г/см}^3 = 1,05 \text{ мг/10}^9 \text{ мкм}^3$ - середнє значення щільності міокарда [11, 12].

Дані для $m(\text{пар})$ (ЛШ+МШП) щурів різного віку наведені у роботі [10]. Кількість м'язових клітин у складі паренхіми міокарда комплексу (ЛШ+МШП) визначали за формулою:

$$N_{\text{кмц}} = V_{\text{пар}} / V_{\text{кмц}}$$

де: $V_{\text{пар}}$ – об'єм паренхіми (мкм^3) міокарда в комплексі (ЛШ+МШП). Графік кінетики зростання $V_{\text{пар}}$ міокарда щурів різного віку приведений на **рис. 38**.

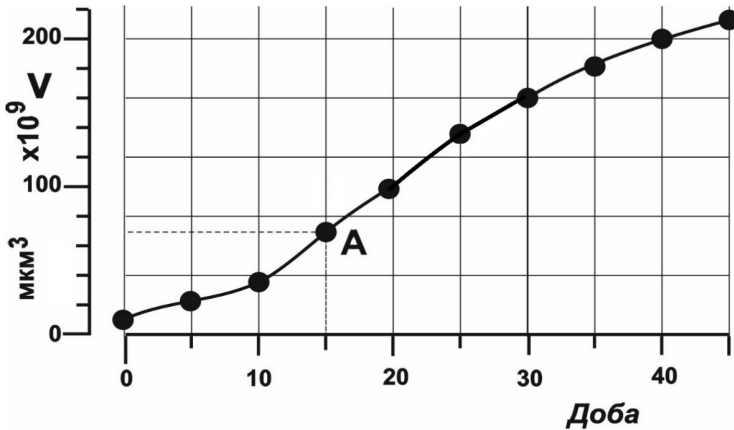


Рисунок 38. Кінетика зростання абсолютного об'єму (V , мкм^3) паренхіми міокарда комплексу (ЛШ+МШП) у процесі постнатального розвитку щурів Вістар. А – точка перегину графіка.

Значення $V_{\text{кмц}}$ в паренхімі міокарда щурів Wistar різного віку наведені у роботі [13]. Отримані морфометричні виміри обробляли графіко-аналітичним і статистичними методами [14].

Результати досліджень та їх обговорення. Результати проведених нами досліджень та дані літератури за останні роки [6 - 9, 10, 13] дозволили отримати великий обсяг морфометричної інформації про деякі особливості кардіоміогенезу, трабекуляції та компактизації ембріонального міокарда хребетних тварин та людини. На основі цих даних, нами побудовано послідовність та визначено взаємозв'язок процесів росту, проліферації та поліплоїдії КМЦ у популяціях міоцитів, що утворюють паренхіму міокарда в комплексі (ЛШ + МШП) у процесі постнатального кардіоміогенезу у щурів Wistar.

1. Морфологія міокарда в пізні терміни ембріонального розвитку щурів

Чотирьохкамерне серце формується до 15 днів пренатального розвитку щурів лінії Вістар [15]. У субепікардіальній зоні стінки серця ембріонів у віці до 15 днів визначається кілька рядів «пухло» розташованих кардіоміоцитів еліпсоїдної форми, в *кардіогелі* – поодинокі ендотеліоподібні клітини з довгими витонченими звивистими відростками і дрібні тонкі колагенові волокна. У ембріонів щурів у віці після 15 днів у стінці серця визначаються три оболонки: *епікард*, *міокард* та *ендокард*. У міокарді (ЛШ + МШП) зростає кількість м'язових клітин та зменшується обсяг кардіогеля, виявляються малодиференційовані фіброласти, відростки яких контактують із плазмолемою клітин епікарда та ендокарда. Збільшується кількість ендотеліоподібних клітин, виявляються пучки колагенових волокон. Малодиференційовані фіброласти, тяжі ендотеліоподібних клітин та мережа колагенових волокон утворюють у стінці серця ембріонів каркас – «скелет», занурений у кардіогель. Каркас забезпечує цілісність, біомеханіку та збереження динамічної форми стінки серця ембріонів, формує в міокарді компартменти, в яких накопичуються та функціонують численні кардіоміоцити.

За нашими даними, у міокарді *пізніх ембріонів* та *новонароджених* щурів спостерігається гетерогенність популяції м'язових клітин. Виявляються помірно обводнені одноядерні темні (1я т-КМЦ) та одноядерні світлі (1я с-КМЦ). Субепікардіально розташовані 1я с-КМЦ утворюють між собою контакти та формують компактний шар міокарда. Ці кардіоміоцити виконують скорочувальну функцію, забезпечуючи ритмічну пульсацію серцю ембріона.

У паренхімі міокарда *20-добових* ембріонів відносний обсяг (V_v) скоротливих 1я с-КМЦ, становить **68,5 %**. Виявляються у невеликій кількості 2я-КМЦ ($V_v \approx 1 - 2$ %). На периферії компактного шару міокарда зверненої до ендокарда виявляються 1я с-КМЦ з об'ємом ядра 181 мкм^3 , які виконують *проліферативну* функцію [8]. Після цитокінезу одні новостворені 1я с-КМЦ «вбудовуються» в паренхіму компактного шару міокарда і забезпечують збільшення кількості м'язових шарів у стінці серця ембріонів. Інші (дочірні) кардіоміоцити змінюють свою форму, подовжуються, утворюють провідний полюс та мігрують до ендокарда. У компартментах субендокардіальної зони накопичуються *мігруючи* 1я-КМЦ, які формують паренхіму губчастого та трабекулярного шарів міокарда. У багатьох 1я с-КМЦ саркоплазма та ядро піддаються помірному обводненню, відбувається ущільнення та компактизація ультраструктур. У саркоплазмі м'язових клітин міокарда накопичуються у великій кількості гранули глікогену. Визначається перехід деяких ембріональних кардіоміоцитів в стан функціонального спокою (1я с-КМЦ \rightarrow 1я т-КМЦ). В інтервалі часу (15 - 20) днів ембріогенезу, у трабекулярному та губчастому міокарді зростає вміст 1я т-КМЦ. Відносний обсяг (V_v) цих клітин збільшується від **17,5% до 29,5%**.

У *новонароджених* шурів відносний обсяг 1я т-КМЦ у паренхімі трабекулярного міокарда (ЛШ + МШП) дорівнює **41%**. Наведені дані свідчать про те, що в процесі ембріонального кардіоміогенезу в паренхімі міокарда зростає вміст 1я т-КМЦ. У стані функціонального спокою 1я т-КМЦ не піддаються проліферації. Про це свідчить відсутність мітотичної активності ядер у саркоплазмі 1я т-КМЦ, розташованих у субендокардіальній зоні стінки серця ембріонів [8]. 1я т-КМЦ формують у компартментах міокарда ембріонів *резерв* м'язових клітин. Після народження шурів відбувається перехід (1я-КМЦ → 1я с-КМЦ), в процесі якого активується скоротлива функція резервних кардіоміоцитів.

Отже, безліч м'язових клітин у паренхімі міокарда ембріонів та новонароджених шурів, представлені *чотирма нерівнозначними* популяціями кардіоміоцитів, які відрізняються за ультраструктурними та функціональними характеристиками, чисельністю і місцем локалізації.

Перша популяція складається з 1я т-КМЦ, що знаходяться у стані *функціонального спокою*. Ця популяція формує резерв кардіоміоцитів, необхідний для постнатального розвитку трабекулярного і губчастого шарів міокарда.

Друга популяція складається з 1я с-КМЦ, які виконують скорочувальну функцію і періодично переходять у «S» період інтерфази клітинного циклу. Ці КМЦ утворюють та формують, в основному, паренхіму компактного шару міокарда.

Третю популяцію утворюють 1я с-КМЦ, які переходять і знаходяться деякий час у «S» періоді інтерфази клітинного циклу. Ці кардіоміоцити не виконують скоротливу функцію.

Четверта популяція складається з невеликої кількості бінуклеарних кардіоміоцитів - 2я с-КМЦ. Такі м'язові клітини не проліферують, володіють скоротливою функцією, піддаються фізіологічній гіпертрофії. Чисельність бінуклеарних кардіоміоцитів значно збільшується після народження шурів.

Отже, процес *кардіоміогенезу* в міокарді починається в ранні терміни ембріонального розвитку шурів, продовжується після народження тварин і забезпечується узгодженою та скоординованою у часі і просторі взаємодією чотирьох популяцій кардіоміоцитів.

2. Морфометрична характеристика популяції 1я т-КМЦ

На рис. 39 наведено графік 1 кінетики зменшення відносного обсягу (V_v , %) популяції 1я т-КМЦ в паренхімі міокарда після народження щурів.

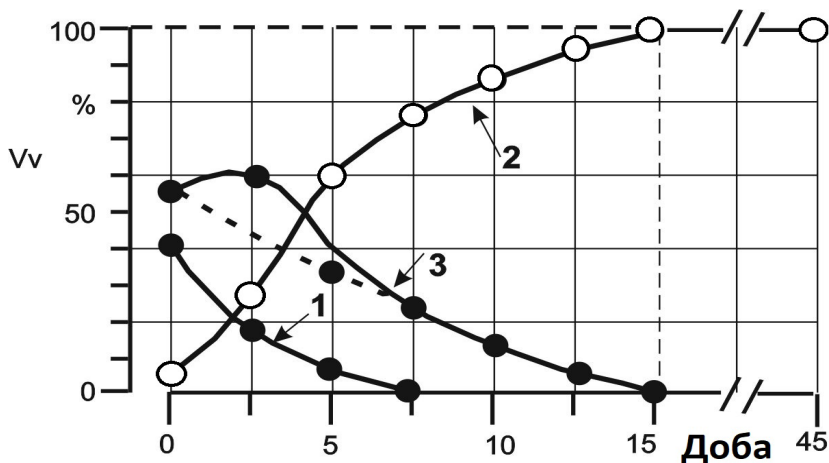


Рисунок 39. Кінетика зменшення відносного обсягу популяції 1я т-КМЦ (графік 1), збільшення відносного об'єму популяції 2я-КМЦ (графік 2) і зменшення відносного обсягу 1я с-КМЦ (графік 3). По вісі абсцис – доба після народження щурів, по вісі ординат – відносний обсяг популяцій кардіоміоцитів (V_v , %).

Протягом 6 - 7 діб після народження щурів, значення V_v популяції 1я т-КМЦ зменшуються від **41%** до **0%**. Це відбувається в результаті процесу гідратації саркоплазми, ядра, мітохондрій, релаксації міофібрил 1я т-КМЦ, та їх переходу (1я т-КМЦ \rightarrow 1я с-КМЦ). Після цього гідратовані серцеві міоцити набувають здатності до скорочення і проліферації.

На рис. 40 наведено графік 1 кінетики зменшення після народження щурів сумарного обсягу м'язових клітин (ΣV , мкм^3) популяції 1я т-КМЦ у паренхімі міокарда комплексу (ЛШ + МШП). Протягом 6 – 7 діб значення ΣV популяції 1я т-КМЦ зменшуються від **$3,48 \times 10^9 \text{ мкм}^3$** до **нуля**. Як було сказано вище, це відбувається внаслідок переходу кардіоміоцитів з популяції 1я т-КМЦ \rightarrow у популяцію 1я с-КМЦ.

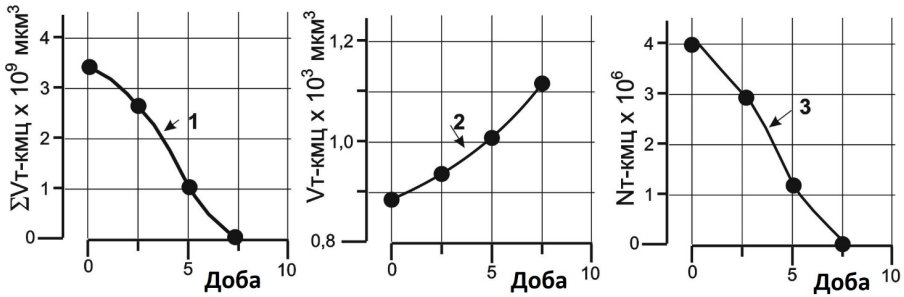


Рисунок 40. Морфометричні показники кінетики розвитку популяції 1а т-КМЦ після народження шурів. Графік 1 - зменшення сумарного обсягу популяції 1а т-КМЦ (ΣV , мкм³), графік 2 - збільшення середнього обсягу 1а т-КМЦ (мкм³), графік 3 - зменшення чисельності популяції 1а т-КМЦ ($N \times 10^6$). По вісі абсцис – доба після народження шурів.

На **рис. 40** наведено графік 2 кінетики зростання середнього обсягу 1а т-КМЦ ($V_{\text{кмц}}$, мкм³) після народження шурів. Протягом 6 – 7 діб значення $V_{\text{кмц}}$ 1а т-КМЦ монотонно зростають (від 0,88 до 1,50) $\times 10^3$ мкм³. Наведені дані свідчать про те, що у саркоплазмі 1а т-КМЦ, які знаходяться у стані функціонального спокою, здійснюється біосинтез різних ультраструктур, у тому числі міофібрил і мітохондрій. Це призводить до монотонного зростання маси і обсягу дегідратованих кардіоміоцитів. Отже, у саркоплазмі 1а т-КМЦ здійснюються процеси уповільненого анаболізму.

На **рис. 40** наведено графік 3 кінетики зменшення кількості кардіоміоцитів ($N_{\text{кмц}}$) в популяції 1а т-КМЦ. Протягом 6 – 7 діб чисельність 1а т-КМЦ зменшується від $3,95 \times 10^6$ до нуля в результаті переходу 1а т-КМЦ \rightarrow 1а с-КМЦ.

3. Морфометрична характеристика популяції 2я-КМЦ

На **рис. 39** наведено графік 2 кінетики збільшення в паренхімі міокарда комплексу (ЛШ + МШП) відносного обсягу (V_v , %) популяції 2я-КМЦ після народження шурів. Значення показника V_v популяції 2я-КМЦ зростають від 3% у новонароджених до $\approx 100\%$ у шурів віком 15 діб. Отже теоретично, до 15 діб після народження шурів, скоротливі кардіоміоцити паренхіми міокарда (ЛШ + МШП) стають поліплоїдними – містять 2 ядра спочатку різного об'єму, а потім кожне має об'єм до 151 мкм³.

На **рис. 41** наведено графік 1 кінетики безперервного збільшення сумарного обсягу (ΣV , мкм³) популяції 2я-КМЦ у паренхімі міокарда комплексу (ЛШ + МШП) шурів.

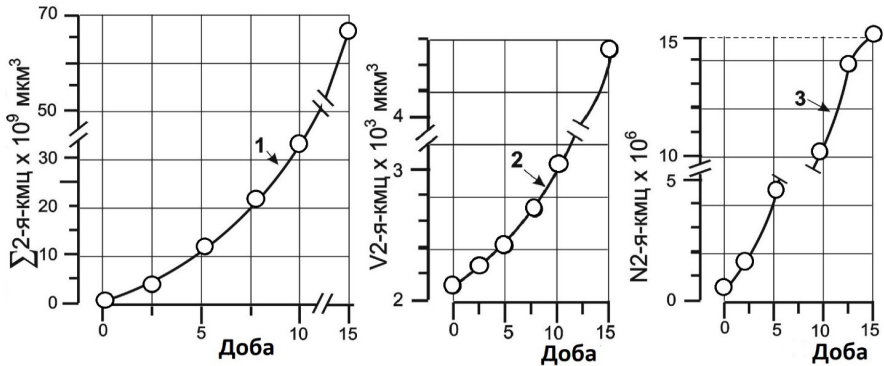


Рисунок. 41. Морфометричні показники кінетики розвитку популяції 2я-КМЦ після народження шурів. Графік 1 – збільшення сумарного обсягу популяції 2я КМЦ (ΣV , $\mu\text{км}^3$), графік 2 – збільшення середнього обсягу 2я-КМЦ ($\mu\text{км}^3$), графік 3 – збільшення чисельності популяції 2я-КМЦ ($N_{\text{кмц}} \times 10^6$).

Протягом 15 діб значення ΣV 2я-КМЦ зростають у **157 разів!** від $0,404 \times 10^9 \mu\text{км}^3$ до $66,67 \times 10^9 \mu\text{км}^3$. Це відбувається в результаті *проліферації* 1я с-КМЦ, їх подальшої поліплоїдії (1я с-КМЦ → 2я-КМЦ) та фізіологічної гіпертрофії. Про це свідчать дані кінетики *зростання* середнього обсягу ($V_{\text{кмц}}$, $\mu\text{км}^3$) 2я-КМЦ (див. Рис. 41, графік 2). Протягом 15 діб після народження шурів, середній абсолютний об'єм 2я-КМЦ збільшується у 2,12 раза (від **2,12** до **4,50**) $\times 10^3 \mu\text{км}^3$. Це відбувається в результаті інтенсивного біосинтезу домінуючих ультраструктур (міофібрили + мітохондрії), що забезпечує зростання маси та обсягу міофібрилярного і мітохондріального апаратів в саркоплазмі двоядерних серцевих міоцитів.

На **рис. 41** наведений графік 3 кінетики збільшення чисельності популяції двоядерних кардіоміоцитів у паренхімі міокарда (ЛШ + МШП) після народження шурів. Протягом 15 діб чисельність популяції поліплоїдних (2я-КМЦ) у складі паренхіми міокарда зростає майже у **80 разів!** від **0,19** $\times 10^6$ до **15,13** $\times 10^6$ в результаті проліферації 1я-КМЦ і одночасно, активації процесу їх поліплоїдії. Це супроводжується переходом (1я с-КМЦ → 2я-КМЦ). Двоядерні кардіоміоцити це «кінцевий продукт» процесів послідовного переходу (1я т-КМЦ → 1я с-КМЦ → 2я-КМЦ), що відбуваються протягом постнатального кардіоміогенезу в організмі ссавців і людини.

4. Морфометрична характеристика популяції 1я с-КМЦ

Найбільш складні структурно-функціональні і морфометричні зміни відбуваються з м'язовими клітинами в популяції 1я с-КМЦ паренхіми міокарда. Це зумовлено тим, що на чисельність та об'ємні показники популяції 1я с-КМЦ одночасно впливають *три процеси*: перехід 1я т-КМЦ → 1я с-КМЦ; проліферація 1я с-КМЦ; поліплоїдія і перехід (1я с-КМЦ → 2я-КМЦ).

На **рис. 39** наведений графік **3** кінетики зменшення в паренхімі міокарда комплексу (ЛШ + МШП) відносного обсягу популяції 1я с-КМЦ. У процесі постнатального кардіоміогенезу, відносний об'єм 1я с-КМЦ у паренхімі міокарда зменшується від **54 %** (н/р) до $\approx 0\%$ у шурів віком 12 -15 діб. На цьому графіку штрихова лінія з'єднує значення V_v 1я с-КМЦ в паренхімі міокарда новонароджених та 6 - 7 добових шурів. Саме вздовж цього відрізка *теоретичної* штрихової лінії в інтервалі часу t_e (н/р – (6 - 7)) діб відбувалося б зменшення значень відносного об'єму популяції 1я с-КМЦ за умови *відсутності* процесу переходу 1я т-КМЦ → 1я с-КМЦ. Однак, реальна ділянка графіка кінетики відносного обсягу популяції 1я с-КМЦ розташована значно вище за теоретичну штрихову лінію. Протягом 2-3 діб після народження шурів значення V_v популяції 1я с-КМЦ достовірно зростають від **54%** до **58 %** ($m \pm 1,5 \%$) у результаті переходу 1я т-КМЦ → 1я с-КМЦ. При $t \geq 3$ діб, реальний графік зближується зі штриховою (теоретичною) лінією. При $t \rightarrow (12 -15)$ діб, відносний обсяг популяції 1я с-КМЦ у складі паренхіми міокарда наближається до $\rightarrow 0$. Зменшення значень V_v популяції 1я с-КМЦ відбувається в результаті зниження чисельності кардіоміоцитів, здатних до проліферації і, одночасно, в результаті поліплоїдії 1я с-КМЦ, які перетворюються на 2я-КМЦ.

На **рис. 42** наведений графік **1** кінетики «збільшення ↔ зменшення» у паренхімі міокарда сумарного об'єму (ΣV , мкм^3) популяції 1я с-КМЦ. Складна форма цього графіка обумовлена тим, що на обсяг популяції 1я с-КМЦ одночасно впливають такі біологічні процеси: перехід 1я т-КМЦ → 1я с-КМЦ; зростання об'єму серцевих міоцитів (типична вікова фізіологічна гіпертрофія); проліферація та поліплоїдія (1я с-КМЦ → 2я-КМЦ). В інтервалі часу (1 – (6-7)) діб, значення ΣV 1я с-КМЦ *двічі* «хвилеподібно» зростають та зменшуються. *Перший раз* в інтервалі часу (н/р -2,5 діб) значення ΣV 1я с-КМЦ *збільшується* від $4,7 \times 10^9 \text{ мкм}^3$ до $8,0 \times 10^9 \text{ мкм}^3$, а потім в інтервалі часу (2,5 – 5) діб *зменшуються* від $8,0 \times 10^9 \text{ мкм}^3$ до $6,2 \times 10^9 \text{ мкм}^3$.

Другий раз в інтервалі часу (5 --7,5 діб) значення ΣV 1я с-КМЦ *збільшується* від $6,2 \times 10^9 \text{ мкм}^3$ до $7,0 \times 10^9 \text{ мкм}^3$, а потім в інтервалі часу (7,5 – 10) діб *зменшуються* від $7,0 \times 10^9 \text{ мкм}^3$ до $5,0 \times 10^9 \text{ мкм}^3$.

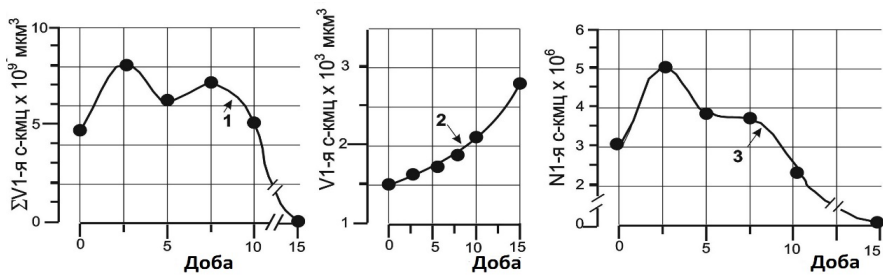


Рисунок 42. Морфометричні показники кінетики розвитку популяції 1я с-КМЦ після народження шурів. Графік 1 – «збільшення ↔ зменшення» сумарного обсягу ($\Sigma V_{\text{кмц}}$, мкм^3) популяції 1я с-КМЦ; графік 2 – збільшення середнього обсягу ($V_{\text{кмц}}$, мкм^3) 1я с-КМЦ; графік 3 – «збільшення ↔ зменшення» цифрових значень чисельності ($N_{\text{кмц}} \times 10^6$) популяції 1я с-КМЦ.

В інтервалі часу (10 – 15) діб, значення $\Sigma V_{1\text{я с-КМЦ}}$ зменшуються до $\rightarrow 0$ в результаті переходу (1я с-КМЦ \rightarrow 2я- КМЦ) і утворення в паренхімі міокарда двоядерних кардіоміоцитів.

На **рис. 42** наведений графік 2 кінетики зростання середнього обсягу ($V_{\text{кмц}}$, мкм^3) 1я с-КМЦ. Протягом 15 діб після народження шурів, значення $V_{\text{кмц}}$ 1я с-КМЦ монотонно зростають у 1,8 раза від $1,48 \times 10^3 \text{ мкм}^3$ до $2,70 \times 10^3 \text{ мкм}^3$. Наведені дані свідчать про те, що незважаючи на безперервну скорочувальну функцію 1я с-КМЦ, їх саркоплазматичний синтезуючий апарат здійснює активний біосинтез різних ультраструктурних елементів міоцитів і, насамперед, міофібрил та мітохондрій. Це забезпечує відносно швидку вікову фізіологічну гіпертрофію м'язових клітин, збільшення маси і об'єму кардіоміоцитів.

На **рис. 42** наведено графік 3 зміни чисельності ($N_{\text{кмц}}$) популяції 1я с-КМЦ у паренхімі міокарда. Протягом 2,5 діб після народження шурів, чисельність 1я с-КМЦ зростає в 1,7 раза від $3,09 \times 10^6$ до $5,27 \times 10^6$. Це відбувається внаслідок процесу переходу (1я т-КМЦ \rightarrow 1я с-КМЦ) та наступної проліферації 1я с-КМЦ. У проміжок часу (2,5 – 5) діб чисельність 1я с-КМЦ зменшується від $5,27 \times 10^6$ до $3,70 \times 10^6$ в результаті процесу поліплоїдії 1я с-КМЦ та їх переходу до популяції 2я-КМЦ.

В інтервалі часу (5 - 7,5) діб чисельність популяції 1я с-КМЦ не змінюється ($N_{\text{кмц}}$ 1я с-КМЦ $\approx 3,72 \times 10^6$). Це свідчить про взаємну компенсацію процесів проліферації

та поліплоїдії 1я с-КМЦ у паренхімі міокарда. При $t \rightarrow 15$ діб, чисельність популяції 1я с-КМЦ зменшується і наближається до 0.

Отже, у віці $t \geq 15$ діб, *теоретично* всі скоротливі кардіоміоцити в паренхімі міокарда шурів стають поліплоїдними (2я-КМЦ).

Висновки.

Результати проведених досліджень і дані наукової літератури дозволяють зробити такі основні висновки.

1. У шурів Вістар в процесі ембріонального і постнатального кардіоміогенезу, збільшення маси та обсягу паренхіми міокарда в комплексі (ЛШ + МШП) забезпечується зростанням тотальної кількості м'язових клітин і динамічною взаємодією різних популяцій КМЦ.

2. Протягом ембріонального розвитку серця шурів, 1я т-КМЦ перебувають у стані функціонального спокою. У цей період в ембріональному міокарді формується резерв 1я т-КМЦ, необхідний наступного постнатального розвитку трабекулярного міокарда. Чисельність популяції 1я т-КМЦ в паренхімі міокарда зростає до народження тварин. Активація скоротливої функції 1я т-КМЦ відбувається після народження шурів. Протягом перших 5 - 7 діб після народження тварин, чисельність популяції 1я т-КМЦ зменшується до нуля внаслідок гідратації саркоплазми і перетворення 1я т-КМЦ у 1я с-КМЦ.

3. Популяція 1я с-КМЦ забезпечує скоротувальну функцію серця в процесі ембріонального і раннього періоду постнатального розвитку шурів. 1я с-КМЦ активно проліферують і сприяють збільшенню чисельності міоцитів у паренхімі міокарда (ЛШ + МШП). Протягом $\approx 2,5$ діб після народження шурів, чисельність популяції 1я с-КМЦ досягає максимуму, потім зменшується в результаті наступної поліплоїдії 1я с-КМЦ і зменшення кількості міоцитів, здатних до проліферації. До 12 - 15 діб після народження шур практично всі кардіоміоцити в результаті поліплоїдії стають 2я-КМЦ.

4. Чисельність популяції двоядерних кардіоміоцитів у паренхімі міокарда зростає протягом 15 діб після народження шурів від ≈ 3 % (новонароджені) до ≈ 100 %. Це відбувається в результаті процесу поліплоїдії та переходу 1я с – КМЦ \rightarrow 2я с-КМЦ. Популяція 2я-КМЦ забезпечує скоротливу функцію міокарда протягом усього постнатального життя шурів.

5. Синтезуючий апарат кардіоміоцитів всіх популяцій м'язових клітин здійснює безперервний біосинтез ультраструктур насамперед міофібрил і мітохондрій. Комплекс органел (МФ + МХ) забезпечує скоротливу функцію 1я с-КМЦ в інтервалі часу 15 діб до та 10 діб після народження шурів. 2я-КМЦ паренхіми міокарда ссавців і людини володіють і виконують скоротливу функцією протягом всього життя до загибелі організмів.

Список літератури

1. Ройтберг ГЕ., Струтинский АВ. Внутренние болезни. Сердечно-сосудистая система. Москва: Бином-пресс; 2007. 856 с.
2. Антонюк ОП, Гнатейко ОЗ, Прокочук НМ. Сучасний стан природних вад розвитку людини. Вісник пробл. біол. і медицини. 2016; 3(130): 12-19.
3. Якимов АА. Особенности анатомии трабекилярно-папиллярного аппарата правого желудочка сердца в плодном периоде развития человека. Сб. науч. трудов. Строение организма человека и животных в норме, патологии, эксперименте. Минск: БГМЭ, 2017.- С. 212 – 217.
4. Баранов ВС, Кузнецова ТВ. Цитогенетика эмбрионального развития человека. СПб, 2007.- 640 с.
5. Доронина ТМ, Черкасов НС. Особенности эпидемии врожденных пороков сердца у детей раннего возраста. Медицинский альманах, 2012; 3(22): 175-178.
6. Козлов СВ, Савенкова ОО. Гетероморфность сердечной мышцы на этапе раннего кардиогенеза личности. Морфология. 2007; 1 (3): 32-34.
7. Твердохлеб ИВ. Гетерогенность миокарда и ее развитие в нормальном кардиогенезе. Днепропетровск: ПОРОГИ, 1996 – 224 с.
8. Шпонька ИС. Гистогенетические процессы в развитии миокарда млекопитающих. Монография. Днепропетровск: ПОРОГИ, 1996. 228 с.
9. Горбунов АА, Твердохлеб ИВ. Морфологические основы трабекуляции и компактизации эмбрионального миокарда. Морфология. 2008;2(3):21-8.
10. Загоруйко ГЕ, Шмулич АВ, Загоруйко ЮВ. Закономерности кинетики роста массы сердца, комплекса (ЛЖ+МЖП) и паренхимы миокарда в пренатальном и постнатальном онтогенезе крыс. Вісник пробл. біол. і мед. 2018. 2(144): 87-90.
11. Найдич АМ. Неоднородность левого желудочка и ремоделирование миокарда. Бюлл. сибир. медицины, 2006;1; 38-45.
12. Scheider W., Portfeld T. *Physiol. Med. Biol*, 2000;45; 459-78.
13. Загоруйко ГЕ, Загоруйко ЮВ. Возрастные изменения размеров и числа кардиомиоцитов, их ядер в процессе пренатального и раннего постнатального развития сердца крыс. Вісник пробл. біол. я мед. 2017;3(141); 304-11.
14. Автандилов ГГ. Основы количественной патологической анатомии. Москва: Медицина. 2002. - 240 с.

РОЗДІЛ 9. ЗРОСТАННЯ СУМАРНОЇ КІЛЬКОСТІ КАРДІОМІОЦИТІВ І КІНЕТИКА ЗБІЛЬШЕННЯ ПОПУЛЯЦІЇ ДВОЯДЕРНИХ МІОЦИТІВ У ПАРЕНХІМІ МІОКАРДА КОМПЛЕКСУ (ЛШ + МШП)

Вступ. Проблеми міогенезу скелетної м'язової тканини та кардіоміогенезу [1-5] привертають пильну увагу вчених протягом багатьох десятиліть. Однією з актуальних проблем кардіоміогенезу є дослідження закономірностей процесів проліферації різних популяцій кардіоміоцитів, які утворюють паренхіму міокарда в період ембріонального та постнатального онтогенезу хребетних тварин та людини [1-5]. Проліферація кардіоміоцитів сприяє зростанню маси та обсягу міокарда, формуванню чотирикамерного серця, яке починає активно скорочуватися з 15 діб пренатального розвитку щурів Вістар. За даними [5,6] у шлуночках міокарда 19-20-ти добових ембріонів білих щурів виявляються ацитокінетичні мітози, в результаті яких утворюються невелика за кількістю популяція двоядерних кардіоміоцитів (2я-КМЦ). При дослідженні процесів проліферації та поліплоїдії м'язових клітин серцевого м'яза, застосовують методи авторадіографії, які дозволяють визначати індекс мічених ядер (ІМЯ) та мітотичний індекс (МІ) [1-4, 13]. За допомогою введення в біологічні об'єкти різних радіоактивних ізотопів, проводять авторадіографію ядер кардіоміоцитів у гістопрепаратах (зрізах) серцевого м'яза. У серії гістологічних або електронномікроскопічних зображень міокарда, визначають чисельність зерен срібла, розташованих на площах зрізів ядер кардіоміоцитів. Однак, чисельність зерен срібла залежить від багатьох показників, у тому числі від зернистості емульсії; реальної товщини зрізів гістологічних препаратів; тривалості експонування препаратів (15 – 40) діб; питомої активності ^3H - тимідинової емульсії; числа ін'єкцій радіоактивної мітки; інтервалів між ін'єкціями; температури експонування препаратів, покритих емульсією тощо [7, 13]. Багато авторів [1-5] відзначають, що показники ІМЯ та МІ безпосередньо характеризують активність процесів синтезу ядерної ДНК та підготовку ядер до мітозу, але не цитокінез м'язових клітин. В останні десятиліття для визначення чисельності кардіоміоцитів у стінці камер серця лабораторних тварин застосовують методи *лужної дисоціації* шматочків міокарда на окремі міоцити. Спосіб отримання ізольованих м'язових клітин методом лужної дисоціації фіксованих формаліном шматочків міокарда був розроблений R. Schneider і P. Pfitzer [8]. Методи отримання суспензії ізольованих клітин знайшли широке застосування для визначення чисельності, маси та розмірів кардіоміоцитів у серці лабораторних тварин та людини [1-5, 8 - 11].

Нами розроблено метод, що дозволяє проводити комплексний морфометричний аналіз вікових змін органного, тканинного, клітинного та субклітинного рівней організації серцевого м'яза щурів Вістар.

Мета роботи. На основі результатів морфометричного аналізу серії негативів міокарда комплексу (ЛШ + МШП) ембріонів і щурів різного хронологічного віку визначити закономірності кінетики: зростання сумарної кількості м'язових клітин різних популяцій кардіоміоцитів, зростання чисельності 2я-КМЦ, середньодобову швидкість процесів проліферації та поліплоїдії кардіоміоцитів в паренхімі міокарда комплексу (ЛШ + МШП) у процесі пренатального та постнатального онтогенезу щурів Вістар.

Об'єкт і методи дослідження. В роботі були використані: 15-16-ти та 20-ти добові ембріони щурів; новонароджені; 1 - 45-добові щури - самці лінії Вістар. Об'єктом електронно-мікроскопічного та морфометричного дослідження став м'язовий комплекс «лівий шлуночок + міжшлункова перетинка» (ЛШ + МШП). Це пов'язано з тим, що скорочувальна функція міокарда комплексу (ЛШ + МШП) забезпечує безперервне кровопостачання до органів опорно-рухового апарата на який припадає до 80 % маси тіла хребетних тварин та людини [12]. У гістопрепаратах (напівтонки зрізи) та серії електроннограм, за допомогою методів морфометрії визначали:

1. *Кінетику* зростання сумарної чисельності (1я т-КМЦ + 1я с-КМЦ + 2я-КМЦ) - **Σкмц** в паренхімі міокарда комплексу (ЛШ+МШП) в процесі ембріонального та раннього постнатального розвитку щурів.

2. Середньодобову швидкість збільшення сумарної чисельності кардіоміоцитів - **ΔΣкмц/доба**. Формула для визначення показника **ΔΣкмц**:

$$\Delta \Sigma \text{кмц} = \Sigma \text{кмц}_{(1)} - \Sigma \text{кмц}_{(2)}$$

де: індекс (1) – кількість **Σкмц** напочатку, а індекс (2) – кількість **Σкмц** наприкінці періоду збільшення або зменшення сумарної кількості кардіоміоцитів в паренхімі міокарда. Отримані дані використані для обчислення значень показників **ΔΣкмц/год** та **ΔΣкмц/хв**.

3. Відносну чисельність кардіоміоцитів, що знаходилися в стані *проліферації* (**Нп кмц, %**) в паренхімі міокарда. Цей показник визначали за формулою:

$$\text{Нп кмц} = (\Delta \Sigma \text{кмц} / \Sigma \text{кмц}) \times 100\%$$

де: **ΔΣкмц** – збільшення кількості кардіоміоцитів за певний час онтогенезу, **Σкмц** – сумарна кількість м'язових клітин.

4. Кінетику зростання чисельності 2я-КМЦ (**N 2я-кмц**) в паренхімі міокарда в інтервалі часу 15 діб до та 45 діб після народження щурів.

5. Середньодобову швидкість зростання кількості 2я-КМЦ (**ΔN2я-кмц/доба**). Потім обчислювали значення показників **ΔN 2я-кмц/год** та **ΔN 2я-кмц/хв**.

6. Визначали кінетику середньодобової швидкості «збільшення ↔ зменшення» чисельності м'язових клітин в різних популяціях кардіоміоцитів паренхіми міокарда протягом досліджуваного періоду онтогенезу щурів.

Отримана морфометрична інформація дозволила виявити не відомі раніше закономірності ембріонального та постнатального кардіоміогенезу щурів Вістар.

Результати досліджень та їх обговорення.

На **рис. 43** представлений графік 1 кінетики зростання сумарної кількості кардіоміоцитів (Σ кмц) у паренхімі міокарда комплексу (ЛШ+МЖП). У процесі пре- та постнатального кардіоміогенезу (15 дів до та 15 дів після народження щурів, сумарна чисельність м'язових клітин у паренхімі міокарда комплексу (ЛШ + МШП) збільшується в 4,34 раза від $0,35 \times 10^7$ до $1,52 \times 10^7$.

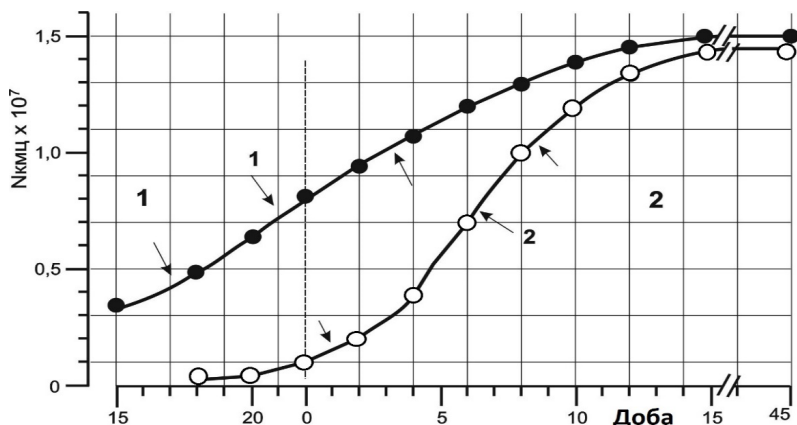


Рисунок 43. Кінетика зростання сумарної кількості (1я т-КМЦ + 1я с-КМЦ + 2я-КМЦ) м'язових клітин (графік 1) та окремо чисельності N2я-КМЦ (графік 2) у паренхімі міокарда комплексу (ЛШ + МШП) щурів Вістар у процесі пренатального – (1) та постнатального- (2) кардіоміогенезу. По вісі абсцис – доба розвитку, по вісі ординат – чисельність кардіоміоцитів.

У період *ембріонального* кардіоміогенезу (15 – 21) доба, значення Σ кмц зростають у 2 раза від $0,35 \times 10^7$ до $0,74 \times 10^7$. У цей час кардіоміогенезу ділянка графіка 1 увігнута вниз (↓). Це свідчить про монотонне збільшення швидкості добового зростання сумарної кількості м'язових клітин в паренхімі міокарда.

У процесі *постнатального* кардіоміогенезу, в інтервалі часу (новонароджені – 15-ти добові щури), значення показника Σ кмц також збільшується в 2 раза від

$0,77 \times 10^7$ до $1,52 \times 10^7$. Після народження щурів ділянка графіка **1** опукла вгору (↑). Це свідчить про те, що у період постнатального кардіоміогенезу, після проходження «*точки перегину*» на графіку **1** з координатами (н/р і $0,8 \times 10^7$), відбувається зменшення середньодобової швидкості зростання сумарної чисельності кардіоміоцитів у паренхімі міокарда (ЛШ + МШП).

При $t \geq 10$ діб спостерігається наближення значень $\Sigma\text{кмц}$ до асимптоти, ордината якої дорівнює $1,52 \times 10^7$. В інтервалі часу (15 – 45) діб, сумарна чисельність м'язових клітин в паренхімі міокарда *не змінюється* - $\Sigma\text{кмц} \approx \text{const} \approx (1,52 \pm 0,04) \times 10^7$. Подані дані підтверджують повідомлення про те, що в період постнатального кардіоміогенезу відбувається загасання процесів *проліферації* кардіоміоцитів у міокарді хребетних тварин та людини [2 - 5]. У цих публікаціях було встановлено, що у процесі вікового розвитку білих щурів ($t > 45$ діб), чисельність постмітотичних м'язових клітин у паренхімі міокарда лівого шлуночку не збільшується.

Опубліковані за останні роки експериментальні дослідження [1-4,6,11] свідчать, що при помірних тривалих фізичних навантаженнях, за умов експериментальної патології різного генезу, у міокарді лабораторних тварин можливий розвиток таких процесів, як: гіпертрофія ↔ атрофія кардіоміоцитів; збільшення плоідності ядер міоцитів; загибель деякої кількості м'язових клітин, але загальна кількість кардіоміоцитів *не збільшується*.

На **рис. 44** представлений графік зміни *середньодобової* швидкості збільшення сумарної чисельності кардіоміоцитів ($\Delta\Sigma\text{кмц/доба}$) у паренхімі міокарда комплексу (ЛШ + МШП). На цьому графіку визначаються *чотири* послідовні ділянки зміни значень цього показника.

Перша ділянка графіка обмежена часовими координатами (15 -16 діб до народження і новонароджені щурята). У період *ембріонального* кардіоміогенезу відбувається інтенсивне зростання значень показника $\Delta\Sigma\text{кмц/доба}$ від $0,033 \times 10^7$ кмц/доба ($1,38 \times 10^3$ кмц/год і 229 кмц/хв) до *максимального* $0,09 \times 10^7$ кмц/доба ($3,75 \times 10^4$ кмц/год та 625 кмц/хв). Ці дані свідчить про активізацію процесів *проліферації* ембріональних кардіоміоцитів.

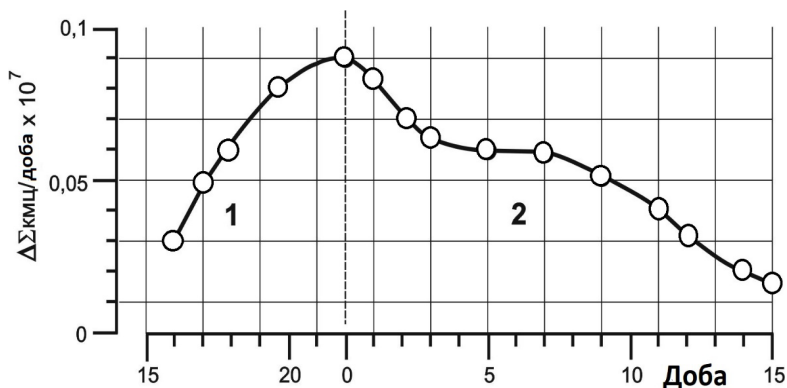


Рисунок 44. Кінетика середньодобової швидкості «зростання → зменшення» сумарної чисельності м'язових клітин ($\Delta\Sigma$ кмц/доба) у паренхімі міокарда (ЛШ + МШП) в процесі ембріонального (1) і постнатального (2) кардіоміогенезу.

Друга ділянка графіка обмежена часовими координатами (н/р і 3 доби після народження шурів). У цей період раннього *постнатального* кардіоміогенезу спостерігається *зниження* активності процесів зменшення значень показника $\Delta\Sigma$ кмц/доба від $0,09 \times 10^7$ кмц/доба до $0,065 \times 10^7$ кмц/добу ($2,71 \times 10^4$ кмц/год та 451 кмц/хв). Отже, на початку періоду постнатального кардіоміогенезу (н/р - 3 доба), відбувається *зменшення проліферативної* активності популяцій кардіоміоцитів.

Третя ділянка графіка обмежена часовими координатами (3 і 7) діб після народження шурів. Цей період *постнатального* кардіоміогенезу, характеризується *сталістю* цифрових значень $\Delta\Sigma$ кмц/доба $\approx \text{const} \approx 0,06 \pm 0,005 \times 10^7$ кмц/доба ($2,5 \times 10^4$ кмц/год і 417 кмц/хв). Стабільність значень показника $\Delta\Sigma$ кмц/доба в інтервалі часу (2 – 7) діб обумовлено складними морфо-функціональними взаємодіями між *трьома* популяціями м'язових клітин, в яких відбувається така послідовність процесів (1я т-КМЦ → 1я с-КМЦ → 2я-КМЦ).

Четверта ділянка графіка обмежена часовими координатами (7 та 15) діб після народження шурів. У цей час відбувається *суттєве зниження* активності процесів проліферації кардіоміоцитів і *зниження* значень показника $\Delta\Sigma$ кмц/доба від $0,06 \times 10^7$ кмц/доба до $0,015 \times 10^7$ кмц/доба ($6,25 \times 10^3$ кмц/год та 104 кмц/хв).

При $t \geq 15$ діб спостерігається *наближення* значень $\Delta\Sigma$ кмц/доба → 0.

Отже, однією з морфологічних ознак завершення постнатального дозрівання кардіоміоцитів є *згасання* проліферативних процесів ($\Delta\Sigma$ кмц/доба $\rightarrow 0$) в паренхімі міокарда комплексу (ЛШ + МШП).

На **рис. 45** представлений графік кінетики «збільшення \rightarrow зменшення» відносної кількості (%) кардіоміоцитів, що володіють *проліферативною* активністю в міокарді (ЛШ + МШП). За **100%** прийнята сумарна кількість кардіоміоцитів (**Нп кмц**) в паренхімі міокарда щурів різного хронологічного віку.

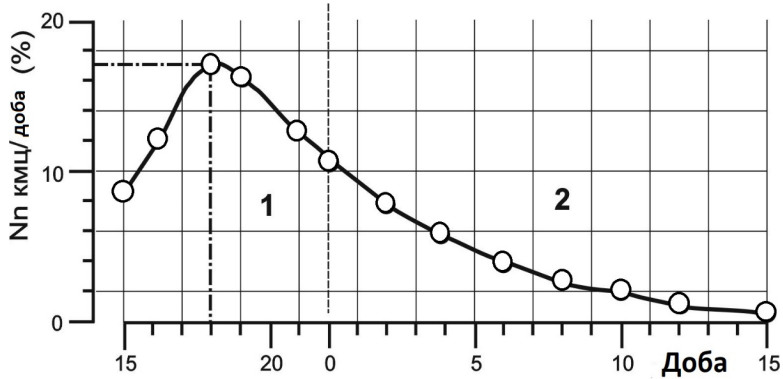


Рисунок 45. Зміна відносної середньодобової швидкості проліферації кардіоміоцитів (Нп кмц/доба, %) в паренхімі міокарда комплексу (ЛШ + МШП) щурів різного віку. Інші позначення ті самі, що на рисунку 44.

У період *ембріонального* кардіоміогенезу відбувається «збільшення \rightarrow зменшення» цифрових значень показника **Нп кмц/доба (%)**. Так, в інтервалі часу (15 – 18)діб розвитку *ембріонів*, значення Нп кмц/доба збільшуються від **8,6%** до *максимального* рівня, що дорівнює $\approx 17\%$. Представлені дані свідчать про те, що в процесі (15 – 18) діб розвитку *ембріонів*, в паренхімі міокарда (ЛШ + МШП) майже вдвічі збільшується кількість м'язових клітин, які володіють проліферативною активністю. На час завершення ембріогенезу, кількість *проліферуючих* кардіоміоцитів в паренхімі міокарда зменшується до $\approx 10\%$.

У процесі *постнатального* кардіоміогенезу спостерігається поступове зниження проліферативної активності м'язових клітин. Так, в інтервалі часу (н/р – 5діб) кількість *проліферуючих* кардіоміоцитів в паренхімі міокарда зменшується від **10%** до $\approx 4\%$. У паренхімі міокарда **15-ти** добових щурів значення **Нп кмц/доба** наближуються до $\approx 0,5\%$.

Отже, найбільша проліферативна активність кардіоміоцитів в міокарді комплексу (ЛШ+МШП) визначається в другій половині ембріонального періоду розвитку шурів.

Варто зазначити, що поодинокі **2я-КМЦ** нами були виявлені в паренхімі міокарді 18-19-ти добових ембріонів. Взагалі, 2я-КМЦ на ранніх стадіях кардіоміогенезу мають такі характерні морфологічні ознаки.

1. Наявність у саркоплазмі ембріональних кардіоміоцитів «ізогенних ядерних дуплетів» (за термінологією П.П. Румянцева [1]).

2. Сестринські ядра досить часто відокремлені один від одного вузькою щілиною, в якій виявляються елементи ергастоплазми.

3. Відсутність морфологічних ознак процесів «розбирання ↔ складання» міофібрил, розташованих у павколядерній зоні м'язових клітин.

4. Відсутність морфологічних ознак цитокінезу - борозни поділу в області розташування сестринських ядер.

На **рисунку 46** представлено графік середньодобової швидкості зростання чисельності популяції 2я-КМЦ (ΔN 2я-кмц/доба) в паренхімі міокарда комплексу (ЛШ + МШП).

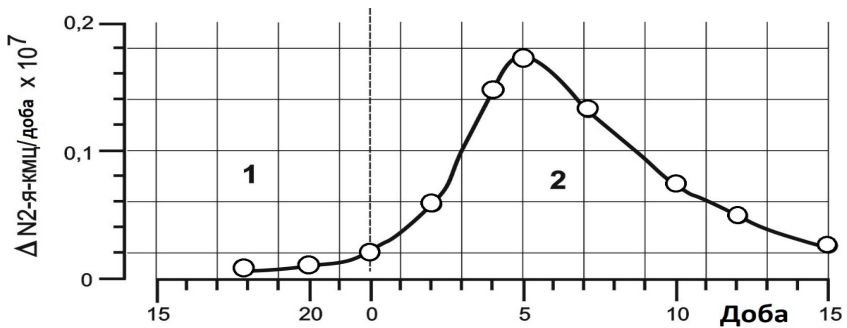


Рисунок 46. Графік середньодобової швидкості зміни чисельності популяції двоядерних кардіоміоцитів (ΔN 2я-кмц/доба) в паренхімі міокарда комплексу (ЛШ + МШП). Інші позначення самі, що у рисунку 45.

Графік розташований *асиметрично* щодо вертикальної штрихової лінії (час народження шурів) і зміщений вправо вздовж вісі абсцис – доба постнатального розвитку тварин. У процесі ембріогенезу (18 – 21) доба, значення показника ΔN 2я-кмц/доба повільно збільшуються в 13 раз від **0,0014 $\times 10^7$** кмц/доба до **0,018 $\times 10^7$** кмц/доба (від 58 кмц/год і 1 кмц/хв, до 750 кмц/год та 13 кмц/хв).

Протягом 5 діб після народження шурят, цифрові значення показника ΔN 2я-кмц/доба інтенсивно збільшуються в 9 раз від **0,02 $\times 10^7$** кмц/доба до **максимуму**, який дорівнює **0,175 $\times 10^7$** кмц/доба або (7300 кмц/год і 122 кмц/хв).

В інтервалі часу (5 – 15) діб цифрові значення показника ΔN 2я-кмц/доба інтенсивно зменшуються до *мінімуму* $0,002 \times 10^7$ кмц/доба або (83 кмц/год та 1,4 кмц/хв). *Екстраполяція* експериментальних даних дозволяє з великою ймовірністю припустити, що при $t > 15$ діб, ΔN 2я-кмц/доба залишається більше 0.

Отже, отримані дані морфометрії дозволяють стверджувати, що після настання періоду зрілості і до глибокої старості хребтних тварин і людини, в паренхімі міокарда комплексу (ЛШ+МШП) відбувається *повільні* процеси *відновлення* популяції 2я- КМЦ.

На **рис. 47** представлені графіки кінетики абсолютної кількості кардіоміоцитів у різних популяціях м'язових клітин в паренхімі міокарда комплексу (ЛШ+МШП) в інтервалі часу від 15 діб ембріонального до 45 діб постнатального розвитку щурів Вістар.

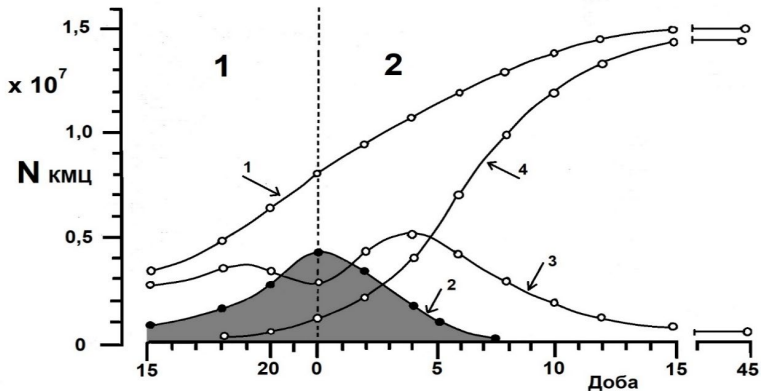


Рисунок 47. Графіки, які узагальнюють отримані результати проведених морфометричних досліджень паренхіми міокарда комплексу (ЛШ+МШП) щурів Вістар різного хронологічного віку. 1 – графік кінетики збільшення сумарної кількості кардіоміоцитів, 2 – графік кінетики «збільшення → зменшення» кількості 1я т-КМЦ, 3 - графік кінетики «збільшення ↔ зменшення» кількості 1я с-КМЦ, 4 - графік кінетики збільшення кількості 2я-КМЦ. Інші позначення самі, що у рисунку 44.

На **рисунку 47** представлений графік 1 кінетики збільшення сумарної кількості серцевих міоцитів різних популяцій кардіоміоцитів в паренхімі міокарда комплексу (ЛШ+МШП) у інтервалі часу 15 діб пренатального і 45 діб постнатального періоду онтогенезу щурів Вістар. За цей період онтогенезу значення сумарної кількості м'язових клітин (Σ кмц) збільшилися у 4,3 раза від $0,35 \times 10^7$ до $1,52 \times 10^7$.

У період *ембріонального* кардіоміогенезу (15 – 21) доба, значення $\Sigma\text{кмц}$ зростають у 2 рази від $0,35 \times 10^7$ до $0,74 \times 10^7$. У цей час кардіоміогенезу ділянка графіка **1** увігнута вниз (\downarrow).

Після *народження* шурів ділянка графіка **1** опукла вгору (\uparrow). Це свідчить про те, що після проходження «*точки перегину*» на графіку **1** з координатами (n/p і $0,77 \times 10^7$), відбувається зменшення середньодобової швидкості зростання сумарної чисельності кардіоміоцитів у паренхімі міокарда (ЛШ + МШП). В інтервалі *постнатального* кардіоміогенезу (n/p – 45 діб), значення показника $\Sigma\text{кмц}$ збільшується в 2 рази від $0,77 \times 10^7$ до $1,52 \times 10^7$. Графік **1** має форму витягнутої літери "S".

На **рис. 47** представлений графік **4** кінетики збільшення кількості двоядерних кардіоміоцитів в популяції 2я-КМЦ паренхіми міокарда комплексу (ЛШ + МШП). Перші двоядерні кардіоміоцити нами виявлені в препаратах міокарда 18 добових ембріонів шурів. У інтервалі часу 18 діб пренатального і 45 діб постнатального періоду онтогенезу шурів Вістар, чисельність **Н 2я-КМЦ** у паренхімі (ЛШ+МШП) збільшується в **1050 разів!** від $0,00144 \times 10^7$ до $1,52 \times 10^7$.

У період *ембріонального* та раннього *постнатального* кардіоміогенезу (**18** діб до та **5** діб) після народження шурів, ділянка графіка **4** увігнута вниз (\downarrow). Це свідчить про інтенсивне *збільшення* швидкості середньодобового зростання чисельності 2я- КМЦ. При $t(5 - 15)$ діб, ділянка графіка **4** опукла вгору (\uparrow). Це свідчить про наявність «*точки перегину*» графіку **4** з координатами (**5 діб, $0,6 \times 10^7$**). Після 5 діб постнатального кардіоміогенезу відбувається зменшення середньодобової швидкості зростання кількості 2я- КМЦ у паренхімі міокарда. При $t \rightarrow 15$ діб, цифрові значення показника **Н 2я-КМЦ** наближаються до $1,52 \times 10^7$. Отже, в інтервалі часу (15 – 45) діб спостерігається стабілізація цифрових значень показника **Н 2я-КМЦ** $\approx \text{const} \approx 1,52 \times 10^7$ КМЦ.

За даними фахової літератури [1, 5, 6, 11] після завершення постнатального *дозрівання* КМЦ, чисельність 2я-КМЦ в паренхімі міокарда лівого шлуночку шурів не збільшується і становить **94 - 96%** від сумарної чисельності серцевих міоцитів у паренхімі міокарда.

Ми припускаємо, що у *ембріональний* період кардіоміогенезу, джерелом утворення 2я-КМЦ у паренхімі міокарда комплексу (ЛШ+МШП), є *субпопуляція тетраплоїдних 1я с-КМЦ ($4c \times 1$)*, які перебувають у періоді **G2 клітинного циклу з відстроченим каріокінезом**. Такі 1я с-КМЦ мають збільшені розміри, містять велике ядро ($Vя \approx 180 - 200 \text{ мкм}^3$) і ймовірно, разом з іншими 1я с-КМЦ (**2с x 1**) беруть участь у скорочувальній функції міокарда ембріонального серця. Після каріокінезу ембріональні 1я с-КМЦ перетворюються у 2я-КМЦ.

До закінчення *постнатального* періоду кардіоміогенезу (45 діб) завершується і поліплоїдизація м'язових клітин в паренхімі міокарда. Утворені 2я-КМЦ у кількості **94 - 96%** від сумарної чисельності серцевих міоцитів, перебувають у стані *термінальної диференціації* та виведені з клітинного циклу. Інші **4-6%** - це, ймовірно, 1я с-КМЦ (**4с x 1**), що за певних умов, здатні трансформуватися в 2я-КМЦ і замінити міоцити що гинуть апоптозом у процесі постнатального життя щурів. Виходячи з даних сучасних публікацій [14], попередниками 1я с-КМЦ (**4с x 1**) є *стовбурові* міоцити, що розташовані в ендотелії коронарних артерій. При певних умовах, стовбурові міоцити пройшовши ряд трансформацій, мігрують у паренхіму міокарда, піддаються диференціації, спеціалізації і дають початок типовим скоротливим кардіоміоцитам. В умовах норми процес вікової регенерації паренхіми міокарда у людини відбувається з дуже низькою швидкістю (**1 – 4%**) на рік.

На **рис. 47** представлений графік **2** кінетики «збільшення → зменшення» кількості 1я т-КМЦ популяції «резервних» м'язових клітин. В інтервалі часу (15 діб ембріонального онтогенезу – новонароджені щури) в паренхімі міокарда активно накопичуються помірно дегідратовані 1я т-КМЦ у кількості від **0,10 x 10⁷** до **0,40 x 10⁷** м'язових клітин. Ці дегідратовані кардіоміоцити не приймають участі у скорочувальній функції ембріонального міокарда щурів. Активізація скорочувальної функції 1я т-КМЦ відбувається після народження тварин. Незважаючи на стан «фізіологічного спокою» в саркоплазмі 1я т-КМЦ відбуваються процеси біосинтезу органел і в першу чергу, міофібрил і мітохондрій. В інтервалі часу (н/р – 5, 6 діб), в 1я т-КМЦ відбувається гідратація саркоплазми, ядра, мітохондрій, релаксація скорочених саркомерів міофібрил. Під дією води, що збільшується в м'язових клітинах, відбувається активізація функцій водорозчинних ферментів у саркоплазмі та ультраструктурах міоцитів.

Релаксований міофібрилярний апарат 1я т-КМЦ починає реагувати на дію нервових імпульсів і виконувати скоротливу функцію. В паренхімі міокарда зменшується кількість «резервних» міоцитів, що спочатку перебували в стані фізіологічного спокою від **0,40 x 10⁷** (н/р) до **0** через (5 – 7) діб після народження щурів. У процесі гідратації міоцитів відбувається структурно-функціональний перехід (1я т-КМЦ → 1я с-КМЦ).

Найбільш складну форму має графік **3** онтогенетичних змін кількості міоцитів в популяції 1я с-КМЦ. В інтервалі часу (15 діб до та 15 діб після) народження щурів, визначаються дві «хвилі» збільшення → зменшення кількості м'язових клітин у складі популяції 1я с-КМЦ в паренхімі міокарда.

Перша «хвиля» змін кількості м'язових клітин у складі популяції 1я с-КМЦ визначається в паренхімі міокарда протягом інтервалу часу (15 діб ембріогенезу

– новонароджені щурів) . За нашими даними, *максимальна* кількість 1я с-КМЦ в паренхімі ембріонального міокарда виявляється до 18 - 19 діб та складає **0,35 x 10⁷** міоцитів. Потім кількість 1я с-КМЦ зменшується до **0,25 x 10⁷** в міокарді новонароджених щурів. Характерною особливістю ембріонального міокарда до 18-ти доби онтогенезу є *максимальне* значення середньодобової швидкості *проліферації* 1я с-КМЦ (див. **рис. 46**).

Друга «хвиля» змін кількості м'язових клітин у складі популяції 1я с-КМЦ визначається в паренхімі міокарда протягом перших 5-7 діб після народження щурів. Збільшення кількості м'язових клітин в популяції 1я с-КМЦ обумовлено двома процесами, що одночасно розвиваються: *проліферацією* міоцитів і *переходу* (1я с-КМЦ → 2я-КМЦ). У процесі розвитку *другої хвилі*, *максимальна* кількість 1я с-КМЦ в паренхімі міокарда виявляється до 4 – 5 доби та складає **0,50 x 10⁷** міоцитів. В порівнянні з кількістю 1я с-КМЦ в міокарді новонароджених щурів (**0,25 x 10⁷**), кількість 1я с-КМЦ до 4 – 5 доби збільшується у **2** рази.

При $t > 5$ діб після народження щурів, кількість 1я с-КМЦ в паренхімі міокарда комплексу (ЛШ+МШП) зменшується до *мінімального* значення, яке дорівнює (**0,020 - 0,030**) x 10⁷ міоцитів у віці 45 діб. Виходячи з того, що загальна кількість кардіоміоцитів у паренхімі міокарда комплексу (ЛШ+МШП) щурів у віком 45 діб дорівнює **1,52 x 10⁷ (100%)**, то *мінімальна* чисельність 1я с-КМЦ, *теоретично*, може складати (**1,3 - 2%**).

Очевидно, що комплекс графіків на **рис. 47** дозволяє визначати кількісне та відсоткове співвідношення міоцитів в популяціях кардіоміоцитів, що утворюють паренхіму міокарда комплексу (ЛШ+МШП) у різні терміни ембріонального і раннього постнатального біоморфозу серця щурів Вістар. Крім цього, знаючи спрямованість вікових змін структурних компонентів паренхіми міокарда, експериментатор має можливість більш об'єктивно оцінювати отримані результати в умовах проведених досліджень.

Висновки

1. У процесі ембріонального та раннього постнатального кардіоміогенезу, відбувається безперервне зростання сумарної чисельності кардіоміоцитів в паренхімі міокарда комплексу (ЛШ + МШП), з *максимальною* середньодобовою швидкістю, яка визначається в міокарді новонароджених щурів.
2. В інтервалі часу (15 – 45) діб після народження щурів, сумарна чисельність кардіоміоцитів в паренхімі міокарда комплексу (ЛШ + МШП) не збільшується.
3. Відносний вміст *проліферуючих* 1я с-КМЦ у паренхімі міокарда комплексу (ЛШ + МШП) *максимальний* в міокарді 18-ти добових ембріонів щурів.

4. *Проліферація* 1я с-КМЦ у складі паренхімі міокарда завершується в результаті блокування цитокінезу в інтервалі часу (10-15) діб після народження щурів.
5. Найбільш активно процес поліплоїдії кардіоміоцитів і утворення 2я-КМЦ в паренхімі міокарда комплексу (ЛШ + МШП) розвивається на початку постнатального кардіоміогенезу з максимальною середньодобовою швидкістю на 5-ту добу після народження щурів.
6. Утворення та *збільшення* чисельності міоцитів популяції 1я т-КМЦ, що знаходяться у стані «функціонального» спокою у паренхімі ембріонального міокарда, відбувається в інтервалі часу (15 діб - новонароджені щури).
7. В інтервалі часу (новонароджені щури – 5-7 діб після народження тварин), кількість міоцитів популяції 1я т-КМЦ зменшується до «нуля» в результаті процесу гідратації м'язових клітин і переходу (1я т-КМЦ → 1я с-КМЦ).
8. В інтервалі часу (15 діб до та 15 діб після) народження щурів, визначаються дві «хвилі» збільшення → зменшення кількості м'язових клітин у складі популяції 1я с-КМЦ паренхіми міокарда.
9. Перші двоядерні кардіоміоцити з'являються в міокарді 18 добових ембріонів щурів. У інтервалі часу 18 діб пренатального і 45 діб постнатального періоду онтогенезу щурів Вістар, чисельність 2я-КМЦ у паренхімі (ЛШ+МШП) збільшується в 1050 разів.
10. В інтервалі часу (15 – 45) діб після народження щурів, чисельність 2я-КМЦ в паренхімі міокарда комплексу (ЛШ+МШП) не збільшується.
11. Висловлено припущення, що 1я с-КМЦ (**4с x 1**) за певних умов, здатні трансформуватися в 2я-КМЦ і заміщати в паренхімі міокарда м'язові клітини, що гинуть апоптозом у процесі постнатального життя щурів.

Список літератури

1. Румянцев ПП. Кардиомиоциты в процессах репродукции, дифференцировки и регенерации. Ленинград: Наука; 1982. 288 с.
2. Твердохлеб ИВ. Гетерогенность миокарда и ее развитие в нормальном кардиомиогенезе. Днепропетровск: ПОРОГИ; 1996. 224 с.
3. Шпонька ИС. Гистогенетические процессы в развитии миокарде млекопитающих. Днепропетровск: ПОРОГИ; 1996. 228 с.
4. Козлов СВ, Савенкова ОО. Гетероморфность мышцы сердца на этапах раннего кардиогенеза человека. Морфология. 2007;1(3):32-4.
5. Большакова ГБ. Пролиферация кардиомиоцитов у плодов кролика в норме и после повреждения сердца. Бюлл. exper. биол. 2008;4:471-4.
6. Балужева ОБ. Морфофункциональная характеристика кардиомиоцитов в норме и после воздействия этилового эфира диметилтрихлоргексеновой кислоты в различные периоды онтогенеза крыс [автореферат]. С.Петербург 1996. 22 с.
7. Подымов ВФ, Кортукоев ЕВ. Современные методы анализа электронно-микроскопических автордиограмм в исследованиях на субклеточном уровне. Цитология. 1988;23(12):1339-51.
8. Scheider R, Pfitzer P. Die Zahl der Kerne in isolierten Zellen des menschlichen Myokards. Virchows Arch. 1973;12:238-58.
9. Загоруйко ГЕ, Шмулич ОВ, Загоруйко ЮВ. Закономерности кинетики роста массы сердца, комплекса (ЛЖ+МЖП) и паренхимы миокарда в пренатальном и постнатальном онтогенезе крыс. Вісник пробл. біол. і мед. 2018;2(144):87-90.
10. Загоруйко ГЕ, Загоруйко ЮВ. Возрастные изменения размеров и числа кардиомиоцитов, их ядер в процессе пренатального и раннего постнатального развития сердца крыс. Вісник пробл. біол. і мед. 2017;3(141):304-11.
11. Загоруйко ГЕ, Загоруйко ЮВ, Филатова ВЛ. Морфометрическая характеристика популяции кардиомиоцитов, образующих паренхиму миокарда в процессе постнатального миогенеза. Вісн. пробл. біол. і мед. 2018;2(147):282-6.
12. Панков ЕЯ. Опорно-двигательный аппарат. В кн: Микроморфология человека. Часть 2. Харьков: ХГМУ; 1994. с. 147-58.
13. Алов ИА, Красильникова НВ. Суточный ритм митозов разных органов белых мышей и крыс. Докл. АН СССР. 1962;142(4):933-8.
14. Шахов ВП, Попов СВ. Стволовые клетки и кардиомиогенез в норме и патологии. Томск: СТТ; 2004. 170 с.

РОЗДІЛ 10.

КІНЕТИКА ЗРОСТАННЯ ЛІНІЙНИХ РОЗМІРІВ, ПЛОЩІ ЗРІЗІВ, ПИТОМОЇ І ЗАГАЛЬНОЇ ПЛОЩІ ПОВЕРХНІ КАРДІОМІОЦИТІВ У РАНЬОМУ ПОСТНАТАЛЬНОМУ ОНТОГЕНЕЗІ ЩУРІВ ВІСТАР

Вступ. *Серце* починає функціонувати вже на початковому етапі ембріонального розвитку хребетних тварин та людини [1]. Міокард утворений значною кількістю кардіоміоцитів які з'єднані в ділянках вставних дисків та формують спірально орієнтовані міокардіальні волокна [2, 3]. Просторову структурну і функціональну цілісність міокарда забезпечують поздовжні і бічні з'єднання скоротливих м'язових клітин. Латеральні з'єднання кардіоміоцитів сприяють поперечному розповсюдженню нервових імпульсів до товщі міокарду. Ритмічне скручування і розкручування м'язових волокон під час скорочення і розслаблення міокарду призводить до ротаційного руху лівого шлуночка серця ссавців і людини [4, 5]. При цьому відбувається наповнення та подальший викид із порожнини лівого шлуночку крові у велике коло кровообігу. На протязі ембріонального і постнатального кардіоміогенезу, у серці ссавців відбуваються процеси інтенсивного зростання маси і об'єму паренхіми міокарда, проліферація і диференціація кардіоміоцитів, утворення та накопичення двохядерних кардіоміоцитів (2Я КМЦ) [6 – 9]. Вище перераховані біологічні процеси супроводжуються активним транспортом метаболітів та іонів по обидва боки сарколеми кардіоміоцитів. Відомо, що активний транспорт хімічних речовин та іонів через плазмолему, відбувається пропорційно до площі бічної поверхні рослинних і тваринних клітин. Сарколема кардіоміоцитів виконує не лише бар'єрну функцію. Вона регулює транспорт різних іонів і органічних молекул між саркоплазмою і зовнішнім середовищем. Сарколема м'язових клітин містить трансмембранні *іонні канали*, які беруть активну участь у генерації електричних потенціалів. Найважливішими є Na^{+1} і Ca^{2+} саркоплазматичні канали. Na^{+1} – канали забезпечують періодичну збудливість кардіоміоцитів і ритм роботи серця. Ca^{2+} трансмембранні канали сприяють надходженню іонів Ca^{2+} із міжклітинного середовища у саркоплазму м'язових клітин і активують скоротливу функцію кардіоміоцитів [10, 11]. Не викликає сумніву той факт, що поперечні та поздовжні розміри, об'єм, форма кардіоміоцитів і площа бічної поверхні сарколеми м'язових клітин, взаємопов'язані між собою *структурно і функціонально*. Тому актуальним завданням для визначення закономірностей постнатального розвитку міокарда ссавців і людини, мають дослідження *кінетики* зростання лінійних розмірів, об'єму і *площі* поверхні скоротливих кардіоміоцитів.

Мета роботи. Визначити закономірності *кінетики* збільшення поперечних та поздовжніх розмірів, питомої і бічної площі поверхні 2я-КМЦ в паренхімі міокарда комплексу (ЛШ + МШП) білих щурів Вістар в процесі раннього постнатального онтогенезу тварин.

Об'єкт і методи дослідження. У роботі використані щури самці Вістар у віці від *народження* (н/р) до 45 діб. Тварини з розплідника НДІ біології при біологічному факультеті ХДУ імені В.М. Каразіна (м. Харків), утримувалися у стандартних умовах.

Зразки міокарда фіксували, зневоднювали, просочували і укладали у суміш епоксидних смол епону і аралдиту за стандартними методиками [12]. Напівтонкі зрізи міокарду одержували на ультратомі УМТП-6 і фарбували 1% розчином азуру 11. Морфометрію поперечних і поздовжніх перетинів 2я-КМЦ в напівтонких зрізах міокарда проводили при збільшенні 1000^x світлового мікроскопу МБІ-15. Визначення лінійних розмірів поперечних і поздовжніх перетинів 2я-КМЦ здійснювали за допомогою спірального окулярного мікрометра ОМС- 6. Проводили вимірювання меншого *діаметра* поперечних зрізів 2я-КМЦ (*D*, *мкм*) і *довжину* повздовжніх розмірів 2я-КМЦ (*L*, *мкм*) – відстань між протилежно розташованими вставними дисками кардіоміоцитів. Вимірювали тільки такі поперечні і поздовжні зрізи кардіоміоцитів, в перетинах яких було ядро м'язової клітини. При визначенні *вторинних* морфометричних характеристик м'язових клітин паренхіми міокарда таких як: площа поперечних і повздовжніх зрізів кардіоміоцитів, питома, бічна і загальна площа поверхні м'язових клітин, *геометричну форму кардіоміоцитів* у складі м'язових волокон міокарда апроксимували за допомогою кругового *циліндра*.

Поверхневі характеристики кардіоміоцитів у формі циліндру легко обчислюються за наявності цифрових значень поперечних і поздовжніх зрізів м'язових клітин.

За допомогою формул визначали такі показники 2я-КМЦ:

площу *поздовжнього* перетину м'язових клітин

$$S_{\square\text{кмц}} = (D \times L), \text{ мкм}^2;$$

площу *поперечного* перетину кардіоміоцитів

$$S_{\bigcirc\text{кмц}} = (0,785 \times D^2), \text{ мкм}^2;$$

площу *бічної поверхні* кардіоміоцитів визначали за формулою

$$S_{\text{бкмц}} = \pi \times D \times L, \text{ мкм}^2$$

Загальну площу поверхні 2я-КМЦ у формі *циліндру* обчислювали за формулою

$$S_{\text{кмц}} = (S_{\text{бкмц}} + 2S_{\bigcirc\text{кмц}}), \text{ мкм}^2$$

Об'єм (*Vкмц*) і питому площу поверхні 2я-КМЦ (*Svкмц*)

визначали за формулами:

$$V_{\text{кмц}} = (S_{\bigcirc\text{кмц}} \times L) \text{ мкм}^3 \text{ і } Sv_{\text{кмц}} = (S_{\text{кмц}}/V_{\text{кмц}}), \text{ мкм}^{-1}.$$

Реальне (**p**) значення загальної площі поверхні 2я-КМЦ визначали за допомогою формули
$$S_{\text{кмц}}(p) = S_{\text{вкмц}}(p) \times V_{\text{кмц}}, \text{ мкм}^2.$$

Цифрові значення морфометричного показника $S_{\text{вкмц}}(p)$ визначали при проведенні морфометричного аналізу напівтонких зрізів міокарду методом «випадкових ліній Мерца [13] в комбінації з точковим методом» [13]. Для цього використовували окулярну вимірювальну вставку до бінокюляру АУ-26. Отримані у процесі досліджень значення морфометричних показників **D**, **L**, $S_{\text{вкмц}}$ і $S_{\text{окмц}}$ були використані для обчислення середньодобових швидкостей зростання лінійних розмірів перетину 2я-КМЦ (ΔD мкм/доба, ΔL мкм/доба) і середньодобових швидкостей збільшення площі перетинів 2я-КМЦ ($\Delta S_{\text{окмц}}$ і $\Delta S_{\text{вкмц}}$, мкм²/доба).

Цифрові значення вище перелічених морфометричних показників опрацьовували графічно-аналітичним методом та за допомогою пакету програм для персонального комп'ютера IBM –SigmaPlot for Windows 9.0.

Результати досліджень та їх обговорення.

У роботі наведені середні цифрові значення для вище перерахованих морфометричних показників зростання розмірів 1я-КМЦ. На **рис. 48** наведено графік **1** кінетики зростання діаметру поперечного перетину 2я-КМЦ в паренхімі міокарда комплексу (ЛШ + МШП). На протязі 45 діб після народження щурів, значення показника **Dкмц** монотонно зростають в **1,68** раза від $9,1 \pm 0,5$ мкм н/р) до $15,3 \pm 0,5$ мкм.

Графік **1** має вигляд **S** – подібної кривої, яка витягнута вздовж вісі часу. В інтервалі (н/р - 5 доба) та в інтервалі (40 - 45) діб, відбувається сповільнене зростання цифрових значень **Dкмц** відповідно: від **9,1** мкм до **9,3** мкм та від **14,9** мкм до **15,3** мкм. Протягом 35 діб, в інтервалі часу (5 – 40) діб, визначалося активне зростання діаметру 2я-КМЦ від **9,3** мкм до **14,9** мкм. На графіку **1** розташована **точка перегину «А»** з координатами відповідно (13,3мкм, 30 діб).

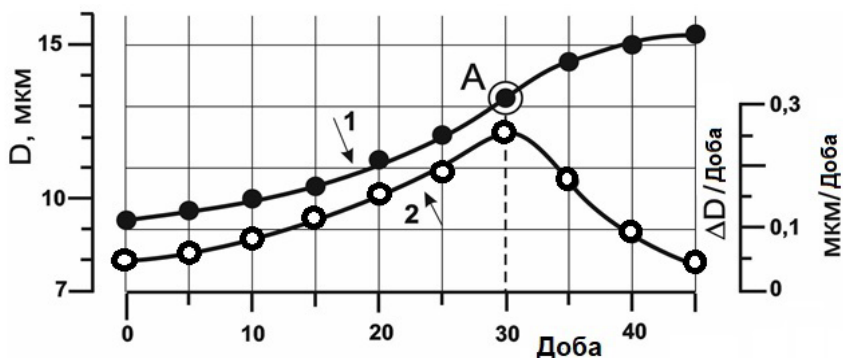


Рисунок 48. Кінетика зростання цифрових значень Дкмц (графік 1) і «зростання → зменшення» середньодобових значень ($\Delta D_{\text{кмц/доба}}$) - графік 2. По вісі абсцис – доба розвитку щурів.

Присутність точки перегибу на графіку 1 свідчать про те, що при $t \leq 30$ діб розвитку щурів, відбувається прискорене зростання діаметру 2я-КМЦ, а при $t \geq 30$ діб – відбувається сповільнене збільшення значень $\Delta D_{\text{кмц/доба}}$.

На рис. 48 наведений графік 2 кінетики «зростання → зменшення» середньодобової швидкості значень показника $\Delta D_{\text{кмц}}$. Графік 2 розташований асиметрично відносно вертикальної штрихової лінії, яка проходить через точку А перегибу графіка 1 і зміщений *вправо* вздовж вісі часу. Цей графік складається з двох періодів, тривалість яких становить «2:1».

Перший період розвивається в інтервалі (н/р – 30 діб). Протягом цього часового періоду відбувається зростання в 6,25 раза значень показника $\Delta D_{\text{кмц/доба}}$ від 0,04 мкм/доба в інтервалі (н/р – 5 діб) до **максимального 0,25** мкм/доба (в інтервалі 25 -30) діб.

Другий період обмежений віковими координатами (30 – 45) діб. На протязі цього часу відбувається швидке зменшення в 6,25 раза значень $\Delta D_{\text{кмц/доба}}$ від 0,25 мкм/доба до 0,04 мкм/доба до 45 доби.

Отже, в процесі постнатального *дозрівання* двоядерних кардіоміоцитів при $t \leq 30$ діб, відбувається збільшення середньодобової швидкості зростання діаметру 2я-КМЦ, а при $t \geq 30$ діб – поступове зменшення.

На рис. 49 наведено графік 1 кінетики зростання цифрових значень площі поперечного перетину 2я-КМЦ - $S_{\text{Окмц}}$.

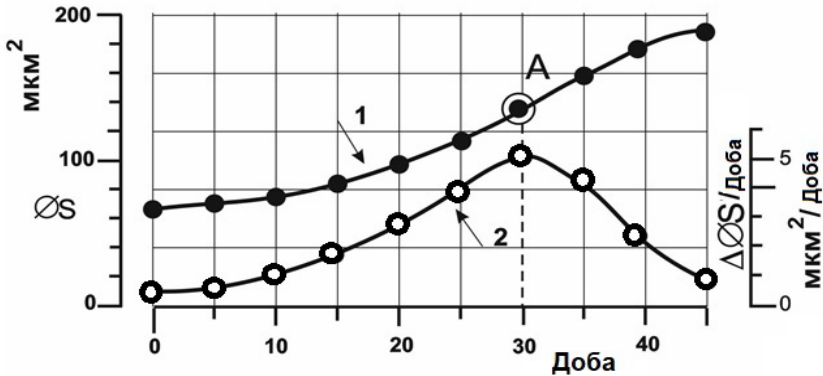


Рисунок 49. Кінетика збільшення значень $SØ_{кмц}$ (графік 1) і «зростання → зменшення» середньодобових значень $\Delta SØ_{кмц}/доба$ (графік 2). По вісі абсцис – доба розвитку щурів.

Форма цього графіку мало відрізняється від форми графіка 1 на рис. 48. Це обумовлено тим, що морфометричні показники $SØ_{кмц}$ і $D_{кмц}$ пов'язані між собою залежністю $SØ_{кмц} = 0,785 \times D^2_{кмц}$. На протязі 45 діб після народження щурів, значення $SØ_{кмц}$ зростають в 2,83 раза від (65 ± 5) $км^2$ (н/р) до $1(84 \pm 10)$ $км^2$. На графіку 1 розташована точка «А» з координатами $(137 \text{ км}^2, 30 \text{ діб})$. Це точка *перетину* графіку. Наявність точки перегину свідчить, що при $t \leq 30$ діб, відбувається *прискорене* зростання значень $SØ_{кмц}$, а при $t \geq 30$ діб – *сповільнення*.

Графік 2 на рис. 49 описує кінетику «зростання → зменшення» середньодобової швидкості значень показника $\Delta SØ_{кмц}/доба$. Графік 2 розташований *асиметрично* відносно вертикальної штрихової лінії, яка проходить через точку *перегину* «А» і зміщений вправо вздовж вісі часу. Графік 2 складається з двох послідовних періодів, тривалість яких становить «2:1».

Перший період розвивається в інтервалі (н/р – 30 діб). На протязі цього часу відбувається зростання в 9,4 раза значень $\Delta SØ_{кмц}$ від 0,55 $км^2/доба$ (н/р) до *максимуму*, 5,20 $км^2/доба$.

Другий період обмежений координатами (30 – 45) діб. Протягом цього часу відбувається швидке зменшення в 5,2 раза цифрових значень $\Delta SØ_{кмц}/доба$ від 5,20 $км^2/доба$ до 1,05 $км^2/доба$.

На рис. 50 наведено графік 1, який описує кінетику збільшення поздовжнього розміру ($L_{кмц}$) 2я-КМЦ в паренхімі міокарда щурів Вістар.

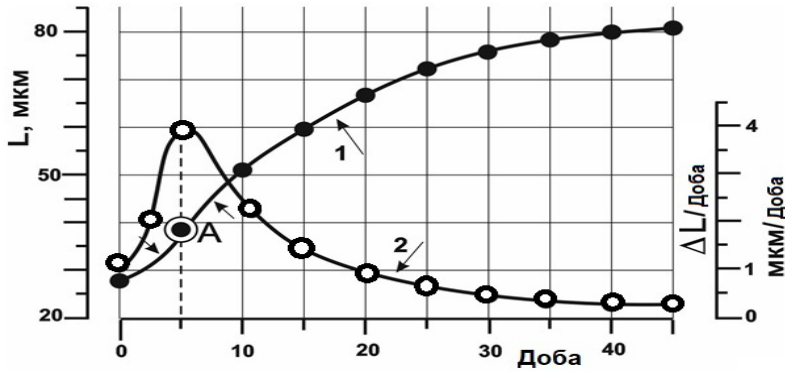


Рисунок 50. Кінетика зростання цифрових значень $L_{кмц}$ (графік 1) і «зростання → зменшення» середньодобових значень $\Delta L_{кмц}/доба$ (графік 2). По вісі абсцис – доба розвитку шурів.

Протягом 45 діб значення показника $L_{кмц}$ зростають в 3,24 раза від 25 мкм (н/р) до (81 ± 5) мкм. Форма графіка 1 свідчить про те, що на протязі перших 10 діб після народження шурят, поздовжній розмір 2я-КМЦ швидко збільшується в 2 раза від 25 мкм до 50 мкм. На графіку 1 розташована точка **перегину** «А» з координатами відповідно (39 мкм, 5 діб).

Лворуч від точки «А» ділянка графіку 1 випукла донизу (\downarrow), а *праворуч* точки «А» – випукла догори (\uparrow). Отримі дані свідчить, що при $t \leq 5$ діб, спостерігається *прискорене* зростання довжини 2я-КМЦ, а при $t \geq 5$ діб – сповільнення.

За перші 5 діб постнатального онтогенезу тварин, приріст довжини 2я-КМЦ дорівнював 14 мкм від 25 мкм до 39 мкм.

За останні 5 діб постнатального дозрівання 2я-КМЦ в інтервалі часу (40 – 45) діб, приріст довжини 2я-КМЦ дорівнював всього 1,0 мкм.

Форма графіку $L_{кмц}$ суттєво відрізняється від форми графіка $D_{кмц}$. Це обумовлено різною віковою закономірністю швидкості «зростання → зменшення» цифрових значень показників $L_{кмц}$ і $D_{кмц}$. Протягом 45 діб після народження шурів, співвідношення показників $L_{кмц}/D_{кмц}$ 2я-КМЦ збільшується від 2,75 (н/р) до 5,3.

На **рис. 50** представлений графік 2 середньодобової швидкості «зростання → зменшення» цифрових значень показника $\Delta L_{кмц}/доба$. Графік розташований *асиметрично* відносно вертикальної штрихової лінії, яка проходить через точку **перегину** «А» і доволі «різко» зміщений *ліворуч* вздовж вісі часу. Графік 2 складається з двох послідовних періодів, співвідношення тривалості яких «1:8».

Перший період обмежений інтервалом (н/р – 5 дів). У цей час відбувається швидке зростання у 4 рази значень $\Delta L_{\text{кмц/доба}}$ від 1,0 мкм/доба (н/р) до максимального – 4,0 мкм/доба.

Другий період обмежений координатами (5 – 45) дів. В інтервалі часу (5 – 25) дів відбувається швидке зменшення в 6,7 рази значень $\Delta L_{\text{кмц/доба}}$ від 4,0 мкм/доба до 0,6 мкм/доба. У подальшому, при $t \geq 25$ дів, цифрові значення показника $\Delta L_{\text{кмц/доба}}$ зменшуються ще у 3 рази від 0,6 мкм/доба до 0,2 мкм/доба до 45 доби після народження шурів.

Отже, при $t \leq 5$ дів після народження шурів, в паренхімі міокарда відбувається суттєве збільшення середньодобової швидкості зростання довжини 2я-КМЦ до максимуму, а при $t \geq 5$ дів – зменшення до мінімуму. На рис. 51 представлений графік 1 кінетики зростання площі поздовжнього перерізу 2я-КМЦ.

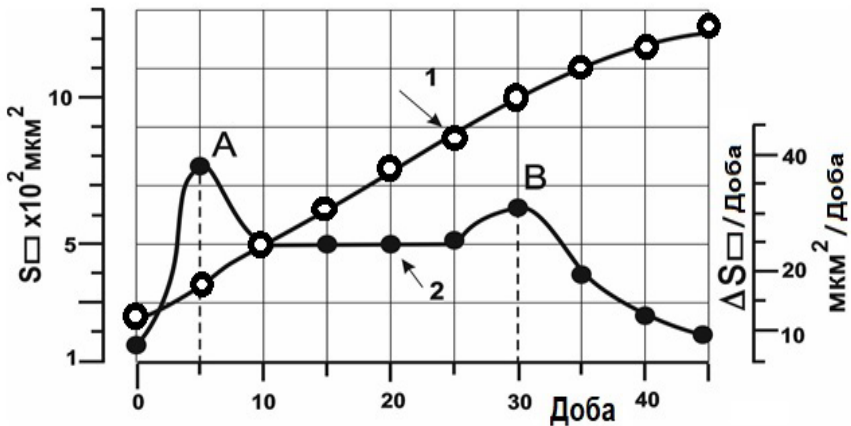


Рисунок 51. Кінетика збільшення значень показника $S_{\square\text{кмц}}$ (графік 1) і коливання середньодобових значень $\Delta S_{\square\text{кмц/доба}}$ (графік 2). По вісі абсцис – доба розвитку шурів.

Протягом 45 дів значення показника $S_{\square\text{кмц}}$ у 2я-КМЦ монотонно зростають у 5,5 рази від 227 мкм² (н / р) до (1240 ± 20) мкм².

В інтервалі часу (н/р – 10) дів значення показника $S_{\square\text{кмц}}$ у 2я-КМЦ активно зростають у 2,2 рази від 227 мкм² (н / р) до (500 ± 20) мкм².

В інтервалі часу (10 – 25) дів форма участку графіка 1 являє собою пряму лінію. Це свідчить про *прямо пропорційне* збільшення значень $S_{\square\text{кмц}}$.

Потім, при $t \geq 30$ дів, спостерігається сповільнене зростання значень $S_{\square\text{кмц}}$.

Мінімальне збільшення значень показника $S_{\square\text{кмц}}$ всього у **1,04** раза від (1190 ± 30) мкм^2 до (1240 ± 30) мкм^2 відбувається в інтервалі часу (40 – 45) діб.

На **рис. 51** наведено графік **2**, який характеризує середньодобову швидкість змін цифрових значень $\Delta S_{\square\text{кмц}/\text{доба}}$. Цей графік складної форми, має 5 послідовних періодів і два *максимума* з координатами відповідно **A** (5 діб, 38,4 $\text{мкм}^2/\text{доба}$) і **B** (30 діб, 32 $\text{мкм}^2/\text{доба}$). Складна форма графіку **2** обумовлена тим, що показник $S_{\square\text{кмц}/\text{доба}}$ є функцією двох змінних величин **Dкмц** і **Lкмц**, кінетика зростання яких істотно відрізняється одна від одної (дивись **рис. 48** графік **1** і **рис. 50** графік **1**). Наближена формула для визначення значень $\Delta S_{\square\text{кмц}/\text{доба}}$ для різного часу періоду *раннього* постнатального онтогенезу щурів, має такий вигляд:

$$\Delta S_{\square\text{кмц}/\text{доба}} \approx (\text{Lкмц} \times \Delta \text{Dкмц}/\text{доба}) + (\text{Dкмц} \times \Delta \text{Lкмц}/\text{доба})$$

Представлена формула дозволяє оцінити внесок кожного додатка в кінцевий результат – величину показника $\Delta S_{\square\text{кмц}/\text{доба}}$.

У *першому періоді* в інтервалі часу (н/р – 5 діб) значення показника $\Delta S_{\square\text{кмц}/\text{доба}}$ зростають в **6 разів!** від **6,4** $\text{мкм}^2/\text{доба}$ до **38,4** $\text{мкм}^2/\text{доба}$.

У *другому періоді* в інтервалі часу (5 – 10) діб значення $\Delta S_{\square\text{кмц}/\text{доба}}$ зменшуються у **1,54** раза від 38,4 $\text{мкм}^2/\text{доба}$ до 25 $\text{мкм}^2/\text{доба}$.

У *третьому періоді* в інтервалі часу (10 – 25) діб ділянка графіка має прямолінійний вигляд, для якого характерна стабільність значень $\Delta S_{\square\text{кмц}/\text{доба}} \approx \text{const} \approx 25$ $\text{мкм}^2/\text{доба}$. Це пояснюється тим, що в інтервалі часу (10 – 25) діб, зменшення значень $(\text{Lкмц} \times \Delta \text{Dкмц}/\text{доба})$ одночасно компенсується зростанням значень $(\text{Dкмц} \times \Delta \text{Lкмц}/\text{доба})$.

У *четвертому періоді*, в інтервалі часу (25 – 30) діб, значення показника $\Delta S_{\square\text{кмц}/\text{доба}}$ зростають у **1,3** раза від 25 $\text{мкм}^2/\text{доба}$ до 32 $\text{мкм}^2/\text{доба}$.

У *п'ятому періоді* в інтервалі часу (30 – 45) діб, значення показника $\Delta S_{\square\text{кмц}/\text{доба}}$ зменшуються у **5** раз від 32 $\text{мкм}^2/\text{доба}$ до 6,4 $\text{мкм}^2/\text{доба}$ до 45-ї доби постнатального розвитку щурів.

На **рис. 52** наведено графік **1** кінетики зменшення значень $S_{\text{вкмц}}$ – питомої площі поверхні 2я-КМЦ, форма яких *апроксимована* круговим циліндром.

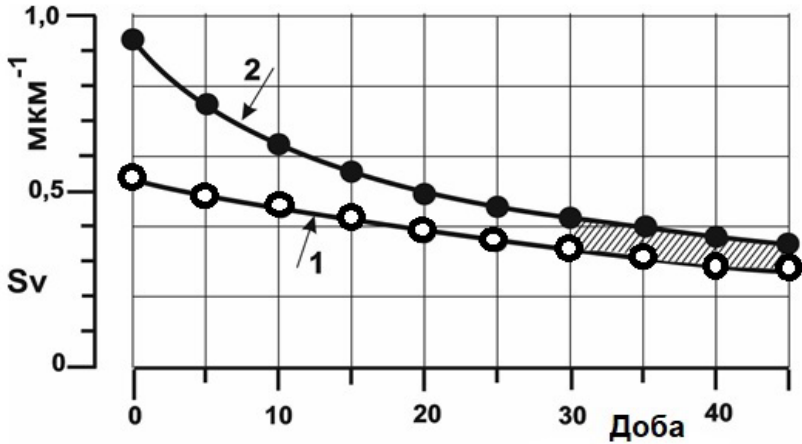


Рисунок 52. Кінетика зменшення розрахункових значень $Sv_{кмц}$ (графік 1) і реальних значень $Sv_{кмц(р)}$ (графік 2). По вісі абсцис – доба розвитку щурів.

На протязі 45 діб після народження щурів, значення $Sv_{кмц}$ поступово монотонно зменшуються в 1,8 раза від 0,520 мкм⁻¹ (н/р) до 0,286 мкм⁻¹. Це обумовлено збільшенням розмірів моделі 2я-КМЦ у формі кругового циліндру.

На рис. 52 зображений графік 2 кінетики поступового зменшення реальних (р) значень питомої площі поверхні 2я-КМЦ – $Sv_{кмц(р)}$. Протягом 45 діб після народження щурів значення показника $Sv_{кмц(р)}$ для 2я-КМЦ зменшуються у 2,68 раза від 0,93 мкм⁻¹ (н/р) до 0,347 мкм⁻¹.

В інтервалі часу (н/р – 10) діб цифрові значення показників $Sv_{кмц(р)}$ і $Sv_{кмц}$ для 2я-КМЦ у формі циліндру істотно відрізняються. Це обумовлено тим, що в інтервалі часу (н/р -10 діб), у 2я-КМЦ суттєво збільшується синтез структурних компонентів саркоплазми, в першу чергу міофібрил і мітохондрій, що призводить до збільшення об'єму м'язових клітин і площі бічної поверхні 2я-КМЦ.

На електроннограмах міокарда новонароджених - 10-ти добових щурів, сарколема 2я-КМЦ утворює чисельні *ундуляції* – хвилеподібні випинання. Це значно збільшує реальну площу бічної поверхні 2я-КМЦ.

При $t \geq 20$ діб спостерігається повільне монотонне зближення ділянок графіків 1 і 2. На електроннограмах міокарда щурів у віці більше 20 діб, сарколема 2я-КМЦ поступово набуває згладженої форми. Якщо у новонароджених щурят співвідношення показників $Sv_{кмц(р)} / Sv_{кмц}$ дорівнює

1 : 1,8 в результаті суттєвої ундуляції сарколеми, то у віці 45 діб це співвідношення зменшується до 1 : 1,2 внаслідок поступового згладнення бічної поверхні сарколеми 2я-КМЦ.

На рис. 53 наведено графік 1 кінетики зростання значень площі бічної поверхні 2я-КМЦ ($S_{бкмц}$) форма яких апроксимована круговим циліндром.

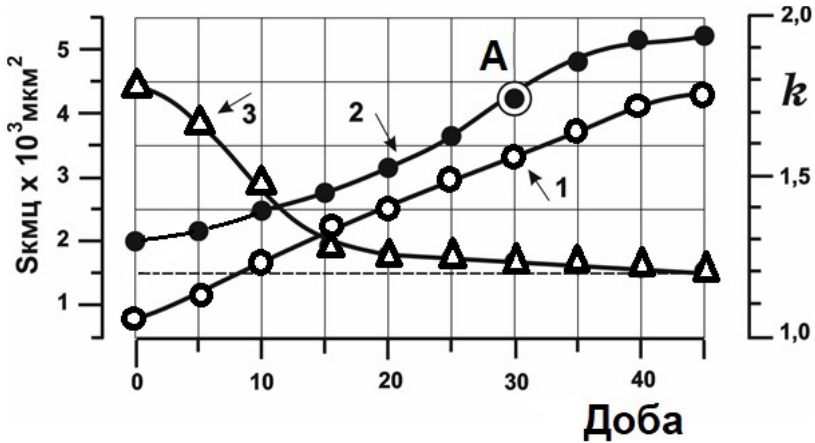


Рисунок 53. Кінетика збільшення значень $S_{бкмц}$ для 2я-КМЦ у формі циліндру (графік 1) і кінетика збільшення реальних значень $S_{бкмц(p)}$ (графік 2). Кінетика зменшення значень показника $k = S_{бкмц(p)}/S_{бкмц}$ (графік 3). По вісі абсцис – доба розвитку шурів.

Цифрові значення показника $S_{бкмц}$ для 2я-КМЦ у формі кругового циліндру розраховані за формулою:

$$S_{бкмц} = S_{вкмц} \times V_{кмц}$$

Встановлено, що за період часу від новонародження до 45 діб після народження шурів, цифрові значення показника $S_{бкмц}$ для 2я-КМЦ у формі кругового циліндру збільшилися у 3,54 раза від 1144 мкм² до 4047 мкм². Теоретично, середньодобова швидкість збільшення цифрових значень показника ($\Delta S_{бкмц}/\text{доба}$) на протязі 45 діб склала 64,51 мкм²/доба.

На рис. 53 наведено графік 2 кінетики зростання реальних цифрових значень показника $S_{бкмц(p)}$ для 2я-КМЦ, які розраховані за формулою:

$$S_{бкмц(p)} = S_{вкмц(p)} \times V_{кмц}$$

Встановлено, що за період від новонародження до 45 діб після народження шурів, цифрові значення показника $S_{бкмц(p)}$ збільшилися у 2,40 раза від 2046 мкм² до 4910 мкм². Середньодобова швидкість зростання цифрових значень

показника ($\Delta S_{\text{бкмц}}(\text{р})/\text{доба}$) за цей період онтогенезу склала **63,64** мкм²/доба. Подані цифрові дані свідчать, що *теоретична* середньодобова швидкість зростання $\Delta S_{\text{бкмц}}/\text{доба}$ і *реальна* середньодобова швидкість зростання $\Delta S_{\text{бкмц}}(\text{р})/\text{доба}$ на протязі 45 діб постнатального розвитку щурів відрізняються всього у **1,014** раза.

На графіку **2** розташована точка **перегину А** з координатами (30 діб, 4300 мкм²). В інтервалі часу (н/р – 30) ділянка графіка **2** трохи увігнута вниз (∩). Це свідчить про те, що в даному інтервалі часу середньодобова швидкість росту показника $S_{\text{бкмц}}(\text{р})$ поступово *збільшується*.

При $t \geq 30$ діб, ділянка графіка **2** трохи увігнута вгору (∪), що свідчить про повільне *зменшення* середньодобової швидкості зростання показника $S_{\text{бкмц}}(\text{р})$.

Необхідно відзначити, що зменшення приросту цифрових значень показника $S_{\text{бкмц}}(\text{р})$ при $t \geq 30$ діб є результатом *одночасного* зменшення у цей період середньодобової швидкості поздовжнього та поперечного розмірів 2я-КМЦ.

На **рис. 53** представлений графік **3** *кінетики* зменшення цифрових значень показника $k = S_{\text{бкмц}}(\text{р})/S_{\text{бкмц}}$. Коефіцієнт «**k**» показує у скільки разів *реальна* площа *бічної* поверхні 2я-КМЦ більше площі бічної поверхні моделі 2я-КМЦ у формі кругового циліндру. Найбільша швидкість *зменшення* значень **k** визначається в інтервалі часу (н/р – 15) діб. За цей період цифрові значення **k** зменшуються в **1,38** раза від **1,8** (н/р) до **1,3**. Після 15 діб значення **k** повільно *асимптотично* наближаються до числа **1,2** при $t \rightarrow 45$ діб.

Висновки.

Результати проведених морфометричних досліджень дозволили виявити деякі вікові особливості кінетики зростання лінійних розмірів, площі зрізів, питомої, бічної і загальної площі поверхні двоядерних кардіоміоцитів паренхіми міокарда у ранньому постнатальному онтогенезі щурів Вістар.

1. В інтервалі часу (н/р – 45) діб постнатального *дозрівання* двоядерних кардіоміоцитів виявляється активне збільшення довжина м'язових клітин у **3,24** раза від 25 мкм (н/р) до (81 ± 5) мкм. *Максимального* значення середньодобова швидкість зростання показника $L_{\text{кмц}}/\text{доба}$ визначається на **5-ту** добу після народження щурів.

2. Протягом 45 діб після народження щурів в паренхімі міокарда збільшується *поперечний* розмір перетину 2я-КМЦ у **1,68** раза від $(9,1 \pm 0,5)$ мкм (н/р) до $(15,3 \pm 0,5)$ мкм (45 доба). *Максимальне* значення середньодобової швидкості зростання $D_{\text{кмц}}/\text{доба}$ визначається на **30-ту** добу після народження щурів.

3. Після народження шурів збільшується площа *продольного* перетину 2я-КМЦ у 5,5 раза від 227 мкм^2 (н / р) до $(1240 \pm 20) \text{ мкм}^2$ (45 доба). *Максимального* значення середньодобова швидкість зростання показника $\Delta S_{\square \text{кмц}}/\text{доба}$ для 2я-КМЦ набуває на **5-ту** і **30-ту** добу постнатального розвитку шурів.

4. Після народження шурів збільшується площа *поперечного* перетину 2я-КМЦ у 5,5 раза від 227 мкм^2 (н / р) до $(1240 \pm 20) \text{ мкм}^2$ (45 доба).

5. На протязі 45 діб після народження шурів, площа *поперечного* перетину 2я-КМЦ зростає у 2,83 раза від $65 \pm 5 \text{ мкм}^2$ (н/р) до $184 \pm 10 \text{ мкм}^2$.

6. В інтервалі часу (н/р – 10) діб, визначається складна форма бічної поверхні 2я-КМЦ, що обумовлено численними глибокими випинаннями сарколеми. Після 10 діб форма поверхні поступово згладжується у міру збільшення лінійних розмірів і об'єму двоядерних кардіоміоцитів.

7. В інтервалі часу (н/р – 45) діб збільшується площа бічної поверхні 2я-КМЦ у 2,4 раза від 2046 мкм^2 (н/р) до $(4910 \pm 200) \text{ мкм}^2$.

8. До 30-ї доби після народження шурів, закінчується формування вставних дисків і більшість 2я-КМЦ набувають форму близької до кругового циліндру.

9. Запропонована емпірична формула визначення розміру реальної площі бічної поверхні 2я-КМЦ на основі визначення $S_{\text{бкмц}}$ - площі бічної поверхні кругового циліндру: $S_{\text{бкмц}}(p) \approx S_{\text{бкмц}} \times k$, де k – коефіцієнт апроксимації.

10. Встановлено, що при $t \geq 20$ діб після народження шурів, коефіцієнт апроксимації площі бічної поверхні 2я-КМЦ « $k \leq 1,2$ ». Отже, після 20 діб, апроксимація форми 2я-КМЦ круговим циліндром цілком виправдано і дозволяє з достатньою точністю визначати значення $S_{\text{бкмц}}(p)$ за допомогою формули $S_{\text{бкмц}}(p) \approx S_{\text{бкмц}} \times k$. Запропонований метод визначення цифрових значень $S_{\text{бкмц}}(p)$ для 2я-КМЦ цілком об'єктивний, наочний і простий в процесі проведення обчислювальних процедур.

Список літератури

1. Процак ТБ, Забродська ОС. Особливості ембріогенезу серця та його структур. Вісник проблем біології і медицини. 2018; 3 (145): 38-41.
2. Унашева АИ. Механика левого желудочка у здоровых детей и подростков, рожденных доношенными [Диссертация]. Томск: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; 2021. 179 с.
3. Бокерия ОЛ, Аверина ИИ. Движение сердца в норме и при различной патологии, определение ротации, твиста и скручивания. Бюллетень НЦСХ им. А.Н. Бакулева. 2014;15(4):11-23.
4. Lin CI, Lin CY, Chen CH. Partitions the heart: mechanisms of cardiac septation and valve development. Development. 2012;139:3277-3299.
5. Torrent-Guasp F, Buckberg MJ, Kosica A. Systolic ventricular filling. Eur. J. Cardiothorac Surg. 2004;25(3):376-386.
6. Суслонова ОВ, Рощевская ИМ, Распутина АА. Морфометрия желудочков сердца крысы линии НИСАГ в период раннего постнатального развития. Известия Коми научного центра УрО РАН. 2016;1(25):45-50.
7. Горелова НІ. Характеристика гістогенетичних процесів у серці людини на ранніх етапах кардіогенезу. Морфологія. 2007; 1 (1): 59-62.
8. Твердохліб ІВ. Закономірності формування гетерогенності серця в ранньому онтогенезі [Дисертація доктора медичних наук]. Харків: Харків. держ. медичний університет 1996. 371 с.
9. Загоруйко ЮВ, Загоруйко ГЕ, Марциновский ВП, Филатова ВЛ. Закономерности кардиогенеза у крыс Вистар: рост суммарной численности кардиомиоцитов и образование популяции двухядерных миоцитов в паренхиме миокарда комплекса (ЛЖ+МЖП). Вісник пробл. биол. і мед. 2019;2(149):70-5.
10. Кодиров СА, Журавлев ВЛ, Сафонова ТА. Ионные каналы в кардиомиоцитах млекопитающих. Клиническая фармакология и лекарственная терапия. 2004;3(4): 27–41.
11. Богуцька КІ. Клітинна біофізика: структурна організація та біофізичні властивості мембрани. Київ; 2020. 50 с.
12. Морозова КН. Электронная микроскопия в цитологических исследованиях: методическое пособие. НИИГУ: Новосибирск, 2013. 85 с.
13. Автандилов Г.Г. Основы количественной патологической анатомии. Москва: Медицина; 2002. 240 с.

РОЗДІП 11.

КІНЕТИКА РОЗВИТКУ СКОРОТЛИВОГО АПАРАТУ І МОРФОМЕТРІЯ МІОФІБРИЛ КАРДІОМІОЦИТІВ В ПРОЦЕСІ ЕМБРІОНАЛЬНОГО І ПОСТНАТАЛЬНОГО ОНОГЕНЕЗУ ЩУРІВ ВІСТАР

Вступ. Скоротливий апарат (СА) кардіоміоцитів міокарда комплексу (ЛШ + МШП) серця хребетних тварин і людини складається зі спеціалізованих клітинних органел – міофібрил (МФ). Ці немембранні структурно-функціональні компоненти кардіоміоцитів виконують скоротливу функцію та сприяють ротаційним рухам міокарда у процесі серцевої діяльності [1, 2]. Особливостям морфології СА м'язових клітин у період *пренатального* онтогенезу ссавців та людини присвячено низку сучасних досліджень [3-5]. Встановлено, що для ембріонального та раннього постнатального кардіоміогенезу ссавців характерна *синхронність* та *односпрямованість* процесів зростання відносних об'ємів міофібрил і мітохондрій [6, 7]. Останніми роками значний інтерес дослідників привертають ультраструктурні механізми міофібрилогенезу [8, 9]. Запропоновано декілько моделей утворення *de novo* міофібрил та послідовність процесів міофібрилогенезу [10, 11]. В даний час активно вивчаються онтогенетичні механізми формування міофібрил в ембріональних кардіоміоцитах птахів [12]. Проводяться дослідження кардіогенезу в умовах дії на організм лабораторних тварин різних фізичних та хімічних чинників [13, 14]. Однак, протягом багатьох років *систематичних* морфометричних досліджень постнатального розвитку міофібрил в скоротливих кардіоміоцитах хребетних тварин і людини не проводилось. Ймовірно, це пояснюється тим, що тривалість процесу постнатального розвитку ссавців у десятки разів перевищує інтервал пренатального періоду онтогенезу тварин. Так, співвідношення тривалості ембріогенезу та постнатального онтогенезу для щурів Вістар становить $\approx 1:51$ (21 доба – 36 місяців), для людини $\approx 1:133$ (9 місяців – 100 років). Тому саме постнатальному розвитку міофібрил кардіоміоцитів в паренхімі міокарда ссавців і людини присвячено поодинокі роботи [5, 6, 8]. Встановлено, що більшість міофібрил у саркоплазмі серцевих міоцитів орієнтовано уздовж довжини кардіоміоцитів. Довжина більшості міофібрил відповідає поздовжньому розміру конкретних м'язових клітин. Кожна міофібрила прикріплюється своїми кінцями до протилежно розташованих вставних дисків, що обмежують довжину кожного кардіоміоцита. Інколи виявляються ділянки поздовжнього розщеплення окремих міофібрил.

Незважаючи на активне дослідження механізмів міофібрилогенезу в міокарді ембріонів, відомості про постнатальний розвиток міофібрилярного

компоненту та динаміку збільшення об'єма скоротливого апарату у кардіоміоцитах лабораторних тварин та людини представлені, в основному, як віковий контроль при різних експериментальних впливах на серцево-судинну систему.

Мета роботи. Визначити закономірності *кінетики* розвитку міофібрил та в цілому скоротливого апарату кардіоміоцитів в паренхімі міокарда (ЛШ + МШП) у період раннього постнатального онтогенезу щурів Вістар.

Об'єкт і методи дослідження. У роботі використані щури самці Вістар у віці від народження (н/р) до 45 діб. Відомо, що до 45 діб завершуються процеси постнатального дозрівання м'язових клітин серця щурів Вістар [7]. Тварини з розплідника НДІ біології при біологічному факультеті ХНУ (м. Харків) утримувалися в стандартних умовах віварію. Усі маніпуляції з щурами проводили з ретельним дотриманням «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для експерименту та наукових цілей» (Derective2010/63/EU).

Об'єктом електронно-мікроскопічного та морфометричного дослідження став скоротливий апарат кардіоміоцитів в комплексі (ЛШ + МШП). Проведено морфометричний аналіз електроннограм розміром $(6,5 \times 9)$ см² зображень ультраструктури кардіоміоцитів при збільшенні 2000^x. Для морфометричного аналізу зображень ультраструктур скоротливого апарату м'язових клітин використовували тест-систему Мерця та оптико-механічний пристрій УМА-1. Визначали цифрові значення наступних морфометричних показників: відносний об'єм скоротливого апарату (V_{vca} , %); абсолютний об'єм скоротливого апарату у кардіоміоцитах (V_{ca} , мкм³); середньодобову швидкість об'ємного росту скоротливого апарату ($\Delta V_{ca}/\text{доба}$, мкм³/доба, або $\Delta V_{vca}/\text{доба}$, %/доба); питому площу поверхні міофібрил (S_{vmf} , мкм¹); площу бічної поверхні міофібрил (S_{bmf} , мкм²); площу поперечного перетину міофібрил (S_{Omf} , мкм²); чисельність міофібрил (N_{mf}) у складі скоротливого апарату м'язових клітин; середню довжину міофібрил (L_{mf} , мкм); середній об'єм однієї міофібрили (ΔV_{mf} , мкм³); середній діаметр Z-дисків саркомерів (D_z , мкм); кількість саркомерів у складі однієї міофібрили (N_{cm}); сумарну чисельність саркомерів у складі скоротливого апарату кардіоміоцитів (ΣN_{cm}); середньодобову швидкість збільшення кількості саркомерів у складі скоротливого апарату м'язових клітин ($\Delta N_{cm}/\text{доба}$).

Геометричною моделлю міофібрили нами вибраний *довгий циліндр* ($L \gg D$), утворений багатьма послідовно розташованими блоками – саркомерами. Кожен саркомер – це «маленький» *циліндр*, обмежений з обох боків Z-дисками. Діаметр основи саркомерів у формі циліндру дорівнює діаметру Z-дисків (D_z , мкм).

Середній об'єм однієї міофібрили визначається за формулою:

$$\Delta V_{\text{мф}} = \pi (Dz^2/4) \times L_{\text{кмц}} = 0,785 \cdot Dz^2 \times L_{\text{кмц}}$$

де Dz – середнє значення довжини зрізів Z - дисків; $L_{\text{кмц}}$ – середнє значення довжини поздовжніх зрізів КМЦ – відстань між протилежними вставними дисками; $\pi/4 = 0,785$.

Цифрові значення морфометричних показників $L_{\text{кмц}}$ (мкм) і $V_{\text{кмц}}$ (мкм³) щурів різного віку наведені у розділах монографії, а також у роботі [16].

Після визначення середнього об'єму однієї міофібрили ($\Delta V_{\text{мф}}$) за вище приведеною формулою, визначали середню кількість міофібрил ($N_{\text{мф}}$) у складі скоротливого апарату кардіоміоцитів за формулою:

$$N_{\text{мф}} = V_{\text{са}} : \Delta V_{\text{мф}}$$

Отримані результати морфометрії ультраструктури міофібрил та скоротливого апарату м'язових клітин у паренхімі міокарда (ЛШ + МШП) щурів, обробляли графіко-аналітичним методом та за допомогою програм для персонального комп'ютера IBM – SigmaPlot for Windows 9.0.

У роботі представлені *стабілізовані середні* значення морфометричних показників, що характеризують *кінетику* постнатального розвитку скоротливого апарату та його компонентів (міофібрил і саркомерів) під час постнатального дозрівання кардіоміоцитів в паренхімі міокарда комплексу (ЛШ + МШП) протягом 45 діб після народження щурів.

Результати дослідження та їх обговорення.

1. Кінетика стереометричних показників скоротливого апарату кардіоміоцитів

На **рис. 54** наведено графік кінетики зростання значень відносного обсягу скоротливого апарату ($V_{\text{са}} = V_{\text{мф}}$) у кардіоміоцитах міокарда в процесі ембріо- і раннього постнатального розвитку щурів. В процесі пізнього ембріогенезу, в інтервалі часу (15 – 20) діб, відносний об'єм скоротливого апарату в м'язових клітинах збільшується у два рази від **10%** до **23%**. Середньодобова швидкість збільшення значень $\Delta V_{\text{са}}$ у процесі пізнього ембріогенезу складає **2%/добу**.

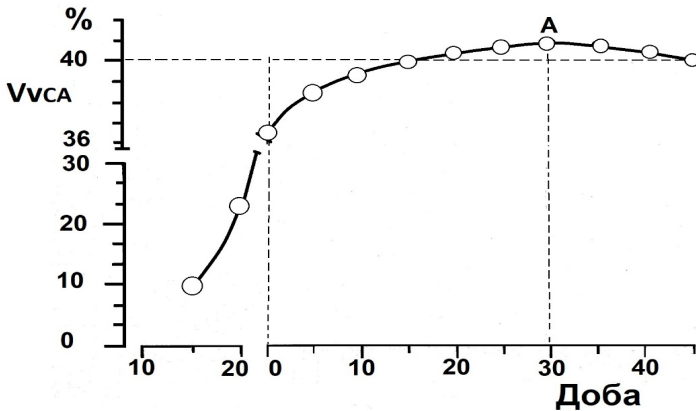


Рисунок 54. Кінетика збільшення цифрових значень показника $Vvca$ у кардіоміоцитах паренхіми міокарда комплексу (ЛШ + МШП) в процесі постнатального розвитку щурів Вістар.

Після народження щурят, в інтервалі часу (н/р - 45) діб цифрові значення показника $Vvca$ зростають у 1,2 рази від 33,50% (н/р) до $(40,0 \pm 0,30) \%$.

Графік кінетики зміни значень показника $Vvca$ *випуклий* догори (\uparrow), що свідчить про наявність на графіку точки *екстремуму* «А» з координатами (41,20%, 30 діб), в якій показник $Vvca$ має *максимальне* цифрове значення. В точки *максимуму* середньодобова швидкість об'ємного росту скоротливого апарату кардіоміоцитів дорівнює 0. Точка *перегину* графіка на рис. 55 має координати (36,5%, н/р).

Найбільша середньодобова швидкість зростання значень показника $Vvca$ /доба спостерігається в інтервалі часу (15 діб ембріогенезу -н/р) і складає (5,3 %/доба), а *найменша* середньодобова швидкість (0,06%/доба) визначається в інтервалі часу (25-30) діб після народження щурів.

Після 30 діб відбувається поступове зменшення значень показника $Vvca$ від 41,20% до 40% у віці 45 діб.

У періоди ембріонального і постнатального дозрівання кардіоміоцитів зростання цифрових значень $Vvca$ спрямовано на підвищення скоротливої функції м'язових клітин паренхіми міокарда комплексу (ЛШ + МШП). Кількісні значення стереологічного показника ($Vvca$, %) залежать від кінетики вікових змін двох величин: (Vca , мкм^3) і ($V_{\text{кмц}}$, мкм^3). Тому для підвищення об'єктивності досліджень та розширення інформативності цифрових значень відносних стереометричних показників, необхідно визначати *абсолютний* об'єм скоротливого апарату (Vca) і *абсолютний* об'єм кардіоміоцитів ($V_{\text{кмц}}$).

На **рис. 55** представлений графік **1** кінетики збільшення значень V_{ca} в кардіоміоцитах паренхіми міокарда протягом 45 діб після народження шурів.

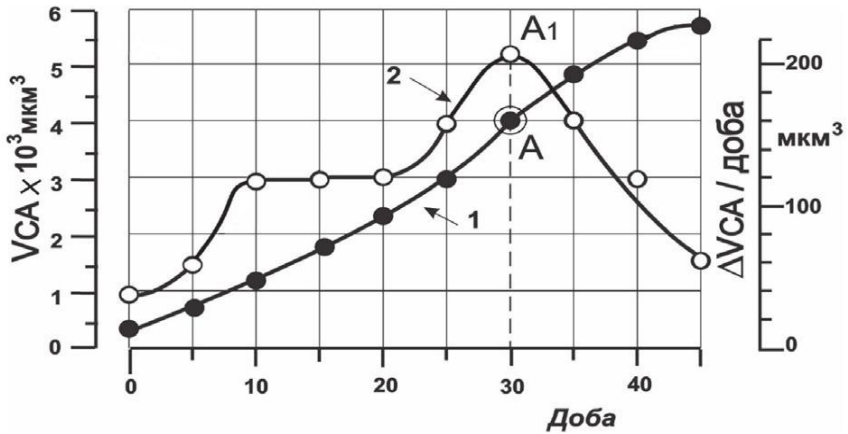


Рисунок 55. Кінетика збільшення абсолютного об'єму СА у кардіоміоцитах (графік 1) та «збільшення – зменшення» значень $\Delta V_{ca}/\text{доба}$ – середньодобової швидкості об'ємного зростання СА у м'язових клітинах (графік 2). По вісі абсцис – доба постнатального розвитку шурів.

Графік **1** має вигляд розтягнутої у часі літери «S». Цифрові значення показника V_{ca} збільшуються у $\approx 11,7$ рази від $(500 \pm 30) \text{ мкм}^3$ (н/р) до $(5840 \pm 150) \text{ мкм}^3$ у віці 45 діб. На графіку **1** розташована точка **перегину** «А» з координатами (30 діб, 4000 мкм^3). Це свідчить, що до 30 діб відбувається **збільшення** середньодобової швидкості зростання цифрових значень V_{ca} , а після 39 діб – **зменшення** середньодобової швидкості зростання цього показника. На це вказує і форма графіка **1**. В інтервалі часу (н/р – 30) діб ділянка графіка **1** *увігнута* донизу. Це свідчить про поступове **збільшення** швидкості зростання абсолютного об'єму СА в КМЦ протягом 30 діб після народження шурів. Цифрові значення показника V_{ca} збільшуються у **8** разів, від **500** мкм^3 (н/р) до **(4000 ± 150)** мкм^3 . В інтервалі часу (30–45) діб ділянка графіка **1** *випукла* догори. Це свідчить про поступове **зменшення** швидкості зростання абсолютного об'єму СА у КМЦ. За час (30–45) діб цифрові значення показника V_{ca} збільшуються всього у $\approx 1,5$ раза, від **4000** мкм^3 до **(5840 ± 200)** мкм^3 . Форма графіка **1** *асиметрична* відносно точки **перегину** А. Тому співвідношення часу *прискорення* та *уповільнення* змін цифрових значень V_{ca} в КМЦ становить **2:1** (30:15) діб.

В інтервалі часу (35-45) діб відбувається поступове *уповільнення* зростання значень показника V_{ca} у **1,2** раза від **4800** мкм^3 до **5840** мкм^3 .

«*S-подібна*» форма графіку **1** свідчить, що на протязі 45 діб після народження щурів, відбуваються *зміни* середньодобової швидкості об'ємного зростання скоротливого апарату в кардіоміоцитах. Для визначення вікових закономірностей «*прискореного* \rightarrow *уповільненого*» зростання значень абсолютного об'єму скоротливого апарату (V_{ca}) на різних етапах постнатального дозрівання кардіоміоцитів, нами проведено обчислення цифрових значень показника $\Delta V_{ca}/\text{доба}$.

На **рис. 55** представлений графік **2** кінетики «*прискореного* \rightarrow *уповільненого*»

зростання середньодобової швидкості об'ємного росту скоротливого апарату в кардіоміоцитах протягом 45 діб після народження щурів. Цей графік складної форми, має точку *максимуму* A_1 з координатами (215 $\text{мкм}^3/\text{добу}$, 30 діб). Графік **2** складається з *чотирьох* послідовних *періодів*, в яких відбувається монотонна зміна цифрових значень показника $\Delta V_{ca}/\text{доба}$.

Перший період обмежений часовими координатами (н/р – 10діб). Протягом 10 діб значення показника $\Delta V_{ca}/\text{доба}$ зростають у **2,4** раза від 50 $\text{мкм}^3/\text{доба}$ до 120 $\text{мкм}^3/\text{доба}$. Нами встановлено, що в інтервалі часу (н/р – 10) діб у складі міофібрил *збільшується* кількість *саркомерів*. Крім того відбувається нерівномірне потовщення деяких саркомерів, в яких збільшується чисельність міофіламентів.

Другий період обмежений інтервалом часу (10–20) діб. Протягом цього періоду кардіогенезу значення показника $\Delta V_{ca}/\text{доба}$ практично не змінюються (**110 ... 120**) $\text{мкм}^3/\text{доба}$. Абсолютний об'єм скоротливого апарату кардіоміоцитів збільшується з постійною швидкістю.

Третій період визначається в інтервалі часу (20-30) діб. Характерною особливістю цього періоду кардіогенезу є суттєве збільшення середньодобової швидкості об'ємного зростання скоротливого апарату кардіоміоцитів в **1,8** раза від 120 $\text{мкм}^3/\text{доба}$ до *максимального* значення – **215** $\text{мкм}^3/\text{доба}$ на 30 добу після народження щурів. З наведеного графіку **2** випливає, що *найбільша* середньодобова швидкість об'ємного зростання скоротливого апарату у складі кардіоміоцитів, спостерігається в інтервалі часу (25–35) діб постнатального розвитку щурів.

Четвертий період розвивається при $t \geq 30$ діб після народження щурів. Для *четвертого* періоду характерно швидке *зменшення* цифрових значень показника $\Delta V_{ca}/\text{доба}$ майже в **3,6** раза від 215 $\text{мкм}^3/\text{доба}$ до 60 $\text{мкм}^3/\text{доба}$ до кінця постнатального дозрівання м'язових клітин паренхіми міокарда (45 доба).

Отримані результати морфометричного аналізу вікових змін середньодобової швидкості зростання абсолютного об'єму скоротливого апарату кардіоміоцитів, можна уявити у вигляді наступної послідовності процесів:

$$(\Delta V_{ca}/\text{доба}) \uparrow \rightarrow (\Delta V_{ca}/\text{доба}) \text{ const} \rightarrow (\Delta V_{ca}/\text{доба}) \downarrow \rightarrow (\Delta V_{ca}/\text{доба}) \downarrow$$

(н/р – 10діб) (10–20) діб (20–30) діб t ≥ 30 діб

2. Кінетика стереометричних показників міофібрил кардіоміоцитів

На **рис. 56** представлений графік **1** кінетики збільшення *чисельності* міофібрил (Nmф) у складі скоротливого апарату протягом постнатального дозрівання кардіоміоцитів паренхіми міокарда. Цей графік складної форми і має *чотири* послідовні періоди змін кількості міофібрил (Nmф) у складі скоротливого апарату кардіоміоцитів.

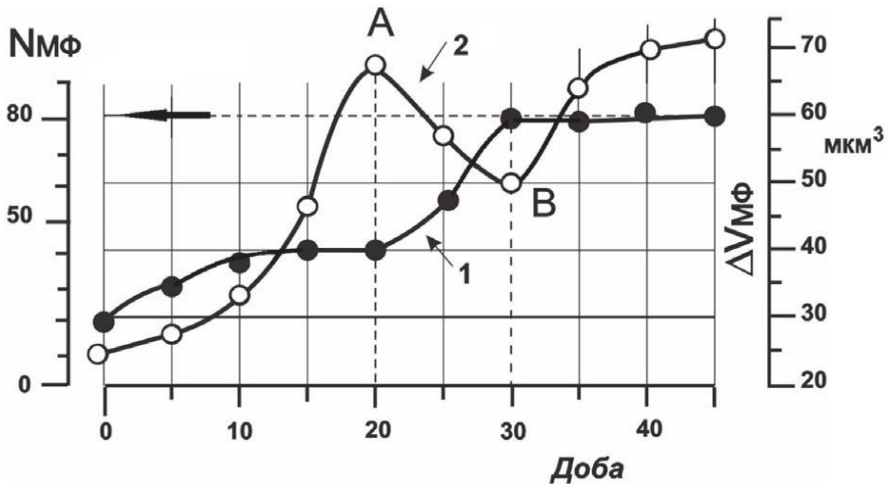


Рисунок 56. Кінетика збільшення чисельності міофібрил у СА КМЦ (графік 1) та «збільшення ↔ зменшення» середнього об'єму міофібрили (графік 2) у КМЦ. По вісі абсцис – доба постнатального розвитку щурів.

Перший період обмежений часовими координатами (н/р – 10) діб. За цей час значення показника Nmф збільшуються у 2 рази від 20 штук (н/р) до 40 штук у складі скоротливого апарату кардіоміоцитів. Отримані дані свідчать, що протягом перших 10 діб після народження щурів, в кардіоміоцитах відбувається утворення **міофібрил de novo** в результаті інтенсивного *біосинтезу* різних міофібрилярних білків.

Другий період обмежений часовими координатами (10–20) діб. У цей час чисельність міофібрил у складі скоротливого апарату кардіоміоцитів залишається *постійною* (40 ± 3) штук, але відбувається *потовщення* цих міофібрил у результаті збільшення в саркомерах кількості товстих і тонких міофіламентів. Середнє значення площі поперечного перерізу міофібрил (**SØмф**) збільшується у **1,63** раза від **0,64** мкм² (10 діб) до (**1,04 ± 0,02**) мкм² (20 діб).

Третій період обмежений часовими координатами (20-30) діб. Протягом цього часу чисельність міофібрил у складі скоротливого апарату кардіоміоцитів збільшується *вдвічі* від **40** до **80** штук. Проведений аналіз серії електроннограм дозволив встановити, що у цей період часу в кардіоміоцитах виявляються морфологічні прояви поділу – *розщеплення у поздовжньому* напрямку багатьох існуючих міофібрил. Поздовжнє розщеплення міофібрил супроводжується зменшенням цифрових значень площі поперечного перетину міофібрил (SØмф) від **1,04** мкм² до \approx **0,66** мкм². Отже, *поздовжнє розщеплення* сприяє збільшенню кількості міофібрил у складі скоротливого апарату і зменшенню площі їх поперечного перерізу.

Четвертий період обмежений часовими координатами (30-45) діб. Протягом

цього часу чисельність міофібрил (**Nмф**) у складі скоротливого апарату залишається постійною **Nмф** \approx **80** штук. У цей період визначається збільшення площі поперечного перерізу міофібрил у \approx **1,4** раза від **0,66** мкм² до **0,90** мкм².

Отримані дані дозволяють представити вікові зміни чисельності міофібрил у складі скоротливого апарату дозріваючих кардіоміоцитів у вигляді наступної послідовності процесів:

$$\text{Nмф} \uparrow \rightarrow \text{Nмф const} \rightarrow \text{Nмф} \uparrow \rightarrow \text{Nмф const}$$

(н/р-10) діб (10-20) діб (20-30) діб (30-45) діб

На **рис. 56** наведений графік **2** кінетики «збільшення ↔ зменшення» середнього об'єму *однієї* міофібрили ($\Delta V_{\text{мф}}$, мкм³) протягом 45 діб після народження шурів. Цей графік має складну форму та дві точки *екстремума* «**A**» і «**B**», часові координати яких обмежують *три* послідовні періоди монотонної зміни середнього значення абсолютного об'єму *однієї* міофібрили ($\Delta V_{\text{мф}}$).

У *першому* періоді, в інтервалі часу (н/р – 20) діб, спостерігається інтенсивне зростання цифрових значень середнього об'єму міофібрили $\Delta V_{\text{мф}}$ у \approx **2,8** раза від **25** мкм³ (н/р) до *максимального значення* (**69±3,0**) мкм³.

У *другому* періоді, в інтервалі часу (20 – 30) діб (ділянка графіка між точками екстремуму **A** і **B**), визначається *зменшення* середнього об'єму міофібрили від *максимуму* **69** мкм³ до *мінімуму* **50** мкм³ на 30-ту добу після

народження шурів. За нашими даними, зменшення значень середнього об'єму міофібрили відбувається *одночасно* зі збільшенням чисельності міофібрил від 40 штук до 80 штук та зменшенням середнього значення площі поперечного перерізу міофібрили від 1,04 мкм² до $\approx 0,66$ мкм². Отже, зменшення об'єму міофібрили (ΔV_{mf}) та площі її поперечного перерізу ($S_{\text{Омф}}$) відбувається в результаті *поздовжнього розщеплення (поділу)* існуючих міофібрил і складі скоротливого апарату кардіоміоцитів.

У *третьому* періоді, в інтервалі часу (30-45) діб, знову відбувається поступове зростанням середнього об'єму однієї міофібрили в **1,52** раза від 50 мкм³ до 72,0 мкм³ при постійній чисельності цих органел ($N_{mf} \approx 80$ штук) у складі скоротливого апарату. За цей еріод часу середня площа поперечного перерізу міофібрил ($S_{\text{Омф}}$) зростає у $\approx 1,4$ раза від 0,66 мкм² до 0,90 мкм².

Отримані дані стереоморфометрії дозволяють представити вікові зміни середнього об'єму міофібрили (ΔV_{mf}) у складі скоротливого апарату дозріваючих кардіоміоцитів, у вигляді наступної послідовності процесів:

$$\Delta V_{mf} \uparrow \rightarrow \Delta V_{mf} \downarrow \rightarrow \Delta V_{mf} \uparrow$$

(н/р-20) діб (20-30) діб (30-45) діб

Дані фахової літератури [19] свідчать про те, що проникнення молекул АТФ, іонів, біологічно активних речовин у товщу саркомерів міофібрил та дифузія іонів і молекул у зворотньому напрямку, відбуваються через площу бічної поверхні (S_{bmf}) цих скоротливих органел. В умовах однакової довжини міофібрил ($L_{mf} = \text{const}$) у формі циліндра, зменшення об'єму міофібрил ($\Delta V_{mf} \downarrow$) приводить до зменшення площі бічної поверхні цих скоротливих органел ($S_{bmf} \downarrow$) та збільшення питомої площі поверхні міофібрил ($S_{vmf} \uparrow$), навпаки. Отже, існує взаємозв'язок між цифровими значеннями трьох морфометричних показників ΔV_{mf} , S_{bmf} і S_{vmf} міофібрил кардіоміоцитів.

3. Кінетика стереометричних показників площі питомої і бічної поверхні міофібрил кардіоміоцитів

На **рис. 57** представлений графік **1** «збільшення \leftrightarrow зменшення» цифрових значень питомої площі поверхні міофібрил (S_{vmf} , мкм⁻¹) протягом 45 діб постнатального періоду дозрівання кардіоміоцитів.

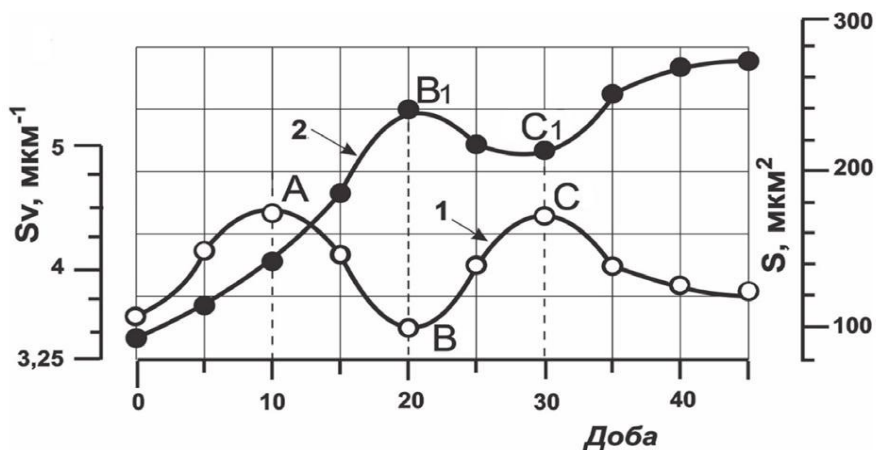


Рисунок 57. Кінетика «збільшення ↔ зменшення» питомої площі поверхні міофібрил (графік 1) та кінетика зміни значень площі бічної поверхні міофібрил кардіоміоцитів (графік 2).

Графік 1 має виражену хвилясту форму та містить *три* точки екстремума А, В і С, які є межами *чотирьох* послідовних періодів зміни цифрових значень питомої площі поверхні міофібрил (S_{vmf}).

У *першому* періоді (н/р -10 діб) відбувається *збільшення* значень показника S_{vmf} у **1,25** рази від $3,60 \text{ мкм}^{-1}(\text{н/р})$ до *першого максимуму* в точці А з ординатою $(4,50 \pm 0,10) \text{ мкм}^{-1}(10 \text{ діб})$. За нашими даними, *збільшення* значень показника S_{vmf} обумовлено суттєвим *зменшенням* середньої площі поперечного перерізу міофібрил ($S_{\sigma mf}$) від $1,00 \text{ мкм}^2 (\text{н/р})$ до $0,63 \text{ мкм}^2$ в результаті поздовжнього *розщеплення існуючих* в кардіоміоцитах міофібрил.

У *другому* періоді, в інтервалі часу (10-20) діб (ділянка графіка між точками А і В), спостерігається *зменшення* питомої площі поверхні міофібрили у **$\approx 1,29$** рази, від $4,50 \text{ мкм}^{-1}$ до $3,50 \text{ мкм}^{-1}$. Це відбувається в результаті *збільшення* площі поперечного перерізу міофібрили ($S_{\sigma mf}$) від $0,63 \text{ мкм}^2 (10 \text{ діб})$ до $1,04 \text{ мкм}^2$ та *збільшення* середнього об'єму однієї міофібрили (ΔV_{mf}) від 32 мкм^3 до 69 мкм^3 на 20-у добу після народження щурів.

У *третьому* періоді, в інтервалі часу (20 – 30) діб, (ділянка графіка між точками В і С) спостерігається *збільшення* значень показника S_{vmf} в **$\approx 1,26$** рази, від $3,50 \text{ мкм}^{-1}$ до *другого максимуму* в точці С з ординатою $(4,40 \pm 0,20) \text{ мкм}^{-1}$. *Зростання* значень показника S_{vmf} обумовлено *зменшенням* площі поперечного перерізу міофібрили від $1,04 \text{ мкм}^2$ до $0,65 \text{ мкм}^2$ і *зменшення* середнього об'єму однієї міофібрили (ΔV_{mf}) від $\approx 69 \text{ мкм}^3$ до $\approx 48 \text{ мкм}^3$.

Четвертий період визначається в інтервалі часу (30-45) діб. Протягом четвертого періоду відбувається зменшення значень показника S_{vmf} від $4,40 \text{ мкм}^{-1}$ до $3,75 \text{ мкм}^{-1}$ внаслідок збільшення площі поперечного перерізу міофібрили від $0,65 \text{ мкм}^2$ до $0,90 \text{ мкм}^2$ та збільшення середнього об'єму міофібрили від $\approx 48 \text{ мкм}^3$ до $\approx 73 \text{ мкм}^3$ до 45-ї доби після народження шурів.

Виходячи з отриманих результатів проведеної стереоморфометрії, вікові коливання питомої площі поверхні міофібрили протягом 45 діб постнатального дозрівання кардіоміоцитів, можна схематично подати у вигляді послідовності наступних чотирьох процесів:

$$S_{vmf} \uparrow \rightarrow S_{vmf} \downarrow \rightarrow S_{vmf} \uparrow \rightarrow S_{vmf} \downarrow$$

(н/р-10 діб) (10-20) діб (20-30) діб (30-45) діб

Чітко виражена хвильова форма графіка **1** кінетики зміни значень показника S_{vmf} свідчить про те, що у процесі постнатального дозрівання кардіоміоцитів питома площа поверхні міофібрили змінюється у обмеженому інтервалі, від мінімального $3,50 \text{ мкм}^{-1}$ до максимального значення $4,50 \text{ мкм}^{-1}$.

На рис. 57 представлений графік **2** кінетики збільшення середніх значень площі бічної поверхні міофібрили (S_{bmf} , мкм^2) протягом 45 діб постнатального дозрівання кардіоміоцитів. За 45 діб значення показника S_{bmf} збільшуються в **3,1** рази від $88,5 \text{ мкм}^2$ (н/р) до $(272 \pm 15) \text{ мкм}^2$. Цей графік має складну форму і містить дві точки екстремума B_1 і C_1 , які є межами трьох послідовних періодів монотонного змінення цифрових значень показника S_{bmf} .

У першому періоді, який визначається в інтервалі часу (н/р – 20) діб, відбувається зростання значень S_{bmf} в 2,7 рази від $88,50 \text{ мкм}^2$ (н/р) до першого максимуму $(239 \pm 10) \text{ мкм}^2$ (точка B_1). Зростання значень показника S_{bmf} у цей період часу обумовлено, переважно, збільшенням довжини міофібрили (L_{mf}) у $\approx 2,6$ рази від 25 мкм (н/р) до 66 мкм [16] і середнього об'єму міофібрили від 25 мкм^3 до 69 мкм^3 на 20 добу постнатального життя шурів.

У другому періоді, в інтервалі часу (20-30) діб, (ділянка графіку **2** між точками B_1 і C_1) спостерігається зменшення площі бічної поверхні міофібрили від 239 мкм^2 до мінімуму $(215 \pm 10) \text{ мкм}^2$ (точка C_1) в результаті поздовжнього розщеплення більшості міофібрил, що призводить до зменшення значення середньої площі поперечного перерізу міофібрили від $1,04 \text{ мкм}^2$ до $\approx 0,66 \text{ мкм}^2$.

Третій період визначається в інтервалі часу (30 - 45) діб. Протягом цього терміну відбувається збільшення цифрових значень показника S_{bmf} від 215 мкм^2 (30 доба) до 272 мкм^2 в результаті зростання довжини міофібрили від 75 мкм до 81 мкм [16] і збільшення середньої площі поперечного перерізу міофібрили від $0,66 \text{ мкм}^2$ до $0,90 \text{ мкм}^2$ на 45 добу.

Отже, зміни цифрових значень показника $S_{бмф}$ протягом 45 діб постнатального дозрівання кардіоміоцитів можна подати схематично у вигляді наступної послідовності процесів:

$$S_{бмф} \uparrow \rightarrow S_{бмф} \downarrow \rightarrow S_{бмф} \uparrow \\ (н/р-20 \text{ діб}) \quad (20-30) \text{ діб} \quad (30 - 45) \text{ діб}$$

Отримані результати морфометричного аналізу дозволяють зробити наступні розрахунки. У *новонароджених* щурів *сумарна* площа бічної поверхні усіх міофібрил ($\Sigma S_{бмф}$) у складі скоротливого апарату *одного* кардіоміоцита становить: $N_{мф} (12-13) \text{ штук} \times 88,5 \text{ мкм}^2 = (1062-1150) \text{ мкм}^2$.

Відносно новонароджених щурів, до 45-ї доби після народження щурів у скоротливому апараті кардіоміоцитів значення морфометричного показника $\Sigma S_{бмф}$ зростають у **20 разів!** $N_{мф} (80 \text{ штук}) \times 272 \text{ мкм}^2 = 21\,760 \text{ мкм}^2$.

4. Кінетика збільшення кількості саркомерів у складі скоротливого апарату кардіоміоцитів

Саркомери– це структурно-функціональні елементи міофібрил. Кожний саркомер з обох боків обмежений **Z**-дисками. Середня відстань між **Z**-дисками саркомерів $\Delta L_{см} \approx 2,0 \text{ мкм}$ [17, 18].

На **рис. 58** представлений графік **1** кінетики *збільшення* загальної чисельності саркомерів ($\Sigma N_{см}$) у складі скоротливого апарату в процесі постнатального дозрівання кардіоміоцитів. Графік **1** складається з *чотирьох* послідовних періодів зміни кількості саркомерів у складі скоротливого апарату кардіоміоцитів. Межами цих послідовних періодів є точки **перегину А, В і С** на графіку. *Перший період* відбувається в інтервалі часу (н/р) – 7 діб і характеризується збільшення значень загальної кількості саркомерів ($\Sigma N_{см}$) у складі скоротливого апарату кардіоміоцитів.

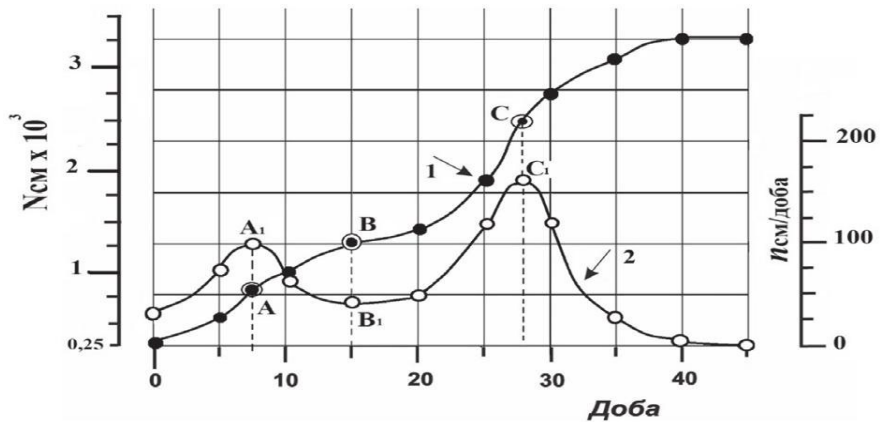


Рисунок 58. Кінетика зростання чисельності саркомерів у СА КМЦ (графік 1) та «збільшення ↔ зменшення» значень середньодобової швидкості збільшення кількості саркомерів ($\Delta N_{cm}/\text{доба}$) у СА (графік 2).

У новонароджених щурів L_{mf} становить 24-25 $\mu\text{м}$ [16]. Отже, при довжині саркомера ($\Delta L_{cm} \approx 2,0 \mu\text{м}$), кількість саркомерів (N_{cm}) в одній міофібрилі дорівнює **12-13** штук ($N_{cm} = L_{mf} : 2\mu\text{м}$). У кардіоміоцитах паренхіми міокарда новонароджених щурів загальна кількість міофібрил у складі скоротливого апарату становить 20 штук. Тому $\Sigma N_{cm} (н/р) = (N_{cm} \cdot N_{mf}) = (240 \dots 260)$ саркомерів. У 7-ми добових щурів $L_{mf} \approx 45 \mu\text{м}$ [16]. Теоретично, число саркомерів в одній міофібрилі СА кардіоміоцитів у 7-ми добових щурів дорівнює **22-23** штуки. Середня чисельність міофібрил у складі скоротливого апарату одного кардіоміоцита 7-ми добових щурів зростає у **1,65** рази від 20 штук (н/р) до 33 штук внаслідок поздовжнього розщеплення певної кількості існуючих міофібрил або їх утворення *de novo*. Отже, загальна кількість саркомерів у складі скоротливого апарату одного кардіоміоциту 7-ми добових щурів становить: $\Sigma N_{cm} = (726 \dots 760)$ штук. Отримані результати розрахунків свідчать про те, що в інтервалі часу (н/р- 7 діб), збільшення загальної кількості саркомерів відбувається в результаті *інтенсивного синтезу скорочувальних білків і утворення нових саркомерів*, чисельність яких у скоротливому апараті одного кардіоміоциту зростає у $\approx 3,2$ рази від ≈ 240 штук (н/р) до ≈ 760 штук.

Другий період визначається в інтервалі часу (7-15) діб. На графіку 1 він обмежений точками **перегину А і В**. Результати розрахунків свідчать, що в інтервалі часу (7-15) діб, збільшення кількості саркомерів у скоротливому апараті кардіоміоциту відбувається в результаті *збільшення* чисельності міофібрил від 33 штук до 40 штук і кількості саркомерів в кожній міофібрилі

від 23 штук до 30 штук. Отже, у другому періоді чисельність саркомерів у складі скоротливого апарату кардіоміоцита зростає в $\approx 1,6$ рази від 760 штук до 1200 штук.

Третій період обмежений часовими координатами (15-27) діб. Це ділянка графіка **1** розташована між точками **перегину В** і **С**. Результати морфометричного аналізу свідчать, що у *третьому* періоді відбувається *поділ міофібрил – поздовжнє розщеплення 25 з попередніх 40 міофібрил* і збільшення кількості міофібрил у скоротливому апараті кардіоміоциту до 65 штук. Кожна міофібрила містить 36 саркомерів. Отже, протягом *третього* періоду загальна чисельність саркомерів у складі скоротливого апарату кардіоміоциту суттєво *збільшується* від 1200 (15 діб) до 2340 штук ($\Sigma N_{см} = 36 \text{ см} \cdot 65 \text{ мф}$).

Четвертий період визначається в інтервалі часу (27-45) діб. Це ділянка графіка **1** розташована за межою точки **перегину С**. За даними морфометрії, в інтервалі часу (27-45) діб, кількість міофібрил у складі скоротливого апарату кардіоміоциту збільшується від 65 до **80** штук. Отримані результати дають підставу вважати, що в інтервалі часу (27-45) діб відбулося *поздовжнє розщеплення 15 міофібрил* з початкової їх кількості 65 штук. Отже, протягом *четвертого* періоду загальна кількість саркомерів у складі скоротливого апарату кардіоміоциту суттєво *збільшується* від 2340 штук (27 доба) до **3200** штук ($40 \text{ см} \cdot 80 \text{ мф} = 3200$) до 45-ї доби постнатального дозрівання кардіоміоцитів.

На **рис. 58** представлений графік **2** *кінетики «збільшення ↔ зменшення» середньодобової швидкості збільшення чисельності саркомерів ($\Sigma N_{см}/\text{доба}$)* у складі скоротливого апарату кардіоміоциту на протязі 45 діб після народження щурів. Цей графік має складну форму та *три точки екстремума A_1 , B_1 і C_1* , які є межами *чотирьох* послідовних періодів зміни цифрових значень морфометричного показника $\Sigma N_{см}/\text{доба}$.

У *першому періоді*, в інтервалі часу (н/р -7) діб, спостерігається інтенсивне зростання значень $\Sigma N_{см} /\text{доба}$ у $\approx 2,6$ рази від 35 штук/доба (н/р) до *першого* максимуму ($90 \pm 5,0$) штук/доба внаслідок утворення *de novo* саркомерів і міофібрил у складі скоротливого апарату кардіоміоциту.

Другий період обмежений часовими координатами (7-15) діб. Це ділянка графіка **2**, яка розташована між точками *екстремума A_1 і B_1* . У цей період часу спостерігається *зменшення* цифрових значень показника $\Sigma N_{см}/\text{доба}$ у $\approx 2,1$ рази від 90 штук/доба (7-а доба) до *першого мінімуму* ($43 \pm 5,0$) штук/доба, внаслідок *уповільнення* утворення *de novo* саркомерів у складі скоротливого апарату кардіоміоциту. Отримані дані дозволяють стверджувати, що в інтервалі часу (7-15) діб, суттєво *зменшується інтенсивність біосинтезу скоротливих білків* в саркоплазмі кардіоміоцитів.

Третій період визначається в інтервалі часу (15-27) діб. Це ділянка графіка **2**, яка розташована між точками *екстремума* **В₁** і **С₁**. У цей період розвитку скоротливого апарату кардіоміоцитів спостерігається *інтенсивне* зростання цифрових значень показника ΣN_{cm} /доба у ≈ 4 рази! Від *мінімуму* 43 штук/доба (15-та доба) до *другого* максимуму (**170 ± 5,0**) штук/доба. В інтервалі часу (15-27) діб, інтенсивне збільшення значень показника (ΣN_{cm} /доба) обумовлено переважно, *поздовжнім розщепленням* 25 міофібрил з попередніх 40 штук у складі скоротливого апарату кардіоміоциту.

Четвертий період визначається в інтервалі часу (27-45) діб. Це ділянка графіка **2** розташована за межою точки *другого максимуму* **С₁**. Протягом четвертого періоду відбувається суттєве *зменшення* середньодобової швидкості збільшення кількості саркомерів у складі скоротливого апарату кардіоміоциту від 170 штук/доба до **0**.

Постнатальне коливання значень показника ΣN_{cm} /доба протягом 45 діб дозрівання кардіоміоцитів, можна схематично подати у вигляді наступної послідовності процесів:

$$\Sigma N_{cm} / \text{доба} \uparrow \rightarrow \Sigma N_{cm} / \text{доба} \downarrow \rightarrow \Sigma N_{cm} / \text{доба} \uparrow \rightarrow \Sigma N_{cm} / \text{доба} \downarrow \rightarrow 0$$

(н/р - 7 діб) (7-15) діб (15-27) діб (27-45) діб

5. Постнатальні зміни сили тяги паренхіми міокарда і чисельності сотів в саркомерах скоротливого апарату кардіоміоцитів

У наукових публікаціях [17, 18] було висловлено припущення, що сила тяги *однієї* міофібрили (**1Fмф**), яка складається з $n \gg 1$ послідовно розташованих саркомерів, дорівнює силі тяги *одного* саркомера (**1Fсм** = **1Fсм**). Сила тяги *однієї* міофібрили *максимальна*, якщо довжина кожного саркомера (ΔL_{cm}) – відстань між **Z**-дисками, які обмежують кожний саркомер, становить **2,0 - 2,2 мкм** [17, 18]. Для наступних теоретичних розрахунків, середнє значення довжини саркомера нами прийнято рівним $\Delta L_{cm} = 2,0$ мкм. Збільшення кількості саркомерів у складі міофібрили здебільшого впливає на час поширення хвилі «скорочення ↔ розслаблення» саркомерів послідовно розташованих вздовж міофібрили. Якщо усі міофібрили (**Nмф**) в скоротливому апараті кардіоміоцита, розташовані паралельно одна одній, то сила тяги *однієї* м'язової клітини (**1Fкмц**) паренхіми міокарда визначається за формулою **1Fкмц** = **N** · **1Fмф** [17, 18].

Нами встановлено, що у складі одного *середньостатистичного* кардіоміоцита *новонароджених* шурів чисельність міофібрил не перевищує **12-13** штук. У скоротливому апараті *середньостатистичного* кардіоміоцита 45-добових тварин кількість міофібрил збільшується до **80** штук. Якщо прийняти

силу тяги одного кардіоміоцита новонароджених щурів, які містять 12–13 міофібрил, за одну умовну одиницю $1F_{\text{кмц}} (\text{н/р}) = 1 \text{ у.о.}$, то сила тяги одного кардіоміоцита у 45-добових щурів буде дорівнювати: $1F_{\text{кмц}} (45 \text{ діб}) = (80 \text{ мф} : 12 \text{ мф}) = 6,5 \text{ у.о.}$

Отже, сумарна сила тяги усіх кардіоміоцитів у складі паренхіми міокарда комплексу (ЛШ + МШП) новонароджених щурів становить: $\Sigma F_{\text{кмц}} (\text{н/р}) = N_{\text{кмц}} \cdot 1 \text{ у.о.} = 0,72 \times 10^7 \cdot 1 \text{ у.о.} = 0,72 \times 10^7 \text{ у.о.}$

Сила тяги усіх кардіоміоцитів у паренхімі міокарда комплексу (ЛШ + МШП) 45 добових щурів становить: $1,53 \times 10^7 \cdot 6,5 \text{ у.о.} \approx 10^8 \text{ у.о.}$

Отже, проведені теоретичні розрахунки дозволили встановити, що протягом 45 діб постнатального дозрівання кардіоміоцитів, сила тяги одного скоротливого міоцита у паренхімі міокарда комплексу (ЛШ + МШП) зростає у ≈ 14 разів! (цей результат виходить, якщо розділити 10^8 на $0,72 \times 10^7$).

Середній об'єм саркомера ($\Delta V_{\text{см}}$, мкм^3) визначають за формулою:

$$\Delta V_{\text{см}} = \Delta L_{\text{см}} \cdot S_{\text{Омф}}$$

$\Delta L_{\text{см}} = 2 \text{ мкм}$. Коливання площі поперечного перерізу міофібрили ($S_{\text{Омф}}$) відбувається в інтервалі від $0,63 \text{ мкм}^2$ до $1,04 \text{ мкм}^2$. Отже, коливання об'єму одного саркомеру ($\Delta V_{\text{см}}$) у формі короткого циліндру відбувається в інтервалі значень від $1,26 \text{ мкм}^3$ до $2,06 \text{ мкм}^3$.

Вікове «збільшення \leftrightarrow зменшення» значень $\Delta V_{\text{см}}$ протягом 45 діб після народження щурів, обумовлено коливаннями у складі кожного саркомера кількості структурних елементів – *сотів* [17]. У центрі соту розташований один товстий, а по периметру 12 тонких філаментів. Шість тонких філаментів прикріплені до Z-диску з одного боку від товстого філаменту, інші шість – до Z-диску з іншого боку від товстого філаменту. За даними [17, 18] площа поперечного перерізу одного соту ($\Delta S_{\text{Осота}}$) становить $6,225 \cdot 10^{-4} \text{ мкм}^2$.

Інформація про площу одного соту дозволяє визначити кількість проєкцій сотів на площі поперечного перерізу міофібрили ($S_{\text{Омф}}$). В інтервалі часу (н/р – 45 діб), середня площа поперечного перерізу міофібрили змінюється у вузькому діапазоні $S_{\text{Омф}} \in [0,63–1,04] \text{ мкм}^2$. Якщо поділити $0,65 \text{ мкм}^2$ і $1,05 \text{ мкм}^2$ на поперечну площу одного соту ($6,225 \times 10^{-4} \text{ мкм}^2$), отримаємо такі результати: 1044 і 1690 *сотів*. Отже, середня чисельність *сотів* в об'ємі одного саркомеру ($\Delta N_{\text{сот}}$) обмежена інтервалом $\Delta N_{\text{сот}} \in [1044–1690]$ штук

.Висновки.

В інтервалі часу (н/р – 45) діб постнатального дозрівання КМЦ збільшення абсолютного об'єму скоротливого апарату КМЦ та скоротливої сили тяги міокарда відбувається під впливом наступних внутрішньоклітинних механізмів.

1. Збільшення довжини міофібрил в 3,2 рази від 25 мкм до 81 мкм відбувається в результаті біосинтезу скоротливих білків і утворення нових саркомерів.
2. Збільшення кількості міофібрил в складі скоротливого апарату кардіоміоцитів в $\approx 6,5$ рази від 12-13 штук до 80 штук відбувається в результаті новоутворення міофібрил та продольного розщеплення (поділу) існуючих міофібрил.
3. «Збільшення \leftrightarrow зменшення» площі поперечного перерізу міофібрил відбувається в результаті зміни кількості сотів у саркомерах.
4. Діапазон кількості сотів в об'ємі саркомерів обмежен (1044 – 1690) штук.
5. Збільшення скоротливої сили тяги міокарда відбувається в результаті зростання чисельності КМЦ і кількості міофібрил в кожній м'язовій клітині.

Список літератури

1. Павлюкова ЕН, Трубина ЕВ, Карпов РС. Вращение, скручивание и поворот по оси левого желудка у больных ишемической и дилатационной кардиомиопатией. Ультразвук и функциональная диагностика. 2013;1:44-53.
2. Черных НЮ, Грознова ОС, Довгань МИ. Исследование кинетики миокарда в клинической практике: нормативные показатели деформации, вращения, скручивания. Российский вестник перинатол. и педиатрии. 2016;4:32-6.
3. Горелова НИ. Характеристика гістогенетичних процесів у серці людини на ранніх етапах кардіогенезу. Морфологія. 2007;1(1):58-62.
4. Du A, Sanger JM, Sanger JW. Cardiac myofibrillogenesis inside intact embryonic hearts. Developmental Biology. 2008;318:236-46.
5. Марченко ДГ, Твердохліб ІВ. Онтогенетичні механізми формування скоротливого апарату кардіоміоцитів. Морфологія. 2012;VI(4):5-11.
6. Козлов ВА, Твердохліб ІВ, Шпонька ІС. Морфологія розвиваючогося серця (структура, ультраструктура, обмен веществ). ДГМА; 1995.220 с.
7. Загоруйко ГЕ, Загоруйко ЮВ. Морфометрический анализ пренатального и постнатального созревания кардиомиоцитов крыс. Вісник проблем біології і медицини. 2017;2(136):290-3.
8. Козлов СВ, Маєвський АС, Мішалов ВД, Сулаєва ОМ. Ультраструктурний аналіз будови скоротливого апарату серця щурів на етапах онтогенетичного розвитку. Морфологія. 2015;9(1):34-8.
9. Иванова ВВ, Мильто ІВ, Серебрякова ОН. Сердце крысы в пренатальном и постнатальном периоде онтогенеза. Онтогенез. 2021;52(5):329-44.
10. Drew NK, Grosberg A. Methods of myofibrillogenesis modeling. Methods Mol. Biol. 2015;1299:75-91.

11. Yang H, Schmidt LP, Wang Z, Yang X, Shao Y, Borg TK, et al. Dynamic Myofibrillar Remodeling in Live Cardiomyocytes under Static Stretch. *Sci Rep*. 2016 Feb 10;6:20674. DOI: 10.1038/srep20674.
12. Yoldaş A, Özmen E, Aksoy G. The Anatomy of the Cardiac Veins in Storks (*Ciconia ciconia*). *Journal Home-Page*. 2013;19(4):687-92.
13. Твердохліб ІВ, Марченко ДГ. Ультраструктурні зміни скоротливого апарату міокарда шлуночків щурів на етапах пренатального онтогенезу в нормі та після дії алкоголю. *Світ медицини та біології*. 2019;3(69):225-31
14. Пришляк А, Гнатюк МС. Інформаційний аналіз особливостей структурної перебудови шлуночків серця під впливом хлориду кадмію. *Таврический медико-биологический вестник* 2013;16.1(1):202-5.
15. Морозова КН. Электронная микроскопия в цитологических исследованиях: методическое пособие. Новосибирск: ННИГУ; 2013. 85 с.
16. Загоруйко ГЕ, Загоруйко ЮВ, Шмулич ОВ. Кинетика процессов роста линейных размеров и численности кардиомиоцитов в миокарде комплекса (ЛЖ+МЖП) до и после рождения крыс. *Вісник проблем біології і медицини*. 2018;4(1):36-9.
17. Самсонова АВ., Самсонов ГА. Сот- структурная единая саркомера. *Труды кафедры биомеханики университета имени П. Ф. Лесгафта*. 2016;10:16-21.
18. Самсонов ГА, Самсонова АВ. Влияние увеличения площади поперечного сечения саркомера на соотношение тонких и толстых филаментов. *Труды кафедры биомеханики университета имени П. Ф. Лесгафта*. 2016;10:22-7.
19. Кодиров СА, Журавлев ВЛ, Сафонова ТА. Ионные каналы в кардиомиоцитах млекопитающих. *Клиническая фармакология и лекарственная терапия*. 2004;3(4): 27–41.

РОЗДІЛ 12.

ГЕОМЕТРИЧНА МОДЕЛЬ ПРОСТОРОВОЇ ОРГАНІЗАЦІЇ СКОРОТИЧНОГО АПАРАТУ ПОСТМІТОТИЧНИХ КАРДІОМІОЦИТІВ

Проведені в 60-х роках ХХ століття електронно-мікроскопічні дослідження будови скелетної м'язової тканини ссавців і людини дозволили теоретично обґрунтувати та запропонувати схему структурної організації скелетного м'язового волокна (МВ) [1, 2]. В складі скелетного МВ виявляється безліч ниткоподібних елементів – *міофібрил* у кількості 1-2 тисяч та діаметром 0,5 – 2 мкм (рис. 59).

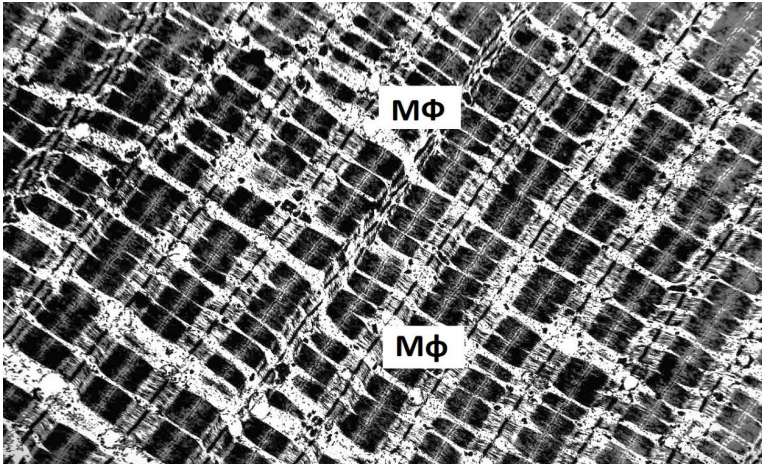


Рисунок 59. Ультраструктура скелетного м'яза 45-ти добового щура Вістар в нормі. МФ- міофібрила утворена численними саркомерами. Зб. 3000^x.

Довжина кожної міофібрили дорівнює довжині м'язового волокна. Безліч паралельно орієнтованих міофібрил формують спеціалізований скоротливий апарат, який забезпечує «скорочення ↔ розслаблення» скелетного МВ. Кожна міофібрила утворена багатьма однотипними послідовно розташованими структурними елементами – саркомерами. Форму саркомерів міофібрил апроксимують прямими круговими циліндрами діаметром 0,5 – 2 мкм та висотою (довжина саркомера) 2 – 2,5 мкм. Саркомери сусідніх міофібрил в МВ розташовані паралельно один одного. Тому м'язові волокна мають періодичну правильну смугастість [1, 2].

1. Особливості будови скоротливих волокон серцевого м'яза.

Будова *серцевого м'яза* (міокарда) відрізняється від скелетної м'язової тканини. Міокард складається з великої кількості клітин – *кардіоміоцитів*. За допомогою вставних дисків (ВД) кардіоміоцити поєднуються один з одним і формують *розгалужені* м'язові волокна у складі міокарда шлуночків серця. На гістологічних та електронномікроскопічних препаратах міокарда виявляється чітко виражена поперечна смугастість кардіоміоцитів (**рис. 60**).

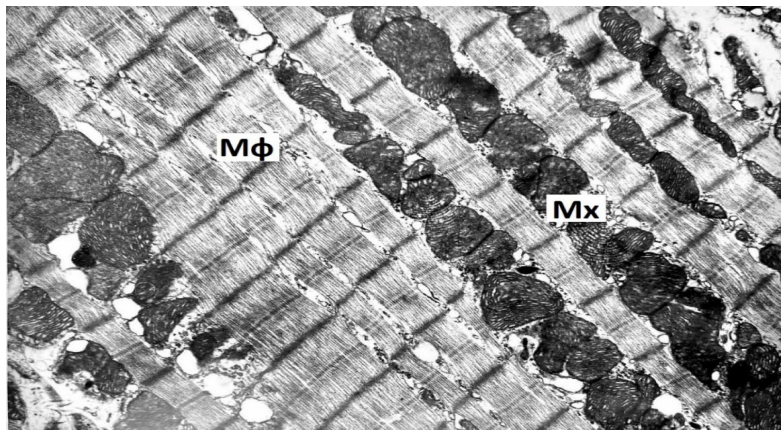


Рисунок 60. Ультраструктура подовжнього перерізу м'язового волокна міокарда лівого шлуночку 45-ти добового щура Вістар в нормі. Мф – міофібрила, Мх – мітохондрія. Зб. 7000 \times .

Це стало підставою припустити, що будова скоротливого апарату кардіоміоцитів принципово не відрізняється від будови скоротливого апарату м'язових волокон скелетної м'язової тканини [1, 2]. Скоротливий апарат м'язових клітин паренхіми міокарда також складається з безлічі міофібрил, поперечна смугастість яких, обумовлена наявністю саркомерів.

В останні роки морфологи активно досліджують особливості *міофібрилогенезу* і закономірності розвитку скоротливого апарату кардіоміоцитів у процесі онтогенезу людини та лабораторних тварин [3, 4]. Проте, багато аспектів розвитку елементів скоротливого апарату кардіоміоцитів ще мало досліджено, а трактування отриманих результатів – викликає активну дискусію. Виявилося, що багато зображень перерізів міофібрил кардіоміоцитів не вписуються в модель будови скоротливого апарату скелетної м'язової тканини. Так, відсутні об'єктивні морфологічні критерії, які дозволяють на *поздовжніх, косих і особливо поперечних зрізах*

кардіоміоцитів чітко визначити обриси окремих міофібрил і саркомерів як об'ємних, тривимірних елементів скоротливого апарату (рис. 61).

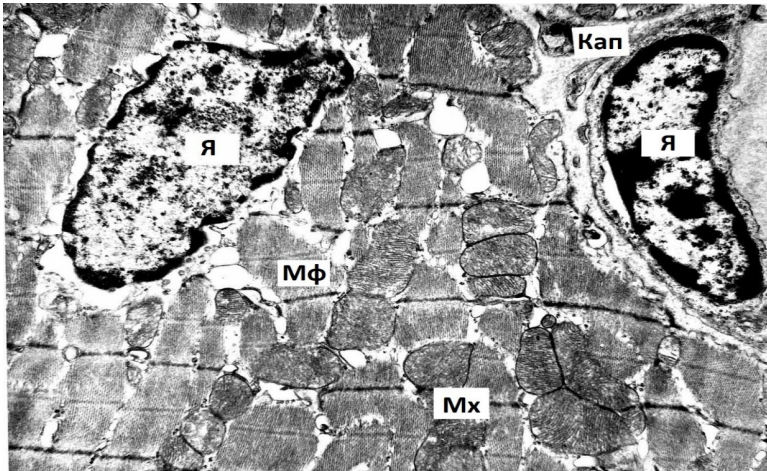


Рисунок 61. Ультраструктура косо́го перерізу м'язового волокна міокарда лівого шлуночку 30-ти добового щура Вістар в нормі. Мф – міофібрила, Мх – мітохондрія. Зб. 8000 \times .

На *поперечних* зрізах скоротливий апарат кардіоміоцитів складається з безлічі тонких та товстих філаментів, які рівномірно без виражених меж заповнюють проміжки між зрізами численних мітохондрій. Досить часто між зрізами мітохондрій та міофібрилами скоротливого апарату виявляються оптично світлі порожнини різної величини, які заповнені саркоплазмою, елементами синтетичного апарату, гранулами глікогену, ліпідними включеннями. І лише на окремих ділянках поздовжніх зрізів міокарда в м'язових клітинах визначаються паралельно розташовані міофібрили, у складі яких виявляються різної величини численні саркомери. Розміри контурів перерізів саркомерів широко варіюють від 0,2 мкм до 4-6 мкм (довжина Z ліній саркомерів) (рис. 61).

Слід зазначити, що діаметр перерізів м'язових клітин паренхіми міокарда шлуночків серця статевозрілих молодих щурів лінії Вістар не перевищує значень 12 – 16 мкм. Важко уявити, що у складі кардіоміоцитів ссавців одночасно перебувають міофібрили з мінімальним діаметром 0,2 мкм і максимальним 4-6 мкм (1/2 – 1/3 діаметра кардіоміоцита). У фаховій літературі присвяченій дослідженню динаміки структурної організації кардіоміоцитів у процесі онтогенезу тварин, а також в умовах моделювання різної патології

серцево-судинної системи, *відсутні* дані морфометрії про розміри саркомерів, міофібрил, їх протяжності та кількості у складі скоротливого апарату кардіоміоцитів шлуночків та передсердь [6, 7]. У цих роботах наведено результати визначення відносного обсягу та питомої площі поверхні міофібрил в м'язових клітинах паренхіми міокарда. Деякі дослідники вважають, що відсутність чітко виражених меж між окремими міофібрилами в кардіоміоцитах обумовлено «частковим злиттям (поєднанням) МФ між собою в єдину систему» [1]. Однак, для підтвердження можливості «поєднання ↔ розщеплення» міофібрил в складі скоротливого апарату м'язових клітин міокарда необхідно провести спеціальні дослідження із залученням методик трансмісійної і растрової електронної мікроскопії, просторової реконструкції будови міофібрил та математичного моделювання.

Дані літератури та власні електронно-мікроскопічні дослідження викликають сумніви однакової класичної моделі скоротливого апарату МВ скелетної м'язової тканини і моделі скоротливого апарату кардіоміоцитів ссавців. Внаслідок відсутності на поперечних зрізах м'язових клітин паренхіми міокарда чітких меж між окремими міофібрилами, вважаємо, що термін «міофібрила» не коректно застосовувати до опису просторової структурної організації скоротливого апарату кардіоміоцитів. Дослідження особливостей будови поперечних перерізів кардіоміоцитів лівого шлуночку серця шурів дозволило нам запропонувати іншу геометричну модель будови скоротливого апарату м'язових клітин паренхіми міокарда.

2. Саркосомальна модель скоротливого апарата кардіоміоцитів.

За нашими даними, модель скоротливого апарата кардіоміоцитів являє собою комплекс послідовно розташованих *дисків*, утворених безліччю філаментів актину та міозину. *Діаметр* цих дисків відповідає діаметру поперечного зрізу кардіоміоциту, а ширина – відстані між телофрагмами, які відокремлюють саркомери. Диск розташовується *впоперек* поздовжньої вісі кардіоміоциту, прилягають один до одного та з'єднані між собою телофрагмами. Для назви *контрактильного диска* - структурної одиниці скоротливого апарату м'язових клітин паренхіми міокарда, пропонуємо використовувати термін **саркосома**. Слід зазначити, що свого часу, термін «саркосома» використовували для позначення *енергопродуруючих* органел клітин, що утворюють мускулатуру літального апарату комах [8]. Термін «саркосома» також використовують для назви їстівного гриба «Саркосома куляста» (*Sarcosoma globosum*) [9].

Модель *саркосоми* є низьким циліндром, діаметр основи якого дорівнює діаметру поперечного перерізу кардіоміоциту (**d**, **мкм**), а висота - довжині

саркомера L мкм. На гісто- та ультратонких препаратах м'язових клітин паренхіми міокарда, ділянки зрізів *саркосом* представлені саркомерами. Але, на відміну від саркомерів м'язових волокон скелетної м'язової тканини, саркомери скоротливого апарату кардіоміоцитів є тонкими плоскими перерізами *саркосом*. Варіабельність розмірів саркомерів визначається довжиною *Z* лінії і залежить від відстані конкретного зрізу до центра *саркосоми*.

Мінімальний розмір саркомерів спостерігається у зрізах, що пройшли через край *саркосоми*, **максимальний** – через центр *саркосоми*. Структурно-функціональними елементами *саркосом* є елементарні комплекси, які отримали назву *сотти* [10]. У центрі *соту* розташований один товстий, а по периметру 12 тонких філаментів. Шість тонких філаментів прикріплені до *Z*-диску з одного боку від товстого філаменту, інші шість – до *Z*-диску з іншого боку від товстого філаменту. Кінці актинових філаментів кріпляться до *Z* – дисків. Виходячи з вище наведеного, скоротливий апарат м'язових клітин паренхіми міокарда ссавців складається з *саркосом*, які розташовані поперек поздовжнього розміру кардіоміоцитів і щільно прилягають один до одного та з'єднані між собою *Z*-дисками (телофрагмами). Площа основи кожної *саркосоми* дорівнює площі поперечного перерізу кардіоміоцита. Телофрагма *саркосом* складається з багатьох складно переплетених білкових ниток, є опорним елементом тонких філаментів і кріпиться до внутрішньої поверхні сарколеми кардіоміоцита. Отже, *саркосоми* щільно пов'язані між собою та міцно прикріплені до сарколеми м'язових клітин. Однорідні за будовою *саркосоми* скоротливого апарату кардіоміоцитів пронизані безліччю різноманітних за формою та розмірами *порожнинами* (щілини, каналця, пори тощо), усередині яких циркулює рідкий компонент саркоплазми. У великій центральній порожнині локалізовані ядро, органели і вклучення. Порожнини *саркосом* пов'язані між собою і формують в обсязі кардіоміоцитів тривимірну складну пористу структуру. Залежно від форми, розмірів, розташування та кількості порожнин, визначаються *три види*

саркосом (рис. 62).

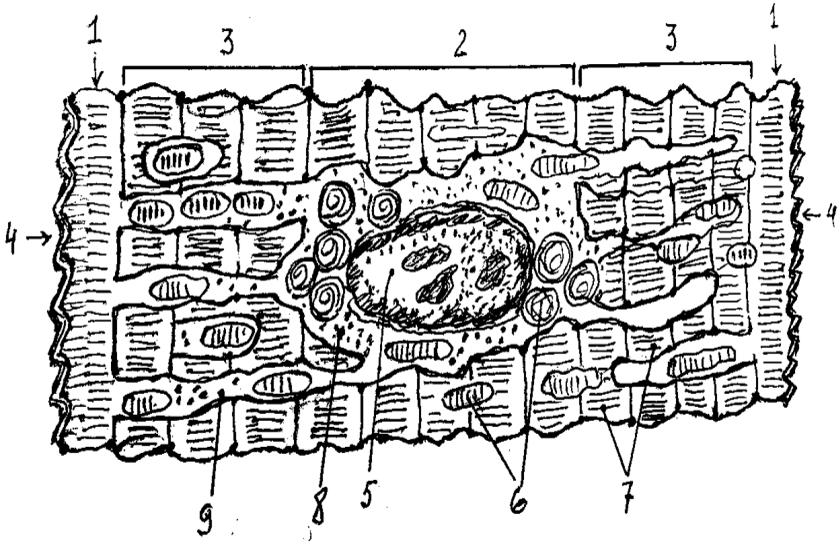


Рисунок 62. Схема поздовжнього зрізу кардіоміоциту: 1 - торцеві; 2-центральні; 3 проміжні саркосоми; 4- вставний диск; 5-ядро; 6-мітохондрії; 7-трабекули саркосом; 8-навколядерна порожнина; 9-поздовжня порожнина.

Торцеві саркосоми. Вони контактують із ВД і мають мало порожнин.

Центральні саркосоми. Містять найбільшу за розмірами порожнину, в якій розташовані ядро, елементи апарату біосинтезу білків та інших органічних молекул, безліч мітохондрій різної форми і розмірів та різні включення.

Проміжні саркосоми. У поздовжніх порожнинах цих саркосом розташовані довгастої форми мітохондрії та численні включення (гранули глікогену, ліпідні краплі тощо)

У процесі постнатального розвитку ссавців, збільшуються розміри кардіоміоцитів, одночасно зростає кількість саркосом та їх розміри. Змінюється в саркосомах розташування пор і порожнин. Пориста будова саркосом сприяє утворенню та формуванню всередині скоротливого апарату кардіоміоцитів множини різної форми та розмірів взаємопов'язаних *трабекул* – пластинок, перегородок тощо, які складаються з численних контрактильних елементів *сотів*. *Трабекуляція* скоротливого апарату забезпечує кардіоміоцитам деформованість, пластичність, складну біомеханіку та широкі адаптаційні можливості паренхіми міокарду.

3. Порівняльний аналіз структурної організації скоротливого апарату м'язових волокон і кардіоміоцитів

У таблиці 1 приведені дані порівняння структурної організації скоротливого апарату МВ скелетної м'язової тканини та скоротливого апарату кардіоміоцитів.

Таблиця 1

Структурний елемент	Характеристика структурного елемента
Будова скоротливого апарату МВ скелетної м'язової тканини	
Скоротливий апарат	Безліч міофібрил
Міофібрила	Скоротлива -3D структура, що складається з безлічі саркомерів.
Саркомер	Структурний 3D елемент міофібрил у формі прямого кругового циліндра діаметром 0,5 - 2 мкм і висотою 2-3 мкм.
Будова скоротливого апарату кардіоміоцитів паренхіми міокарда	
Скоротливий апарат	Безліч саркосом
Саркосома	Скоротлива -3D структура у формі диска, діаметр площі основи якого дорівнює діаметру поперечного перерізу міоциту (d , мкм), а висота – довжині саркомера l , мкм
Саркомер	Плоский -2D елемент - переріз саркосоми

Підсумок.

Трабекули та міжтрабекулярні простори в кардіоміоцитах належать до важливих, але практично не досліджених структурних компонентів скоротливого апарату. Утворення трабекул скоротливого апарату є етапом кардіоміогенезу притаманним всім хребетним тваринам [11]. Скоротливий апарат є домінуючим структурно-функціональним компонентом кардіоміоцитів ссавців. За нашими даними, відносний обсяг скоротливого апарату в кардіоміоцитах лівого шлуночка серця щурів лінії Вістар збільшується від 33,50% у новонароджених до 40% у віці 45 днів і становить 50% у КМЦ 3-х місяців щурів [12]. Утворення численних порожнин і каналців в об'ємі саркосом, дозволяє досліджувати їх властивості із залученням методів морфометрії, стереології, та порометрії [13].

Список літератури

1. Быков В.Л. Цитология и общая гистология (функциональная морфология клеток и тканей человека). СПб.: СОТИС; 1999. 520 с.
2. Руководство по гистологии. СПб.: СпецЛит; 2001. 495 с.
3. Марченко ДГ, Твердохлеб Н.В. Онтогенетические механизмы формирования сократительного аппарата кардиомиоцитов Морфология. 2012; 6 (4): 5–11.
4. Шевченко К.М. Морфологические изменения сократительного аппарата кардиомиоцитов предсердий крыс в норме и в условиях хронической пренатальной гипоксии. Роль α-гладкомышечного актина и миофибриллогенеза. Морфология; 2016; 10 (2): 85–92.
5. Волков К.С., Пасічко Н.В. Ультраструктура клітин та тканин (навчальний посібник). Тернопіль :Укрмедкнига; 1997. 96 с.
6. Непомнящих Л.М., Лушникова Е.Л., Непомнящих Г.И. Морфометрия и стереология гипертрофии сердца. Новосибирск :Наука; 1986. 304 с.
7. Непомнящих Л.М. Патологическая анатомия и ультраструктура сердца. Комплексное морфологическое исследование общепатологического процесса в миокарде).- Новосибирск: Наука; 1981. 324 с.
8. Арефьев В.А., Лисовенко Л.А. Англо-русский словарь генетических терминов. М.: ВНИРО; 1995. 407 с.
9. Матанцев А.Н., Матанцева С.Г. Грибы. Справочник-определитель. Москва : Феникс; 2014. 248 с.
10. Самсонова АВ., Самсонов ГА. Сот- структурная единая саркомера. Труды кафедры биомеханики университета имени П. Ф. Лесгафта. 2016;10:16-21.
11. Машталир М.А, Мороз Н.А, Потоцкая О.Ю, Шаповал Е.А. Ранняя трабекуляция желудочковых отделов эмбрионального сердца. Мат. 11 Всеукр. науч. морф. конф. Карповские чтения, Днепропетровск: Пороги; 2005: 43–45.
12. Загоруйко Г.Е, Загоруйко Ю.В. Морфометрический анализ пренатального и постнатального созревания кардиомиоцитов крыс. Вісник. пробл. біол. і медицини. 2017; 2(136): 290 – 294.
13. Плаченев ТГ, Колосенцев СД. Порометрия.- Ленинград : Химия; 1988. 176 с.

РОЗДІЛ 13.

КІНЕТИКА РОЗВИТКУ МІТОХОНДРІОНА І ДИНАМІКА ЧИСЕЛЬНОСТІ МІТОХОНДРІЙ У КАРДІОМІОЦИТАХ КОМПЛЕКСУ (ЛШ+МШ) У РАНЬОУ ПОСТНАТАЛЬНОМУ ОНТОГЕНЕЗІ ЩУРІВ ВІСТАР

Вступ. Вчення про мітохондрії виникло в далекому 1850 році, коли Келлікер вперше описав мікроструктури у формі дрібних зернят, розташованих у зрізах волокон поперечносмугастої м'язової тканини. З того часу минуло багато років і лише в 1949 році Е.Р. Kennedy та А.Л. Lehninger [1] встановили, що в суспензії мітохондрій, виділених з клітин печінки щурів, протікають хімічні процеси циклу окисного фосфорилування та утворення високоенергетичних молекул АТФ. Результати подальших досліджень біологічних функцій мітохондрій А.Л. Lehninger узагальнив у монографії [2], яка послужила поштовхом для проведення комплексних досліджень фізіологічних, біохімічних функцій та біогенезу мітохондрій вченими біохіміками, генетиками, морфологами в різних країнах світу. У 1970 році була надрукована монографія Д. Рудіна та Д. Уіклі «Біогенез мітохондрій» [3], в якій автори узагальнили інформацію про процеси зростання, поділу, злиття мітохондрій та можливого утворення цих органел *de novo* у різних клітинах еукаріотичних організмів. В даний час учені досліджують функції мітохондріальної ДНК (МХ-ДНК), МХ-РНК, процеси синтезу мітохондріальних білків та енергетичний метаболізм в цих органелах. Встановлено, що МХ-ДНК кодує синтез структурних білків внутрішньої мітохондріальної мембрани та христ, а ДНК ядра – синтез розчинних мітохондріальних білків [4]. Доказано роль мітохондрій у забезпеченні енергією функції різних типів клітин у тканинах органів ссавців, встановлено участь цих органел у розвитку патологічних процесів [5], механізму апоптозу та старіння клітин [6,7]. Проводяться роботи з вивчення будови та функції білків, що формують «пори» у мітохондріальних мембранах [4], досліджуються механізми утворення «міжмітохондріальних» контактів, молекулярні механізми «злиття ↔ поділу» мітохондрій, міграції цих органел в цитоплазмі клітин [8]. Успіхи у дослідженні ультраструктури мітохондріома = мітохондріального апарату, пов'язані із застосуванням методів трансмісійної, растрової електронної мікроскопії, гістохімії та морфометрії. При вивченні динаміки ультраструктури кардіомиоцитів ссавців виявлено гетерогенність цих органел залежно від зони локалізації в м'язових клітинах [9]. Результати морфологічних досліджень дозволили виявити в мітохондріальному апараті кардіомиоцитів трьох *субпопуляцій* мітохондрій: міжміофібрилярної, субсарколемальної та парануклеарної [10]. Однак, до теперішнього часу мало робіт, в яких вивчають механізми та особливості поділу ↔ злиття, збільшення ↔ зменшення чисельності мітохондрій у складі мітохондріального апарату

скоротливих кардіоміоцитів паренхіми міокарда в період раннього постнатального розвитку лабораторних тварин – щурів Вістар.

Мета роботи. Дослідити закономірності послідовності процесів поділу ↔ злиття, збільшення ↔ зменшення кількості мітохондрій, обсягу цих органел у складі мітохондріального апарату кардіоміоцитів міокарда комплексу (ЛШ + МШП) у процесі раннього постнатального онтогенезу щурів Вістар.

Об'єкт та методи дослідження. Під час проведення експериментів керувалися принципами біоетики, викладеними у Законі України «Про захист тварин від жорсткого поводження» (№ 1759 від 15.12.2009 р.) та правилами Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, які використовуються в експериментальних дослідженнях. У роботі були задіяні: новонароджені (н/р), 1 - 45-добові щури лінії Вістар. Відомо, що протягом 45 діб після народження щурів завершуються процеси постнатального дозрівання кардіоміоцитів [13].

Об'єктом ультраструктурного та морфометричного дослідження став структурно-функціональний комплекс «лівий шлуночок + міжшлуночкова перетинка» (ЛШ + МШП). Нами проведено морфометричний аналіз електроннограм ультраструктури кардіоміоцитів при збільшенні 2000^x. Для проведення морфометрії досліджень використано оптико-механічний пристрій УМА-1. Інформація про методи гісто- та ультраморфометрії препаратів міокарда викладена в монографії [12]. У цьому дослідженні визначали: відносний обсяг мітохондріального апарату кардіоміоцитів (V_{vma} , %), абсолютний обсяг мітохондріального апарату (V_{ma} , μm^3), який визначали за формулою:

$$V_{ma} = V_{кмц} \cdot V_{vma} / 100\%$$

де $V_{кмц}$ – об'єм *середньостатистичного* кардіоміоцита (μm^3). Цифрові значення $V_{кмц}$ у міокарді комплексу (ЛШ + МШП) молодих щурів різного віку наведено у роботі [13]. Визначення середнього об'єму однієї мітохондрії (ΔV_{mx} , μm^3) проводили за допомогою формули об'єму еліпсоїда обертання:

$$\Delta V_{mx} = k \cdot D/d^2$$

у якій $k = 0,523$; D та d середні значення більшого та меншого діаметрів перерізів мітохондрій (μm). Кількість мітохондрій (N_{mx}) у скоротливих кардіоміоцитах паренхіми міокарда розраховували за формулою:

$$N_{mx} = V_{ma} / \Delta V_{mx}$$

Отримані цифрові дані морфометрії ультраструктури мітохондріального апарату кардіоміоцитів обробляли за допомогою графіко-аналітичного методу та набору програм для персонального комп'ютера IBM – SigmaPlot for Windows 9.0.

Результати досліджень та їх обговорення.

Відомо, що постнатальний розвиток хребетних тварин та людини супроводжується збільшенням маси тіла, органів серцево-судинної системи та опорно-рухового апарату [11]. У процесі зростання організму ссавців, збільшується обсяг циркулюючої крові, довжина кровеносних судин великого і малого колів кровообігу, зростає периферичний опір кровотоку в інтрасудинному кровеносному руслі органів. У процесі постнатального онтогенезу спостерігається суттєва активізація рухової активності організму, збільшується його працездатність. Для забезпечення енергією скоротливої функції серця, яка забезпечує безперервне переміщення об'єму крові по магістральним судинам та макро-мікросудинам органів, *необхідно* адекватне збільшення розмірів та чисельності кардіоміоцитів в паренхімі міокарда комплексу (ЛШ + МШП), збільшення кількості енергопродукуючих органел та абсолютного об'єму мітохондріального апарату.

1. Кінетика раннього постнатального розвитку мітохондріального апарату у популяціях кардіоміоцитів паренхіми міокарда.

У роботі [14] було встановлено, що до 15 діб після народження шурів, у міокарді (ЛШ + МШП) завершуються процеси *проліферації* та *поліплоїдії* м'язових клітин. Кінетика збільшення тотальної чисельності робочих кардіоміоцитів у паренхімі міокарда комплексу (ЛШ + МШП) до 15 діб після народження шурів стабілізується на рівні **(1,52...1,54) $\times 10^7$** . У ранній період кардіоміогенезу ($t \leq 15$ діб) у паренхімі міокарда комплексу (ЛШ + МШП) виявляються три види м'язових клітин, які формують три нерівнозначні за чисельністю та функціями популяції кардіоміоцитів (див. **табл. 2**).

Перша популяція складається з одноядерних (1я) помірно зневоднених темних (τ) 1я т-КМЦ. У паренхімі міокарді н/р шурів Vv популяції 1я т-КМЦ становить **40 \pm 1%**. Помірно дегідратовані кардіоміоцити перебувають у стані функціонального спокою та не приймають участі у скорочувальній функції серцевого м'яза. Протягом (5-7) діб після народження шурів, відносний об'єм популяції 1я т-КМЦ у паренхімі міокарді (ЛШ + МШП) зменшуються до **0%**.

Таблиця 2

Динаміка структурної організації популяції кардіоміоцитів у комплексі (ЛШ + МШП) у ранні терміни ($t \leq 15$ діб) постнатального розвитку щурів Вістар

Вік	н/р	2,5 діб	5 діб	7 діб	10 діб	15 діб
V_vMX в КМЦ %	21,3 ± 0,50	25 % ± 0,50	29 % ± 0,50	30,5 % ± 0,50	32 % ± 0,50	34 % ± 0,50
N_{1я} т-КМЦ в (ЛШ+МШП)	3,9 x 10 ⁶	2,8 x 10 ⁶	1,2 x 10 ⁶	N_т КМЦ → 0	-	-
V_{1я} т-КМЦ (мкм³)	880 ± 50	940 ± 50	1000 ± 80	1120 ± 80	-	-
VMA_{1я} т-КМЦ (мкм³)	187 ± 40	235 ± 40	290 ± 40	340 ± 40	-	-
ΔV_{MX} т-КМЦ (мкм³)	0,08 ± 0,005	0,10 ± 0,005	0,11 ± 0,005	0,12 ± 0,005	-	-
N_{MX} т-КМЦ ± Δ N_{MX}	2337 ± 50	2350 ± 50	2640 ± 70	2850 ± 70	-	-
N_{1я} с-КМЦ в (ЛШ+МШП)	3,1 x 10 ⁶	5,0 x 10 ⁶	3,8 x 10 ⁶	3,7 x 10 ⁶	2,3x 10 ⁶	N_{КМЦ} → 0
V_{1я} с-КМЦ (мкм³)	1480 ± 100	1600 ± 100	1700 ± 100	1900 ± 100	2100 ± 150	2700 ± 150
VMA_{1я} с-КМЦ (мкм³)	315 ± 40	400 ± 40	493 ± 40	580 ± 50	672 ± 50	918 ± 50
ΔV_{MX} с-КМЦ (мкм³)	0,11 ± 0,005	0,12 ± 0,005	0,13 ± 0,005	0,14 ± 0,005	0,15 ± 0,005	0,17 ± 0,005
N_{MX} с-КМЦ ± Δ N_{MX}	2800 ± 100	3300 ± 100	3800 ± 100	4150 ± 100	4480 ± 150	5400 ± 150
N_{2я}-КМЦ в (ЛЖ+МЖП)	0,9 x 10 ⁶	2,3 x 10 ⁶	5,2 x 10 ⁶	8,8 x 10 ⁶	11,5x10 ⁶	14,5 x 10 ⁶
V_{2я}-КМЦ (мкм³)	2120 ± 100	2250 ± 100	2400 ± 100	2700 ± 100	3100 ± 150	4500 ± 150
VMA_{2я}-КМЦ (мкм³)	452 ± 40	562 ± 40	696 ± 50	824 ± 50	992 ± 80	1530 ± 100
ΔV_{MX} 2я-КМЦ (мкм³)	0,12 ± 0,005	0,13 ± 0,005	0,14 ± 0,005	0,15 ± 0,005	0,16 ± 0,005	0,19 ± 0,01
N_{MX} 2я-КМЦ ± Δ N_{MX}	3770 ± 100	4320 ± 150	4970 ± 150	5490 ± 150	6200 ± 150	8050 ± 150

Зменшення цифрових значень V_v 1я т-КМЦ відбувається в результаті гідратації саркоплазми кардіоміоцитів, помірного набухання мітохондрій, релаксації міофібрил та переходу 1я т-КМЦ в популяцію світлих функціонально

активних 1я с-КМЦ. Внаслідок переходу «1я т-КМЦ→1я с-КМЦ» відбувається зменшення чисельності популяції 1я т-КМЦ у міокарді комплексу (ЛШ + МШП) від $3,9 \times 10^6$ до «0» (див. табл. 2). Незважаючи на те, що деякий час 1я т-КМЦ знаходилися у стані функціонального спокою, в їх саркоплазмі продовжувалися процеси уповільненого метаболізму. Про це свідчить збільшення протягом 7 діб після народження шурят обсягу 1я т-КМЦ у 1,27 раза, від 880 мкм^3 , до 1120 мкм^3 . Збільшення об'єму 1я т-КМЦ супроводжувалося зростанням обсягу мітохондріального апарату у 1,82 раза, від 187 мкм^3 до 340 мкм^3 та об'єму середньостатистичної мітохондрії у 1,5 раза, від $0,08 \text{ мкм}^3$ до $0,12 \text{ мкм}^3$. (Див. табл. 2). В першому інтервалі часу (н/р - 2,5 діб), у 1я т-КМЦ спостерігалось помірне набухання мітохондрій та збільшення об'єму цих органел від $0,08 \text{ мкм}^3$ до $0,10 \text{ мкм}^3$. Протягом часу (н/р - 2,5) діб, кількість мітохондрій в 1я т-КМЦ не змінилася (Nмх в 1я т-КМЦ = 2337...2350 штук). У другому інтервалі часу (2,5 - 7) діб в 1я т-КМЦ чисельність МХ зпоступово збільшилася від 2350 до 2850 штук в результаті поділу органел із швидкістю $\approx 111 \text{ мх/добу}$ або (4-5) мх/год.

Друга популяція м'язових клітин паренхіми міокарда складається з 1я с-КМЦ. У міокарді новонароджених шурів відносний об'єм популяції 1я с-КМЦ становить $54 \pm 0,5\%$. Протягом перших 15 діб після народження шурів, популяція 1я с-КМЦ забезпечує скорочувальну та проліферативну функції паренхіми міокарда комплексу (ЛШ+МШП). В результаті незавершеного цитокінезу у деяких м'язових клітинах, відбувається перехід 1я с-КМЦ → 2я-КМЦ. В цей період часу суттєво зменшується кількість 1я с-КМЦ, здатних до проліферації. Протягом 15 діб після народження шурів Vv популяції 1я с-КМЦ упаренхіми міокарді зменшується.

У першому періоді ($t \leq 2,5$ діб) чисельність популяції 1я с-КМЦ в паренхімі міокарда комплексу (ЛШ + МШП) зростає від $3,1 \times 10^6$ (н/р) до $5,0 \times 10^6$ (див. табл. 2). Збільшення значень N с-КМЦ у цей період часу відбувається внаслідок активної проліферації 1я с-КМЦ і одночасно переходу 1я т-КМЦ → 1я с-КМЦ.

У другому періоді (2,5 - 5) діб чисельність популяції 1я с-КМЦ у паренхімі міокарда комплексу (ЛШ + МШП) зменшується від $5,0 \times 10^6$ до $3,8 \times 10^6$ в наслідок переходу «1я с-кмц → 2я с-КМЦ» (незавершений цитокінез кардіоміоцитів).

У третьому періоді (5 - 7)діб чисельність 1я с-КМЦ практично не змінюється ($N_{1с-кмц} = 3,7...3,8 \times 10^6$). Це обумовлено динамічною рівновагою швидкостей процесів проліферації 1я с-КМЦ та поліплоїдії (1я с КМЦ→2я с-КМЦ).

У четвертому періоді (7 - 15) діб відбувається зменшення чисельності 1я с-КМЦ ($N_{1я с-КМЦ} \rightarrow 0$) внаслідок переходу (1я с КМЦ→2я с-КМЦ).

Результати проведеного морфометричного аналізу свідчать про те, що протягом 15 діб після народження шурів, у 1я с-КМЦ здійснюються активні

процеси метаболізму. Збільшується обсяг 1я с-КМЦ у 1,82 рази, від **1480** мкм³ (н/р) до **2700** мкм³ (15 діб), зростає обсяг в м'язових клітинах мітохондріального апарату у 2,91 рази від **315** мкм³ до **918** мкм³ та середній обсяг *середньостатистичної* мітохондрії у 1,54 рази, від **0,11** мкм³ до **0,17** мкм³. (Див. **табл. 2**). Чисельність мітохондрій в 1я с-КМЦ протягом 15 діб зростає в 1,9 рази, від **2800** штук до **5400** штук в результаті *поділу* органел зі швидкістю **173** мх/доба, або **7** мх/год.

Третя популяція м'язових клітин складається з двоядерних КМЦ (2я-КМЦ). У паренхімі міокарді *новонароджених* шурів відносний об'єм популяції 2я-КМЦ становить **(3 - 5) ± 0,5%**. Протягом **15 діб** після народження шурів, відносний об'єм популяції 2я-КМЦ у паренхімі міокарда комплексу (ЛШ + МШП) зростає від **(3 - 5,0) %** до **95 %**. Збільшення відносного об'єму популяції 2я-КМЦ в паренхімі міокарда (ЛШ + МШП) відбувається в результаті *проліферації* 1я с-КМЦ, їх фізіологічної *гіпертрофії*, мітотичного *поділу* ядра і подальшого *переходу* (1я с-КМЦ → 2я-КМЦ). За 15 діб кількість 2я-КМЦ в паренхімі міокард (ЛШ + МШП) зростає у 16,3 раз від **0,9 x 10⁶** (н/р) до *максимуму* рівного **14,5 x 10⁶** (див. **табл. 2**).

У саркоплазмі 2я-КМЦ здійснюються безперервні процеси активного метаболізму, що приводить до фізіологічної *гіпертрофії* і збільшення об'єму 2я-КМЦ **2,12** рази, від **2120** мкм³ (н/р) до **4500** мкм³(15 діб), абсолютного об'єму мітохондріального апарату у 3,38 рази, від **453** мкм³ до **1530** мкм³, об'єму *середньостатистичної* мітохондрії у 1,58 рази, від **0,12** мкм³ до **0,19** мкм³. (Див. **табл. 2**). За 15 діб чисельність МХ в 2я-КМЦ зростає в 2,13 рази, від **3770** штук до максимального значення – **8050** штук в результаті *поділу* органел зі швидкістю **285** мх/доба або 12 мх/год. Зростаюча за чисельністю популяція 2я-КМЦ забезпечує *скорочувальну* функцію комплексу (ЛШ+МШП) серця протягом усього наступного постнатального життя шурів. Отже, особливостями раннього постнатального кардіоміогенезу шурів Вістар в інтервалі часу (н/р ≤ t ≤ 15 діб) є:

- зменшення чисельності популяцій 1я т-КМЦ до «0»;
- збільшення → зменшення чисельності популяції 1я с-КМЦ;
- збільшення чисельності популяції 2я-КМЦ до максимуму;
- збільшення обсягу мітохондріального апарату та розмірів мітохондрій в 1я т-КМЦ, 1я с-КМЦ і 2я-КМЦ;
- збільшення в саркоплазмі 1я т-КМЦ, 1я с-КМЦ і 2я-КМЦ чисельності мітохондрій внаслідок поділу цих органел.

Отримані дані морфо- та стереологічного аналізу переконливо свідчать про те, що у ранній період (t ≤ 15 діб) *постнатального кардіоміогенезу*, в структурно-функціональному комплексі (ЛШ + МШП) серця шурів Вістар здійснюється

генетично скоординовані у просторі та узгоджені у часі динамічні взаємодії трьох популяцій кардіоміоцитів: 1я т-КМЦ, 1я с-КМЦ та 2я-КМЦ.

2. Кінетика розвитку мітохондріального апарату в процесі постнатального дозрівання кардіоміоцитів.

З результатів проведеного електронномікроскопічного і морфометричного аналізу випливає, що до 15 діб після народження щурів, паренхіму міокарда комплексу (ЛШ + МШП) формують *три* взаємодіючих між собою популяції кардіоміоцитів (1я т-КМЦ, 1я с-КМЦ і 2я-КМЦ). При $t \geq 15$ діб паренхіма міокарда щурів практично на 95-97 % складається з популяції 2я-КМЦ. У зв'язку з цим представляє науковий інтерес дослідити особливості кінетики структурних змін мітохондріома в інтервалі часу (н/р – 45) діб, який забезпечує енергією (АТФ) скорочувальну функцію спочатку трьох популяцій кардіоміоцитів, а потім при $t \geq 15$ діб популяції 2я-КМЦ.

На **рис. 63** представлений графік **1** кінетики збільшення відносного об'єму мітохондріального апарату (V_{vma} %) у міоцитах популяції 2я-КМЦ в паренхімі міокарда комплексу (ЛШ+МШП).

Нами встановлено, що цифрові значення показника V_{vma} монотонно зростають від **21,3%** (н/р) і асимптотично наближається до *максимуму* $40 \pm 0,5$ % в 2я-КМЦ до 45-добі після народження щурів. Графік **1** опуклий вгору. *Найбільша* швидкість зростання цифрових значень V_{vma} у міоцитах популяції 2я-КМЦ спостерігається у перші 10 діб від **21,3%** до $32 \pm 0,5$ %. *Найменша* швидкість зростання значень V_{vma} у міоцитах популяції 2я-КМЦ спостерігається в інтервалі часу (**30 - 45**) діб, від **37%** до **40%**.

На підставі отриманих даних збільшення значень V_{vma} (графік **1**) та абсолютного обсягу двоядерних кардіоміоцитів [13, 14], нами проведено обчислення і побудований графік **2** (**рис. 63**) кінетики зростання обсягу мітохондріального апарату (V_{ma} , мкм^3) у 2я-КМЦ паренхіми міокарда комплексу (ЛШ + МШП). Протягом 45-ти діб *кардіоміогенезу* значення V_{ma} в 2я-КМЦ монотонно зростають у 20 разів! від **270** мкм^3 до максимуму **5400** мкм^3 у 2я-КМЦ 45-добових щурів.

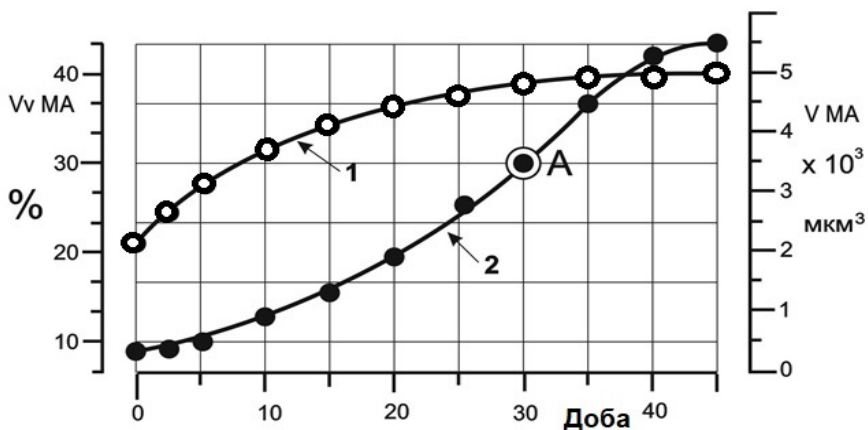


Рисунок 63. Кінетика зростання цифрових значень $V_{vма}$ (графік 1) та $V_{ма}$ (графік 2) у 2я-КМЦ паренхіми міокарда комплексу (ЛШ + МШП) в процесі раннього постембріогенезу щурів Вістар.

На графіку 2 розташована точка *перегину* «А» з координатами 30 діб і 3500 мкм³. При $t \leq 30$ ділянка графіка 2 увігнута донизу (\downarrow). Це свідчить про *прискорення* зростання цифрових значень показника абсолютного об'єму мітохондріона у 2я-КМЦ. За 30 діб після народження щурів, об'єм мітохондріального апарату 2я-КМЦ збільшується у 13 раз, від 270 мкм³ (н/р) до 3500 мкм³ (30 доба).

При $t > 30$ діб ділянка графіка 2 опукла догори (\uparrow). Це свідчить про уповільнення зростання цифрових значень об'єму мітохондріального апарату в 2я-КМЦ. У інтервалі часу (30 – 45) діб об'єм мітохондріона зростає у 1,5 раза, від 3500 мкм³ до *максимума* 5400 мкм³. Отже, протягом 45 діб після народження щурів, у 2я-КМЦ паренхіми міокарда комплексу (ЛШ + МШП) відбувається монотонне та безперервне зростання цифрових значень показників $V_{vма}$ та $V_{ма}$.

На **рис. 64** представлені графіки кінетики «збільшення \leftrightarrow зменшення» значень *чисельності* мітохондрій - $N_{мх}$ (графік 1) та *об'єму* середньостатистичної мітохондрії - $\Delta V_{мх}$ (графік 2) у популяції 2я- КМЦ паренхіми міокарда комплексу (ЛШ + МШП) у процесі постнатального розвитку щурів.

Графік 1 складається з 4-х послідовних ділянок монотонності.

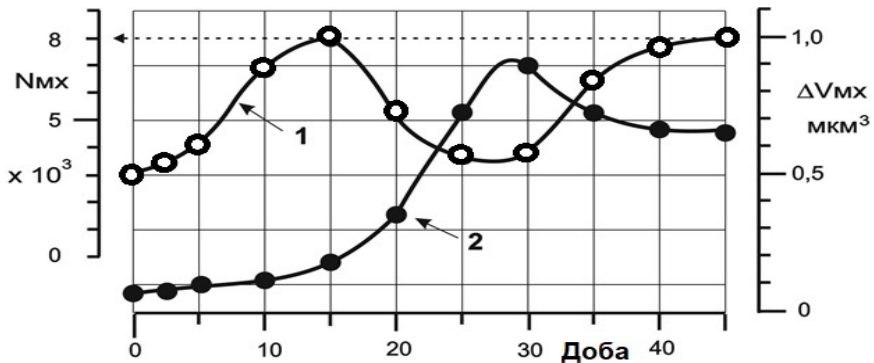


Рисунок 64. Кінетика «збільшення↔ зменшення» цифрових значень Nmx (графік 1) та ΔV_{mx} (графік 2) у КМЦ комплексу (ЛШ + МШП) у ранньому постембріогенезі щурів Вістар. По вісі абсцис – доба розвитку.

Перша ділянка графіка 1 обмежена інтервалом часу (н/р -15 діб). Протягом цього часу відбувається інтенсивне збільшення у $\approx 2,4$ рази чисельності мітохондрій в саркоплазмі 2я-КМЦ від 3300 штук (н/р) до *максимуму* 8050 штук в результаті *поділу мітохондрій*. Середня швидкість поділу мітохондріальних органел у популяції 2я-КМЦ протягом 15 діб складала ≈ 317 мх/добу або ≈ 13 мх/год.

Протягом 15 діб значення *об'єму* середньостатистичної мітохондрії (графік 2) збільшилися в 1,9 рази від 0,09 мкм³ (н/р щури) до 0,17 мкм³ (15-та доба) в результаті фізіологічної *гіпертрофії* мітохондрій.

Отже, при $t \leq 15$ діб, у популяції 2я-КМЦ паренхіми міокарда комплексу (ЛШ + МШП), відбуваються *одночасно* два процеса: *проліферація* мітохондрій (Nmx↑) внаслідок поділу органел та їх фізіологічна *гіпертрофія* - зростання обсягу середньостатистичної мітохондрії (ΔV_{mx} ↑).

Друга ділянка графіка 1 обмежена інтервалом часу (15 – 25) діб. Протягом цього часу спостерігається зменшення значень Nmx (↓) в саркоплазмі 2я-КМЦ у 2 рази, від 8050 штук до 4000 штук. Одночасно зростають у 4,2 рази цифрові значення обсягу середньостатистичної мітохондрії (графік 2) від 0,17 мкм³ до 0,72 мкм³. Наведені дані свідчать про те, що в інтервалі часу (15 - 25) діб відбувається інтенсивне *злиття* мітохондрій та зменшення їх чисельності у 2 рази в саркоплазмі 2я-КМЦ. Швидкість *злиття* мітохондрій складала 400 мх/доба або (16-17) мх/год. В процесі *злиття* мітохондріальних органел, середній об'єм мітохондрій збільшується в 2 рази ($\Delta V_{mx} = 0,17 \times 2 = 0,34$ мкм³). Збільшення

значень ΔV_{mx} до **0,34 мкм³** відбувається в інтервалі (**15 – 20**) діб. У наступному інтервалі (20 - 25) діб значення обсягу середньостатистичної мітохондрії *зростають* ще 2,1 рази від **0,34 мкм³** до **0,72 мкм³**. Ймовірно, наступне збільшення значень ΔV_{mx} пояснюється *фізіологічною гіпертрофією* утворених мітохондрій після злиття *двох* органел. Слід зазначити, що після злиття двох органел утворюється *одна* мітохондрія в якій збільшується у 2 рази кількість **мх-ДНК** [8]. Це сприяє *інтенсифікації* біосинтезу мх-білків та збільшенню обсягу мітохондрій.

Отже, в інтервалі часу (15 - 25) діб, морфогенез мітохондріального апарату 2я-КМЦ забезпечується двома процесами: *злиттям* мітохондрій (2МХ→1МХ), що призводить до *зменшення* чисельності органел у 2 рази від 8050 штук до 4000 штук та *збільшенням* об'єму утворених органел у тому числі середньостатистичної мітохондрії у 2,1 рази від **0,34 мкм³** до **0,72 мкм³** внаслідок *фізіологічної гіпертрофії* органел в процесі інтенсифікації біосинтезу мх-білків *подвоєною кількістю мх-ДНК*.

Третя ділянка графіка 1 обмежена інтервалом часу (25 – 30) діб. Протягом цього часу спостерігається певна *стабілізація* чисельності мітохондрій в 2я-КМЦ ($N_{mx} = \mathbf{3900 \dots 4000}$ штук). Одночасно зростають значення обсягу середньостатистичної мітохондрії у 1,25 рази від **0,72 мкм³** до *максимума*, **0,90 мкм³** (**графік 2**).

Аналіз серії електроннограм паренхіми міокарда комплексу (ЛШ + МШП) дозволив встановити, що в інтервалі часу (20 - 30) діб, відбувається суттєва перебудова мітохондріального апарату та перерозподіл множини мітохондрій в зонах їх локалізації у 2я-КМЦ. До 30-ї доби в парануклеарній зоні 2я-КМЦ зростає чисельність великих за розміром округлої форми мітохондрій (**рис. 65**). Ці органели містять численні протяжні кристи звивистої та спіралеподібної форми. *Звивиста* форма крист в опуклих мітохондріях 2я-КМЦ сприяє суттєвому збільшенню площі внутрішньої мітохондріальної мембрани, на поверхні якої локалізовані численні ферменти, що беруть участь у процесах окисного фосфорилування та синтезу універсального джерела біологічної енергії – молекул АТФ. Між органелами у скупченні мітохондрій локалізованих в парануклеарній зоні, виявляються численні гранули глікогену. Деякі гранули визначаються на поверхні крист мітохондрій.

Відомо [15 - 17], що глікоген є субстратом для окисних ферментативних процесів, що відбуваються на поверхні внутрішньої мітохондріальної мембрани, яка утворює численні звивисті кристи.

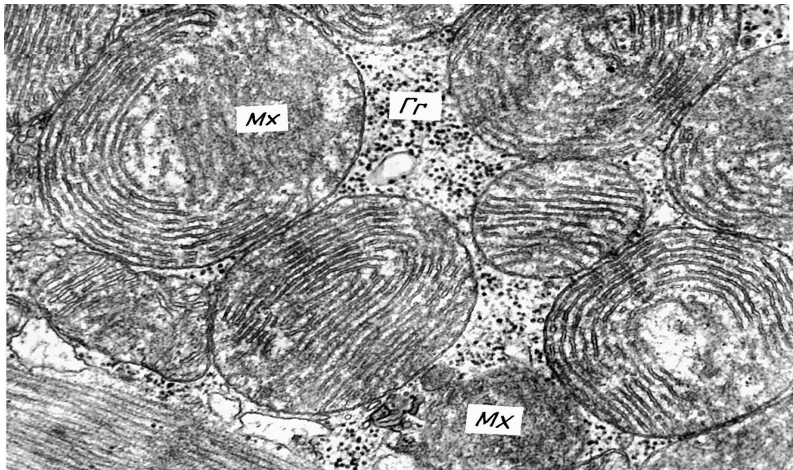


Рисунок 65. Ультраструктура мітохондрій в *парануклеарній* зоні 2я-КМЦ на 30-ту добу постнатального розвитку щурів Вістар. Мх – мітохондрії, Гг – зерна глікогену. Зб. 20000 \times .

Четверта ділянка графіка 1 обмежена інтервалом часу (30-45) діб. Протягом цього часу відбувається *поділ* мітохондрій із швидкістю 267 мх/доба або 11 мх/год та збільшення їх чисельності у 2 рази, від 4000 штук до 8000 штук в 2я-КМЦ. При поділі однієї мітохондрії об'ємом 0,9 мкм³ утворюються дві дочірні органели, кожна обсягом 0,45 мкм³. Однак, дані наведені на **рис. 64** (графік 2), свідчать про те, що після поділу мітохондрій, *одночасно* відбувається їх *фізіологічна гіпертрофія* - збільшення обсягу середньостатистичної мітохондрії в 1,49 рази від 0,45 мкм³ до 0,67 мкм³. Перебудову мітохондріального апарату в 2я-КМЦ в інтервалі часу (30-45) діб, можна схематично представити таким чином:

$$(1MX \rightarrow 2MX) \text{ і } (\Delta V_{m\chi} \uparrow).$$

Висновки.

1. У паренхімі міокарда комплексу (ЛШ + МШП) *ембріонів* і *новонароджених* щурів визначаються три нерівнозначні за чисельністю та функціями популяції кардіоміоцитів: 1я т-КМЦ, 1я с-КМЦ і 2я-КМЦ.

Після народження щурів відбувається зменшення до «нуля» чисельності популяції 1я т-КМЦ і суттєве зменшення відносного об'єму 1я с-КМЦ (до 2-4%) внаслідок послідовності структурно-функціонального переходів: (1я т-КМЦ \rightarrow 1я с-КМЦ \rightarrow 2я-КМЦ).

2. У період пізнього *пренатального* кардіоміогенезу (15 діб - н/р) у міокарді (ЛШ + МШП) визначається безперервне зростання обсягів 1я т-КМЦ і 1я с-КМЦ.

До 18 доби ембріонального розвитку шурів, в паренхімі міокарда поступово відбувається утворення 2я-КМЦ ($\approx 2\%$).

3. В інтервалі часу (н/р – 45 діб) після народження шурів, відносний обсяг 2я-КМЦ у паренхімі міокарда комплексу (ЛШ + МШП) збільшується від 2 - 3% (н/р) до 95% - 97% (45-ти добові тварини).

4. Середнє цифрове значення об'єму 2я-КМЦ в паренхімі міокарда у інтервалі часу (н/р – 45 діб), збільшується відповідно від 880 мкм³ до (14000 – 15000) мкм³. Протягом 45 діб після народження шурів, абсолютний обсяг мітохондріона в саркоплазмі 2я-КМЦ збільшується у ≈ 28 раз від 187 мкм³ (н/р) до (5600 – 6000) мкм³ (45 доба).

5. Постнатальний розвиток мітохондріона в 2я-КМЦ здійснюється шляхом реалізації біологічного закону «поділ \leftrightarrow злиття». У період (н/р - 15) діб визначається інтенсивний поділ мітохондрій (1МХ \rightarrow 2МХ) і збільшення чисельності цих органел у різних популяціях кардіоміоцитів. Середня швидкість поділів мітохондрій в м'язових клітин паренхіми міокарда протягом перших 15 діб складала: у популяції 1я т-КМЦ - 111мх/доба; у популяції 1я с-КМЦ - 173мх/доба, у популяції 2я-КМЦ - 285мх/доба. В інтервалі часу (30 - 45) діб середньодобова швидкість поділів мітохондрій в 2я-КМЦ складала 267мх/доба.

6. В інтервалі часу (15 - 25) діб після народження шурів, у 2я-КМЦ паренхіми міокарда комплексу (ЛШ + МШП) відбувається злиття мітохондрій (2МХ \rightarrow 1МХ) зі швидкістю 420 мх/доба. В результаті злиття органел, чисельність мітохондрій в 2я-КМЦ зменшується в 2 рази від 8000 штук до 4000 штук.

7. Злиття мітохондрій супроводжується збільшенням у 2 рази вмісту у матриці органел мх-ДНК. Подвоєна кількість мх-ДНК сприяє: інтенсифікації біосинтезу та накопиченню в матриці мітохондрій мх-білків; фізіологічної гіпертрофії мітохондрій та суттєвому збільшенні площі поверхні крист, які часто набувають звивистої та спіралеподібної форми.

8. При те (н/р - 30 діб) в популяції 2я-КМЦ паренхіми міокарда комплексу (ЛШ + МШП) відбувається безперервне збільшення обсягу середньостатистичної мітохондрії в 11 раз, від мінімуму 0,08 мкм³ в 2я-КМЦ новонароджених шурів до максимуму 0,9 мкм³ в 2я-КМЦ 30 -ти добових шурів. При t >30 діб, в 2я-КМЦ відбувається зменшення обсягу середньостатистичної мітохондрії до 0,67 мкм³.

Список літератури

1. Kennedy EP, Lehninger AL. Oxidation of fatty acids and tricarboxylic acid cycle intermediates by isolated rat liver mitochondria. J. Biol. Chem, 1949; 957 - 962.
2. Lehninger AL. The Mitochondrion. - New York, 1964. – 160 p.
3. Рудин Д., Уилки Д. Биогенез митохондрий. М.: Мир; 1970 - 156 с.
4. Нарыжная Н.В., Маслов Л.Н., Лишманов И.Б. Пора, изменение проникновения митохондрий – регулятор стойкости сердца к действию реперфузии. Российский ж. физиол. 2018; 104 (3); 272 – 290.
5. Ong S-B, Hausenloy DJ. Mitochondrial morphology and cardiovascular disease. J. Cardiovasc. Res. 2010; 88; 16-29.
6. Hacker G. The morphology of *apoptosis*. [Cell](#) Tissue Res. 2000; 90 (13); 5-17.
7. Мурадян Х.К. Апоптоз и старение. Проблемы старения и долголетия. 1999; 8 (1); 85 – 102.
8. Патрышев М.В., Мазынин И.О., Виноградова Е.Н. Слияние и деление митохондрий. Обзор. Биохимия. 2015; 80 (11); 1745-1754.
9. Hollander JM, Thapa D, Shepherd DL. Physiological and structural differences in spatially distinct *subpopulations* of cardiac mitochondria: influence of cardiac pathologies. Amer. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2014; 307; 1-14.
10. Шпонька И.С. Гистогенетические процессы в развитии миокарда млекопитающих. Днепрпетровск: ПОРОГИ, 1996 – 228 с.
11. Шмидт-Нильсен. Размеры животных: почему они так важны? М.: Мир; 1987 - 259 с.
12. Автандилов Г.Г. Основы количественной патологической анатомии. Москва: Медицина 2002 -240 с.
13. Загоруйко Г.Е., Загоруйко ЮВ. Возрастные изменения размеров и числа кардиомиоцитов, их ядер в процессе пренатального и раннего постнатального развития сердца крысы. Вісник пробл. біол. і медицини. 2017;3(141); 304-11.
14. Загоруйко ЮВ, Загоруйко ГЕ, Марциновский ВП, Филатова ВЛ. Закономерности кардиогенеза у крыс Вистар: рост суммарной численности кардиомиоцитов и образование популяции двухядерных миоцитов в паренхиме миокарда комплекса (ЛЖ+МЖП). Вісник пробл. біол. і мед. 2019;2(149); 70-75.
15. Панов А.В. Практическая функциональная митохондриология. 2022. – 290 с.
16. Векшин Н.П. Биофизика митохондрий. М.: Наука, 2019. – 219 с.
17. Сотников О.С., Васягина Т.И. Митохондрии кардиомиоцитов после избыточной физической нагрузки. Кардиологический вестник. 2022;17(3): 44-50.

РОЗДІЛ 14.

ЗАКОНОМІРНОСТІ РОЗВИТКУ МІТОХОНДРІАЛЬНОГО АПАРАТУ І ЗОВНІШНІХ МІТОХОНДРІАЛЬНИХ МЕМБРАН У 2Я-КМЦ ПАРЕНХІМИ МІОКАРДА КОМПЛЕКСУ (ЛШ+МШП) ЩУРІВ ВІСТАР

Вступ. Мітохондрії є поліфункціональними органелами в клітинах мікромакроорганізмів еукаріотів [1]. У структурній організації мітохондрій виділяють *чотири* основні компоненти: *зовнішня* мітохондріальна мембрана (ЗММ), *внутрішня* мітохондріальна мембрана (ВММ), *міжмембранний* простір та *матрикс*. Кожен компонент мітохондрії виконує певні функції. За останні роки ультраструктура та біологічні функції ВММ, яка утворює кристи, та функції матриксу мітохондрій досліджені досить докладно. Результати цих робіт опубліковані у вітчизняних та зарубіжних оглядах, наукових монографіях [2, 3]. Встановлено, що внутрішня мітохондріальна мембрана та матрикс органел містять різні ферменти, які забезпечують окисне фосфорилування та біосинтез унікальних енергоємних молекул АТФ [4, 5]. Кількість енергії, яка накопичується в макроергічних зв'язках (~) молекул АТФ, значно більша, ніж у хімічних зв'язках інших органічних сполук. Молекули АТФ є універсальними накопичувачами та переносниками енергії, що використовується для здійснення біосинтезу різних макромолекул, необхідних для життєдіяльності клітини.

В останні десятиліття увага вчених спрямована на дослідження ультраструктури та функцій ЗММ. Це зумовлено тим, що зовнішні мітохондріальні мембрани *відмежовують* і *захищають* мітохондрії від вмісту хімічних речовин цитоплазми, забезпечують *транспорт* всередину органел O_2 , H_2O , іонів, метаболітів для окислювальних процесів, а з мітохондрій в цитоплазму - молекул АТФ та низькомолекулярних регуляторних біоорганічних сполук. У ЗММ виявлено численні *канали* та *пори*, які відрізняються будовою та біологічними функціями [6]. У формуванні пор і каналів зовнішньої мітохондріальної мембрани беруть участь різні білки, зокрема *порини*. Штучне блокування поринових каналів призводить до суттєвого зниження функцій мітохондрій внаслідок обмеження транспорту у мітохондріальний міжмембранний простір метаболітів. У ряді експериментальних робіт було встановлено, що при закритті поринових каналів спостерігається збільшення проникності ЗММ внаслідок утворення *альтернативних пор* [6]. У складі ЗММ виявлені *мегапори*, які проходять через зовнішню та внутрішню мітохондріальні мембрани [6, 7]. Мегапори забезпечують транспорт «сигнальних» молекул, що беруть

участь у внутрішньоклітинній сигналізації, у реалізації мітохондріального сигнального шляху *апоптозу* клітин [8]. Висловлено припущення, що шляхом зміни

конформації білків, що утворюють мегапори, можна впливати на життєдіяльність клітин [7, 8]. Ці дані свідчать про те, що крім основної функції синтезу молекул АТФ, мітохондрії за допомогою пор і каналів у ЗММ беруть участь у складній системі внутрішньої і міжклітинної сигналізації [9, 10]. В даний час досліджують закономірності біогенезу мітохондрій, механізми *злиття* та *поділу* цих органел, будову та функції мітохондріальної ДНК (мх-ДНК) [11-13].

Отже, дослідження закономірностей розвитку мітохондріального апарату, будови ЗММ і ВММ та функцій мх-ДНК у різних соматичних клітинах, у тому числі у двоядерних кардіоміоцитах (2я-КМЦ), є актуальним завданням сучасної *мітохондріології* [14-16].

Мета роботи. Визначити закономірності постнатального морфогенезу мітохондріального апарату, мітохондрій, зовнішніх мітохондріальних мембран у 2я-КМЦ паренхіми міокарда комплексу (ЛШ + МШП) білих шурів Вістар.

Об'єкт та методи дослідження. Під час проведення експериментів дотримувалися правил Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, які використовують у експериментальних дослідженнях. У роботі використовували самців шурів Вістар із розплідника тварин НДІ біології біологічного факультету ХНДУ (м.Харків), які утримувалися у стандартних умовах. У кожній віковій групі було до 5 тварин. Було використано: новонароджені (н/р), 1 - 45 добові щури Вістар. Відомо, що до 45 діб завершуються процеси постнатального дозрівання 2я-КМЦ [17]. Об'єктом електронно-мікроскопічного дослідження став комплекс «лівий шлуночок + міжшлуночкова перетинка» (ЛШ+МШП).

Проведено морфометричний аналіз серії електроннограм зображень ультраструктури 2я-КМЦ, отриманих за допомогою електронного мікроскопа ЕМВ-100ЛМ при збільшенні 2000^x. Для морфометрії електроннограм використовували оптико-механічний пристрій УМА-1. Інформація про методи гісто- та ультраморфометрії міокарда і його компонентів викладена в роботі [18]. Для визначення закономірностей постнатального морфогенезу мітохондріального апарату та ЗММ у 2я-КМЦ, досліджували: кінетику зростання абсолютного обсягу мітохондріального апарату ($V_{ма}$, мкм^3); середньодобову швидкість об'ємного зростання мітохондріома ($\Delta V_{ма}/\text{доба}$, $\text{мкм}^3/\text{доба}$); сумарну площу зовнішніх мітохондріальних мембран в 2я-КМЦ ($\Sigma S_{зм}$, мкм^2); площу ЗММ у стандартному об'ємі 100 мкм^3 2я-КМЦ ($S_{зм}$, мкм^2); сумарну чисельність мітохондрій ($\Sigma N_{мх}$) в 2я-КМЦ; чисельність мітохондрій у 100 мкм^3 2я-КМЦ ($N_{мх}$); обсяг середньостатистичної мітохондрії ($\Delta V_{мх}$, мкм^3) та її питому площу поверхні (S_{vmx} , мкм^{-1}). Визначення цифрових значень вище перелічених морфометричних показників ультраструктур 2я-КМЦ в

одиночному об'ємі, що дорівнює 100 мкм^3 , дозволяє проводити порівняння кількісних даних незалежно від об'ємних характеристик м'язових клітин паренхіми міокарда. Це пояснюється тим, що для одиночного об'єму клітини 100 мкм^3 цифрові значення відносного і абсолютного обсягів досліджуваних ультраструктур збігаються. Наприклад, в експерименті встановлено, що відносний обсяг мітохондрій у кардіоміоцитах дорівнює **35%**. Отже, в 100 мкм^3 міоцитів паренхіми міокарда абсолютний обсяг мітохондріома дорівнює **35 мкм^3** .

Результати морфометричного аналізу мітохондріального апарату, мітохондрій та зовнішніх мітохондріальних мембран у 2я-КМЦ обробляли графіко-аналітичним методом та за допомогою програм для персонального комп'ютера IBM – SigmaPlot for Windows 9.0.

Результати досліджень та їх обговорення.

У саркоплазмі 2я-КМЦ більшість мітохондрій контактують між собою, з міофібрилами, ядерною оболонкою, сарколеммою і формують мітохондріон, який знаходиться в безперервному «руху» - змінює свою просторову форму, ступінь дискретності: може бути цілісним ($n = 1$) або дискретним ($n > 1$). У процесі постнатального розвитку щурів, відбуваються зміни величини загального об'єму мітохондріону, локалізація окремих скупчень мітохондрій в саркоплазмі кардіоміоцитів, Залежно від чисельності мітохондрій, їх об'єму змінюється площа поверхні ЗММ. Мітохондріон кардіоміоцитів має об'єм, площу бічної поверхні, але *не має явно виражених лінійних розмірів*. Тому мітохондріальний апарат кардіоміоцитів відноситься до *фрактальних біоб'єктів* [19], які характеризуються двома основними кількісними показниками: обсягом абсолютним (мкм^3) і відносним (%) та площею поверхні абсолютною (мкм^2), відносною (%) та питомою (мкм^{-1}).

Ці кількісні показники нами використані для визначення закономірностей кінетики розвитку мітохондріону та його компонентів (мітохондрій) в 2я-КМЦ паренхіми міокарда комплексу (ЛШ+МШП).

На **рис. 66** наведено графік **1** кінетики зростання абсолютного обсягу мітохондріального апарату (**$V_{\text{ма}}$, мкм^3**) у 2я-КМЦ паренхіми міокарду комплексу (ЛШ+МШП). Протягом 45 діб постнатального розвитку щурів, значення показника $V_{\text{ма}}$ в 2я-КМЦ монотонно та інтенсивно зростають від **$450 \pm 30 \text{ мкм}^3$** (н/р) до **$5600 \pm 100 \text{ мкм}^3$** .

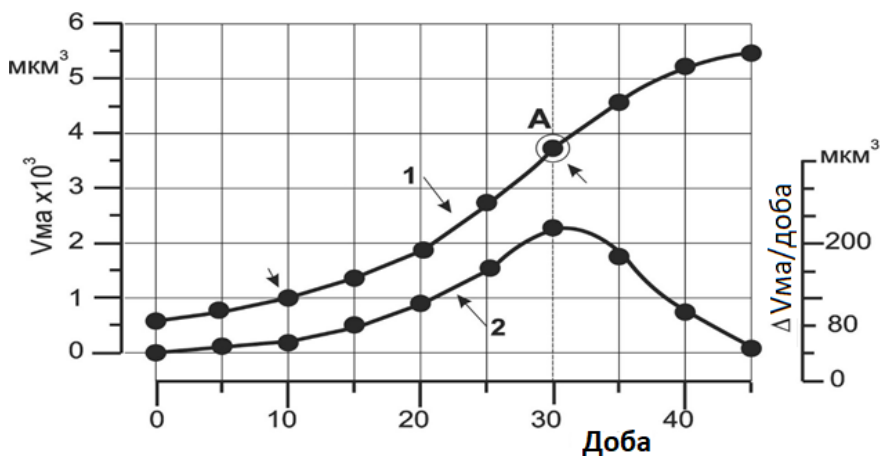


Рисунок 66. Кінетики зростання цифрових значень показника V_{ma} (графік 1) та показника $\Delta V_{ma}/\text{доба}$ (графік 2) у 2я-КМЦ комплексу (ЛШ + МШП) у ранньому постембріогенезі щурів Вістар. По вісі абсцис – доба розвитку.

Графік 1 має вигляд S-подібної кривої. На графіку розташована точка **перегину «А»** з координатами (**3680 мкм³, 30 діб**). Наявність точки перегину свідчить про те, що при $t \leq 30$ діб відбувається *прискорене* зростання абсолютного обсягу мітохондріального апарату, а при $t \geq 30$ діб – *уповільнення* зростання обсягу мітохондріона в саркоплазмі 2я-КМЦ. Графік 1 без чітко виражених меж складається з трьох послідовно розташованих *монотонних* ділянок, які характеризують, відповідно, три періоди збільшення абсолютного обсягу мітохондріального апарату у 2я-КМЦ.

Перший період характеризується *повільним* зростанням обсягу мітохондріона в саркоплазмі 2я-КМЦ. Тривалість першого періоду 10 діб (↓). За цей час обсяг мітохондріального апарату 2я-КМЦ збільшується у 2,2 раза від **450 мкм³ (н/р)** до **(1000 ± 50) мкм³**.

Другий період характеризується *інтенсивним* зростанням обсягу мітохондріона. Тривалість періоду складає 20 діб відбувається в інтервалі часу (**10 – 30**) діб (↓). До кінця другого періоду *початковий об'єм* мітохондріального апарату в 2я-КМЦ зростає в 8,1 раза від **(450 ± 50) мкм³ (н/р)** до **(3680 ± 100) мкм³**.

Третій період спостерігається в інтервалі часу (30 - 45) діб і характеризується *уповільненим* збільшенням обсягу мітохондріона у 2я-КМЦ. До кінця третього періоду обсяг мітохондріального апарату збільшується до **(5600 ± 100) мкм³**.

Незважаючи на інтенсивне зростання абсолютного об'єму мітохондріона в інтервалі часу (н/р – 45 діб) у 12,4 раза від 450 мкм³ (н/р) до 5600 мкм³, відносний об'єм мітохондріального апарату ($V_{\text{ма}}$, %) у 2я-КМЦ збільшується всього у ≈ 2 раза від **21,3%** (н/р) до **40,0%** [16].

На **рис. 66** наведено графік **2**, що характеризує кінетику середньодобової швидкості об'ємного зростання мітохондріона ($\Delta V_{\text{ма}}/\text{доба}$). Графік **2** розташований *асиметрично* щодо вертикальної штрихової лінії (вік шурів 30 діб) і зміщений вправо вздовж осі абсцис. На графіку **2** визначаються два послідовні періоди монотонної зміни значень показника $\Delta V_{\text{ма}}/\text{доба}$.

Перший період обмежений часовими координатами (н/р і 30 діб). В інтервалі часу першого періоду (н/р – **5 діб**) середньодобовий приріст обсягу мітохондріального апарату *мінімальний* і становив лише **49** мкм³/доба. До кінця 10-ї доби після народження шурів, значення показника $\Delta V_{\text{ма}}/\text{доба}$ повільно *зростають* до **57,6** мкм³/доба. До 20-ї доби значення показника $\Delta V_{\text{ма}}/\text{доба}$ *збільшуються* до **108** мкм³/доба, а до 30-ї доби збільшуються до **226** мкм³/доба. Найбільший середньодобовий приріст обсягу мітохондріона визначається в інтервалі часу (25-30) діб із *максимумом* рівним **226** мкм³/доба. Наведені дані свідчать про те, що протягом 30 діб після народження шурів у 2я-КМЦ поступово *активується* біосинтез мітохондріальних білків, що призводить до зростання абсолютного обсягу мітохондріального апарату (див. графік **1**).

Другий період обмежений часовими координатами (30 – 45) діб. У цей час спостерігається безперервне монотонне *зменшення* швидкості об'ємного зростання мітохондріального апарату у 2-КМЦ. Значення $\Delta V_{\text{ма}}/\text{доба}$ зменшуються в **4,4** рази від максимуму **226** мкм³/доба до **51,2** мкм³/доба до 45 доби після народження шурів.

Отже, при $t \leq 30$ діб спостерігається безперервне *збільшення* швидкості об'ємного зростання мітохондріона, а при $t \geq 30$ діб безперервне *зменшення* швидкості об'ємного зростання мітохондріального апарату в 2я-КМЦ.

На **рис. 67** наведено графік **1** кінетики зростання сумарної площі поверхні ЗММ ($\Sigma S_{\text{нмм}}$) мітохондріона у 2я-КМЦ. Протягом 45 діб постнатального розвитку шурів значення показника $\Sigma S_{\text{нмм}}$ у 2я-КМЦ монотонно *зростають* у 9 разів від **2800** мкм² (н/р) до **(25200±200)** мкм².

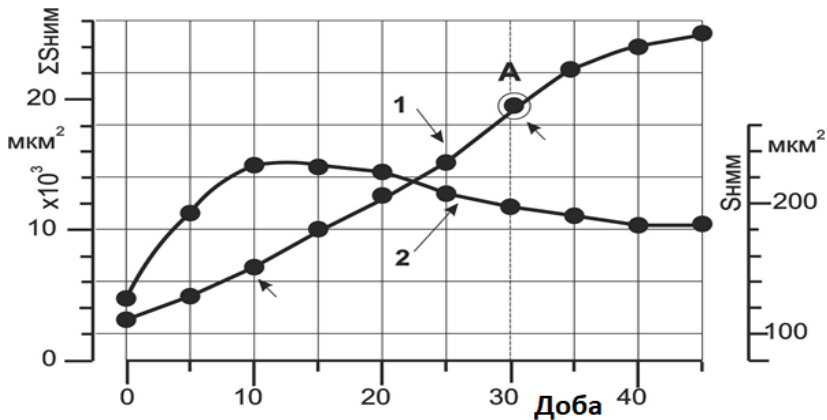


Рисунок 67. Кінетика зростання цифрових значень $\Sigma S_{змм}$ у 2я-КМЦ (графік 1) та $S_{змм}$ у 100 мкм^3 2я-КМЦ (графік 2) комплексу (ЛШ + МШП) у ранньому постембріогенезі щурів Wistar. По осі абсцис – доба розвитку.

Графік 1 зростання значень показника $\Sigma S_{змм}$ має вигляд S-подібної кривої. На графіку розташована точка «А» **перегину** з координатами (19700 мкм^2 , 30 діб). Перегин графіку 1 свідчить про те, що при $t \leq 30$ діб спостерігається *прискорення* зростання сумарної площі зовнішніх мітохондріальних мембран (ЗММ), а при $t \geq 30$ діб – *уповільнення* зростання сумарної площі поверхні ЗММ в 2я-КМЦ. На графіку 1 можна *умовно* виділити три послідовні монотонні ділянки, яким відповідають *три* періоди зростання сумарної площі ЗММ.

Перший період - *повільного* зростання значень показника $\Sigma S_{змм}$ тривалістю 10 діб (\downarrow). За цей час сумарна площа поверхні зовнішніх мітохондріальних мембран збільшується в 2,26 разів від **2800 мкм^2** (н/р) до **$(7400 \pm 100) \text{ мкм}^2$** . В інтервалі часу першого періоду (н/р – 5 діб) середньодобовий приріст сумарної площі поверхні ЗММ *мінімальний* і становив лише **$356 \text{ мкм}^2/\text{доба}$** .

Другий період – *інтенсивного* зростання сумарної площі поверхні зовнішніх мітохондріальних мембран. Його тривалість 20 діб і спостерігається в інтервалі часу (10 – 30) діб (\downarrow). До кінця другого періоду початкова сумарна площа ЗММ в 2я-КМЦ (**2800 мкм^2**) зростає в 7 разів до **$(19600 \pm 100) \text{ мкм}^2$** . *Найбільша* середньодобова швидкість зростання значень показника $\Sigma S_{змм}/\text{доба}$ дорівнює **$1000 \text{ мкм}^2/\text{доба}$** і спостерігається в інтервалі часу (25 - 30) діб.

Третій період спостерігається в інтервалі часу (30-45) діб і характеризується *уповільненим* зростанням сумарної площі поверхні ЗММ. До кінця третього періоду сумарна площа поверхні зовнішніх мітохондріальних мембран

збільшується до (25200 ± 200) мкм². *Найменша* середньодобова швидкість зростання значень показника $\Sigma S_{зм}$ /добу дорівнює **160** мкм²/доба, визначається в інтервалі часу (40 - 45) діб. З графіка **1** випливає, що при $t \leq 30$ діб відбувається безперервне *збільшення* середньодобової швидкості зростання сумарної площі поверхні зовнішніх мітохондріальних мембран а при $t \geq 30$ діб – *зменшення* середньодобового приросту сумарної площі ЗММ у 2-КМЦ.

На **рис. 67** наведено графік **2** кінетики «зростання → зменшення» протягом 45 діб цифрових значень площі ЗММ ($S_{зм}$) у стандартному обсязі 2я-КМЦ, що дорівнює **100** мкм³. На цьому графіку без чітко виражених меж визначаються три послідовні періоди монотонної зміни цифрових значень показника **S_{зм}**.

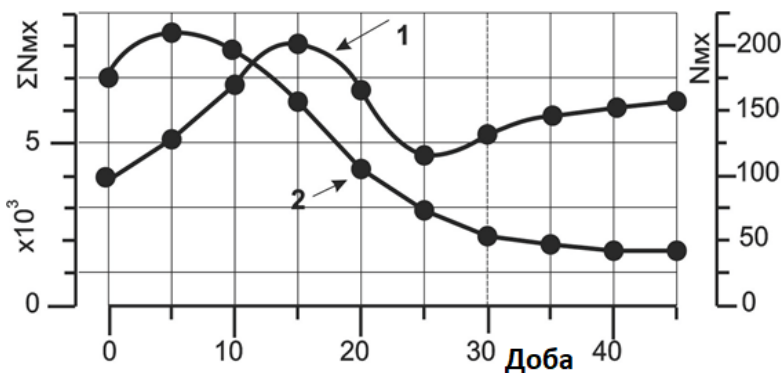
Перший період - інтенсивного зростання цифрових значень показника **S_{зм}**, обмежений часовими координатами (н/р і 10 діб). Протягом 10 діб спостерігається безперервне зростання значень $S_{зм}$ у $\approx 1,8$ раза від 134,0 мкм² (н/р) до *максимального*, що дорівнює **(237±15)** мкм². В інтервалі часу (н/р- 10 діб) середньодобова швидкість зростання показника $\Delta S_{зм}$ складає 10,6 мкм²/доба.

Другий період характеризується *сталістю* цифрових значень показника **S_{зм}**. Другий період обмежений часовими координатами (10 і 20) діб. Протягом 10 діб цифрові значення показника $S_{зм}$ стабільно високі (**237...240**) мкм².

Третій період спостерігається в інтервалі часу (20 - 45) діб і характеризується поступовим монотонним *зменшенням* цифрових значень показника **S_{зм}** від 240 мкм² до (182 ± 15) мкм².

На **рис. 68** представлений графік **1** кінетики «збільшення ↔ зменшення» сумарної чисельності мітохондрій (**N_{мх}**) в 2я-КМЦ протягом 45 діб розвитку щурів. Додатково проведені морфометричні виміри дозволили уточнити отримані дані про кінетику зростання чисельності мітохондрій в 2я-КМЦ в інтервалі часу (25-45) діб [13]. Графік складається з трьох послідовних періодів монотонності. Природними межами цих періодів є точки *екстремума* з часовими координатами 15 діб (максимум значення $N_{мх} = 8050$ штук) і 25 діб (мінімум цифрових значень показника $N_{мх} = 4300$ штук).

Перший період розвивається в інтервалу часу (н/р -15) діб. Протягом першого періоду відбувається інтенсивне збільшення в $\approx 2,1$ раза значень показника $N_{мх}$ в 2я-КМЦ від **3800** штук (н/р) до *максимуму* (**8050 ± 150**) штук. Середньодобовий приріст чисельності мітохондрій в 2я-КМЦ, у цей період, становить 283 мх/доба або 12 мх/год. Зростання чисельності МХ відбувається внаслідок поділу цих органел.



Малюнок 68. Кінетика «зростання ↔ зменшення» сумарної чисельності мітохондрій ($\Sigma N_{\text{мх}}$) у 2я-КМЦ (графік 1) та чисельності мітохондрій ($N_{\text{мх}}$) у 100 мкм^3 2я-КМЦ (графік 2) комплексу (ЛШ + МШП) у ранньому постембріогенезі щурів Вістар . По осі абсцис – доба розвитку тварин.

Другий період обмежений точками екстремума і відповідає інтервалу часу (15 - 25) діб. Протягом цього часу спостерігається зменшення чисельності мітохондрій у саркоплазмі 2я-КМЦ від 8050 штук до (4300 ± 150) штук. Середньодобове зменшення чисельності мітохондрій у цей період часу становить 375 мх/доба або ≈ 16 мх/год. Наведені дані свідчать про те, що в інтервалі часу (15 - 25) діб у 2-КМЦ відбувається інтенсивний процес *злиття* мітохондрій та зменшення їх чисельності в 1,9 раза.

Третій період розвивається в інтервалі часу (25 – 45) діб. Протягом цього часу спостерігається поступове монотонне збільшення чисельності мітохондрій в саркоплазмі 2-КМЦ у 1,42 раза від 4300 штук до (6100 ± 150) штук в результаті *поділу* певної кількості мітохондрій. Найменше значення середньодобової швидкості поділу мітохондрій визначається в інтервалі часу (40-45) діб і становить 60 мх/доба або 2 - 3 мх/год.

На **рис. 68** наведено графік 2 кінетики «зростання → зменшення» протягом 45 діб чисельності мітохондрій ($N_{\text{мх}}$) у *стандартному* обсязі 2я-КМЦ (100 мкм^3). Збільшення чисельності мітохондрій у $\approx 1,2$ раза від 177 штук (н/р) до (220 ± 15) штук відбувається лише протягом перших 5-ти діб після народження щурів.

При $t \geq 5$ діб, спостерігається безперервне зменшення кількості мітохондрій в 100 мкм^3 2я-КМЦ, від 220 штук до (43 ± 3) штук до 45-ї доби. Найбільше середньодобове зменшення значення показника $\Delta N_{\text{мх}}/\text{доба}$ до ≈ 8 мх/доба, визначається інтервалі часу (10 - 25) діб. Найменше середньодобове зменшення

значень показника $\Delta N_{\text{мх}}/\text{доба}$ до $\approx 0,8$ мх/доба, визначається в інтервалі (40 - 45) діб. При $t \geq 30$ діб, визначається поступова стабілізація чисельності мітохондрій в 100 мкм^3 2я-КМЦ ($N_{\text{мх}} = 43 \dots 45$ штук).

На рис. 69 представлений графік 1 кінетики зростання середньостатистичного обсягу однієї мітохондрії ($\Delta V_{\text{мх}}$, мкм^3) в мітохондріоні 2я-КМЦ у процесі постнатального розвитку щурів.

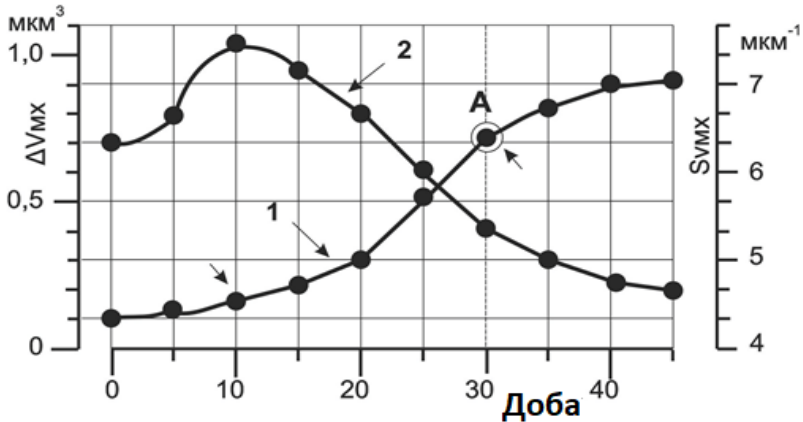


Рисунок 69. Кінетика зростання середньостатистичного обсягу однієї мітохондрії ($\Delta V_{\text{мх}}$) (графік 1) та питомої площі поверхні середньостатистичної мітохондрії ($S_{\text{vmх}}$) (графік 2) у 2я-КМЦ комплексу (ЛШ + МШП) у ранньому постембріогенезі щурів Вістар.

Протягом 45 діб значення об'єму середньостатистичної мітохондрії ($\Delta V_{\text{мх}}$) монотонно та інтенсивно зростають у $\approx 7,7$ раза, від $0,12 \text{ мкм}^3$ (н/р) до $0,92 \pm 0,05 \text{ мкм}^3$. Графік зростання значень показника $\Delta V_{\text{ма}}$ має вигляд S-подібної кривої. На графіку 1 розташована точка «А» *перегину* з координатами (0,70 мкм^3 , 30 діб). При $t \leq 30$ діб спостерігається прискорення зростання середнього обсягу мітохондрії, а при $t \geq 30$ діб – уповільнення зростання обсягу середньостатистичної мітохондрії. На цьому графіку можна умовно виділити *три* послідовні ділянки монотонності, яким відповідають *три періоди* зростання середнього обсягу однієї мітохондрії.

Перший період повільного зростання цифрових значень показника $\Delta V_{\text{мх}}$, триває 10 діб (↓) в інтервалі часу (н/р – 10 діб). За цей час цифрові значення показника $\Delta V_{\text{мх}}$ збільшуються в 1,3 раза від $0,12 \text{ мкм}^3$ до $0,16 \text{ мкм}^3$. Середньодобовий приріст обсягу середньостатистичної мітохондрії *мінімальний* і становить $0,004 \text{ мкм}^3/\text{доба}$.

Другий період інтенсивного зростання цифрових значень показника $\Delta V_{\text{мх}}$, спостерігається в інтервалі часу (10 – 30) діб. Значення обсягу середньостатистичної мітохондрії зростають у 4,4 раза від $0,16 \text{ мкм}^3$ до $(0,70 \pm 0,05) \text{ мкм}^3$. У другому періоді середньодобовий приріст обсягу однієї мітохондрії становить $0,027 \text{ мкм}^3/\text{доба}$.

Третій період уповільненого зростання значень обсягу середньостатистичної мітохондрії, обмежений часовими координатами (30-45) діб. Об'єм однієї середньостатистичної мітохондрії зростає у 1,3 раза від $0,70 \text{ мкм}^3$ до $(0,92 \pm 0,05) \text{ мкм}^3$. У третьому періоді середньодобовий приріст обсягу однієї мітохондрії становить $0,015 \text{ мкм}^3/\text{доба}$. *Найменше* цифрове значення показника $\Delta V_{\text{мх}}/\text{доба}$ визначається в інтервалі часу (40-45) діб і становить $0,004 \text{ мкм}^3/\text{доба}$. Слід зазначити, що значення *мінімального* приросту середнього обсягу мітохондрії ($\Delta V_{\text{мх}}/\text{доба}$) на початку першого та наприкінці третього періодів постнатального кардіоміогенезу, практично рівні між собою і складають $(0,004 \text{ мкм}^3/\text{доба})$.

На **рис. 69** наведено графік **2** кінетики «зростання \leftrightarrow зменшення» протягом 45 діб питомої площі поверхні ($S_{\text{вмх}}$, мкм^{-1}) середньостатистичної мітохондрії. У цьому графіку визначаються *два* періоди зміни значень показника $S_{\text{вмх}}$.

Перший період тривалістю 10 діб характеризується безперервним зростанням цифрових значень показника $S_{\text{вмх}}$ в 1,17 раза від $6,30 \text{ мкм}^{-1}$ (н/р) до максимуму рівного $7,40 \text{ мкм}^{-1}$.

Другий період тривалістю 35 діб обмежений часовими координатами (10-45) діб. Протягом 35 діб цифрові значення показника $S_{\text{вмх}}$ зменшуються в 1,63 раза від $7,40 \text{ мкм}^{-1}$ до $4,55 \text{ мкм}^{-1}$ (45 доба). З **рис. 70** випливає, що при $t \leq 10$ діб, між ділянками графіків **1** і **2** спостерігається *пряма* залежність. Зростання значень обсягу середньостатистичної мітохондрії супроводжується збільшенням його питомої площі поверхні ($\Delta V_{\text{мх}} \uparrow \rightarrow S_{\text{вмх}} \uparrow$). Цей факт пояснюється тим, що протягом перших 10 діб постнатального кардіоміогенезу, у саркоплазмі 2-КМЦ виявляються численні мітохондрії витягнутої *еліпсоподібної* форми.

При $t \geq 10$ діб між ділянками графіків **1** і **2** спостерігається *зворотна* залежність. Зростання значень обсягу середньостатистичної мітохондрії супроводжується зменшенням питомої площі поверхні мітохондрії ($\Delta V_{\text{мх}} \uparrow \rightarrow S_{\text{вмх}} \downarrow$). Така залежність між показниками $\Delta V_{\text{мх}}$ та $S_{\text{вмх}}$ свідчить про зміну *еліпсоподібної* форми більшості мітохондрій на початку фази постнатального дозрівання 2я-КМЦ, на *округлу* та *овальну* при $t \geq 10$ діб. Зміна форми мітохондрій (*еліпсоїд* \rightarrow *овал*) найбільш характерна для субпопуляції органел, розташованих у *парануклеарній* зоні 2я-КМЦ.

Висновки

1. Результати проведених морфометричних досліджень дозволили *визначити* закономірності кінетики розвитку мітохондріального апарату у процесі постнатального дозрівання 2я-КМЦ в інтервалі часу н/р – 45 діб. Виявити внутрішньоклітинні *механізми*, за допомогою яких реалізуються *генетичні* програми зростання: абсолютного об'єму мітохондріона (V_{ma}), обсягу середньостатистичної мітохондрії (ΔV_{mx}) та сумарної площі поверхні зовнішніх мітохондріальних мембран ($\Sigma S_{зм}$).

2. Протягом 45 діб у саркоплазмі 2я-КМЦ відбувається безпервне *зростання* абсолютного (V_{ma}), відносного (V_{vma}) обсягів мітохондріона, сумарної площі поверхні ($\Sigma S_{зм}$) і обсягу середньостатистичної мітохондрії (ΔV_{mx}). Графіки зростання цифрових значень V_{ma} , $\Sigma S_{зм}$ і ΔV_{mx} мають вигляд S-подібної кривої, що свідчить про наявність трьох послідовних періодів монотонного розвитку мітохондріального апарату та його компонентів.

3. В інтервалі часу (н/р – 10 діб), визначається *перший* період постнатального розвитку мітохондріального апарату в 2я-КМЦ. Цей період характеризується повільним зростанням цифрових значень морфометричних показників V_{ma} , $\Sigma S_{зм}$ і ΔV_{mx} в 2я-КМЦ паренхіми міокарда комплексу (ЛШ + МШП). *Другий* період розвивається в інтервалі часу (10 – 30) діб після народження щурів. Цей період характеризується інтенсивним зростанням цифрових значень показників V_{ma} , $\Sigma S_{зм}$ і ΔV_{mx} в 2я-КМЦ. *Третій* період визначається в інтервалі часу (30 - 45) діб і характеризується уповільненням зростання, а потім поступовою стабілізацією цифрових значень морфометричних показників V_{ma} , $\Sigma S_{зм}$ та ΔV_{mx} у 2я-КМЦ паренхіми міокарда.

4. У процесі раннього постнатального морфогенезу мітохондріального апарату, в 2я-КМЦ реалізується біологічний закон «поділ ↔ злиття» енергоутворюючих органел. Суть цього закону полягає в тому, що онтогенетична регуляція чисельності мітохондрій в 2я-КМЦ паренхіми міокарда здійснюється за допомогою двох біологічних механізмів: поділом мітохондрій, що призводить до збільшення чисельності цих органел в саркоплазмі 2я-КМЦ і злиттям мітохондрій. В результаті зменшується чисельність органел, але збільшується обсяг кожної мітохондрії.

5. Біологічна доцільність процесів «злиття ↔ поділу» енергоутворюючих органел у процесі постнатального кардіоміогенезу м'язових клітин паренхіми міокарда, полягає в наступному. При поділі збільшується чисельність мітохондрій і одночасно збільшується кількість в 2я-КМЦ копій мх-ДНК. При злитті мітохондрій, відбувається зменшення чисельності енергоутворюючих

органел у складі мітохондріального апарату 2я-КМЦ, але збільшується (подвоюється) кількість копій мх-ДНК у кожній органели, що утворилася після злиття двох окремих мітохондрій.

6. Подвоєний вміст мітохондріальних ДНК у матриксі мітохондрій, що утворилися після злиття органел, призводить до *збільшення*: розмірів (об'єму) кожної мітохондрії, чисельності крист у цих органелах, площі зовнішньої мітохондріальної мембрани. Злиття окремих мітохондрій, що входять в склад мітохондріального апарату 2-КМЦ спостерігається в інтервалі часу (15-30) діб після народження шурів. Максимальні розміри енергопродукуючих органел у саркоплазмі 2-КМЦ визначаються до 30-ї доби постнатального онтогенезу тварин. Цей період розвитку м'язових клітин паренхіми міокарда характеризується інтенсивним зростанням лінійних розмірів і обсягу 2я-КМЦ та об'єму мітохондріона. Слід зазначити, що зростання об'єму 2я-КМЦ збігається з третім періодом подвоєння маси серця і тіла білих шурів Вістар та активізацією рухової активності тварин.

Список літератури

1. Румянцев П.П. Кардиомиоциты в процессах репродукции, дифференцировки и регенерации. Ленинград: Наука. 1982 – 288 с.
2. Мазунин И.О., Володько Н.В. Митохондрии: жизнь в клетке и ее последствия. Природа, 2010; 10; 3-14.
3. Векшин Н.Л. Биофизика митохондрий. «Фотон век Пущино», 2019 - 264 с.
4. Ong S-B, Hausenloy DJ. Mitochondrial morphology and cardiovascular disease. J. Cardiovasc. Res. 2010; 88; 16-29.
5. Холмухамедов ЭЛ. Роль митохондрий в обеспечении нормальной жизни и выживания клеток млекопитающих: Диссертация доктора биологических наук: Пущино. 2009. 160 с.
6. Скулачев В.П., Богачев А.В., Каспаринский Ф.О. Мембранная биоэнергетика, Москва: МГУ. 2010. -368 с.
7. Мураков С.В., Воспельников Н.Д. Митохондриальные мегапоры в жизни клетки. Вопросы биологии и медицины— 2006. 2; 44–50.
8. Нарышная Н.В., Маслов Л.Н., Лишманов ИБ. Пора, изменяющая проницаемость митохондрий – регулятор стойкости сердца к действию реперфузии. Российский ж. физиол. 2018; 104 (3); 272 – 290.
9. Орлова ДД, Трибулович ВГ, Гарабаджиу АВ. Роль митохондриального морфогенеза в регуляции апоптоза. Цитология, 2015; 57 (3); 184 – 190.
10. Лукьянова ЛД. Сигнальная роль митохондрий при адаптации к гипоксии. Физиол. журн., 2013, 59(6).141-154.
11. Лукьянова ЛД. Сигнальная механика гипоксии. Москва: РАН. 2019 - 215 с.

21. Chan DC. Mitochondrial Fusion and Fission in Mammals. *Ann. Rev. Cell Dev. Biol.* 2006, V. 22. P. 79-99.
13. Патрышев М.В., Мазынин И.О., Виноградова Е.Н. Слияние и деление митохондрий. *Обзор. Биохимия.* 2015; 80 (11); 1745-1754.
14. Загоруйко Г.Е., Марциновский В.П., Загоруйко Ю.В., Филатова В.Л., Шмулич О.В. Кинетика развития митохондриома и динамика численности митохондрий в кардиомиоцитах комплекса (ЛЖ+МЖП) в раннем постнатальном онтогенезе крыс Вистар. *Вісник проблем біології і медицини.* 2020;1(155):67-72.
15. Панов А.В. Практическая митохондриология. Новосибирск: Новосибирский государственный медицинский университет, 2015. - 239 с.
16. Ryan M. Whitaker, Daniel Corum, Craig C Beeson, Rick G. Rick G Schnellmann. Mitochondrial Biogenesis as a Pharmacological Target: A New Approach to Acute and Chronic Diseases. *Ann Rev Pharmacological Toxicol.* 2016; 56: 229-249.
17. Díaz-Juárez J, Suarez J. Mitochondrial dynamics and cardiac function in metabolic disorders. *J. Metabolic Synd.* 2017. 10:170-175.
18. Загоруйко ГЕ, Загоруйко ЮВ. Морфометрический анализ пренатального и постнатального развития кардиомиоцитов крыс. *Вісник пробл. біол. і мед.* 2017;2(136):290-294.
19. Автандилов ГГ. Основы количественной патологической анатомии. Москва: Медицина, 2002. – 240 с.

РОЗДІЛ 15.

СПІВВІДНОШЕННЯ ЕЛЕМЕНТІВ СКОРОТЛИВОГО АПАРАТУ І МИТОХОНДРІОНА У ПРОЦЕСІ ПОСТНАТАЛЬНОГО ДОЗРІВАННЯ ДВОЯДЕРНИХ КАРДІОМІОЦИТІВ СЕРЦЯ ЩУРІВ ВІСТАР

Вступ. Накопичені за останні чверть століття дані про кінетику пренатального і постнатального розвитку міокарда ссавців і людини свідчать, що вікові зміни ультраструктури кардіоміоцитів *генетично запрограмовані* і реалізуються у реальному масштабі часу. Застосування в електронно-мікроскопічних дослідженнях методів стереоморфометрії дозволило отримати об'єктивні та незаперечні кількісні дані про взаємозв'язок та певну послідовність розвитку процесів проліферації, диференціації, фізіологічної гіпертрофії і дозрівання кардіоміоцитів у складі паренхіми міокарда щурів Вістар після народження тварин [1, 2]. Досить докладно досліджено динаміку зростання вмісту міофібрил та мітохондрій у кардіоміоцитах шлуночків у процесі ембріонального розвитку серця ссавців [3]. В останні роки активно досліджуються молекулярні механізми міофібрилогенезу і саркомерогенезу [4 - 8]. Особливу увагу вчені надають електронно-мікроскопічним дослідженням зміни ультраструктури кардіоміоцитів за умов впливу гострої та хронічної пренатальної гіпоксії, впливу алкоголю на будову міокарда лабораторних тварин на різних етапах ембріонального і постнатального розвитку тварин [9 - 11]. Відомо, що внаслідок різних експериментальних впливів, у тому числі тканинної гіпоксії, найбільш значні зміни зазнають мітохондрії робочих кардіоміоцитів лівого шлуночка серця лабораторних тварин. Будучи вкрай лабільними органелами, мітохондрії одними з перших піддаються структурно-функціональним змінам при пошкодженні та гіперфункції серцевого м'яза [12, 13]. В умовах проведених експериментів та у процесі вікового розвитку тварин, відбуваються зміни роботи серцево-судинної системи. Це впливає на ультраструктуру кардіоміоцитів, у тому числі на розміри мітохондрій, які змінюється у досить широких межах. Доволі часто при гіперфункції серцевого м'яза, у кардіоміоцитах виявляються «мегамітохондрії» [12, 13]. Морфометрична інформація, що представлена на сторінках наукових публікацій вітчизняних і іноземних авторів, свідчить про те, що більшість дослідників *вивчають окремо* динаміку змін скоротливого та/або мітохондріального апаратів кардіоміоцитів. Але функціонування м'язових клітин паренхіми міокарда і серця в цілому, залежать від *інтегральної* структурно-функціональної *єдності* двох домінуючих компонентів міоцитів: міофібрил та мітохондрій. Їх сумарний об'єм (міофібрили + мітохондрії) складає до 80% об'єму зрілих 2я-КМЦ. Тому дослідження вікової динаміки зміни кількісних показників «скоротливий апарат : мітохондріон» починаючи з співвідношень «саркомер : мітохондрія», дозволять отримати додаткову інформацію про механізми формування і функціонування структурно-функціонального комплексу (міофібрили + мітохондрії) в процесі кардіоміогенезу та в умовах проведених експериментів.

В даний час проводяться активні дослідження вікової динаміки співвідношення структурно-функціональних одиниць скоротливого апарату (саркомерів) і енергетичного апарату (мітохондрій) в процесі пренатального і постнатального розвитку кардіоміоцитів [14, 15], та поперечно-смугастої м'язової тканини щурів Wistar і OXYs [16].

Кінетика змін обсягів середньостатистичних саркомерів і мітохондрій, їх співвідношень в процесі постнатального дозрівання 2я-КМЦ.

Об'єм середньостатистичних саркомерів ($\Delta V_{см}$, мкм^3) визначали за формулою:

$$\Delta V_{см} = \Delta L_{см} \cdot S_{\text{Осм}}$$

де $\Delta L_{см}$ - середнє значення відстані між Z-дисками, які обмежують саркомери у міофібрилах кардіоміоцитів. За даними [17, 18] $\Delta L_{см} \approx 2,0 \text{ мкм}$.

Коливання середньої площі поперечних перерізів саркомерів ($S_{\text{Осм}}$), за нашими даними, відбувається в інтервалі від $0,63 \text{ мкм}^2$ до $1,04 \text{ мкм}^2$. Отже, вікові коливання об'ємів середньостатистичних саркомерів у формі короткого циліндру відбуваються в інтервалі значень від $1,26 \text{ мкм}^3$ до $2,06 \text{ мкм}^3$.

На **рис. 70** наведений графік **1** кінетики вікових коливань обсягів середньостатистичних **саркомерів** міофібрил, які відбуваються в процесі постнатального дозрівання 2я-КМЦ.

Протягом 45 діб після народження щурів, об'єм середньостатистичних саркомерів ($\Delta V_{см}$) міофібрил у 2я-КМЦ коливається в обмеженому діапазоні значень від **1,26 мкм^3** до **2,06 мкм^3** . *Максимальне* значення показника $\Delta V_{см}$ визначається у 2я-КМЦ *новонароджених* щурів, а *мінімальне* - у скоротливому апараті 2я-КМЦ 10-ти добових тварин. Протягом 45 діб виявляються дві *хвилі* «зменшення \leftrightarrow збільшення» цифрових значень показників $\Delta V_{см}$.

Перша хвиля обмежена віковими координатами $t_e(n/p, 22 \text{ доба})$. За цей період часу відбувається *зменшення* значень показника $\Delta V_{см}$ від максимального $2,06 \text{ мкм}^3$ до мінімального $1,26 \text{ мкм}^3$ (10 доба), а потім збільшення до $1,70 \text{ мкм}^3$.

Друга хвиля обмежена віковими координатами $t_e(22 \text{ доба}, 45 \text{ доба})$. За цей період часу відбувається *зменшення* значень показника $\Delta V_{см}$ від $1,70 \text{ мкм}^3$ до мінімального $1,45 \text{ мкм}^3$ (30 доба), а потім збільшення до $1,80 \text{ мкм}^3$ (45 доба).

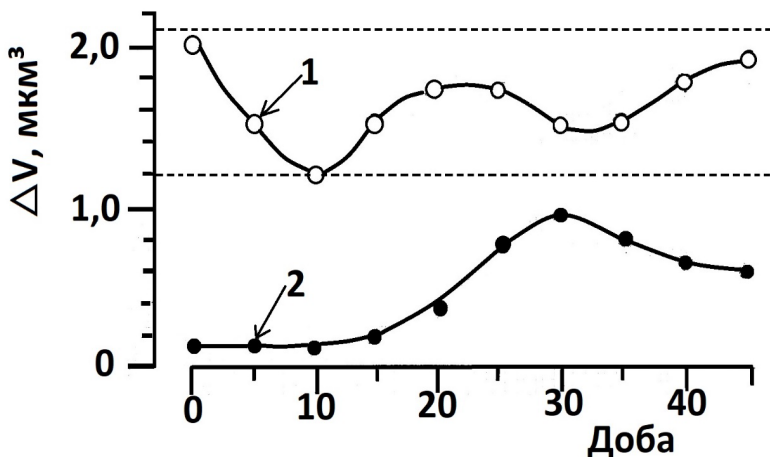


Рисунок 70. Кінетика змін обсягів середньостатистичних саркомерів (графік 1) і мітохондрій (графік 2) в процесі постнатального дозрівання 2я-КМЦ.

Вікові коливання об'ємів середньостатистичних саркомерів у міофібрилах 2я-КМЦ відбувається в результаті утворення саркомерів *de novo* та в процесі розщеплення існуючих міофібрил. Варто зазначити, що збільшення чисельності саркомерів *de novo* у складі міофібрил корелює зі збільшенням поздовжнього розміру (Lкмц) 2я-КМЦ в паренхімі міокарда щурів Вістар.

На рис. 70 наведений графік 2 кінетики вікових змін обсягів середньостатистичних мітохондрій в процесі постнатального дозрівання 2я-КМЦ. Графік 2 одновіршинний, асиметричний. Протягом 45 діб після народження щурів, об'єми середньостатистичних мітохондрій (ΔV_{mx}) у 2я-КМЦ коливаються в обмеженому діапазоні значень від мінімального **0,12** мкм³ (новонароджені щури) до максимального **0,90** мкм³ (30 доба), а при $t \geq 30$ діб поступово зменшується до **0,68** мкм³.

Протягом перших 15 діб цифрові значення показника ΔV_{mx} поступово збільшуються у 1,42 раза від 0.12 мкм³ до 0,17 мкм³. Це обумовлено фізіологічною *гіпертрофією* енергопродукуючих органел.

В наступному інтервалі часу (15 – 30) діб, збільшення об'єму показника ΔV_{mx} відбувається, переважно, в результаті *злиття* мітохондрій і, одночасно, їх гіпертрофії.

Після 30 діб відбувається поступове зменшення обсягів середньостатистичних мітохондрій від 0,90 мкм³ до 0,68 мкм³ в результаті поділу певної кількості органел у складі мітохондріону.

Отже, в процесі постнатального дозрівання 2я-КМЦ, в паренхімі міокарда відбуваються зміни обсягів середньостатистичних мітохондрій в результаті чотирьох взаємопов'язаних процесів: проліферації (збільшення чисельності), гіпертрофії (збільшення об'єму), злиття та поділу цих органел.

Нами встановлено, що протягом 45 діб після народження щурів, співвідношення (СА : МА) у 2я-КМЦ поступово зменшуються від 1,5 до 1.

При зіставленні графіків 1 і 2 звертає на себе увагу той факт, що після 25 діб постнатального дозрівання 2я-КМЦ, визначається чітко виражена *зворотна залежність* між цифровими значеннями показників ΔV_{cm} і ΔV_{mx} , яку можна схематично представити таким чином:

$$(\Delta V_{cm} \downarrow \rightarrow \Delta m_x \uparrow) \text{ і } (\Delta V_{cm} \uparrow \rightarrow \Delta V_{mx} \downarrow)$$

(25 – 30) діб (30 – 45) діб

На рис. 71 наведений графік 1 кінетики вікових змін чисельності саркомерів у складі скоротливого апарату 2я-КМЦ в процесі постнатального дозрівання серцевих міоцитів.

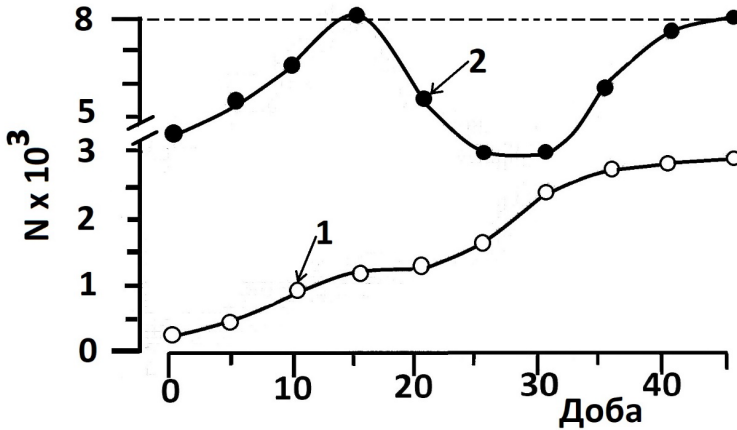


Рисунок 71. Кінетика змін чисельності середньостатистичних саркомерів у складі скоротливого апарату (графік 1) і мітохондрій у складі мітохондріального апарату (графік 2) в процесі постнатального дозрівання 2я-КМЦ.

Протягом 45 діб після народження щурів, чисельність середньостатистичних саркомерів у складі скоротливого апарату 2я-КМЦ монотонно збільшується у 13 разів від $0,25 \times 10^3$ (н/р) до $3,25 \times 10^3$ до 45-ї доби.

Протягом перших 15 діб кількість саркомерів у складі скоротливого апарату 2я-КМЦ збільшується у 5 раз від $0,25 \times 10^3$ до $1,25 \times 10^3$ штук. Збільшення

чисельності саркомерів відбувається, переважно, у результаті *розщеплення* існуючих міофібрил і саркомерів, та в процесі утворення саркомерів *de novo*. На утворення саркомерів *de novo* вказує збільшення поздовжнього розміру (**Лкмц**) 2я-КМЦ від 53 мкм до 59 мкм (дивись **рис. 50**). За 10 діб кожна міофібрила подовжилася на 3 саркомери. Після проведення відповідних розрахунків отримуємо, що внаслідок утворення нових саркомерів загальна чисельність саркомерів в скоротливому апараті 2я-КМЦ збільшилася на 12%.

В інтервалі часу (15 – 30) діб поздовжній розмір (**Лкмц**) 2я-КМЦ збільшується від 59 мкм до 75 мкм (дивись **рис. 50**). Результати збільшення поздовжнього розміру 2я-КМЦ дають підставу вважати, що за наступні 15 діб кожна міофібрила подовжилася на 8 саркомерів. Отже, протягом 15 діб збільшення загальної чисельності саркомерів у складі скоротливого апарату 2я-КМЦ відбувається і в результаті їх утворення *de novo*. Після проведення відповідних розрахунків отримуємо, що внаслідок утворення нових саркомерів загальна чисельність саркомерів в скоротливому апараті 2я-КМЦ збільшилася на 320 штук (40 міофібрил x 8 саркомера = 320 штук). Це становить $\approx 12\%$ від загальної кількості саркомерів ($2,75 \times 10^3$ штук) у складі скоротливого апарату 2я-КМЦ у паренхімі міокарда 30-ти добових шурів.

В інтервалі часу (30 – 45) діб поздовжній розмір (**Лкмц**) 2я-КМЦ збільшується від 76 мкм до 82 мкм (дивись **рис. 50**). Результати збільшення поздовжнього розміру 2я-КМЦ дають підставу вважати, що за наступні 15 діб кожна міофібрила подовжилася на 3 саркомера. Отже, протягом 15 діб збільшення загальної чисельності саркомерів у складі скоротливого апарату 2я-КМЦ відбувається і в результаті їх утворення *de novo*. Після проведення відповідних розрахунків отримуємо, що внаслідок утворення нових саркомерів загальна чисельність саркомерів в скоротливому апараті 2я-КМЦ збільшилася на 240 штук (80 міофібрил x 3 саркомера = 240 штук). Це становить $\approx 7,4\%$ від загальної кількості саркомерів ($3,25 \times 10^3$ штук) у складі скоротливого апарату 2я-КМЦ у паренхімі міокарда 45-ти добових шурів.

На **рис. 71** представлений графік **2** кінетики «збільшення \leftrightarrow зменшення» чисельності мітохондрій – **Нмх** у 2я-КМЦ в процесі постнатального розвитку шурів. Протягом 45 діб виявляються *півтори хвили* «збільшення \leftrightarrow зменшення» цифрових значень показника **Нмх**.

Протягом *першої напівхвили* тривалістю 15 діб, чисельність мітохондрій у 2я-КМЦ збільшується від $\approx 3,8 \times 10^3$ (н/р) до $8,0 \times 10^3$ штук. Отримані цифрові дані свідчать про те, що у 2я-КМЦ *новонароджених* шурів співвідношенні (**Нсм** : **Нмх**) складає (**1 : 15**). Через 15 діб це співвідношення зменшується до (**1 : 4,5**).

Протягом *другої напівхвили* тривалістю 15 діб, чисельність мітохондрій у 2я-КМЦ в інтервалі часу (15 – 30) діб *зменшується* від $8,0 \times 10^3$ штук до $3,8 \times 10^3$

штук. Протягом 15 діб співвідношенні ($N_{cm} : N_{mx}$) зменшується від **(1 : 4,5)** до **(1 : 1,27)**. Це обумовлено процесом *злиття* суттєвої кількості мітохондрій, що супроводжується *зменшенням* їх чисельності та збільшенням розмірів органел. За нашими даними, до 30 доби після народження тварин, у 2я-КМЦ визначається *максимальний* об'єм середньостатистичної мітохондрії, який дорівнює $0,90 \text{ мкм}^3$ (див. рис. 70, графік 2).

Протягом *третьої напівхвили* тривалістю 15 діб, чисельність мітохондрій у 2я-КМЦ в інтервалі часу (30 – 45) діб *збільшується* від $3,8 \times 10^3$ штук до $8,05 \times 10^3$ штук. Протягом 15 діб співвідношенні ($N_{cm} : N_{mx}$) *збільшується* від **(1 : 1,27)** до **(1 : 2,48)**. Це обумовлено процесом *поділу* суттєвої кількості мітохондрій, що супроводжується *збільшенням* їх чисельності та *зменшенням* розмірів органел. За нашими даними, до 45 доби після народження тварин, у 2я-КМЦ визначається *поступове зменшення* об'ємів середньостатистичних мітохондрій до **0,68** мкм^3 (див. рис. 70, графік 2).

Отже, в процесі постнатального дозрівання 2я-КМЦ відбувається суттєве *коливання* цифрових значень співвідношення ($N_{cm} : N_{mx}$) від *максимального* **(1 : 15)** у паренхімі міокарда новонароджених шурів, до *мінімального* **(1 : 1,27)** у 2я-КМЦ 30-ти добових тварин, з наступною стабілізацією співвідношення ($N_{cm} : N_{mx}$) до **(1 : 2,48)** до 45 доби після народження шурів.

Результати проведених комплексних морфостереометричних досліджень дозволяють розрахувати *динаміку* значень *теоретичного* співвідношення чисельності мітохондрій до однієї міофібрили (**1 мф : N_{mx}**) у 2я-КМЦ в процесі постнатального дозрівання паренхіми міокарда шурів Вістар. Проведені теоретичні розрахунки свідчать про наступне. У 2я-КМЦ новонароджених шурів співвідношення (**1 мф : N_{mx}**) складає (1мф : 150 мх). У паренхімі міокарда 15-ти добових тварин це співвідношення збільшується до *максимуму* (**1мф : 200 мх**).

До 30-ї доби відбувається *зменшення* співвідношення (1 мф : N_{mx}) до *мінімуму* (**1мф : 41 мх**), що обумовлено *злиттям* суттєвої кількості енергопродукуючих органел. До 45-ї доби відбувається *збільшення* значень співвідношення (1 мф : N_{mx}) і поступова стабілізація на рівні (**1мф : 100 мх**).

Висновки.

1. Проведено дослідження вікової динаміки співвідношення структурно-функціональних одиниць скоротливого апарату (саркомерів) і енергетичного апарату (мітохондрій) в процесі постнатального дозрівання 2я-КМЦ.
2. Встановлено, що протягом 45 діб після народження шурів, співвідношення (**СА : МА**) у 2я-КМЦ поступово зменшуються від **1,5** до **1**.
3. Співвідношенні ($N_{cm} : N_{mx}$) у процесі постнатального дозрівання 2я-КМЦ коливається від **(1 : 15)** у паренхімі міокарда новонароджених шурів до **(1 :**

1,27) у паренхімі міокарда 30-ти добових шурів і поступово збільшується та стабілізується на рівні (**1 : 2,48**) до 45 доби після народження шурів.

4. Визначено динаміку теоретичних значень співвідношення чисельності мітохондрій до однієї міофібрили (**1 мф : Nmx**). Встановлено, що протягом 45 днів після народження шурів, співвідношення (**1 мф : Nmx**) у 2я-КМЦ коливається від (**1мф : 150 мх**) у паренхімі міокарда новонароджених шурів до (**1мф : 100 мх**) до 45 доби після народження шурів.

Список літератури

1. Румянцев П.П. Кардиомиоциты в процессах репродукции, дифференцировки и регенерации. Ленинград: Наука. 1982 – 288 с.
2. Загоруйко ГЕ, Загоруйко ЮВ. Морфометрический анализ пренатального и постнатального развития кардиомиоцитов крыс. Вісник пробл. біол. і мед. 2017;2(136):290-294.
3. M.W.M. Knaapen, B.C.M. Vrolijk, A.C.G. Wenink. Ultrastructural Changes of the Myocardium in the Embryonic Rat Heart. The Anatomical Record. 1997. 248:233–241
4. Ширинский В.П., Хапчаев А.Ю., Степанова О.В. Молекулярные механизмы кардиомиогенеза и перспективы восстановления кардиомиоцитов при сердечной недостаточности. Молекулярная биология, 2008. Т.42, №5. С.856–866.
5. David R., Brenner C., Stieber J., Schwarz F., Brunner S., Vollmer M., Mentele E., Muller-Hocker J., Kitajima S., Lickert H., Rupp R., Franz W.M. MesP1 drives vertebrate cardiovascular differentiation through Dkk-1-mediated blockade of Wnt-signalling. Nat. Cell. Biol. 2008. **10**, 338–345.
6. Захарова В. П. Новые аспекты строения миокарда желудочков сердца. Серце і судини. –2014. № 3. С. 35-43.
7. Марченко Д.Г., Твердохліб І.В. Онтогенетичні механізми формування скоротливого апарата кардіоміоцитів. Морфологія. 2012. Т. VI, № 4. С. 5-11.
8. Du A. Cardiac myofibrillogenesis inside intact embryonic hearts / A. Du, J. M. Sanger, J. W. Sanger. Devel. Biol. 2008. № 318.P. 236–246.
9. Шевченко К.М. Морфологічні зміни скоротливого апарата кардіоміоцитів передсердь шурів у нормі та за умов впливу гострої та хронічної пренатальної гіпоксії. роль α -гладком'язового актину у міофібрилогенезі Morphologia. 2016. Т. 10, № 2. С. 85-92.
10. Марченко Д.Г., Філімонова Л.А. Порівняльна характеристика якісних змін у ультраструктурі шлуночкового міокарда ембріонів шурів у нормі і після дії етанолу протягом 1-ї – 28-ї доби постнатального онтогенезу. Молодий вчений. 2017. 12 (52):21-24.

11. Kamran K. Ethanol vapour induced dilated cardiomyopathy in chick embryos / K. Kamran, M. Y. Khan, L. A. Minhas. *J. Pak. Med. Assoc.* – 2013. – Vol. 63, № 9. – P. 1084-1088.
12. Степанов А.В., Байдюк Е.В., Сакута Г.А. Характеристики митохондрий кардиомиоцитов крыс с хронической сердечной недостаточностью. *Цитология*. 2016. Т.58. № 11. С.875 – 882
13. Hollander J. M., Thapa D., Shepherd D. L. Physiological and structural differences in spatially distinct subpopulations of cardiac mitochondria: influence of cardiac pathologies. *Amer. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2014. 307 : H1—H14.
14. Кобеза П.А. Морфологія елементів скоротливого апарату міокарда: питання сьогодення та перспективи дослідження. *Morphologia*. 2021.Т.15.№2: 68-77.
15. Козлов С.В., Маевский А.Е., Мишалов В.Д., Сулаева О.Н. Изменения митохондрия сократительных кардиомиоцитов крыс на этапах постнатального онтогенеза. *Morphologia*. 2014. Т. 8, № 4. С. 37-42.
16. Эльдаров Ч.М. Возраст-зависимые изменения митохондрий. Ультраструктурное исследование. Автореф. канд. биол. наук. Москва. 2017. – 19 с.
17. 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.
17. Самсонова АВ, Самсонов ГА. Сот- структурная единая саркомера. Труды кафедры биомеханики университета имени П. Ф. Лесгафта. 2016;10:16-21.
18. Самсонов ГА, Самсонова АВ. Влияние увеличения площади поперечного сечения саркомера на соотношение тонких и толстых филаментов. Труды кафедры биомеханики университета имени П. Ф. Лесгафта. 2016;10: 22-27.

РОЗДІЛ 16.

ВИСОКОАМПЛІТУДНЕ НАБУХАННЯ МІТОХОНДРІЙ КАРДІОМІОЦИТІВ ПРИ ФІЗИЧНОМУ НАВАНТАЖЕННІ: ЕЛЕКТРОННОМІКРОСКОПІЧНИЙ І МОРФОМЕТРИЧНИЙ АНАЛІЗ

Вступ.

Специфічна функція кардіоміоцитів паренхіми міокарда «скорочення ↔ розслаблення», здійснюється за допомогою інтегрального структурно-функціонального комплексу органел «міофібрили + мітохондрії» [1]. В кардіоміоцитах паренхіми міокарда *статево зрілих* ссавців і людини, цей комплекс органел займає до **80%** обсягу м'язових клітин [2]. Безперервна енергозалежна взаємодія між міозиновими та актиновими нитками (ковзання ниток між собою) в саркомерах становить основу «скорочення ↔ розслаблення» саркомерів, безліч яких утворюють протяжні розгалужені міофібрили, що формують скорочувальний апарат кардіоміоцитів [1 - 3]. Під час проходження вздовж міофібрил хвилі «скорочення ↔ розслаблення» саркомерів, відбувається зміна просторової форми кардіоміоцитів [4]. Немембранні структурно-функціональні компоненти кардіоміоцитів виконують скоротливу функцію та сприяють ротаційним рухам міокарда у процесі серцевої діяльності [5, 6]. Енергозалежні процеси «скорочення ↔ розслаблення» саркомерів у складі міофібрил, здійснюються за рахунок використання енергії кінцевих фосфатних хімічних зв'язків молекул АТФ. Ці енергоємні молекули утворюються в мітохондріях при окисленні різних органічних субстратів та подальшого фосфорилування молекул АДФ [7, 8]. У разі *вікової норми*, в кардіоміоцитах ссавців і людини на частку мітохондрій припадає від **30%** до **40%** обсягу м'язових клітин [2]. Встановлено, що близько **90%** молекул АТФ, що безперервно утворюються в мітохондріях, забезпечують хімічною енергією процеси «скорочення ↔ розслаблення» кардіоміоцитів [9].

Мітохондрії – найбільш лабільні органели кардіоміоцитів і, в залежності від функціонального стану серцевого м'яза, відносно швидко в реальному масштабі часу змінюють свої структурно-функціональні властивості. Саме мітохондріям належить найважливіша роль у процесах короткострокової адаптації міокарда до *фізичних навантажень* різної інтенсивності [8, 9]. У експериментальних дослідженнях було встановлено, що однією з *ранніх неспецифічних* реакцій мітохондрій кардіоміоцитів при м'язових навантаженнях на організм є *набухання* цих органел та зміна їх оптичної щільності [10]. Однак у науковій літературі мало робіт присвячено стереометричному аналізу процесу набухання мітохондрій кардіоміоцитів при *одноразовому* нетривалому фізичному навантаженні лабораторних тварин [10,11]. Результати такого роду

досліджень мають велике теоретичне і практичне значення для вивчення клітинних і субклітинних механізмів *короткострокової адаптації* органів серцево-судинної системи до дії на організм фізичних навантажень.

Мета роботи – дослідити ультраструктурні прояви *високоамплітудного* набухання мітохондрій кардіоміоцитів лівого шлуночка серця щурів Вістар у процесі помірного за інтенсивністю *одноразового* фізичного навантаження – бігу тварин на коротку дистанцію у горизонтальному третбані.

Об'єкт та методи дослідження. Експеримент проведено на *статевозрілих* щурах-самцях Вістар. Фізичне навантаження полягало в бігу тварин по горизонтальній стрічці третбана, що рухається. Тварини бігли зі швидкістю **25 м/хв** на відстань **250м**. Тривалість бігу – 10 хвилин. Відразу після забігу, під ефірним наркозом проводили декапітацію тварин, розкривали грудну клітину. Після екстирпації серця, вирізали вільну стінку лівого шлуночка. Шматочки лівого шлуночку фіксували та обробляли за загально прийнятими методами для подальшої електронної мікроскопії [12]. Електроннограми міокарда отримували при збільшенні електронного мікроскопу 2000^x і використовували для морфометричного аналізу, який проводили за допомогою оптико-механічного пристрою **УМА -1**. У серії електроннограм паренхіми міокарда лівого шлуночку щурів до та після проведення фізичного навантаження, визначали: відносний обсяг мітохондрій **V_{vmx} (%)**, площі перерізів мітохондрій **ØSmx (у.о.)**; показники суміжності зрізів мітохондрій - **N_c** (кількість безпосередніх контактів мітохондрій між собою). Цифрові дані морфометричних показників мітохондріона дозволили отримати кількісну інформацію про особливості динаміки просторово-часової організації мітохондрій у складі мітохондріального апарату двоядерних кардіоміоцитів.

Результати дослідження.

Проведені електронно-мікроскопічні дослідження дозволили встановити, що у нормі, в кардіоміоцитах паренхіми міокарда лівого шлуночка статевозрілих щурів визначаються численні мітохондрії, які переважно пошарово розташовані між пучками міофібрил (**рис. 72**). Скупчення округлих мітохондрій виявлялися найчастіше в *парануклеарній* зоні - біля полюсів ядра м'язових клітин.

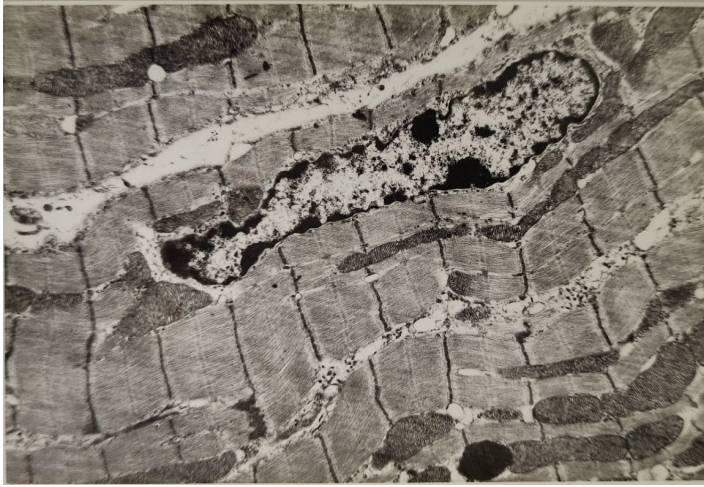


Рисунок 72. Ультраструктура продольного перерізу м'язового волокна міокарда лівого шлуночку статевозрілого щура Вістар в нормі. Зб. 7000 \times .

Парануклеарні скупчення мітохондрій містять численні чітко контуровані кристи. У пошарово розташованих міофібрилах саркомери мають класичну будову. Між паралельно розташованих саркомерів виявляються численні вузькі локальні щілини, в яких виявляються окремі гранули глікогену і мікрорезикули.

Особливості розташування і суміжність мітохондрій в саркоплазмі кардіоміоцитів.

У нормі численні мітохондрії формують у саркоплазмі м'язових клітин паренхіми міокарда *чотири* види скупчень енергопродукуючих органел: *вільно* розташовані органели, *дуплети* мітохондрій, *шаруваті* скупчення мітохондрій і *складні* асоціації - «ретикулоподібні» скупчення органел.

1. Вільно розташовані мітохондрії. Для цього виду розташування органел характерна відсутність *міжмітохондріальних* контактів. Органели розташовані на певній відстані одна від одної. Показник суміжності для вільно розташованих мітохондрій дорівнює $N_c = 0$ (рис. 73 а). Перерізи таких мітохондрій мають, переважно, округлу та еліпсну форми, містять прямо паралельно розташовані кристи.

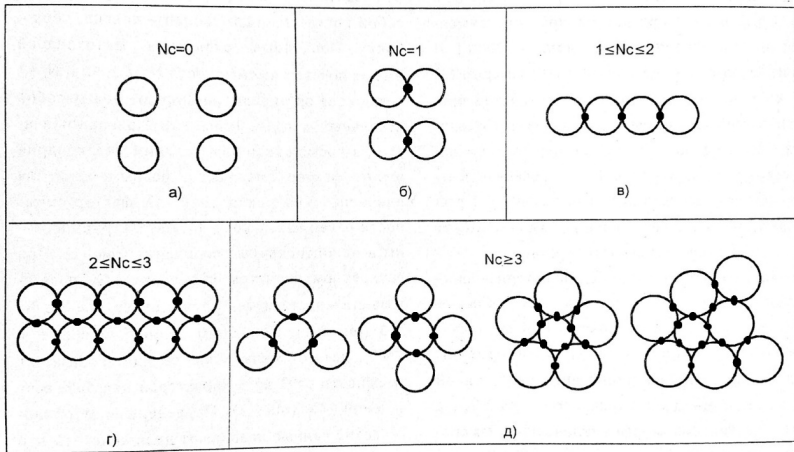


Рисунок 73. Схема розташування зрізів мітохондрій в саркоплазмі кардіоміоцитів: а) окремо розташовані зрізи мітохондрій, для яких $N_c = 0$; б) дуплети мітохондрій, для яких $N_c = 1$; в) одношарове розташування мітохондрій, для яких $1 \leq N_c \leq 2$; г) багатшарове розташування мітохондрій, для яких $1 \leq N_c \leq 2$; д) складні «ретикулоподібні» скупчення мітохондрій, для яких $N_c \geq 3$.

Ці органелі часто контактують з саркомерами міофібрил і внутрішньою поверхнею сарколеми кардіоміоцитів. Уздовж бічної поверхні вільно розташованих мітохондрій часто виявляються численні гранули глікогену і одиничні ліпідні включення.

2. Дуплетні скупчення мітохондрій. Характерною особливістю таких скупчень органел є утворення *одного* контакту між перерізами мітохондрій **рис. 73 (б)**. В умовах *норми*, в саркоплазмі кардіоміоцитів досить часто виявляються вільно розташовані дуплетні скупчення мітохондрій (для яких $N_c = 1$) між міофібрилами. За нашими даними на *дуплетні* скупчення перерізів органел припадає близько **30%** мітохондрій у складі мітохондріального апарату кардіоміоцитів. Для дуплетного розташування сплюснутих еліпсоподібних за формою мітохондрій характерно утворення контакту виду «кінець – кінець». Бічна поверхня зовнішньої мітохондріальної мембрани органел у складі дуплетів утворює з саркомерами міофібрил протяжний контакт. Ймовірно, такі контакти (мітохондрія – саркомер міофібрили) сприяють безпосередній міграції іонів Ca^{+2} між саркомерами та мітохондріями та постачанню енергії (молекул АТФ) до міозинових та актинових ниток саркомерів.

3. Одно- та багат шарове розташування мітохондрій. Для *одношарових* скупчень мітохондрій фактор суміжності органел належить інтервалу $1 \leq N_c \leq 2$ (рис. 73 в). Такі одноланцюгові мітохондріальні утворення разом з дуплетами органел виявляються серед прошарків міофібрил. *Багат шарові* скупчення мітохондрій мають фактор суміжності органел $3 \leq N_c \leq 4$ (рис. 73 г). В умовах норми, на одно- та багат шарові скупчення органел припадає не менше **40%** усіх мітохондрій у складі мітохондріального апарату кардіоміоцитів. Отримані морфометричні дані свідчать про те, що в умовах норми до **80%** мітохондрій пошарово розташовуються між прошарками міофібрил. З точки зору *мікрологістики*, пошарове розташування мітохондрій і міофібрил біологічно доцільно тому, що сприяє активізації процесів трансмембранного транспорту іонів та молекул АТФ між мітохондріями та саркомерами міофібрил.

4. «Ретикулоподібні» скупчення мітохондрій. Об'єднання великої кількості мітохондрій у складно організовані просторові асоціації, є морфологічним проявом фундаментального біологічного закону "з'єднання \leftrightarrow роз'єднання" ультраструктур в процесі життєдіяльності еукаріотичних клітин. *Ретикулоподібні* скупчення мітохондрій найчастіше розташовані в *парануклеарній* зоні - біля полюсів ядра м'язової клітини. Ретикулоподібні скупчення мітохондрій мають фактор суміжності органел $N_c \geq 3$ (рис. 73 д). Серед ретикулоподібних скупчень *парануклеарних* мітохондрій, виявляються великі за розміром округлі органели, які містять багато протяжних крист різної форм (рис. 65, 74). Серед типових мітохондрій у складі мітохондріона, виявляються окремі дрібні органели, що містять поодинокі короткі прямі кристи. Це так звані «молоді» мітохондрії, які утворилися ймовірно в результаті поділу або брунькування «зрілих» енергопродукуючих органел. Слід зазначити, що в умовах *норми*, у ретикулоподібні асоціації об'єднуються приблизно **18-20%** мітохондрій, що входять до складу мітохондріального апарату кардіоміоцитів. Слід зазначити, що оборотний процес «*інтеграція \leftrightarrow реінтеграція*» мітохондрій потрібна для виконання ряду функцій, у тому числі:

- переміщення субстратів, іонів та молекул АТФ уздовж розгалуженого мітохондріального ланцюга;
- накопичення молекул АТФ в матриксі мітохондрій та переміщення молекул до саркомерів міофібрил.

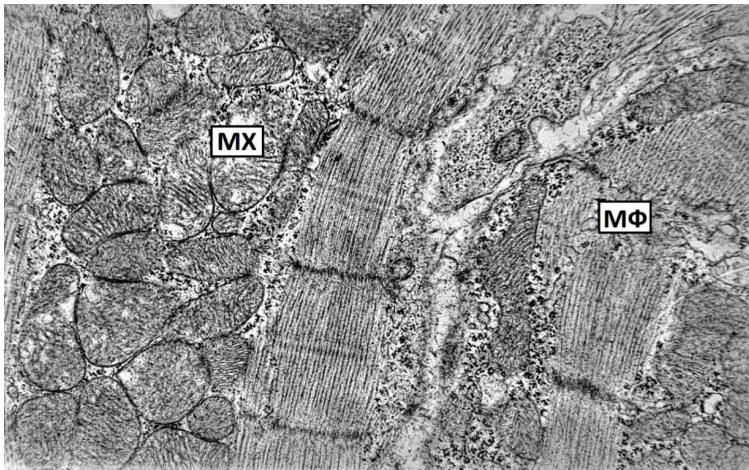


Рисунок 74. Ультраструктура мітохондрій в *парануклеарній зоні 2я-КМЦ*. Мх – мітохондрії. Зб. 15000^x

На **рис. 75** наведено гістограми розподілу перерізів мітохондрій кардіоміоцитів у *нормі* залежно від показника суміжності зрізів цих органел.

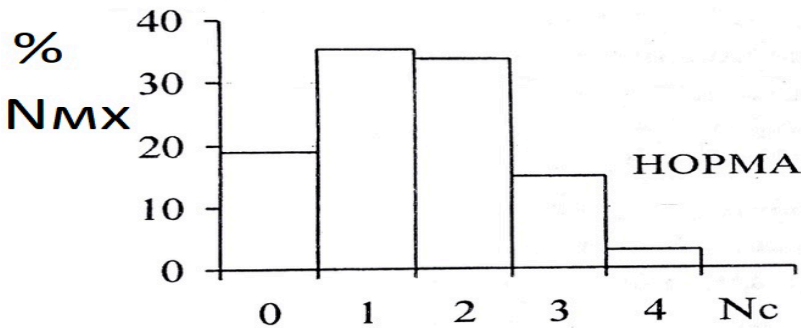


Рисунок 75. Гістограми розподілу у *нормі* перерізів мітохондрій кардіоміоцитів, які мають різні показника суміжності (Nc)

Подані гістограми свідчать про те, що в *умовах норми*, фактор суміжності перерізів мітохондрій належить інтервалу ($0 \leq Nc \leq 4$). Кількість вільно розташованих мітохондрій ($Nc = 0$) становить $\approx 18\%$ усіх органел у складі мітохондріального апарату кардіоміоцитів статевозрілих шурів. У саркоплазмі кардіоміоцитів *дуплетні* та *одношарові* скупчення мітохондрій, фактор суміжності яких належить інтервалу ($1 \leq Nc \leq 2$), разом займають $\approx 65\%$ усієї

кількості органел у складі мітохондріального апарату. «Ретикулоподібні» скупчення утворюють мітохондрії, фактор суміжності зрізів яких належить інтервалу ($3 \leq N_c \leq 4$). Загальна кількість таких мітохондрій складає $\approx 17\%$.

Після одноразового нетривалого *фізичного навантаження* (біг зі швидкістю **25 м/хв** на відстань **L = 250 м**), в кардіоміоцитах визначався тотально помірно виражений набряк (гідратація) мітохондрій та *збільшення* їх розмірів (рис. 76).

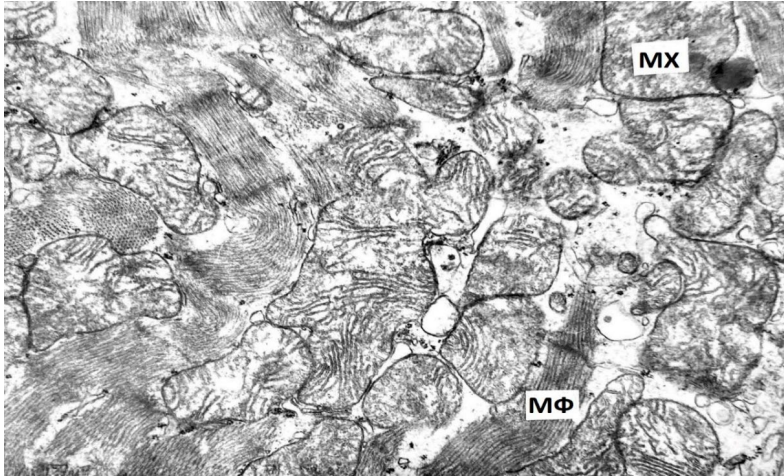


Рисунок 76. Тотальний помірно виражений набряк мітохондрій в кардіоміоцитах щура після одноразового фізичного навантаження. 36.10000 \times .

У набряклих мітохондріях визначається нерівномірно просвітлений матрикс і редуковані кристи. Серед набряклих мітохондрій є поодинокі органели, які мають вигляд оптично світлих пухирців. В центрі електроннограми виявляється великих розмірів мітохондрія складної просторової форми. З одного боку ця органела контактує з саркомерами міофібрили, з іншого боку – з набряклими везикулами ендоплазматичної сітки. Різностропане розташування крист в цій мітохондрії дозволяє припустити, що ця органела утворилася в результаті *злиття* декількох мітохондрій, які мали різну орієнтацію і спрямованість крист. Привертає увагу значне зменшення в саркоплазмі кардіоміоцитів кількості гранул глікогену. Окремі гранули визначаються вздовж бічної поверхні зовнішньої мітохондріальної мембрани м'язових клітин. Глікоген є високоенергетичним субстратом, який безпосередньо використовується в екстремальних умовах функціонування мітохондрій м'язових клітин. Отже, в процесі короточасних адаптацій до

підвищених фізичних навантажень, глікоген в першу чергу використовується мітохондріями для забезпечення енергією скоротливої функції міофібрил кардіоміоцитів паренхіми міокарда.

Після одноразового фізичного навантаження, відбулося збільшення відносного об'єму мітохондрій в кардіоміоцитах від **32,50%** (в нормі) до **45,50%! На *продольних* зрізах кардіоміоцитів щурів виявляється чітко виражене пошарове розташування міофібрил і набряклих мітохондрій (рис. 77).**

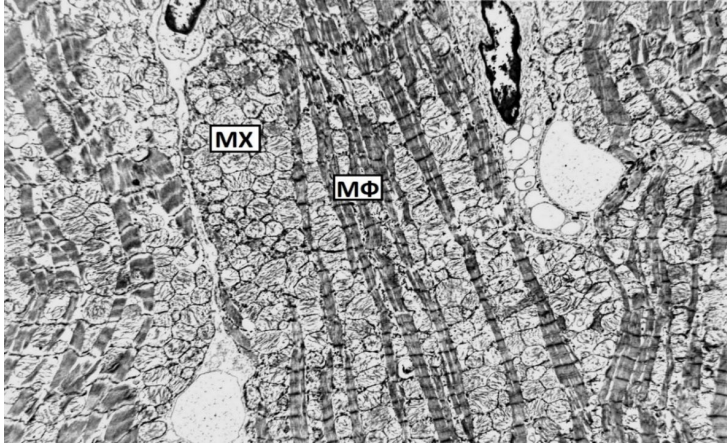


Рисунок 77. Пошарове розташування міофібрил і набряклих мітохондрій в кардіоміоцитах щура після одноразового фізичного навантаження. МФ – міофібрили, MX – набряклі мітохондрії. Зб. 5000^х.

Практично усі мітохондрії, що розташовані між шарами міофібрил, знаходяться у стані набряку. Тому суттєво збільшуються розміри цих органел та площі контактів зовнішніх мітохондріальних мембран. Більшість міофібрил знаходиться у стані помірного скорочення або розтягування (рис.77). У саркоплазмі кардіоміоцитів виявляються лише поодинокі гранули глікогену. Виявляються зони локального набряку кардіоміоцитів. Складається враження, що набряк мітохондрій відбувається в результаті спрямованого переміщення рідини з саркоплазми у матрикс органел. Щільність упаковки крист у набряклих мітохондріях суттєво зменшений, матрикс органел – нерівномірно просвітлений. Серед безлічі оптично світлих набряклих мітохондрій, виявляються окремі невеликих розмірів оптично темні органели з прямими щільно упакованими кристами (молоді мітохондрії). В саркоплазмі кардіоміоцитів виявляються зруйновані мітохондрії. Вивчення електроннограм кардіоміоцитів дозволило встановити, що незворотно пошкодженні мітохондрії поступово зазнають вакуолізації та, за даними літератури,

апоптозної трансформації у численні мікровезикули [8]. Деякі округлої форми мітохондрії, що знаходяться у нативному стані, виявляються за межами кардіоміоцитів, що ймовірно обумовлено пасивним переміщенням цих органел у інтерстиціальний простір міокарда через пошкоджені ділянки сарколеми м'язових клітин.

На **рис. 78** наведено гістограми розподілу скупчень перерізів набряклих мітохондрій кардіоміоцитів щурів після короткочасного фізичного навантаження залежно від показника суміжності зрізів органел. Подані гістограми свідчать про те, що відносно норми, після *фізичного навантаження*, фактор суміжності перерізів набряклих мітохондрій суттєво збільшився і належав до інтервалу значень ($0 \leq N_c \leq 7$).

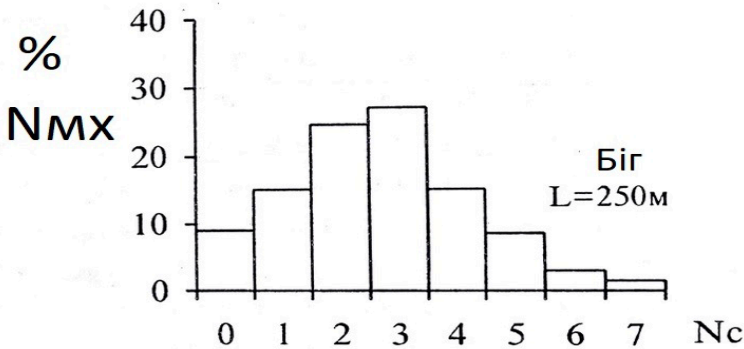


Рисунок 78. Гістограми розподілу перерізів набряклих мітохондрій кардіоміоцитів після фізичного навантаження залежно від показника суміжності зрізів органел.

Кількість вільно розташованих мітохондрій ($N_c = 0$) становить всього $\approx 10\%$, що практично у два рази менше, ніж в умовах норми. Суттєво зменшилася кількість мітохондрій, фактор суміжності перерізів яких належить до інтервалу значень ($1 \leq N_c \leq 2$). Якщо в умовах *норми* кількість таких органел у складі мітохондріального апарату складало $\approx 65\%$, то після фізичного навантаження цей показник зменшився до $\approx 39\%$. Чисельність мітохондрій, що утворюють різні за розмірами скупчення з фактором суміжності перерізів органел ($3 \leq N_c \leq 4$), після фізичного навантаження складало $\approx 41\%$ і перевищувало показник норми у 2, 4 рази ($\approx 17\%$). Отримані дані свідчать, що після фізичного навантаження у мітохондріальному апараті з'являються перерізи мітохондрій суміжність яких належить до інтервалу значень ($5 \leq N_c \leq 7$). Кількість таких перерізів органел у «ретiculoподібних» скупченнях

мітохондрій у нормі складало $\approx 9\%$. В умовах фізичного навантаження відбувається поєднання великої кількості мітохондрій і утворення різних структурно-функціональних комплексів.

Отже, збільшення кількості мітохондріальних контактів і злиття окремих мітохондрій з утворенням органел великих розмірів, є морфологічним проявом *короткострокової адаптації* компонентів мітохондріона кардіоміоцитів до збільшення потреб скоротливого апарату у високоенергетичних молекулах АТФ.

Одним із кількісних показників, які використовують у морфометричних дослідженнях для характеристики динаміки розмірів перерізів мітохондрій є *площа зрізів цих органел (ØSmx , мкм^2 або у.о.)*. Існує пряма кореляція між обсягом мітохондрії та площею її випадкового перерізу [14]. Графіки розподілу площі випадкових зрізів безлічі мітохондрій дозволяють отримати об'єктивну інформацію про динаміку розміру цих органел у мітохондріальному апараті кардіоміоцитів паренхіми міокарда.

На **рис. 79** представлений графік **1** розподілу площі випадкових перерізів мітохондрій кардіоміоцитів в *нормі*. Цей графік має вигляд одновіршинної кривої з правосторонньою асиметрією. Для побудови згладженої форми графіка **1**, інтервал між зростаючими площами перерізів мітохондрій дорівнював $\Delta\text{ØSmx} = 1 \text{ у.о.}$. Сумарна кількість випадкових перерізів мітохондрій складала $N\text{ØSmx} = 200$ штук. Координати точки **A** - вершини графіка **1**, відображають *максимальну* кількість зрізів мітохондрій $N\text{mx} = 11\%$ (від 200 штук), що мають найбільші площі перерізів, які належать до інтервалу $\text{ØSmx} \in (3,5 - 4,5) \text{ у.о.}$

З графіка **1** випливає, що в умовах *норми*, діапазон всіх значень ØSmx обмежений інтервалом $(0,1 - 10 \text{ у.о.})$. Кількість перерізів мітохондрій з *мінімальною* площею $(0,1 - 1,0) \text{ у.о.}$ становить $\approx 4\%$ (від 200 штук), а з *максимальною* площею $(9 - 10) \text{ у.о.}$ $\approx 1,0\%$. Близько **50%** усіх мітохондрій у складі мітохондріона кардіоміоцитів мають площі перерізів, що належать інтервалу значень $(0,1 - 4,0) \text{ у.о.}$

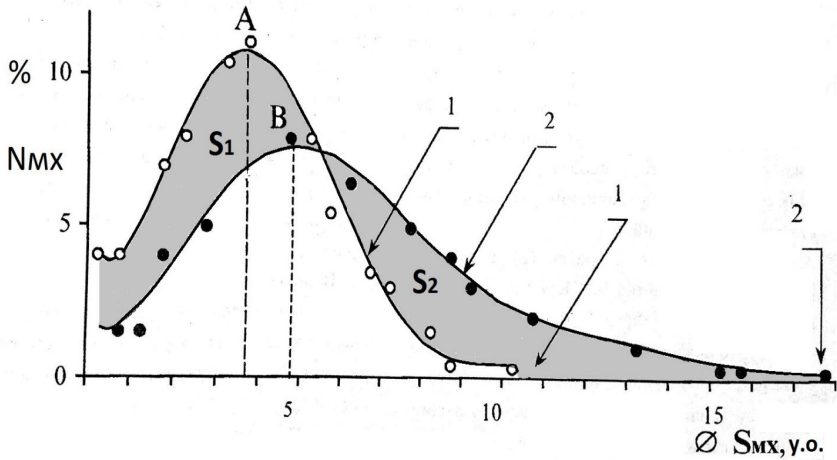


Рисунок 79. Графіки розподілу площі перерізів мітохондрій $\varnothing S_{mx}$ кардіоміоцитів в нормі (1) та після нетривалого фізичного навантаження (2).

На **рис. 79** представлений графік 2 розподілу площі випадкових перерізів мітохондрій кардіоміоцитів після фізичного навантаження. Графік 2 відносно пологий, низький, одновіршинний, розтягнутий вздовж вісі абсцис з діапазоном значень $\varnothing S_{mx} \in (0 - 17)$ у.о. Даний емпіричний графік має виражену правосторонню асиметрію. Діапазон значень $\varnothing S_{mx}$ суттєво розширений і відносно норми збільшений в 1,7 рази від 10 у.о. до 17 у.о. Отримані дані переконливо свідчать, що в результаті фізичного навантаження відбувається збільшення розмірів мітохондрій, що є морфологічним проявом високо амплітудного набряку цих органел при інтенсифікації скоротливої функції кардіоміоцитів. Ординати точки В - вершини графіка 2, відображає кількість зрізів мітохондрій $N_{mx} \approx 8\%$ (від 200 штук), що мають *найбільші* площі перерізів, які належать до інтервалу значень $\varnothing S_{mx} \in (4,5 - 5,5)$ у.о. Після фізичного навантаження, абсциса точки В графіка 2 зміщена у бік великих цифрових значень показника $\varnothing S_{mx}$, що також свідчить про збільшення площі перерізів набряклих органел. Кількість перерізів мітохондрій з *мінімальною* площею (0,1 - 1,0) у.о. становить 1,5% (від 200 штук), а з *максимальною* площею (15 - 17) у.о.

– 0,5%. Близько 50% усіх набряклих мітохондрій у м'язових клітинах мають площі перерізів, які належать інтервалу значень (0,1 - 5,5) у.о. На **рис. 79** площі сірого кольору S_1 і S_2 рівні між собою і становлять 27 - 30% (від 200

штук). Отримані дані дозволяють припустити, що в *середньому*, розміри набряклих мітохондрій в кардіоміоцитах у результаті фізичної навантаження на організм щурів, збільшилися на 27% - 30% відносно норми.

Отже, набряк мітохондрій, злиття окремих органел з утворенням протяжних "гігантських" енергопродукуючих структур, об'єднання мітохондрій у складно організовані структурно-функціональні комплекси (ретикулоподібні та багаточарові скупчення), є морфологічним проявом адаптації мітохондріального апарату до збільшення потреб у енергії скорочувальних м'язових клітин серця в умовах однократного фізичного навантаження у вигляді бігу щурів на короткі дистанції з середньою швидкістю.

Висновки.

1. Одноразове фізичне навантаження - біг у третбані з середньою швидкістю 25м/хв, супроводжується активізацією скорочувальної функції лівого шлуночку серця, набряком мітохондрій та збільшенням розмірів цих органел у складі мітохондріона кардіоміоцитів.

2. При високоамплітудному набряку мітохондрій відбувається спонтанне збільшення кількості міжмітохондріальних контактів. Це сприяє інтеграції енергопродукуючих органел у складно організовані комплекси та накопиченню енергоємних молекул АТФ.

3. Утворення багаточарових та ретикулоподібних скупчень набряклих мітохондрій сприяє інтенсифікації біохімічних процесів перетворення метаболітів (переважно глікогену) у енергоємні молекули АТФ, які потрібні для скоротливої функції міофібрил кардіоміоцитів.

4. Злиття окремих мітохондрій та утворення "гігантських" органел, сприяє збільшенню в мітохондріальному матриксі чисельності мх-ДНК, що ймовірно необхідно для активного біосинтезу певних мітохондріальних білків.

5. Збільшення кількості та площі контакту «мітохондрії – саркомери» міофібрил, сприяють «насиченості» активних зон скоротливих кардіоміоцитів іонами та молекулами АТФ.

6. Графіки розподілу площі перерізів мітохондрій $\varnothing 8\text{мх}$ кардіоміоцитів в нормі та після нетривалого фізичного навантаження, дозволяють визначити відносну кількість енергопродукуючих органел, які піддаються високо амплітудному набухання в результаті помірної гідратації матриксу мітохондрій.

Список літератури

1. Офіцеров В.Н., Загоруйко Г.Е. Деякі закономірності структурного гомеостазу кардіоміоцитів. Бюл. експерим. біол. і мед. 1977;11;613-615. (російськомовне джерело)
2. Рум'янцев П.П. Кардіоміоцити в процесах репродукції, диференціювання та регенерації. Ленінград: Наука. 1982 – 288 с. (російськомовне джерело)
3. Загоруйко Г.Є., Загоруйко Ю.В. Морфометричний аналіз пренатального та постнатального розвитку кардіоміоцитів щурів. Вісник пробл. біол. і мед. 2017;2(136):290-294.
4. Павлюкова Є.Н., Трубина Є.В., Карпов Р.С. Обертання, скручування й поворот за віссю лівого шлунка в хворих на ішемічну та ділатаційну кардіоміопатію. Ультразвук і функціональна діагностика. 2013;1:44-53. (російськомовне джерело)
5. Черних Н.Ю., Грознова О.С., Довгань М.І. Дослідження кінетики міокарда в клінічній практиці: нормативні показники деформації, обертання, скручування. Російський вісник перинатол. і педіатрії. 2016;4:32-6. (російськомовне джерело)
6. Мазунін І.О., Володько Н.В. Мітохондрії: життя в клітині та його наслідки. Природа, 2010; 10; 3-14. (російськомовне джерело)
7. Векшин Н.Л. Біофізика мітохондрій. «Фотон век Пушино», 2019 - 264 с. (російськомовне джерело)
8. Сотніков О.С., Васягіна Т.И. Мітохондрії кардіоміоцитів після надлишкового фізичного навантаження. Кардіологічний вісник. 2022;17(3): 44-50 (російськомовне джерело)
9. Лисаченко О.Д. Стереологічний аналіз структурних змін мікроциркуляторного русла міокарда передсердь у процесі виконання тваринами фізичних навантажень. Вісник морфології. 2000;6 (1);79-80. (російськомовне джерело)
10. Загоруйко Г.Є., Скидан І.Г. Морфологічні прояви репаративних і деструктивних процесів, які розвиваються в міокарді лівого передсердя в постнавантажувальний період. Матеріали 111 Всеукраїнського з'їзду фахівців із спортивної медицини та лікувальної фізкультури «Людина, спорт і здоров'я» Київ, 2013;57-60. (російськомовне джерело)
11. Загоруйко Г.Є., Скидан І.Г. Вплив тривалих фізичних навантажень на зупинку капілярного кровообігу міокарда і припинення серцевої діяльності. Сучасні проблеми фізичного виховання і спорту різних груп населення. Мат. XV Міжнарод. наук.-практ. конференції. Суми, 2015. Том 1.С. 155-158
12. Морозова К.Н. Електронна мікроскопія в цитологічних дослідженнях: методичний посібник. ННДГУ: Новосибірськ, 2013. 85 с. (російськомовне джерело)

ДЛЯ НОТАТОК

ДЛЯ НОТАТОК

ДЛЯ НОТАТОК

НАВЧАЛЬНО-МЕТОДИЧНЕ ВИДАННЯ

ЗАГОРУЙКО Г.Є, МАРЦИНОВСЬКИЙ В.П., ФІЛАТОВА В.Л.

БІОМОРФОЗ МІОКАРДА ЩУРІВ ВІСТАР.

ЧАСТИНА 1. КІНЕТИКА РОЗВИТКУ

ПАРЕНХІМИ МІОКАРДА.

(УЛЬТРАСТРУКТУРНИЙ І МОРФОМЕТРИЧНИЙ АСПЕКТИ)

Монографія

Підп. до др. 04.03.2024.

Формат 60x84 ¹/₁₆.

Папір офсет.

Друк офсет.

Гарнітура Times.

Ум. друк. арк. 14,4.

Обл. вид. арк. 14,4.

Тираж 300 прим.

Видавець: Олег Зень

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи

серія РВ № 26 від 6 квітня 2004 р.

вул. Кн. Романа, 9/24, м. Рівне, 33022,

тел. 068 025 067 4, olegzen@ukr.net

Друк: VPM Поліграф

вул. Київська, 36, м. Рівне, 33000

642134@ukr.net