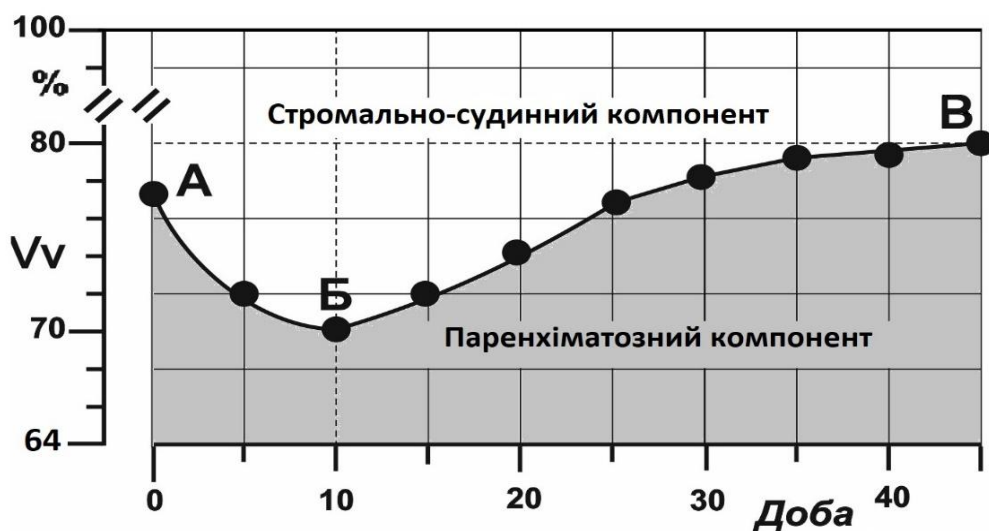


ЗАГОРУЙКО Г.Є., МАРЦИНОВСЬКИЙ В.П.,
ФІЛАНОВА В.Л.

БІОМОРФОЗ МІОКАРДА ЩУРІВ ВІСТАР.

ЧАСТИНА 2. КІНЕТИКА ПОСТНАТАЛЬНОГО РОЗВИТКУ
СТРОМАЛЬНО-СУДИННОГО КОМПОНЕНТА МІОКАРДА
(УЛЬТРАСТРУКТУРНИЙ І МОРФОМЕТРИЧНИЙ АСПЕКТИ)



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

БІОМОРФОЗ МІОКАРДА ЦУРІВ ВІСТАР.

**ЧАСТИНА 2. КІНЕТИКА ПОСТНАТАЛЬНОГО РОЗВИТКУ
СТРОМАЛЬНО-СУДИННОГО КОМПОНЕНТА МІОКАРДА
(УЛЬТРАСТРУКТУРНИЙ І МОРФОМЕТРИЧНИЙ АСПЕКТИ)**

МОНОГРАФІЯ

РІВНЕ - 2025

УДК611.161. : 616.001.8

Рецензенти:

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

Єрошенко Галина Анатоліївна

Професорка кафедри біохімії Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна, доктор біологічних наук, професорка

Бондаренко Тетяна Петрівна.

Наукова монографія обговорена і рекомендована до друку кафедрою біології, здоров'я людини та фізичної терапії Рівненського державного гуманітарного університету (протокол № 5 від 6.05. 2025 року)

Друкується за рішенням Вченої ради Рівненського державного гуманітарного університету (протокол № 6 від 29.05.2025 року).

Відповідальна за випуск проректорка з наукової роботи РДГУ професорка **Петренко О.Б.**

Загоруйко Г.Є.

Біоморфоз міокарда щурів Вістар. Частина 2. Кінетика постнатального розвитку стромально-судинного компонента міокарда. (Ультраструктурний і морфометричний аспекти). Монографія.

/ Г.Є. Загоруйко, В.П. Марциновський, В.Л. Філатова. – Рівне: О. Зень - 2025. 205 с.

ISBN

Колективна монографія написана на основі узагальнення результатів електронно-мікроскопічних та стерео-морфометричних досліджень, виконаних на протязі багатьох років вченими Рівненського державного університету та Полтавського державного медичного університету. У розділах *першої* глави монографії представлені результати дослідження закономірностей кінетики постнатального розвитку клітин сполучної тканини – фібробластів, телоцитів та міжклітинної речовини у міокарді органного комплексу (ЛШ+МЦП) серця щурів Вістар. *Четвертий і п'ятий* розділи *першої* глави монографії присвячені опису особливостей структурно-функціональної організації та функціям нового типу клітин строми міокарда – *телоцитам*. *Друга глава* монографії містить результати електронно-мікроскопічного і морфометричного дослідження кінетики постнатального розвитку мікроциркуляторного русла міокарда органного комплексу (ЛШ+МЦП) серця щурів Вістар. Інформація, що міститься на сторінках монографії буде корисна студентам медико-біологічних факультетів, магістрам, аспірантам, вченим, які займаються дослідженнями вікового розвитку серцево-судинної системи 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	3
Передмова	5

ГЛАВА 1

Закономірності кінетики постнатального розвитку стромального компонента міокарда щурів Вістар

Вступ	9
Розділ 1. Мета роботи. Предмет дослідження. Об'єкт дослідження. Методи дослідження.....	11
Розділ 2. Морфометричний аналіз, графіко-аналітичний метод.....	13
<i>Список літератури</i>	16
Розділ 3. Зміни ультраструктури стромальних елементів міокарда після народження щурів Вістар.....	19
Висновки	30
<i>Список літератури</i>	31
Розділ 4. Зміни ультраструктури серцевих телоцитів в процесі постнатального розвитку строми міокарда щурів Вістар	33
Висновки	54
<i>Список літератури</i>	55
Розділ 5. Участь серцевих телоцитів в утворенні кровоносних капілярів міокарда в процесі раннього постнатального розвитку щурів Вістар.....	57
Висновки	62
<i>Список літератури</i>	63
Розділ 6. Кінетика постнатальних змін відносних об'ємів елементів стромального компоненту міокарда щурів Вістар.....	65
Висновки	72
<i>Список літератури</i>	73
Розділ 7. Кінетика постнатальних змін планіметричних показників 2D - зображень фібробластів строми міокарда щурів Вістар.....	74
Висновки	84
<i>Список літератури</i>	85
Розділ 8. Кінетика постнатальних змін стереологічних показників 3D -зображень строми і фібробластів міокарда щурів Вістар.....	86
Висновки	102
<i>Список літератури</i>	103

ГЛАВА 2

Закономірності кінетики постнатального розвитку кровоносного мікроциркуляторного русла міокарда щурів Вістар

Розділ 1. Історичне вчення про будову і функції кровоносних капілярів органів ссавців.....	105
Висновки	108
<i>Список літератури</i>	108.
Розділ 2. Бар'єрна та транспортна функції ендотеліоцитів капілярів.....	109
Висновки	112
<i>Список літератури</i>	112
Розділ 3. Фенотипова гетерогенність ендотеліоцитів кровоносних мікросудин	113
Висновки	116
<i>Список літератури</i>	117
Розділ 4. Ендотеліальний глікокалікс: склад, функції та візуалізація.....	118
Висновки	126
<i>Список літератури</i>	127
Розділ 5. Вікові зміни ультраструктури кровоносних капілярів міокарда щурів Вістар.....	130
Висновки	147
<i>Список літератури</i>	149
Розділ 6. Кінетика постнатальних змін відносних об'ємів елементів мікроциркуляторного русла міокарда щурів	150
Висновки	156
<i>Список літератури</i>	156.
Розділ 7. Кінетика постнатальних змін стереологічних показників 3D –зображень мікроциркуляторного русла, капілярів і ендотеліоцитів міокарда щурів Вістар.....	157
Висновки	190
<i>Список літератури</i>	192
Раздел 8. Теоретичний аналіз вікового розподілу поживних речовин та кисню серед м'язових та не м'язових клітин міокарда щурів Вістар.....	194
Висновки	203
<i>Список літератури</i>	204

ПЕРЕДМОВА

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

Колективна монографія на тему: «Біоморфоз міокарда щурів Вістар. Частина 2. Кінетика розвитку стромально-судинного комплексу міокарда», написана на основі узагальнення результатів досліджень, виконаних протягом багатьох років (2020 – 2025 рр.) вченими Рівненського державного гуманітарного університету та Полтавського державного медичного університету. Електронно-мікроскопічні та стерео - морфометричні дослідження проводилися співробітниками і магістрами кафедри за такими темами НДР: "Теоретичні та прикладні аспекти розвитку біологічних наук» і «Анатомо-фізіологічні аспекти росту та розвитку людини і тварин» № 0116U002990.

Монографія складається з двох глав. Кожна глава містить 8 розділів

Перша глава має назву: «Закономірності кінетики постнатального розвитку стромального компонента міокарда щурів Вістар». Вона містить опрацьовані результати проведених електронно-мікроскопічних і морфометричних досліджень, які розкривають закономірності кінетики постнатального розвитку стромального (сполучнотканинного) компонента міокарда органного комплексу «лівий шлуночок + міжшлуночкова перетинка» (ЛШ+МШП) щурів Вістар. У розділах *першої* глави представлені результати дослідження особливостей розвитку у часі клітин сполучної тканини – фібробластів, телоцитів та міжклітинної речовини. Встановлено, що процес *суттєвого* зростання кількості стромальних клітин у міокарді органного комплексу (ЛШ+МШП) відбуваються протягом перших (10 – 15) діб після народження щурів. Збільшення кількості фібробластів в стромі міокарда обумовлено дією двох послідовних процесів. Спочатку визначається активна міграція у міокард новонароджених тварин *попередників* стромальних клітин із зони *пристінкового субепіміокарда і субендоміокарда*, де попередники накопичуються у період ембріогенезу. Потім відбувається проліферація стромальних фібробластів та телоцитів. Отже, особливістю структурно-функціонального розвитку популяції фібробластів у ранні строки після народження щурів є їх *проліферація та міграція* всередину строми міокарда. Надалі відбувається поступове припинення руху клітин, відбувається *проліферація та фізіологічна гіпертрофія* фібробластів. Стромальні фібробласти активно *синтезують* білки та елементи міжклітинної речовини. Синтезовані колагенові та еластичні білки шляхом екзоцитозу потрапляють у міжклітинний простір. де

відбувається складання і формування численних колагенових та поодиноких еластичних волокон, які заповнюють міжклітинний простір і утворюють своєрідний міцний просторовий каркас для серцевого м'яза.

В процесі структурно-функціонального розвитку популяції *телоцитів* також відбувається *проліферація* клітин, потім *міграція*, надалі утворення коротких та протяжних звивистих цитоплазматичних відростків, що простягаються на далеку відстань від тіла телоцитів. Особливістю ультраструктури звивистих відростків телоцитів є те, що окремі їх ділянки містять елементи гранулярної ендоплазматичної сітки, каналці і везикули апарата Гольджі та мітохондрії. *Короткі* відростки телоцитів утворюють фізичні контакти з кардіоміоцитами, фібробластами та ендотеліоцитами капілярів. *Протяжні* звивисті відростки телоцитів оточують судини мікроциркуляторного русла та утворюють навколо них своєрідну захисну оболонку.

В інтервалі часу (30-45) діб після народження щурів, у стромі міокарда щурів спостерігається поступове припинення проліферації стромальних клітин, зниження їх біосинтетичної активності. До 45-ї доби після народження щурів, абсолютна кількість фібробластів в об'ємі стромі міокарда органного комплексу (ЛШ+МШП) поступово стабілізується і наближається до максимального значення $31,5 \times 10^6$ клітин. В інтервалі часу (30-45) діб після народження щурів, у стромі міокарда суттєво зменшується кількість *телоцитів* та їх відростків. Виявляються морфологічні прояви апоптозу телоцитів.

Протягом перших 20 діб після народження щурів, в інтерстиції міокарда спостерігається інтенсивний процес утворення міжклітинної речовини. Збільшення кількості фібрилярних волокон та міжклітинної речовини, сприяє зростанню відносного та абсолютного обсягу стромального компоненту. Після 20 діб і до кінця фази постнатального дозрівання кардіоміоцитів (45 доба) в міокарді органного комплексу (ЛШ+МШП) об'ємна частка стромального компоненту суттєво зменшується і поступово наближається до 10% (7% міжклітинна речовина + 3% фібробласти).

Четвертий і п'ятий розділи першої глави монографії присвячені опису структурно-функціональної організації нового типу клітин стромі міокарда – *телоцитів*. Слід зазначити, що в журналі Архів анатомії, гістології та ембріології № 11 за 1989 рік, нами була опублікована стаття: "Ранній постнатальний розвиток стромі міокарда щурів", в якій ми представили електронограму міокарда новонародженої щура, де була зображена клітина з відростками складної форми. Ми припустили, що ця клітина з протяжними звивистими відростками є оптично

темний помірно дегідратований фібробласт. Але через багато років виявилось, що клітина з відростками належать до нового типу клітин сполучної тканини – *телоцитам* (Popescu LM, Fossone-Pellegrini MS. Telocytes - a case of serendipity: the tortuous path from interstitial cells of Cajal (ICC) through interstitial cells like Cajal (ICLC) to telocytes. J. Cell. Mol. Med. 2010;14: 729–40).

Друга глава монографії під назвою: «Закономірності кінетики постнатального розвитку кровоносного мікроциркуляторного русла міокарда щурів Вістар», містить результати електронно-мікроскопічного і морфометричного дослідження кінетики постнатального розвитку елементів мікроциркуляторного русла (МЦР) міокарда органного комплексу (ЛШ+МЦП) щурів Вістар. У розділах *другої* глави представлені результати досліджень, які свідчать про те, що у міокарді *новонароджених* щурят спостерігається поліморфізм ультраструктури ендотеліоцитів кровоносних капілярів. У складі капілярної ланки МЦР виявлені невеликі за діаметром мікросудини, що сформовані оптично *світлими* і *темними* осмієфільними витонченими деформованими ендотеліоцитами. Нами зроблено припущення, що після завершення *мітотичного* поділу, частина *оптично світлих* ендотеліоцитів в результаті *дегідратації* суттєво зменшуються в об'ємі і переходять в стан відносного *функціонального спокою* (G₀). Результати проведених досліджень вказують на те, що в інтервалі часу (новонароджені – 5-ти добові щури), у середині окремих капілярів міокарда виявляються деформовані еритроцити. Вони утворюють тиск на люменальну поверхню ендотеліоцитів капілярів. Це призводить до утворення локальних випинань цитоплазми ендотеліоцитів у інтерстиційний простір. На нашу думку, такі випинання поступово утворюють цитоплазматичні відростки, які надалі розвиваються у ендотеліальні трубки та перетворюються у вторинні кровоносні мікрососуди. За результатами проведених досліджень отримано **Патент** на винахід № 128855 «Визначення об'ємів ендотеліоцитів та їх ядер у кровоносних капілярах міокарда ссавців», який зареєстровано 06.11.2024 р.

Сьомий розділ *другої* глави монографії містить результати електронно-мікроскопічного і морфометричного дослідження кінетики вікового коливання об'єму капілярної ланки мікроциркуляторного русла міокарда. Аналіз фахової літератури свідчить про те, що на даний час все більше відчувається необхідність у точному формулюванні таких гістологічних термінів і понять, як *капіляр*, *одиничний кровоносний капіляр*, *його об'єм*, *подовжній та поперечний розміри* *одиничного кровоносного капіляра тощо*. Немає інформації про межі, що відокремлюють капіляри один від іншого в кровоносному мікроциркуляторному

руслі досліджуваних органів. На даний час у фаховій літературі відсутня інформація про адекватну морфологічну і *математичну модель* *одиночного* *кровоносного капіляра*, методи визначення його *абсолютного об'єму* та *лінійних розмірів*. За результатами проведених досліджень нами подана до УКРНОІВІ *заявка на винахід*: «Визначення абсолютного об'єму і подовжнього розміру *одиночних кровоносних капілярів міокарда ссавців*», яка знаходиться на стадії проведення кваліфікаційної експертизи.

У *сьомому розділі другої* глави представлені результати дослідження вікової кінетики *капілярного гематокриту* у міокарді щурів, Встановлено, що протягом 45 діб після народження щурів, у кровоносних капілярах міокарда відбуваються ритмічні процеси «збільшення ↔ зменшення» гематокриту в обмеженому діапазоні значень від 28% до 42%. Максимальні значення гематокриту у капілярної мережі міокарда визначаються на 5 добу і 25 добу після народження щурів. Мінімальні значення гематокриту визначаються на 15 добу і 35 добу. За результатами проведених досліджень подана до УКРНОІВІ *заявка на винахід* «Визначення гематокриту у кровоносних капілярах міокарда ссавців», яка отримала *позитивне* рішення, державну реєстрацію та опублікована у «Бюлетені №7, Т.1, 2025 р.

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.Н. Каразіна. Автори монографії висловлюють особливу подяку виконавчому директору ІТ-компанії «Ukiedo» О.Г. Цатурян, за всебічну технічну допомогу при відборі і комп'ютерної обробки електронограм, виготовлення графіків тощо.

Ми сподіваємося, що читача не надто втомить великий обсяг ілюстративного матеріалу (100 рисунків!) в тому числі графіки кінетики вікових закономірностей розвитку у часі різних ультраструктур стромально-судинного компоненту міокарда органного комплексу (ЛШ+МЦП) серця щурів. Саме графіки містять великий обсяг об'єктивного інформативного матеріалу, який є предметом нашого дослідження - закономірностей онтогенетичних перетворень фібробластів, телоцитів, ендотеліоцитів, капілярів, капілярного гематокриту та інших елементів кровоносного МЦР міокарда органного комплексу (ЛШ+МЦП) серця щурів.

Інформація, що міститься на сторінках монографії буде корисна студентам медико-біологічних факультетів, магістрам, аспірантам, вченим, які займаються

дослідженнями вікового розвитку серцево-судинної системи та загальними проблемами онтогенезу хребетних тварин і людини.

ГЛАВА 1

ЗАКОНОМІРНОСТІ КІНЕТИКИ ПОСТНАТАЛЬНОГО РОЗВИТКУ СТРОМАЛЬНОГО КОМПОНЕНТА МІОКАРДА ЩУРІВ ВІСТАР

Вступ. При дослідженні закономірностей онтогенезу та кардіоміогенезу незамінними помічниками вчених є лабораторні тварини, насамперед гризуни [1,3]. Завдяки відносній дешевизні утримання, плодючості та швидкому розмноженню, щури та миші набули високої популярності як модельні організми. При проведенні біомедичних досліджень використовують широко поширені лінії щурів Wistar, SD, НИСАГ та мишей Balb/C і CD-1. Вибір різних ліній щурів та мишей у біомедичних дослідженнях повинен здійснюватися дослідником під певну мету та з урахуванням генетичних особливостей використовуваних ліній. Так, наприклад, зручною моделлю для вивчення закономірностей ремоделювання міокарда, спричиненого артеріальною гіпертензією, є лінії щурів із генетично детермінованою артеріальною гіпертензією SHR, НИСАГ [2, 3]. Щури лінії Вістар до теперішнього моменту – найзатребуваніші об'єкти для систематичних медико-біологічних досліджень [1, 2]. У електронно-мікроскопічних і морфометричних дослідженнях, які ми проводили, були використані лабораторні щури лінії Вістар.

У 1989 році у журналі АГЕ була надрукована наша перша наукова стаття, що присвячена деяким особливостям раннього постнатального розвитку строми міокарда щурів Вістар [4]. Протягом наступних багатьох років ми проводили комплексні дослідження закономірностей постнатального розвитку *паренхіматозного* компоненту міокарда ссавців і людини [5 - 11]. Результати багаторічних електронно-мікроскопічних і морфометричних досліджень вікового розвитку паренхіми міокарда щурів Вістар були скомпоновані і представлені у колективної монографії «Біоморфоз міокарда щурів Вістар. Частина 1. Кінетика розвитку паренхіми міокарда. (Ультраструктурний і морфометричний аспекти)», яка опублікована у 2024 році [10].

Тільки у 2020 році ми приступили до дослідження закономірностей вікових змін стромально-судинного компоненту міокарда щурів Вістар. За минулі роки накопичилося багато наукової інформації про *динаміку* вікових змін строми і

паренхіми міокарда хребетних тварин та людини [9 - 12]. Але у більшості робіт вікові зміни стромального компоненту міокарда лабораторних тварин були представлені як *віковий контроль* у проведених експериментах [12- 15]. Слід зазначити, що стромальний компонент має велике значення для функціонування серцевого м'яза. Цей компонент забезпечує доставку до паренхіми міокарда поживних речовин і є своєрідною опорою та формоутворюючим структурно-функціональним компонентом серця в цілому [16, 17]. Крім цього, волокнисті елементи строми – колагенові і еластичні волокна, скріплюють і об'єднують у єдине ціле серцеві м'язові клітини та елементи кровоносного мікроциркуляторного русла.

Відомо, що домінуючим компонентом строми є міжклітинний (позаклітинний) матрикс, який оточує усі клітини строми, мікросудини і м'язові клітини паренхіми міокарда [17 - 19]. Позаклітинний матрикс містить поживні і біологічно активні речовини, а також речовини, які є субстратом для синтезу у цитоплазмі фібробластів колагенових білків. Позаклітинний матрикс є посередником між різними клітинами міокарда, що взаємодіють між собою *на відстані*. Тому позаклітинний матрикс має велике значення для здійснення міжклітинної комунікації [19 - 21].

Аналіз інформації, яка міститься на сторінках сучасних наукових статей і монографій, присвячених дослідженню закономірностей онтогенетичних змін стромально – судинного і паренхіматозного компонентів серцевого м'яза ссавців, свідчить про те, що вчені вивчають *динаміку* постнатальних змін, а не *кінетику біологічних процесів*.

На відміну від *обмеженої* кількості морфометричної інформації, яка подана у вигляді таблиць та/або *гістограм, графіки* кінетичних залежностей, це найбільш *інформативна* та *наочна* форма подання *докладних* результатів досліджень біологічних процесів. Отримані графіки цифрової морфометричної інформації дають можливість *однозначно* визначати спрямованість досліджуваних процесів, їхню швидкість, час утворення мінімальних і максимальних значень морфометричних та стереометричних показників структурної організації біологічних об'єктів.

Однак, для побудови графіків кінетики морфометричної інформації потрібно суттєво зменшити часові інтервали між експериментальними даними і одночасно суттєво збільшити кількість експериментів. Емпіричні графіки кінетики цифрової морфометричної інформації найбільш повно і «плавно» описують закономірності вікових змін природних та/або експериментальних біологічних процесів.

РОЗДІЛ 1

МЕТА РОБОТИ. ПРЕДМЕТ ДОСЛІДЖЕННЯ. ОБ'ЄКТ ДОСЛІДЖЕННЯ. МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

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

Предмет дослідження. Закономірності біоморфозу ультраструктур строми міокарда щурів Вістар.

Об'єкт дослідження. В якості об'єкта електронно-мікроскопічного та морфометричного дослідження нами використаний стромальний компонент комплексу «лівий шлуночок + міжшлуночкова перетинка». *Це пов'язано з тим, що скорочувальна функція міокарда органного комплексу (ЛШ + МШП) забезпечує безперервне кровопостачання внутрішнім органам та органам опорно-рухового апарату, на долю яких в організмі хребетних тварин припадає від 30% до 70 % (риби)маси тіла [22]. У людини на їх долю припадає близько 40% [23, 24].*

У роботі використані щури лінії Вістар, які утримувалися у віварії НДІ біології при ХНУ імені В.Н. 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 [4, 8, 25]. 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 фільтрі 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**, **mg**). Потім видаляли правий шлуночок та ліве і праве передсердя. Окремо зважували комплекси (ЛШ+МШП) в **мг**.

Підготовку зразків тканин органних комплексів (ЛШ+МЛП) для подальшого електронно-мікроскопічного дослідження, проводили за стандартними методами [26-29], які включали: фіксацію зразків шляхом занурення шматочків серцевого м'яза послідовно у розчини глутарового альдегіду, потім тетраоксиду осмію; промивання та зневоднення зразків; просочення шматочків міокарда епоксидними смолами. Після полімеризації блоків з шматочками міокарда, за допомогою ультрамікромікроскопа УМТП-6, готували ультратонкі зрізи, які контрастували *по Рейнольдсу* цитратом свинцю та уранілацетатом [26, 29].

Методи дослідження. *Світлооптичні* дослідження напівтонких зрізів міокарда фарбованих *толуїдином* *блакитним* здійснювали за допомогою мікроскопу МБИ-15. Ультратонкі зрізи міокарда поміщали на паладійні сіточки і досліджували. *Електронно-мікроскопічні* дослідження ультратонких зрізів міокарда щурів різного хронологічного віку проводили за допомогою електронного мікроскопу ЕМВ-100ЛМ. Поворот сіточки зі зрізами здійснювали за допомогою гоніометра. При повороті сіточки здійснювали орієнтацію осередків зі зрізами так, щоб отримати максимальну площу зрізів для фотографування. У залежності від мети, фотографували зображення ультратонких зрізів при різних збільшеннях мікроскопу ЕМВ-100ЛМ. Для морфометричного аналізу фотографували 80-100 зображень осередків з декількох сіточок зі зрізами серцевого м'яза комплексу (ЛШ+МШП) тварин різного віку при постійному

електронно-мікроскопічному збільшенні $2000\times$. При збільшенні електронного мікроскопа $2000\times$, кожний отриманий фотонегатив містив зображення ультраструктури міокарда площею 1100 мкм^2 . Отже, сумарна площа ультраструктур серцевого м'яза для кожної вікової групи тварин становила від 88.000 до 110.000 мкм^2 . Отримані серії фотонегативів ультраструктури міокарда в подальшому піддавали морфометричному аналізу.

РОЗДІЛ 2

МОРФОМЕТРИЧНИЙ АНАЛІЗ, ГРАФІКО-АНАЛІТИЧНИЙ МЕТОД.

Морфометричний аналіз. Морфометричні дослідження ультраструктур міокарда щурів проводили за допомогою установки **УМА-1 (рис. 1)**. Розроблений нами пристрій для морфометричного аналізу УМА-1 дозволяє за допомогою скляних (6×9) см^2 прозорих систем контрольних точок і тестових ліній візуально сканувати і проводити вимірювання зображень ультраструктури елементів стромально-судинного компоненту міокарда.

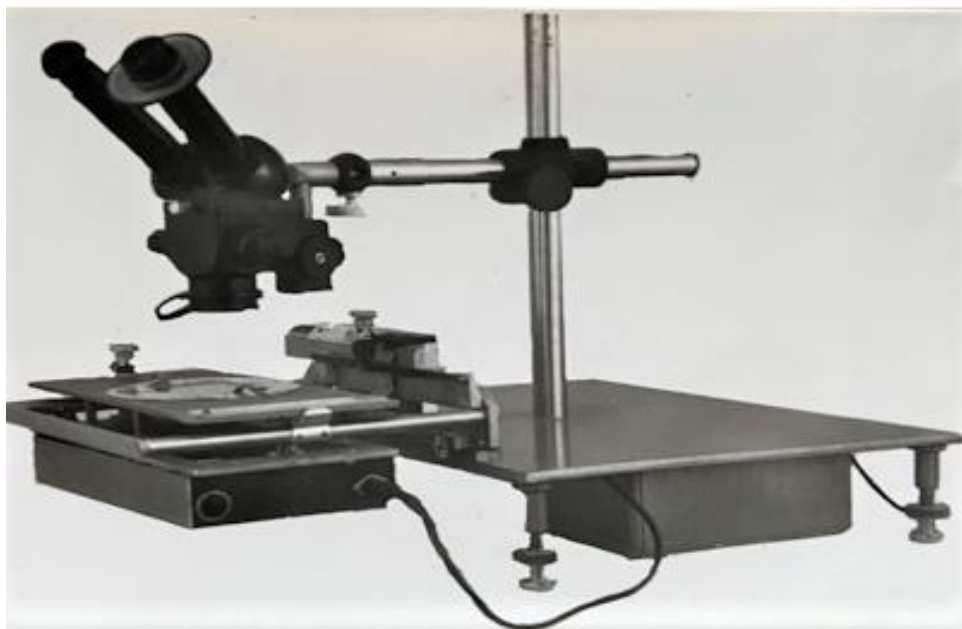


Рисунок 1. Оптико-механічний пристрій УМА-1 для морфометрії негативних зображень ультраструктур біологічних об'єктів.

Пристрій УМА-1 забезпечений бінокулярним мікроскопом із змінним оптичним збільшенням ($3,6\times$ - $119\times$) і набором окулярів з прозорими тест-системами для кількісних вимірів ультраструктур міокарда. При 8-ми кратному

збільшенні бінокулярного мікроскопа пристрою УМА-1, дослідник аналізує зображення ультраструктури біологічного об'єкта при загальному збільшенні $16.000^{\times}$ (електронно-мікроскопічне збільшення $2000^{\times} \times 8^{\times}$). Теоретичну основу методів *морфометричного та стереологічного аналізу* різних біологічних об'єктів досить докладно описано в спеціальній літературі [30, 31]. Для морфометричного аналізу зображень елементів стромально-судинного компонента міокарда нами були використані різні прозорі точкові тест-системи. Так, для визначення *відносного об'єма* строми (**Vv стр**) в міокарді органного комплексу (ЛШ+МШП) у кожній віковій групі тварин, на електронно-мікроскопічні зображення серцевого м'яза покладали скляну прозору тест-решітку, що містила **600** контрольних точок. Для визначення у міокарді органного комплексу (ЛШ+МШП) *відносного об'єму* ядер фібробластів (**Vvя**) і ендотеліоцитів капілярів (**Vvя**) була використана прозора тест-решітка, що містила **2300** контрольних точок (**рис. 2**).

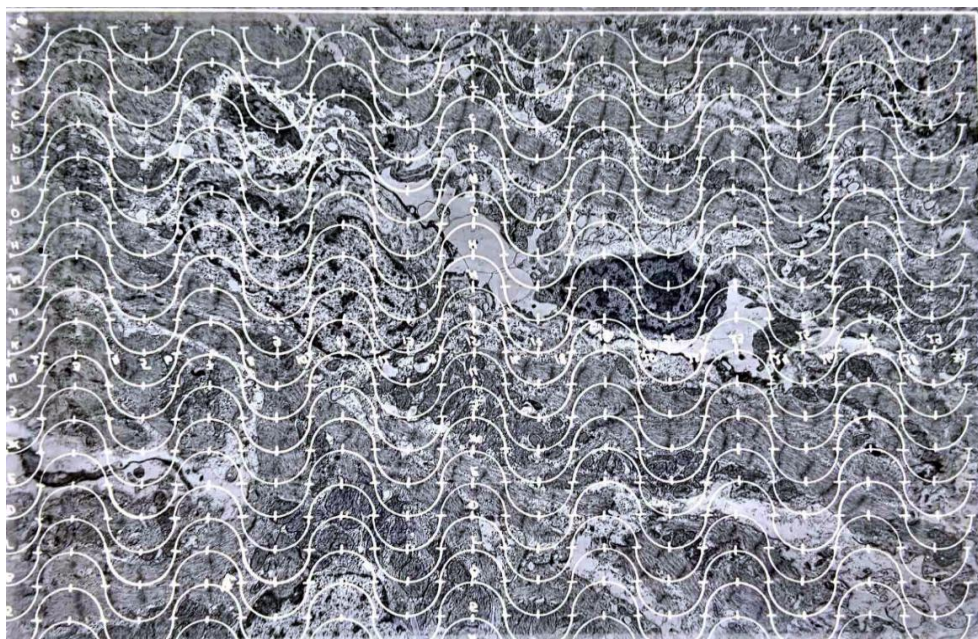


Рисунок 2. Багатоцільова прозора тест-система з криволінійними контрольними лініями Мерця ($N_0 = 2300$) накладена на зображення ультратонкого зрізу міокарда щура.

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 (наприклад, над ядром ендотеліоцита). За допомогою клавішного лічильника реєстрували число точок розташованих над зображенням строми міокарда (**Nстр**), та число точок над зображеннями ядер клітин строми (**Ня стр**), або міокардіальних фібробластів (**Ня фб**).

Цифрові значення відносних об'ємів строми (**Vv стр, %**) і кровоносних капілярів (**Vv кап, %**) у міокарді щурів визначали за допомогою формул:

$$Vv_{стр} = (\Sigma N_{стр} / \Sigma N_{міок}) \cdot 100 \%$$

$$Vv_{кап} = (\Sigma N_{кап} / \Sigma N_{міок}) \cdot 100 \%$$

де - $\Sigma N_{міок}$ – сумарна кількість контрольних точок розташованих над зображеннями міокарда; $\Sigma N_{стр}$ – сумарна кількість контрольних точок розташованих над зображеннями строми; $\Sigma N_{кап}$ – сумарна кількість контрольних точок розташованих над зображеннями кровоносних капілярів; Σ – сумарна кількість негативів міокарда щурів, що були залучені для морфометрії (50 – 70) штук. Методики та відповідні формули для визначення цифрових значень інших морфометричних показників елементів стромально-судинного компонента міокарда, будуть наведені у відповідних розділах монографії.

Графіко-аналітичний метод. У більшості наукових праць з морфометрії біологічних об'єктів: Г.Г. Автандилов, 2002 [31]; Г.Ф. Лакин, 1990 [32]; С. Н. Лапач и соавт., 2001 [33], дані первинних і вторинних морфометричних показників піддають опрацюванню методами математичної статистики: дисперсійного, кореляційного, регресійного, інформаційного аналізів тощо. Як правило, результати математичного аналізу морфометричних характеристик досліджуваних біологічних об'єктів в *інформаційному плані* супроводжують такими словосполученнями: достовірні відмінності свідчать....; дисперсійний аналіз залежностей параметрів показав....; кореляційний аналіз внутрішньогрупового розподілу....; висока позитивна кореляція свідчить....; коефіцієнти лінійної кореляції дозволяють...; достовірний кореляційний зв'язок....; суттєва зворотна кореляція свідчить....; неоднорідність зрушень параметрів дозволяє припустити....; тощо. *Отже, багато математичного клопоту та мало біологічного сенсу.*

Деякі дослідники для спрощення математичних розрахунків пропонують методики, у яких немає необхідності розраховувати дисперсію та інші статистичні показники: Уайлд Д. Дж. (1967); Алимов Ю.И. (1978); Жовинский А.Н. и соавт. (1979). До таких методів належить запропонований нами «графіко-аналітичний

метод», короткий виклад якого наведено у роботі [34]. Особливість запропонованого методу полягає у побудові емпіричних графіків поступової стабілізації цифрових значень показника середня арифметична в залежності від чисельності проаналізованих негативів (позитивів) досліджуваного біологічного об'єкта. Графіко-аналітичний метод дозволяє досліджувати на збіжність послідовності емпіричних середніх, визначати: початок стабілізації показника середня арифметична; стабільне значення цього показника; оптимальну кількість первинних вимірів для отримання стійких (сталих) результатів проведених морфометричних вимірів та визначати розміри «коридору коливання» величини середня арифметична, який реально майже на порядок менше, ніж одержаним під час статистичного аналізу.

У роботі представлені стабілізовані (сталі) значення середніх морфометричних показників компонентів стромально-судинної частини міокарда, фіброblastів, ендотеліоцитів кровоносних капілярів та інших структурних елементів міокарда щурів різного хронологічного віку.

Список літератури.

1. Гайдай Е.А., Гайдай Д.С. Генетическое разнообразие экспериментальных мышей и крыс: история возникновения, способы получения и контроля. Лабораторні тварини для наукових досліджень. 2019; 4 :1-14 <https://doi.org/10/29926/2618723X-2019-04-09>.
2. Коростышевская ИМ, Максимов ВФ. Возрастные структурно-функциональные особенности миоэндокринных клеток сердца у крыс в норме и при наследственной гипертензии. Онтогенез. 2013; 44(2):77–90.
3. Suslonova OV, Roshchevskaya IM, Rasputina AA. Morfometriya zheludochkov serdtsa krys linii NISAG v period rannego postnatal'nogo razvitiya. Izvestiya Komu nauchnogo tsentra UrO RAN2016:1(25): 45 -50.
4. Загоруйко ГЕ. Раннее постнатальное развитие стромы миокарда крыс. Архив анатомии, гистологии, эмбриологии 1989. (11): 5-8.
5. Загоруйко ГЕ, Загоруйко ЮВ. Морфометрический анализ пренатального и постнатального созревания кардиомиоцитов крыс. Вісник проблем біології і медицини. 2017;2 (136):289-294.
6. Загоруйко ЮВ, Загоруйко ГЕ, Марциновский ВП, Филатова ВЛ. Закономерности кардиомиогенеза у крыс Wistar: рост суммарной численности кардиомиоцитов и образование популяции двуядерных миоцитов в паренхиме

миокарда комплексу (лж + мжп). Вісник проблем біології і медицини. 2019; 1; 2 (149):70-74.

7. Загоруйко ГЄ, Марциновський ВП, Касянчук ВМ, Філатова ВЛ, Панасюк ВЮ. Морфометрія міофібрил і скоротливого апарату у період постнатального дозрівання кардіоміоцитів. Вісник проблем біології і медицини. 2022; 1(163):86-92.

8. Zahoruyko HE, Marcynovskyi VP, Tsventukh LV, Tsaturyan OH, Filatova VL, Matvienko TM, Sargosh OD. Bulletin of problems in biology and medicine 2023 Issue 2 (169):131-144.

9. Zagoruyko GE, Martsynovskyi VP, Filatova VL, Matvienko TM, Sargosh OD, Gusakovska TM. Changes in cardiomyocyte nuclei location and conformation during postnatal development of Wistar rats. Світ медицини та біології. 2024. 1(87):208-213.

10. Загоруйко ГЄ, Марциновський ВП, Філатова ВЛ. Біоморфоз міокарда щурів Вістар. Частина 1. Кінетика розвитку паренхіми міокарда. (Ультраструктурний і морфометричний аспекти). Рівне: О. Зень - 2024. 192 с.

9. Варенюк І.М., Держинський М.Е. Основи постнатального онтогенезу. Київ, 2022.– 285 с.

10. Кошарный В. В., Слободян А. Н., Абдул - оглы Л. В., Козлов С. В., Демьяненко И. А., Дубовик К. И., Рутгайзер В. Г., Белименко Н. С. Особенности формообразования стенки сердца и его пространственной ориентации на этапах пренатального онтогенеза. Монография Днепр – 2017 «Середняк Т.К.» - 148 с.

11. Шевчук ММ. Ультраструктурні особливості будови серця білого щура в нормі. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2022- (4)- 177–181.

12. Averkin NS, Fedorova MG, Latynova IV, Stolyarov AP, Zhurkina OV. 2 Morfometricheskiye osobennosti miokarda krysa raznogo vozrasta i s primeneniye stressa. Vestnik penzenskogo gosudarstvennogo universiteta. 2020 № 1 (29)-S.103-108.

13. Ахмедова СМ. Морфология сердца и влияние пестицидов: монография. — Ташкент, 2016. — 132 с.

14. Горбунов АА, Твердохлеб ИВ. Количественная онтогенетическая динамика соединительнотканых клеток в желудочковом миокарде крыс. Морфология. 2008.- Т. II, №1.- С.45-50

15. Твердохліб ІВ, Дроздов ОЛ, Демченко О.М. Морфометрична оцінка стану строми міокарду щурів в умовах підгострої дії сиднокарба та у його сполучені з нейрорептиками. Світ медицини та біології 2010; 1; С.63 – 66.

16. Popravko YEM. Formirovaniye oporno-sokratitel'nogo kompleksa serdtsa v postnatal'nom ontogeneze. Avtoref. dis. kand. med. nauk. Tyumen', 2021- 18s

17. Kassiri Z, Khokha R. Myocardial extracellular matrix and its regulation by metalloproteinases and their inhibitors *Thromb. Haemost.* 2005. Vol. 93.P. 212–219.
18. Shirwany A. Extracellular matrix remodeling in hypertensive heart disease / A. Shirwany, K. T. Weber // *J.Am. Coll. Cardiol.* – 2006. – Vol. 48. – P. 97–98.
19. Bil'dyug NB. Rol' vnekletochного matriksa v regulyatsii perestroyek sokratitel'nogo apparata kardiomiotsitov v kul'ture. Diss. kand. biol.nauk. Sankt-Peterburg, 2016.- 176 s.
20. Ушакова ГО, Недзвецкий ВС, Кириченко СВ. Молекулярні механізми міжклітинної комунікації. Дніпро: ЛІРА, 2018. – 216 с.
21. (<https://compendium.com.ua/clinical-guidelines/cardiology/section-1/glava-1-stroenie-serdechno-sosudistoj-i-limfaticheskoj-sistemy-krovoobrashhenie/>).
22. Головацький А.С., Черкасов В.Г., Сапін М.Р., Федонюк Я.І. Анатомія людини. – Київ: Нова книга, 2006. – 367 с.
23. Панков ЕЯ. Опорно-двигательный аппарат. В кн: *Микроморфология человека. Часть 2.* Харьков: ХГМУ; 1994. с. 147-58.
24. Румянцев ПП. Кардиомиоциты в процессах репродукции, дифференцировки и регенерации. - Ленинград: Наука, 1982.- 288 с.
25. Vlasov AI. Elektronna mikroskopiya: navch. posibnyk/A.I. Vlasov, K.A. Yelsukov, I.A. Kosolapiv. - M: Vyd-vo MDTU im. n.e. Baumana, 2011. – 168 s.
26. Гайер Г. Электронная гистохимия. Москва: Мир, 1974 – 488 с.
27. Hayat M.A. Principles and techniques of electron microscopy: biological applications / M.A. Hayat. Cambridge: Cambridge University Press, - 2000. – 543 p.
28. Морозова КН. Электронная микроскопия в цитологических исследованиях: методическое пособие. ННИГУ: Новосибирск, 2013. - 85 с.
29. Автандилов ГГ, Невзоров ВП, Невзорова ОФ. Системный стереометрический анализ ультраструктур клеток. Кишинев: Штиинца, 1984 – 166 с.
30. Автандилов ГГ. Медицинская морфометрия. Руководство / Г.Г. Автандилов – Москва: Медицина, 2002. - 384 с.
31. Лакин Г. Ф. Биометрия: учеб. пособие для биол. спец. вузов / Г. Ф. Лакин. - [4-е изд., перераб. И доп.]. – Москва : Высшая школа, 1990. – 352 с.
32. Лапач СН. Статистические методы в медико-биологических исследованиях Excell / СН Лапач, АВ Губенко, ПН Бабич. Киев : Морион, 2001. – 408 с.
33. Загоруйко Г.Е. Графико-аналитический метод в морфометрическом анализе ультраструктур мышечных клеток сердца. В кн. Научно-технический прогресс в кардиологии. Харьков: УРП ВНМО, 1986. С.11 – 14.

РОЗДІЛ 3

ЗМІНИ УЛЬТРАСТРУКТУРИ СТРОМАЛЬНИХ ЕЛЕМЕНТІВ МІОКАРДА ПІСЛЯ НАРОДЖЕННЯ ЩУРІВ ВІСТАР

Вступ. Щури лінії Вістар є поширеним видом лабораторних тварин, яких використовують для дослідження механізмів ембріо- та постнатального розвитку серця [1; 2], у разі дослідження загальних біологічних механізмів старіння організму [3; 4], а також при розробки експериментальних шляхів подовження життя [5]. 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 [6]. 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. Варто відзначити, що результати проведених досліджень свідчать про принципову схожість будови і функцій серця у щурів та людини [7; 8]. Морфогенез серця на пренатальному етапі розвитку щурів докладно описано у низці публікацій [9; 10]. Але відомостей у фаховій літературі про ранній постнатальний морфогенез серця [2, 9, 11] абсолютно недостатньо для визначення закономірностей розвитку ультраструктури стромальних елементів міокарда щурів Вістар.

Матеріали та методи. У роботі використані щури лінії Вістар віком: ембріони 15 і 20 діб, новонароджені (н/р), 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40 та 45-добові тварини. У період постнатального онтогенезу (н/р – 45-а доба) відбувається статеве дозрівання щурів, завершуються процеси диференціації, проліферації м'язових і сполучнотканинних клітин та формування зрілого стромального компонента міокарда тварин. Ультраструктурні дослідження зрізів стромального компонента

міокарда щурів різного хронологічного віку проводили за допомогою електронного мікроскопа ЕМВ-100ЛМ (Україна).

Результати досліджень та їх обговорення. Відомо, що чотирикамерне серце формується протягом перших **15 діб пренатального** розвитку щурів лінії Wistar [9]. 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 м'язових клітин паренхіми та зменшується об'єм кардіогеля, що має драглисту консистенцію. Виявляються малодиференційовані фібробласти. Тонкі відростки деяких ембріональних стромальних клітин контактують із клітинами епікарда, з іншого боку з клітинами ендокарда. Зростає кількість ендотеліоподібних клітин і протяжність мережі кровоносних капілярів. Між поруч розташованими *однойдерними* кардіоміоцитами виявляються тонкі прошарки пухкої сполучної тканини, в яких з'являються невеликі за розмірами пучки колагенових волокон. Прошарки пухкої сполучної тканини, що безпосередньо оточують м'язові клітини формують *ендомізій*. Окремі колагенові фібрили контактують з м'язовими клітинами та аблюмінальною поверхнею ендотеліоцитів кровоносних капілярів мікроциркуляторного русла міокарда. Малодиференційовані фібробласти, відростки різних стромальних клітин, тяжи ендотеліоподібних клітин та мережа колагенових волокон, що оточують окремі скупчення кардіоміоцитів, утворюють в стінці ембріонального серця відносно міцну розгалужену просторову сітку - перемізій, який формує «скелет» серцевого м'яза, занурений у кардіогель. Клітинно-волокнистий каркас (фібробласти + фібрилярні волокна) забезпечує пружність і цілісність форми, надає біомеханічних властивостей стінці серця ембріонів.

Бокові відгалуження видовжених кардіоміоцитів контактують між собою та утворюють в міокарді **20-ти** добових ембріонів відсіки (компарменти), в яких накопичується *кардіогель (рис. 3)*.

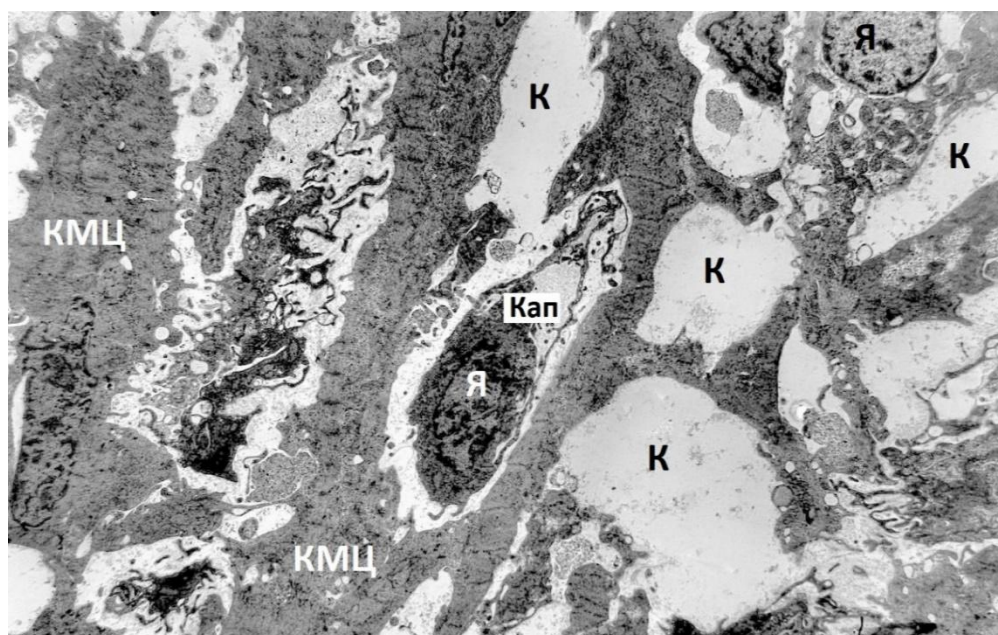


Рисунок 3. Ультраструктура губчатого шару паренхіми міокарда 20-ти добового ембріона щура. Позначення: К – кардіогель; Кап – капіляр; КМЦ – кардіоміоцит; Я – ядро кардіоміоцита і ендотеліоцита. Зб. 5000^х.

Ембріональні кардіоміоцити формують паренхіму *губчастого* та *трабекулярного* шарів міокарда. У серцевому м'язі *пізніх* ембріонів (20 діб) спостерігається *гетерогенність* (різноманітність) клітин строми. У відсіках губчастої паренхіми ембріонального міокарда виявляються окремі дрібні кровоносні капіляри та клітинний детрит, утворений ймовірно на місці зруйнованих у процесі апоптозу м'язових клітин та клітин ембріональної строми міокарда (**рис. 3**). Одиначні кровоносні капіляри мають тонку електроннощільну цитоплазму ендотеліоцитів, яка не містить піноцитозних мікровезикул. Відростки деяких стромальних клітин контактують з аблюмінальною поверхнею ендотеліоцитів капілярів та з сарколемою кардіоміоцитів. Інколи у просвіті капілярів виявляються еритроцити. Живлення кардіоміоцитів та клітин стромального компоненту ембріонального міокарда здійснюється переважно з кардіогеля. В зонах *субеніміокарда* та *субендоміокарда* часто виявляються невеликих розмірів малодиференційовані (юні) фібробласти та поодинокі пучки колагенових фібрил, що оточують ці клітини. У цитоплазмі юних фібробластів виявляється елементи гранулярної ендоплазматичної мережи, поодинокі мітохондрії, гранули глікогену.

Міжклітинний матрикс кардіогеля), що розташований навколо ембріональних юних фібробластів, не містить типових колагенових волокон. Округла форма фібробластів та відносно невеликий обсяг цитоплазми свідчать про те, що ці

клітини знаходяться у стані відносного спокою. У роботі [12] було встановлено, що починаючи з 5-го тижня ембріонального розвитку *свиней*, відбувається поступова міграція із зони фіброзного кільця клітин фібробластичного ряду в товщу міокарда. У наступній роботі Г.Г. Павлов [13] переконливо показав, що міокардіальні фіброblastи ембріонів свиней розвиваються з попередників – ембріональних фіброblastів епіміокардіального та ендоміокардіального походження.

Дані наукової літератури [1, 2] і результати проведених нами електронно-мікроскопічних досліджень переконливо свідчать про те, що в процесі пізнього ембріонального та раннього постембріонального розвитку **новонароджених** щурів, відбувається збільшення кількості та активація функцій судин гемомікроциркуляторного русла і стромальних клітин міокарда. У просвіті кровоносних капілярів інколи виявляються великі за розміром ембріональні еритроцити. Деякі відкриті кровоносні мікросудини міокарда *новонароджених* щурів мають тонкі стінки, містять поодинокі еритроцити. Аблюменальна поверхня ендотеліоцитів відкритих капілярів на значній протязі тісно прилягає до кардіоміоцитів (рис. 4).

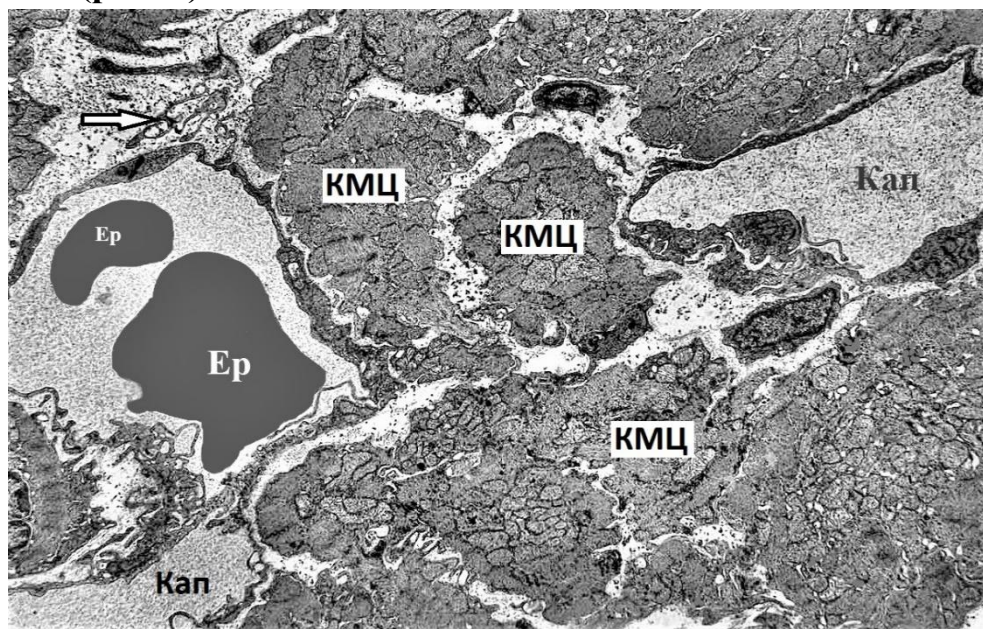


Рисунок 4. Ультраструктура міокарда *новонародженого* щура. Відкриті функціонально активні кровоносні капіляри. Позначення: Ер – еритроцит; Кап – кровоносний капіляр; КМЦ – кардіоміоцит; (⇐) – відростки стромальних клітин. Зб. 6000 $\times$.

На *люменальній* поверхні витончених ендотеліальних клітин виявляються окремі звивисті тонкі відростки, що контактують з поверхнею деформованих еритроцитів у просвіті капілярів.

На **5-ту добу** після народження щурів в міокарді збільшується відносний об'єм строми. В інтерстиції міокарда зростає кількість колагенових волокон (**рис. 5**). Виявляються морфологічні прояви міграції фібробластів із зони їх попередньої локалізації в строму серцевого м'яза. Такі стромальні фібробласти здебільшого мають видовжену або веретеноподібну форму, з чітко визначеними провідним та веденим полюсами. У *веденому* полюсі клітини розташоване ядро, яке має складну форму і містить 2 – 3 ядерця округлої форми. Ядерна оболонка утворює численні хвилясті складки. Ядро фібробласта, що знаходиться у веденому полюсі клітини, оточує тонкий шар цитоплазми. У *провідному* полюсі мігруючого фібробласта локалізована більша частина об'єму цитоплазми, в якій містяться різні за своїми структурно-функціональними особливостями клітинні органели. Слід зазначити, що видовжена та конусоподібна форма провідного полюсу мігруючих фібробластів сприяє активному переміщенню клітин в товщі міжклітинного матрикса строми міокарда. Очевидно, що напрямок руху фібробласта визначається тим, на якому полюсі стромальної клітини локалізоване більша частина об'єму цитоплазми.

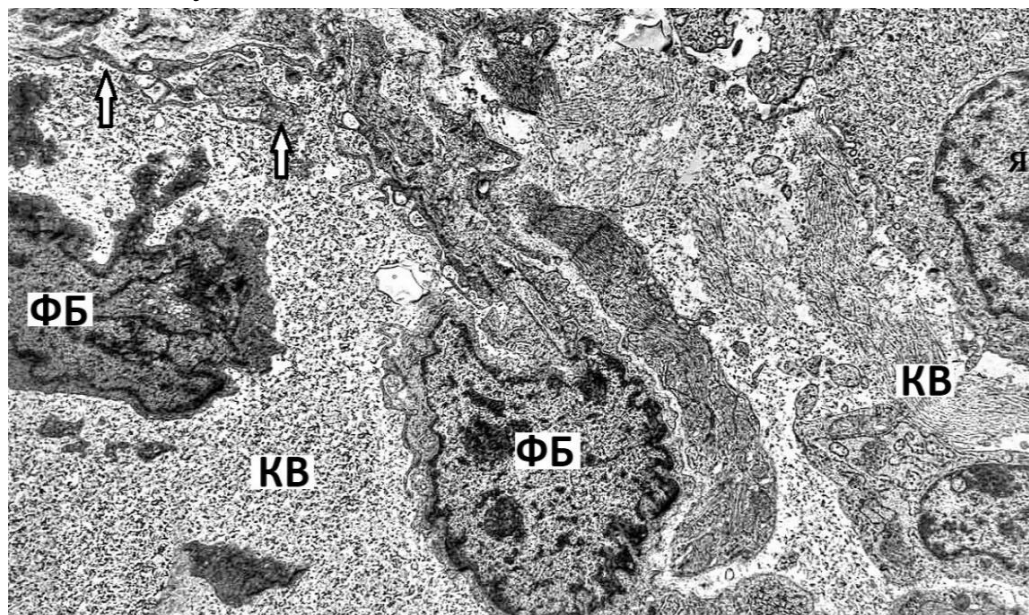


Рисунок 5. Ультраструктура стромального компонента міокарда на 5 добу після народження щура. Збільшення відносного об'єму строми та кількості колагенових волокон в інтерстиції міокарда. Позначення: КВ – колагенові волокна; ФБ – фібробласт; Я – ядро кардіоміоцита та фібробласта; (⇐) – відростки стромальних клітин. Зб. 7000 $\times$.

Протягом багатьох років вчені досліджують вікові особливості будови апарата руху та механізми, що відповідають за спрямовану міграцію і адгезію до підложки різних популяцій клітинних культур, у тому числі фібробластів [14-18]. Відомо, що активна міграція клітин фібробластичного ряду відбувається в період *раннього* постнатального розвитку стромального компонента органів та в умовах загоєння ран органів ссавців. Доведено [19], що здатність фібробластів до поляризації та руху у міжклітинному просторі забезпечується їх цитоскелетом, зокрема – системою актинових філаментів. В даний час механізми міграції фібробластів досліджуються, переважно, в умовах *in vitro* - культивування клітин на різних деформованих еластичних підложках [20]. В останні роки вчені проводять дослідження механізмів міграції фібробластів в умовах 3-D технологій культивування, що максимально наближені до умов *in vivo*. Але слід зазначити, що в умовах *in vivo*, на рух фібробластів в товщі стромального матриксу міокарда впливають сили опору, які обумовлені щільністю, в'язкістю та пружністю інтерстиціального матриксу.

Незважаючи на великий обсяг наукових праць вітчизняних та зарубіжних учених, ми не знайшли інформації про механізми та закономірності природної (*in vivo*) міграції фібробластів в товщі стромального матриксу міокарда тварин. Отже, необхідні подальші дослідження, які ґрунтуються на нових технологіях візуалізації мігруючих фібробластів та відповідних математичних розрахунків визначення швидкості руху *in vivo* стромальних клітин у в'язкому середовищі міжклітинного матриксу міокарда. За даними фахової літератури [1, 2, 13], у ранні терміни після народження ссавців фібробласти, що мігрують, є найбільш численною популяцією клітин стромального компоненту міокарда. Юні фібробласти мають різний ступінь диференціювання і функціональної активності. Залежно від місця їх локалізації в стромі міокарда, юні фібробласти умовно поділяють на дві групи: *інтерстиціальні* та *периваскулярні* (адвентиціальні). За нашими даними, на *п'яту* добу після народження щурів, в стромі міокарда починають виявлятися *периваскулярно* розташовані так звані перицитоподібні клітини. Припускають, що саме периваскулярно розташовані стромальні клітини і є попередниками перицитів [9, 21, 22].

На **рис. 6** представлена адвентиціальна клітина (перицит?), що утворює локальні контакти з аблюменальною поверхнею ендотеліоцита капіляра.

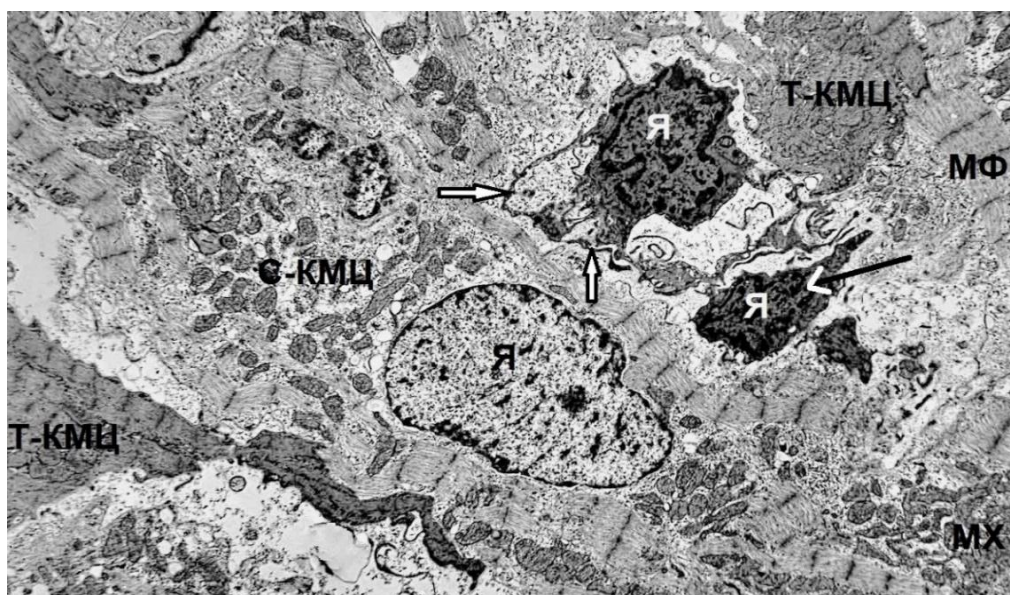


Рисунок 6. Ультраструктура міокарда на 5 добу після народження щура. Позначення: С-КМЦ – світлий кардіоміоцит; Т-КМЦ – темний кардіоміоцит; МФ – міофібрили; МХ – мітохондрії; Я – ядро кардіоміоцита, ендотеліоцита та периваскулярної клітини (↑); (⇔) – відростки стромальних клітин. Зб. 5000^x

Отже, протягом першої декади після народження щурів, найбільша група стромальних клітин міокарда представлена *интерстиціальними* фібробластами. Саме *интерстиціальні* фібробласти володіють руховою активністю. Ці клітини мають видовжену веретеноподібну форму з морфологічно визначеними провідним та веденим полюсами. В процесі руху фібробластів у в'язкому міжклітинному матриксі строми міокарда, відбувається зміна їх форми - звуження і одночасно суттєве подовження тіла клітин. Слід зазначити, що звуження форми і подовження тіла мігруючих фібробластів необхідне для подолання опору в'язкого середовища міжклітинного матриксу. Звертає на себе увагу те, що зміна форми фібробластів що рухаються у в'язкому міжклітинному матриксі строми міокарда, призводить до перерозподілу органел в цитоплазмі та утворенню провідного і веденого полюсів.

В інтервалі часу (10 - 15) діб після народження щурів, в міокарді виявляються морфологічні прояви фізіологічної гіпертрофії та активізації біосинтетичних процесів у цитоплазмі *интерстиціальних* фібробластів. Фізіологічна гіпертрофія фібробластів супроводжується збільшенням об'ємів ядра і цитоплазми та кількості органел, що приймають участь у синтезі фібрилярних білків (рис. 7).

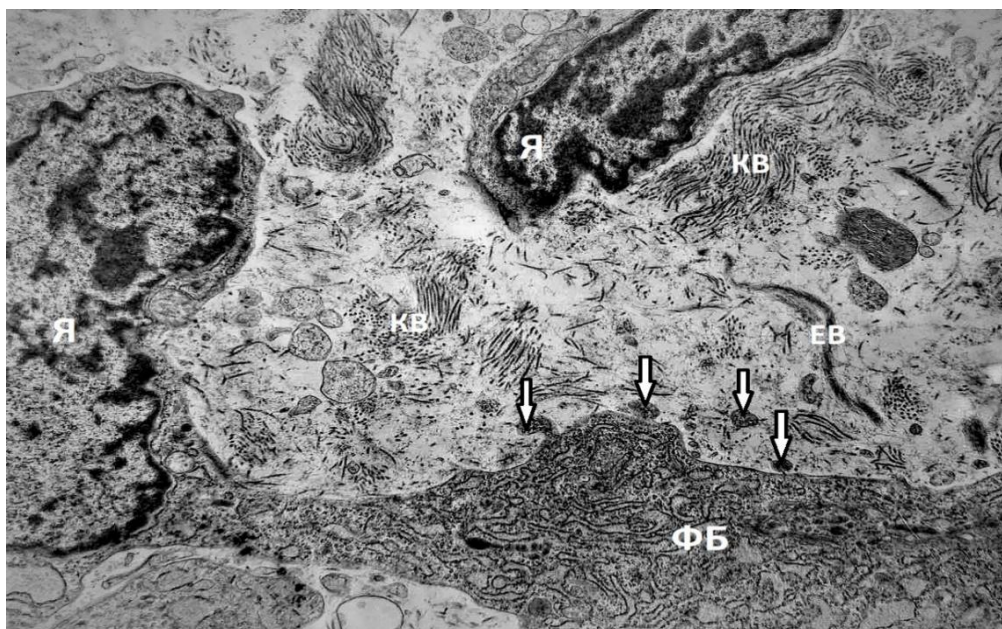


Рисунок 7. Ультраструктура строми міокарда на 10 добу після народження щура. Фізіологічна гіпертрофія фібробласта. Екзоцитоз пухирців з гранулами проколагену в строму міокарда ($\Leftrightarrow$). Позначення: КВ – колагенові волокна; ЕВ – еластичне волокно; ФБ – фібробласт; Я – ядро фібробласта. Зб. 10000 $\times$.

Нами виявлені ультраструктурні прояви утворення в цитоплазмі активно функціонуючих фібробластів так званих «секретоподібних тілець», які після *екзоцитозу* в інтерстиціальний простір, на початку локалізуються вздовж бічної поверхні синтезуючих фібробластів. Деякі округлі тільця знаходяться у стадії відокремлення від плазмалемі фібробластів. Оточені мембраною, такі тільця містять щільно упаковані гранули, ймовірно, макромолекули проколагену.

У процесі пасивної міграції секретоподібних тілець у бік від фібробласта, відбувається їх набухання, збільшення розмірів та розрідження вмісту, що свідчить про поступову дифузію макромолекул проколагену у міжклітинний матрикс, де відбувається подальше складання та остаточне формування колагенових та еластичних фібрил. На місті порожніх тілець утворюються світлі везикули, які набухають, збільшуються у розмірах і надалі поступово руйнуються.

Окрім рихлих пучків колагенових волокон, у міжклітинному матриксі строми міокарда виявляються поодинокі еластичні та ретикулярні фібрили, які мають звивисту форму і в декілька разів товще і довше колагенових волокон.

В окремих розширених зонах *перимізії* міокарда **10-ти** добових щурів збільшується кількість юних інтерстиціальних клітин та їх відростків (**рис. 8**).

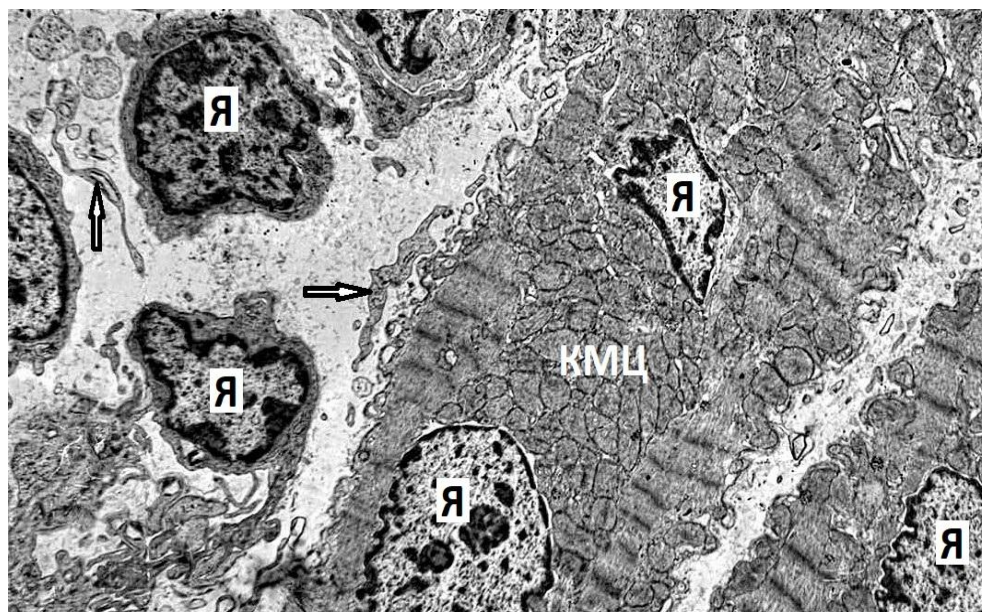


Рисунок 8. Ультраструктура міокарда 10-ти добового щура. Позначення: КМЦ – кардіоміоцит; стромальні клітини; Я – ядро кардіоміоцита та стромальної клітини; (↔) - відростки стромальних клітин. Зб. 8000^x.

На поданій електроннограмі міокарда *зліва вгори* зображено удьтратонкий зріз стромальної клітини. Її округле ядро містить гетерохроматин, який формує великі за розміром округлої форми скупчення, що забезпечує основу для побудови ядерних територій із високою концентрацією гетерохроматинових білків. Гетерохроматин відіграє фундаментальну роль у регуляції генів, цілісності геному і зменшенні повторюваних елементів ДНК. Особенностью гетерохроматина, за даними фахової літератури, является транскрипционная инертность ДНК, входящая в его состав [24, 25]. Отже, юні стромальні клітини мало рухомі і знаходяться в стані відносного метаболічного спокою.

До **15 діб** після народженні щурів, в міокарді помітно збільшується кількість *интерстиціальних* малодиференційованих (юних) фібробластів та серцевих телоцитів (рис. 9).

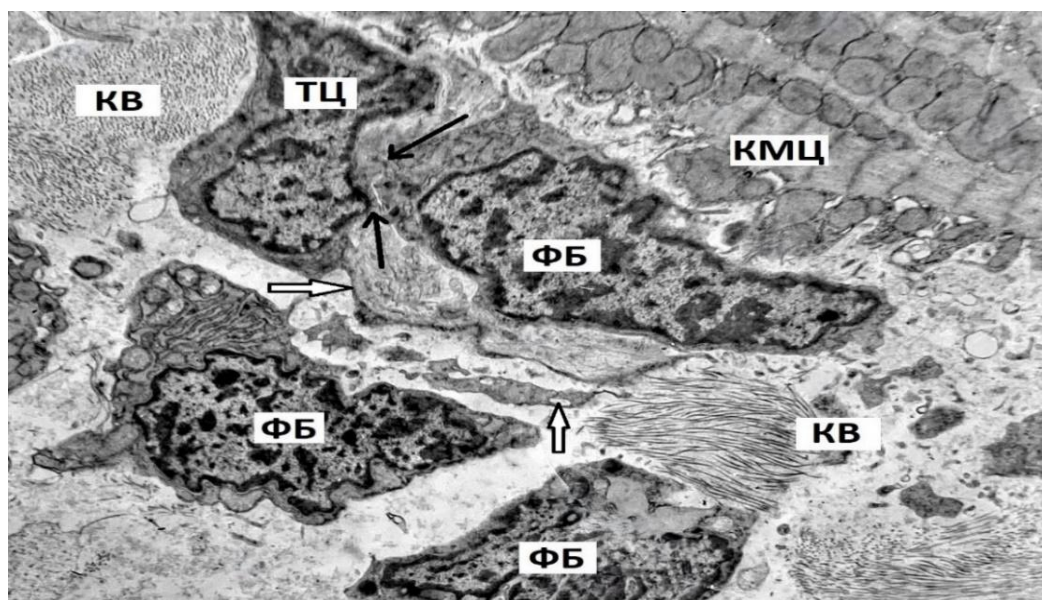


Рисунок 9. Ультраструктура стромы міокарда 15-ти добового щура. У центрі електроннограми розташований фібробласт, який безпосередньо контактує з тілом телоцита. Позначення: (↑) – місце контакта телоцита з фібробластом; КВ- колагенові волокна; КМЦ – кардіоміоцит; ТЦ – телоцит; (↔) – телоподії телоцита; ФБ – фібробласт. Зб. 8000^x.

Характерною особливістю морфології юних стромальних фібробластів і серцевих телоцитів є те, що ці клітини містять навколо ядра невеликий об'єм цитоплазми із щільно упакованими органелами. Від бічної поверхні телоцита відходить тонка звита протяжна телоподія. Вона орієнтована вздовж бічної поверхні фібробласта і відокремлена від нього пучками колагенових фібрил. Ця телоподія містить *подому* і помірно звивисту тонку *теломеру*. Слід зауважити, що локальне скупчення «юних» фібробластів у невеликому обсязі стромы міокарда свідчить про те, що вони утворилися в процесі *мітотичного поділу*, а не внаслідок їхньої міграції. Об'ємна частка цитоплазми мало диференційованих фібробластів не перевищує об'єм ядра. Звертає на себе увагу складна форма тіла телоцита, що контактує зі стромальним фібробластом. Ймовірно це обумовлено, з одного боку тиском на телоцит великого пучка колагенових фібрил, з другого – опором малорухомого фібробласта, який за допомогою численних коротких відростків «прикріплюється» до сарколеми кардіоміоцита. Тиск на телоцит відбувається в результаті ритмічного скорочення серцевого м'яза. Біля звуженої частини тіла фібробласта виявляється скупчення світлих пухирців різних розмірів. Ймовірно, світлі пухирці утворилися після екзоцитозу з «секреторноподібних тілець» макромолекул проколагену у міжклітинний матрикс.

Поступово, до **35 діб** постнатального розвитку щурів, в міокарді тварин зменшується відносний об'єм стромального компонента (**рис. 10**).

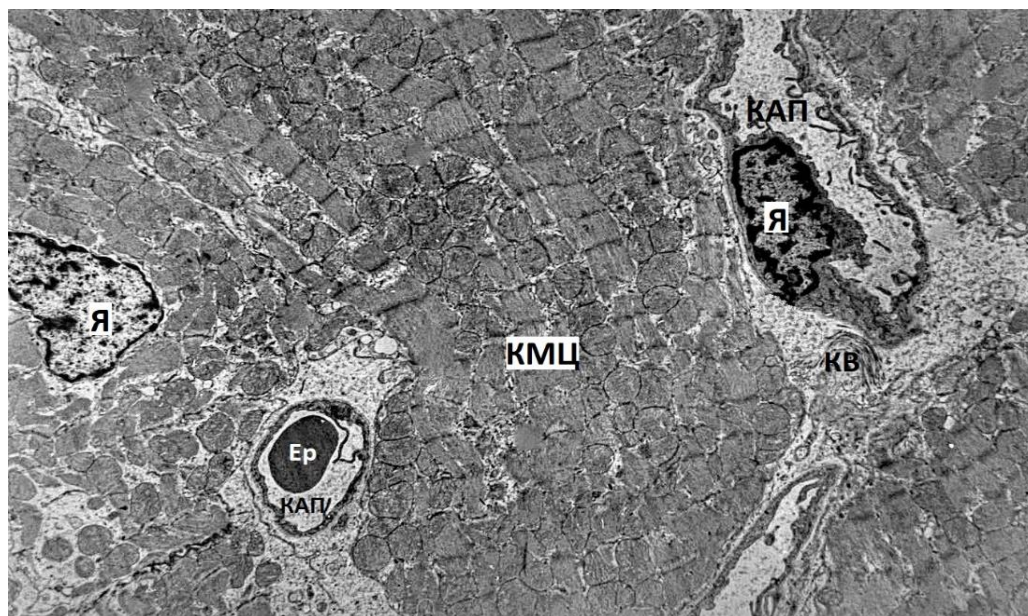


Рисунок 10. Ультраструктура міокарда 35-ти добового щура. Суттєве збільшення відносного об'єму паренхіматозного компоненту та зменшення стромально-судинного компоненту міокарда. Позначення: КАП – капіляр; Ер – еритроцит; КМЦ – кардіоміоцит; Я – ядро КМЦ та ендотеліюцита. Зб. 5000^x.

Зменшується кількість фіброblastів. Міжклітинний простір помірно насичений колагеновими фібрилами, серед яких виявляються одиничні еластичні волокна та зрізи цитоплазматичних відростків стромальних клітин. Іноді виявляються великі за розміром зони інтерстицію, що насичені колагеновими фібрилами. Отримані дані свідчать про те, що утворення просторових скупчень колагенових фібрил обумовлено біосинтетичною активністю стромальних фіброblastів. Слід зауважити, що утворення колагенових скупчень суттєво перешкоджають руху *інтерстиціальних* фіброblastів та інших клітин в стромальному просторі міокарда.

Після 20 діб постнатального розвитку щурів, в стромі міокарда відбувається поступове переважання об'єму позаклітинного матриксу над клітинним компонентом. Основною складовою міжклітинної речовини сполучної тканини є *протеоглікани* [21, 22]. Хімічними зв'язками протеоглікани пов'язані з колагеном, еластином, фібронектином і ламініном, а також іншими білками міжклітинного матриксу. До складу протеогліканів входить велика кількість глікозаміногліканів,

що надає міжклітинному матриксу високу в'язкість [21, 22]. Ось чому просторові скупчення колагенових фібрил разом з в'язким міжклітинним матриксом суттєво перешкоджають *интерстиціальним* фібробlastам та іншим клітинам рухатися в об'ємі стромального компонента міокарда ссавців.

Отже, при $t \geq 20$ діб, відбувається поступове зменшення міграційних і рухових можливостей стромальних фіброblastів. Порівняно з термінами постнатального розвитку, що передують, у стромі міокарда щурів поступово зменшується вміст тканинної рідини, яка потрапляє у міжклітинний простір з кровоносних капілярів міокарда. Є дані, що тканинна рідина втримується в міжклітинному матриксі завдяки аморфному компоненту основної речовини [21, 22].

До 45 діб постнатального онтогенезу, у міокарді щурів суттєво зменшується об'ємна частка стромі і зростає відносний об'єм судинного компоненту (рис. 11).

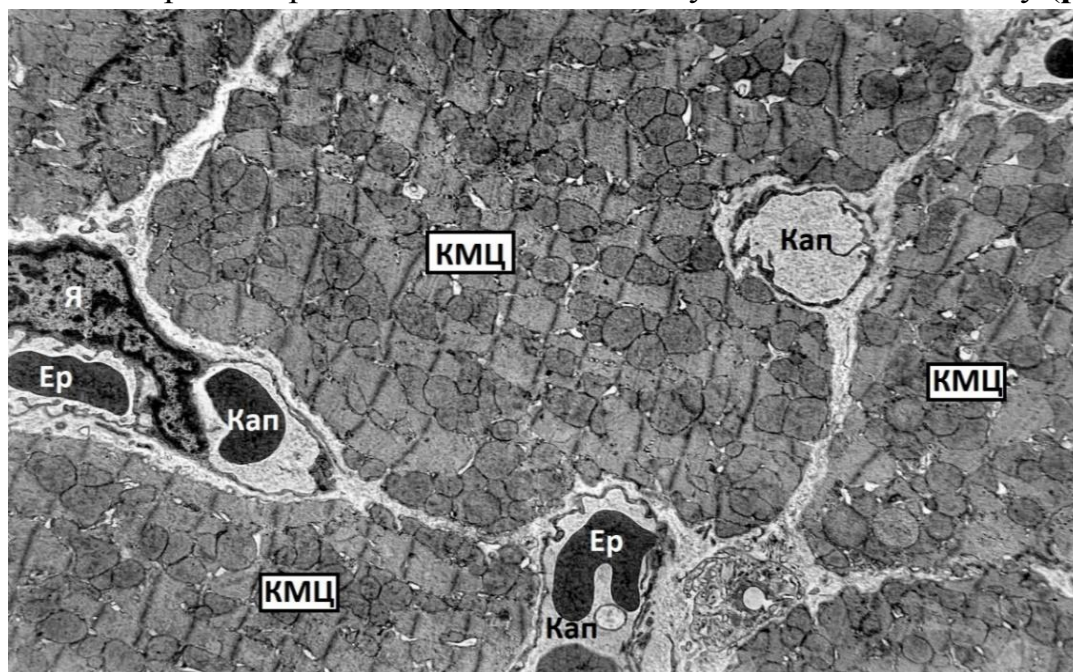


Рисунок 11. Ультраструктура міокарда 45-ти добового щура. Позначення: Ер – еритроцит; Кап – капіляр; КМЦ – кардіоміоцит; Я – ядро ендотеліоцита капіляра. Зб. 5000 $\times$.

Спостерігається збільшення об'єму і маси серця та зростання відносного об'єму серцевого м'яза. Збільшення відносного об'єму паренхіми міокарда відбувається з початку в результаті зростання чисельності м'язових клітин а потім, наслідок фізіологічної гіпертрофії постміотичних кардіоміоцитів і [23]. Вікова фізіологічна гіпертрофія паренхіми серцевого м'яза викликає розділ загального об'єму стромально-судинного компонента на численні прошарки, які виявляються в різних напрямках в товщі міокарда між багаточисленними пластами

постмітотичних кардіоміоцитів у м'язовому комплексі Наприкінці раннього постнатального розвитку щурів відбувається уповільнення синтетичної активності інтерстиціальних фібробластів до мінімуму.

Отже, збільшується кількість стромальних фібробластів, що перебувають у стані відносного фізіологічного спокою. Ці мало рухомі фібробласти виявляються переважно всередині прошарків строми міокарда. Клітини мають округлу форму, зменшений об'єм цитоплазми та ядра, в якому збільшується вміст гетерохроматину. У цитоплазмі мало рухомих фібробластів суттєве зменшується вміст різних за функціями цитоплазматичних органел, що задіяні у процесах біосинтезу фібрилярних білків.

Висновки

1. Початковим джерелом малодиференційованих фібробластів у міокарді новонароджених щурів є ембріональні клітин, що в процесі онтогенезу мігрують з субепіміокардіальної і субендоміокардіальної зони у глибину скупчень скоротливих кардіоміоцитів.
2. Після народження щурів, у стромі міокарда відбувається активні процеси проліферації і одночасно руху малодиференційованих фібробластів в товщу кардіогеля, який поступово заміщується різними елементами міжклітинного матриксу.
3. Найбільш активний процес проліферації фібробластів відбувається протягом першої *декади* після народження щурів. В наступному інтервалі часу (20 – 35) діб, процес проліферації фібробластів суттєво уповільнюється і до 45 доби після народження тварин виходить на плато і стає мінімальним.
4. Мігруючи та активно рухомі стромальні фібробласти мають видовжену веретеноподібну форму з морфологічно визначеним провідним та веденим полюсами. Провідний звужений полюс фібробластів сприяє активному руху клітин у в'язкому об'ємі позаклітинного матриксу.
5. Після 15 діб постнатального розвитку щурів, відбувається поступова зупинка міграції більшості *інтерстиціальних* фібробластів. Малорухомі інтерстиціальні фібробласти піддаються процесу фізіологічної гіпертрофії. У стромальних клітинах суттєво збільшуються об'єм цитоплазми і вміст різних за функціональними властивостями органел. Фібробласти починають активно синтезувати колагенові, еластичні та ретикулярні білки, які шляхом екзоцитозу потрапляють у міжклітинний простір, де відбуваються процеси колагеногенезу, еластогенезу та ретикулогенезу.

6. Після 15 діб постнатального розвитку щурів, домінуючим фібрилярним компонентом міжклітинного простору міокарда є колагенові волокна, які утворюють пучки та іноді просторові скупчення колагенових фібрил.
7. Після 15-ти діб постнатального онтогенезу, відбувається збільшення в'язкості міжклітинного матриксу в результаті зростання вмісту глікозаміногліканів та кількості колагенових волокон. Просторові скупчення колагенових фібрил та збільшення в'язкості міжклітинного матриксу, суттєво сповільнюють і перешкоджають рух інтерстиціальних фібробластів.
7. В інтервалі часу (25 – 45) діб після народження щурів, відбувається вікове фізіологічне збільшення маси серця тварин. Це супроводжується розділенням загального об'єму стромально-судинного компонента міокарда на численні прошарки, які виявляються в різних напрямках між багаточисленними пластами кардіоміоцитів в товщі м'язового комплексу (ЛШ + МШП).
8. В процесі ритмічних скорочень серцевого м'яза щурів, утворюються імпульсні механічні тиски на стромальні клітини та з боку поруч розташованих пучків колагенових фібрил. Це призводить до деформації форми фібробластів та «зморщування» їх ядер.
9. До 45 діб після народження щурів, більшість стромальних інтерстиціальних фібробластів поступово переходять у стан відносного фізіологічного спокою, що супроводжується суттєвим зменшення їх рухової та метаболічної активності.

Список літератури

1. Іванова ВВ, Мільто ІВ, Серебрякова ОН. Серце щура в пренатальному та постнатальному періоді онтогенезу. Онтогенез. 2021; Т. 52. № 5. С. 329–344.
2. Шевченко ІВ. Морфологічні основи морфогенезу серця у ранньому постнатальному розвитку щурів в нормі. Вісник проблем біології і медицини. 2018;3(145):340–344.
3. Механизмы старения. Киев: ГМИ УССР, 1963. 500 с.
4. Руководство по геронтологии. Киев: Медицина, 1978. 503 с.
5. Фролькіс ВВ. Старіння серця. Кардіологія. 1991. № 1. С. 8–10.
6. Bradley A, Fant P, Guionaud S. et al. Chapter 30 – Cardiovascular System. Boorman's Pathology of the Rat. / Ed. Suttie A.W. Academic Press, 2018. P. 591–627.
7. Bryda EC. The mighty mouse: the impact of rodents on advances in biomedical research. *Mo. Med.* 2013. V. 110(3). P. 207–211.

8. 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.
9. Козлов ВА, Твердохліб ІВ, Шпонька ІС. Морфологія серця, що розвивається. Структура, ультраструктура, метаболізм. Дніпропетровськ: Дніпропетровська медична академія, 1995. - 220 с.
10. Marcela SG, Cristina RM, Angel PG, Manuel AM, Sofia DC, Patricia de L.R., et al. Chronological and morphological study of heart development in the rat. *Anat Rec (Hoboken)*. 2012; 295(8): 1267–1290.
11. Загоруйко ГЕ, Загоруйко ЮВ. Морфометрический анализ пренатального и постнатального созревания кардиомиоцитов крыс. Вісник проблем біології і медицини. 2017; 2 (136);289-294.
12. Павлов ГГ. Гистогенез соединительнотканых структур сердца свиньи домашней в процессе антенатального развития. Вестник зоологии. 1973;2.16-19.
13. Павлов ГГ. Стромальные компоненты сердца: развитие, структурные и функциональные особенности. Онтогенез. – 1991. – Т. 22, № 6. – С. 575 – 590.
14. Гриценко М.А. Возрастные особенности некоторых свойств фибробластов. Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна, 2015; №1153. Серія: біологія, Вип. 24, С.110-116.
15. Yudintseva N.M., Blinova M.I., Pinayev G.P. Osobennosti organizatsii tsitoskeleta u fibroblastov normal'noy, rubtsovoy i embrional'noy kozhi cheloveka, rasplastannykh na belkakh vnekletochnoy matriksa // Tsitologiya. 2008. T. 50, №10. S. 862–866.
16. Covas D., Panepuccia R., Fontes A. et al. Multipotent mesenchymal stromal cells obtained from diverse human tissues share functional properties and gene-expression profile with CD146+ perivascular cells and fibroblasts. *Exp. Hematol*. 2008;36. 642–54.
17. Jang T., Hohn A., Catalgol B., Grune T. Age-related differences in oxidative protein-damage in young and senescent fibroblasts. *Archives of biochemistry and biophysics*. Germany. – 2009. – Vol.483. – P.127–135.
18. Varani J., Dame M., Rittie L. et al. Decreased collagen production in chronologically aged skin. Roles of agedependent alteration in fibroblast function and defective mechanical stimulation // *AJP*. – 2006. – Vol.168 (6). – P.1861–1868.
19. Carlier M.-F. Actin-based motility: cellular, molecular and physical aspects. – Springer, 2010. – P. 97–121.
20. Кот ЕВ, Кот ЮГ. Особенности актиновой сети цитоскелета фибробластов, культивируемых на деформируемой подложке. Вісник Харківського

національного університету імені В.Н. Каразіна. 2011. Серія: біологія. Вип. 14, № 971, С.20- 30.

21. Загальна цитологія та гістологія. Частина 2: Гістологія : навчальний посібник / М. Е. Держинський, Н. В. Скрипник, С. М. Гарматіна та ін. ; за ред. М. Е. Держинського; упорядкування Н. В. Скрипник. – Київ: Видавничо-поліграфічний центр "Київський університет", 2011. – 223 с.

22. Біохімія сполучної тканини. Київ :НМУ.- 2020 – 60 с.

23. Загоруйко ГЄ, Марциновський ВП, Філатова ВЛ. Біоморфоз міокарда щурів Вістар. Частина 1. Кінетика розвитку паренхіми міокарда. (Ультраструктурний і морфометричний аспекти). Рівне: О. Зень - 2024. 192 с.

24. Grewal SIS. The molecular basis of heterochromatin assembly and epigenetic inheritance. Mol Cell. 2023 Jun 1;83(11):1767-1785. doi: 10.1016/j.molcel.2023.04.020. Epub 2023 May 18. PMID: 37207657; PMCID: PMC10309086.

25. Bell O, Burton A, Dean C, Gasser SM, Torres-Padilla ME. Heterochromatin definition and function. Nat Rev Mol Cell Biol. 2023 Oct;24(10):691-694. doi: 10.1038/s41580-023-00599-7. Epub 2023 Apr 17. PMID: 37069331.

РОЗДІЛ 4

ЗМІНИ УЛЬТРАСТРУКТУРИ СЕРЦЕВИХ ТЕЛОЦИТІВ В ПРОЦЕСІ ПОСТНАТАЛЬНОГО РОЗВИТКУ СТРОМИ МІОКАРДА ЩУРІВ ВІСТАР

Вступ. Початок ХХІ століття ознаменувався відкриттям у складі стромально-судинного компоненту різних органів ссавців нового типу клітин – *телоцитів* [1, 2]. Це відкриття було зроблено групою біологів та патологів з Румунії на чолі із проф. Попеску Л.М. [3]. П'ятнадцять років тому термін «телоцит» був введений у наукову морфологічну літературу для опису нового типу клітин, що входять до сполучнотканинного компонента різних органів ссавців та людини [4]. Новий тип інтерстиціальних клітин – телоцити (ТЦ), було виявлено не тільки в стромальному компоненті міокарду шлуночків та передсердь, але й у стінці артеріальних, венозних судин серця різних представників ссавців та людини [4 - 6]. Телоцити оточують артеріоли, венули та кровоносні капіляри [2 - 4]. Кілька років тому телоцити було виявлено в серці деяких земноводних тварин [7, 8]. Характерною особливістю морфології телоцитів, що відрізняє їх від інших типів клітин хребетних тварин, є наявність численних тонких хвилястої форми відростків, довжина деяких може

перевищувати 100 мкм. Відростки телоцитів «супроводжують» усі компоненти міокарда — кардіоміоцити, кровоносні судини, нервові волокна. Сучасні морфологічні дослідження телоцитів ґрунтуються на візуалізації їх ультраструктури за допомогою трансмісійної та растрової електронної мікроскопії [9, 10]. Численні електронно-мікроскопічні дослідження ультратонких зрізів міокарда та методи сучасної електронно-мікроскопічної томографії, дозволили іноземним вченим встановити особливості ультраструктури та реконструювати тривимірний обсяг телоцитів міокарда шлуночків, передсердь людини та деяких лабораторних тварин. 3D-реконструкція *культивованих* серцевих телоцитів свідчить, що ці клітини мають подовжене тіло (9 – 15 мкм), ядерно-цитоплазматичне відношення (за винятком відростків) приблизно (1:1) та числені різної довжини звивисті відростки [11]. Дослідження *in vitro змішаних клітинних культур* (наприклад, телоцити + фібробласти) показали, що форма *культивованих* серцевих телоцитів подібна до форми «восьминога» або «морської зірки» [12]. У будові *культивованих* телоцитів бачать три основні клітинні компартменти: *тіло* клітини - (ядро і цитоплазма навколо нього), подовжені звивисті відростки – *телоподії* та складна мережа розгалужених телоподій, що формує *тривимірну мережу*. На даний час, активно досліджуються функції просторової мережи телопод [13]. Електронно-мікроскопічні препарати міокарда ссавців свідчать про те, що деякі телоподії крім їхньої надзвичайної довжини, мають таку важливу морфологічну особливість. На всьому протязі телоподій виявляються тонкі та локально розширені ділянки. *Тонкі* ділянки отримали назву *подомери*, а локальні *розширені* ділянки – *подоми* [9, 10]. Досить часто у подомах містяться поодинокі дрібні мітохондрії, елементи гранулярної ендоплазматичної сітки. Телоподії, в яких подомери чергуються з подомами, виглядають як «нитки намиста», отримали назву «моніліформні», від латинського терміна *moniliform*. У електронно-мікроскопічних дослідженнях було переконливо доведено, що телоподії телоцитів утворюють між собою та з іншими клітинами органів відповідно *гомоклітинні* та *гетероклітинні* контакти [14]. Отже, телоподії телоцитів безпосередньо контактують з кардіоміоцитами, перицитами, фібробластами, ендотеліоцитами кровоносних капілярів, гладком'язовими клітинами артеріол і венул та нервовими закінченнями. Проведені дослідження переконливо свідчать про те, що складна просторова мережа телоподій телоцитів за допомогою *гомоклітинних* та *гетероклітинних* контактів скріплює між собою клітини стромально-судинного та паренхіматозного компонентів

міокарда ссавців. Встановлено, що у процесі контактної взаємодії відбувається передача сигнальних молекул від телоподій телоцитів до інших клітин. Крім прямих (фізичних) контактів між телоподіями телоцитів і сусідніми клітинами, телоцити утворюють і секретують позаклітинні (інтерстиціальні) везикули. Позаклітинні везикули класифікують за їх розміром та механізмами біогенезу. Виявлено чотири типа позаклітинних везикул: *апоптотичні* тільця - містять продукти розпаду клітин, *ектосоми* - везикули, що прикріплені до телоподій, *екзосоми* – везикули, що відкріплені від телоподій і вільно розташовані в інтерстиції, *мільтівезикулярні* кластери – великі за розміром везикули, що містять багато дрібних везикул. За даними [15], *екзосоми* та *ектосоми* беруть участь у *паракринній* сигналізації між серцевими телоцитами та кардіоміоцитами. Отже, серцеві телоцити приймають активну участь у модуляції множинних сигнальних шляхів у міокарді ссавців. За останнє десятиліття, всередині позаклітинних везикул виявлено мРНК, мікроРНК, довгу некодуючу РНК та іноді геномну ДНК. Це свідчить про те, що телоцити за допомогою позаклітинних везикул спроможні транспортувати сигнальні інформаційні молекули, які потрапляють в цитоплазму, а потім в ядро та модулюють транскрипційну активність генів ефекторних клітин [16, 17].

Незважаючи на активне дослідження структурно-функціональних властивостей телоцитів *in vivo* та *in vitro*, зміни серцевих телоцитів під час пренатального та постнатального онтогенезу ссавців і людини поодинокі.

У роботі [18] досліджено ультраструктуру серцевих телоцитів новонароджених, дітей (6 – 17 років) та людей віком 34-60 років. У роботі [19] визначали динаміку будови телоцитів міокарда 4-, 6- та 12-місячних мишей C57BL/6. За даними [14], в процесі пізнього постнатального розвитку (в інтервалі часу від 3 місяців до 1 року) відбувається поступове зменшення кількості серцевих телоцитів у міокарді передсердь та шлуночків щурів.

Метою роботи було електронно-мікроскопічне дослідження морфології серцевих телоцитів у міокарді лівого шлуночку серця щурів віком від новонародження до 45 діб постнатального онтогенезу.

Матеріали і методи.

Нами було проведено аналіз серій раніше отриманих зображень ультраструктури міокарда лівого шлуночка пізніх ембріонів та щурів Вістар у віці від народження (н/р) до 45 діб постнатального розвитку [20]. Щури з розплідника інституту біології при біологічному факультеті ХНУ (м. Харків) утримувалися в стандартних умовах віварію. Усі маніпуляції з щурами були

проведені з дотриманням Європейської Конвенції. В кожній віковій групі тварин (ембріони, новонароджені, 5-, 10-, 15-, 25-, 35- та 45-ти добові щури) було проаналізовано по 50 електронограм зображень міокарда лівого шлуночка серця, одержаних при малому збільшенні 2000 електронного мікроскопа ЕВМ-100Л. Це дало можливість дослідити ультраструктуру серцевого м'яза тварин в кожній віковій групі на площі 55000 мкм². У процесі подальших ретельних електронно-мікроскопічних дослідженнях а також для ілюстрації окремих зображень серцевих телоцитів та їх відростків, фотографували ультратонкі зрізи міокарда щурів при збільшенні електронного мікроскопа в інтервалі від 5000 до 10000^x.

Результати та їх обговорення.

На електронограмі міокарда лівого шлуночка **20-ти** добового ембріона щура зображено одиничний серцевий телоцит (**рис. 12**).

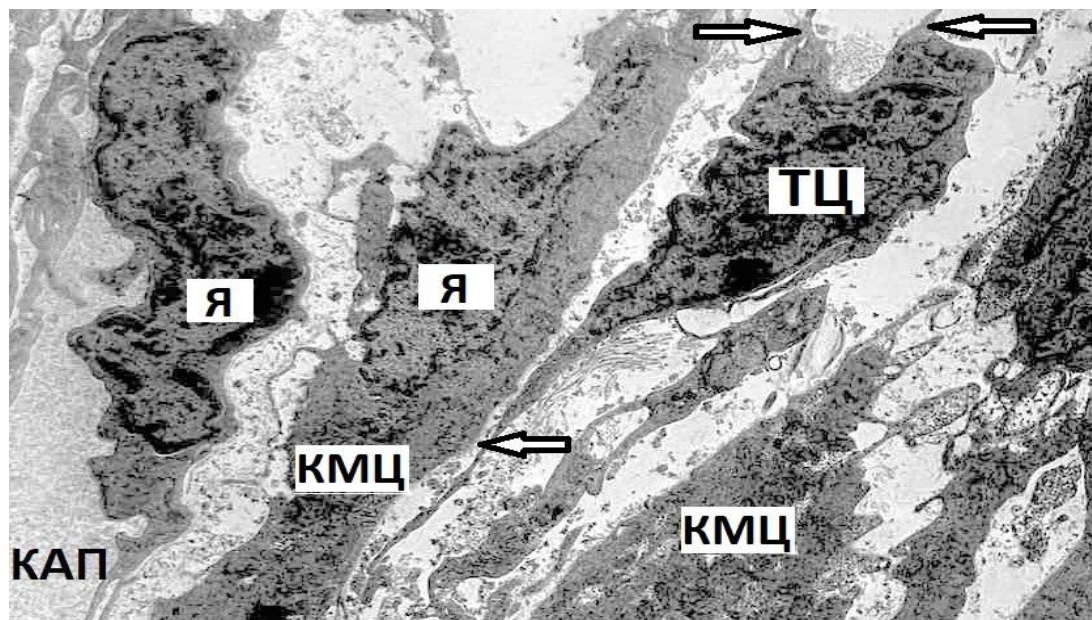


Рисунок 12. Телоцит у міокарді лівого шлуночка 20 –ти добового ембріона щура Вістар. Позначення: КАП – капіляр; КМЦ – кардіоміоцит; ТЦ – телоцит; (⇐) – відростки телоцита; Я – ядро клітин . Зб. 7000^x.

Світлий телоцит розташований близько вздовж бічної поверхні ембріонального кардіоміоцита. Телоцит має видовжену конусоподібну форму та містить три різновеликі *телоподи*, що спрямовані у протилежних напрямках. Одна тонка довга телопода відходить від вузького кінця тіла телоцита. Дві інші короткі товсті телоподи виявляються на протилежному розширеному кінці тіла клітини.

Вузький кінець ядра телоцита спрямований в основу тонкої довгої телоподи. Ядро телоцита оточене тонким шаром цитоплазми. Розмір площі зрізу ядра телоцита практично не відрізняється від розміру площі ядра кардіоміоциту. Це дозволяє припустити, що обсяг ядра телоцита мало відрізняється від обсягу ядра кардіоміоцита. Від звуженої частини тіла телоцита, під прямим кутом відходить вигнутий короткий тонкий відросток, який утворює контакт з товстим довгим подомом серцевого телоцита. Вздовж тонкої довгої подомери виявляються скупчення колагенових фібрил. На протилежному розширеному кінці тіла телоцита, між двома короткими товстими телоподами також визначаються пучки колагенових волокон. Міжклітинний матрикс ембріонального міокарда просвітлений, містить світлі мікроезистули, дрібнодисперсні ультраструктури різного походження та короткі різноспрямовані фібрили.

В міокарді *новонароджених* щурів виявляються *оптично темні* дегідратовані серцеві телоцити (рис. 13).

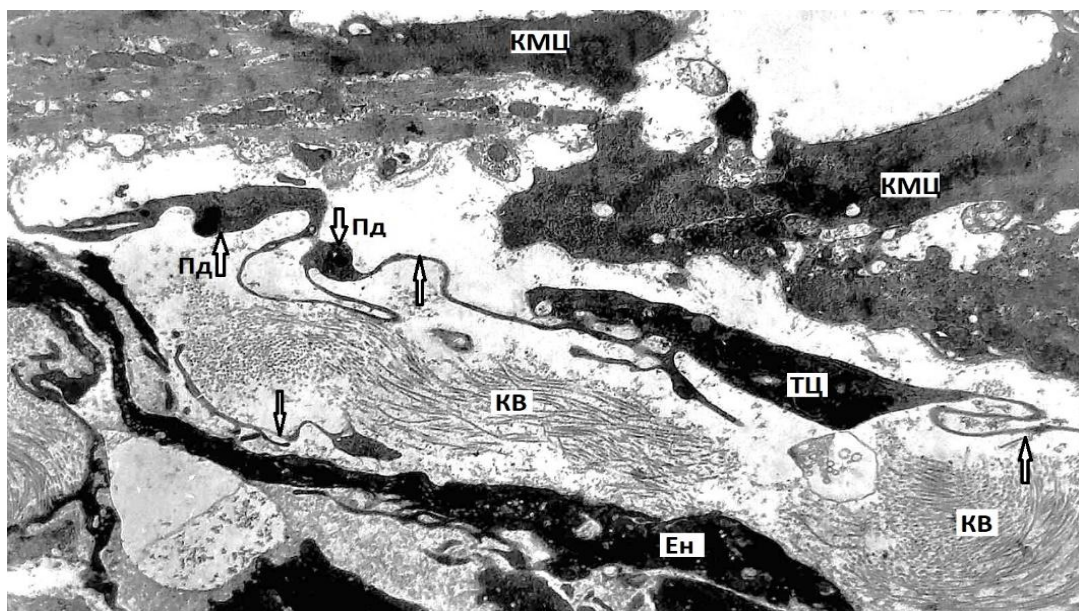


Рисунок 13. Морфологія стромального компонента міокарда новонародженого щура. Позначення: Ен – ендотеліоцит; КВ – колагенові фібрили; КМЦ – кардіоміоцит; Пд – подома; ТЦ – телоцит; (↔) – відростки телоцита – подомери. Зб. 5000^х.

На представленій електронограмі тіло темного дегідратованого телоцита має прямокутну форму. Вздовж його бічної поверхні розташована довга звивиста тонка телопода, яка на одному кінці утворює дихотомічне розгалуження. На протилежному кінці довгої тонкої телоподи розташовані дві великі подоми (Пд)

- локальні розширення округлої форми. Кінцева ділянка цієї тонкої телоподи утворює *гетероклітинний* контакт з сарколемою поряд розташованого світлого кардіоміоцита. Перша і друга подоми з'єднані двома подомерами (коротким та довгим), які утворюють замкнутий контур – петлю. На кінці деяких тонких подомерів визначаються локальні оптично темні розширення у формі «наконечника стріли». Імовірно, така форма кінцевої частини подомера виконує функцію спрямування руху відростка телоцита серед пучків колагенових волокон до іншої клітини та утворення на її поверхні гетероклітинного контакту або кріплення. Нижня частина тіла телоцита має форму прямого кута до якого кріпиться набрякла світла *ектосома*, що містить числені мультивезикули. Ця світла ектосома оточена великою кількістю колагенових волокон. Мембрана ектосоми утворює фізичні контакти з колагеновими фібрилами. Нижня звужена частина телоцита має довгу тонку звиту подомеру. Вздовж бічної поверхні темного ендотеліоцита (Ен) виявляється довга звита подомера розширений кінець якої має форму «наконечника стріли». Ця подомера утворює локальний фізичний контакт типу «подомера ↔ ендотеліоцит». Від розширеного кінця телоподи відходить короткий відросток, який містить маленьку ектосому.

На **рис. 14** представлена електроннограма міокарда *новонародженого* щура, що утворена світлими функціонально активними кардіоміоцитами. У міжклітинному просторі паралельно кардіоміоциту розташований телоцит та його відростки. Від середини верхньої бічної поверхні тіла телоцита відходить короткий тонкий відросток, який утворює *гетероклітинний* контакт з вигнутою ділянкою сарколеми кардіоміоцита. На прямій короткій ділянці *нижньої* телоподи, під прямим кутом, виявляється коротка подома, що контактує зі світлою витягнутою ектосомою, яка містить кілька світлих пухирців. На першому вигині *нижньої* тонкої телоподи виявляється коротка товста подома, що утворює фізичний контакт зі світлою круглою ектосомою, всередині якої виявляється кілька світлих пухирців. Ектосоми, що містять дрібні везикули, отримали назву мультивезикулярні тільця. *Верхня* телопода телоцита має форму змійки і локалізується безпосередньо біля поверхні кардіоміоциту. Її дистальний кінець контактує з сарколемою кардіоміоцита.

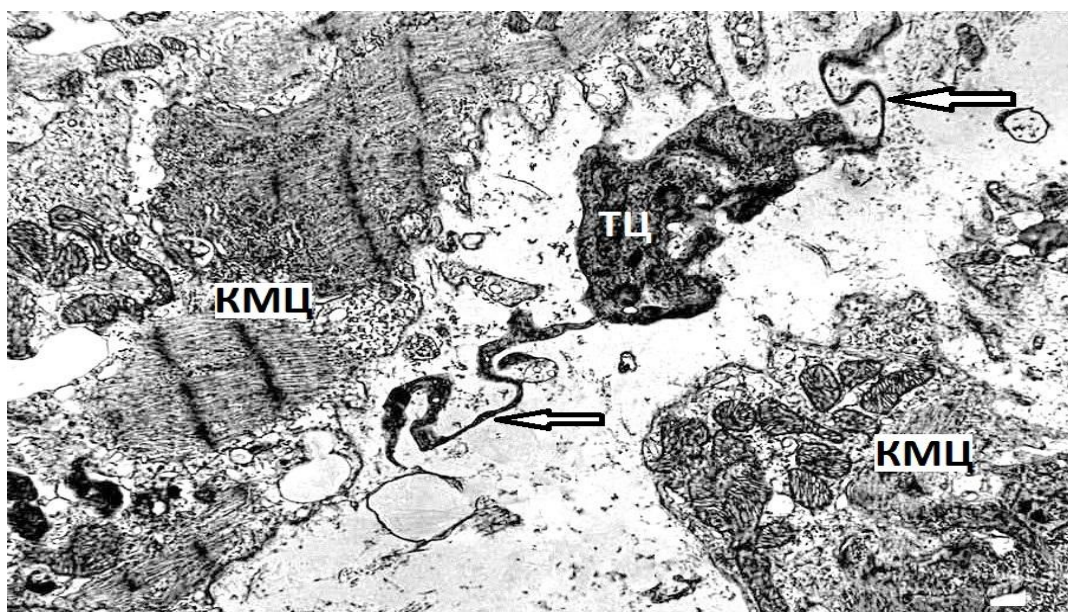


Рисунок 14. Телоцит у стромальному компоненті міокарда лівого шлуночку серця *новонародженого* щура Вістар. Позначення: КМЦ – кардіоміоцит; ТЦ – телоцит; (⇔) – телоподи. Зб. 7000^x.

Тіло телоцита та його подоми нерівномірно просвітлені. Це дозволяє припустити, що в цитоплазмі телоцита відбуваються помірно активні метаболічні процеси.

В стромі міокарда **5-ти добових** шурів зростає кількість оптично світлих функціонально активних серцевих телоцитів, що мають збільшені розміри тіла і численні розгалужені відростки (**рис.15**). На поданій електроннограмі велике *ядро* телоцита має довгасту форму, містить велику кількість дрібнодисперсного хроматину. Невеликі глибоки гетерохроматину дифузно розташовані в об'ємі ядра та у вигляді тонкого шару локалізовані вздовж бічної поверхні внутрішньої ядерної мембрани. В ядерній оболонці виявляються численні пори. Слід зауважити, що у периферійних ділянках цитоплазми телоцита, що розташовані по обидва боки витягнутого ядра, виявляються різні за функціями численні органели. У *центральной* зоні електроннограми розташована велика подома телоподи, що містить елементи гранулярної ендоплазматичної сітки. Окремі каналця ендоплазматичної сітки виявляються всередині інших невеликих за розміром подом. *Ліворуч*, вгорі електроннограми, визначається периферична ділянка цитоплазми телоцита, яка за допомогою короткого відростка контактує з великим подомом. *Праворуч* від великого подома відходить зигзагоподібної форми тонка подомера, яка контактує з кільцеподібним відростком.

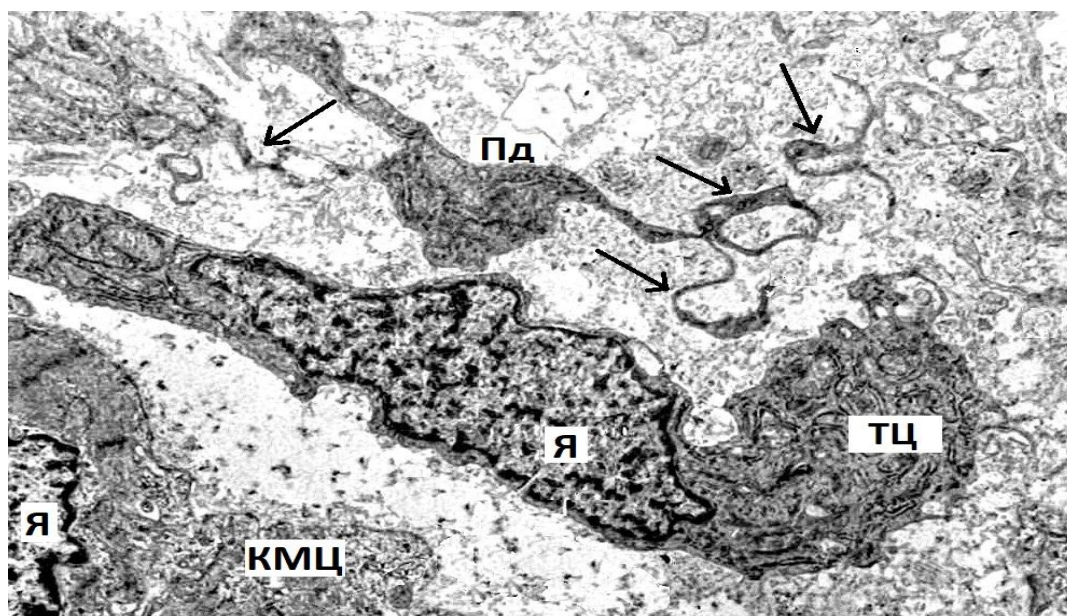


Рисунок 15. Телоцит в стромі міокарда лівого шлуночку 5-ти добового щура Вістар. Позначення: КМЦ кардіоміоцит; ТЦ – телоцит; (→) – відростки телоцита; Я – ядро телоцита і кардіоміоцита. Зб. 10000^x.

Загалом, в інтерстиції міокарда виявляються численні відростки телоцитів. Отже, у серцевих телоцитах міокарда 5-ти добових щурів визначається збільшення обсягу ядра та цитоплазми, в якій міститься значна кількість органел. Це свідчить про активацію біосинтетичних процесів які сприяють збільшенню кількості та протяжності відростків серцевих телоцитів.

На **рис. 16** представлена електроннограма артеріоли міокарда 5-ти добового щура в оточенні численних тонких відростків серцевих телоцитів. *Ліворуч* від артеріоли виявляється зріз тіла серцевого телоцита, що містить велике оптично світле ядро та численні різної товщини зрізи телоподій. Периферичні ділянки гладеньких м'язових клітин (ГМК) артеріоли утворюють *гомоклітинні* (ГМК + ГМК) та *гетероклітинні* (ТЦ + ГМК) контакти. У *лівій* частини оболонки артеріоли виявляються оптично світлі ендотеліоцити та помірно розслаблені ГМК. *Праворуч* оболонка артеріоли утворена оптично темними ендотеліоцитами та ГМК, що мають морфологічні прояви помірної *дегідратації* цитоплазми. ГМК знаходяться в стані контрактури. Це призводить до деформації ендотеліоцитів та м'язових клітин, утворенню численних коротких взаємно проникаючих інвагінацій цитолемі. *Праворуч*, вздовж бічної поверхні м'язової оболонки артеріоли виявляються численні довгі звивисті телоподи. Вони утворені тонкими довгими подомерами та подовженими подомами.

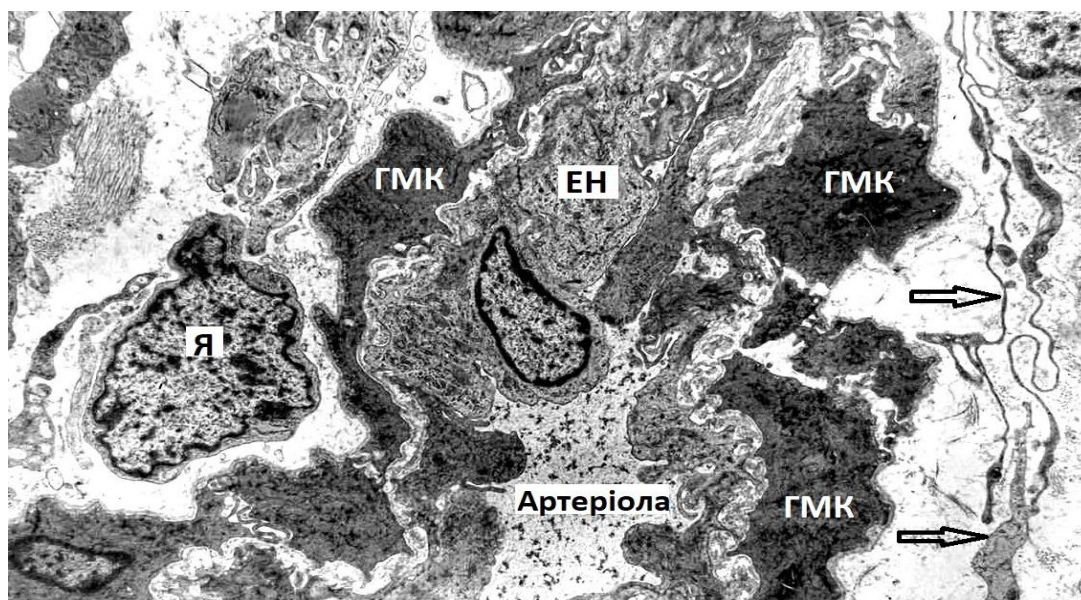


Рисунок 16. Артеріола міокарда лівого шлуночка 5 –ти добового щура Вістар. Позначення: ГМК – оптично темні гладенькі м’язові клітини; ЕН – ендотеліоцит; Я – ядро телоцита; (⇒) – телоподії, що містять тонкі подомери та розширені подоми. Зб. 7000 $\times$.

Складна звивиста форма телопод серцевих телоцитів свідчить про їх високу рухливість. Тонка подомера, що розташована близько від м’язової оболонки артеріоли, згинається під кутом 90 градусів (⇒) та формує гетероклітинний контакт з ГМК. *Праворуч* від артеріоли розташована довга тонка подомера, що утворює вигини у вигляді змійки. На кінцях тонких подомерів визначаються подовжені подоми. Телоподи утворюють між собою різні фізичні контакти: «подомера ↔ подомера»; «подомера ↔ подома»; «подома ↔ подома». Не виявлено проявів проникнення телопод углиб м’язової оболонки артеріоли.

На **рис. 17** представлена електроннограма стромального компонента міокарда **10-ти** добового щура, що містить мало диференційовані (молоді) серцеві телоцити та активно функціонуючий фібробласт. Молоді телоцити розташовані досить близько один від одного. Це дозволяє припустити, що телоцити утворилися в процесі мітотичного поділу. Зрізи мало диференційованих телоцитів мають трикутну та ромбічну форми. У цитоплазмі серцевих телоцитів виявляються численні елементи гранулярної ендоплазматичної сітки, поодинокі маленькі мітохондрії та дифузно розташовані гранули глікогену. Отримані морфологічні дані свідчать про активацію біосинтетичних процесів у цитоплазмі молодих телоцитів.

Поступове звуження периферичної ділянки тіла кожного телоцита закінчується тонким злегка звивистим відростком.

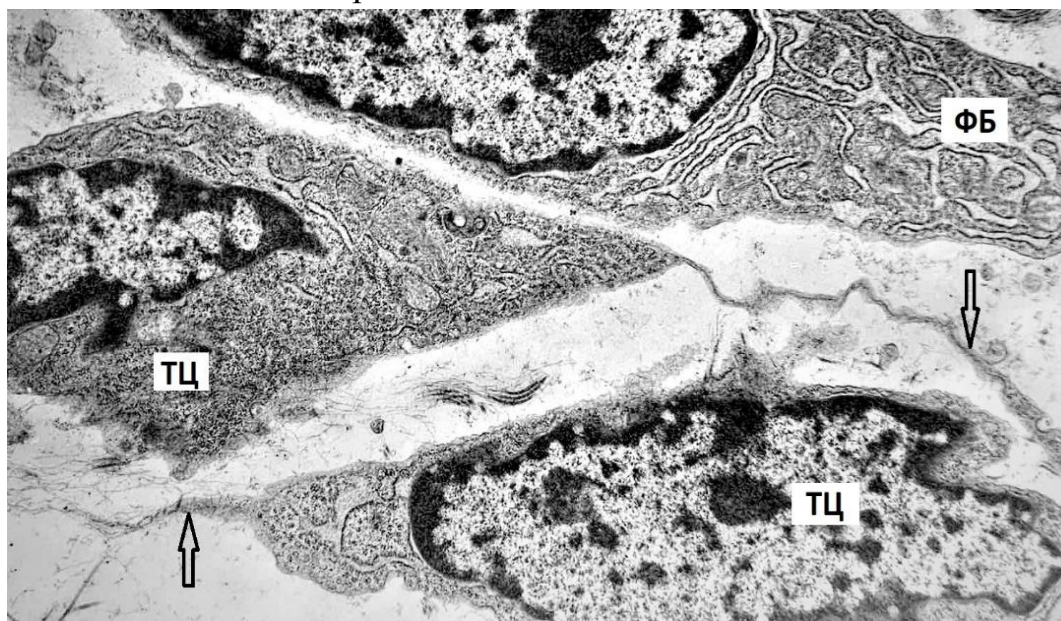


Рисунок 17. Молоді телоцити в стромі міокарда 10-ти добового щура. Позначення: ТЦ – телоцит; ФБ – фібробласт; (↑) – телоподи. Зб. 10000^x.

Тонка телопода нижнього телоцита, утворює характерне дихотомічне розгалуження. Зріз телоцита, що виявляється в середині електроннограми, має тонку злегка викривлену телоподу, яка закінчується подовженою подомою. Трикутна та ромбічна форми тіла молодих телоцитів та наявність одиничних тонких коротких відростків, свідчать про те, що клітини знаходяться ще у стані мало рухової активності. У цей час в цитоплазмі молодих телоцитів відбуваються процеси біосинтезу внутрішньоклітинних сполук, що необхідні для подальшої диференціації та спеціалізації стромальних телоцитів. Поруч із мало диференційованими телоцитами виявляється подовжений фібробласт. Великий розмір ядра та насиченість його цитоплазми органелами, (особливо протяжними елементами гранулярної ендоплазматичної сітки) свідчать про активні біосинтетичні процеси, що відбуваються у цитоплазмі фібробласта стромі міокарда 10-ти добового щура.

На **рис. 18** представлена електроннограма зрізу міокарда **10-ти** добового щура. Привертає увагу те, що подовжене тіло телоцита та тонкі телоподи орієнтовані паралельно аблюменальній поверхні цитоплазми ендотелія кровоносного капіляра. На кінці деяких тонких подомерів визначаються ектосоми, що містять дрібнодисперсні речовини різної електронної густини. У

нижній периферійній частині ядра телоцита виявляється локально розширена набрякла ділянка цитоплазми.

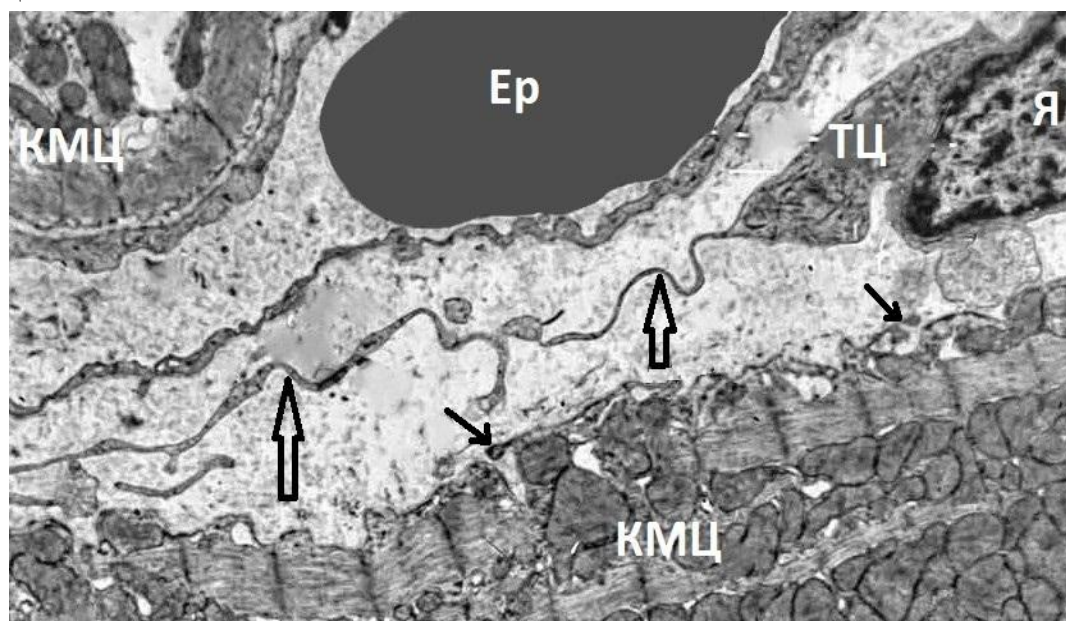


Рисунок 18. Ультраструктура стромально-судинного компоненту міокарда 10- ти добового щура. Позначення: КМЦ – кардіоміоцит; Ер – еритроцит у просвіті кровоносного капіляра; ТЦ – телоцит; Я – ядро телоцита; (↑) – відростки телоцита. Зб. 8000^x.

Вона має опуклу форму і утворює безпосередній контакт із сарколемою кардіоміоциту. Нижче набряклої ділянки цитоплазми серцевого телоцита визначається контакт тонкої подомери з увігнутою ділянкою сарколеми на *рівні вставного диску*. На кінці цієї подомери розташовані дві невеликі за розміром темні округлі ектосоми (↓), що за даними [15] спроможні транспортувати сигнальні інформаційні молекули до кардіоміоцита. У *центральної зони* електронограми визначаються морфологічні прояви утворення *контакту* між двома протилежно розташованими телоподами телоцитів. *Гомоцелюлярний* контакт «телопода ↔ телопода» сприяє передачі сигнальних молекул вздовж ланцюжка відростків телоцитів, що оточують кровоносні капіляри міокарда. На кінці ще однієї тонкої подомери, що контактує з сарколемою на *рівні вставного диску* кардіоміоцита (↓), виявляється оптично темна ектосома. Є підстава припустити, що надалі, ця *ектосома* відкріпиться від кінчика подомери, перетвориться к *екзосому* і буде рухатися вглиб локальної інвагінації сарколеми кардіоміоцита. Можливо, через деякий час відбудеться контакт екзосоми з сарколемою та передача сигнальних молекул від екзосоми до

саркоплазматичного ретикулула м'язової клітини. Отримані дані свідчать про те, що в процесі онтогенезу, серцеві телоцити разом з численними відростками – телоподами, поступово утворюють просторову мережу у який за допомогою міжклітинних контактів відбувається трансклітинна передача сигнальних молекул та регуляція функцій паренхіматозного і стромально-судинного компонентів міокарда ссавців.

На представленій електронограмі (рис. 18) ендотеліальна оболонка кровоносного капіляра з одного боку прилягає до сарколеми кардіоміоцита. Їх відокремлює тонкий шар міжклітинної речовини. Протилежна сторона оболонки капіляра істотно витончена. Люменальна поверхня ендотелія капіляра утворює локальні маленькі випинання округлої форми, які безпосередньо контактують з еритроцитом. Лівіше від цих локальних випинань, з аблюменальною поверхнею витонченого ендотелія капіляра контактує екзосома. Ми припускаємо, що за допомогою цієї екзосоми відбулося спочатку транспортування, а потім передача сигнальних молекул від телоцитів до ендотеліоцитів та/або крові. Ще одна екзосома відокремилася від подомеру та ймовірно, мігрує вбік кровоносного капіляра.

На рис. 19 представлена електронограма міокарда 10-ти добового щура.

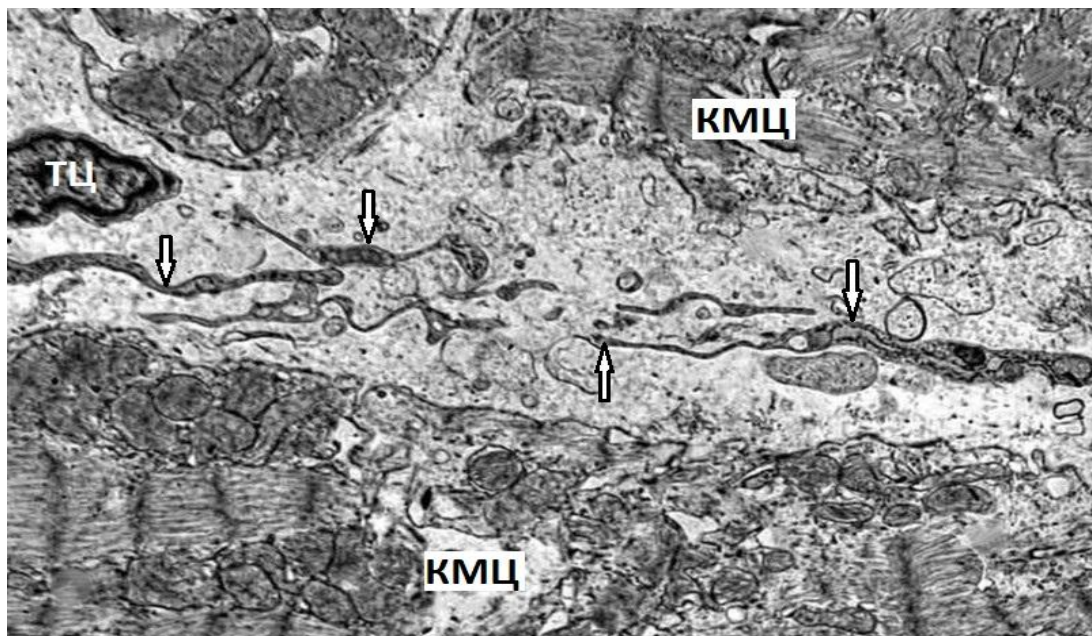


Рисунок 19. Ультраструктура міокарда 10-ти добового щура. Позначення: КМЦ – кардіоміоцит; ТЦ – телоцит; (↑) – відростки телоцитів у стромі міокарда. Зб. 8000^x.

Привертає увагу насиченість перимізію міокарда 10-ти добового щура численними відростками стромальних клітин, у тому числі телоцитами. Уздовж бічної поверхні кардіоміоцитів виявляються короткі зрізи звивистих подомерів та світлі везикули різної форми та розмірів.

У *правій* частині електронोगрами розташована широка подовжена оптично темна подома, що містить елементи гранулярного ретикулума та дрібні мітохондрії. З темною подомою контактує тонка подомера у формі кільця, яка у свою чергу утворює контакт з великою везикулою складної форми, що розташована біля кардіоміоцита. Є підстава припустити, що цей ланцюжок світлих везикул з'єднує широку подовжену подому із сарколемою верхнього кардіоміоциту. Великі світлі везикули утворюють фізичні контакти з подомерами. Міжклітинний матрикс містить численні мікровезикули та короткі мікрофібрили. У *лівій* частині електронोगрами розташована довга темна теломера, що одночасно контактує з двома подомами різної форми. У *центральной* частині електронोगрами визначається складний замкнутий структурний комплекс взаємопов'язаних подом та подомерів. У середині цього замкнутого комплексу відростків телоцитів виявляється декілько світлих везикул. Велика за розміром везикула утворює одночасно контакти з протилежно розташованими подомою та подомерою. Цілком можливо, що у замкнутому контурі відростків телоцитів циркулюють різні за функціональними властивостями і походженням сигнальні молекули, що володіють можливостями впливати на морфо-функціональний стан паренхіматозно – стромальних структурних компонентів конкретного регіону міокарда тварин.

Рис. 20. Електронोगрама іншої ділянки міокарда **10-ти** добового щура.

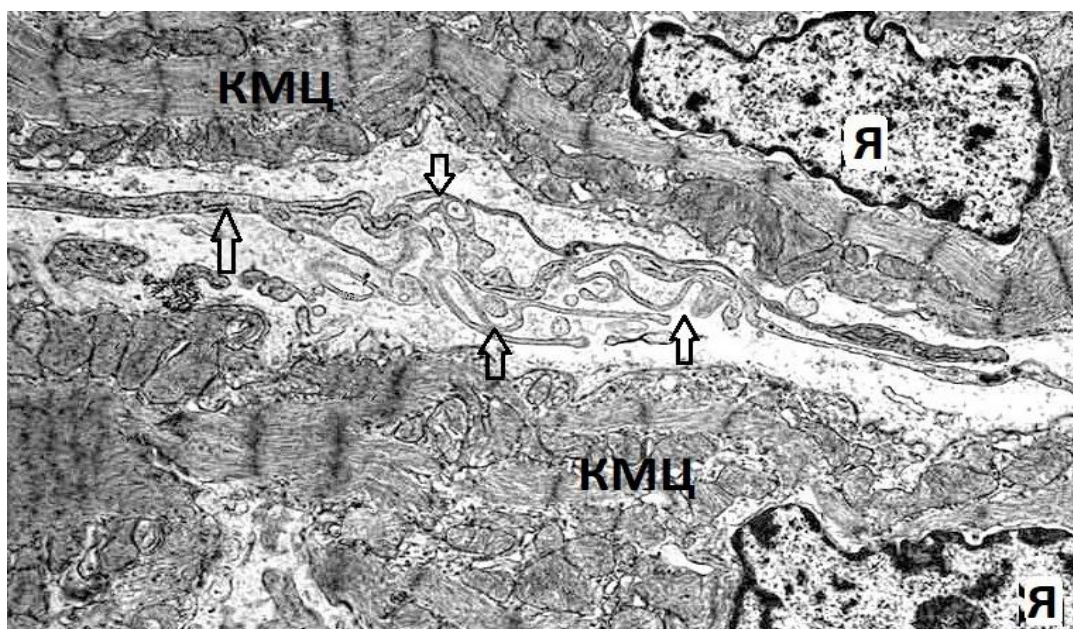


Рисунок 20. Ультраструктура міокарда 10- ти добового щура. Позначення: КМЦ – кардіоміоцит; Я – ядро кардіоміоцита; (↑) - відростки телоцитів. Зб. 10000 $\times$.

Вона суттєво відрізняється від електронограми, що представлена на **рис. 19**. У помірно розширеному шарі перимізія міокарда 10-ти добового щура виявляються числені звивисті довгі оптично світлі та одиничні тонкі темні телоподи.

У *центральній* частині електронограми виявляється локальне скупчення *світлих* теломерів, які утворюють *точкові* фізичні контакти «телопода –телопода» та «подомера - подома». У центрі скупчення телоподій розташована *світла* подома, що має *нерівномірну* ширину та утворює *протяжний* глибокий вигин. З одного боку ця подома контактує з оптично *темною* тонкою довгою подомерою, з іншого – зі *світлою* подомерою. В скупченні теломерів, світлі подомери утворюють петлі, кільця, змійки тощо. Суттєве збільшення довжини оптично світлих телопод свідчить про біосинтетичні процеси, що призводять до подовження існуючих відростків, а поява різних за формами звивистих телопод - про можливу їх рухову активність. Деякі телоподи закінчуються *ектосомами*. В інтерстиції з'являються відокремлені від подом дрібні везикули – *екзосоми*. За даними [15], ці везикули містять хімічні речовини, що беруть участь у паракринній сигналізації у серцевому м'язі ссавців та людини. *Ліворуч*, широка та протяжна світла подома дихотомічно гілкується і містить числені елементи гранулярної ендоплазматичної сітки. Наявність інтерстиціальних везикул - екзосом, утворення *точкових гомоклітинних* та *гетероклітинних* контактів,

свідчить про можливий інтенсивний обмін «сигнальними» молекулами між стромальними клітинами різного функціонального призначення та кардіоміоцитами.

На **рис. 21** представлена електронорама міокарда **15 – ти** добового щура. В інтерстиції міокарда 15-ти добових щурів збільшуються вміст, розміри, протяжність та відносний об'єм відростків телоцитів. У лівій частині електронорами, між рядом розташованими теломерами, виявляються численні контакти. Внутрішній вміст довгих телопод представлений численними елементами гранулярної ендоплазматичної мережі, гранулами глікогену та дрібними мітохондріями. Отже, основні органели, що беруть участь у біосинтезі білків, виявляються у теломерах на значній відстані від ядра телоцита. Виходячи з того, що за даними [15 – 17], екзосоми і теломери містять мікроРНК, довгу некодуючу РНК та іноді геномну ДНК, можна з упевненістю стверджувати, що в теломерах відбуваються процеси синтезу білків необхідних для утворення нових та подовження існуючих телопод. Очевидно, що у середині телопод відбувається синтез сигнальних молекул, які володіють можливістю впливати на морфо-функціональний стан кардіоміоцитів та клітин стромы міокарда.

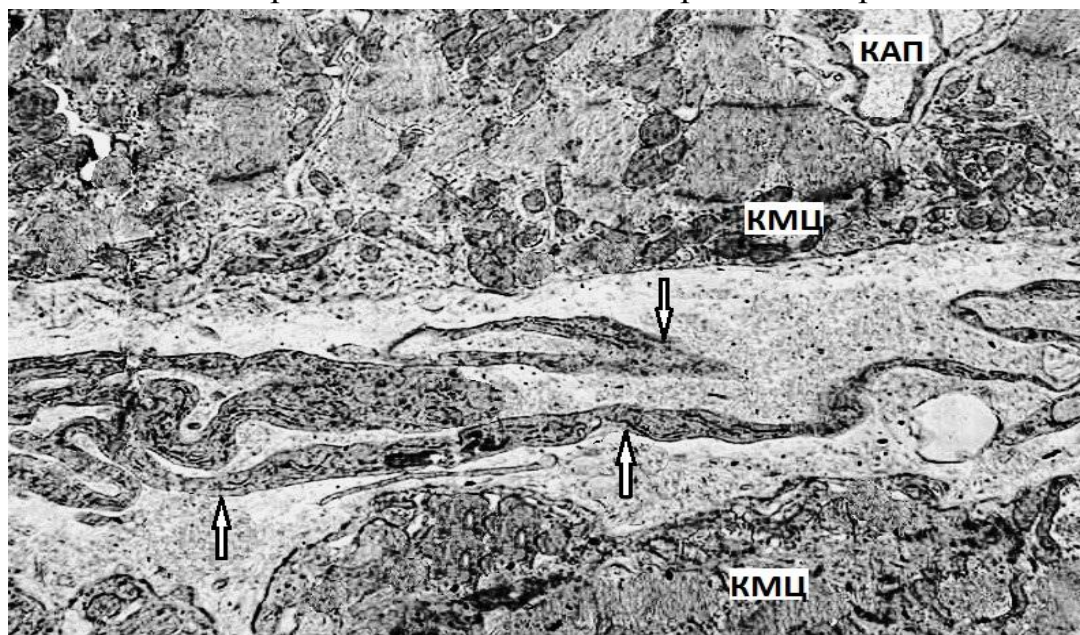


Рисунок 21. Ультраструктура міокарда 15-ти добового щура. Товсті телоподи, в яких визначаються елементи гранулярного ретикулума. Позначення: КАП – капіляр; КМЦ – кардіоміоцит; (↑) - відростки телоцитів. Зб. 6000^x.

На **15-ту добу** постнатального розвитку щурів, у міокарді визначаються довгі звивисті телоподи, що оточують бічну поверхню артеріоли (**рис. 22**).

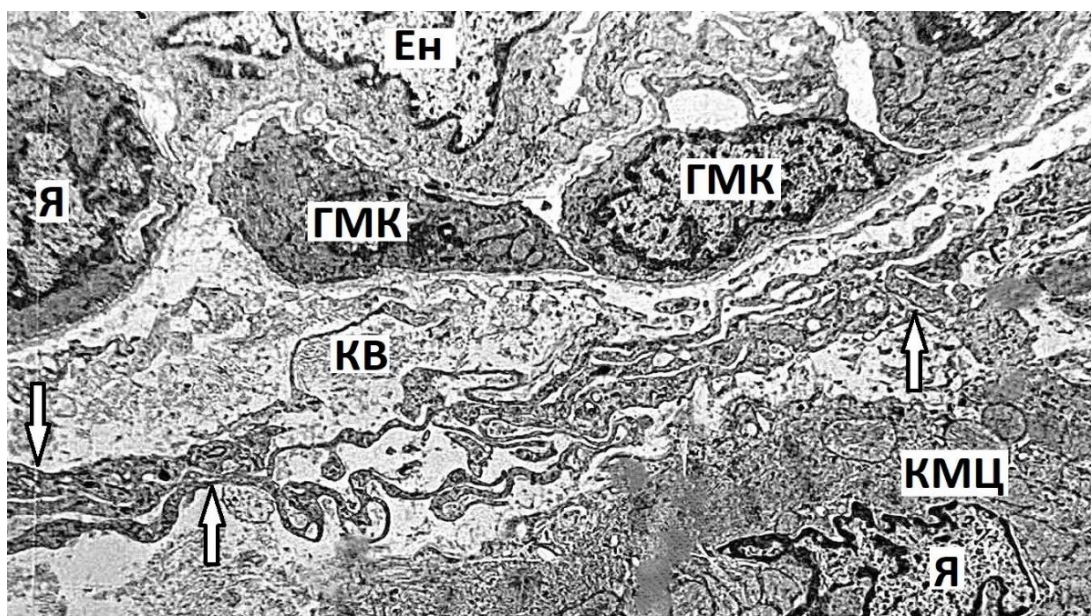


Рисунок 22. Ультраструктура міокарда 15-ти добового щура. Позначення: Ен – ендотеліоцит; ГМК – гладком'язові клітини артеріоли; КВ- колагенові фібрили; КМЦ – кардіоміоцит; (↑) – оболонка, що утворена відростками теліоцитів. Зб. 8000^x.

На даній електроннограмі міокарда представлена складна мережа численних шарів теліопод, що розташовані навколо бічної поверхні артеріоли і утворюють її захисну оболонку. Довгі звивистої форми теліоподи контактують між собою і формують «багат шарову оболонку», яка відокремлює артеріолу від м'язових клітин паренхіми міокарда. Поодинокі тонкі подомери теліоцитів інколи виявляються у вузьких прошарках міжклітинної речовини, яка відокремлює ГМК від ендотеліальної оболонки артеріоли. У локально розширених ділянках оболонки, що утворена з теліопод, виявляються одиничні ектосоми, але екзосоми не виявлено. Отримані морфологічні дані свідчать про те, що оболонка з теліопод, яка оточує конкретну артеріолу виконує ймовірно, захисну функцію та перешкоджає механічному поперечному розтягуванню артеріоли при можливих короточасних збільшеннях тиску крові в артеріальному руслі міокарда не статево зрілих щурів.

На **рис. 23** представлена електроннограма міокарда **25 - ти** добового щура.

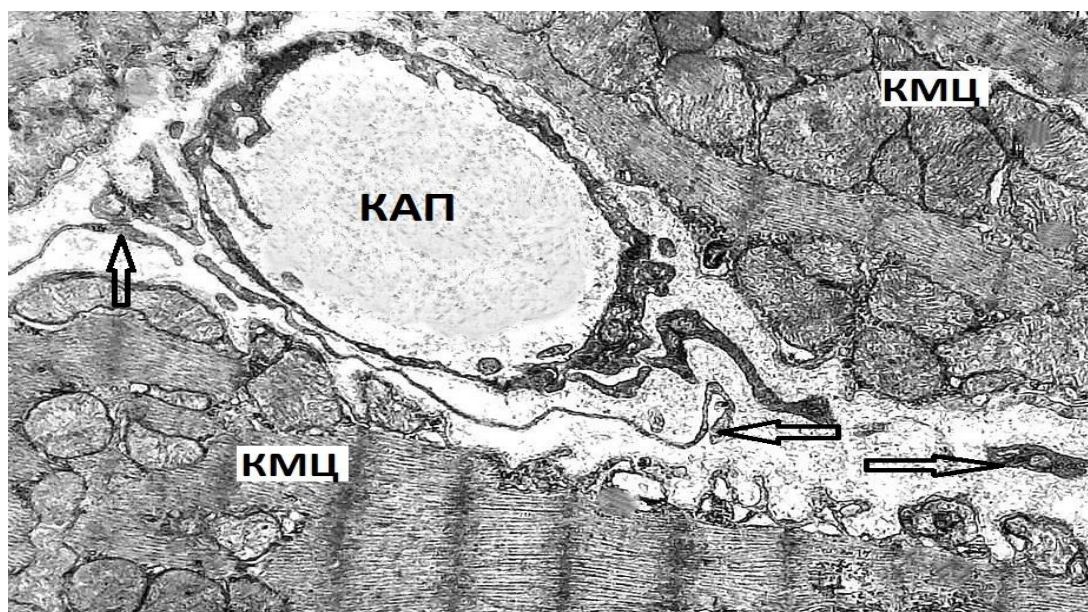


Рисунок 23. Ультраструктура міокарда 25 - ти добового щура. Позначення: КАП – капіляр; КМЦ – кардіоміоцит; (↑) - відростки телоцитів. Зб. 8000^x.

Отримані морфологічні дані свідчать про те, що після двох тижнів збільшення відносного об'єму стромально-судинного компоненту міокарда, надалі відбувається зменшення об'ємної частки цього компоненту, що обумовлено зростанням розмірів, абсолютного і відносного об'ємів кардіоміоцитів в міокарді щурів [21]. Збільшується протяжність світлих тонких подомерів телоцитів. Представлена електроннограма свідчить про те, що до 25 діб після народження щурів, зменшується ширина звивистих оптично темних подом телоцитів. Вздовж відкритих кровоносних капілярів виявляються оптично темні подоми та світлі тонкі подомери - відростки телоцитів. На представленій електроннограмі внизу *праворуч* від капіляра, оптично темні відростки телоцита утворюють локальні контакти з аблюменальною поверхнею ендотеліоциту. На кінці увігнутій ділянці тонкої подомери виявляється утворення ектосоми (↑). Уздовж бічної поверхні капіляра визначаються окремі вільно розташовані екзосоми. *Вгорі ліворуч* від капіляра, виявляються окремі різної форми відрізки темної телоподи. Поява на електроннограмі зображень зрізів телопод ймовірно обумовлено тим, що ультратонкий зріз пройшов через вигини цієї телоподи. Протилежні ділянки ендотелію відкритого капіляра мають різну товщину. Ми припускаємо, що тонка ділянка ендотелію сприяє полегшеній дифузії хімічних речовин у тому числі O_2 з просвіту капіляра у міжклітинний простір міокарда, а CO_2 - навпаки.

Протягом наступних 20 днів, в інтервалі часу (25 - 45) діб постнатального онтогенезу, в стромальному компоненті міокарда щурів спостерігається зменшення кількості телоцитів. Ми припускаємо, що це обумовлено не зменшенням загальної кількості телоцитів, а збільшенням розмірів і маси серця. Тому на одиниці площі ультратонкого зрізу міокарда щурів зменшується кількість перерізів тіл телоцитів.

На **рис. 24** представлена електронорама міокарда **35 - ти** добового щура.

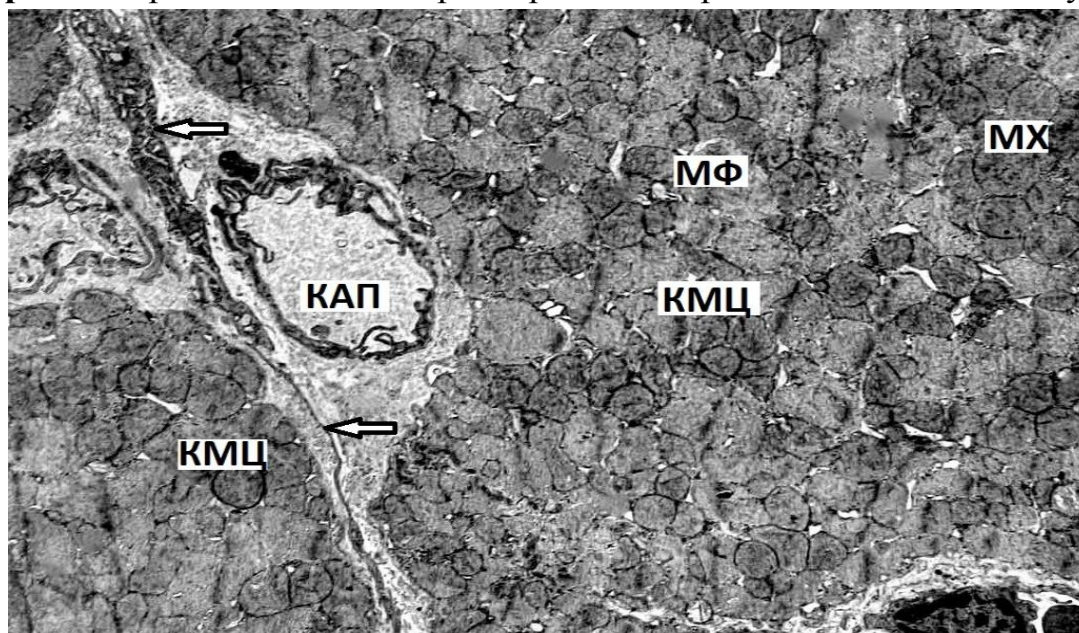


Рисунок 24. Ультраструктура міокарда 35-ти добового щура. Позначення: КАП – капіляр; КМЦ – кардіоміоцит; МФ – міофібрила; МХ – мітохондрії; *внизу* (↑) – тонкий довгий відросток телоцита; *вгорі* (↑) – зріз подовженої ділянки цитоплазми телоцита . Зб. 6000 $\times$.

Представлена електронорама демонструє подальше зменшення відносного обсягу стромально-судинного компоненту міокарда тварин. Привертає увагу зміна форми тіла телоцитів від опуклої до суттєво сплющеної еліпсоподібної форми. Ймовірно, це відбувається в результаті збільшення довжини телопод, які розтягують в різних напрямках тіло телоцитів. Від бічної поверхні сплющеного телоцита відходять короткі тонкі відростки, які утворюють контакти із сарколемою поряд розташованого кардіоміоциту. Можливо ці фізичні контакти сприяють механічному прикріпленню тіла телоцита до конкретної ділянки сарколеми кардіоміоцита. Крім цього, короткі тонкі відростки телоцитів утворюють фізичні контакти з колагеновими фібрилами строми міокарда. Отримані дані свідчать про те, що за допомогою коротких відростків, відбувається

фіксація та функціонально упорядковане розміщення телоцитів, їх теломер в об'ємі стромально-судинного компонента міокарда щурів.

На **рис. 25** представлена електроннограма міокарда **45 – ти** добового щура.

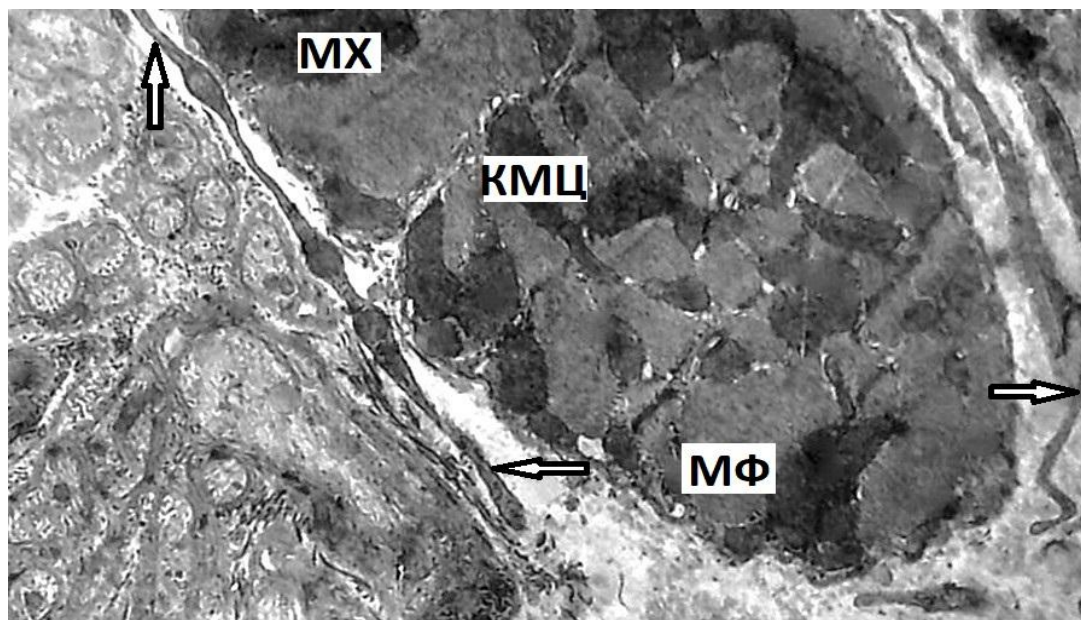


Рисунок 25. Ультраструктура міокарда лівого шлуночка 45 – ти добового щура. Позначення: КМЦ – кардіоміоцит; МФ – міофібрила; МХ – мітохондрії. У центрі електроннограми телопода типової будови (↑) контактує з нервовим волокном та кардіоміоцитом. Зб. 8000^x.

Характерною особливістю даної електроннограми міокарда є те, що вона демонструє розташування теломера у вузькому просторі між кардіоміоцитом та нервовим волокном. Ця теломера має класичну будову: локально розширені подоми чергуються з тонкими протяжними подомерами. Ця теломера в інтерстиції міокарда розташована таким чином, що її верхня подома контактує з сарколемою кардіоміоцита, а нижня подома – з оболонкою нервового волокна. З іншого боку кардіоміоцита також визначається протяжна теломера. Її нижня частина має довгу тонку звивисту подомеру, на кінці якої утворюється ектосома.

Отримані дані свідчать про те, що локалізація телоподи між кардіоміоцитом і нервовим волокном яке містить багато нервових закінчень, має певне фізіологічне значення. На даний час за кордоном проводяться комплексні дослідження із залученням методів електронної томографії, електронної гістохімії, імунології для визначення фізіологічного значення контактних взаємодій телоцитів та їх телопод

з кардіоміоцитами, стромальними клітинами, нервовими волокнами та кровоносними мікросудинами у міокарді ссавців [1, 8, 11, 12, 15].

Є переконливі докази, що серцеві телоцити та секретовані ними речовини, що містяться в екто- та екзосомах, необхідні для підтримки структурної організації та функції кардіоміоцитів у процесі скорочувальної діяльності серця хребетних тварин та людини [2, 4, 12, 14].

Дані морфометричних вимірів, які представлені у роботі [14] свідчать, що *тонкі* сегменти телопод *подомери* мають поперечний розмір 50 - 100 нм, а *товсті подоми* - 300 - 650 нм. Отже, поперечні розміри відростків телоцитів *телопод* - також становлять від 300 до 650 нм. Сучасні ультрамікротоми дозволяють отримувати серії ультратонких зрізів біологічних об'єктів завтовшки 600 – 800 нм. Виникає питання, за яких умов *звивисті* телоподи товщиною від 300 до 650 нм та довжиною від 50 до 100 мкм!, можуть повністю поміщатися в площині ультратонких зрізів міокарда завтовшки 600 – 800 нм? Єдина *відповідь* яка пояснює можливість такого *рідкісного* явища полягає в тому, щоб ультратонкий зріз міокарда пройшов *строго паралельно* до довжини конкретної телоподи, яка в ньому розташована. Однак, в реальних умовах, ймовірність розташування випадкового ультратонкого зрізу паралельно довжини конкретної телоподи, що міститься в ньому, практично дорівнює нулю. Проведені нами електронно-мікроскопічні дослідження переконливо свідчать про те, що реальна форма телопод істотно відрізняється від *моделі довгих звивистих мікротрубочок різних поперечних розмірів*.

За результатами проведених досліджень та морфометричних вимірів, нами запропоновані моделі будови телопод серцевих телоцитів, що ґрунтуються на даних класичної геометрії та стереології, а саме на теоремах, які характеризують перетини просторових геометричних об'єктів [23 - 25].

Основі теореми класичної геометрії та їх застосування для обґрунтування запропонованих просторових моделей телопод.

Теорема 1. При перетині (перерізі) просторової **лінії** плоскою поверхнею (ультратонким зрізом) утворюється одна або кілька **крапок**, які утворені точками перетину просторової лінії плоскою поверхнею.

Теорема 2. При перетині (перерізі) просторової **поверхні** плоскою поверхнею (ультратонким зрізом), утворюється одна або кілька **ліній**, які утворені граничними точками перетину просторової поверхні плоскою

поверхнею. Випадок утворення **множинних ліній**, або кількох ліній у вигляді **змійки** чи іншої форми, можливий для складних топологічних об'єктів.

Теорема 3. При перетині (перерізі) **об'ємної фігури** плоскою поверхнею (ультратонким зрізом), утворюється одна або кілька плоских фігур - **площ**, які обмежені граничними точками перетину об'ємної фігури плоскою поверхнею.

Вище приведені теореми, та отримані нами електронограми серії ультратонких зрізів відростків телоцитів, дозволили запропонувати *три* моделі просторової форми *периферичних ділянок* серцевих телоцитів.

Модель 1. *Периферична ділянка* серцевих телоцитів має форму випукло-увігнутої *тонкої платівки* з численними вигинами різних розмірів. Випукло-увігнута платівка обмежена плазмолемою і містить усередині цитозоль.

Теоретично, у площині безлічі випадкових зрізів, що пройшли під різними кутами через таку випукло-увігнуту тонку платівку, утворюються звивисті «мікротрубочки» у формі напівкілець, або змійки, або плоских фігур іншої форми. На електронограмах міокарда щурів ультратонкі зрізи телопод у формі звивистих світлих мікротрубочок представлені на **рис. 20**. Інші форми перерізів телопод серцевих телоцитів представлені на **рис. 22**.

Модель 2. *Периферична ділянка* серцевих телоцитів має форму випукло-увігнутої *потовщеної* платівки з окремими вигинами різних розмірів. *Потовщена* платівка випукло-увігнутої форми, обмежена плазмолемою і містить усередині органели (маленькі мітохондрії, елементи гранулярної ендоплазматичної сітки тощо) та цитозоль.

Теоретично, у площині безлічі випадкових зрізів, що пройшли під різними кутами через таку випукло-увігнуту *потовщену* платівку, утворюються *потовщені* звивисті «трубочки», або плоскі фігури іншої форми. На електронограмах міокарда щурів ультратонкі зрізи потовщених ділянок телопод серцевих телоцитів у формі звивистих трубочок представлені на **рис. 20**.

Модель 3. *Периферична ділянка* серцевих телоцитів у формі платівки *складної форми*. Така платівка утворена послідовно розташованими та взаємопов'язаними численними ділянками довгих тонких і коротких потовщених платівок. Платівка складної форми обмежена плазмолемою. *Потовщені* короткі ділянки платівки містять усередині органели (маленькі мітохондрії, елементи гранулярної ендоплазматичної сітки) та цитозоль, а довгі тонкі ділянки платівки – цитозоль.

Теоретично, у площині безлічі випадкових зрізів, що пройшли під різними кутами через платівку складної форми, утворюються подовжені плоскі фігури у

формі «намиста», в яких довгі тонкі мікротрубочки (*подомери*) чергуються з короткими потовщеними трубочками (*подомами*). Електронोगрама телоподи у формі «намиста» представлена на **рис. 25**. Телопода має класичну будову: розширені короткі подоми чергуються з тонкими протяжними подомерами.

Подані моделі будови телопод серцевих телоцитів у вигляді платівок різної складності та розмірів, потребують подальшого ретельного аналізу та можливо й відповідного коригування, в залежності від розташування, просторової форми телоцитів та їх відростків у стромально-судинному комплексі міокарда щурів.

Ми припускаємо, що *ущільнені* периферичні ділянки серцевих телоцитів та їх телоподи у вигляді платівок різної складності та розмірів, утворюють в обсязі стромально-судинного компоненту міокарда *специфічні біологічні бар'єри*, які виконують захисну та регуляторну функції. У науковій літературі докладно описано будову та функціональні властивості численних різновидів біологічних бар'єрів [26 - 28]. Відповідно до одного з класичних визначень [29], «...внутрішні біологічні бар'єри - це сукупність біологічних мембран, які відокремлюють різні тканини одна від одної і регулюють проникнення біологічно активних речовин (БАВ)». Відповідно до цього визначення, *основними* структурними елементами *внутрішніх* біологічних бар'єрів (ББ) до складу яких входять телоцити є такі:

- *телоцито-кардіоміоцитарний* (Т-К ББ) забезпечує перенесення БАВ від телоцитів до кардіоміоцитів;
- *телоцито-ендотеліальний* (Т-Е ББ) забезпечує перенесення БАВ від телоцитів до ендотеліоцитів кровоносних капілярів;
- *телоцито-нервовий* (Т-Н ББ) забезпечує перенесення БАВ від телоцитів до нервових волокон міокарда.

Вище наведені біологічні бар'єри у складі міокарда лівого шлуночка функціонують за допомогою *гетероклітинних* «точкових» контактів. Зокрема: Т-К ББ функціонує за допомогою фізичного контакту «телопода→ сарколема кардіоміоцита»; Т-Е ББ функціонує за допомогою фізичного контакту «телопода→аблюменальна плазмолема ендотеліоцита»; Т-Н ББ функціонує за допомогою фізичного контакту «телопода→ плазмолема швановської клітини»

Висновки

1. Телоцити - новий тип інтерстиціальних клітин у складі стромально-судинного комплексу міокарда лівого шлуночку щурів різного хронологічного віку.

2. Протягом *першої* декади після народження щурів, спостерігається інтенсивна проліферація і фізіологічна гіпертрофія серцевих телоцитів, збільшується протяжність та звивистість їх відростків – телоподій.
3. Після 15 діб постнатального розвитку щурів, у міокарді лівого шлуночку зменшується вміст телоцитів та довжина їх відростків. Телоподи набувають класичної будови: локально розширені подоми чергуються з тонкими протяжними подомерами.
4. У процесі постнатального розвитку щурів, у міокарді збільшується кількість *гомоцелюлярних* та *гетероцелюлярних* контактних взаємодій телопод з телоподами серцевих телоцитів, телопод з кардіоміоцитами, стромальними клітинами, нервовими волокнами та кровоносними мікросудинами.
4. У міокарді щурів серцеві телоцити та їх телоподи розміщуються упорядковано, що свідчить про функціональну доцільність просторового позиціонування телоцитів та їх відростків для постнатального розвитку паренхіматозного і стромально-судинного компонентів серця тварин.
5. Після народження щурів відбувається зміна форми тіла телоцитів від опуклої до суттєво сплющеної форми. Ймовірно, це відбувається в результаті рухливості телопод, які розтягують в різних напрямках тіло телоцитів.
6. Серцеві телоцити утворюють три види відростків. За допомогою тонких *коротких* відростків відбувається фіксація телоцитів до кардіоміоцитів, кровоносних капілярів та окремих фібрил. Фіксація серцевих телоцитів сприяє їх функціонально упорядкованому розміщенню в об'ємі міокарда щурів. *Подомери* мають короткі відростки, на кінці яких утворюються *ектосоми*, що містять різні БАР. *Подоми* містять мітохондрії та елементи гранулярної ендоплазматичної сітки. Це сприяє відбуватися далеко від ядра процесам синтезу білків необхідних для утворення нових та реконструкції існуючих телопод.
7. *Ущільнені* периферичні зони серцевих телоцитів та їх телоподи, мають вигляд платівок різної складності та розмірів. Вони утворюють в обсязі стромально-судинного компоненту міокарда *специфічні біологічні бар'єри*, які виконують захисну та регуляторну функції у процесі скорочувальної діяльності серця хребетних тварин та людини.

Список літератури

1. Cretoiu SM, Popescu LM. Telocytes revisited. Biomol. Concepts. 2014; Oct;5(5):353-69. DOI: 10.1515/bmc-2014-0029. PMID: 25367617.

2. Bruno DA Sanchez, Francisco BS Teofilo, Mathieu Y Brunet, et al. Telocytes: current research methods, problems and future perspectives. *Cells and Tissue Research*. 2024; 396; 2: 141-155.10.1007/s00441-024-03888-5.
3. Popescu LM, Fossone-Pellegrini MS. Telocytes - a case of serendipity: the tortuous path from interstitial cells of Cajal (ICC) through interstitial cells like Cajal (ICLC) to telocytes.*J. Cell. Mol. Med*. 2010;14: 729–40.
4. Fausone-Pellegrini MS, Bani D. Relationships between telocytes and cardiomyocytes during pre- and postnatal life. *J. Cell Mol. Med*. 2010;14(5):1061-3. DOI: 10.1111/j.1582-4934.2010.01074.x. Epub 2010 Apr 23. PMID: 20455994; PMCID: PMC3822741.
5. Bani D, Formigli L, Gherghiceanu M, et al. Telocytes as support cells for myocardial tissue organization in the developing and adult heart. *J. Cell. Mol. Med*. 2010;14:2531–8.
6. Kostin S. Myocardial telocytes: a specific new cellular entity.*J. Cell. Mol. Med*. 2010;14: 1917–21.
7. Gherghiceanu M, Popescu LM. Cardiac telocytes - their connections and functional consequences. *Cell. Tissue Res*. 2012;348:265–79.
8. Ge T, Ye Y, Zhang H. Ultrastructure of telocytes, a new type of interstitial cells in the myocardium of the Chinese giant salamander (*Andrias davidianus*). *Eur. J. Histochem*. 2019. May 23;63(2):3021. DOI: 10.4081/ejh.2019.3021. PMID: 31122004; PMCID: PMC6536913.
9. Luocheng Lv, Zhaofu Liao, Jiali Luo, Hongyi Chen, et al. Cardiac telocytes exist in the adult heart *Xenopus tropicalis*. *J. Cell. Mol. Med*. 2020;24(4):2531-254. 110.1111/jcmm.14947.
10. Fertig ET, Gherghiceanu M, Popescu LM. Extracellular vesicle release by cardiac telocytes: electron microscopy and electron tomography. *J. Cell. Mol Med* . 2014;18(10):1938–1943. doi:10.1111/jcmm.12436
11. Cantarero, Irene ; Jose Luesma, Maria ; Miguel Alvarez-Dotu, Jose ; et al. Transmission Electron Microscopy as a Key Method for Characterizing Telocytes. *Current Stem Cell Research & Therapy*. 2016; 11(5): 410-414.
12. Cretonu D, Hammel E, Zimmerman H, Gherghiceanu M, Popescu LM. Human cardiac telocytes: 3D imaging with tomography FIB-SEM. *J. Cell. Mol. Med*. 2014; 18;11; 2157–2164. DOI:10.1111/jcmm.12468.
13. Suci L, Nicolescu MI, Popescu LM. Cardiac telocytes: serial dynamic images in cell culture. *J. Cell. Mol. Med*. 2010;14(11):2687-92. DOI: 10.1111/j.1582-4934.2010.01185.x. PMID: 21114764; PMCID: PMC4373489.

14. Mihaela Gherghiceanu & Laurentiu M. Popescu. Cardiac telocytes — their junctions and functional implications. *Cell. Tissue. Res.* 2012;348:265–279. DOI: 10.1007/s00441-012-1333-8.
15. Soad KM Abdel Gawad, Fatma Al-Zahra N. Al-Shahed, Mariam H. Abd El-Zaher. Histological and immunohistochemical study of telocytes in the heart of male albino rats of different age groups. *Scientific Journal of Al-Azhar Faculty of Medicine for Women.* 2020 4(3):373-382 DOI: 10.4103/sjamf.sjamf_43_20
16. Marini M, Ibba-Manneschi L, Manetti M. Cardiac Telocyte-Derived Exosomes and Their Possible Implications in Cardiovascular Pathophysiology. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2017;998:237-254. DOI: 10.1007/978-981-10-4397-0_16. PMID: 28936744.
17. Cucu I, Nicolescu MI, Busnatu SS, Manole CG. Dynamic involvement of telocytes in the modulation of multiple signaling pathways in cardiac cytoarchitecture. *Int J. Mol. Sci.* 2022;23(10):10. DOI:10.3390/ijms23105769.
18. Kondo A, Kaestner KH. Emerging diverse roles of telocytes. *Development.* 2019 Jul 16;146(14):dev175018. DOI: 10.1242/dev.175018. PMID: 31311805; PMCID: PMC6679369.
19. Popescu LM, Curici A, Wang E, Zhang H, Hu S, Gherghiceanu M. Telocytes and putative stem cells in ageing human heart. *J. Cell. Mol. Med.* 2015;19(1):31-45. DOI: 10.1111/jcmm.12509. Epub 2014 Dec 25. PMID: 25545142; PMCID: PMC4288347.
20. Gherghiceanu M, Popescu LM. Cardiomyocyte precursors and telocytes in epicardial stem cell niche: electron microscope images. *J. Cell. Mol. Med.* 2010 Apr;14(4):871-7. DOI: 10.1111/j.1582-4934.2010.01060.x. Epub 2010 Mar 26. PMID: 20367663; PMCID: PMC3823118.
21. Zagoruyko GE, Zagoruyko YuV. Morfometricheskiy analiz prenatalnogo i postnatalnogo sozrevaniya kardiomiotsitov krysa. *Visnik Problemy biologii i meditsyny* 2017; 2(136); 290-294. [in Ukrainian].
22. Загоруйко ГЄ, Марциновський ВП, Філатова ВЛ Біоморфоз міокарда щурів Вістар. Частина 1. Кінетика розвитку паренхіми міокарда. (Ультраструктурний і морфометричний аспекти). Монографія. Рівне: О.Зень, 2024 – 196 с.
23. Боровик ВН, Яковець ВП. Курс вищої геометрії: Навчальний посібник Суми: ВТД «Університетська книга», 2004. – 464 с.
24. Афанасьєва ОМ, Бродский ЯС, Павлов ОЛ, Слипенко АК. Математика (учебник для студентов ВУЗов) – Київ: Вища школа, 2002 -340 с.
25. Геометрические тела и поверхности: методические указания для изучения дисциплины «Математика» для студентов всех специальностей. Составитель: Хименко Л.А. – Полтава: ВСП ПФК НУХТ, 2020 – 58 с.

26. Ivanov, A.I. Welcome to Tissue Barriers. Tissue Barriers 2013 , 1 , e24240. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed] [Green Version]
27. Hira Choudhury, Bapi Gorain, Prashant Kesharwani. Chapter 4 - Physiology of the biological barriers, Editor(s): Prashant Kesharwani, Sebastien Taurin, Khaled Greish. Theory and Applications of Nonparenteral Nanomedicines, Acad. Press, 2021, P. 79-95.
28. István A. K, Csilla Fazakas, János Haskó, Judit Molnár, Ádám Nyúl-Tóth, Attila E. Farkas, Imola Wilhelm. Molecular structure and function of biological barriers. Acta Biol Szeged. 2015; 59(Suppl.1):39-50.
29. Kudrin, A. n. Farmakolohiya Pidruchnyk-Moskva. : Medytsyna, 1991. - 496 s

РОЗДІЛ 5

УЧАСТЬ СЕРЦЕВИХ ТЕЛОЦИТІВ В УТВОРЕНІ КРОВОНОСНИХ КАПІЛЯРІВ МІОКАРДА В ПРОЦЕСІ РАНЬОГО ПОСТНАТАЛЬНОГО РОЗВИТКУ ШУРІВ ВІСТАР

Вступ. Останніми роками спостерігаються активні дослідження участі *телоцитів* і *перицитів* у пренатальному та постнатальному *ангіогенезі* тварин [1 - 4]. Відомо, що *ангіогенез* – це фізіологічний процес росту кровоносні судини. Встановлено, що під час ембріогенезу визначаються два механізми ангіогенезу: проростаючий та інвагінальний ангіогенез. Останній відбувається під час розщеплення кровоносних судин у поточній судинній тканині. У роботах, що досліджують механізми утворення кровоносних мікросудин, використовується таке поняття як *ангіогенний апарат* [7], до складу якого входять телоцити, перицити, ендотеліоцити та макрофаги. Встановлено, що в процесі онтогенезу телоподії телоцитів утворюють просторову (тривимірну) мережу та встановлюють прямий гетероклітинний контакт із кровоносними судинами через ендотеліальні клітини. Описано тісний зв'язок телоцитів з процесами ангіогенезу у багатьох тканинах та органах під час онтогенезу тварин та відновлення тканин після їх ушкодження [5, 6]. За допомогою електронної мікроскопії було переконливо показано, що *відростки* серцевих телоцитів, які локалізуються навколо кровоносних капілярів, дрібних інтрамуральних артерій та вен, утворюють гетероклітинні контакти з ендотеліоцитами, гладком'язовими клітинами дрібних судин та перицитами [8]. Перицити також відіграють важливу роль в ангіогенезі. Перицити є ініціативним типом клітин, які проникають в судинну тканину, що

зароджується, і розподіляються на кінчику зростаючих ендотеліальних розростань [9]. Перицити та відростки телоцитів безпосередньо беруть участь у підтримці *цільності* капілярів, артеріол та венул у стромально-судинному компоненті міокарда ссавців і людини. В останні роки було встановлено, що в процесі ембріогенезу ссавців, телоцити стимулюють міграцію ендотеліальних клітин та утворення нових гемокапілярів, стимулюють диференціювання гладком'язових клітин інтрамуральних судин [12]. Ультраструктурний аналіз переконливо показав, що міокардіальні телоцити за допомогою відростків утворюють прямі міжклітинні контакти із Шванівськими клітинами, ендотеліоцитами, кардіоміоцитами, клітинами імунної системи. Висунуто концепцію «серцево-судинних одиниць» як «будівельних» блоків серця ссавців [13]. Незважаючи на певні успіхи у вивченні ультраструктури та функції серцевих телоцитів, залишаються мало дослідженими взаємодії «телоцит ↔ ендотеліоцит» та їх роль у морфо-функціональній організації капілярів міокарда у процесі раннього постнатального розвитку щурів Вістар.

У (Гл. 1, розділ 4) нами були представлені результати електронно-мікроскопічних досліджень ранніх вікових змін серцевих телоцитів в процесі постнатального розвитку щурів. Після додаткового ретельного аналізу серій електроннограм кровеносних капілярів міокарда, нами виявлені окремі зрізи капілярів, що мають особливості ультраструктури ендотеліоцитів та телоподій, які не описані у фаховій літературі. Привертає увагу розташування тіла телоцита та його телоподій у безпосередній близькості від капіляра. Окремі телоподії оточують кровеносний капіляр, інші телоподії розташовані вздовж бічної поверхні кардіоміоцитів. Ці морфологічні особливості ультраструктури ендотеліоцитів та розташування телоподій найбільш виражені у окремих капілярах мікросудинної мережі міокарда щурів на 10-ту та 15-ту добу після народження тварин.

На **рис. 26** представлена електроннограма міокарда **10 – ти** добового щура. На електроннограмі поперечного перерізу кровеносного капіляра, телоцит з відростками (подоми та подомери) розташований в безпосередній близькості від аблюменальної поверхні ендотеліоцита капіляра.

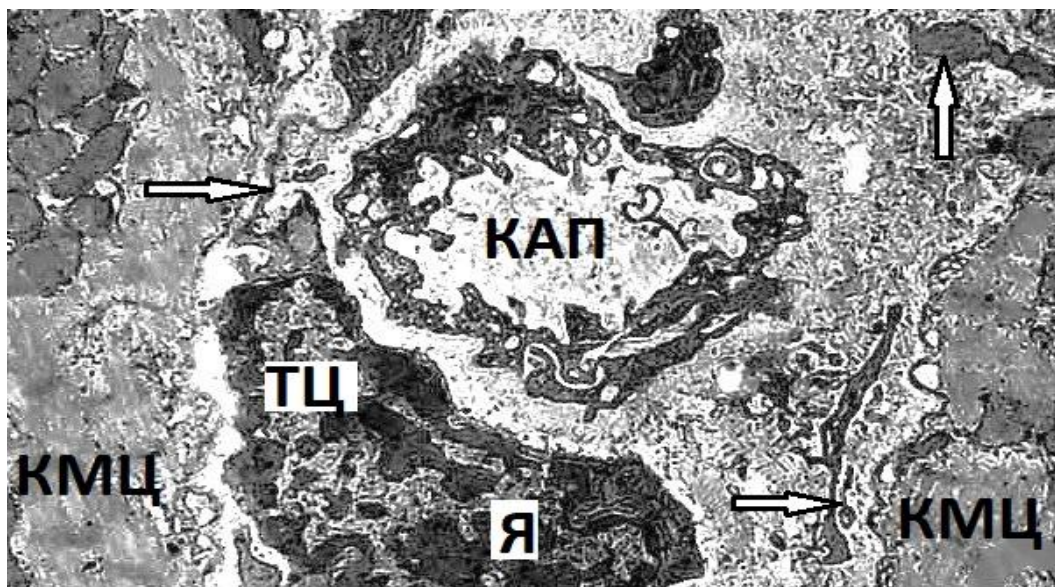


Рисунок 26. Ультраструктура міокарда 10 –ти добового щура. Позначення: КАП – капіляр; КМЦ – кардіоміоцит; ТЦ – телоцит; (⇐⇒) – відростки телоцита; Я – ядро телоцита. Зб. 8000^x.

У верхній частині електронограми, поблизу аблюменальної поверхні ендотеліоциту виявляються дві подоби великих розмірів, які викликають локальну деформацію бічної поверхні капіляра. Тіло телоцита (ядро та тонкий шар цитоплазми) також розташовано поблизу капіляру. Контури бічної поверхні телоцита повторюють згин стінки капіляра. Перерізи телоподій, що оточуючих капіляр, мають різну площу та звивисту форму. Це свідчить про складну просторову цитоархітектоніку цитоплазми телоподій. *Рельєф люменальної поверхні* ендотеліоцита дуже різноманітний. У просвіті капіляра *неправильної* форми, на відміну від округлої форми більшості відкритих кровоносних капілярів, визначаються численні зрізи випинань цитоплазми ендотелія різної форми та площі, окремі звивисті мікроворсинки, кільцеподібні утворення тощо. В цитоплазмі *лівої* частини випинань ендотелія у просвіт капіляра зосереджена велика кількість світлих мікровезикул, за допомогою яких ймовірно, відбувається активне перенесення різних речовин з плазми крові у міжклітинний простір у бік телоцита та його відростків. Багато мікровезикул накопичується в локальних випинаннях цитоплазми ендотелія. Ці мікровезикули є своєрідними носіями структурно-функціональних одиниць плазмолемі ендотеліальних клітин. *Ліворуч*, між капіляром та телоцитом з відростками, визначається *просвітлий* шар міжклітинної речовини, в якому подекуди розташовані дрібнодисперсні

ультраструктури. Локальне просвітлення міжклітинної речовини свідчить про дифузію рідини та розчиненого кисню з просвіту капіляра через *ліву* частину цитоплазми ендотеліюцита у міжклітинний простір, що оточує тіло телоцита. Уздовж бічної поверхні *аблюменальної* плазмалеми ендотелію визначаються ділянки відсутності базальної мембрани, або базальна мембрана переривчаста. Площа *люменальної* поверхні ендотеліюцита капіляра суттєво перевищує площу аблюменальної поверхні клітини. У *центральної* частині електронограми визначається протяжна ділянка відростка телоцита, що безпосередньо примикає до ендотелію. Ця ділянка телоподи утворює декілька фізичних контактів з аблюменальною поверхнею ендотелію. У нижній частині капіляра виявляється локальне випинання ендотелію у міжклітинний простір. Це сприяє утворенню локальної інвагінації поряд розташованої телоподи. *Праворуч* від капіляра міжклітинний простір насичений дрібнодисперсними ультраструктурами, виявляються зрізи телоподій, скупчення мікровезикул, тонкі зрізи подомерів.

Отримані дані свідчать що однією з особливостей ультраструктури окремих кровоносних капілярів, є значне *випереджальне* зростання площі люменальної поверхні над площею аблюменальної поверхні ендотеліальних клітин.

На **рис. 27** представлена електронограма міокарда **15 – ти** добового щура.

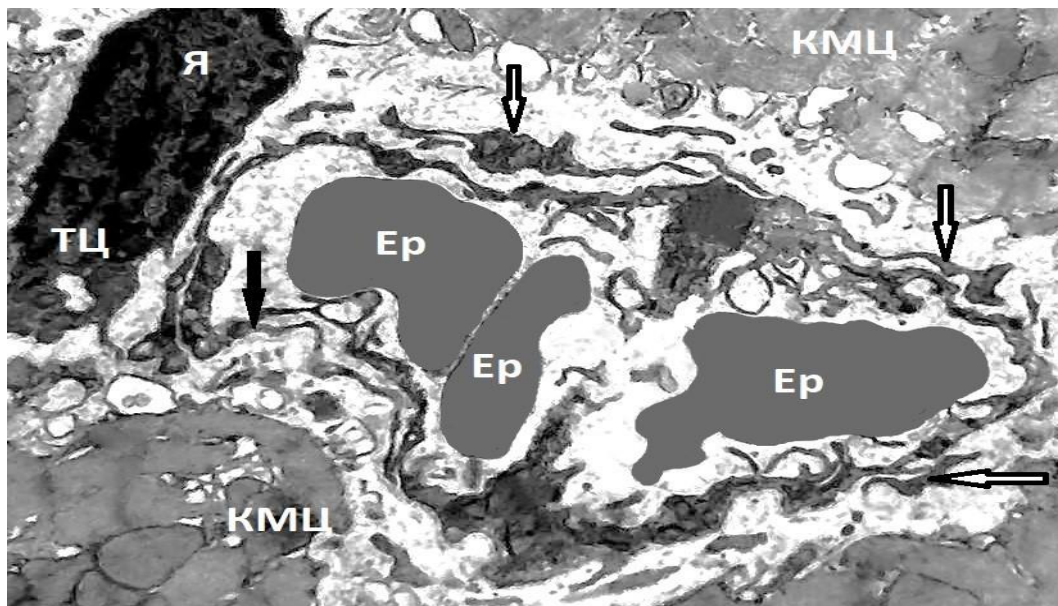


Рисунок 27. Ультраструктура кровоносного капіляра міокарда **15 – ти** добового щура. Позначення: Ер -еритроцит; КМЦ – кардіоміоцит; ТЦ – телоцит; (↑⇒) – відростки телоцита; Я – ядро телоцита. Зб. 8000^x.

Подана електроннограма свідчить про те, що конкретний кровоносний капіляр неправильної форми, з усіх боків оточений відростками телоцита та поруч розташованими кардіоміоцитами. Ендотеліальна оболонка кровоносного капіляра суттєво витончена. У просвіті капіляра виявляються еритроцити. Бічна поверхня деформованих еритроцитів контактує з численними звивистими люменальними мікроворсинками ендотеліоцита. Телоцит та його численні тонкі звивисті відростки оточують капіляр і утворюють навколо нього *зовнішню переривчасту оболонку*. У *центральної* частині перерізу капіляра виявляються протилежно розташовані широкі протяжні випинання ендотелія, що разом з мікроворсинками утворюють явно виражену *переривчасту перетинку*, яка ділить просвіт мікросудини на два не рівні відсіки. У *лівому* більшому за розміром відсіку просвіту капіляра виявляються два деформовані еритроцити, у *правому* меншому відсіку - один еритроцит. Зверху зрізу капіляра розташований відросток телоцита, який містить велику подому. Від цієї подоми в протилежні сторони відходять тонкі подомери. Звивисті подомери телоцита оточуючи кровоносний капіляр, утворюють численні фізичні контакти з аблюменальною поверхнею ендотеліоцита.

Ми припускаємо, що зовнішня переривчаста оболонка даного капіляра, яка утворена численними відростками телоцита, бере безпосередню участь у підтримці *цілісності* даної мікросудини. Фізичні контакти подомерів з аблюменальною поверхнею ендотелія, це місця *кріплення* відростків телоцита до капіляра. Численні звивисті форми довгі мікроворсинки та різні випинання цитоплазми ендотеліоцитів у просвіті капілярів - це потенційний резерв площі плазмолем ендотеліоцитів.

На **рис. 28** представлена електроннограма **45-ти** добового щура. Проведені нами електронно-мікроскопічні дослідження свідчать про те, що після 15 діб постнатального ангіогенезу, відбувається поступове зменшення площі випинань люменальної поверхні плазмолем ендотелія та кількості звивистих мікроворсинок (**рис. 28**). В інтерстиції міокарда зменшується кількість екстракапілярно розташованих телоцитів та їх відростків. Можливо вони піддаються апоптозу. Поступово збільшуються розміри кровоносних капілярів у поперечному і поздовжньому напрямку. Суттєво зменшується відстань між ендотеліоцитами капілярів та боковою поверхнею кардіоміоцитів. Збільшується площа *аблюменальної* поверхні плазмолем ендотеліоцитів. Цей процес відбувається за рахунок численних мікровезикул, що утворюються в процесі *дроблення* випинань люменальної поверхні плазмолем ендотеліоцитів. В

результаті злиття численних мікровезикул з аблюменальною плазмалею ендотеліоцитів відбувається збільшення розміру кровоносних капілярів.

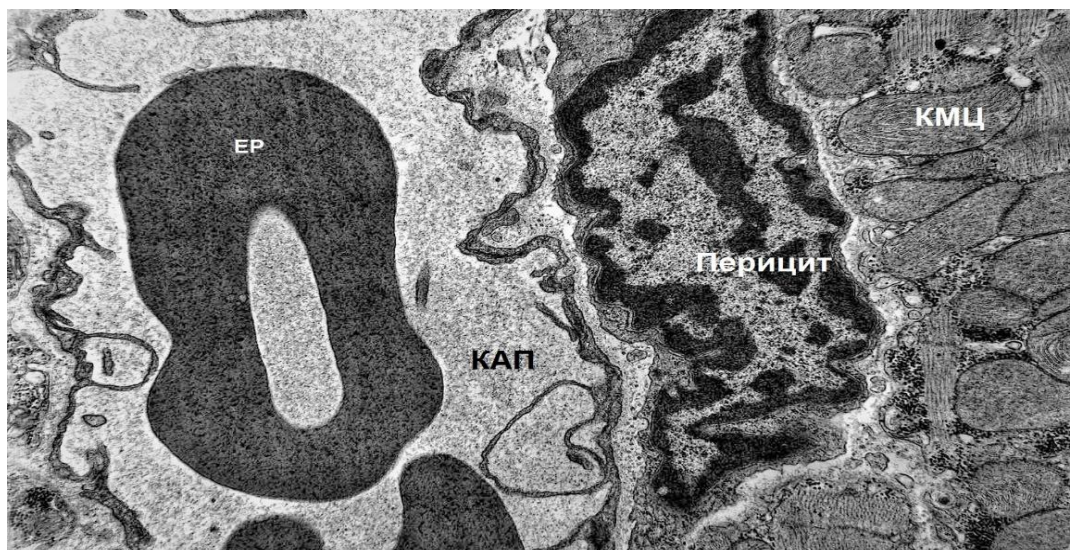


Рисунок 28. Ультраструктура кровоносного капіляра міокарда 45 –ти добового щура. Позначення: ЕР –еритроцит; КАП – капіляр; КМЦ – кардіоміоцит; ТЦ – телоцит; (↑⇔) – відростки телоцита; Я – ядро телоцита. 36. 10000^x.

Схематично, збільшення площі аблюменальної поверхні плазмалеми ендотелію відбувається таким чином:

дроблення площі протяжних випинань люменальної поверхні ендотелія → *утворення* численних мікровезикул → *міграція* мікровезикул → *злиття* мікровезикул з аблюменальною поверхнею плазмалеми ендотелія капілярів.

Отже, протягом постнатального розвитку кровоносних капілярів, відбуваються зміни площі люменальної та аблюменальної поверхні ендотелія. Цей процес здійснюється шляхом реалізації біологічного закону «дроблення ↔ злиття» [14].

Результати проведених досліджень дозволяють стверджувати, що в процесі постнатального онтогенезу та ймовірно, в умовах фізичного навантаження на функції серцево-судинної системи організму, відбувається реалізація потенційного резерву площі люменальної поверхні плазмалеми ендотеліоцитів, що призводить до суттєвого збільшення розміру капілярів та їх просвіту.

Висновки

1. В інтервалі часу (н/р – 15 діб) в стромальному компоненті міокарда щурів виявляються дві групи екстравазально розташованих телоцитів.
2. *Перша група* телоцитів оточує кровоносні *капіляри*. Телоцити утворюють навколо капілярів захисну оболонку з *одного шару коротких* відносно *тонких* телоподій. Оболонка з телопод бере участь у підтримці *цілісності* капілярів, захищає від пошкодження та перешкоджає збільшенню їх діаметра.
3. *Друга група* телоцитів оточує *артеріоли* та *венули*. Телоцити утворюють навколо *артеріол* та *венул* захисну оболонку з *численних шарів довгих* відносно *товстих* телопод. Оболонка з телопод бере участь у підтримці *цілісності* *артеріол* та *вену*. Вона захищає інтрамуральні кровоносні судини від пошкодження та перешкоджає збільшенню їх діаметра.
4. Після 15-ти діб постнатального розвитку щурів, кількість телоцитів та їх відростків, що оточують інтрамуральні кровоносні мікросудини міокарда, суттєво *зменшується*, що сприяє зниженню жорсткості телоцитарної оболонки. Під дією тиску перфузії крові у мікроциркуляторному руслі міокарда, відбувається поступове *збільшення* діаметра кровоносних судин.
5. Протягом *першої* декади після народження щурів, в кровоносних *капілярах* суттєво *збільшується* площа *люменальної* поверхні ендотеліоцитів. У просвіті капілярів виявляються численні звивистої форми довгі мікроворсинки та випинання цитоплазми ендотелія.
6. Після 15-ти діб постнатального розвитку щурів, в кровоносних *капілярах* зменшується площа *люменальної* поверхні ендотеліоцитів, одночасно збільшується площа аблюменальної поверхні. Процес «зменшення ↔ збільшення» площі плазмолемі ендотеліоцитів капілярів здійснюється шляхом реалізації біологічного закону «дроблення ↔ злиття».
7. Численні мікроворсинки та випинання цитоплазми ендотелія кровоносних капілярів виконують функцію своєрідного депо – накопичення потенційного резерву площі плазмолемі, яка використовується в процесах «зменшення ↔ збільшення» об'єму кровоносного мікроциркуляторного русла міокарда тварин в умовах вікового коливання фізичного навантаження на серцево-судинну систему організму.

Список літератури

1. Ozerdem, W. and Stallcup, W. B. Early contribution of pericytes to angiogenic sprouting and tube formation. *Angiogenesis*, 2003;**6** :241-249. <https://doi.org/10.1023/B:AGEN.0000021401.58039.a9>.

2. Bergers, G. and Song, S. The role of pericytes in the formation and maintenance of blood vessels. *Neuro Oncol.* 2005;7;452–464. <https://doi.org/10.1215/s1152851705000232>.
3. Virgintino, D. *et al.* Close interactions between early, migrating pericytes and endothelial cells drive angiogenesis in the human fetal brain. *Angiogenesis*, 2007; 10: 35–45.
4. Manole K., Cimashiu V., Gherghiceanu M. and Popescu L. Experimental acute myocardial infarction: involvement of telocytes in neoangiogenesis. *J. Cell Mol. Med.* 2011;15; 2284–2296.
5. Kucibala, I. *et al.* The Complete Guide to Telocytes and Their Enormous Potential in the Cardiovascular System. *Bratisl. Lek. Listy.* 2017; 118 ; 302–309. <https://doi.org/10.4149/bll-2017-059>
6. Zheng, Y. *et al.* Human pulmonary telocytes can promote proliferation and angiogenesis of human pulmonary microvascular endothelial cells in vitro. *Mol. Cell. Therap.* 2014; 2 , 3. <https://doi.org/10.1186/2052-8426-2-3>.
7. Soliman, S.A. Telocytes are the main components of the angiogenic apparatus. *Sci Rep* 11, 5775 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-85166-w>
8. Odintsova I.A., Slutskaya D.R., Berezovskaya T.I. Telocytes: localization, structure, functions and significance in pathology. *Genes & Cells*, Vol.XVII, № 1, 2022;6 –12. Doi: 10.23868/202205001.
9. Nels, V., Denzer, K., and Drenkhahn, D. Involvement of pericytes in capillary sprouting during in situ angiogenesis. *Cell Tissue Res.* 270, 469–474. <https://doi.org/10.1007/bf00645048> (1992).
10. Zheng Y, Wang H. The role of telocytes in the development of angiogenesis. *Adv Exp Med Biol.* 2016;913:253–261.
11. Liao Z, Chen Y, Duan C, Zhu K, Huang R, Zhao H, Hintze M, Pu Q, Yuan Z, Lv L. Cardiac telocytes inhibit cardiac microvascular endothelial cell apoptosis via cdip1 suppression targeting exosomal miRNA-21-5p to improve angiogenesis after myocardial infarction. *Theranostics.* 2021;11(1):268–291. doi:10.7150/thno.47021
12. Bruno DA Sanchez, Francisco BS Teofilo, Mathieu Y Brunet, *et al.* Telocytes: current research methods, problems and future perspectives. *Cells and Tissue Research.* 2024; 396; 2: 141-155.10.1007/s00441-024-03888-5.
13. Ausoni S., Sartore S. The cardiovascular unit as a dynamic player in disease and regeneration// *Trends Mol Med.* - 2009. - Vol.15. - P. 543-552.
14. Загоруйко ГЄ, Марциновський ВП. Універсальність прояву законів «поділ ↔ злиття» та «поділ ↔ з'єднання» матерії у процесах постнатального розвитку

РОЗДІЛ 6

КІНЕТИКА ПОСТНАТАЛЬНИХ ЗМІН ВІДНОСНИХ ОБ'ЄМІВ ЕЛЕМЕНТІВ СТРОМАЛЬНОГО КОМПОНЕНТА МІОКАРДА ЩУРІВ ВІСТАР

Вступ. Сучасні методи морфометрії та стереології дозволяють на основі результатів первинних вимірювань проведених на 2-D гістологічних та ультратонких препаратах (зрізах) отримувати широкий спектр інформації про 3-D кількісні характеристики досліджуваних біологічних об'єктів [1, 2]. Тому в умовах експериментів, що проводяться для визначення динаміки структурних змін стромально-судинного компонента міокарда ссавців, широко застосовують сучасні методи морфо- та стереометрії [3 - 5]. Досить часто у проведених експериментах групи тварин формують за принципом: молоді, зрілі, старі, або статевозрілі, не статевозрілі, юні або групи тварин: інтактна, контрольна, експериментальні [6 - 9]. Інколи групи тварин формують в залежності від фази їх роста: прогресивного, стабільного, регресивного. Тому опубліковані дані вікових змін морфометричних показників стромального компонента міокарда ссавців іноді суперечливі або непорівнянні, внаслідок використання тварин без вказівки їх справжнього хронологічного віку. Дані фахової літератури, що стосуються дослідженню *динаміки* постнатального розвитку строми і паренхіми міокарда ссавців, обмежені і представлені переважно у формі таблиць або стовпчикових гістограм різних морфометричних показників елементів строми, мікроциркуляторного русла, кардіоміоцитів, паренхіми міокарда тварин різного віку.

В доступній науковій літературі практично *відсутні* дані про вікову *кінетику* постнатальних змін елементів стромального компоненту міокарда щурів Вістар в нормі. Відомо, що морфофункціональні та механічні властивості серця тварин і людини значною мірою визначаються станом стромального компонента міокарда [3]. Домінуючий елемент строми - позаклітинний матрикс, просочує паренхіму серцевого м'яза і забезпечує доставку до кардіоміоцитів, фіброblastів та інших стромальних клітин поживних речовин і кисню, які надходять із кровоносних капілярів мікроциркуляторного русла міокарда. Отже, динамічний стан строми

міокарда тварин визначається гармонічною взаємодією функціональних властивостей стромальних клітин та міжклітинної речовини.

Мета роботи. Методами електронної мікроскопії і морфометрії дослідити закономірності *кінетики* вікових змін строми міокарда щурів Вістар в інтервалі часу від новонародження до 45 діб.

Методи дослідження. За допомогою методів морфометрії [3 - 5], в серії зображень ультратонких зрізів міокарда визначали такі стереологічні показники:

- відносний об'єм стромально-судинного компонента - $V_{vск}$ (%);
- відносний об'єм паренхіматозного компонента - $V_{vпар}$ (%);
- співвідношення $V_{vпар} / V_{vск}$;
- відносний об'єм стромального компонента - $V_{vст}$ (%);
- відносний об'єм стромальних фібробластів - $V_{vфб}$ (%);
- відносний об'єм міжклітинної речовини - $V_{vмр}$ (%).

За 100 % прийнятий об'єм міокарда тварин.

Результати. На **рис. 29** наведено графік *кінетики* зміни відносних об'ємів стромально-судинного ($V_{vск}$, %) та паренхіматозного ($V_{vпар}$, %) компонентів міокарда у процесі раннього постнатального розвитку щурів Вістар.

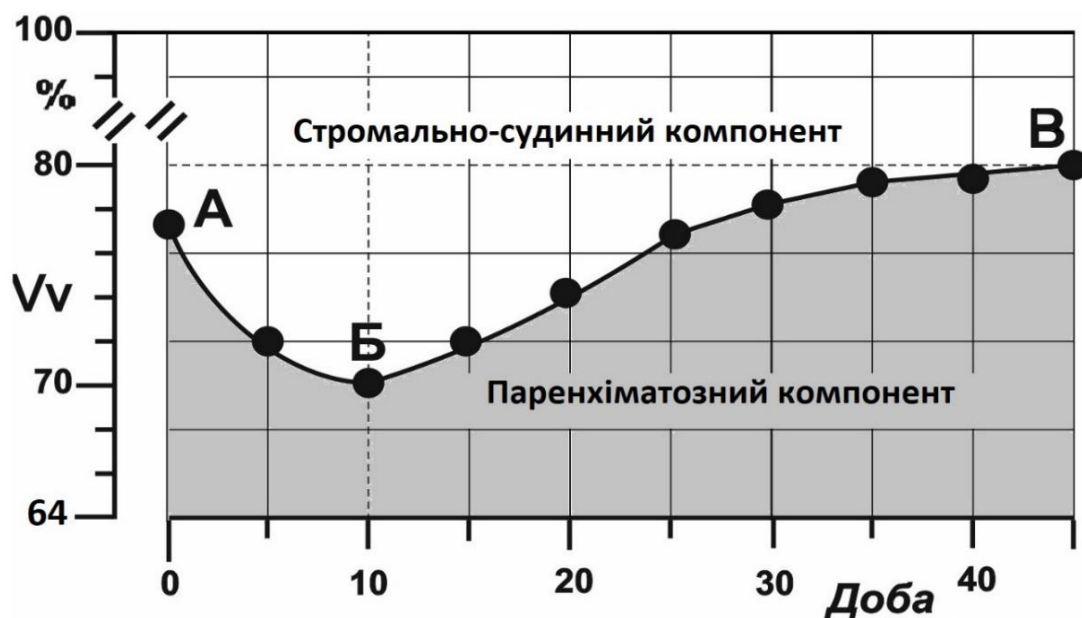


Рисунок 29. Зміни відносних об'ємів стромально-судинного компоненту (%) та паренхіматозного компоненту (%) міокарда у процесі раннього постнатального розвитку (н/р - 45 діб) щурів.

Графік $V_{vск}$ (АБВ) увігнутий вниз і розташований *асиметрично* відносно вертикальної штрихової лінії (10 діб). Цей Графік утворений двома гілками:

низхідною **АБ** і висхідною **БВ**. Форма графіка (**АБВ**) свідчить про те, що на протязі першої декади (10 діб) після народження щурів, у міокарді відбувається переважно розвиток стромально-судинного компоненту. Швидкість збільшення цифрових значень показника $V_{vсск}$ перевищує швидкість об'ємного росту м'язового компоненту - паренхіми міокарда. *Ордината* точки **Б** визначає *максимальне* значення показника $V_{vсск} = 29,80\%$ ($\approx 30\%$) та одночасно *мінімальне* значення для показника $V_{vпар} = 70,20\%$ ($\approx 70\%$) на 10 добу після народження щурів.

Отже, протягом перших **10 діб** постнатального розвитку щурів, цифрові значення показника $V_{vсск}$ збільшуються від **23%** у н/р тварин до максимуму $\approx 30\%$. Одночасно цифрові значення показника $V_{vпар}$ зменшуються від **77,0%** (н/р) до *мінімуму*, що дорівнює $\approx 70,0\%$. Після 10 діб швидкість збільшення відносного об'єму паренхіми міокарда перевищує аналогічний показник для стромально-судинного компонента. При $t \geq 10$ діб, *права* висхідна гілка (**БВ**) графіка піднімається вгору і поступово наближається до горизонтальної штрихової лінії-асимптоти, ордината якої дорівнює на **45 добу** для $V_{vсск} = 20\%$, а для $V_{vпар} = 80\%$. В деяких наукових дослідженнях [3, 4] розраховують значення безрозмірного показника **К** (у.о.) - паренхіматозне / стромально-судинне співвідношення за формулою: $K = V_{vпар} / V_{vсск}$, де $V_{vпар}$ – відносний об'єм паренхіми міокарда; $V_{vсск}$ – сумарний відносний об'єм строми та мікроциркуляторного русла міокарда ($V_{vстр} + V_{vмцр}$). Показник **К** дозволяє дослідити:

1. Вікові особливості співвідношення паренхіми та стромально-судинного компоненту міокарда ссавців і людини *в нормі*.
2. Динаміку та спрямованість змін цифрових значень показника **К** в умовах проведених медико-біологічних експериментів.

Зокрема, у процесі розвитку експериментального або набутого інфаркту міокарда, відбувається розростання (збільшення об'єму) стромального компонента і зменшення цифрових значень показника **К**.

Нами проведено морфометричне дослідження вікових змін цифрових значень показника **К** у комплексі (ЛШ + МЦП) міокарда щурів Вістар на протязі 45–ти діб після народження тварин. Результати представлені на графіку **АВС** (рис. 30). Графік **АВС** увігнутий вниз і розташований *асиметрично* відносно вертикальної штрихової лінії (10 діб). Графік утворений двома гілками: *низхідною* **АВ** і *висхідною* **ВС**. Форма графіка **АВС** свідчить про те, що на протязі першої декади (10 діб) після народження щурів, у міокарді відбувається переважний розвиток

стромально-судинного компоненту. В інтервалі часу (н/р – 10 діб) цифрові значення показника **К** зменшуються від **3,35** у.о. (н/р) до *мінімального* **2,33** у.о. Це свідчить, що на початку постнатального онтогенезу щурів швидкість об'ємного росту стромально-судинного компоненту у міокарді перевищує збільшення відносного об'єму м'язового компоненту - паренхіми міокарда. Після 10 діб відбувається поступове збільшення цифрових значень показника **К**.

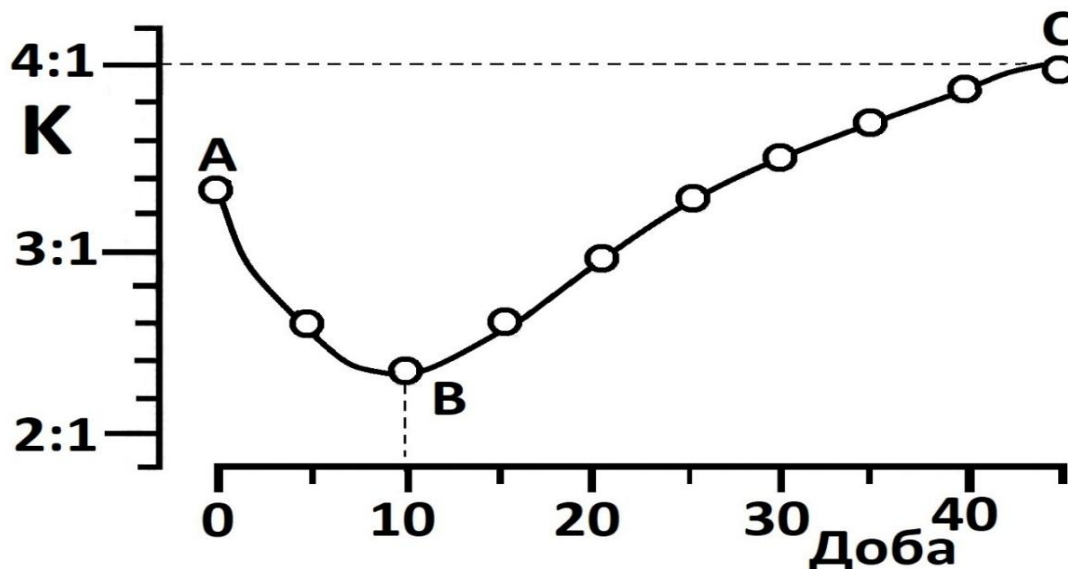


Рисунок 30. Кінетика вікових змін цифрових значень показника ($K = V_{\text{пар}} / V_{\text{ссск}}$) в залежності від постнатального віку щурів.

За нашими даними, це обумовлено переважним розвитком у міокарді паренхіматозного (м'язового) компонента внаслідок фізіологічної гіпертрофії двоядерних кардіоміоцитів. В інтервалі часу (10 – 45) діб цифрові значення показника **К** поступово збільшуються у **1,72** раза від *мінімального* **2,33** у.о. до **4,0** у.о. В кінці фази постнатального дозрівання кардіоміоцитів щурів Вістар (45 діб), співвідношення відносних об'ємів стромально-судинного і паренхіматозного компонентів наближаються до **1 : 4**.

Отже, в процесі раннього постнатального розвитку щурів Вістар, в інтервалі часу (н/р – 45 діб), цифрові значення показника **К** змінюються в обмеженому інтервалі від **2,33** у.о. до **4,0** у.о. До складу стромально-судинного комплексу міокарда ссавців входить два компонента: стромальний і судинний. Останній утворений мережею мікросудин гемомікроциркуляторного русла (ГМЦР). Актуальним для морфологів залишається питання, який вклад окремо вносять стромальний компонент та ГМЦР у кінетику постнатального розвитку стромально-судинного комплексу міокарда.

Нами проведено морфометричне дослідження зміни відносного об'єму *стромального* компонента міокарда щурів на протязі 45-ти діб після народження тварин. На основі результатів проведених первинних морфометричних вимірювань на 2-D ультратонких препаратах міокарда щурів різного хронологічного віку, нами було отримано дані вікової кінетики відносного обсягу стромального компоненту.

На **рис. 31** наведено графік **ABC** кінетики зміни відносного об'єму *стромального* компоненту (V_{vst} , %) міокарда у процесі раннього постнатального онтогенезу (н/р - 45 діб) щурів Вістар.

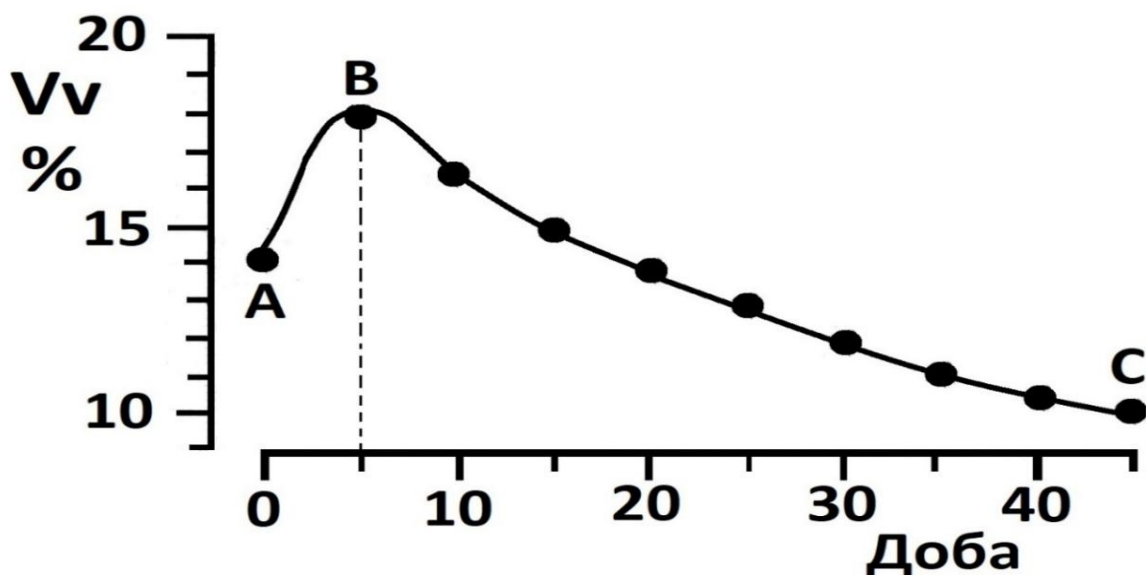


Рисунок 31. Зміни відносного об'єму стромального компоненту (%) міокарда у процесі раннього постнатального розвитку щурів Вістар.

У розрахунках, що проводили, за 100% прийнятий обсяг міокарда щурів різного хронологічного віку. Графік V_{vst} вигнутий вгору і розташований *асиметрично* відносно вертикальної штрихової лінії (5 діб). Графік **ABC** утворений двома гілками: висхідною **AB** (н/р – 5 діб) і низхідною **BC** (5 – 45) діб. Форма графіка **ABC** свідчить про те, що на протязі перших 5 діб після народження щурів, у міокарді відбувається суттєве збільшення відносного об'єму стромального компонента міокарда від **14%** (н/р) до *максимального* значення рівного **18% ($\pm 0,30\%$)**. Після 5 діб відбувається поступове зменшення відносного об'єму стромального компонента міокарда від **18%** до **10%** на 45-у добу після народження щурів. Подані дані свідчать про те, що в інтервалі часу (2 – 10) діб після народження щурів, у комплексі (ЛШ+МШП) міокарда відбуваються активні процеси утворення і збільшення кількості різних

структурно-функціональних елементів, які входять до складу стромального компоненту міокарда.

Зростання відносного об'єму стромального компоненту міокарда після народження щурів, описано також в роботах [3 - 5].

До складу строми міокарда ссавців входить два компонента.

1. *Клітинний*, який представлений на 95% *фібробластами* [11, 12], що знаходяться у різному морфофункціональному стані.

2. *Міжклітинна речовина*, яка утворена позаклітинним матриксом та безліччю колагенових і еластичних фібрил. Колагенові волокна є домінуючою фібрилярною структурою міжклітинної речовини міокарда ссавців. Позаклітинний матрикс утворюють фібробласти, які синтезують і секретують у інтерстицій білки колаген, еластин та глікопротеїни [10, 12]. Отже, вікові особливості *кінетики* відносного обсягу стромального комплексу міокарда залежать від кількості і властивостей двох змінних структурно-функціональних величин: клітинного компоненту і міжклітинної речовини.

Нами проведено морфометричне дослідження вікових змін відносних об'ємів окремо стромальних фібробластів і міжклітинної речовини.

На **рис. 32** представлені графіки кінетики відносних об'ємів стромальних фібробластів V_{vfb} (1) і міжклітинної речовини V_{vmp} (2).

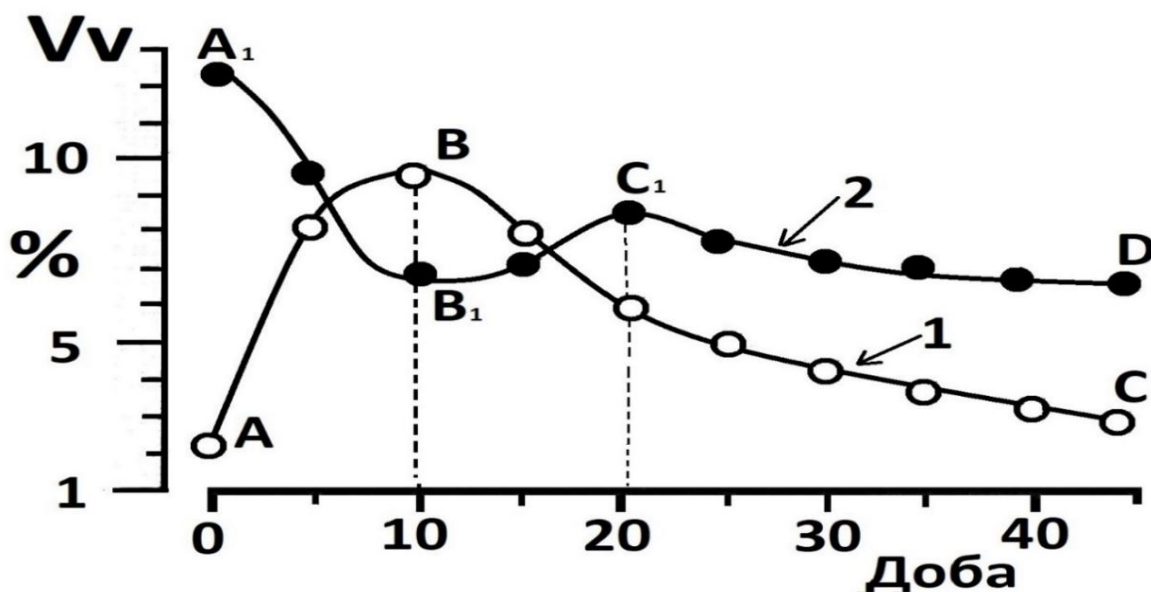


Рисунок 32. Зміни відносних об'ємів фібробластів (графік 1) і міжклітинної речовини (графік 2) у стромі міокарда щурів Вістар.

Графік 1 (ABC) вигнутий вгору і розташований *асиметрично* відносно вертикальної штрихової лінії (10 діб). Графік ABC утворений двома гілками:

висхідною **AB** в інтервалі часу (н/р – 10 діб) і низхідною **BC** (10 – 45) діб. Форма графіка **ABC** свідчить про те, що на протязі перших 10 діб після народження щурів, у міокарді відбувається суттєве збільшення відносного об'єму стромальних фіброblastів у **5 разів**, від **2,0%** (н/р) до *максимального* значення **10% ($\pm 0,30\%$)**. Після 10 діб відбувається поступове зменшення відносного об'єму стромальних фіброblastів від **10%** до **3,0%** на 45-у добу після народження щурів. Ще раз пояснюємо, що у наших розрахунках *за 100% прийнятий обсяг міокарда* щурів різного хронологічного віку.

Подані дані свідчать про те, що в інтервалі часу (5 – 15) діб після народження щурів, у стромальному компоненті міокарда відбуваються активні процеси проліферації і фізіологічної гіпертрофії інтерстиціальних і периваскулярних фіброblastів. Після 15 діб відбувається прискорене зменшення відносного об'єму фіброblastів в стромі міокарда тварин.

На **рис. 32** представлений графік **2 (A₁B₁C₁)** кінетики вікового коливання відносного об'єму міжклітинної речовини в стромальному компоненті міокарда щурів. Графік **2** має складну форму і практично *симетрично* розташований відносно вертикальної штрихової лінії, яка має вікову координату **20 діб**. Графік **2** утворений *трьома* гілками: низхідною **A₁B₁** в інтервалі часу (н/р – 10 діб), висхідною **B₁C₁** в інтервалі часу (10 – 20 діб) і низхідною **C₁D₁** в інтервалі часу (20 – 45) діб. Форма графіка **2** свідчить про те, що на протязі перших 10 діб після народження щурів, у стромі міокарда відбувається суттєве *зменшення* відносного об'єму міжклітинної речовини від **12,5%** (н/р) до **7,0%**. За нашими даними, це відбувається переважно в результаті зменшення в стромі міокарда вмісту *кардіогелю* [13]. Висхідна гілка **B₁C₁** графіка **2** свідчить про те, що в інтервалі часу (10 – 20 діб) відбувається зростання відносного об'єму міжклітинної речовини від **7,0%** до **9,0%**. За нашими даними, це відбувається переважно в результаті збільшення вмісту міжклітинного матриксу та кількості колагенових і еластичних фібрил. Збільшення вмісту фібрилярного компоненту в стромі міокарда свідчить про *зростання* процесів біосинтезу фібрилярних білків в цитоплазмі *активно* функціонуючих фіброblastів. Низхідна гілка **C₁D₁** графіка **2** свідчить про те, що в інтервалі часу (20 – 45 діб) відбувається поступове зменшення відносного об'єму міжклітинної речовини від **9,0%** до **7,0%**. За нашими даними, це відбувається переважно в результаті зменшення функціональної активності фіброblastів, в цитоплазмі яких знижуються процеси синтезу і екскреції у міжклітинний простір фібрилярних білків і хімічних компонентів позаклітинного матриксу.

Проведене морфометричне дослідження дозволило визначити *окремо* вклад міжклітинної речовини та фібробластів у *кінетику* вікових змін відносного об'єму стромального компонента міокарда щурів Вістар. Незважаючи на те, що максимальні значення відносних об'ємів фібробластів і міжклітинної речовини припадають відповідно на 10 добу та 20 добу, максимальне значення показника **Vv_{стр}** відбувається на 5-ту добу після народження щурів. Це обумовлено тим, що *сума* відносних об'ємів фібробластів та міжклітинної речовини в стромі міокарда *максимальна* на **5-ту** добу після народження щурів і дорівнює **18%** (відповідно фібробластів **10%** і міжклітинної речовини **8%** (дивись **рис. 32**).

Висновки.

1. В інтервалі часу (н/р – 10 діб) після народження щурів, у м'язовому комплексі (ЛШ + МШП) міокарда відбувається переважний розвиток стромально-судинного компонента, що призводить до збільшення цифрових значень показника $V_{vсск}$ (%). При $t \geq 10$ діб, значення $V_{vсск}$ (%) зменшуються і поступово стабілізуються на рівні 20 % у щурів віком 45 діб.
2. В інтервалі часу (н/р – 10 діб) після народження щурів, у м'язовому комплексі (ЛШ + МШП) міокарда відбувається *зменшення* відносного об'єму паренхіматозного компонента. При $t \geq 10$ діб, значення морфометричного показника $V_{vпар}$ (%) *збільшуються* і поступово стабілізуються на рівні 80 % міокарда у щурів віком 45 діб.
3. *Мінімальне* значення співвідношення ($V_{vпар} / V_{vсск}$) на рівні **2,33** у.о. визначається в міокарді щурів віком 10 діб, яке поступово збільшується до *максимуму* і стабілізується на рівні **4,0** у.о. у щурів віком 45 діб.
4. В інтервалі часу (н/р – 5 діб) після народження щурів, відносний об'єм стромального компонента $V_{vст}$ (%) у міокарді щурів збільшується до *максимуму* 18%, а потім поступово зменшується до *мінімуму* і стабілізується на рівні 10% у щурів віком 45 діб.
5. В інтервалі часу (н/р – 20 діб) після народження щурів, визначається *зворотна* залежність між цифровими значеннями морфометричних показників V_v фб та V_v мр. *Зростання* значень V_v фб↑ одночасно супроводжується *зменшенням* значень V_v мр↓ і, навпаки. При $t \geq 20$ діб, відбувається одночасне поступове зменшення цифрових значень показників V_v фб, V_v мр та їх стабілізація відповідно на рівні 3% та 7% у щурів віком 45 діб.

6. В інтервалі часу (новонароджені – 20 діб), кінетики вікових змін відносних обсягів фіброblastів та міжклітинного речовини мають різноспрямований характер. Збільшення відносного обсягу фіброblastів одночасно супроводжується зменшенням об'ємної частки міжклітинної речовини та навпаки

Список літератури.

1. Автандилов ГГ, Невзоров ВП, Невзорова ОФ. Системный стереометрический анализ ультраструктур клеток. Кишинев: Штиинца, 1984 – 166 с.
2. Автандилов ГГ. Медицинская морфометрия. Москва: Медицина, 2002. - 384 с.
3. Popravko YEM. Formirovaniye oporno-sokratitel'nogo kompleksa serdtsa v postnatal'nom ontogeneze. Avtoref. kand. med. nauk. Tyumen', 2021- 18s
4. Кошарный В. В., Слободян А. Н., Абдул - оглы Л. В., Козлов С. В., Демьяненко И. А., Дубовик К. И., Рутгайзер В. Г., Белименко Н. С. Особенности формообразования стенки сердца и его пространственной ориентации на этапах пренатального онтогенеза. 2017. Монография. Днепр : «Середняк Т.К.» - 148 с.
5. Загоруйко Г. Е. Раннее постнатальное развитие стромы миокарда крыс // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии - 1989.- N 11.- С. 5-8.
6. Григор'єва ОА, Чернявський АВ. О собливості вмісту волокон сполучної тканини у міокарді шлуночків щурів в нормі та після внутрішньоплідного введення анатоксину. Вісник проблем біології і медицини. 2018: Вип.4:2 (147):262 -265.
7. Довгаль ГВ, Довгаль МА, Шевченко ІВ. Порушення морфогенезу серця щурів в ранньому постнатальному періоді під впливом ацетату свинцю та за умов корекції. Вісник проблем біології і медицини. 2018:Вип. 4: 2 (147):271 -276.
8. Нефьодова ОО, Гальперін ОІ, Нефьодов ОО. Зміни кардіогенезу під впливом цитратів германія та церію на тлі кадмієвої інтоксикації у щурів. Вісник проблем біології і медицини. 2020: 2 (156);274 – 280.
9. Гнатюк М.С., Татарчук Л.В., Ясиновський О.В., Сопель О.М. Морфометричний аналіз вікової перебудови серцевого м'яза в експериментальних тварин. Вісник морфологи. – 2010:16(1);150-153.
10. Horn MA, Graham HK, Richards MA [et al.] Age-related divergent remodeling of the cardiac extracellular matrix in heart failure: collagen accumulation in the young and loss in the aged // J. Mol. Cell. Cardiol. - 2012. 53(1); 82-90.
11. Akhmetova S.M. Morfologiya serdtsa i vliyaniye pestitsidov: monografiya. — Tashkent, 2016. — 132 s. ISBN 978-9943-27-791-5

12. Луцик ОД, Іванова АЙ, Кабак КС, Чайковський ЮБ. Гістологія людини. — Київ: Книга плюс, 2003 — ISBN 966-7619-39-7.
13. Загоруйко ГЕ, Загоруйко ЮВ. Морфометрический анализ пренатального и постнатального созревания кардиомиоцитов крыс. Вісник проблем біології і медицини. 2017: 2 (136);289-294.

РОЗДІЛ 7

КІНЕТИКА ПОСТНАТАЛЬНИХ ЗМІН ПЛАНІМЕТРИЧНИХ ПОКАЗНИКІВ 2D - ЗОБРАЖЕНЬ СТРОМАЛЬНИХ ФІБРОБЛАСТІВ МІОКАРДА ЩУРІВ ВІСТАР

Вступ. Щури ліній Вістар найзатребуваніші об'єкти для систематичних медико-біологічних досліджень. Це обумовлено тим, що серце гризунів, у тому числі лабораторних щурів Вістар та людини, анатомічно подібні, незважаючи на відмінності у розмірах тіла та частоті серцевих скорочень [1]. Одним із напрямків морфометричного аналізу структурно-функціональної організації серцевих фібробластів є дослідження особливостей постнатального цитогенезу цих клітин та їх кількості у складі строми міокарда ссавців і людини різного хронологічного віку [1 - 5]. Вимірюють і розраховують різні планіметричні показники 2D- зрізів біологічних об'єктів, зокрема ультратонких та гістологічних зрізів серця щурів у процесі онтогенетичних змін та в умовах проведених експериментів [6].

У роботі [4], досліджена *динаміка* чисельності зрізів ядер клітин сполучної тканини в різних ділянках *гістологічних* срізів міокарда лівого та правого шлуночків серця у *пренатальному* (14 – 20) діб та *ранньому постнатальному* періоді онтогенезу (н/р – 20 доба) щурів Вістар. Було встановлено, що протягом пренатального та перших 10 діб постнатального кардіоміогенезу щурів Вістар, відбувається збільшення числа зрізів ядер клітин сполучної тканини на стандартній площі 1мм^2 міокарда. Але цих даних явно недостатньо для визначення спрямованості *кінетики* онтогенетичних змін чисельності зрізів ядер кардіоміоцитів і фібробластів у міокарді в процесі раннього постнатального розвитку щурів Вістар. За нашими даними, постнатальний кардіоміогенез щурів проходить три послідовні фази: *дозрівання, зрілості, старіння*. Фаза постнатального *дозрівання* щурів відбувається в інтервалі часу (н/р – 45 діб) [7].

Мета роботи. Визначити закономірності *кінетики* постнатальних змін планіметричних показників зрізів ядер і цитоплазми фібробластів на стандартній площі 1 мм^2 міокарда в інтервалі часу (н/р – 45 діб) .

Методи дослідження. Методами морфометрії визначали на стандартній площі 1 мм^2 ультратонких зрізів міокарда *кінетику* вікових змін наступних показників:

- чисельність зрізів ядер кардіоміоцитів - $N\text{Оя кмц} / \text{мм}^2$;
- чисельність зрізів ядер стромальних фібробластів - $N\text{Оя фб} / \text{мм}^2$;
- співвідношення $N\text{Оя кмц} : N\text{Оя фб}$;
- середня площа зрізів ядер фібробластів - $S\text{Оя фб} (\text{мкм}^2)$;
- середня площа зрізів фібробластів - $S\text{О фб} (\text{мкм}^2)$;
- ядерно : цитоплазматичне відношення у фібробластах –ЯЦВ.

Чисельність зрізів ядер стромальних фібробластів і кардіоміоцитів в міокарді щурів різного хронологічного віку визначали в серії негативів зображень ультраструктур міокарда сумарною площею $88000 - 100000 \text{ мкм}^2$. Для визначення площі (мкм^2) зрізів ядер фібробластів використали тест-систему, яка містила 2300 контрольних точок на площі негатива 1100 мкм^2 при збільшенні електронного мікроскопа $2000\times$. Отримані цифрові дані були використані для побудови відповідних графіків *кінетики* вікових змін вище наведених морфометричних показників. На отриманих графіках визначали: збіжність послідовності емпіричних середніх, початок стабілізації показника середня арифметична та його стабільне значення; оптимальну кількість фотонегативів (позитивів) для отримання стійких (сталих) результатів проведених морфометричних вимірів.

Результати. На **рис. 33** наведений графік (1) *кінетики* «збільшення → зменшення» чисельності перерізів ядер стромальних фібробластів **на 1 мм^2** площі препаратів міокарда щурів.

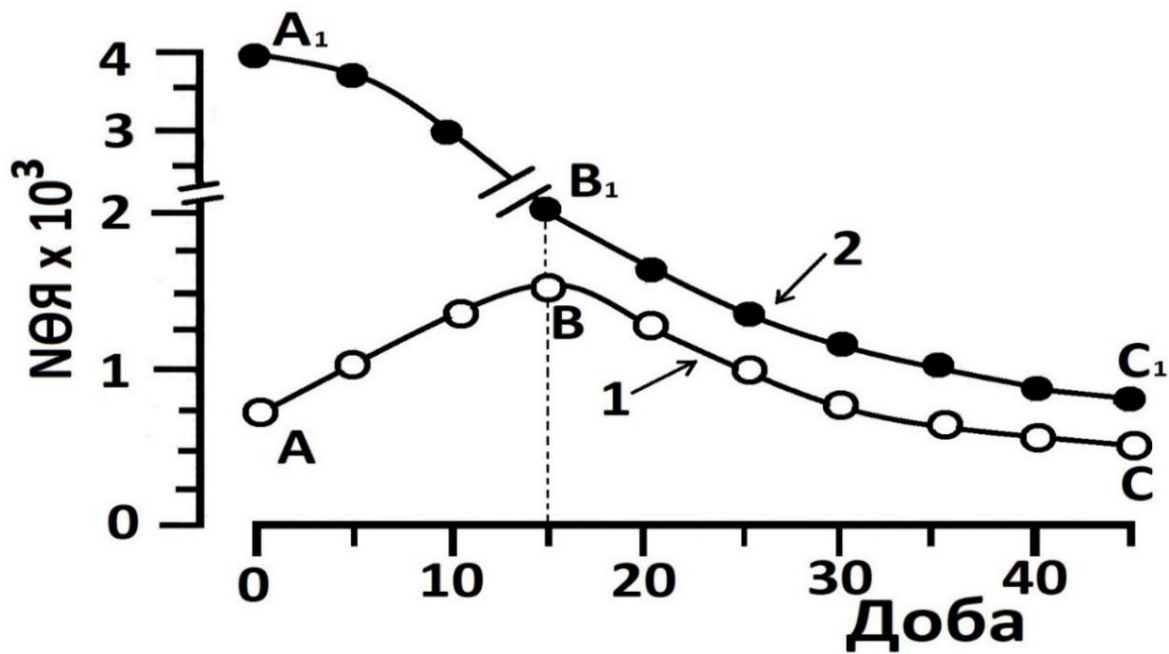


Рисунок 33. Кінетика «збільшення ↔ зменшення» цифрових значень показника NОя фб/мм² графік (1) і зменшення цифрових значень показника NОя кмц/мм² графік (2) у процесі раннього постнатального розвитку (н/р - 45 діб) щурів Вістар.

Графік NОя (фб/мм²) вигнутий вгору і розташований *асиметрично* відносно вертикальної штрихової лінії (15 діб). Графік утворений двома гілками: *висхідною* АВ (н/р – 15 діб) і *низхідною* ВС (15 – 45) діб.

Перша висхідна гілка графіка 1 свідчить про те, що на протязі 15 діб після народження щурів, у 2- D гістопрепаратах міокарда відбувається суттєве збільшення чисельності зрізів ядер фібробластів у 2,25 раза, від **0,68x10³/мм²** (н/р) до **максимального значення рівного 1,53x10³/мм² (± 0,10 x10³/мм²).**

Друга низхідна гілка графіка 1 свідчить про те, що після 15 діб відбувається поступове зменшення чисельності зрізів ядер фібробластів у 2,83 раза від **1,53x10³/мм²** до **0,54 x10³/мм²** на 45-у добу після народження щурів. В інтервалі часу (10 – 20) діб після народження щурів, форма графіка 1 свідчать про те, що у міокарді відбуваються активні процеси *мітотичного поділу* і збільшення кількості *однойдерних* стромальних фібробластів. Після 25 діб кількість зрізів ядер фібробластів на стандартній площі міокарда (1мм²) зменшується в результаті поступового припинення мітотичного поділу стромальних клітин і збільшення площі паренхіматозного компонента.

На **рис. 33** наведений графік (2) кінетики зменшення чисельності перерізів ядер *кардіоміоцитів* на 1 мм² площі зрізів міокарда в інтервалі часу (н/р – 45 діб) після народження щурів. Графік 2 увігнутий вниз. Це свідчить про те, що протягом 45 діб відбувається суттєве зменшення цифрових значень показника NØя кмц/мм² у ≈ 6 разів від $\approx 4,1 \times 10^3$ (н/р) до $\approx 0,70 \times 10^3$. Форма графіка дозволяє умовно виділити три послідовні ділянки зменшення цифрових значень показника NØя кмц/мм².

Перша ділянка умовно обмежена часовими координатами (н/р – 5 діб). Протягом перших 5 діб цифрові значення показника NØя кмц /мм² зменшуються незначно, всього у $\approx 1,1$ раза (від 4,1 до 3,8) $\times 10^3$. Середньодобова швидкість зменшення NØя кмц/мм² складає ≈ 60 зрізів ядер/доба.

Друга ділянка графіка обмежена часовими координатами (5 – 20) діб. За цей час цифрові значення показника NØя кмц/мм² значно зменшуються у $\approx 2,1$ раза (від 3,8 до 1,8) $\times 10^3$. Середньодобове значень NØя кмц/мм² складає ≈ 133 зрізів ядер/доба.

Третя ділянка графіка обмежена часовими координатами (20 – 45) діб. За цей час цифрові значення показника NØя кмц/мм² зменшуються у $\approx 2,6$ раза (від 1,8 до 0,7) $\times 10^3$. Середньодобове значення NØя кмц /мм² складає ≈ 44 зрізів ядер/доба.

Позначимо буквами **Gs** співвідношення (NØя кмц : NØя фб) на стандартній площі 1мм² міокарда щурів різного хронологічного віку. На **рис. 34** наведений графік кінетики зменшення цифрових значень показника **Gs** протягом 45 діб після народження щурів.

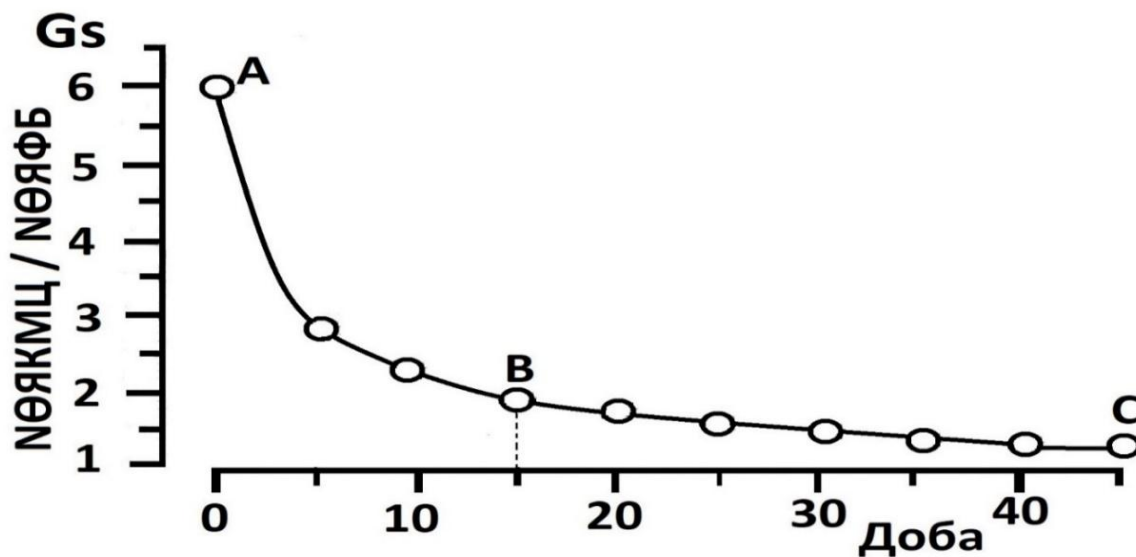


Рисунок 34. Кінетика зменшення цифрових значень показника співвідношення $G_s = (N_{\text{Оя кмц}} : N_{\text{Оя фб}})$ на стандартній площі 1мм^2 міокарда в процесі раннього постнатального розвитку щурів Вістар.

Графік G_s увігнутий вниз. На графіку можна умовно виділити дві гілки: **AB** і **BC**. Форма *першої гілки AB* графіка G_s свідчить що протягом перших **15 діб** після народження щурів, цифрові значення G_s швидко зменшуються 3 рази, від **6,0** (н/р) до **2,0**. Це свідчить про те, що після народження щурів швидкість проліферації стромальних фібробластів суттєво перевищує цей показник для м'язових клітин (кардіоміоцитів) міокарда.

Форма *другої гілки BC* графіка досить полого і свідчить про повільне монотонне зменшення у часі (15 – 45) діб цифрових значень G_s . Починаючи з **30 діб**, співвідношення $N_{\text{Оя кмц}} : N_{\text{Оя фб}}$ практично наближається до значення $G_s \approx 1,3$. Отже, відбувається *синхронізація* поступового зменшення у часі цифрових значень $N_{\text{Оя кмц}}$ і $N_{\text{Оя фб}}$ таким чином, що їх співвідношення остається приблизно рівним **1,3**. Отримані дані співпадають з результатами інших авторів, які вважають, що на гістологічних препаратах лівого шлуночка серця дорослих щурів кожен кардіоміоцит контактує з одним фібробластом. [9, 10].

Результати проведеного *планіметричного* дослідження свідчать, що в процесі постнатального онтогенеза, на чисельність перерізів ядер клітин сполучної тканини і паренхіми міокарда щурів *одночасно* впливають два домінуючих фактора: *проліферація* кардіоміоцитів і клітин сполучної тканини та їх фізіологічна *гіпертрофія*. За нашими даними [8], проліферація кардіоміоцитів *завершується* до 15 діб після народження щурів, а фізіологічна гіпертрофія м'язових клітин *відбувається безперервно* протягом 45 діб фази постнатального дозрівання кардіоміоцитів. Після 15 діб зменшення цифрових значень показника $N_{\text{Оя кмц}}/\text{мм}^2$ на контрольній площі 1мм^2 міокарда відбувається виключно і результаті *фізіологічної гіпертрофії* існуючих кардіоміоцитів. Цей процес значно сповільнюється після 30 діб постнатального розвитку щурів [7].

Що стосується вікових змін кількості зрізів стромальних фібробластів, то цей показник залежить від періодичної активності процесів проліферації і фізіологічної гіпертрофії цих клітин, та від напрямку розвитку (збільшення ↔ зменшення) об'ємів паренхіми і строми міокарда. Для визначення особливостей постнатальної *фізіологічної гіпертрофії* стромальних фібробластів, нами проведені наступні планіметричні дослідження. Визначали цифрові значення показника $S_{\text{Офб}}$ (середня площа зрізів фібробластів) за формулою:

$$S\phi\phi\phi = \sum S\phi\phi\phi / \sum N\phi\phi\phi$$

Де $\sum S\phi\phi\phi$ сумарна площа зрізів фіброblastів; $\sum N\phi\phi\phi$ - сумарна чисельність зрізів ядер фіброblastів на 1мм² 2-D препаратів міокарда.

На **рис. 35** представлений графік *кінетики* «збільшення ↔ зменшення» цифрових значень середньої площі зрізів міокардіальних фіброblastів ($S\phi\phi\phi$, мкм²) в процесі постнатального розвитку щурів Вістар.

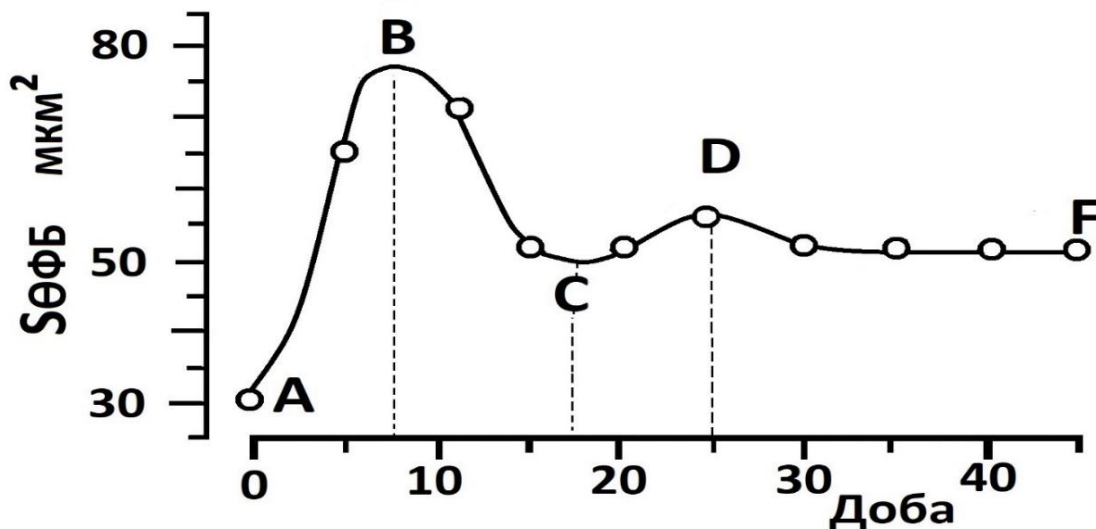


Рисунок 35. Кінетика «збільшення ↔ зменшення» цифрових значень показника $S\phi\phi\phi$ в процесі раннього постнатального розвитку щурів.

Графік має складну форму і містить два *максимальних* значення і одне *мінімальне* значення показника $S\phi\phi\phi$. Точки екстремума ділять графік на чотири послідовні гілки: **AB**, **BC**, **CD** і **DF**.

Перша гілка **AB** графіка, має часові координати н/р і 7діб. У цей період часу, особливо починаючи з 2-ї доби після народження щурів, відбувається процес фізіологічної *гіпертрофії* фіброblastів. Цей процес супроводжується інтенсивним збільшенням середньої площі зрізів стромальних фіброblastів у **2,5** раза, від **30,0** мкм² (н/р) до *максимального теоретичного* значення рівного **75,0** мкм². Ми не проводили морфометричні дослідження стромальних фіброblastів в міокарді 7-ми добових щурів. Але форма експериментального графіка дозволяє *теоретично* припустити, що перша точка *максимуму* має координати (**7 діб, 75 мкм²**).

Отримані планіметричні дані та електроннограми вказують на те, що процес фізіологічної гіпертрофії фіброblastів супроводжується збільшенням об'єму цитоплазми цих клітин та вмісту в стромі міокарда колагенових волокон. Останнє

підтверджуються даними фахової літератури [11] про те, що в інтервалі часу (3 -9) діб, в стромальному компоненті міокарда шлуночків щурів доля колагенових волокон 111-го типу збільшується від **57,1%** до **92,3%**.

Друга гілка **ВС** графіка обмеження часовими координатами 7 і 17 діб. За цей час відбувається досить інтенсивне зменшення цифрових значень показника **SØфб** в **1,44** раза, від **75** мкм² до **52** мкм². Ми не проводили морфометричні дослідження стромі міокарда 17-ти добових щурів. Але форма експериментального графіка дозволяє *теоретично* припустити, що друга екстремальна точка – *мінімум*, має координати (**17 діб, 52 мкм²**). Отримані дані свідчать про те, що в інтервалі часу (7 – 15) діб, відбувається *мітотичний* поділ фібробластів і збільшення їх чисельності в стромі міокарда.

Проведені нами електронно-мікроскопічні дослідження підтвердили дані морфометрії. На **10-ту** добу після народження щурів, в міокарді тварин суттєво збільшується кількість молодих, мало диференційованих серцевих фібробластів (**рис. 36**). Деякі молоді фібробласти розташовані занато близько щодо один одного. Це переконливо свідчить про їх утворення у процесі мітотичного поділу. Потім відбувається зміна форми сестринських фібробластів від округлої до витягнутої. Формується провідний та ведений полюси клітин. Поступово збільшується об'єм цитоплазми фібробластів за рахунок утворення елементів гранулярної ендоплазматичної мережі, мітохондрій та інших клітинних органел. Потім відбувається перерозподіл цитоплазми в обсязі клітини. Значна частина об'єму цитоплазми переміщається до провідного полюса. Це свідчить про підготовку клітини до рухової активності. Ядро фібробластів набуває довгастої форми, Усередині ядра формується одне або кілька округлих ядерців.

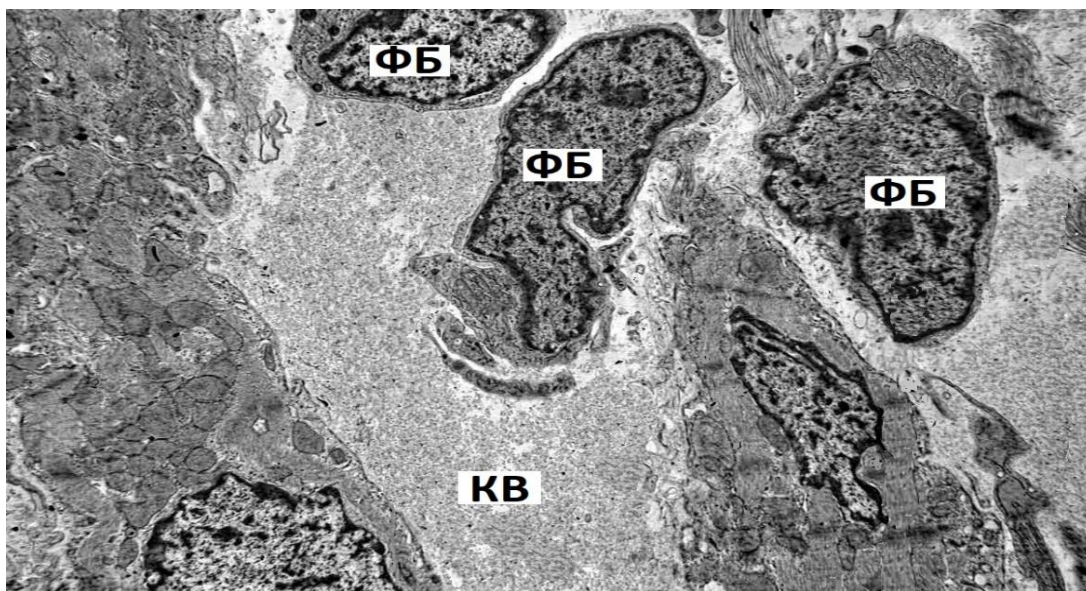


Рисунок 36. Збільшенні кількості фібробластів в результаті їх мітотичного поділу в стромі міокарда 10 –ти добового щура. Позначення КВ – колагенові волокна: ФБ – фібробласт. 36. 7000^x.

Значно збільшується кількість дрібнодисперсного хроматину. Такі морфологічні зміни свідчать про поступову активізацію біологічних функцій серцевих фібробластів. Протягом наступного часу від (15 до 20) діб, середня площа зображень фібробластів практично не змінюється і складає 52...53 мкм².

Третя гілка **CD** графіка обмеження часовими координатами 17 і 25 діб. У цей період знову визначається певна активізація процесу фізіологічної *гіпертрофії* фібробластів. Цей процес супроводжується поступовим збільшенням цифрових значень середньої площі зрізів стромальних клітин у **1,15** раза, від **52,0** мкм² до другого *максимуму* рівного **60,0** мкм². У процесі фізіологічної гіпертрофії, в цитоплазмі фібробластів відбувається активізація біосинтезу фібрилярних білків та збільшення в стромі міокарда вмісту волокон сполучної тканини.

Четверта гілка **DF** графіка обмеження часовими координатами 25 і 45 діб. За цей час відбувається досить повільне *зменшення* цифрових значень показника **SФб** від **60,0** мкм² до **56,0** мкм² на 30 добу, а потім середня площа зрізів стромальних фібробластів практично не змінюється і становить **54±2,0** мкм². Отримані дані свідчать, що після 30 діб постнатального розвитку щурів, відбувається стабілізація структурно-функціональної організації серцевих фібробластів у стромальному компоненті міокарда тварин.

На **рис. 37** представлений графік *кінетики* «збільшення ↔ зменшення» цифрових значень показника середньої площі зрізів **ядер** фібробластів (**SØя фб**, мкм^2) в процесі постнатального розвитку щурів Вістар.

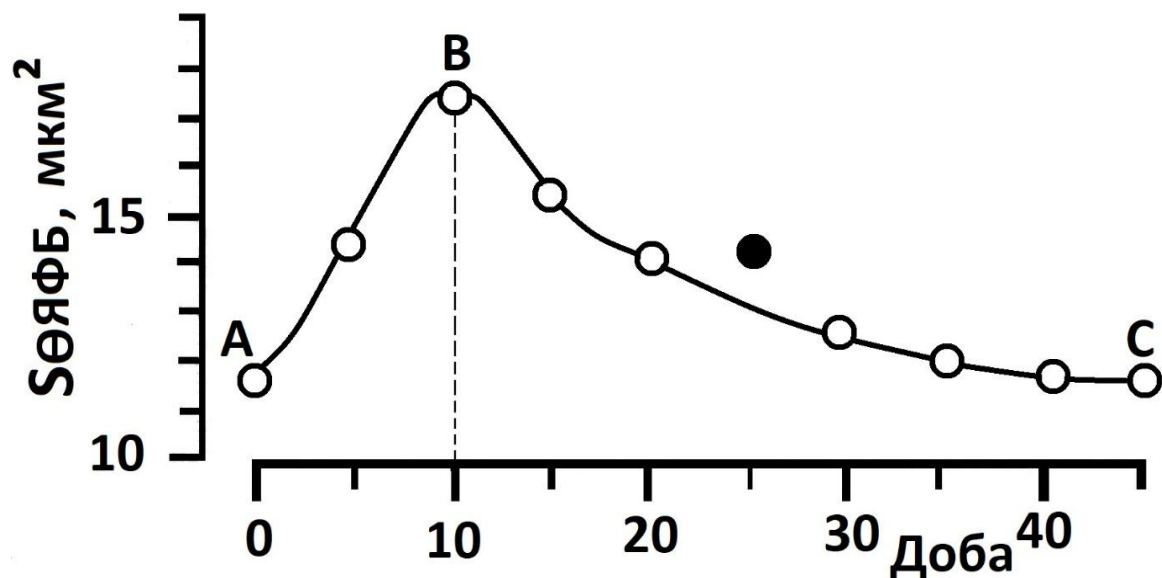


Рисунок 37. Графік *кінетики* «збільшення ↔ зменшення» цифрових значень середньої площі 2D- зображень ядер фібробластів (**SØя фб**, мкм^2).

Графік **SØя фб** вигнутий вгору і розташований *асиметрично* відносно вертикальної штрихової лінії (10 діб).

Графік утворений двома послідовними гілками: висхідною **АВ** (н/р – 10 діб) і низхідною **ВС** (10 – 45) діб. Форма графіка свідчить про те, що протягом перших 10 діб після народження щурів, відбувається суттєве *збільшення* значень середньої площі зрізів ядер фібробластів у **1,50** раза, від **11,5мкм²** (н/р) до *максимального* рівного **17,3 мкм²** ($\pm 0,5 \text{ мкм}^2$). У наступному інтервалі часу (10 – 30) діб, відбувається суттєве *зменшення* середньої площі зрізів ядер фібробластів у **1,37** раза від **17,3 мкм²** до **12,6 мкм²** на 30-ту добу після народження щурів.

Після 30-ї доби визначається *поступове* зменшення значень **SØя фб** та їх стабілізація на рівні **11,7 мкм²** в інтервалі часу (35-45) діб.

Звертає на себе увагу те, що *експериментальне* значення морфометричного показника **SØя фб** для **25-ти** добових щурів (точка ●) розташовано на рівні $\approx 14,0 \text{ мкм}^2$, це вище *теоретичного* графічного значення цього показника **13,2 мкм²**. Збільшення площі зрізів фібробластів (**рис. 35** точка **D**) і *одночасно* їх ядер в міокарді на **25 добу** після народження щурів (**рис. 37**), свідчить про збільшення в ядрах фібробластів генетичного матеріалу (різних видів РНК), а в цитоплазмі

клітин збільшення кількості комплексу органел, що задіяні у біосинтезі колагенових та інших білків.

Отже, представлені дані морфометрії і проведені електронно – мікроскопічні дослідження свідчать про те, що в інтервалі часу (н/р – 45), в стромі міокарда щурів виявляються *дві хвили* активації процесів біосинтезу фібрилярних білків. Морфологічно це проявляється у збільшенні за обмежений час (≈ 5 діб) середньої площі 2D- зображень фібробластів та їх ядер.

Перша, висока хвиля активізації біосинтезу колагенових білків у цитоплазмі фібробластів відбувається в інтервалі часу (5 – 10) діб після народження щурів.

Друга, низька хвиля активізації біосинтезу колагенових та інших білків у цитоплазмі фібробластів відбувається в інтервалі часу (22 – 27) діб після народження щурів. Саме в ці короткі періоди постнатального онтогенезу, у стромі міокарда збільшується вміст фібрилярних структур.

Волокнисті елементи строми – колагенові і еластичні волокна, скріплюють і об'єднують у єдине ціле серцеві м'язові клітини та елементи кровоносного мікроциркуляторного русла [12]. Крім того, структурно-волокнистий каркас строми бере участь в утворенні і підтримці цілісності просторової форми серця, яка динамічно змінюється в процесі безперервного скорочення серцевого м'яза.

У класичній цито-, та гістологічній фаховій літературі цифрові значення показника «ядерно-цитоплазматичне відношення» (**ЯЦВ**) в клітинах визначають шляхом поділу розмірів ядра на розмірі цитоплазми [13, 14]. У цих умовах цифрові значення показника ЯЦВ для різних клітин тварин і людини теоретично змінюються в інтервалі від 0 до 1. Отже, $0 < \text{ЯЦВ} \leq 1$. Наприклад, якщо об'єм ядра дорівнює 17 у.о., об'єм цитоплазми – 64 у.о., отже $\text{ЯЦВ} = 0,266$. Однак, отриманий результат мало інформативний і не дає наочного уявлення у скільки разів розмір ядра менший за розмір цитоплазми і, навпаки, у скільки разів розмір цитоплазми клітини більший за розміри ядра. Більш наочним і інформативним є показник **ЦЯВ** – *цитоплазма/ядерне відношення*, який розраховують шляхом поділу розмірів цитоплазми на розміри ядра. У цьому випадку дослідник визначає у скільки разів розміри (об'єм) цитоплазми перевищують розміри (об'єм) ядра. У нашому прикладі $\text{ЦЯВ} = (3,76 : 1)$ Це наглядно і інформативно.

На **рис. 38** представлений графік постнатальних змін цифрових значень показника ЦЯВ фібробластів міокарда в процесі постнатального розвитку щурів.

Графік має складну форму і розташований *асиметрично* відносно вертикальної штрихової лінії, яка *теоретично* має вікову координату 7 діб.

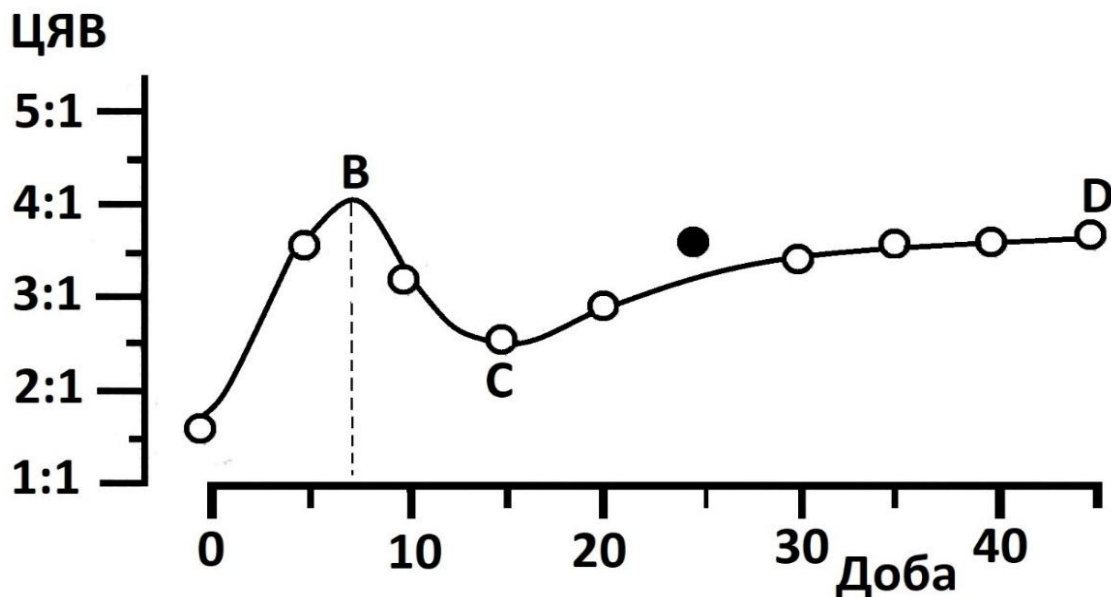


Рисунок 38. Графік кінетики коливання кількісних значень показника ЦЯВ у фіброблестах міокарда в процесі постнатального розвитку щурів Вістар.

Графік утворений трьома послідовними гілками: *висхідною АВ* в інтервалі (н/р – 7 діб), *низхідною ВС* в інтервалі (7 – 15 діб) і *висхідною CD* в інтервалі часу (15 – 45) діб. Форма графіка свідчить про те, що протягом перших 7 діб після народження щурів, відбувається суттєве *збільшення* цифрових значень показника ЦЯВ фібробластів у **2,48** раза, від (**1,61 : 1**) (н/р) до (**4,0 : 1**) За нашими даними, це обумовлено збільшенням площі *цитоплазми* фібробластів у ≈ 3 раза відносно новонароджених в результаті фізіологічної гіпертрофії клітин.

Низхідна гілка **BC** графіка свідчить про те, що в інтервалі часу (7 – 15) діб відбувається суттєве зниження значень показника ЦЯВ від (**4,0 : 1**) (7 діб) до (**1,25 : 1**). Зменшення значень ЦЯВ корелює зі зниженням у цей час функціональної синтетичної активності фібробластів в стромі міокарда щурів.

Низхідна гілка **BC** графіка свідчить про те, що в інтервалі часу (7 – 15) діб відбувається суттєве зниження значень показника ЦЯВ від (**4,0 : 1**) (7 діб) до (**1,25 : 1**). Зменшення значень ЦЯВ корелює зі зниженням у цей час функціональної синтетичної активності фібробластів в стромі міокарда щурів.

Висхідна гілка **CD** графіка свідчить про поступове збільшення ЦЯВ від (**1,25:1**) (15 діб) до (**1,36 : 1**) на 45 добу після народження щурів. Звертає на себе увагу те, що *експериментальне* значення показника ЦЯВ у фіброблестах **25-ти** добових щурів (точка ●) розташовано на рівні $\approx$ (**1,37:1**). Це вище *теоретичного* графічного значення показника ЦЯВ - (**1,30 : 1**).

Отримані дані корелюють з підвищенням у цей короткий час біосинтетичної активності фібробластів і збільшенням в стромі міокарда вмісту фібрилярних структур.

Графіки кінетики цифрових значень показника ЦЯВ фібробластів дозволяють отримати *наочну* інформацію про спрямованість та інтенсивність функціональної активності клітин сполучної тканини в стромі міокарда в процесі постнатального розвитку щурів та в умовах проведених експериментів. Отже, Інформативність показника ЦЯВ суттєво перевищує інформативність показника ЯЦВ.

Висновки.

1. В інтервалі часу (н/р – 15 діб) після народження щурів, на стандартній площі $S_0 = 1,0 \text{ мм}^2$ гістопрепаратів міокарда *збільшується* чисельність зрізів ядер фібробластів у 2,25 рази. Це свідчить про активну проліферацію стромальних клітин після народження щурів.
2. В іншому інтервалі часу (15 – 45 діб), на стандартній площі 1 мм^2 гістопрепаратів міокарда *зменшується* чисельність зрізів ядер фібробластів в результаті поступового припинення мітотичного поділу стромальних клітин. Одночасно в міокарді *збільшується* відносний об'єм паренхіматозного компонента від 72% до 80%.
3. Протягом перших 15 діб після народження щурів, співвідношення морфометричних показників $G_s = N_{\text{Я}} \text{ кмц} : N_{\text{Я}} \text{ фб}$ змінюється від 6 до 2 в результаті *зменшення* мітотичного поділу ядер кардіоміоцитів до нуля і одночасно збільшення ядер фібробластів в результаті активного мітотичного поділу цих стромальних клітин
4. Максимальна метаболічна активність стромальних фібробластів визначається на 7-му і 25-ту добу після народження щурів. Морфологічно це проявляється у суттєвому збільшенні середньої площі 2-D зрізів фібробластів, збільшенні значень показника «цитоплазма : ядерного відношення» і вмісту в стромі міокарда фібрилярних волокон.
5. Показник «цитоплазма/ядерне відношення» є більш наочним і інформативним чим показник «ядерно/цитоплазматичне відношення» тому, що дає наочне уявлення у скільки разів розмір ядра менший за розмір цитоплазми і, навпаки, у скільки разів розмір цитоплазми клітини більший за розмір ядра.

Список літератури

1. Wessels A, Sedmera D. Developmental anatomy of the heart: a tale of mice and man // *Physiol. Genomics*. -2003.-Vol. 15.-P. 165-176.
2. Павлов Г.Г. Стромальные компоненты сердца: развитие, структурные и функциональные особенности. *Онтогенез*.1991. - №6.– С.575-590.
3. Твердохлеб И.В. Гетерогенность миокарда и ее развитие в нормальном кардиомиогенезе. – Днепропетровск: Пороги, 1996. – 224 с.
4. Горбунов АА, Твердохлеб ИВ. Количественная онтогенетическая динамика соединительнотканых клеток в желудочковом миокарде крыс. *Морфологія*. - 2008;II(1):.45-50.
5. Banerjee I, Fuseler J W. Determination of cell types and numbers during cardiac development in the neonatal and adult rat and mouse. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*– 2007.–Vol.293.– P. 1883-1891.
6. Шутов Е.Ю., Шутова Е.В. Методика морфометрии сердца лабораторных животных // *Український морфологічний альманах*. 2013;11(3); 56-59.
7. Загоруйко Г.Е. Изменения ультраструктур кардиомиоцитов крыс в процессе постнатального онтогенеза и при мышечной нагрузки. Автореф. дисс. канд. биол. наук. Москва, 1984 – 24 с.
8. Загоруйко Г.Є. Біоморфоз міокарда щурів Вістар. Частина 1. Кінетика розвитку паренхіми міокарда. (Ультраструктурний і морфометричний аспекти) / Г.Є. Загоруйко, В.П. Марциновський, В.Л. Філатова. – Рівне : О. Зень, 2024. – 196 с.
9. Baudino TA, Carver W, Giles W. et al. Cardiac fibroblasts: friend or foe? // *Amer. J. Physiol. Heart Circ.Physiol.* - 2006. - Vol. 291. - P. H1015-H1026.
10. Burgess M.L., Terracio L. Differential integrin expression by cardiac fibroblasts from hypertensive and exercise-trained rat hearts. *Cardiovasc. Pathol.* 2002.11. P. 78-87.
11. Григор'єва ОА, Чернявський АВ. Особливості вмісту волокон сполучної тканини у міокарді шлуночків щурів в нормі та після внутрішньоплідного введення анатоксину. *Вісник проб. біол. і мед.*2018;Вип.4, 2 (147);262 -265.
12. Popravko YEM. Formirovaniye oporno-sokratitel'nogo kompleksa serdtsa v postnatal'nom ontogeneze. Avtoref. dis. kand. med. nauk. Tyumen', 2021- 18s
13. Луцик ОД, Иванова АЙ, Кабак КС, Чайковський ЮБ. Гістологія людини. — Київ: Книга плюс, 2003 — ISBN 966-7619-39-7.
14. Гнатюк М.С., Татарчук Л.В., Ясиновський О.В., Сопель О.М. Морфометричний аналіз вікової перебудови серцевого м'яза в експериментальних тварин. *Вісник морфології*. – 2010;16(1);150-153.

РОЗДІЛ 8

КІНЕТИКА ПОСТНАТАЛЬНИХ ЗМІН СТЕРЕОЛОГІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ 3D – ЗОБРАЖЕНЬ СТРОМИ І ФІБРОБЛАСТІВ МІОКАРДА ЩУРІВ ВІСТАР

Вступ. Кількісні значення (V_v , %) стереологічних показників $V_{v\text{сск}}$ - стромально-судинного і $V_{v\text{пар}}$ –паренхіматозного компонентів міокарда щурів Вістар, функціонально залежать від *кінетики* «збільшення $\leftrightarrow$ зменшення» у часі швидкості зміни *абсолютних об'ємів* паренхіматозного і стромально-судинного компонентів. Аналогічно, цифрові значення показників **2D - зрізів** стромально-судинного компонента і фібробластів на стандартній площі 1мм^2 зрізів міокарда, також залежать від онтогенетичних і функціональних змін чисельності стромальних фібробластів в *абсолютному* об'ємі серцевого м'яза.

В останні роки морфофункціональні особливості фібробластів досліджуються в умовах їх 2D- культивування [1, 3, 5] та 3D -культивування [2, 4]. В умовах 2D - культивування утворюється *моношар* клітин на спеціальних підкладках або в умовах осідання клітин на покривних скельцях. Вимірюють площі *проекції* клітин, площі *проекції* ядра. За отриманими результатами, визначають ядерно-цитоплазматичне відношення. В умовах 2D - культивування клітин досліджують особливості міграції та адгезії фібробластів на різні за формою підкладки. В умовах 3D- культивування утворюються клітинні шари, які містять велику кількість фібробластів. Такі дослідження дозволяють вивчати особливості просторово-часових міжклітинних взаємодій. Але отримані результати є наближеною моделлю просторово-часової організації фібробластів в стромі міокарда ссавців.

Для отримання нових знань про просторово-часову організацію стромі міокарда щурів, підвищення *інформативності* досліджень та *однозначного і об'єктивного* трактування отриманих морфометричних даних, необхідно визначати *вікову кінетику абсолютних об'ємів (мкм^3)* міокарда та його структурно-функціональних компонентів.

Комплекс (ЛШ+МШП) складається з трьох оболонок: ендокарду, міокарду та епікарду. Сумарна об'ємна частка епікарда та ендокарда в нормі не перевищує 2 - 3% об'єму комплексу (ЛШ+МШП). Отже, постнатальне зростання маси і об'єму серця та комплексу (ЛШ+МШП), обумовлені збільшенням маси і об'єму його

м'язової оболонки – міокарда. Тому надалі, ми будемо позначати комплекс (ЛШ+МШП) як м'язовий комплекс (ЛШ+МШП).

Мета роботи. Визначити закономірності кінетики постнатальних змін 3D - зображень м'язового комплексу (ЛШ + МШП) та його компонентів в інтервалі часу (н/р – 45 діб) після народження щурів.

Методи дослідження і стереологічні показники. Виходячи із органометричних вимірів маси м'язової тканини серця щурів [6,7] і онтогенетичних змін морфометричних показників міокарда [8 -11], ми розраховували вікові зміни абсолютних об'ємів і чисельності наступних структурно-функціональних елементів:

- м'язовий комплекс (ЛШ+МШП) – $V_{мк}$, $мкм^3$;
- паренхіматозний компонент – $V_{пар}$, $мкм^3$;
- стромально-судинний компонент – $V_{сск}$, $мкм^3$;
- міжклітинна речовина – $V_{мр}$, $мкм^3$;
- сумарний об'єм фібробластів в стромі міокарда - $\sum V_{фб}$, $мкм^3$;
- середній об'єм ядра фібробластів – $V_{я фб}$, $мкм^3$;
- середній об'єм фібробластів – $V_{фб}$, $мкм^3$;
- чисельність фібробластів в м'язовому комплексі (ЛШ + МШП) - $N_{фб}$.

Результати досліджень. На рис. 39 наведено графік 1 кінетики збільшення абсолютного об'єму ($V_{мк}$, $мкм^3$) - м'язового комплексу (ЛШ+МШП) в серці щурів Вістар.

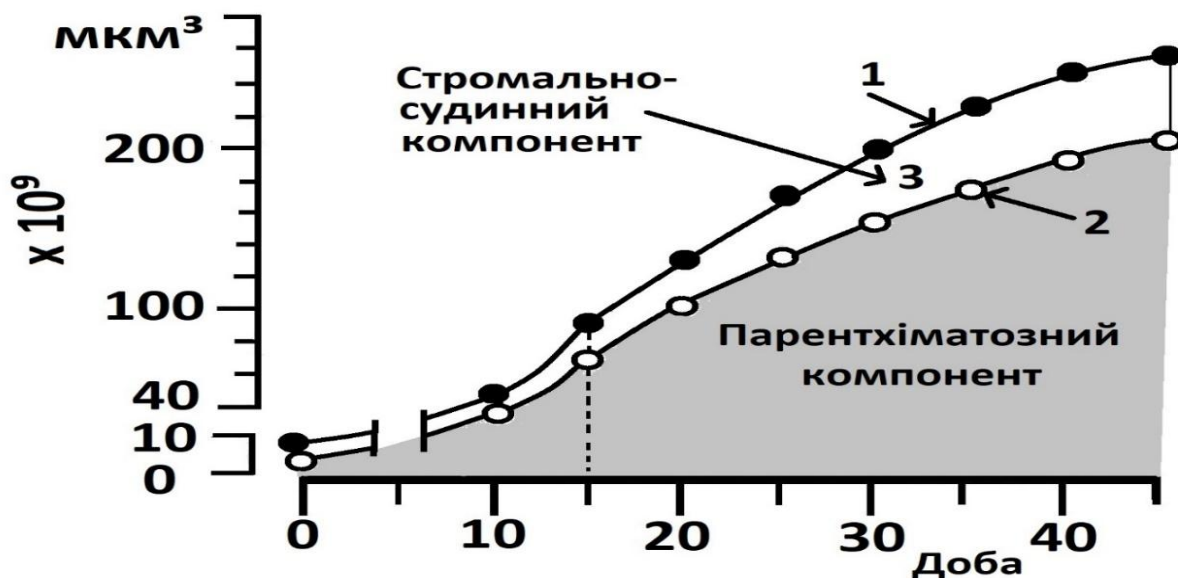


Рисунок 39. Графіки кінетики збільшення абсолютних об'ємів: м'язового комплексу (ЛШ+МШП) (1); паренхіматозного (2) і стромально-судинного компонентів (3) у складі серця після народження щурів Вістар.

Графік 1 має вигляд витягнутої літери «S». Результати *органометрії* і *стереометрії* свідчать про те, що протягом 45 діб після народження щурів, відбувається інтенсивне збільшення абсолютного об'єму комплексу (ЛШ+МШП) у ≈ 24 раз, (від $10,9 \pm 0,5$ до $265,5 \pm 5,0$) $\times 10^9$ мкм³. Висока швидкість зростання абсолютного об'єму м'язового комплексу (ЛШ+МШП) визначається в інтервалі часу (н/р -15) діб. Відповідні координати 15 діб і 93×10^9 мкм³ визначають розташування *точки перегину* на графіку 1, в якій відбувається зміна збільшення швидкості зростання на зменшення швидкості зростання абсолютного об'єму м'язового комплексу (ЛШ+МШП) в серці щурів. У точці перегину *максимальна швидкість зростання показника Vмк/доба*, дорівнює $13,2 \times 10^9$ мкм³/доба.

За перші 15 діб абсолютний об'єм м'язового комплексу (ЛШ+МШП) збільшується у 8,53 раз, від $10,9 \times 10^9$ мкм³ (н/р) до 93×10^9 мкм³. Після 15 діб відбувається поступове зменшення швидкості зростання абсолютного об'єму м'язового комплексу (ЛШ+МШП). За наступні 30 діб, в інтервалі часу (15 – 45) діб, абсолютний об'єм м'язового комплексу (ЛШ+МШП) збільшується всього у 2,85 раз, від 93×10^9 мкм³ до $265,5 \times 10^9$ мкм³.

Нами встановлено, що в інтервалі часу (н/р – 45 діб) постнатального онтогенезу відбувається *чотири* періоду збільшення *вдвічі* абсолютного об'єму м'язового комплексу (ЛШ+МШП) в серці щурів.

Перше збільшення абсолютного об'єму м'язового комплексу (ЛШ+МШП) *вдвічі* від (11,0 до 22,0) $\times 10^9$ мкм³ відбувається в інтервалі часу (н/р – 3) діб.

Друге збільшення абсолютного об'єму м'язового комплексу (ЛШ+МШП) *вдвічі* (від (22,0 до 44,0) $\times 10^9$ мкм³ відбулося в інтервалі часу (3 - 7) діб.

Третє збільшення абсолютного об'єму м'язового комплексу (ЛШ+МШП) *вдвічі* від (44,0 до 88,0) $\times 10^9$ мкм³ відбувається в інтервалі часу (7 - 12) діб.

Четверте збільшення абсолютного об'єму м'язового комплексу (ЛШ+МШП) *вдвічі* від (88 до 176,0) $\times 10^9$ мкм³ відбувається в інтервалі часу (12 - 25) діб.

Екстраполяція правої гілки графіка 1 за межі 45 діб після народження щурів, дозволила визначити *п'яте подвоєння* абсолютного об'єму м'язового комплексу (ЛШ+МШП) від (176 до 352 ± 20) $\times 10^9$ мкм³ яке *теоретично* відбудеться в інтервалі часу (25 - 60) діб.

На **рис. 39** наведено графік **2** кінетики зростання абсолютного об'єму паренхіматозного компонента у м'язовому комплексі (ЛШ+МШП) щурів різного віку. За 45 діб після народження тварин *абсолютний об'єм* паренхіми в комплексі (ЛШ + МШП) збільшується в **25** разів від $(8,48 \pm 0,5 \text{ до } 212,4 \pm 5,0) \times 10^9 \text{ мкм}^3$. Графік **2** також має вигляд витягнутої літери «S». Координати відповідно **15 діб** і $66,7 \times 10^9 \text{ мкм}^3$ визначають розташування на графіку **2** *точки перегину*, яка відповідає *максимальній* швидкості зростання абсолютного об'єму паренхіми міокарда $V_{\text{пар/доба}} \approx 10,7 \times 10^9 \text{ мкм}^3/\text{доба}$.

Нами встановлено, що в інтервалі часу (н/р – 45 діб) постнатального онтогенезу відбувається *чотири* періоду збільшення *вдвічі* абсолютного об'єму паренхіматозного компонента в м'язовому комплексі (ЛШ+МШП) серця щурів.

Перше збільшення *вдвічі* абсолютного об'єму паренхіми міокарда від $(8,5 \text{ до } 17,0) \times 10^9 \text{ мкм}^3$ відбувається в інтервалі часу (н/р – 5) діб.

Друге збільшення *вдвічі* абсолютного об'єму паренхіми міокарда від $(17,0 \text{ до } 34,0) \times 10^9 \text{ мкм}^3$ відбувається в інтервалі часу (5-10) діб.

Третє збільшення *вдвічі* абсолютного об'єму паренхіми міокарда від $(34,0 \text{ до } 68,0) \times 10^9 \text{ мкм}^3$ відбувається в інтервалі часу (10 - 15) діб.

Четверте збільшення *вдвічі* абсолютного об'єму паренхіми міокарда від $(68,0 \text{ до } 136,0) \times 10^9 \text{ мкм}^3$ відбувається в інтервалі часу (15 - 25) діб.

Екстраполяція правої гілки графіка **2** за межі 45 діб після народження щурів, дозволила визначити термін *п'ятого подвоїння* абсолютного об'єму паренхіми міокарда від $(136,0 \text{ до } 272,0) \times 10^9 \text{ мкм}^3$ який *теоретично* відбудеться в інтервалі часу (25 - 60) діб.

На **рис. 39** стрілка **3** вказує на *площу* фігури, яка обмежена зверху графіком **1**, знизу – графіком **2**, ліворуч та праворуч – часовими координатами відповідно **0** та **45** діб. Площа фігури **3** відображає поступове зростання цифрових значень *абсолютного об'єму* стромально-судинного компонента ($V_{\text{сск}}$, мкм^3) у складі м'язового комплексу (ЛШ+МШП) серця щурів.

На **рис. 40** представлений графік **1** кінетики монотонного збільшення цифрових значень стереологічного показника $V_{\text{сск}}$ в процесі постнатального розвитку щурів.

За 45 діб після народження тварин, абсолютний об'єм стромально-судинного компонента $V_{\text{сск}}$ збільшився в **22** рази, від $(2,42 \text{ до } 53,1) \times 10^9 \text{ мкм}^3$. Графік **1** складається з двох послідовних гілок, межею яких є точка перегину А.

Перша гілка графіка обмежена часовими координатами (н/р) і 10 діб. За перші 10 діб після народження щурів, абсолютний об'єм стромально-судинного

компонента збільшився в 6,4 раза, від (2,42 до 15,5) $\times 10^9$ мкм³. Точка А перегину графіка 1 має координати (10 діб, 15,5 $\times 10^9$ мкм³) і відповідає *максимальній швидкості зростання абсолютного об'єму стромально-судинного компонента*.

Друга гілка графіка 1 обмежена часовими координатами 10 діб і 45 діб. За цей період часу абсолютний об'єм стромально-судинного компонента збільшився всього у $\approx 3,4$ раза, від (15,5 до 53,1) $\times 10^9$ мкм³.

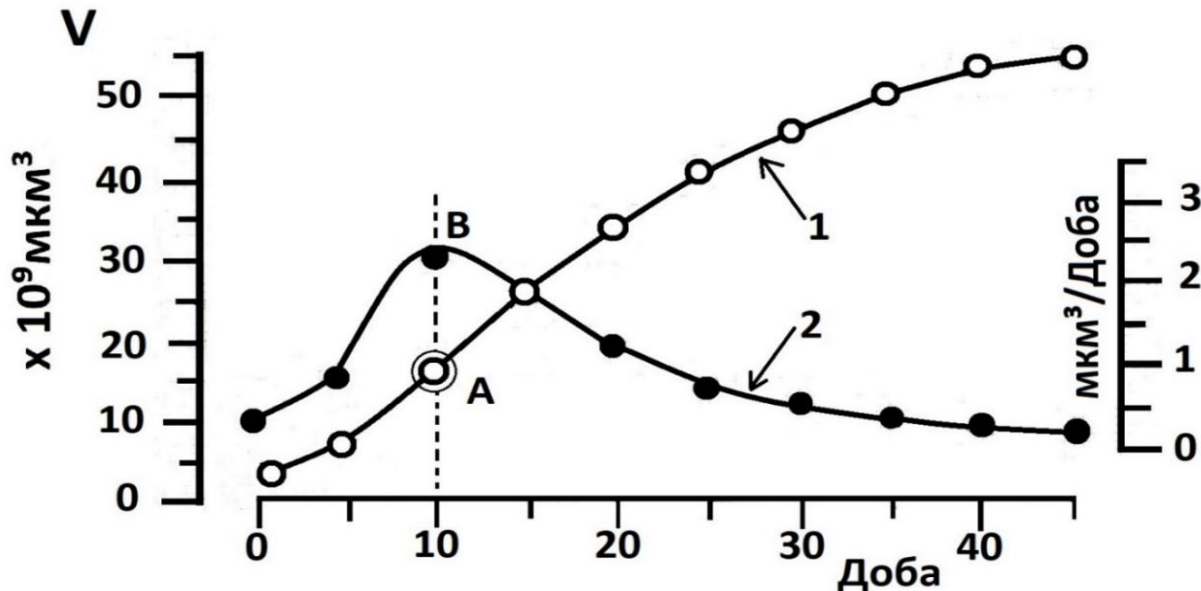


Рисунок 40. Графік кінетики збільшення *абсолютного* об'єма стромально-судинного компонента (1) і графік кінетики середньодобової швидкості «збільшення → зменшення» цифрових значень показника $V_{сск}/\text{доба}$ (2).

У процесі постнатального онтогенезу, відбувається чотири періоду збільшення *вдвічі* абсолютного об'єму стромально-судинного компонента.

Перше збільшення абсолютного об'єму стромально-судинного компонента *вдвічі* від (2,42 до 4,84) $\times 10^9$ мкм³ відбувається за перші 3 доби.

Друге збільшення абсолютного об'єму стромально-судинного компонента *вдвічі* від (4,84 до 9,68) $\times 10^9$ мкм³ відбувається в інтервалі часу (3 - 7) діб.

Третє збільшення абсолютного об'єму стромально-судинного компонента *вдвічі* від (9,68 до 19,36) $\times 10^9$ мкм³ відбувається в інтервалі часу (7 - 12) діб.

Четверте збільшення абсолютного об'єму стромально-судинного компонента *вдвічі* від (19,36 до 38,72) $\times 10^9$ мкм³ відбувається в інтервалі часу (12 - 22) діб.

Екстраполяція гілки графіка 1 у правий бік за межі 45 діб, дозволила визначити термін *п'ятого* подвоєння абсолютного об'єму стромально-судинного

компонента від (38,72 до 77,44) $\times 10^9$ мкм^3 , яке *теоретично* відбудеться в інтервалі часу (22 - 60) діб після народження щурів.

На **рис. 40** представлений графік **2** кинетики «збільшення $\leftrightarrow$ зменшення» середньодобової швидкості зростання цифрових значень показника $V_{\text{сск/доба}}$ після народження щурів Вістар. Графік **2** різко випуклий вгору і розташований асиметрично відносно вертикальної штрихової лінії (часова координата 10 діб) та зміщений вліво вздовж осі абсцис – доба постнатального розвитку. Точка графіка **В** з координатами (10 діб, $2,5 \times 10^9$ $\text{мкм}^3/\text{доба}$) є межею двох послідовних ділянок графіка **2** зростання, а потім зменшення цифрових значень показника $V_{\text{сск/доба}}$. Протягом **10 діб** після народження тварин, цифрові значення середньодобової швидкості зростання значень абсолютного об'єму стромально-судинного компонента інтенсивно збільшуються у **5 разів**, від $0,50 \times 10^9$ $\text{мкм}^3/\text{доба}$ (н/р) до максимуму рівного $\approx 2,5 \times 10^9$ $\text{мкм}^3/\text{доба}$.

В наступному інтервалі часу (10 -30) діб цифрові значення показника $V_{\text{сск/доба}}$ суттєво зменшуються **5 разів**, від (2,5 до 0,50) $\times 10^9$ $\text{мкм}^3/\text{доба}$. За період (30 – 45) діб після народження щурів, цифрові значення показника $V_{\text{сск/доба}}$ повільно зменшуються від (0,50 до 0,10) $\times 10^9$ $\text{мкм}^3/\text{доба}$. Результати стереологічних досліджень свідчать про те, що найбільш активне збільшення абсолютного об'єму стромально-судинного компонента відбувається в інтервалі часу (5 -15) діб після народження щурів.

На **рис. 41** представлений графік **1** (АВС) кінетики монотонного збільшення абсолютного об'єму міжклітинної речовини ($V_{\text{мр}}$, мкм^3) в стромі міокарда м'язового комплексу (ЛШ + МШП) в процесі постнатального розвитку щурів.

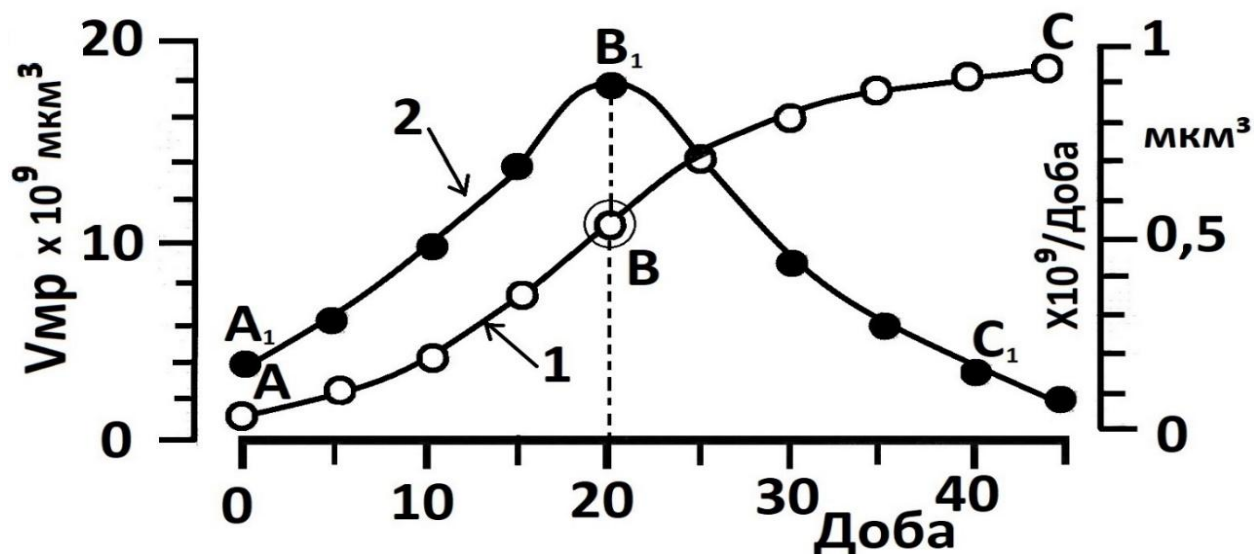


Рисунок 41. Графік 1 кінетика збільшення абсолютного об'єма міжклітинної речовини стромі міокарда. Графік 2 кінетика «збільшення → зменшення» середньодобової швидкості зростання показника $V_{mp}/\text{доба}$.

За 45 діб постнатального розвитку тварин абсолютний об'єм стромально-судинного компонента збільшився в **13,0** раз, від **(1,42 до 18,46) $\times 10^9$ мкм³**. Графік 1 складається з двох послідовних гілок.

Перша гілка графіка 1 (AB) обмежена часовими координатами (н/р) і 20 діб. За 20 діб після народження щурів, абсолютний об'єм міжклітинної речовини збільшився в **8,0** раз, від **(1,42 до 11,4) $\times 10^9$ мкм³**. Точка **B** перегину графіка 1 має координати **(20 діб, 11,4 $\times 10^9$ мкм³)** і відповідає *максимальній* швидкості зростання абсолютного об'єму міжклітинної речовини стромі міокарда.

Друга гілка графіка 1 (BC) обмежена часовими координатами 20 діб і 45 діб. За цей період часу абсолютний об'єм міжклітинної речовини збільшується всього у **$\approx 1,62$** раз, від **(11,4 до 18,46) $\times 10^9$ мкм³**.

У процесі постнатального онтогенезу відбувається *три* періоди збільшення *вдвічі* абсолютного об'єму міжклітинної речовини в стромі міокарда м'язового комплексу (ЛШ + МШП).

Перше збільшення абсолютного об'єму міжклітинної речовини в стромі міокарда *вдвічі* від **(1,42 до 2,84) $\times 10^9$ мкм³** відбувається за перші 5 діб.

Друге збільшення абсолютного об'єму міжклітинної речовини в стромі міокарда м'язового комплексу (ЛШ + МШП) *вдвічі* від **(2,84 до 5,68) $\times 10^9$ мкм³** відбувається в інтервалі часу (5 -12) діб.

Третє збільшення абсолютного об'єму міжклітинної речовини в стромі міокарда м'язового комплексу (ЛШ + МШП) *вдвічі* від **(5,68 до 11,36) $\times 10^9$ мкм³** відбувається в інтервалі часу (12 - 20) діб.

Екстраполяція гілки графіка 1 у правий бік за межі 45 діб, дозволила визначити термін *четвертого* збільшення *вдвічі* абсолютного об'єму міжклітинної речовини в стромі міокарда м'язового комплексу (ЛШ + МШП) від **(11,36 до 22,72) $\times 10^9$ мкм³**, яке *теоретично* відбудеться в інтервалі часу (20 - 60) діб після народження щурів Вістар.

На **рис. 41** представлений графік 2 (**A₁B₁C₁**) кінетики «збільшення ↔ зменшення» середньодобової швидкості зростання цифрових значень показника **$V_{mp}/\text{доба}$** після народження щурів Вістар. Графік 2 різко випуклий вгору і розташований практично *симетрично* відносно вертикальної штрихової лінії з

часовою координатою 20 діб постнатального розвитку щурів. Точка графіка **B₁** з координатами (20 діб, **0,9x10⁹ мкм³/доба**) є *межею* двох послідовних ділянок графіка **2** на початку збільшення (**A₁B₁**), а потім зменшення (**B₁C₁**) цифрових значень показника **V_{мр}/доба**. Протягом 20 діб після народження тварин, цифрові значення середньодобової швидкості зростання абсолютного об'єму міжклітинної речовини в стромі міокарда інтенсивно збільшуються у **4,5 разів**, від **0,20 x10⁹ мкм³/доба** (н/р) до *максимуму* рівного $\approx$ **0,90 x10⁹ мкм³/доба**. В наступному інтервалі часу (20 -45) діб цифрові значення показника **V_{мр}/доба** *суттєво* зменшуються **9 разів**, від (**0,90 до 0,10**) x10⁹ мкм³/доба.

За період (35 – 45) діб після народження щурів, цифрові значення показника **V_{мр}/доба** досить *повільно* зменшуються від (**0,27 до 0,10**) x10⁹ мкм³/доба.

Результати стереологічних досліджень свідчать про те, що найбільш активне збільшення абсолютного об'єму міжклітинної речовини в стромі міокарда м'язового комплексу (ЛШ + МШП), відбувається в інтервалі часу (15 -25) діб після народження щурів. Проведені електронно-мікроскопічні дослідження переконливо свідчать про те, що збільшення абсолютного об'єму міжклітинної речовини в стромі міокарда відбувається, переважно, в результаті активного біосинтезу і екзоцитозу фібробластами волокнистих білків та утворення в позацелюлярному просторі міокарда численних пучків фібрилярних волокон.

На **рис. 42** представлений графік **1 (ABC)** кінетики монотонного збільшення сумарного абсолютного об'єма фібробластів ($\Sigma V_{фб}$, мкм³) в стромі міокарда м'язового комплексу (ЛШ + МШП), в процесі постнатального розвитку щурів.

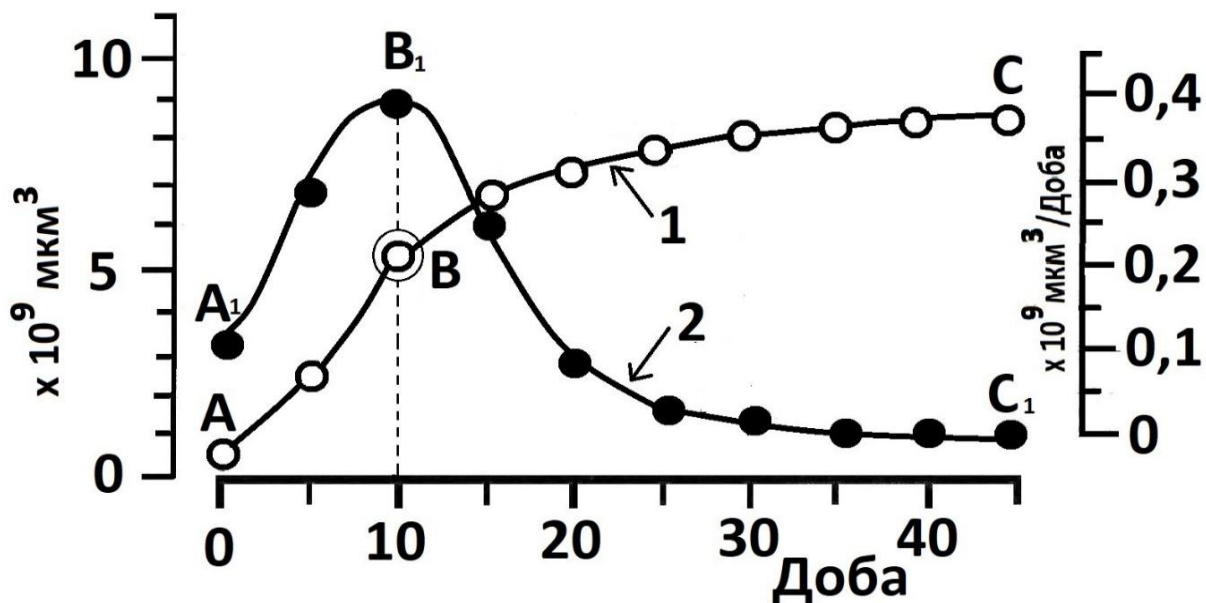


Рисунок 42. Графік 1 (ABC) кінетики збільшення сумарного абсолютного об'єма фібробластів (ΣV_{fb} , мкм³) в стромі міокарда. Графік 2 (A₁B₁C₁) кінетики «збільшення → зменшення» значень показника (ΣV_{fb} /доба).

За 45 діб після народження тварин, сумарний абсолютний об'єм фібробластів збільшився в ≈ 34 раз, від (0,24 до 8,2) $\times 10^9$ мкм³. Графік 1 складається з двох послідовних гілок, межою яких є точка перегину В.

Перша гілка (AB) графіка 1 обмежена часовими координатами (н/р) і 10 діб. За перші 10 діб після народження щурів, сумарний абсолютний об'єм фібробластів в стромі міокарда органного комплексу (ЛШ + МШП) збільшився в $\approx 21,2$ раз, від (0,24 до 5,1) $\times 10^9$ мкм³. Точка В перегину графіка 1 має координати (10 діб, 5,1 $\times 10^9$ мкм³) і відповідає максимальній швидкості зростання сумарного абсолютного об'єму фібробластів в стромі міокарда.

Друга гілка (BC) графіка 1 обмежена часовими координатами 10 діб і 45 діб. За цей період часу сумарний абсолютний об'єм фібробластів в стромі міокарда збільшився всього у $\approx 1,61$ раз, від (5,1 до 8,2) $\times 10^9$ мкм³.

Результати проведеного стереологічного аналізу свідчать про те, що починаючи з 30 діб після народження щурів, значення показника ΣV_{fb} , мкм³ поступово повільно і монотонно збільшуються у 1,1 раз від (7,6 до 8,2) $\times 10^9$ мкм³ (рис. 26).

У процесі постнатального онтогенезу (н/р – 45 діб), відбувається п'ять періодів збільшення вдвічі сумарного абсолютного об'єму фібробластів у стромі міокарда органного комплексу (ЛШ + МШП).

Перше збільшення сумарного абсолютного об'єму фібробластів в стромі міокарда вдвічі від (0,24 до 0,48) $\times 10^9$ мкм³ відбувається протягом першої доби після народження щурів.

Друге збільшення сумарного абсолютного об'єму фібробластів в стромі міокарда вдвічі від (0,48 до 0,96) $\times 10^9$ мкм³ відбувається протягом другої доби після народження щурів.

Третє збільшення сумарного абсолютного об'єму фібробластів в стромі міокарда вдвічі від (0,96 до 1,92) $\times 10^9$ мкм³ відбувається в інтервалі (2 - 4) діб.

Четверте збільшення сумарного абсолютного об'єму фібробластів в стромі міокарда вдвічі від (1,92 до 3,84) $\times 10^9$ мкм³ відбувається в інтервалі (4 - 7) діб.

П'яте збільшення сумарного абсолютного об'єму фібробластів в стромі міокарда вдвічі від (3,84 до 7,68) $\times 10^9$ мкм³ відбувається в інтервалі (7 - 30) діб.

Вище надані стереологічні дані переконливо свідчать, що найбільш інтенсивні процеси збільшення сумарного абсолютного об'єму фібробластів в стромі міокарда відбуваються протягом перших 7 діб після народження шурів. Слід зазначити, що збільшення сумарного абсолютного об'єму фібробластів в стромі міокарда шурів залежить від двох біологічних процесів: проліферації і фізіологічної гіпертрофії цих клітин сполучної тканини.

На питання, який внесок у збільшення сумарного абсолютного обсягу фібробластів робить кожен окремо фізіологічний процес, буде представлено у розгорнутому вигляді нижче.

На **рис. 42** представлений графік **2 (A₁B₁C₁)** кінетики «збільшення ↔ зменшення» *середньодобової швидкості* зростання цифрових значень показника $\Sigma V_{fb}/\text{доба}$ після народження шурів Вістар. Графік **2** різко випуклий вгору і розташований *асиметрично* відносно вертикальної штрихової лінії (часова координата 10 діб) та зміщений *вліво* вздовж осі абсцис. Точка **B₁** графіка **2** з координатами (**10 діб, 0,40 x10⁹ мкм³/доба**) є *межею* двох послідовних ділянок зростання, а потім зменшення цифрових значень показника $\Sigma V_{fb}/\text{доба}$.

Протягом *першої доби* після народження тварин, цифрові значення середньодобової швидкості зростання сумарного об'єму фібробластів інтенсивно збільшуються у **4** рази, від **0,10 x10⁹ мкм³/доба** (н/р) до *максимуму* рівного $\approx$ **0,40 x10⁹ мкм³/доба**. В наступному інтервалі часу (10 -20) діб цифрові значення показника $\Sigma V_{fb}/\text{доба}$ *суттєво* зменшуються **4** рази, від **(0,40 до 0,08) x10⁹ мкм³/доба**. За період (20 – 45) діб після народження шурів, цифрові значення показника $\Sigma V_{fb}/\text{доба}$ демонструють *повільне* зменшення швидкості зростання від **0,08 x10⁹ мкм³/доба** і наближуються практично до нуля. Результати стереологічних досліджень свідчать про те, що інтенсивне зростання сумарного об'єму фібробластів відбувається в інтервалі часу (5 -15) діб після народження шурів. У період раннього постнатального онтогенезу визначається також збільшення середньодобової швидкості зростання об'єму фібробластів в стромі міокарда.

На **рис. 43** представлений графік **ABC** «збільшення → зменшення» середнього об'єму ядра (**V_я фб, мкм³**) у стромальних фібробластах.

Експериментальний графік різко випуклий вгору і розташований *асиметрично* відносно вертикальної штрихової лінії (часова координата 10 діб) та зміщений *вліво* вздовж осі абсцис.

Точка **B** графіка з координатами (**10 діб, 80,0 мкм³**) є *межею* послідовних ділянок зростання, а потім зменшення значень показника **V_я фб**.

Протягом 10 діб після народження тварин, цифрові значення *середнього* абсолютного об'єму ядра фіброblastів інтенсивно збільшуються у **1,5** раза, від **53,0 мкм³** (н/р) до *максимуму* рівного $\approx$ **80,0 мкм³**. В інтервалі часу (н/р – 5 діб) середньодобова швидкість зростання об'єму ядра фіброblastів *максимальна* і склала **3,4 мкм³/доба**. Збільшення середнього об'єму ядра відбувається в результаті підготовки фіброblastів до мітотичного поділу, або в умовах активізації біосинтетичних процесів в цитоплазмі цих клітин. В останньому випадку об'єм ядра фіброblastів зростає приблизно на 10% - 20% в результаті збільшення в каріоплазмі вмісту рибонуклеїнових кислот різного призначення, які необхідні для здійснення синтезу фібрилярних білків.

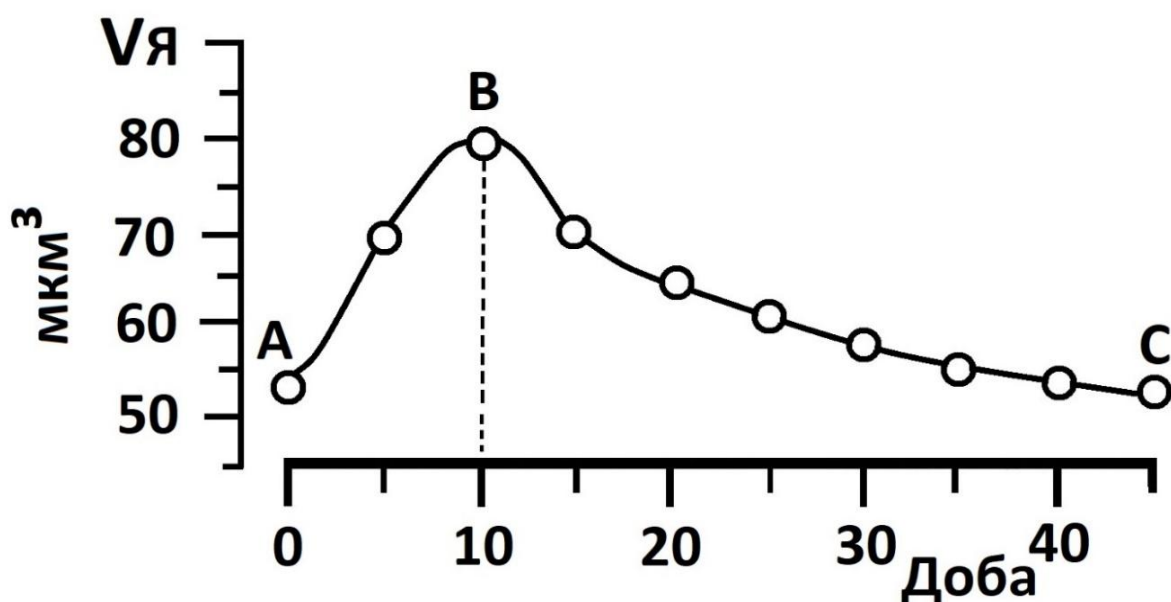


Рисунок 43. Кінетика «збільшення → зменшення» середнього об'єму ядра (мкм³) міокардіальних фіброblastів у м'язовому комплексі (ЛШ + МШП) в процесі постнатального розвитку щурів Вістар.

Але, суттєве збільшення об'єму ядра у 1,5 – 2 раза і одночасно об'єму цитоплазми переконливо свідчать про підготовку клітин сполучної тканини (фіброblastів) до мітотичного поділу. В наступному інтервалі часу (10 - 45) діб цифрові значення показника **Vя фб** зменшуються також у **1,5** раза, від **80,0** до **53,0 мкм³**. За період (30 – 45) діб після народження щурів, цифрові значення показника **Vя фб** *повільно* зменшуються від **55,0 мкм³** і наближаються до **53,0 мкм³**, що певною мірою відображає зменшення функціональної активності клітин сполучної тканини строми міокарда щурів.

Отже, отримані стереологічні дані дозволяють стверджувати, що в інтервалі часу (н/р – 10 діб), в стромальному компоненті міокарда відбувається активний процес проліферації фібробластів. В іншому інтервалі часу (30 - 45) діб, у стромальному компоненті органного комплексу (ЛШ + МШП) *відсутній* процес *проліферації* фібробластів, відбувається поступове зменшення функціональної активності клітин сполучної тканини.

На **рис. 44** представлений графік (АВС) кінетики постнатального «збільшення → зменшення» середнього об'єму фібробластів ($V_{фб}$, $мкм^3$) у стромальному компоненті органного комплексу (ЛШ + МШП).

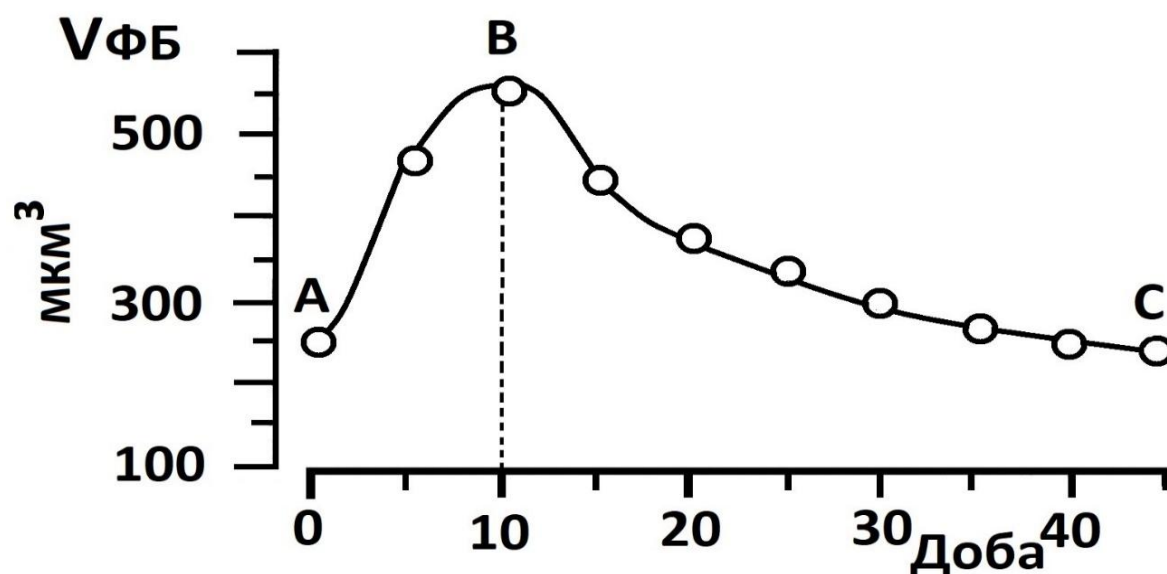


Рисунок 44. Кінетика «збільшення → зменшення» середнього об'єму ($мкм^3$) міокардіальних фібробластів у органному комплексі (ЛШ + МШП) в процесі постнатального розвитку щурів Вістар.

Графік різко випуклий вгору і розташований *асиметрично* відносно вертикальної штрихової лінії (часова координата 10 діб) та зміщений *вліво* вздовж осі абсцис. Точка **В** графіка з координатами (10 діб, 550 $мкм^3$) є *межею* послідовних ділянок зростання, а потім зменшення значень показника $V_{фб}$.

Протягом *перших 5 діб* після народження тварин, цифрові значення середнього об'єму фібробластів *інтенсивно* збільшуються у **1,9** раза, від **250 $мкм^3$** (± 15 $мкм^3$) (н/р) до **470 $мкм^3$** з середньодобовою швидкістю **44 $мкм^3$ /доба**.

В наступному інтервалі часу (5 -10) діб цифрові значення показника $V_{фб}$ поступово збільшуються в **1,2** раза від **470 $мкм^3$** до **550 $мкм^3$** з середньодобовою швидкістю **16,0 $мкм^3$ /доба**.

За період (10 – 30) діб після народження щурів, цифрові значення показника **Vфб** суттєво зменшуються від **550 мкм³** до **310 мкм³**. В наступному інтервалі часу (30 -45) діб цифрові значення показника **Vфб** поступово зменшуються від **310 мкм³** до **260 мкм³** з середньодобовою швидкістю **3,30 мкм³/доба**. Значення середнього об'єму фіброblastів в **250...260 мкм³** було у м'язовому комплексі (ЛШ + МШП) новонароджених щурів.

На **рис. 45** наведений графік **ABC** кінетики постнатального збільшення абсолютної *чисельності* міокардіальних фіброblastів (**Nфб**) в об'ємі органного комплексу (ЛШ + МШП) серця щурів.

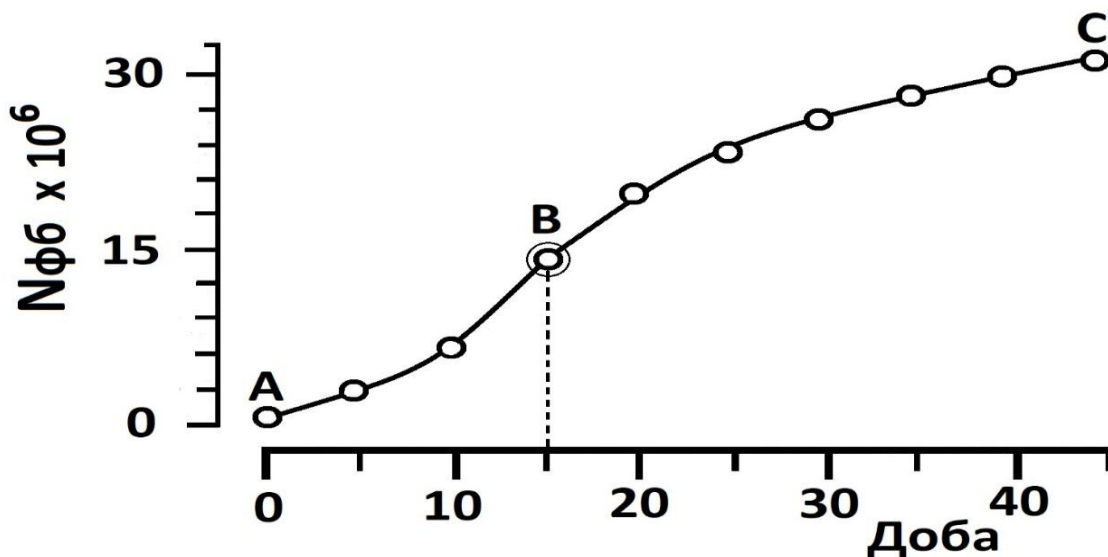


Рисунок 45. Графік ABC – кінетика збільшення чисельності міокардіальних фіброblastів (Nфб) у органному комплексі (ЛШ + МШП) в процесі постнатального розвитку щурів Вістар.

Графік **ABC** має вигляд витягнутої у часі літери «S». Протягом 45 діб після народження щурів, чисельність стромальних фіброblastів в міокарді органного комплексу (ЛШ + МШП) серця щурів збільшується у **32,8** раз від **(0,96 до 31,5) x10⁶**. Найбільш висока швидкість зростання кількості фіброblastів в органному комплексі (ЛШ+МШП) визначається в інтервалі часу (10 -20) діб.

Координати **(15 діб і 14,8 x 10⁶ фб)** визначають розташування *точки перегину* графіка **1**, в якій відбувається зміна напрямку збільшення швидкості зростання на зменшення швидкості зростання чисельності міокардіальних фіброblastів в м'язовому комплексі (ЛШ+МШП) серця щурів. За перші **15 діб** після народження тварин, чисельність фіброblastів у м'язовому комплексі (ЛШ+МШП)

збільшується у **15,4** раз від **$0,96 \times 10^6$ фб** (н/р) до **$14,8 \times 10^6$ фб** зі середньодобовою швидкістю протягом 15 діб **$0,92 \times 10^6$ фб/доба** (**$3,83 \times 10^4$ фб/год**).

Після **15 діб** відбувається поступове *зменшення* середньодобової *швидкості* зростання чисельності фіброblastів у м'язового комплексу (ЛШ+МШП). В інтервалі часу (15 – 45) діб, абсолютна кількість міокардіальних фіброblastів у м'язовому комплексі (ЛШ+МШП) збільшується всього у **2,13** раз, від **$14,8 \times 10^6$ фб** до **$31,5 \times 10^6$ фб**. Починаючи з **35** діб, середньодобова швидкість зміни цифрових значень показника **Нфб/доба** повільно зменшується від **$0,1 \times 10^6$ фб/доба** до **0** на 45 добу після народження щурів. У процесі постнатального онтогенезу (н/р – 45 діб), відбувається *чотири* періоди збільшення *вдвічі* абсолютної чисельності фіброblastів в стромі міокарда м'язового комплексу (ЛШ + МШП).

Перше збільшення чисельності фіброblastів в стромі міокарда *вдвічі* від (**$0,96$ до $1,92$**) **$\times 10^6$ фб** відбувається протягом *першої* доби після народження щурів.

Друге збільшення чисельності фіброblastів в стромі міокарда *вдвічі* від (**$1,92$ до $3,84$**) **$\times 10^6$ фб** відбувається в інтервалі часу (**1 – 2**) доби після народження щурів.

Третє збільшення чисельності фіброblastів в стромі міокарда *вдвічі* від (**$3,84$ до $7,68$**) **$\times 10^6$ фб** відбувається в інтервалі часу (**2 - 9**) діб.

Четверте збільшення чисельності фіброblastів в стромі міокарда *вдвічі* від (**$7,68$ до $15,36$**) **$\times 10^6$ фб** відбувається в інтервалі (**9 - 16**) діб.

П'яте збільшення чисельності фіброblastів в стромі міокарда *вдвічі* від (**$15,36$ до $30,72$**) **$\times 10^6$ фб** відбувається в інтервалі (**16 – 45**) діб.

Вище надані стереологічні дані переконливо свідчать, що найбільш інтенсивні процеси *проліферації* та збільшення у **6 раз** абсолютної чисельності фіброblastів в стромі міокарда м'язового комплексу (ЛШ + МШП), відбуваються протягом перших **4 діб** після народження щурів. Слід зазначити, що збільшення сумарного абсолютного об'єму фіброblastів в стромі міокарда м'язового комплексу (ЛШ + МШП) у **4 раз** відбувається протягом перших **2-х діб** після народження щурів.

На **рис. 46** наведений графік **1 АВС** кінетики «збільшення → зменшення» швидкості зростання чисельності фіброblastів (**Нфб/доба**), у стромі міокарда в процесі постнатального розвитку щурів.

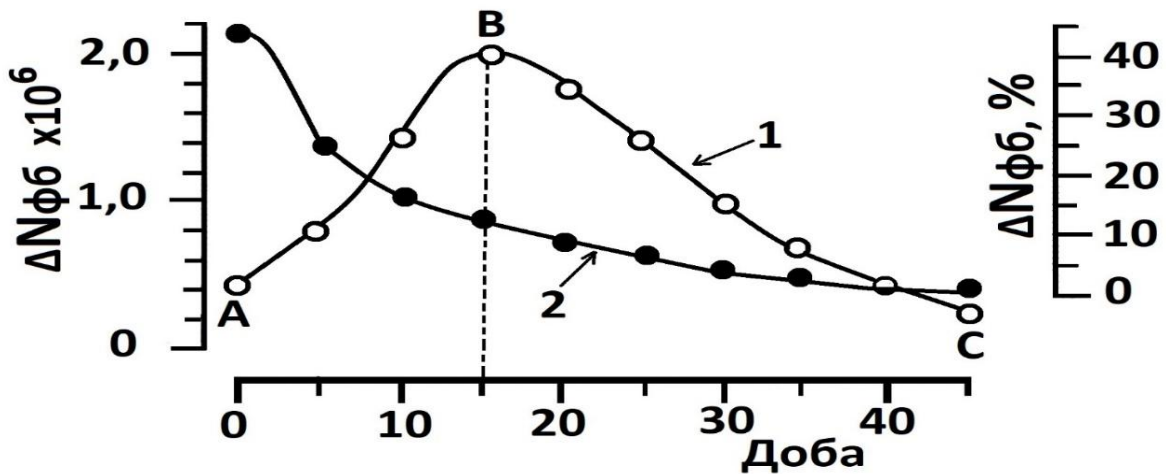


Рисунок 46. Графік 1 (ABC) – кінетики «збільшення → зменшення» значень проліферативного пулу фібробластів ($\Delta N_{фб}/\text{доба}$) у органному комплексі (ЛШ+МШП) щурів. Графік 2 зменшення відносної кількості проліферуючих фібробластів (%) у процесі постнатального розвитку щурів Вістар.

Графік 1 має складну форму і складається з двох послідовних ділянок.

Перша ділянка (AB) графіка 1 обмежена часовими координатами н/р і 15 діб. Протягом цього часу значення показника $N_{фб}/\text{доба}$ збільшуються від 400 фб/доба (17 фб/год) до максимуму - 2000 фб/доба (83 фб/год). Отримані дані свідчать про те, що активний процес проліферації стромальних фібробластів відбувається ще до народження щурів та суттєво збільшується протягом першої декади після народження тварин. За цей час відносна кількість проліферуючих фібробластів (%) в стромі міокарда м'язового комплексу (ЛШ+МШП) зменшується від 45% до 10%.

Друга ділянка (BC) графіка 1 обмежена часовими координатами 15 діб і 45 діб. За цей період часу цифрові значення показника $N_{фб}/\text{доба}$ безперервно зменшуються, та при $t \rightarrow 45$ діб, $N_{фб}/\text{доба} \rightarrow 300$ фб/доба (13 фб/год). За цей час відносна кількість проліферуючих фібробластів (%) в стромі міокарда м'язового комплексу (ЛШ+МШП) зменшується від 10% до $\approx 1...2\%$. Найбільш швидке зменшення цифрових значень $N_{фб}/\text{доба}$ відбувається в інтервалі часу (20 – 30) діб, від 1800 фб/доба (75 фб/год) до 900 фб/доба (37 фб/год). Одночасно зі зниженням проліферативної активності фібробластів від 2000 фб/доба до 300 фб/доба, відбувається зменшення середнього абсолютного об'єму цих клітин від максимального значення 550 мкм³ до мінімального 250 мкм³ (рис. 44). Збільшення чисельності і функціональної активності стромальних фібробластів у

міокарді протягом першої декади постнатального розвитку щурів, обумовлено необхідністю активного синтезу фібрилярних білків, які надалі утворювали колагенові та інші волокна для формування жорсткого та міцного «скелета» серцевого м'яза. Після 15 діб постнатального розвитку щурів, відбувається суттєве зменшення проліферативної та функціональної активності стромальних фіброblastів, що обумовлено поступовим завершенням формування фібрилярного «скелета» серцевого м'яза щурів Вістар.

Позначимо буквами **Gv** співвідношення **N фб / N кмц** в об'ємі м'язового комплексу (ЛШ+МШП) щурів Вістар.

На **рис. 47** наведений графік **ABC** кінетики збільшення цифрових значень **Gv** протягом 45 діб після народження щурів. Графік **Gv** має «увігнуто - опуклу форму», яка характерна для витягнутої у часі літери «**S**». На графіку можна виділити дві послідовні гілки: **AB** і **BC**. Увігнута форма *гілки AB* графіка **Gv** свідчить що протягом перших **15 діб** після народження щурів, цифрові значення **Gv** швидко збільшуються у $\approx 8,1$ раза, від **0,12** (н/р) до **0,97**. Це обумовлено тим, що після народження щурів швидкість проліферації стромальних фіброblastів суттєво перевищує цей показник для м'язових клітин (кардіоміоцитів) міокарда.

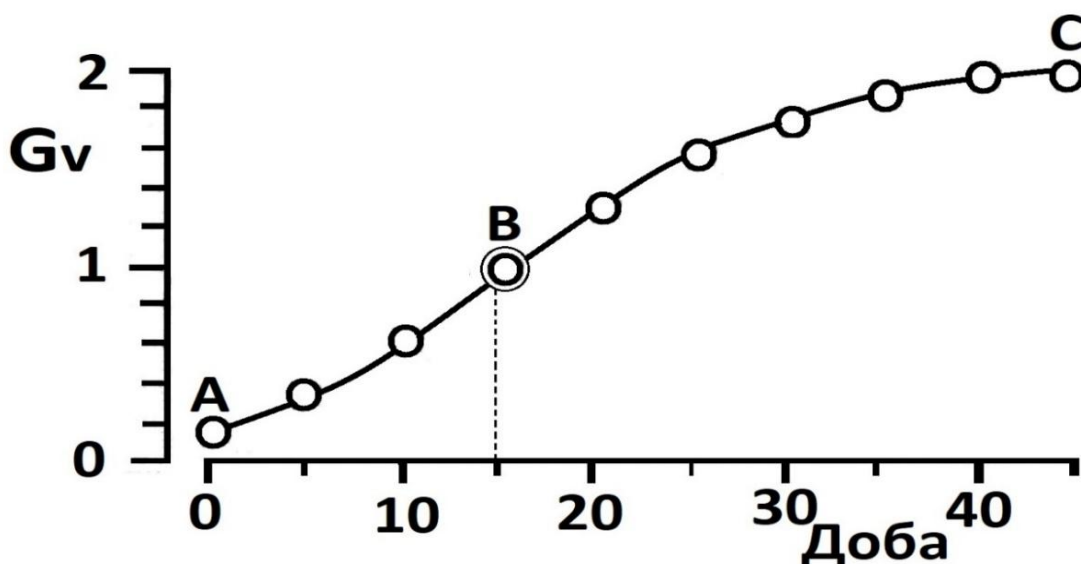


Рисунок 47. Кінетика збільшення цифрових значень показника співвідношення $Gv = N \text{ фб} / N \text{ кмц}$ в абсолютному об'ємі міокарда м'язового комплексу (ЛШ + МШП) в процесі раннього постнатального розвитку щурів Вістар.

У віці 15 діб, визначається точка **B** перегину графіка **Gv** з відповідними координатами (**15 діб, 1**). У точці перегину абсолютна чисельність стромальних фібробластів дорівнює чисельності кардіоміоцитів в паренхімі міокарда м'язового комплексу (ЛШ + МШП). Отже, (**N фб = N кмц = $14,8 \times 10^6$**).

Опукла форма *другої гілки* **BC** графіка **Gv** свідчить про поступове повільне і монотонне зменшення у часі (15 – 45) діб проліферативної активності фібробластів. Цей процес значно сповільнюється після 30 діб постнатального розвитку щурів. За нашими даними [8], проліферація кардіоміоцитів *завершується* до 15 діб після народження щурів. При $t \geq 15$ діб, у співвідношенні **N фб / N кмц** значення знаменника **N кмц = const = $15,2 \times 10^6$** . Тому після 15 діб цифрові значення **Gv** залежать виключно від проліферативної активності стромальних фібробластів. Починаючи з **35 діб**, співвідношення **N фб / N кмц** практично поступово виходять на плато і наближається до значення **Gv $\approx 2,0$** . Отримані дані свідчать, що після 45 діб постнатального розвитку щурів, в об'ємі міокарда м'язового комплексу (ЛШ + МШП) кожен кардіоміоцит контактує з двома стромальними фібробластами.

Результати проведеного *стереометричного* дослідження свідчать, що в процесі раннього постнатального онтогенеза (15 діб), в міокарді щурів *спочатку* відбувається активізація проліферативної активності стромальних фібробластів, а після 15 діб кількість мітотичних поділів цих клітин суттєво зменшується, та при $t \rightarrow 45$ діб, $\Delta N \text{ фб } (\%) \rightarrow 1...2\%$. Крім того, у віці 7 та 25 діб після народження щурів, у цитоплазмі фібробластів спостерігається активізація біосинтезу та секреції фібрилярних білків, з яких в інтерстиції міокарда формуються колагенові та еластичні волокна. Велика кількість колагенових і еластичних волокон разом з глікозаміногліканами формують просторовий стромальний опорний каркас, який володіє біомеханічними функціями і надає пружність та міцність міокарду м'язового комплексу (ЛШ + МШП) в процесі скоротливої функції серця протягом життя щурів [12 - 14].

Висновки.

1. Протягом 45 діб після народження щурів, відбувається інтенсивне *збільшення абсолютних об'ємів* м'язового комплексу (ЛШ+МШП) у **24 раза**, паренхіматозного компонента міокарда у **25 разів**, стромально-судинного компонента у **22 раза** і міжклітинної речовини у **13 разів**. За цей період часу *сумарний абсолютний об'єм* фібробластів в м'язовому комплексі (ЛШ+МШП) збільшується у **21 раз**. Збільшення абсолютних об'ємів паренхіми і строми

міокарда відбувається в результаті процесів постнатальної фізіологічної гіпертрофії та проліферації клітин м'язового комплексу (ЛШ+МШП) серця щурів.

2. Найбільша швидкість добового зростання абсолютних об'ємів м'язового комплексу (ЛШ+МШП) і паренхіматозного компонента відбувається на 15 добу після народження щурів. При $t > 15$ діб, відбувається зменшення швидкості цих процесів до *мінімального* значення на 45 добу після народження щурів.

3. Найбільша швидкість зростання абсолютних об'ємів стромально-судинного компонента і фібробластів визначається на 10 добу після народження щурів. При $t > 10$ діб, відбувається зменшення швидкості цих процесів до *мінімального* значення на 45 добу після народження щурів.

4. Найбільша швидкість зростання абсолютного об'єма міжклітинної речовини відбувається на 20 добу після народження щурів. При $t > 20$ діб, відбувається зменшення швидкості процесів зростання до *мінімального* значення на 45 добу після народження щурів.

5. *Максимальні* об'єми фібробластів (550 мкм^3) та їх ядер (80 мкм^3) визначається на 10 добу після народження щурів. В інтервалі часу (10 - 45) діб, відбувається зменшення абсолютних об'ємів фібробластів та їх ядер до рівня значень характерних для новонароджених щурів.

6. *Мінімальні* об'єми стромальних фібробластів ($250...260 \text{ мкм}^3$) та їх ядер ($53...54 \text{ мкм}^3$) визначається в міокарді новонароджених та 45-ти добових щурів.

7. Протягом 45 діб після народження щурів, в м'язовому комплексі (ЛШ+МШП) відбувається інтенсивне *збільшення* чисельності фібробластів у 33 рази в результаті активної проліферації цих стромальних клітин. *Найбільша* активація проліферації фібробластів в м'язовому комплексі (ЛШ+МШП) визначається на 15 добу після народження щурів і складає 2000 фб/доба. *Найменша* проліферативна активність стромальних фібробластів виявляється у міокарді новонароджених та 45-ти добових щурів і складає 300 фб/доба.

8. Активний процес проліферації стромальних фібробластів відбувається ще до народження щурів та суттєво збільшується протягом першої декади після народження тварин.

9. В процесі раннього постнатального онтогенеза (15 діб), в міокарді щурів *спочатку* відбувається активізація проліферативної активності стромальних фібробластів, а після 15 діб відносна кількість проліферуючих фібробластів (%) суттєво зменшується, та при $t \rightarrow 45$ діб, $\Delta N \text{ фб (\%)} \rightarrow 1...2\%$.

10. Після 15 діб цифрові значення співвідношення N_{fb} / N_{kmc} залежать виключно від проліферативної активності стромальних фібробластів. Це обумовлено тим, що при $t \geq 15$ діб, значення $N_{kmc} = const$.
11. Після 45 діб постнатального розвитку щурів, в міокарді м'язового комплексу (ЛШ + МШП) кожен кардіоміоцит в середньому контактує з двома стромальними фібробластами.

Список літератури

1. Барабой ВА, Танцюра ТВ, Коваленко ЛС, Зінченко ВА, Лавренчук ГЙ. Морфометрична характеристика клітин L929 після термічного та радіаційного впливу. Біополімери та клітина. 1999. 15(1); 38-42.
2. Божок ГА, Моїсєєв АІ, Горіна ОЛ, Бондаренко ТП. Морфофункціональні особливості фібробластів лінії L929 в умовах 3D - культивування. Фізіологічний журнал, 2019, 65(3); 34 – 40.
3. Гулевський ОК, Моїсєєва НМ, Горіна ОЛ, Сидоренко ОС. Предінкубація фібробластів лінії L929 з синтетичним лейенкефаліном TyrDAlaGlyPheLeuArg зберігає їх проліферативний потенціал в умовах холодного стресу. Цитологія і генетика. 2022, 56 (4); 39-47.
4. Алабедацька НМ, Берест ВП, Моїсєєва НМ, Божок ГА, Бондаренко ТП. Антимікробний пептид граміцидин S впливає на проліферацію та пригнічує адгезію фібробластів лінії L929. Біофізичний вісник, 2023, 49: 43-60. <https://doi.org/10.26565/2075-3810-2023-49-04>
5. Gong X, Lin C, Cheng J, Su J, Zhao H, Liu T, Wen X, Zhao P. Generation of Multicellular Tumor Spheroids with Microwell-Based Agarose Scaffolds for Drug Testing. PLoS One. 2015;10(6):01303- 48
6. Лабораторные млекопитающие: крысы. Объекты биологии развития. Под ред. акад. Б.Л. Астаурова. Москва: Наука, 1975. – С.505-563.
7. Козлов ВА., Твердохлеб ИВ., Шпонька ИС., Мишалов ВД. Морфология развивающегося сердца. Структура, ультраструктура, метаболизм. Днепропетровск: ДМА; 1995. - 220 с.
8. Загоруйко ЮВ, Загоруйко ГЕ, Марциновский ВП, Филатова ВЛ. Закономерности кардиомиогенеза у крыс Wistar: рост суммарной численности кардиомиоцитов и образование популяции двуядерных миоцитов в паренхиме миокарда комплекса (лж + мжп). Вісник проблем біології і медицини. 2019; 1; 2 (149):70-74.

9. Загоруйко ГЄ, Марциновський ВП, Касянчук ВМ, Філатова ВЛ, Панасюк ВЮ. Морфометрія міофібрил і скоротливого апарату у період постнатального дозрівання кардіоміоцитів. Вісник пробл. біол. і медицини. 2022;1(163):86-92.
10. Zahoruyko HE, Marcynovskyi VP, Tsventukh LV, Tsaturyan OH, Filatova VL, Matvienko TM, Sargosh OD. Bulletin of problems in biology and medicine 2023 Issue 2 (169):131-144.
11. Zagoruyko GE, Martsynovskyi VP, Filatova VL, Matvienko TM, Sargosh OD, Gusakovska TM. Changes in cardiomyocyte nuclei location and conformation during postnatal development of Wistar rats. Світ медицини та біології. 2024.1(87):208-213.
12. Кошарный ВВ, Слободян АН, Абдул - оглы ЛВ, и соавт. Особенности формообразования стенки сердца и его пространственной ориентации на этапах пренатального онтогенеза. Монография Днепр – 2017 «Середняк Т.К.» - 148 с.
13. Шевчук ММ. Ультраструктурні особливості будови серця білого щура в нормі. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2022- (4)- 177–181.
14. Halper J, Kjaer M. Basic Components of Connective Tissues and Extracellular Matrix: Elastin, Fibrillin, Fibulins, Fibrinogen, Fibronectin, Laminin, Tenascins and Thrombospondins. Progress in Heritable Soft Connective Tissue Diseases. 2013: 31–47. doi:10.1007/978-94-007-7893-

ГЛАВА 2

ЗАКОНОМІРНОСТІ КІНЕТИКИ ПОСТНАТАЛЬНОГО РОЗВИТКУ КРОВОНОСНОГО МІКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА МІОКАРДА ЩУРІВ ВІСТАР

Вступ. В даний час прогрес у розумінні функцій кровоносних капілярів та клітинної будови стінки капілярів (ендотеліоцити) обумовлений значними досягненнями у галузі стереоморфометрії та молекулярної біотехнології. У ХХ столітті застосування у морфологічних дослідженнях електронної мікроскопії, культури первинних ендотеліальних клітин, фізіологічних методів вивчення кровообігу та молекулярної імунології, зробили суттєвий крок у сучасне розуміння механізмів мікроциркуляції, функцій кровоносних капілярів та фенотипів ендотеліоцитів [9]. *Протеомне* картування показало, що ендотеліальні клітини у складі капілярів утворюють мозаїку *фенотипів*, для опису якої використовують такі терміни: «судинні адреси», «поштові індекси» тощо [10].

Найближча перспектива використання результатів наукових досліджень – це розробка технологій для лікування захворювань, що викликані *ендотеліальною дисфункцією*, за допомогою лікарських препаратів, які доставляються спеціальними молекулярними переносниками до певних ділянок пошкодженного судинного кровоносного русла. Однак для цього необхідний подальший розвиток молекулярних технологій, включаючи покращення специфічності та безпеки систем доставки генів/білків.

РОЗДІЛ 1

ІСТОРИЧНЕ ВЧЕННЯ ПРО БУДОВУ І ФУНКЦІЇ КРОВОНОСНИХ КАПІЛЯРІВ ОРГАНІВ ССАВЦІВ

William Harvey (Уільям Гарвей), один із великих анатомів XVI століття, у опублікованих працях надав незаперечні докази того, що кров циркулює в організмі тварин та людини. Ця піонерська робота у анатомів того часу викликала низку питань, у тому числі як поживні речовини передаються від крові до тканин різних органів. В 1661 Marcello Malpighi використав примітивний мікроскоп для спостереження за рухом крові в тканинах різних органів. Ці спостереження дозволили йому висловити припущення, що в тканинах органів тварин існують *мікроскопічні каналці*, по яких рухається кров [1].

Ще один видатний анатом того часу Теодор Шванн, засновник клітинної теорії будови живих істот, зазначив у своїх роботах, що капіляри – це мікроскопічні каналці, що мають внутрішню *оболонку*. У сімнадцятому столітті для демонстрації судинної системи, включаючи маленькі судини - капіляри, широко використовувалися анатомічні ін'єкції різними речовинами: чорнило, туш, ін'єкції воску тощо. І лише у XIX столітті було остаточно встановлено, що артерії і вени в організмі тварин з'єднані між собою складно організованою мережею мікросудин - капілярів. Hall M., (1790-1857) був серед тих, хто встановив функціональне значення капілярів. У своїх роботах M. Hall стверджував, що повільна циркуляція крові по капілярах *сприяє активній доставці в тканини поживних речовин* [2]. Незважаючи на численні дослідження будови кровоносного русла тварин та людини, не було консенсусу, що представляє кровоносний капіляр як анатомічна мікроструктура. Відсутність однаковості у визначенні капіляра зберігалася до середини XIX століття.

Фізіологи на той час використовували такі терміни «капілярні артерії», «капілярні вени», «найдрібніші судини». Багато дослідників вважали, що капіляри - це канали або протоки без стінок в тканинах, шляхи, що ймовірно *прокладені вмираючими клітинами*. Earle JW описав капіляри як канали без мембран, «подібні до струмів у вологій землі» [3]. Ігнац Доллінгер (1770-1841) стверджував, що неможливо виявити мембрану за допомогою світлового мікроскопа і, отже, кров укладена в слиз, фундаментальну субстанцію тканин, «точно так само, як потік отримує ложе із землі і не повинен бути поміщений в трубку». В 1839 році Теодор Шванн першим за допомогою світлового мікроскопа описав наявність тонкої мембрани з ядрами навколо кровоносних капілярів, яка пізніше отримала назву *ендотелій*. У 1842 році британський хірург і патолог Paget J. (1814 - 1899) також стверджував, що капіляри - це не «прості канали, просвердлені в навколишніх тканинах», а скоріше мають чіткі стінки [4].

У 1900-х роках проблема того, як поживні речовини перетинають стінку капілярів і потрапляють до оточуючих тканин, була центральним питанням у фізіології та патології людини. Krogh A. T (Август Крог), професор зоофізіології в Копенгагенському університеті, зосередив свої дослідження на регуляції щільності капілярів і доставці кисню до тканин (за що він був удостоєний Нобелівської премії з фізіології та медицини в 1920 році), був першим, хто у своїй книзі «Анатомія та фізіологія капілярів» представив теоретичні основи функцій кровоносних капілярів [5]. Обговорення будови капілярної стінки (ендотеліоцитів) було неповним без згадки відкриття її клітинних компонентів. Ендотеліальна клітина та клітина Руже [Rouget C. 6]. (у подальшому перицит) стали центром досліджень капілярів у XX столітті. Після широкого використання світлової мікроскопії та введення фарбування нітратом срібла внутрішньої стінки кровоносних судин, німецькими дослідниками було остаточно встановлено наявність клітинної вистилки і, отже, існування ендотелію та меж, які оточують ендотеліальні клітин. У 1865 році швейцарський анатом His W. (Вільгельм Хис) (1831 – 1904) ввів визначення *ендотелій* [7]. У 1873 році Руже описав скорочувальні елементи навколо окремих капілярів і дійшов висновку, що це ймовірно, були маленькі м'язові клітини. За словами Руже, ці периваскулярні маленькі клітини регулярно виявлялися навколо капілярів у різних органах тіла тварин. KW Zimmerman у 1923 році для периваскулярних клітин запропонував термін «*перицити*», та

вважав, що скорочення цих клітин контролює проникність капілярів для крові та її клітинних елементів [8].

Встановлено, що середня тривалість життя ендотеліальних клітин людини становить >1 року. Ендотелій дуже чутливий до механічних стимулів (розтягування, зсувна напруга, тиск), гуморальних агентів (ангіотензин II (Ang II), ендотелін-1 (ET-1), альдостерон, брадикінін, тромбоксан) та складних і простих хімічних речовин (глюкоза, амінокислоти, жирні кислоти, активні форми кисню (ROS)). Ендотелій мікроциркуляторного кровоносного русла чутливий до дії зовнішніх та внутрішніх стимулів, вивільняючи з цитоплазми різні ендотеліальні медіатори, оксид азоту (NO) [11], простагліцин (PGI₂), фактор активації тромбоцитів (PAF), передсердний натрійуретичний пептид С-типу (ANP) та ET-1. За допомогою ендотеліальних медіаторів відбувається регулювання судинного тону, запобігання тромбозу просвіту кровоносних макро-мікросудин, запалення та підтримка структурної цілісності капілярної мережі мікроциркуляторного русла.

Ендотеліальна дисфункція є центральною ланкою у патогенезі гострого коронарного синдрому [12]. Однак вивчення ураженого судинного ендотелію є дуже складним завданням через труднощі, що пов'язані з ізоляцією ендотеліальних клітин коронарного судинного русла. Тому первинна культура ендотеліальних клітин мікросудин є важливим інструментом у дослідженні ролі ендотелію у багатьох фізіологічних чи патологічних реакціях. Значна частина сучасної інформації про фізіологічні, біохімічні та імунологічні функції ендотелію отримана при дослідженні 2D-культури ендотеліальних клітин. Останні розробки методів 3D-культур ендотеліоцитів у багатьох випадках краще підходять як модельні системи для вивчення судинних функцій *in vivo*.

Висновки.

З короткого історичного огляду випливає, що капіляр і, відповідно, ендотеліоцит, який утворює капіляр, залишаються об'єктами досліджень у галузі нормальної та патологічної фізіології судин [9]. Капіляр, як локальне місце обміну різноманітних речовин, газів між кров'ю та тканинами, є основним компонентом фундаментальних досліджень у галузях фізіології харчування, метаболізму, онтогенезу тканин, ангіогенезу і відновлення пошкоджених ділянок макро-мікросудин. Ендотеліальна вистилка, яка знаходиться на межі між циркулюючою кров'ю та судинною стінкою, складається з простого плоского одношарового ендотелію, який розташований на внутрішній поверхні всіх кровоносних макро-мікросудин. Зараз встановлено, що ендотеліальні

клітини мають високу метаболічну активність і відіграють важливу роль у багатьох фізіологічних функціях, включаючи контроль вазомоторного тону, трафіку клітин крові, проникності судин та підтримки цілісності судин.

Незважаючи на те, що спостерігається певний прогрес у дослідженні структурно-функціональної організації кровоносних капілярів різних органів тварин та людини, немає консенсусу щодо визначення:

- одиничний кровоносний капіляр та його розміри;
- межі, що відокремлюють капіляри у безперервній капілярній мережі;
- довжина одиничних капілярів;
- особливості будови прекапілярів, посткапілярів, тощо.

Список літератури

1. Adelmann HB. Marcello Malpighi and the evolution of embryology. Ithaca, N. Y.,: Cornell Univ. Press, 1966, p. 5 v.
2. Hall M. A critical and experimental essay on the circulation of the blood. London,: Sherwood, 1831, 20 p..
3. Earle JW. On the nature of inflammation. London Medical Gazette, 1835. 16: 6-12.
4. Paget J. Report on the results obtained by the use of the microscope in the study of human anatomy and physiology. British Foreign Medical Review, 1842. 14: 259-296.
5. Krogh A. The anatomy and physiology of capillaries. New York, 1920. 310 p.
6. Rouget C. Memoire sur le development, la structure et les proprietes physiologiques des capillaries sanguins et lymphatiques. Arch Physiol Norm Pathol , 1873.5: 603-663.
7. His W. Die Häute und Höhlen des Körpers Basel, : Schwighauser, 1865.
8. Zimmerman KW. Der feinere bau der blutcapillaren. Z Anat Entwicklungsgeschichte 1923.68: 29-36,
9. Charlotte Hwa, and William C. Aird. The History of the Capillary Wall: Doctors, Discoveries and Debates. Articles in PresS. Am J Physiol Heart Circ Physiol (August 10, 2007). doi:10.1152/ajpheart.00704.2007; P.1-47.
10. Carver LA, Schnitzer JE Proteomic mapping of endothelium and vascular targeting in vivo. In: William C, Aird MD, editors. Endothelial Biomedicine. Cambridge University Press; Cambridge, UK: 2007. P. 881–897.
11. Ahmad A., Dempsey SK, Daneva Z., Azam M., Li N., Li P-LRitter JK The role of nitric oxide in the cardiovascular and renal systems.Int. J. Mol. Sci. 2018;19:2605. doi: 10.3390/ijms19092605.

12. Xu S, Ilyas I, Little PJ, Li H, Kamato D, Zheng X, Luo S, Li Z, Liu P, Han J, Harding IC Endothelial Dysfunction in Atherosclerotic Cardiovascular Diseases and Beyond: From Mechanism to Pharmacotherapies. Pharmacol Rev. 2021 Jul;73(3):924-967. doi:10.1124/pharmrev.120.000096.

РОЗДІЛ 2

БАР'ЄРНА ТА ТРАНСПОРТНА ФУНКЦІЇ ЕНДОТЕЛІОЦИТІВ КРОВОНОСНИХ КАПІЛЯРІВ

Бар'єрна функція ендотеліоцитів капілярів

Ендотеліальна вистилка кровоносних судин складається з моношару плоских ендотеліальних клітин які утворюють внутрішню клітинну оболонку артерій, вен, капілярів. Ендотеліальні клітини знаходяться у безпосередньому контакті з компонентами плазми та клітинами крові. Отже, ендотелій виконує *бар'єрну* функцію між кров'ю та екстравазально розташованими клітинами і міжклітинною речовиною тканин органів. З моменту першого опису будови ендотелію судин у 1865 році швейцарським анатомом Вільгельмом Хісом і до 1970-х років, основною функцією моношару плоских ендотеліоцитів вважалася саме *бар'єрна*, що відокремлює клітини крові від навколишніх тканин [1, 2].

Функція гомеостазу ендотеліоцитів капілярів

Крім бар'єрної функції, ендотелій здійснює пряму підтримку гомеостазу шляхом збереження динамічної рівноваги серед низки різноспрямованих процесів регуляції тонуусу судин (вазодилатація / вазоконстрикція), анатомічної будови і ремоделювання судин (синтез/інгібування факторів проліферації), місцевого запалення (синтезу протизапальних факторів, регуляції судинної проникливості, процесів адгезії лейкоцитів), процесів гемостазу та тромболізису (синтез та інгібування факторів агрегації тромбоцитів і фібринолізу) [3 - 6]. Цей цілеспрямований вплив реалізується за рахунок *гормональної* реакції ендотеліальних клітин на зміни швидкості кровотоку, тромбоцитарні медіатори (серотонін, АДФ, тромбін), циркулюючі та/або тканинні нейрогормони (катехоламіни, вазопресин, ацетилхолін, ендотелін, брадикінін, гістамін) [7, 8].

У нормі у відповідь на різні біохімічні стимули клітини ендотелію реагують посиленням синтезу ряду речовин, що призводить до розслаблення ГМК судинної стінки. Найважливішим серед цих чинників є NO, що забезпечує вазодилатацію,

гальмування експресії молекул адгезії та агрегацію тромбоцитів, і надає антипроліферативної, антиапоптичної та антитромботичної дії [9]. У нормально функціонуючому ендотелії невелика кількість NO постійно виділяється для підтримки судин у стані дилатації. В інтактному ендотелії основним фізіологічним стимулом до вивільнення NO є *тиск потоку крові* на стінку судини. У місцях турбулентної течії крові порушується нормальне (вздовж судини) орієнтування клітин ендотелію і зменшується виділення NO. Саме гемодинамічний фактор при системних судинних захворюваннях є одним з основних в ініціації раннього атеросклеротичного ураження судин [10]. Крім молекул NO, до інших вазодилатувальних агентів, що утворюються в ендотелії, належать: простагліцин, ендотеліальний фактор гіперполяризації, натрійуретичний пептид С-типу та інші.

Проникність.

Ендотелій напівпроникний. Він забезпечує регульований транспорт рідини та розчинених речовин у кров та з неї до інтерстиційного простору тканин органів. *Проникність* ендотелію можна розділити на 2 види: *базальну* та *індуковану*. В умовах *базальної* проникності існує безперервний (фізіологічно регульований) потік речовин між кров'ю та інтерстиційним простором тканин органів. Саме за допомогою цієї «ультрамікроскопічної циркуляції» через стінку капілярів, кровоносна система виконує свою *кінцеву функцію* з транспортування речовин у клітини організму та з них. В даний час існує загальне припущення, що рідини і невеликі розчинені речовини *пасивно* переміщуються через бар'єр (ендотелій) шляхом *дифузії*, тоді як поживні речовини (глюкоза, жирні кислоти), гормони, деякі макромолекули використовують *індукований* трансцелюлярний шлях, переміщаючись через ендотеліальний бар'єр у *везикулярних носіях*, включаючи кавеоли [1, 2].

Отже, *бар'єрна* функція ендотелію сприяє регуляції транспорту рідини та розчинених речовин через напівпроникну стінку кровоносних капілярів. Зараз ідентифіковані два клітинні шляхи, що контролюють функцію ендотеліального бар'єру. В даний час активно досліджуються молекулярні механізми сигнальних шляхів, що регулюють трансцелюлярну та парацелюлярну ендотеліальну проникність кровоносних капілярів.

Транспортна функція ендотелію капілярів

Трансцелюлярний шлях відбувається за допомогою піноцитозного везикулярного транспорту плазматичних білків розміром з альбумін або більше в процесі транцитозу в середині везикулярних носіїв, що походять з кавеол

ендотеліальної поверхні [11, 12]. Специфічні сигнальні молекули здатні викликати утворення кавеол та їхнє переміщення до базальної сторони ендотелію. Кавеолін-1, основний структурний білок клітинної мембрани ендотеліоцитів, необхідний для утворення кавеол, та регулювання переміщення везикул через клітину, контролюючи активність та локалізацію сигнальних молекул, які опосередковують утворення везикул, ендоцитоз, злиття та, нарешті, екзоцитоз [11, 12]. *Везикули* транспортуються поляризовано до базолатеральної ділянки мембрани, вивільняючи свій вміст шляхом *екзоцитозу* в субендотеліальний простір тканин. Сигнальні функції G(i) та Src(i) важливі для вивільнення кавеол із плазматичної мембрани. Src-індуковане фосфорилування кавеоліну-1 має вирішальне значення для регулювання взаємодій кавеоліну-1 з іншими компонентами сигнального апарату, такими як G(i), ключового сигнального входу кавеол в цитоплазму та ендоцитозу альбуміну та інших розчинених речовин. Важливою функцією *трансцитозних* шляхів є регулювання доставки альбуміну та імуноглобулінів, тим самим контролюючи онкотичний тиск тканин та захист організму [11, 12].

Парацелюлярний шлях, що індукується під час, наприклад запалення, формується шляхом утворення *щілин* між контактуючими ендотеліальними клітинами на рівні розташування адгезивів та щільних локальних сполучних комплексів [11, 12]. Парацелюлярний шлях проникності збільшується за рахунок сигнальних шляхів вторинних месенджерів, що включають приплив Ca^{2+} через активацію керованих депо каналів, ферментами протеїнкінази Calpha (PKCalpha) та Rho-кінази. Ці ферменти разом беруть участь у стимуляції фосфорилування легкого ланцюга міозину, скороченні актину-міозину та руйнуванні міжклітинних контактів.

Висновки.

Отже, центральна роль *трансцитозу* в ендотеліальних клітинах полягає в регуляції утворення та поділу кавеол та переміщення сформованих везикул з люмінальної на аблюмінальну сторону ендотеліального бар'єру. Капілярні ендотеліальні клітини також відіграють важливу роль у процесах постнатального ангіогенезу, за допомогою якого відбуваються проліферація і диференціація ендотеліоцитів з існуючих ендотеліальних клітин венулярного компонента мікроциркуляторного русла [13, 14]. Ангіогенез складається з декількох окремих етапів - активація ендотелію, деградація базальної мембрани, проліферація та міграція клітин, повторна диференціація та утворення *перичитів* уздовж новоствореної капілярної структури. Перспективний напрям

використання активного піноцитозного везикулярного транспорту, опосередкованого рецепторами трансцитозу, полягає у широкому його використанні для цілеспрямованого транспорту ліків та генів у пошкоджені ділянки ендотеліальної вистилки кровоносних судин, а також в інтерстиціально розміщені клітини тканин органів у процесі їх лікування. [15].

Список літератури

1. Pries AR, Kuebler WM. Normal endothelium. The Vascular Endothelium I ; Springer: Berlin/Heidelberg, Germany, 2006; S. 1–40.
2. Kedzierski RM, Yanagisawa M. Endothelin system: a double-edged sword in health and illness. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 2000, 41, P.851–876.
3. Кіт ЗМ. Стан деяких клініко-лабораторних показників у хворих на артеріальну гіпертензію з супутнім ожирінням та ІХС. Практична медицина. – 2005. № 2, Т. XI. С. 72 – 75.
4. Кузнецова Т Ю, Гаврилов Д В. Ассоциация клинических и генетических факторов с гипертрофией левого желудочка при артериальной гипертонии. Рациональна фармакотерапія у кардіології. 2010. Т. 6, № 3. С. 294 – 305.
5. Корж АН. Современные представления о структуре, функции и биологической роли сосудистого эндотелия. Міжнародний медичний журнал. 2003. № 1, Т. 9. С. 130 – 134.
6. Prosolenko K. The role of endothelial dysfunction in the pathogenesis of hypertension and obesity. Медицина третього тисячоліття: Збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів. Київ; 2014. С. 52.
7. Волков ВИ, Саламех ХН, Серик СА. Противовоспалительные цитокины при сердечной недостаточности. Український кардіологічний журнал. – 2002. № 2. С. 42 – 44.
8. Hedayat M. Proinflammatory cytokines in heart failure: double-edged swords. Heart Fail Rev. 2010. Vol. 15, № 6. P. 543 – 562.
9. Герасимчук НН. Вазоактивный пул оксида азота у больных с артериальной гипертензией и избыточной массой тела. Кровообіг та гомеостаз. 2008. № 3. – С. 21 – 26.
10. Panwar R. B., Gupta R., Gupta B. K. Atherothrombotic risk factors and premature coronary heart disease in India: a case-control study. Indian. J. Med. Res. – 2011. – Vol. 134, № 1. P. 26 – 32.

11. Minshall RD, Malik AB. Transport across the endothelium: regulation of endothelial permeability. *Handb Exp Pharmacol*. 2006;176 Pt1:107-44. DOI: 10.1007/3-540-32967-6_4. PMID: 16999218.
12. Minshall RD, Tiruppathi C, Vogel SM, Malik AB. Vesicle formation and trafficking in endothelial cells and regulation of endothelial barrier function. *Histochem Cell Biol*. 2002 Feb;117(2):105-12. doi: 10.1007/s00418-001-0367-x. Epub 2002 Jan 22. PMID: 11935286.
13. Rakusan K. Vascularization of the heart during normal and pathological growth. *Adv Organ Biol*. 1999; 7 :129–53.
14. Kutryk MB, Steward DJ. Cardiac angiogenesis. *Microscop. Res Tech*. 2003;60:P.138–58.
15. Frank PG, Pavlides S, Lisanti MP. Caveolae and transcytosis in endothelial cells: role in atherosclerosis. *Cell Tissue Res*. 2009 Jan;335(1):41-7. doi: 10.1007/s00441-008-0659-8. Epub 2008 Aug 8. PMID: 18688651.

РОЗДІЛ 3

ФЕНОТИПОВА ГЕТЕРОГЕННІСТЬ ЕНДОТЕЛІОЦИТІВ КРОВОНОСНИХ МІКРОСУДИН

В останні десятиліття стало очевидним, що ендотелій не є пасивною внутрішньою оболонкою кровоносних судин. Ендотелій кровоносних судин у людини є активним «органом» з великою поверхнею (приблизно 350 м²) та порівняно невеликою загальною масою (приблизно 110 г), який бере участь у життєво важливих функціях серцево-судинної системи, включаючи регуляцію перфузії речовин, обміну рідини та коагуляції, васкулогенезу та ангіогенезу [1, 2]. В даний час основна увага дослідників приділяється двом центральним аспектам структури та функції ендотелію: (1) *фенотипової гетерогенності* ендотелію кровоносних судин між різними видами ссавців, органами, класами судин і навіть усередині окремих судин; (2) *функціональним властивостям глікокалікса* - молекулярного шару на люмінальній поверхні ендотеліальних клітин [3, 4].

Фенотип ендотеліальних клітин це сукупність морфологічних та функціональних особливостей властивих кожній ендотеліальній клітині у складі судин кровоносного русла. Фенотип клітин формується у процесі *феногенезу* з

урахуванням *генотипу*. Термін фенотип запропонував датський учений Вільгельм Йогансен в 1909 році разом із концепцією генотипу, щоб відрізнити спадковість організму від того, що виходить в результаті її реалізації у конкретних умовах онтогенезу організму [5].

Ендотеліальні клітини у складі кровоносних судин метаболічно високо активні. Ці особливості структурно-функціональної організації ендотелія по-різному регулюються у просторі та часі, що призводить до явища «фенотипової гетерогенності ендотеліальних клітин» [6, 7].

Документування фенотипів ендотеліальних клітин.

За останні кілька десятиріч досягнуто значного прогресу у *документуванні* (реєстрації, візуалізації) фенотипової гетерогенності ендотелію кровоносних судин різного органного походження. Серед запропонованих підходів - фарбування лектином, імуногістохімія, гібридизація *in situ* та прижиттєва мікроскопія [6]. Використання складних *протеомних* методів [7 - 9], включаючи підходи з використанням антитіл та фагів, дало можливість визначити наявність широкого спектра фенотипів, специфічних кожному типу клітин [8 - 10]. У деяких випадках ендотеліальні клітини були швидко відсортовані з різних типів кровоносних судин та проаналізовані на експресію генів за допомогою послідовного аналізу експресії генів (SAGE), субтрактивної гібридизації або аналізу мікрочіпів ДНК [11].

Механізми гетерогенності ендотеліальних клітин

Кожна ендотеліальна клітина аналогічна мініатюрному адаптивному пристрою виду «*вхід/вихід*» [12].

Вхід виникає з позаклітинного середовища і складається з *біомеханічних* (зсувна напруга та циклічна деформація) та *біохімічних* чинників (фактори росту, цитокіни, хемокіни, гормони, комплемент, оксид азоту, кисень та активні форми кисню). *Вхід* пов'язаний з механічними та/або хімічними впливами на поверхню клітин і закінчуються на рівні транскрипції або посттранскрипційної модифікації. У будь-який момент часу *вхід* біомеханічних та біохімічних сигналів варіюється по всій судинній системі. Ендотеліальні клітини, що вистилають капіляри в серці, піддаються впливу регіональних сил, що генеруються серцем, що скорочується, і паракринних факторів, отриманих з сусідніх кардіоміоцитів. У будь-якому окремому місці судинної системи *вхід* сигналу варіюється від одного моменту до іншого. Оскільки *вхідний* сигнал

змінюється у просторі та часі, а також оскільки ендотеліальні клітини здатні сприймати та реагувати на мікросередовище, *фенотипи* клітин демонструють виражену просторову та тимчасову гетерогенність. Теоретично, просторові та часові відмінності у позаклітинному середовищі достатні для пояснення існування структурної та функціональної гетерогенності ендотелію.

Вихід являє собою сформований клітинний *фенотип* і може бути вимірний як форма клітини, потік кальцію, експресія білка, експресія мРНК, міграція, проліферація, виживання/апоптоз, вазомоторний тонус, гемостатичний баланс, вивільнення запальних медіаторів тощо. Наприклад, дослідження ДНК-мікрочіпів багаторазово пасированих ECs, що культивуються з різних ділянок судинної системи людини, виявили відмінності в транскрипційних профілях між артеріальними та венозними ECs, а також між макросудинними та мікросудинними ECs [13]. Отримані дані надають переконливі докази існування сайт-специфічної *епігенетичної* модифікації. Однак ступінь, у якому епігенетична модифікація опосередковує фенотипи, специфічні для судинного русла (тобто гетерогенність ендотеліальних клітин), нині невідома і є областю для подальшого дослідження. Можливо, що старіння та/або хвороба теж пов'язані з підвищеною епігенетичною модифікацією.

Функціональна гетерогенність ендотеліальних клітин

Ендотелій відіграє важливу роль у різних фізіологічних функціях, включаючи контроль вазомоторного тону, трафіку клітин крові, гемостатичного балансу, проникності, проліферації, виживання в умовах дії несприятливих факторів, уродженого та адаптивного імунітету [12, 14]. Ендотеліальні клітини виконують безліч функцій, більшість з яких виконуються певними підмножинами типів кровоносних судин або судинних русел. Такі функції, як проникність, транспорт лейкоцитів, міграція еритроцитів з капілярів до інтерстицію, гемостаз, капілярний гематокрит, ендотеліальна регуляція вазомоторного тону, ангіогенез, вроджений та набутий імунітет, утворення трансендотеліальних каналів для трансцелюлярного транспорту макромолекул мають важливе значення для адекватної мікроциркуляції крові по кровоносним мікосудинам органів ссавців [14, 15].

Перегляд визначення ендотелію кровоносних мікросудин

З вище наведеного короткого огляду фахової літератури випливає, що ендотеліальним клітинам кровоносних судин характерна значна гетерогенність

у структурній організації та фізіологічних і біохімічних функціях. Нескладно уявити, що кожна із приблизно 60 трильйонів ендотеліоцитів кровоносних мікросудин відрізняються фенотипово. Існування такої надзвичайно величезної гетерогенності порушує питання про те, які основні властивості поєднують безліч ендотеліальних клітин у цілісний ендотеліальний моношар, що вистилає зсередини кровоносні макро-мікросудини органів ссавців. Ключ до відповіді лежить у самому явищі фенотипної гетерогенності. Ендотелій аналогічний *хамелеону*, та постійно фенотипно адаптується відповідно до потреб тканин, що формують різні органи. Крім обслуговування потреб інших клітин (паренхіми та строми), ендотеліальні клітини безперервно адаптуються до змінних факторів внутрішнього та зовнішнього (екстравазального) мікросередовищ. Можливо, визначення ендотелію полягає не стільки у фенотипічній та функціональній мінливості скільки у дивовижній *пластичності* ендотеліальних клітин [8, 13, 14]. Ендотелій можна визначити як *внутрішню клітинну оболонку* кровоносних макро-мікросудин, яка завдяки своїй унікальній *пластичності* здатна відчувати та реагувати на морфо-функціональні зміни кровотоку і задовольняє фізіологічні потреби клітин екстравазальних тканини органів. Ця пластичність судинного кровотоку унікально збалансована з потребами ендотеліальних клітин у життєздатності, самооновлення, регенерації [14, 16,17].

Висновки.

Фенотипова гетерогенність є властивістю ендотеліальної тканини. Гетерогенність ендотеліальних клітин - це не просто характеристика існуючих клітинних фенотипів, а скоріше основна властивість ендотелію. Ендотелій - це емерджентна система, в якій ціле більше ніж сума частин.

У ендотеліальних клітинах досліджують структурно-функціональні особливості окремих органел, особливо мітохондрій, які приймають участь у розвитку *ендотеліальної дисфункції*. Ендотеліальний шар, що вистилає внутрішню поверхню кровоносних судин зараз, розглядають як орган, що настільки ж активний і складний, як будь-який інший орган в організмі ссавців.

Список літератури

1, Pries, AR; Kuebler, WM Normal endothelium. The Vascular Endothelium I ; Springer: Berlin/Heidelberg, Germany,2006; S. 1–40.

2. Kedzierski, R. M.; Yanagisawa, M. Endothelin system: a double-edged sword in health and illness. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2001; 41, P.851–876.
3. Minshall RD, Malik AB. Transport across the endothelium: regulation of endothelial permeability. *Handb. Exp. Pharmacol.* 2006;176 Pt1:107-44. DOI: 10.1007/3-540-32967-64. PMID: 16999218.
4. Minshall RD, Tiruppathi C, Vogel SM, Malik AB. Vesicle formation and trafficking in endothelial cells and regulation of endothelial barrier function. *Histochem. Cell. Biol.* 2002 Feb;117(2):105-12. DOI: 10.1007/s00418-001-0367-x.
5. Johannsen W. The genotype conception of heredity. *Am. Nat.* 1911. 45:129-159.
6. Aird WC. Endothelial cell heterogeneity. *Crit. Care Med.* 2003;31: S221–S230.
7. Aird WC. Phenotypic heterogeneity of the endothelium: I. Structure, function, and mechanisms. *Circ. Res.* 2007 Feb 2;100(2):158-73. DOI: 10.1161/01.
8. Alyssa Imbert, Magali Rompais, Mohammed Selloum, Florence Castelli, et al. ProMetIS, deep phenotyping of mouse models by combined proteomics and metabolomics analysis. *Scientific Data* 2021 8:311- 320.
9. Ariel Bensimon, Ruedi Aebersold. Mass Spectrometry–Based Proteomics and Network Biology. *Annual review of biochemistry.* 2012;V. 81:379-405.
10. Oh P, Li Y, Yu J, Durr E, Krasinska KM, Carver LA, Testa JE, Schnitzer JE. Subtractive proteomic mapping of the endothelial surface in lung and solid tumours for tissue-specific therapy. *Nature.* 2004;429:P.629 – 635.
11. Shin D, Anderson DJ. Isolation of arterial-specific genes by subtractive hybridization reveals molecular heterogeneity among arterial endothelial cells. *Dev Dyn.* 2005; 233:P.1589 –1604.
12. Aird WC. Spatial and temporal dynamics of the endothelium. *J. Thromb. Haemost.* 2005; 3:P.1392–1406.
13. Chi JT, Chang HY, Haraldsen G, Jahnsen FL, Troyanskaya OG, Chang DS, Wang Z, Rockson SG, van de Rijn M. Endothelial cell diversity revealed by global expression profiling. *Proc. Nat. Acad. Sci. U S A.* 2003; 100:10623–10628.
14. Aird WC. Phenotypic heterogeneity of the endothelium. II. Representative vascular beds. *Circ. Res.* 2007. 10.1161/01.RES.0000255691.76142.4a. PMID: 17272818.
15. Schubert W, Frank PG, Razani B, Park DS, Chow CW, Lisanti MP. Caveolae-deficient endothelial cells show defects in the uptake and transport of albumin in vivo. *J. Biol. Chem.* 2001; 276:P.48619 – 48622.
16. Pries AR, Kuebler WM. Normal endothelium. *Handb. Exp. Pharmacol.* 2006;(176 Pt 1):1-40. DOI: 10.1007/3-540-32967-6_1. PMID: 16999215.

17. Salomon FW, Kurnot T, Sager G, Gille W. Die Kapillarisierung des M. pectoralis der Pute (Meleagris Gallopavo) vom Schlupf bis zum 280. Lebenstag , Anatomia, Histologia, Embryologia .2007;**19**;2:S.143-153. 10.1111/j.1439-0264.1990.tb00898.

РОЗДІЛ 4

ЕНДОТЕЛІАЛЬНИЙ ГЛІКОКАЛІКС: СКЛАД, ФУНКЦІЇ ТА ВІЗУАЛІЗАЦІЯ

Глікокалікс - найтонший шар, плівка, що утворена комплексом макромолекул глікопротеїнів, які покривають люмінальну поверхню ендотеліальних клітин кровоносних макромікросудин в органах ссавців. Ендотеліальний глікокалікс був візуалізований близько 60 років тому Luft JH (1966) за допомогою електронної мікроскопії [1]. Тим не менш, і зараз відносно мало відомо про склад та функції цього макромолекулярного шару. За останні десятиліття отримано багато інформації про структурно-функціональну організацію глікокаліксу, який є важливим макромолекулярним компонентом ендотелія та активно досліджується судинною фізіологією та патологією [2 - 4]. Інтерес до фізіологічної та патологічної ролі глікокаліксу почався зі спостереження низького та мінливого гематокриту капілярної трубки, який залежав від рівня метаболічної та фармакологічної активації судинної системи [5 - 8]. Зв'язок між метаболічним та агоніст-індукованим збільшенням швидкості руху еритроцитів з одного боку, та гематокритом у капілярній трубці з іншого боку, частково пояснювали плазмовим скімінгом як прямим продовженням ефекту Фареуса.

Однак цей зв'язок порушувався при локальній обробці мікросудин ферментом гепариназою, який розщеплює гепарансульфати в глікокаліксі [8, 9]. Це відкриття узгоджується з теоретичними оцінками, що передбачають наявність шару плазми крові, який має товщину близько 1,2 мкм та повільно рухається по люмінальній поверхні ендотелію. [6]. Дослідження *in vivo* показали, що глікокалікс в м'язових кровоносних капілярах являє собою шар товщиною близько 0,5 мкм, що покриває ендотеліальні клітини і утворює з макромолекул просвіт між ендотелієм та еритроцитами, лейкоцитами, що рухаються всередині мікросудин [10, 11]. Пізніші дослідження встановили, що товщина глікокаліксу збільшується з діаметром кровоносних судин в артеріальній системі дрібних

артерій і варіює від 2 до 3 мкм, у сонних артеріях від 4 до 5 мкм. [12, 13]. Багато досліджень вказують на різні функції ендотеліального глікокаліксу в умовах норми та патології. Глікокалікс модулює наповнення капілярів еритроцитами та впливає на багато інших функцій кровоносної судинної системи. Визначення можливої участі ендотеліального глікокаліксу у різних фізіологічних та патологічних функціях потребує надійної візуалізації цього макромолекулярного шару, що є актуальною проблемою. В даний час активно розробляються різні методи візуалізації глікокаліксу судинного ендотелію. Склад глікокалікса (рис. 48).

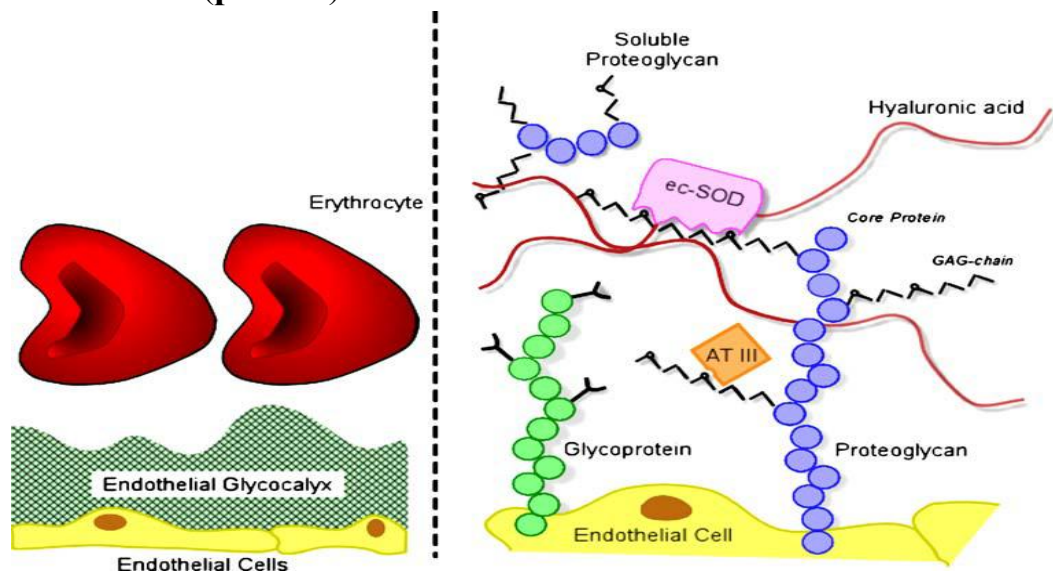


Рисунок 48. Схематичне зображення ендотеліального глікокаліксу та склад його основних компонентів [14].

Ендотеліальний глікокалікс є гелеподібним тонким шаром, що покриває люмінальну поверхню ендотеліальних клітин кровоносних судин. Він складається з прикріплених до цитомембрани протеогліканів, ланцюгів глікозаміногліканів, глікопротеїнів та адгезивних плазмових білків [14, 15]. Протеоглікани та глікопротеїни утворюють просторову мережу, в якій розташовані розчинні молекули з плазми крові, або з ендотелію. Існує динамічна рівновага між шаром розчинних компонентів і кров'ю, яка постійно впливає на склад і густину глікокаліксу. Мембранозв'язана сітка протеогліканів, глікопротеїнів, і глікозаміногліканів динамічно взаємодіє з білками плазми крові. Ендотеліальний поверхневий шар (ESL) глікокалікс [2] — дуже динамічний і постійно пов'язаний з молекулами ендотеліальної мембрани в тому числі з гіалуронатом, який може досягати довжини >1 мкм.

Ендотеліальний глікокалікс нагадує складну тривимірну сітку, що утворена з різних полісахаридів

Зліва: ендотеліальний глікокалікс відокремлює еритроцити крові від люмінальної поверхні ендотелію.

Праворуч: схема складної тривимірної сітки (глікокаліксу), що утворена різними молекулярними компонентами на поверхні ендотелію. З ендотеліальною мембраною пов'язані протеоглікани, з довгими нерозгалуженими бічними ланцюгами глікозаміноглікану (GAG-ланцюг) і глікопротеїни з короткими розгалуженими бічними ланцюгами вуглеводів, розчинні компоненти, в тому числі гіалуронова кислота тощо. Разом ці компоненти утворюють ендотеліальний глікокалікс, який функціонує як бар'єр між плазмою крові та ендотелієм стінки кровоносних судин. На поверхні цієї сітки (глікокаліксу) розташовані компоненти плазми та еритроцити крові.

Протеоглікани глікокалікса.

Протеоглікани-це найбільш важливі функціонуючі макромолекули глікокаліксу. Вони складаються з основного білка, з яким пов'язані один або кілька ланцюгів глікозаміногліканів. Існує значна варіація серед основних білків протеоглікану щодо їх розміру, кількості прикріплених ланцюгів глікозаміногліканів і того, чи пов'язані вони з клітинною мембраною.

Глікопротеїни глікокалікса.

Крім протеогліканів з їхніми довгими лінійними бічними ланцюгами, деякі глікопротеїни також розглядаються як молекули, що з'єднують глікокалікс з мембраною ендотеліальних клітин. Ця група ендотеліальних глікопротеїнів, що характеризується відносно невеликими (2–15 залишків цукру) та розгалуженими бічними ланцюгами вуглеводів, включає низку молекул, які були інтенсивно вивчені. Це молекули *адгезії* ендотеліальних клітин та компоненти системи *коагуляції* та *фібринолізу*. Молекули *адгезії* ендотеліальних клітин – це чітко визначені глікопротеїни, які відіграють важливу роль у рекрутингу клітин із кровотоку та у клітинній *сигналізації*. Три сімейства молекул адгезії клітин, присутні в ендотеліальному глікокаліксі, - це сімейство *селектинів*, сімейство *нтегринів* та супер сімейство *імуноглобулінів*.

Розчинні компоненти глікокалікса

Вбудовані усередину та накладені поверх сітки, протеоглікани і глікопротеїни є розчинними компонентами глікокаліксу. Ці компоненти або походять з *ендотелію* або з *кровотоку*, такі як альбумін і орозомукоїд, які є ключовими для збереження селективності проникності мембранного бар'єру. Розчинні компоненти у поверхневому шарі ендотелію сприяють значної

функціональній активності глікокаліксу. Структурна організація цих розчинних компонентів менш досліджена. Принаймні деякі з розчинних компонентів сприяють структурній організації люмінального глікокаліксу. Є експериментальні дані, що розчинені протеоглікани зв'язуються з деякими білками плазми крові. [16]. Зараз у складі глікокаліксу ідентифіковані білок-глікозаміноглікан-протеїн комплекси [19]. Встановлено, що взаємодія між мембранозв'язаними протеогліканами та розчинними білками плазми створює динамічну захисну сітку, яка забезпечує стабільність люмінального глікокаліксу. Дуже великі за розмірами лінійні макромолекули *гіалуронану* відіграють важливу роль у цьому відношенні. Ці макромолекули не зв'язані з цитоплазматичною мембраною ендотеліальних клітин. Було показано, що молекули гіалуронану взаємодіють між собою, утворюючи стійкі комплекси гіалуронан-гіалуронан [17]. Слід зазначити, що видалення одного з багаточисельних компонентів може призвести до втрати функції глікокаліксу [18].

Функціональні властивості глікокалікса

Ендотеліальний глікокалікс розташований між кровотоком і ендотелієм, тому є важливою детермінантою проникності судин [21]. Глікокалікс здатний обмежити доступ певних молекул до мембрани ендотеліальних клітин, як було продемонстровано на невеликих брижових артеріях щурів шляхом застосування флуоресцентно мічених декстранів різних молекулярних мас. Встановлено, що відбувається підвищення проникності для невеликих молекул [24]. Часткове ферментативне видалення і втрата бар'єрної функції проникності глікокаліксу у капілярах міокарда щурів, призводить до міокардіального набряку [24]. Важливе значення для проникності глікокаліксу мають розмір і стерична форма проникаючої та електростатичний заряд глікокаліксу. Багато ланцюгів глікозаміногліканів глікокаліксу є негативно зарядженими і орієнтовані до кровотоку. Відповідно їх нейтралізація в глікокаліксі індукує збільшення поглинання альбуміну культивованими ендотеліальними клітинами [22]. Класична модель, яка використовується для опису обміну рідини через ендотелій капілярів ґрунтується на визначенні швидкості її фільтрації під гідравлічним і колоїдно-осмотичним тиском в просвіті судин і в навколишніх тканинах. Hu X, Weinbaum S (1999) створили тривимірну модель проникності різних ділянок ендотеліального шару, такі як глікокалікс, ендотеліальні щілини та щільні з'єднання. Curry FR (2005) досліджував вплив фенотипічних змін ендотеліоцитів на мікросудинну проникність [20]. Важливість ендотеліальний

глікокаліксу у контролі екстравазації колоїдів і рідин довели дослідження Jacob et al. (2006), які виявили порушення ендотеліальної бар'єрної функції після деградації глікокаліксу в ізольованій моделі серця за допомогою перфузійного розчину, що призвело до зменшення екстравазації рідини. Однак після 20 хвилин теплої ішемії лише інфузія альбуміном запобігала витоку рідини з судин. Цей експеримент свідчить про важливість інтактного стану глікокаліксу та ролі білків плазми крові для повноцінного функціонування глікокаліксу ендотелія. Глікокалікс підтримує гомеостаз судинної мережі, включаючи контроль проникності судин та тонуусу мікросудин, запобігає тромбозу мікросудин і регулює адгезію лейкоцитів. Глікокалікс є невід'ємною частиною кровоносних судин, що беруть участь у численних фізіологічних функціях. Це багатий вуглеводами тонкий шар, що вистилає судинний ендотелій. Між шаром розчинних компонентів глікокаліксу і поточною по мікросудинах кров'ю, існує динамічна рівновага, що безперервно впливає на склад і товщину глікокаліксу. склад глікокаліксу безперервно змінюється в залежності від наявності в плазмі тих чи інших ферментів, а також в результаті впливу на нього кров'ю. Тому склад мембраносв'язаної сітки протеогліканів, глікопротеїнів і глікозаміногліканів та склад асоційованих плазмових білків і розчинних глікозаміногліканів, не можна розглядати як статичний комплекс макромолекул. Отже, ендотеліальний глікокалікс являє собою складну тривимірну сітку різних полісахаридів, що самоорганізуються. Ферментативне видалення будь-якого з його компонентів істотно впливає на властивості глікокаліксу, що ілюструє важливість розгляду синергічної взаємодії всіх компонентів глікокаліксу в цілому.

Ендотеліальний глікокалікс як механотрансдуктор

Внутрішня поверхня стінок кровоносних судин вкрита шаром дендритних структур, які утворюють ендотеліальний глікокалікс. Типова одиниця глікокаліксу складається з кількох ланцюгів глікозаміногліканів (ГАГ) та основного білка, який прикріплює ГАГ до ендотеліальної клітинної мембрани. Ендотеліальний глікокалікс. піддається *впливу кровотоку* і є першим бар'єром, що безпосередньо контактує з кров'ю. Таке унікальне розташування дозволяє ендотеліальному глікокаліксу координувати мікросудинний масовий транспорт [25], регулювати клітинну адгезію [26], та брати участь у механотрансдукції [27].

Механотрансдукція - це сприйняття та передача біоструктурами клітин навколишніх зовнішніх механічних сигналів. Механотрансдукція означає, що

ендотеліальний глікокалікс сприймає механічні стимули *від кровотоку* та передає такі сигнали до *цитоплазми*. Реакція ендотеліального глікокаліксу на гемодинамічні сили з боку рухомої крові має вирішальне значення для підтримки здоров'я та функції судин [28, 29]. Порушення функції ендотеліального глікокаліксу у сприйнятті та передачі механічних сигналів може викликати серйозні судинні захворювання, такі як *атеросклероз*, *гіпертонія*, *інсульт* та *сепсис* [27, 28]. Експериментальні докази, що підтверджують зв'язок між ендотеліальним глікокаліксом та механотрансдукцією, викладені у роботі [27]. Ультраструктурні дослідження ендотеліального глікокаліксу також виявили тонкий шар, що прилягає до поверхні ендотеліальної клітини, товщина якого не перевищує 200-300 нм. Це узгоджується зі спостереженнями, згідно з якими еритроцити та великі макромолекули розташовані на відстані 1 – 2 мкм від ендотеліальної клітинної мембрани. Встановлено, що білок альбумін також локалізований на відстані 1-2 мкм від цитомембрани ендотелію [30]. Отже, ендотелій піддається впливу механічних сил, спричинених потоком крові. Давно визнано, що ці сили, зокрема, напруга зсуву, визначають морфологію і функцію ендотеліальних клітин. Ендотеліальні клітини, схильні до зсувної напруги, виробляють оксид азоту (NO), який є важливим фактором, що визначає тонус судин. Однак молекули, відповідальні за переведення біомеханічних сил у біохімічні сигнали (механотрансдукція), поки що не ідентифіковані [14]. Неушкоджений глікокалікс служить первинним датчиком механічного впливу крові що рухається, на ендотеліальні клітини кровоносних судин, визиваючи їх деформацію, яка проявляється у вигляді напруги зсуву. Гідродинамічний опір, що виникає при руху плазми крові через просвіт мікросудин, передає напругу зсуву через тонкий глікокалікс на цитоскелет ендотеліальних клітин.

Методи електронно-мікроскопічної візуалізації глікокаліксу.

Завдяки своїй складній тривимірній (3D) архітектурі глікокалікс взаємодіє з широким спектром білків, сприяючи проникності судин, потоку механотрансдукції та модуляції місцевих запальних процесів. Тому вивчення його ультраструктури стає пріоритетним для оцінки ступеня ушкодження у патологічних умовах та оцінки впливу терапевтичних підходів. В даний час розроблено декілька інноваційних підходів в електронній мікроскопії для візуалізації глікокаліксу на субклітинному рівні [33]. Важливе функціональне значення ендотеліального глікокаліксу для життєдіяльності ендотеліоцитів сприяє активізації розробки методів його прямої візуалізації. Глікокалікс може

бути помічений шляхом введення специфічних маркерів, які прикріплюються до одного або кількох його компонентів, роблячи їх флуоресцентними або виявленими за допомогою світлової та електронної мікроскопії. Це дозволяє отримати специфічне мікроскопічне зображення ендотеліального глікокаліксу. На жаль, глікокалікс дуже вразливий і легко порушується під час фіксації, обробки та подальшої підготовки судин до проведення дослідів. В результаті розміри глікокаліксу недооцінюються. Перша візуалізація зображення глікокаліксу зроблена за допомогою просвічуючої електронної мікроскопії (ПЕМ) в 1966 році з використанням маркера - зонда рутеневого червоного. Товщина глікокаліксу, що був візуалізований рутеневим червоним становила у капілярах приблизно 20 нм [31]. З того часу було зроблено багато інших спроб отримати зображення глікокаліксу за допомогою ПЕМ. На ендотеліальних клітинах аорти великої рогатої худоби за умови напруги зсуву 3,0 Па було встановлено, що товщина глікокаліксу становить 40 нм. Ці розміри не відповідали теоретичним оцінкам, що передбачали товщину глікокаліксу до 1мкм [32]. Для оптимального збереження глікокаліксу та його візуалізації потрібно використання методів перфузійної фіксації кровоносних капілярів в органах ссавців та в біопсійному матеріалі. Поєднання швидкого заморожування та заміщення води у тканині кріопротекторами може бути надійним засобом збереження глікокаліксу [34]. Слід зазначити, що поєднання високого тиску та швидкого зниження температури заморожування, також сприяє збереження тканини і, одночасно, зменшення ймовірності утворення кристалів льоду [35]. У замороженому стані можна одночасно проводити заміщення води кріопротектором та фарбувати тканинні компоненти у тому числі глікокалікс. Таким чином, тканинні препарати можна фіксувати, занурювати у епоксидні смоли, виготовляти ультратонки зрізи та використовувати барвники для маркування різних молекул у складі глікокаліксу. При цьому нативна структура глікокаліксу максимально зберігається. Використовуючи новий протокол фарбування альціановим блакитним 8GX, van den Berg BM et al [23] застосували ПЕМ для візуалізації та вимірювання розмірів ендотеліального глікокаліксу в капілярах міокарда щурів. Було встановлено, що ендотеліальні клітини покрити глікокаліксом завтовшки від 200 до 500 нм.

На **рис. 49** представлена електроннограма міокарда щурів фіксованого методом перфузії та забарвленням ендотеліального глікокаліксу рутенієвим червоним. Але обробка гіалуронідазою тканин перед фіксацією та фарбування рутенієвим червоним. призвели до значного зменшення шару глікокаліксу 100-

200 нм. Групи дослідників Haraldsson et al, Rostgaard and Qvortrup покращили протокол фарбування ПЕМ, використовуючи фіксатори кисню на основі фторвуглецю, виявивши глікокалікс товщиною від 60 до 200 нм у капілярах клубочків та 50–100 нм у фенестрованих капілярах кишковника.

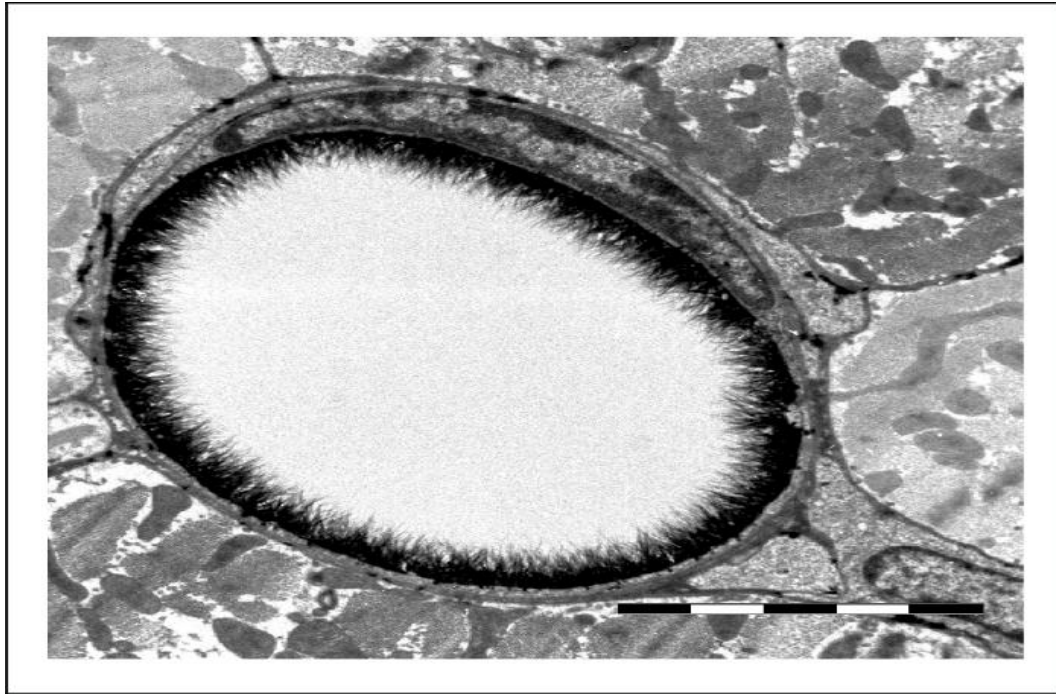


Рисунок 49. Електронно-мікроскопічне зображення міокарда щура фіксованого методом перфузії. Капілярний ендотеліальний глікокалікс забарвлений рутенієвим червоним. Зб. 7000 [31].

Очевидно, нові протоколи фарбування та підготовка тканин до ПЕМ, покращили збереження глікокаліксу в експериментах. Про те, що вивчення глікокаліксу шляхом розгляду ультраструктур за допомогою електронного мікроскопа, вимагає вдосконалення відповідних методів візуалізації.

Перебуваючи в контакті з кровотоком, морфологія глікокаліксу постійно піддається впливу різних плазмових компонентів, варіацій динаміки кровотоку, напруги зсуву ендотелію, а також балансу між надходженням та екзоцитозом хімічних речовин по обидва боки мембрани ендотеліальних клітин.

Порівняно з методами фазово-контрастної та темнопольної світлової мікроскопії, флуоресцентної мікроскопії, методи ПЕМ дозволяють отримувати інформацію про динаміку субклітинної будови глікокаліксу. Однак методи ПЕМ трудомісткі, пов'язані зі складною процедурою підготовки зразків та використання дорогої апаратури. Рутенієві барвники (червоний рутеній) в

основному використовуються для фарбування поверхневого шару клітин в результаті утворення хімічних зв'язків барвника з кислими мукополісахаридами, або гіалуроновою кислотою У процесі взаємодії з **OsO₄**, рутеній утворює сполуку RuO₄, яка може реагувати з різними клітинними сполуками – ліпідами, білками та олігосахаридами. **RuO₄** може діяти не лише як барвник, а також як фіксатор. Такі хімічні речовини як лантан, червоний рутеній мають досить велику атомну масу і здатні маркувати поверхневий шар клітини в ПЕМ. Для виявлення глікокаліксу також можна використовувати колоїдне золото у поєднанні з аглютинатом зародків пшениці (WGA). WGA - це лектин, який специфічно зв'язується з залишками N-ацетилглюкозаміну, що містяться в молекулі HS. Лектини, що пов'язані з колоїдними частинками золота, є цінним інструментом для маркування локалізації олігосахаридів у глікокаліксі.

В даний час як маркер глікокаліксу використовується колоїдний лантан через наступні переваги. Лантан має високу атомну масу, що дозволяє розсіювати потік електронів і формувати зображення на флуоресцентному екрані електронного мікроскопа. Лантан доступний у колоїдній або іонній формах залежно від рН. Колоїдна форма непроникна для клітинної мембрани, забарвлюючи позаклітинний простір, в той час як іонна форма (**La³⁺**) діє як внутрішньоклітинний маркер, що особливо підходить для отримання інформації про проникність клітин при використанні до або під час фіксації. Крім того, через свою катіонну форму лантан може діяти як кальцієвий зонд.

Висновки

Дані сучасної фахової літератури свідчить про те, що *люменальна* поверхня ендотеліальних клітин кровоносних капілярів щільно вкрита глікокаліксом. Протеоглікани глікокаліксу ендотеліоцитів кровоносних капілярів взаємодіють із циркулюючими клітинами та білками плазми крові. Встановлено, що глікокалікс є динамічною за складом тонкою макромолекулярною оболонкою, яка структурно складається з двох шарів: полісахаридів з білковим ядром і протеогліканів, які синтезуються безпосередньо гранулярним ендоплазматичним ретикулумом і апаратом Гольджі ендотеліальних клітин. Новостворені продукти біосинтезу за допомогою мікровезикул транспортуються до люменальної поверхні плазматичної мембрани ендотеліоцитів. Покриваючи люменальну поверхню судинного ендотелія, глікокалікс є тривимірною мембранною мережею, до якої інтегруються молекули, що мігрують з плазми крові.

Глікокалікс виконує багато функцій, важливих та необхідних для нормальної судинної фізіології. Глікокалікс підтримує гомеостаз судинної мережі, включаючи контроль проникності судин та тонуусу мікросудин, запобігає тромбозу мікросудин і регулює адгезію лейкоцитів. Він приймає участь у мікросудинній проникності та ендотеліальній механотрансдукції. Порушення функції ендотеліального глікокаліксу у сприйнятті та передачі механічних сигналів може викликати серйозні судинні захворювання, такі як *атеросклероз*, *гіпертонія*, *інсульт* та *сепсис*. Дані експериментів з мікроциркуляції переконливо свідчать про васкулопротекторні властивості глікокаліксу, проте дослідження з цієї теми утруднені через відсутність сучасної хорошої техніки його візуалізації. Результати проведених експериментів показують, що після штучної гострої деградації, глікокаліксу потрібно від 5 до 7 діб, щоб шар глікокаліксу відновився до своєї нативної гідродинамічно значущої товщини *in vivo*.

Список літератури

1. Luft JH. Fine structures of the capillary and endocapillary layer revealed using ruthenium red. Fed. Proc. 1966. 25:1773–1783.
2. Pries AR, Secomb TW, Gaehtgens P. Endothelial surface layer. Pflugers. Arch. 2000. 440:P.653–666.
3. Ballinger ML, Nigro J, Frontanilla KV, Dart AM, Little PJ. Regulation of glycosaminoglycan structure and atherogenesis. Cell. Mol. Life. Sci. 2004 61:1296–1306.
4. Curry FE. The Molecular Structure of the Endothelial Glycocalyx Layer (EGL) and Surface Layers (ESL) Modulation of Transvascular Exchange. Adv. Exp. Med. Biol. 2018;1097:29-49. doi: 10.1007/978-3-319-96445-4
5. Hjalmarsson C, Johansson BR, Haraldsson B. Electron microscopic evaluation of the endothelial surface layer of glomerular capillaries. Microvasc. Res. 2004; 67:P. 9 – 17.
6. Klitzman B., Dooling BR. Microvascular hematocrit and red blood cell flux in resting and contracting striated muscle. Am. J. Physiol. 1979; 237:H481–H490.
7. Lipowsky HH. Microvascular rheology and hemodynamics. Microcirculation. 2005;12:P.5–15.
8. Cines DB, Pollak ES, Buck CA, et al . Endothelial cells in the physiology and pathophysiology of vascular disorders. Blood. 1998; 91 :P.3527–61.

9. Salomon FW, Kurnot T, Sager G, Gille W. Die Kapillarisierung des M. pectoralis der Pute (*Meleagris Gallopavo*) vom Schlupf bis zum 280. Lebenstag , *Anatomia, Histologia, Embryologia* , 2007;19; 2; S.143-153.
10. Vinck H., Duling B. R. The superficial layer of the capillary endothelium selectively reduces the volume of distribution of solutes in plasma. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.*2000;278:H285–H289
11. Ueda A, Shimomura M, Ikeda M, Yamaguchi R, Tanishita K. Effect of glycocalyx on shear-dependent albumin uptake in endothelial cells. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2004; 287:H2287–H2294.
12. Alphonsus CS, Rodseth RN. The endothelial glycocalyx: a review of the vascular barrier. *Anaesthesia*. 2014 Jul;69(7):777-84. Doi: 10.1111/anae.12661. Epub 2014 Apr 28. PMID: 24773303
13. Oberleithner H. Sodium selective erythrocyte glycocalyx and salt sensitivity in man. *Pflügers. Archiv-European. Journal of Physiology*. 2015. V. 467. 6. P. 1319-1325.
14. Reitsma S, Slaaf DW, Vink H, van Zandvoort MA, oude Egbrink MG. The endothelial glycocalyx: composition, functions, and visualization. *Pflugers. Arch.* 2007 Jun;454(3):345-59. DOI: 10.1007/s00424-007-0212-8. Epub 2007 Jan 26. PMID: 17256154; PMCID: PMC1915585.
15. Iu HQ, Li J, Xuan CL, Ma HC. A review on the physiological and pathophysiological role of endothelial glycocalyx. *J. Biochem. Mol. Toxicol.* 2020 Nov;34(11):e22571. DOI: 10.1002/jbt.22571. Epub 2020 Jul 13. PMID: 32659867.
16. Raman R, Sasisekharan V, Sasisekharan R Structural insights into biological roles of protein–glycosaminoglycan interactions. *Chem. Biol.* 2005;12:P.267–277.
17. Scott JE, Thomlinson AM, Prehm P Supramolecular organization in streptococcal pericellular capsules is based on hyaluronan tertiary structures. *Exp. Cell. Res.* 2003; 285:P.1–8.
18. Tarbell JM, Weinbaum S, Kamm RD. Cellular fluid mechanics and mechanotransduction. *Ann. Biomed. Eng.* 2005; 33:P.1719–1723.
19. Zhuo L, Hascall VC, Kimata K. Inter-alpha-trypsin inhibitor, a covalent protein–glycosaminoglycan–protein complex. *J. Biol. Chem.* 2014; 279:P.38079–38082.
20. Curry FR. Microvascular solute and water transport. *Microcirculation*. 2005; 12:P.17–31.
21. Vink H, Duling BR Capillary endothelial surface layer selectively reduces plasma solute distribution volume. *Am. J. Physiol Heart Circ Physiol.* 2000; 278:H285–H289.

22. Ueda A, Shimomura M, Ikeda M, Yamaguchi R, Tanishita K. Effect of glycocalyx on shear-dependent albumin uptake in endothelial cells. *Am. J. Physiol. Heart. Circ Physiol.* 2004; 287: H2287–H2294.
23. Van den Berg BM, Vink H, Spaan JA et al. The endothelial glycocalyx protects against myocardial edema. *Circ. Res.* 2003; 92:P.592–594
24. van Haaren PM, VanBavel E, Vink H, Spaan JA. Localization of the permeability barrier to solutes in isolated arteries by confocal microscopy. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2003; 285:H2848–H2856
25. Kang H, Yang J, Zhang W, Lu J, Ma X, Sun A. et al. Effect of endothelial glycocalyx on water and LDL transport through the rat abdominal aorta. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2021; 320 H1724–H1737.
26. Robert P, Limozin L, Benoliel A.-M, Pierre A, Bongrand P.. Regulation of cell adhesion by the hlycocalyx. In *Principles of Cell Engineering*. Ed. King M. R. (Burlington: Academic Press). 2006;P. 143–169. 10.1016/b978-012369392-1/50008-5.
27. Tarbell JM, Pahakis MY. Mechanotransduction and glycocalyx.*J. Intern. Med.* 2006\$ 259 339–350. 10.1111/j.1365-2796.2006.01620.x.
28. Goligorsky MS, Sun D.. Glycocalyx in endotoxemia and sepsis. *Am. J. Pathol.* 2020;190 791–798. 10.1016/j.ajpath.2019.06.017.
29. Weinbaum S, Cancel LM, Fu BM, Tarbell JM. Glycocalyx and its role in vascular physiology and vascular diseases. *Cardiovasc. Eng. Technol.* 2021;12;37–71. 10.1007/s13239-020-00485-9
30. Curry FE, Adamson RH. Endothelial glycocalyx: permeability barrier and mechanosensor. *Ann. Biomed. Eng.* 2012 Apr;40(4):828-39. doi: 10.1007/s10439-011-0429-8. Epub 2011 Oct 19. PMID: 22009311; PMCID: PMC5042904.
31. Luft JH Fine structures of the capillary and endocapillary layer revealed by ruthenium red. *Fed. Proc.* 1966; 25:1773–1783.
32. Hjalmarsson C, Johansson BR, Haraldsson B Electron microscopic evaluation of the endothelial surface layer of glomerular capillaries. *Microvasc. Res.* 2004; 67:9–17.
33. Laurence Chevalier, Jean Selim, Celia Castro, et al. Combined Electron Microscopy Approaches for Arterial Glycocalyx Visualization. *Frontiers in Cardiovascular Medicine.* 2022; P. 1 – 13. DOI: 10.3389/fcvm.2022.840689.
34. Hempel C, Kapishnikov S, Perez-Berna AJ, Werner S, Guttman P, Pereiro E et al. The necessity of freezing - dehydration during the preparation of samples for electron microscopy of endothelial glycocalyx, regardless of the fixation method. *Microcirculation.* 2020; 27:e12643. DOI: 10.1111/micc.12643.

35. Ebong EE, Macaluso FP, Spray DC, Tarbell JM. In vitro visualization of the endothelial glycocalyx using rapid freeze/freeze-exchange transmission electron microscopy. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2011;31:1908–15. DOI: 10.1161/ATVBAHA.111.225268

РОЗДІЛ 5

ВІКОВІ ЗМІНИ УЛЬТРАСТРУКТУРИ КРОВОНОСНИХ КАПІЛЯРІВ МІОКАРДА ЩУРІВ ВІСТАР

Вступ.

Актуальною проблемою *ангіогенезу* залишається визначення закономірностей кінетики пренатального та постнатального розвитку мікроциркуляторного русла (МЦР) міокарда ссавців. В даний час активно досліджуються молекулярні і клітинні механізми *ангіогенезу* мікроциркуляторного русла міокарда у процесі раннього постнатального онтогенезу ссавців і людини [1, 2]. За останні роки (2000 – 2024) дослідженню *ангіогенезу* та біологічних функцій МЦР міокарда людини і лабораторних тварин присвячені численні роботи кардіологів, патоморфологів, клініцистів, фізіологів [1-4]. Це зумовлено тим, що практично всі захворювання серця пов'язані з порушеннями обмінних процесів у кардіоміоцитах (КМЦ) і компонентах МЦР міокарда [5-8]. У складі кровоносного МЦР міокарда виділяють: артеріоли, капіляри, венули та артеріоло-венулярні анастомози [1,2,5]. Зараз активно досліджується *капілярна* ланка МЦР, яка виконує функції транспорту та трансмембранного переміщення різних трофічних субстратів, регуляторних молекул, кисню до КМЦ міокарда шлуночків, передсердь, сосочкових м'язів серця людини та тварин [2,5,8]. Встановлено, що будь-які зовнішні впливи на організм тварин і людини викликають розвиток адекватних реакцій з боку органів серцево-судинної системи [2, 3]. Доведено, що в умовах норми або патології, особлива роль в регуляції функцій органів ссавців і людини належить кровоносному МЦР [3, 4].

У більшості експериментальних та клінічних дослідженнях *морфометричні* дані, що стосуються динаміки вікової норми кровоносного МЦР використовуються, переважно, в якості *контроля* [2,6,9]. Практично відсутні докладні гістологічні, електронно-мікроскопічні та морфометричні дослідження *співвідношень* об'ємів капілярного і артеріоло-венулярного компонентів МЦР у

міокарді людини та ссавців різного хронологічного віку. Домінуючим компонентом кровоносних капілярів є *ендотелій*. Від його структурно-функціональних змін залежать транспортна, дихальна, трофічна, екскреторна, захисна і регуляторна функція капілярної ланки МЦР [6, 7].

Мета роботи. Нами проведені електронно-мікроскопічні дослідження, які дозволили визначити особливості розвитку і вікові зміни ультраструктури клітинних елементів капілярної ланки МЦР міокарда органного комплексу (ЛШ + МШП) у процесі раннього постнатального онтогенезу щурів лінії Вістар.

Предмет дослідження. Закономірності біоморфозу ультраструктур кровоносних капілярів міокарда щурів Вістар.

Об'єкт дослідження. В якості об'єкта електронно-мікроскопічного дослідження нами використаний кровоносний судинний компонент органного м'язового комплексу (ЛШ + МШП) щурів Вістар.

Результати дослідження. Електронно-мікроскопічні дослідження виявили певні закономірності вікового розвитку елементів кровоносного МЦР міокарда щурів Вістар. Так, у *новонароджених* щурів виявлені кровоносні мікросудини, значна кількість *ендотеліоцитів* яких знаходилися у стані *дегідратації* (рис. 50).

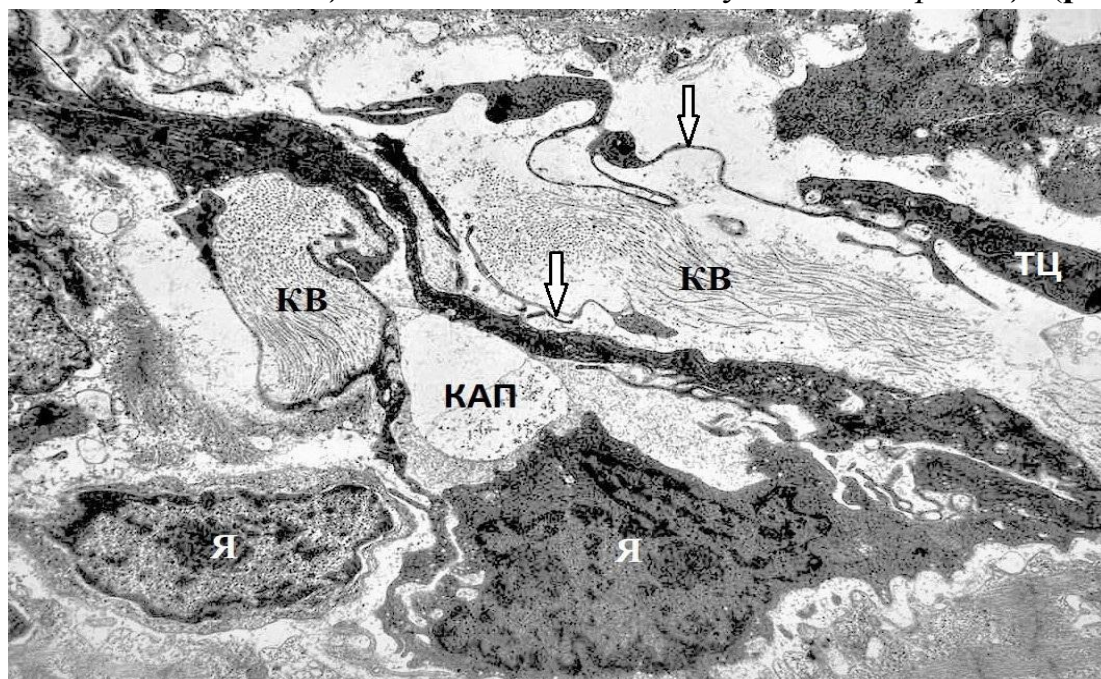


Рисунок 50. Ультраструктура темного (дегідратованого) капіляра в міокарді *новонародженого* щура в оточенні пучків колагенових волокон. Позначення: Я- ядро ендотеліоцита; КВ – колагенові волокна. Зб. 7000 $\times$.

У міжклітинному просторі визначались звивисті, довгі та нерівномірної товщини відростки ендотеліоцитів, клітин сполучної тканини, поодинокі малодиференційовані клітини гладкої м'язової тканини та юних стромальних фібробластів. Навколо багатьох *новоутворених* оптично темних кровоносних мікросудин були розташовані великі за розміром пучки колагенових фібрил.

У складі багатьох кровоносних капілярів міокарда новонароджених щурів виявлено оптично *темні* осмієфільні і *світлі* ендотеліоцити (рис. 51А і 51Б).



Рисунок 51. Ультраструктура кровоносних капілярів міокарда новонародженого щура. Поперечний зріз *темного* (А) і *світлого* (Б) капілярів. Позначення: Ер- еритроцит, Я- ядро ендотеліоцита. Зб. 5000^x.

Цитоплазма і ядро *темних* ендотеліальних клітин суттєво *дегідратовані*. Ймовірно, поява у складі капілярів міокарда новонароджених щурят «темних» ендотеліоцитів відбулася після завершення *мітотичного* поділу клітин, коли частина *оптично світлих* ендотеліоцитів у наслідок дегідратації, суттєво зменшуються в об'ємі і переходять в стан відносного *функціонального спокою* (G₀).

Ядерна мембрана *дегідратованих* ядер утворює множинні глибокі інвагінації, які сприяють збереженню «надмірної» площі поверхні каріолеми. Конденсований хроматин (гетерохроматин) повністю заповнює внутрішній простір дегідратованих і зменшених в об'ємі ядер. Наведені морфологічні зміни ядра і

цитоплазми свідчать про *мінімальну* активність конденсованого гетерохроматина і суттєве зменшення рівня синтетичних процесів в дегідратованих ендотеліоцитів. На *люменальній* поверхні *темних* ендотеліоцитів виявляються окремі видовжені тонкі мікроворсинки, деякі з них контактують з поверхнею еритроцитів у просвіті капілярів. Крім пружно деформованих поодиноких еритроцитів, у просвіті капілярів виявляються дрібні електроннощільні гранули, що утворені коагульованими білками плазми крові. Периферійна зона цитоплазми темних ендотеліоцитів істотно витончена, практично не містить мікропіноцитозних везикул (бульбашок). *Люменальна і аблюменальна* поверхні периферійної зони цитоплазми *темних* ендотеліоцитів розташовані близько одна до одної і зрідка контактують між собою. Така морфологія периферійної зони ендотеліоцитів сприяє спрощеній дифузії *кисню* з крові капілярів у екстравасальний простір до кардіоміоцитів. У міокарді новонароджених щурят *саркоплазма кардіоміоцитів* містить багато гранул глікогену для окислення якого в мітохондріях потрібен кисень. Можна вважати, що дегідратовані (темні) ендотеліоцити кровоносних капілярів володіють мінімальною синтетичною активністю, а периферійна зона їх цитоплазми не приймає участі у трансендотеліальному транспорті різних за походженням речовин, внаслідок відсутності мікропіноцитозних бульбашок.

Інша частина кровоносних капілярів МЦР міокарда утворена оптично *світлими* ендотеліоцитами, субмікроскопічна організація яких відповідає високій функціональній активності (**рис. 51 Б**). У *світлих* ендотеліальних клітинах цитоплазматична *зона органел* істотно збільшена і містить багато мітохондрій, гранул глікогену. Навколо оптично світлого ядра виявляються окремі елементи апарата Гольджі і рибосоми. Ядро світлих ендотеліоцитів має *великі розміри*, містить деконденсований хроматин (еухроматин), багаточисельні гранули якого рівномірно заповнюють матрикс ядра. В центральній зоні ядра розташовано декілько великих за розмірами електроннощільних ядерців. Наведені дані архітекtonіки мікроскопічних структур світлих ендотеліоцитів свідчать про *активні синтетичні* процеси, які відбуваються в навколоядерній зоні клітин. Отримані дані дають підставу вважати, що значна кількість світлих ендотеліоцитів знаходиться в *кінці* фази (G_1) або на початку фази (G_2/M) мітотичного циклу.

У багатьох кровоносних капілярах МЦР міокарда *новонароджених* щурят визначаються ендотеліоцити, які за особливостями ультраструктурн знаходяться на *початковій стадії* розвитку фази G_1 клітинного циклу (**рис. 52**). Ядра в таких

клітинах мають невеликі розміри неправильної подовженої форми. Скупчення гранул конденсованого хроматину утворюють вузьку відносно рівномірну смужку, яка розташована вздовж бічної поверхні внутрішньої мембрани ядра. Ця смужка має високу ступінь осміофілії. Дрібні зерна еухроматина рівномірно заповнюють прозорий матрикс ядра.

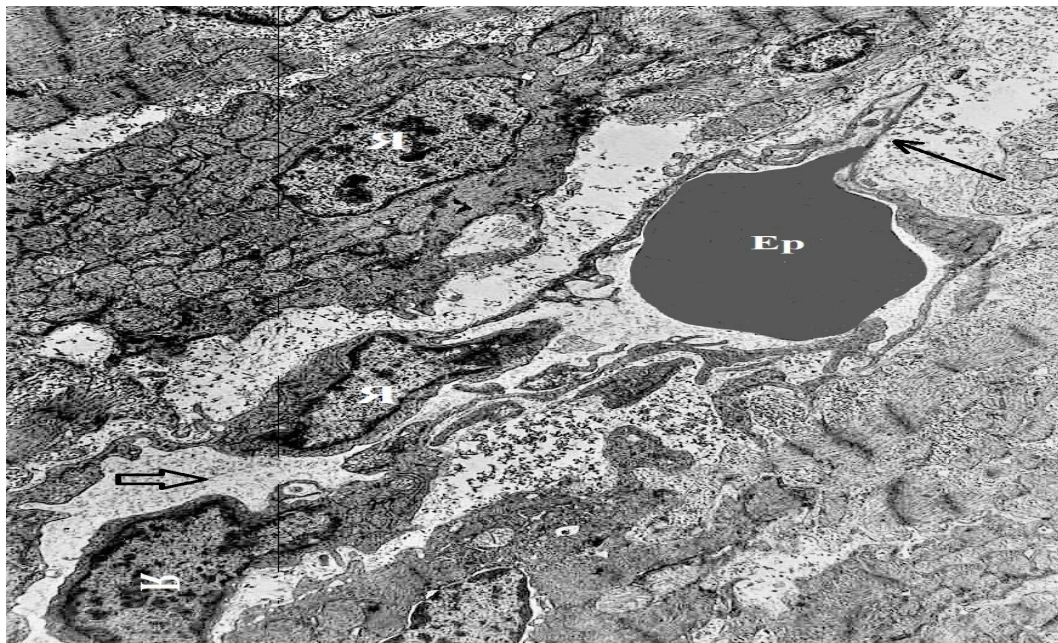


Рисунок 52. Ультраструктура *поздовжнього зрізу* кровоносного капіляра міокарда *новонароджених щурят*. Позначення: Я- ядро ендотеліоцита, Ер- еритроцит, () – просвіт капіляра, цитоплазматичний відросток (↑). Зб. 6000 $\times$.

На протилежних полюсах подовжених ядер виявляються локальні скупчення гранул гетерохроматину. Електронно-щільне ядерце має невеликий розмір, округлої форми. Ядро і периферійна зона цитоплазми ендотеліоцитів часто утворюють випинання у просвіт мікросудин. В зонах випинання значно звужується просвіт капілярів аж до повного його перекриття. Особливості ультраструктури *поздовжніх* ультратонких зрізів кровоносних капілярів дозволяють визначити *напрямок кровотоку* в конкретному сегменті МЦР міокарда і ступінь рухливості випинань люменальної поверхні ендотелію. Потік крові в капілярному руслі випробовує опір з боку різних випинань люменальної поверхні ендотеліоцитів. Під дією гемодинамічного тиску рухомої крові відбувається локальний зсув в просвіті капілярів люменальних випинань цитоплазми і ядра ендотеліоцитів. Напрямок зсувів випинань ядра і видовжених тонких мікроворсинків, вказують на спрямованість кровотоку у просвіті капіляра (рис. 52). У процесі руху усередині капілярів, еритроцити зазнають механічні

впливи з боку люменальних випинань, що призводить до деформації клітин крові. Унікальна деформованість та плинність цитоплазми еритроцитів забезпечують їм можливість просуватися через вузькі просвіти у капілярах [8]. При аналізі електронограми на (рис. 52) ми звернули увагу на цитоплазматичний відросток ендотелія капіляра (↑), який глибоко проникає в інтерстицій міокарда. Біля основи розширеного просвіту цитоплазматичного відростка розташований *еритроцит*. Його локальне випинання спрямовано усередину просвіту відростка. Цей поляризований цитоплазматичний відросток має *провідний* (↑) звужений сліпий кінець та *ведений* розширений дистально розташований відкритий кінець. Цитоплазматичний відросток під дією тиску локального випинання *еритроциту* подовжується і розширюється. Отже, правомірно припустити, що геометричний профіль цитоплазматичного відростка свідчить про початковий етап процесу утворення капілярної трубочки. Залишається невирішеним питання, яким чином існуючий капіляр «визначає» місце локального випинання периферійної зони ендотелія та утворення цитоплазматичного відростка, який надалі поступово перетворюється у капілярну трубку [9,10].

Таким чином, у стінці кровоносних капілярів міокарда новонароджених щурят визначаються *світлі* (функціонально активні) та *темні* (мало активні) ендотеліоцити, які знаходяться на різних стадіях та фазах клітинного циклу. Оборотна деформація молодих еритроцитів дозволяє їм ефективно просуватися через вузькі просвіти у капілярах і циркулювати по кровоносному МЦР міокарда.

Ультраструктура кровоносних капілярів міокарда 5-ти добових щурів.

Нами встановлено, що протягом *перших 5 діб* після народження щурів маса серця тварин збільшилася у 2 рази з 30 мг до 60 ± 5 мг. За цей період часу маса м'язового комплексу (ЛШ+МШП) збільшилася у 2,6 рази, з 11,5 до 30 ± 5 мг. Наведені *органометричні* дані свідчать про інтенсивні процеси *проліферації* і фізіологічної *гіпертрофії* структурно-функціональних компонентів серцевого м'яза після народження щурят.

Проведені електронно-мікроскопічні дослідження дозволили встановити, що в кровоносних капілярах МЦР міокарда **5-ти** добових щурів практично *відсутні темні* дегідратовані ендотеліоцити. Це свідчить про те, що протягом 5 діб після народження щурів, оптично темні дегідратовані ендотеліоцити поступово піддаються гідратації і виходять із стану відносного *функціонального спокою* та набувають можливість активації біосинтетичних процесів для росту ультраструктур цитоплазми та проліферації клітин. Суттєво збільшуються

розміри ендотеліоцитів, особливо протяжність периферійної зони цитоплазми. Виявляються зони розгалудження кровоносних капілярів і поява поодиноких почок росту нових мікросудин. На всьому протязі узької периферичної зони ендотеліоцитів, в цитоплазмі виявляються ланцюжки дрібних світлих мікропіноцитозних везикул (**рис. 53** ↑).

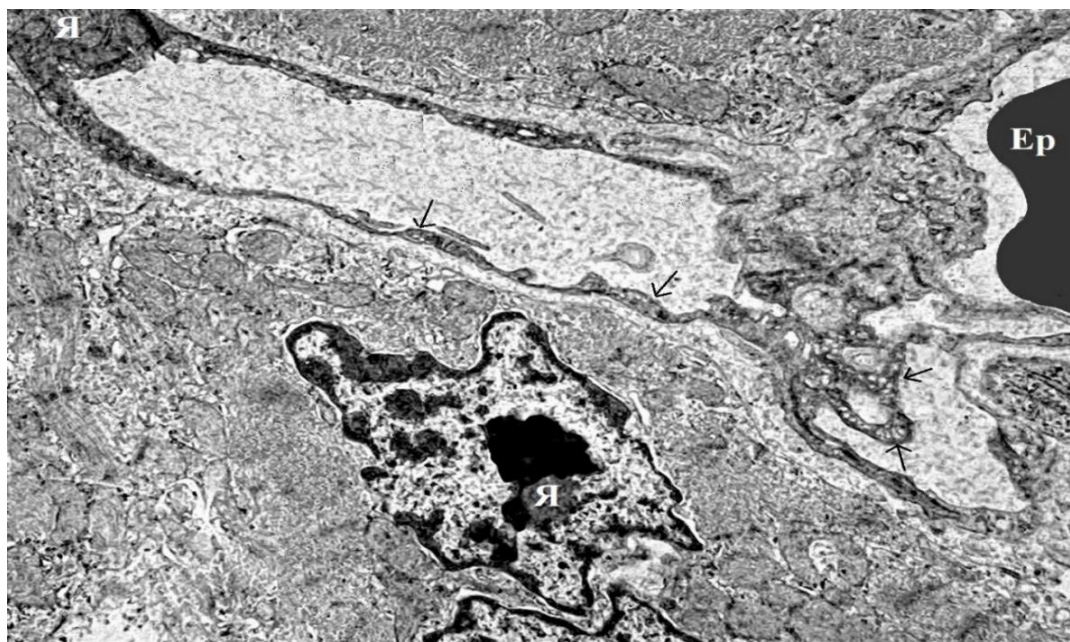


Рисунок 53. Ультраструктура відкритого кровоносного капіляра міокарда 5-ти добового щура. Світлі мікропіноцитозні везикули в цитоплазмі периферійної зони ендотеліоцитів (↑). Зб. 9000^x

За даними фахової літератури [11] піноцитозні везикули приймають участь у трансмембранному транспорті різних речовин між кров'ю та тканинами міокарда. В деяких капілярах значно збільшується об'єм просвіту (**рис. 53**). Люменальна поверхня мікросудин згладжена. У просвіті розширених капілярів визначаються окремі тонкі цитоплазматичні відростки і безліч дрібнодисперсних елементів плазми крові. Іноді локальні скупчення дрібних частинок плазми крові у просвіті капілярів утворюють геометричні фігури у вигляді «гострих кутів», орієнтованих вздовж люменальній поверхні мікросудини (**рис. 53**). Напрямок кута таких мікро структурних утворень плазми крові вказує на спрямованість кровотоку у просвіті цього капіляра. Вздовж аблюменальної поверхні капілярів чітко контурується базальна мембрана.

У МЦР міокарда 5-ти добових щурят збільшується кількість *капілярних петель*, які утворені *світлими* функціонально активними ендотеліоцитами

кровоносних капілярів (рис. 54). У розширеному просвіті *капілярної петлі* виявляються скупчення деформованих еритроцитів. Визначається збільшення об'єму цитоплазми зони розташування органел ендотеліоцитів. Зона органел містить мітохондрії, мікропухирці, гранули глікогену.

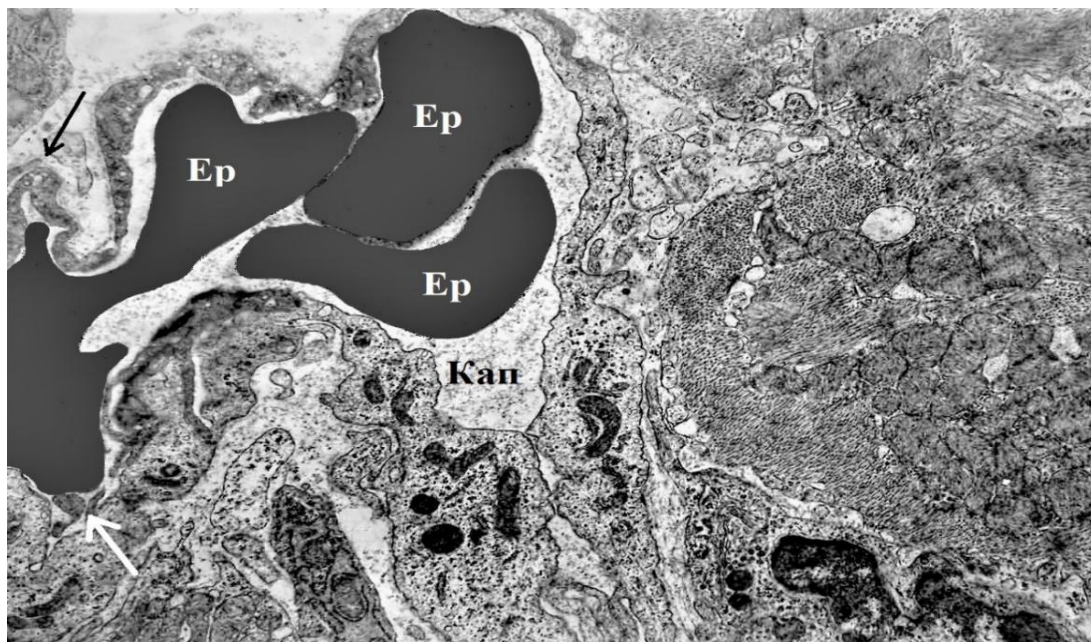


Рисунок 54. Ультраструктура міокарда 5-ти добового щура. Морфологія капілярної петлі, що утворена світлими ендотеліоцитами. Позначення: Кап-капіляр; Ер- еритроцити; - випинання периферійної зони цитоплазми ендотелія. Зб. 10.000^x.

У деяких мікросудинах протилежні випинання цитоплазми зони органел призводять до суттєвого звуження, а іноді перекриття просвіту кровоносних капілярів. Таке явище зафіксовано на (рис. 54). З обох боків розширеної капілярної петлі виявляються морфологічні прояви звуження і перекриття просвіту капіляра. Це призводить до зупинки кровотоку в капілярі та депонуванню еритроцитів. На поверхні капілярної петлі утворені глибокі і великі за розміром випинання периферійної зони цитоплазми ендотелію, які направлені вглиб інтерстицію міокарда. У міжклітинному просторі міокарда виявляються морфологічні прояви помірно вираженого локального паравазального набряку сполучної тканини. У просвіті капілярної петлі розташовані пружно деформовані еритроцити, які утворюють локальні випинання. Під тиском еритроцитарних випинань, відбувається інвагінація цитоплазми ендотелія вглиб інтерстицію (рис.54). Ймовірно, випинання цитоплазми ендотеліальних клітин в

інтерстиційний простір, супроводжується збільшенням протяжності ендотеліоцитів, що сприяє утворенню на поверхні *капілярних петель* ендотеліальних трубочок, які у майбутньому розвиваються во вторинні кровоносні капіляри.

Ультраструктура кровоносних капілярів міокарда 10-ти добових щурів.

В інтервалі часу (5-10) діб після народження щурів, в міокарді відбувається збільшення кількість ендотеліоцитів у складі кровоносних капілярів (рис. 55).

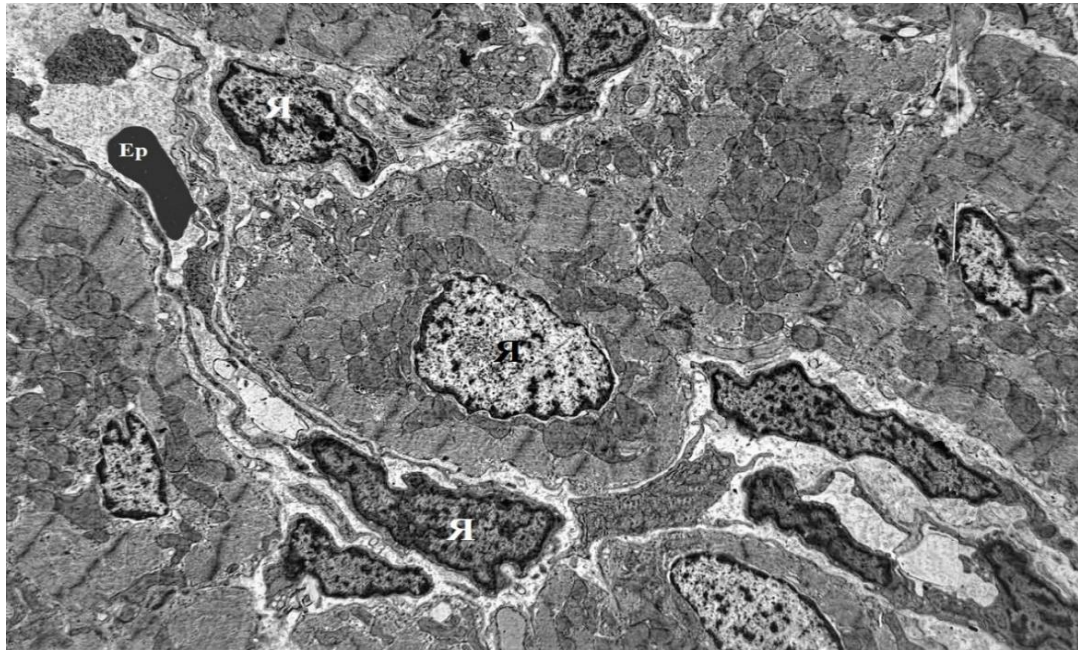


Рисунок 55. Ультраструктура кровоносних капілярів в міокарді 10-добового щура. Опис зображення міститься в тексті роботи. Зб. 6000^x.

Уздовж бічної поверхні капілярів розташовані подовжені фібробласти, які мають звужений цитоплазматичний *провідний* відросток та дистально розташовану ядерну зону клітини. Наведені морфометричні і ультраструктурні дані свідчать про інтенсивні процеси проліферації і фізіологічної гіпертрофії компонентів капілярної ланки МЦР у міокарді 10-ти добових щурят. В інтервалі часу (5-10) діб суттєво збільшується протяжність капілярів і цитоплазматичних трубочок ендотеліоцитів, визначаються локальні зони стикування відростків капілярів. У цей період часу виявляється інтенсивна проліферація клітин *сполучної тканини*. Чисельні звивисті і подовжені відростки фібробластів та телоцитів глибоко проникають в інтерстиціальний простір міокарда. (рис. 37).

На (рис. 56) зображений момент розвитку в міокарді 10-ти добового щура *фізіологічного апоптозу* ендотеліоцита кровоносного капіляра. Цей процес

супроводжується утворенням апоптозних тілець. Частина тілець контактує з поверхнею деградованого ендотеліюцита, інша кількість апоптозних тілець адсорбована на поверхні *еритроцитів*. Цитолемма ендотелію, що піддається фізіологічному апоптозу, утворює глибокі інвагінації усередину клітини.

Представлені дані є мікроскопічними ознаками розвитку апоптозу, для якого характерні фрагментація цитоплазми деградованого ендотеліюцита і утворення оптично темних осмієфільних частинок округлої форми – апоптозних тілець.

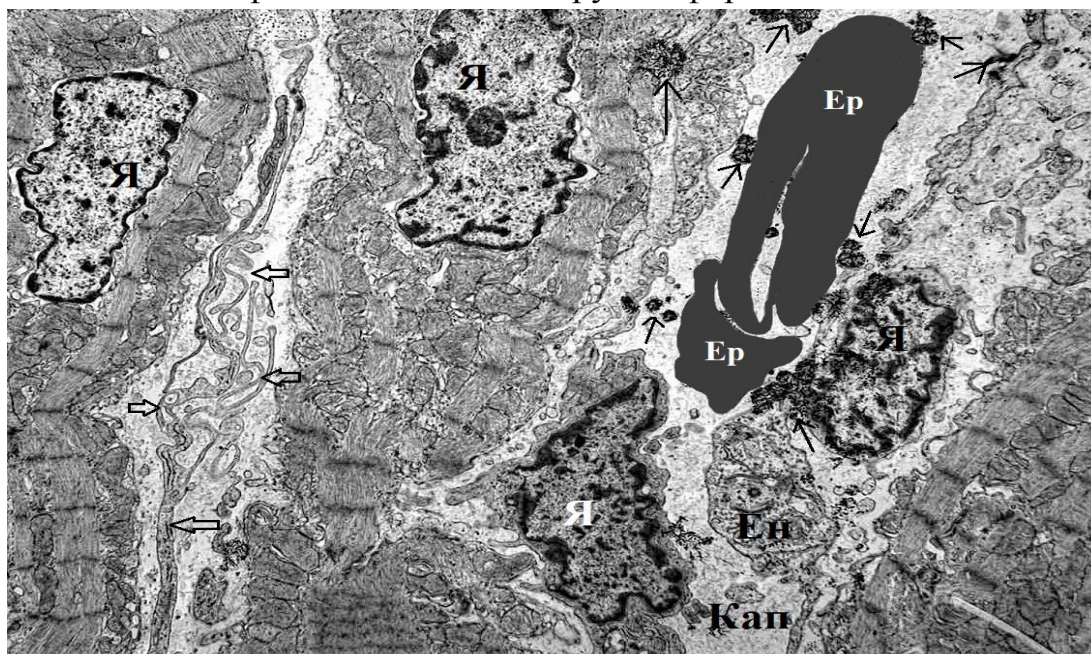


Рисунок 56. Ультраструктура кровоносних капілярів міокарда 10ти-добового щура. *Зліва* відростки телоцитів (); *справа* апоптоз ендотеліюцита і апоптозні тільця (↑). **3б. 8000^x.**

Слід зазначити, що **рис. 56** демонструє початок **5-го** етапу *деградаційної фази* фізіологічного апоптозу ендотеліюцита [12, 13]. За даними фахової літератури, фізіологічний апоптоз відбувається доволі швидко, а апоптозні тільця зазвичай фагоцитуються макрофагами чи сусідніми клітинами [13]. Але у даному випадку *деградаційна фаза* фізіологічного апоптозу ендотеліюцита відбувається у *просвіті* кровоносного капіляра. Ми припускаємо, що видалення апоптозних тілець із просвіту судин МЦР здійснюється двома шляхами: *пасивним* - потоком крові, та *активним* - за допомогою *еритроцитів*. Проведені нами дослідження свідчать, що на поверхні еритроцитів адсорбована певна кількість апоптозних тілець (**рис. 56**).

Отримані дані дозволяють припустити, що еритроцити *транспортують* апоптозні тільця по кровоносному руслу судин МЦР у синусоїдальні обмінні капіляри та простори Диссе *печінки* де разом з фрагментами інших апоптичних

клітин отримали назву тільца Каунсильмана [14]. Видалення апоптозних тілець з крові та поверхні еритроцитів здійснюється, головним чином, макрофагами Купфера печінки.

Ультраструктура кровоносних капілярів міокарда 15-ти добових щурят

За даними фахової літератури [5], на 15-ту добу після народження щурів, в міокарді лівого шлуночка визначається найбільше значення відносного об'єму стромального компонента. Це обумовлено зростанням вмісту колагенових фібрил, кількості клітин сполучної тканини і, в першу чергу, фібробластів. Деякі фібробласти мають видовжену форму і звужений цитоплазматичний *провідний* відросток. Така форма фібробластів свідчить про їхнє активне переміщення в інтерстиціальному просторі міокарда. В цитоплазмі фібробластів відбувається активний біосинтез колагенових білків, які потрапляють в інтерстицій, де відбувається їх складання та формування колагенових волокон. Міжклітинний простір міокарда заповнений численними колагеновими волокнами, серед яких виявляються відростки фібробластів. Безліч колагенових волокон разом з відростками *перицитів*, *фібробластів* та *серцевих телоцитів* сприяють пружності, жорсткості та міцності стромального компонента міокарда.

Периферична зона деяких ендотеліоцитів капілярів утворює короткі звивисті інвагінації вглиб міжклітинного простору міокарда (рис. 57).

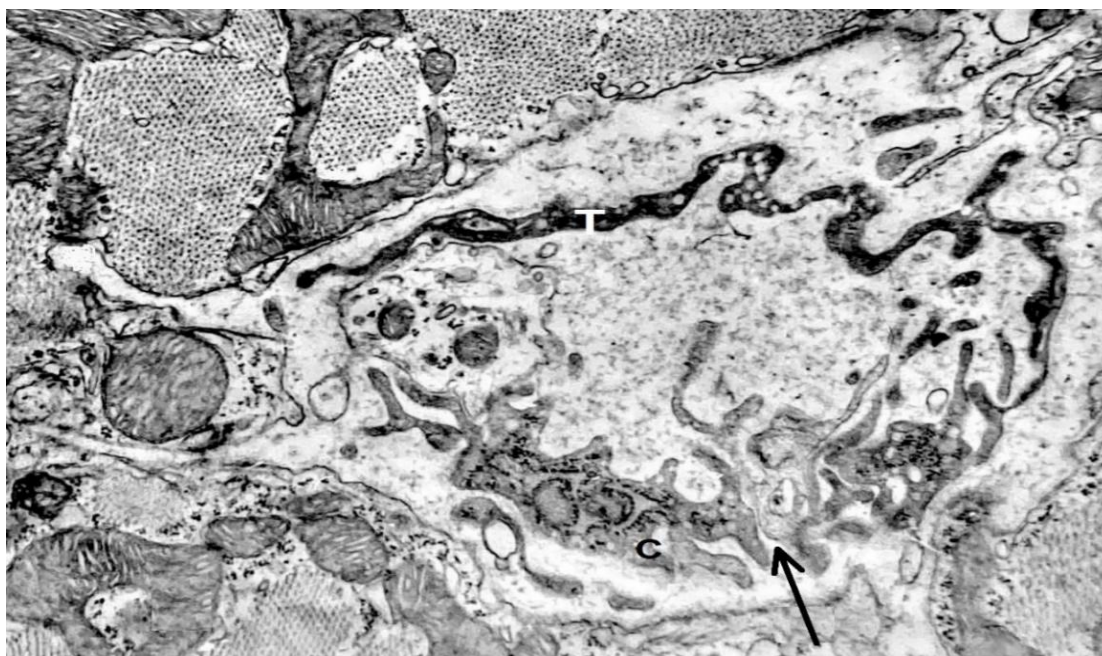


Рисунок 57. Ультраструктура кровоносного капіляра 15-ти добового щура. Позначення: оптично темні (т) та світлі (с) зони цитоплазми ендотеліоциту; - щілина, в яку зростає ендотеліоцит суміжного капіляра. Зб. 10.000х.

Аблюменальна посерхня ендотеліоцитів капілярів доволі часто розташована поблизу від бічної поверхні кардіоміоцитів, іноді їх розділяють невеликі пучки колагенових волокон. Таке розташування ендотелію забезпечує захист тонкої стінки капілярів від коливання тиску кровотоку. Це сприяє стійкості розташування кровоносної капіляроної ланки МЦР в стромальному компоненті міокарда. Одним із морфологічних механізмів, що сприяє утворенню просторових розгалужених кровоносних капілярних мереж, є *анастомози* ендотеліоцитів поруч розташованих капілярів **рис. 57** (). У зоні контакту суміжних ендотеліоцитів руйнується локальна ділянка базальної мембрани. Відбувається роз'єднання та зміщення ділянок цитоплазми ендотеліоцитів. У міжклітинну щілину, що утворилася, впроваджується і зростає ендотеліоцит суміжного капіляра (). Периферійна зона цитоплазми більшості ендотеліоцитів кровоносних капілярів істотно витончена. Характерною особливістю люменальної поверхні кровоносних капілярів 15-ти добових щурят є утворення численних подовжених звивистих мікроросинок. Звертає на себе увагу той факт, що розташовані на люменальній поверхні видовжені ворсинки утворені, переважно, *світлим* ендотеліоцитами (**рис.57**). Деякі люменальні мікроросинки розгалужені і містять поодинокі мікрорезикули. У просвіті кровоносних капілярів визначається *менший вміст формених елементів крові* в порівнянні з попередніми термінами постнатального онтогенезу.

Ультраструктура кровоносних капілярів міокарда 30 – 45-ти добових щурів

При $t \geq 30$ діб, визначається поступове завершення і стабілізація морфо-функціональної організації капілярної ланки МЦР міокарда (**рис. 58**).

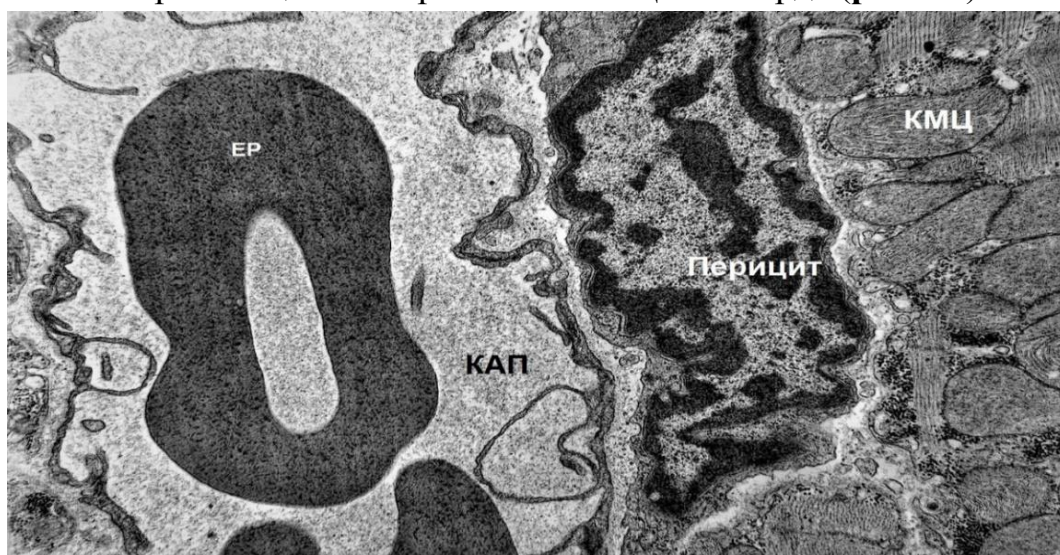


Рисунок 58. Ультраструктура міокарда 30-ти добового щура. Типова будова кровоносної мікросудини. Зб. 10.000^x.

До 45 діб після народження щурів, структурно-функціональні елементи МЦР міокарда поступово досягають *остаточного розвитку*. Слід зазначити, що у цей період *збільшується* кількість *плазматичних* капілярів в складі МЦР, що призводить до зменшення величини капілярного гематокриту в міокарді щурів.

При дослідженні ультраструктури міокарда 30 – 45 добових щурів було виявлено, що інколи поза кровоносних судин МЦР екстравазально спостерігаються поодинокі та невеликі групи *еритроцитів* (рис.59).



Рисунок 59. Ультраструктура міокарда 45-ти добового щура. Розташування еритроцитів в інтерстиції поза нативних не пошкоджених капілярів МЦР. Позначення: Ер - еритроцит, Кап - капіляр, Зб. 8000^x.

Є припущення, що діapedез еритроцитів є *пасивним феноменом*, який виникає при підвищенні тиску крові і наростаючої проникності стінок мікросудин. Найбільш частою причиною *мікровиливів* крові у інтерстиційний простір є дія на стінки мікросудин протеолітичних ферментів. За даними [4], діapedез лейкоцитів та еритроцитів є одним із важливих морфологічних проявів розвитку патогенезу *запалення*. Отже, явище діapedезу формених елементів крові у інтерстицій органів часто пов'язаний з розвитком патологічного процесу. Але етіологія (причина виникнення) діapedезу досі повністю не вивчена. Звертає на себе увагу той факт, що в умовах *фізіологічної норми*, в інтерстиції міокарда та інших органів також виявляються еритроцити поза кровоносних мікросудин. Виникає питання, яке

функціональне значення має діapedез еритроцитів у пухку волокнисту сполучну тканину в умовах норми? При дослідженні щурів різного віку, нами також виявлено окремі мікрорайони сполучної тканини міокарда, в яких розташовані *еритроцити* поза капілярів МЦР (**рис. 59**). На приведеній електронограмі звертає на себе увагу той факт, що форма еритроцитів свідчить про їх «активний рух» від розташованого поруч *нативного* капіляра вглиб інтерстиціального простору. У *першого* великого за розміром еритроциту сформований *провідний полюс*, що вказує в який бік відбувається переміщення клітини. Вміст деформованого еритроциту "перетикає" через вузьку щілину між пучком колагенових волокон і відростком клітини сполучної тканини (**рис. 59**). Вздовж бічної поверхні пружно деформованого еритроциту виявляється вузька світла смужка, яка *відокремлює* еритроцит від рядом розташованих елементів сполучної тканини. Утворення вузької світлої смужки навколо еритроциту, ймовірно свідчить про наявність локальної мікрозони підвищеного тиску тканинної рідини, направленою від поверхні еритроциту в інтерстицій. Ми припускаємо, що світла смужка утворюється в результаті *дифузії кисню з поверхні еритроцита в основну речовину сполучної тканини*. На це вказують дані, що напруга кисню (pO_2) в еритроцитах більша ніж у міжклітинному просторі [8]. Отже, при *активній міграції* еритроцитів з капілярів у стромальний компонент міокарда, відбувається *деоксигенація* еритроцитів і підвищення вмісту кисню у локальній зоні сполучної тканини. Необхідно звернути увагу на той факт, що клітини пухкої сполучної тканини використовують для метаболічних процесів кисень, який знаходиться в основній речовині. В *умовах дефіциту кисню* в інтерстиції (гіпоксія), відбувається *активний діapedез* еритроцитів для насичення сполучної тканини киснем. Отже, *етіологія діapedезу* еритроцитів у *нормі* обумовлена *дефіцитом кисню* в обмеженій ділянці інтерстицію. Діapedез еритроцитів у сполучну тканину міокарда запобігає розвитку *гіпоксії*. Отже, діapedез еритроцитів не є «*пасивним феноменом*». Це результат активної міграції еритроцитів з капілярів у зони сполучної тканини де знижений вміст кисню.

Утворення інтерстиціальних і внутрішньокapілярних пухирців.

При дослідженні ультратонких зрізів різних органів ссавців і людини було встановлено, що всередині деяких судин МЦР та у міжклітинному просторі виявляються поодинокі та невеличкі групи світлих пухирців різних розмірів [10, 11]. Ми також звернули увагу на те, що незалежно від віку тварин, інтра- і екстравазально у міокарді виявляються *пухирці* (**рис. 60**).

Походження пухирців достовірно *невідомо*, та потребує ретельного дослідження і теоретичного обґрунтування виникнення цього морфологічного феномену.

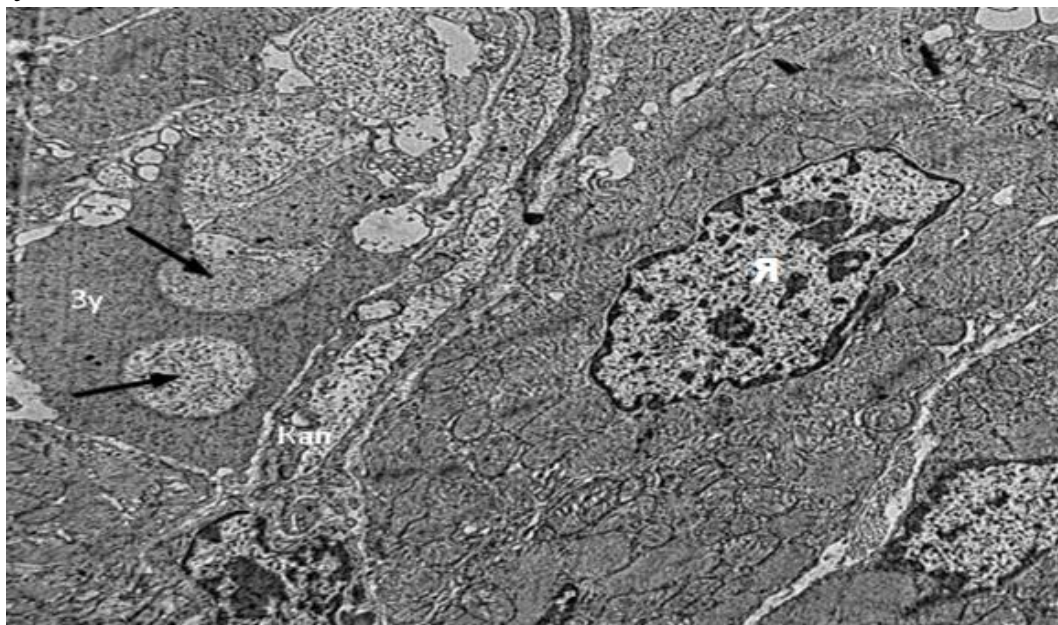


Рисунок 60. Ультраструктура міокарда щура ювенільного віку. Позначення: Зу- зона ущільнення міжклітинної рідини; Кап- капілярна трубка; Я-ядро кардіоміоцита; —пухирці в міжклітинній рідині. Зб. 7000 $\times$.

Дані літератури [8, 11] дозволили нам висловити припущення, що поява *пухирців* у складі фіксованих *гістопрепаратів* міокарда безпосередньо пов'язана з присутністю *кисню* у крові мікросудин *in vivo*. Транспортування *кисню* по кровоносним судинам МЦР відбувається у двох формах: *пов'язаний* з гемоглобіном еритроцитів (15 - 21об.%) і фізично *розчинений* у плазмі крові (**0,3 об.%**) [8]. Отже, в 100 мл *артеріальній* крові тварин *сумарно* знаходиться до ≈ 20 мл *кисню*. У *венозній* крові та *міжклітинній рідині* збільшений вміст *розчиненого вуглекислого газу*. Якщо проаналізувати існуючі методи гістохімічної обробки шматочків органів для електронної мікроскопії, то виявляється наступна *послідовність* основних процесів: *екстирпація* серця та його розміщення на лід для зупинки серцевих скорочень $\rightarrow$ розрізання органа і отримання шматочків $\rightarrow$ *префіксація* шматочків міокарда *занурених* у розчин глутарового альдегіду $\rightarrow$ *фіксація* шматочків розчином чотириокиси осмія (OsO_4) $\rightarrow$ *дегідратація* (зневоднення) зразків міокарда спиртом зростаючої концентрації (50%....100%) $\rightarrow$ просочування шматочків органу епоксидними смолами $\rightarrow$ полімеризація ($+60^\circ\text{C}$) просочених смолами шматочків міокарда [15, 16]. Після екстирпації і зупинки

серцевих скорочень, рух крові в макро- і мікросудинах міокарда припиняється. Разом з кров'ю в судинах залишається і певний об'єм O_2 . У процесі *префіксації* розчином глутарового альдегіду відбувається *стабілізація ліпідного* компоненту мембранних ультраструктур клітин і плазми крові [1, 2]. При *фіксації* розчином OsO_4 відбуваються хімічні реакції, в яких Os активно реагує з етиленовими групами ненасичених ліпідів плазми крові. Це сприяє «зшиванню ліпідів» атомами Os і утворенню ланцюжків полімеризованих ліпідів. Білки та більшість вільних амінокислот плазми крові вступають у хімічні реакції з атомами Os. Відбувається *коагуляція* білків, утворення ланцюжків амінокислот з'єднаних атомами Os. В процесі *префіксації* і *фіксації* шматочків міокарда, в капілярах і екстравасальному просторі сполучної тканини поступово утворюються пружні стабільні просторові *сітки* з білково-ліпідними «глобулами», які набувають електронної щільності за рахунок величезної кількості атомів Os [15, 16]. Ми припускаємо, що в процесі обробки шматочків міокарда фіксуючими розчинами, O_2 у капілярах і CO_2 у міжклітинному просторі залишаються у *пов'язаному* і *розчиненому* стані. Але подальша *дегідратація* шматочків міокарда спиртом або ацетоном зростаючої концентрації (50%....100%) призводить, на нашу думку, до переходу O_2 і CO_2 , у *вільний стан*. Гази (O_2 і CO_2 ,) що знаходяться в середині бульбашок, стискають у *міжклітинному просторі* тривимірну сітку з білково-ліпідними «глобулами», утворюючи локальні зони її ущільнення (**рис. 60 Зу**). В просвіті капілярів міокарда вільні газу поступово накопичуються у вигляді *скупчення пухирців* (**рис. 61**).

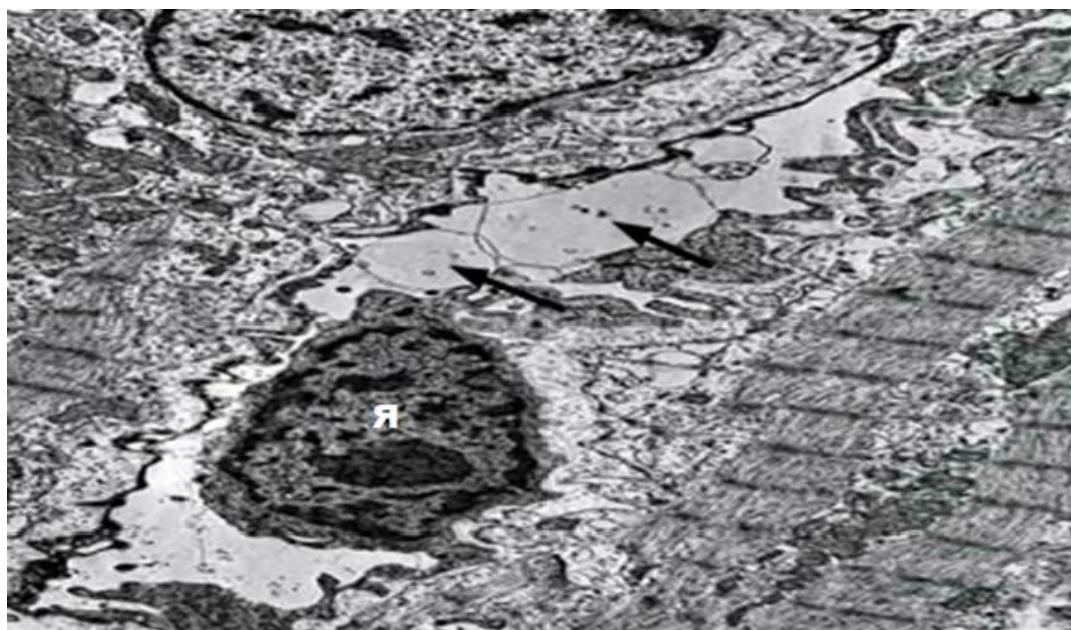


Рисунок 61. Ультраструктура міокарда щура ювенільного віку. Позначення: Я – ядро темного ендотеліоцита; – пухирці у просвіті капіляра. 36.7000 $\times$.

Отже, приведений теоретичний механізм можливого утворення пухирців в капілярах і екстравазальному просторі у фіксованих шматочках міокарда, дозволяє припустити, що значна частина цих бульбашок є *артефактом*, який виникає у процесі фіксації і зневоднення шматочків міокарда та інших органів, які не піддавалися *перфузії* фіксуючим розчином (*при перфузії* кровоносного русла органів фіксуючим розчином відбувається видалення крові з судин).

Функції мікроворсинок у просвіті капілярів.

За допомогою трансмісійної та растрової електронної мікроскопії ультраструктура судинного ендотелія міокарда ссавців і людини вивчена добре, але функціональне призначення ультраструктур, що розташовані на люменальній поверхні ендотеліоцитів, викликають багато дискусій. *Рельєф люменальної поверхні* ендотеліоцитів мікросудин міокарда дуже різноманітний і залежить від стану ендотелія та гемодинамічних чинників у МЦР [11]. Є думка, що мікроворсинки та інші спеціалізовані ультраструктури є своєрідними *резервами клітинної мембрани* люменальної поверхні судинного ендотелія [11] Нами виявлені капіляри з розгалуженими мікроворсинками на люменальній поверхні ендотеліоцитів (рис. 62).

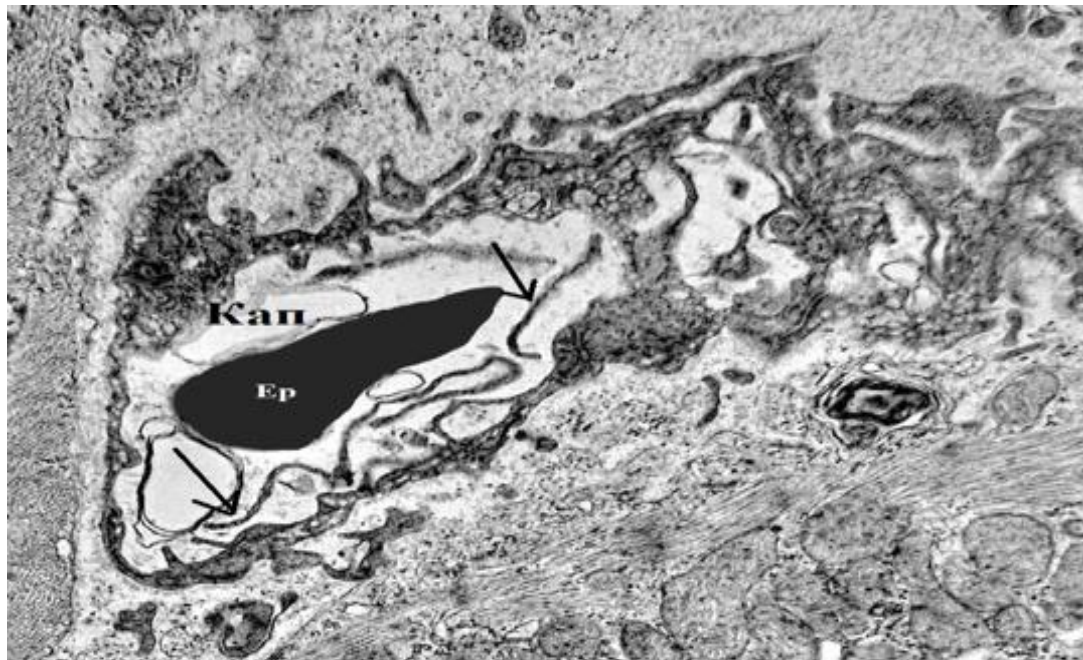


Рисунок 62. Ультраструктура капіляра міокарда 15-ти добового щура. Велика кількість видовжених мікроворсинок у просвіті капіляра контактує з

еритроцитом. Позначення: Кап- капіляр; Ер – еритроцит; – мікроворсинки на люменальній поверхні клітин ендотелія. 36.10.000^x.

В деяких кровоносних мікросудинах *ламелеподібні (ниткові)* утворення подовжені, звивисті, часто розгалужені, контактують з локальними ділянками поверхні еритроцитів (**рис. 62**). Виникає питання, яку функцію виконують *ламелеподібні* утворення на люменальній поверхні ендотелія? Досліджуючи розташування *ламелеподібних* утворень і *мікроворсинок* на люмінальній поверхні ендотелія капілярів міокарда щурів, ми звернули увагу на особливості будови і функції *респіраторного відділу* дихальної системи кісткових риб [17, 18]. Варто зазначити, що концентрація вільного *кисню* у 100 мл води прісноводних водойм складає 3-4 мл. Дихальна система кісткових риб дуже ефективно засвоює до 85% кисню з води, що пройшла через їх зябра. У риб респіраторний відділ дихальної системи функціонує набагато ефективніше, ніж дихальна система наземних хребетних тварин. Респіраторний відділ у зябрах кісткових риб утворений рядом зябрових ниток, званих первинними *ламелами*, або *пелюстками*. Для *суттєвого збільшення площі контакту* з водним середовищем, первинні ламели покриті *величезною кількістю* крихтих пластинок, які називаються *вторинними пелюстками* [17, 18]. Через них проходять вузькі кровоносні капіляри. Велика площа поверхні тонкої оболонки *вторинних ламел* сприяє ефективному газообміну між водним середовищем і кров'ю у капілярах зябер риби. Порівнюючи ультраструктуру респіраторного відділу зябер кісткових риб з ультраструктурою *рельєфу люменальної поверхні* капілярів ссавців можна виявити *подібність структурно-функціональних ознак*. Окремі кровоносні капіляри ссавців з багатьма *ламелеподібними* утвореннями на люменальній поверхні ендотелія, *морфологічно і функціонально подібні* первинним *ламелам* що вкриті багатьма *вторинними пелюстками* у зябрах кісткових риб. Отже, проведений порівняльний аналіз дає підставу вважати, що *мікроворсинки і ламелеподібні* утворення люменальної поверхні ендотелія мікросудин ссавців приймають активну участь у *процесах ефективного поглинання кисню з поверхні еритроцитів і плазми крові*. Ймовірно існує зворотна кореляція між показником капілярного гематокриту та кількістю мікроворсинок і ламел на люменальній поверхні мікросудин.

Висновки.

1. Кровоносні капіляри міокарда *новонароджених* щурів утворені темними і світлими ендотеліоцитами. У темних (**т**) ендотеліоцитах ядро і цитоплазма знаходяться в стані *дегідратації*, що свідчить про їх мінімальну функціональну активність. Світлі (**с**) ендотеліоцити – активно функціонуючі клітини. Про це свідчить насиченість біля ядерної зони цитоплазми органелами, які приймають участь у різних біосинтетичних процесах.
2. Протягом 5 діб після народження щурів відбувається процес гідrataції т-ендотеліоцитів. Клітини переходять зі стану функціонального спокою до активної життєдіяльності та виконання біологічних функцій характерних для ендотеліоцитів кровоносних капілярів.
3. Виявлені морфологічні особливості будови капілярних петель і механізм утворення ендотеліальних мікротрубочок, які у майбутньому розвиваються во вторинні кровоносні капіляри.
4. В утворенні ендотеліальних мікротрубочок на початковій стадії приймають участь скупчення еритроцитів, які розтягують і деформують локальні зони цитоплазми ендотелія. Під тиском деформованих еритроцитів на поверхні капілярної петлі утворюються випинання периферійної зони цитоплазми, які у подальшому збільшуються у розмірах і формують мікротрубочки.
5. У міокарді *10-ти* добових щурів виявлені морфологічні прояви процесу *фізіологічного апоптозу* окремих ендотеліоцитів кровоносних капілярів та утворення апоптозних тілець.
6. Встановлено, що видалення апоптозних тілець із просвіту мікросудин МЦР здійснюється двома шляхами: *пасивним* - потоком крові, та *активним* - за допомогою *еритроцитів*, на поверхні яких адсорбована певна кількість апоптозних тілець. Надалі, еритроцити *транспортують* апоптозні тільця у синусоїдальні обмінні капіляри та простори Диссе печінки.
7. *Видалення* апоптозних тілець з крові мікросудин та поверхні еритроцитів здійснюється, головним чином, макрофагами Купфера печінки.
8. У міжклітинному просторі строми міокарда 30 – 45 добових щурів виявлені морфологічні прояви діapedезу еритроцитів. Ми вважаємо, що етіологія цього явища в умовах норми обумовлена *дефіцитом кисню* в обмеженій ділянці сполучної тканини міокарда. Отже, діapedез еритроцитів не є «*пасивним феноменом*», а результат активної міграції еритроцитів з капілярів у зони сполучної тканини де знижений вміст кисню.
9. Утворення на люменальній поверхні ендотелія мікросудин великої кількості мікроворсинок і ламел обумовлено необхідністю більш ефективного поглинання

кисню з поверхні еритроцитів і плазми крові в умовах зниження капілярного гематокриту до 27% у міокарді 15-ти добових шурів.

Список літератури.

1. Dyumin MS, Pronin VV. Angiologia. Ivanovo: FGBOU; 2020. 103 s.
2. Ribatti D, Nico B, Crivellato E. Morphological and molecular aspects of physiological vascular morphogenesis. Angiogenesis. 2009;12(2):101-111.
3. Panysheva IA, Smirnov VP. Dinamika morfometricheskikh pokazateley izmeneniya funktsionalnogo elementa ishemizirovannogo miokarda. Molodoy uchenyy. 2017;5(139):88-92.
4. Strukov AI, Syerov VV. Patolohichna anatomiya. Pidruchnyk (Per. z ros.). 4-ti vyd. Kharkiv: Stereotypne. Fakt; 2004. 864 s. [in Ukrainian].
5. Zagoruyko GE, Martsinovskiy VP, Husakovska TM, Filatova VL, Zagoruyko YuV. Kinetics of the development of the microcirculatory tract of the myocardial complex (LV + IVS) in the process of early postnatal ontogenesis of rats Wistar. Visnyk problem biolohiyi i medytsyny. 2022;3(166):104-114. [in Ukrainian].
6. Chertok VM, Zakharchuk NV, Chertok AG. The cellular and molecular mechanisms of angiogenesis regulation in the brain. Zhurnal Nevrologii I Psikhatrii imeni S. Korsakova. 2017;117(8):43-55.
7. Byelichenko VM, Hryhoryeva TA. Novi materialy dlya rozuminnyia mekhanizmiv ontogenezu krovonosnoyi systemy teplokrovnykh. Byulleten ZI RAMN. 2004;2(112):114-117. [in Ukrainian].
8. Amirov DR, Tamimdarov BF. Klinicheskaya gematologiya zhivotnykh. Kazan: Information Technology Centre KGAVM; 2020. 134 s.
9. Livanova AA, Deev RV. Sovremennyye metody issledovaniya angiogeneza v eksperimente. Genu & Cellis. 2015;X(1):195-221.
10. Chukhray SM. Ultrastruktura krovonosnykh kapilyariv miokarda yuvenilnykh ta molodykh shchuriv iz vrodzhenym hipotyreozyom. Svit medytsyny ta biolohiyi. 2016;1(55):174-178. [in Ukrainian].
11. Shakhlamov VA. Kapilyary. M.: VEDI; 2007. 288 s.
12. Abramova Z. Teoriya apoptozu, autofahiyi ta nekrozu. Kazan: KFUBPF; 2011. 100 s.
13. Yarilin AA. Apoptoz: pryroda fenomena ta yoho rol normi ta patolohiyi. Aktualni problemy patofiziolohiyi. Mater. konferen.; 2001; Moskva: Medytsyna; 2001. S. 13-56.
14. Fomchenko NV, Voropayev YE. Biolohichni aspekty apoptozu. Problemy zdorovya ta ekolohiyi 2013;2(1):39-45. [in Ukrainian].

15. Morozova KN. Elektronnaya mikroskopiya v citologicheskikh issledovaniyah: metodicheskoe posobie. Novosibirsk: NNIGU; 2013. 85 s.
16. Hayer H. Elektronna histokhimiya. Moskva: Svit; 1974. 488 s.
17. Matey VYE. Zyabrovyy epiteliy prsnovodnykh kistkovykh ryb (morfofunktsionalna orhanizatsiya, adaptatsiya, evolyutsiya) Avtoref. dysertatsii. Leninhad: LHU.1989. 44s.
18. Seytbayev KZH, Bazarbayeva ZHM. Histolohichne vyvchennya zyaber ta orhaniv shlunkovo-kyshkovoho traktu sudaka, shcho meshkaye v ozeri Bilikol. Visnyk KazNU. Ekolohichna seriya. 2012;3(35):202-208
- Poole DC, Kano Y, Koga S, Musch TI. August Krogh. Muscle capillary function and oxygen delivery (PDF). Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Molecular & Integrative Physiology, 2021: Mar, 253:110852.

РОЗДІЛ 6

КІНЕТИКА ПОСТНАТАЛЬНИХ ЗМІН ВІДНОСНИХ ОБ'ЄМІВ ЕЛЕМЕНТІВ МІКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА МІОКАРДА ЩУРІВ.

Вступ.

За останні 20 років дослідженню *ангіогенезу* та біологічних функцій МЦР міокарда людини і лабораторних тварин присвячені численні роботи кардіологів, патоморфологів, клініцистів, фізіологів [1-4]. Це зумовлено тим, що практично всі захворювання серця пов'язані з порушеннями обмінних процесів у кардіоміоцитах (КМЦ) і компонентах МЦР міокарда [5-7].

У складі кровоносного МЦР міокарда виділяють: артеріоли, капіляри, венули та артеріоло-венулярні анастомози [1, 2, 5]. Зараз активно досліджується *капілярна* ланка МЦР, яка виконує функції транспорту та трансмембранного переміщення різних трофічних субстратів, регуляторних молекул, кисню до КМЦ, фібробластів міокарда шлуночків, передсердь, сосочкових м'язів серця людини та тварин [2, 5, 8]. За даними морфометричних досліджень встановлено, що у процесі онтогенезу відбувається суттєве збільшення кровоносної капілярної ланки в МЦР, яка в залежності від віку тварин може сягати від 7,0 до 12,0% об'єму серцевого м'яза [5]. У вітчизняних та зарубіжних публікаціях є поодинокі роботи, що присвячені *постнатальному морфогенезу* кровоносного МЦР міокарда ссавців та людини. У більшості експериментальних та клінічних дослідженнях *морфометричні* дані, що стосуються динаміки вікової норми кровоносного МЦР використовуються, переважно, в якості *контроля* [2,6]. Практично відсутні

дослідження співвідношення об'ємів капілярного і артеріоло-венулярного компонентів МЦР у міокарді людини та ссавців.

В роботі були дослідженні закономірності об'ємних співвідношень капілярного та артеріоло-венулярного компонентів кровоносного МЦР міокарда серця у процесі раннього постнатального розвитку щурів Вістар.

Мета роботи – визначити закономірності кінетики вікових змін відносних об'ємів структурних елементів кровоносного мікроциркуляторного русла міокарда м'язового комплексу (ЛШ + МШП) в процесі раннього постнатального розвитку щурів Вістар.

Предмет дослідження. Закономірності вікової кінетики біоморфозу ультраструктур кровоносних капілярів міокарда щурів Вістар.

Об'єкт дослідження. В якості об'єкта електронно-мікроскопічного дослідження нами використаний кровоносний судинний компонент м'язового комплексу (ЛШ + МШП) щурів Вістар.

При визначенні цифрових значень відносних об'ємів МЦР та його компонентів за **100%** прийнятий об'єм міокарда. Визначали відносні об'єми (%):

- кровоносного МЦР - $V_{vmцр}$, %;
- кровоносних капілярів – $V_{vкап}$, %;
- артеріол (**а**) + венул (**в**) - $V_v(a+v) = (V_{vmцр} - V_{vкап})$.

При визначенні цифрових значень відносних об'ємів ендотеліоцитів та просвіту капілярів за 100% прийнятий об'єм капілярів. Визначали відносні об'єми (%):

- просвіту капілярів - $V_{vпр}$, %;
- ендотеліоцитів капілярів $V_{вен}$, %.

При визначенні відносних об'ємів *ядер* ендотеліоцитів (V_{vj} , %), за 100% прийнятий об'єм ендотеліоцита.

Цифрові дані морфометричних вимірювань обробляли графіко-аналітичним методом та за допомогою стандартного пакету програм для персонального комп'ютера IBM–SigmaPlotforWindows 9.0.

Результати дослідження.

На **рис. 63** наведено графік **1** кінетики «зростання → зменшення» цифрових значень показника $V_{vmцр}$ у міокарді щурів в інтервалі часу (н/р – 45 діб).

Графік **1** різко опуклий догори і складається з двох послідовних ділянок, відмежованих точкою екстремума «**А**» з часовою координатою (**t = 10 діб**).

Протягом перших 10 діб значення показника $V_{\text{мцр}}$ швидко збільшувались від **7,60%** до *максимума*, що дорівнював **(13,50 ± 0,50) %**. Після 10 діб значення $V_{\text{мцр}}$ зменшуються і повільно наближаються до **(9,50 ± 0,30) %** на 45-ту добу.

На **рис. 63** наведено графік **2** кінетики «зростання → зменшення» цифрових значень показника $V_{\text{в кап}}$ у міокарді органного комплексу (ЛШ + МШП). Форма графіка подібна графіку **1** і складається з двох послідовних ділянок, відмежованих точкою екстремума «**В**» з часовою координатою (**t = 10 діб**). Протягом перших 10 діб постнатального розвитку щурів, цифрові значення показника $V_{\text{в кап}}$ швидко збільшуються від **7,20%** (н/р) до *максимума* (точка **В**), який дорівнює **(12,50 ± 0,50) %**. При $t \geq 10$ діб значення $V_{\text{в кап}}$ монотонно зменшуються і на 45 добу наближаються до **(7,20 ± 0,30) %**. Наведені дані свідчать про те, що протягом 45 діб після народження щурів, домінуючим компонентом кровоносного МЦР серцевого м'яза є *капілярна ланка*.

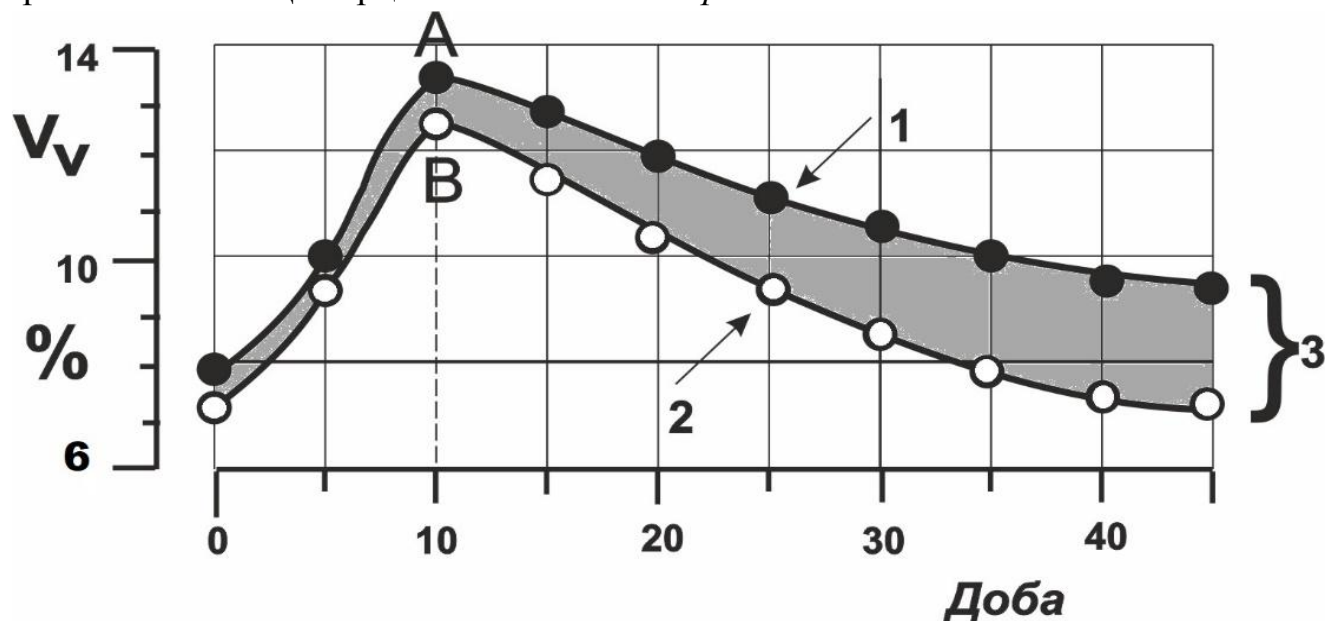


Рисунок 63. Кінетика «зростання → зменшення» відносних об'ємів МЦР (графік 1) капілярів (графік 2) та монотонне зростання відносного об'єму комплексу «артеріоли + венули» (3) в міокарді органного комплексу (ЛШ + МШП) у процесі раннього постнатального розвитку щурів Вістар.

Якщо прийняти об'єм кровоносного МЦР міокарда за **100%**, то відносний об'єм капілярної ланки у *новонароджених* щурят дорівнює $\approx$ **95%**. У 45-ти добових щурів відносний об'єм капілярної ланки у кровоносному МЦР становить $\approx$ **76%**. Отримані електронно-мікроскопічні та морфометричні дані дозволяють стверджувати, що усі судини кровоносного МЦР міокарда мають однакове

походження від *однотипних* малодиференційованих *капілярів* ембріонів та новонароджених щурів.

Міграція, накопичення і локалізація малодиференційованих гладком'язових клітин (ГМК) навколо окремих «юних» капілярів сприяє утворенню і формуванню *артеріол*. Розташування ендотеліоцитів у мікросудинах по колу та по спіралі сприяє утворенню *посткапілярних венул*.

На **рис. 63** знаком «}3» позначено *площу* фігури «сірого кольору», обмежену зверху графіком **1**, знизу – графіком **2**, ліворуч та праворуч – часовими координатами відповідно **0** та **45** діб. Фігура «}3» утворена низкою поступово зростаючих цифрових значень показника $Vv(a+v) = Vv_{мцр} - Vv_{кап.}$. З наведених даних випливає, що після народження щурів, відносний об'єм артеріоло-венулярного компонента у МЦР міокарда монотонно збільшується у ≈ 6 разів, від **0,40%** (н/р) до **2,80%...3,0%** на 45-ту добу (за 100% прийнятий об'єм міокарда м'язового комплексу (ЛШ + МШП)).

На **рис. 64** наведено графік **ABCDE** *кінетики* вікових змін відносних об'ємів ендотеліального компонента $V_{вен}$ (%) та просвіту капілярів $V_{впр}$ (%) в кровоносному МЦР міокарда м'язового комплексу (ЛШ + МШП).у процесі раннього постнатального розвитку щурів Вістар. За 100% прийнятий об'єм капіляра.



Рисунок 64. Вікові зміни відносних об'ємів ендотеліального компоненту (%) та просвіту капілярів (%) у кровоносних судинах МЦР міокарда у процесі раннього постнатального розвитку (н/р - 45 діб) щурів.

Графік має складну форму і містить три *екстремальних* значення одночасно для показників $V_{вен}$ та $V_{впр}$. Три точки екстремума ділять графік на чотири послідовних гілок: **AB**, **BC**, **CD** і **DE**.

Перша гілка **AB** графіка, має часові координати н/р і 5 діб. У цей період часу відбувається процес фізіологічної *гіпертрофії* ендотеліоцитів у кровоносних капілярах. Цифрові значення показника $V_{вен}$ збільшується від 62% до 75%. Одночасно, цифрові значення показника $V_{впр}$ зменшуються від 38% до 25%.

Друга гілка **BC** графіка обмежена часовими координатами 5 і 15 діб. Протягом цього часу відбувається *зменшення* значень $V_{вен}$ від максимального 75% до мінімального 55%. Одночасно, цифрові значення показника $V_{впр}$ *збільшуються* від 25% до 45%. За даними електронно-мікроскопічних досліджень, в інтервалі часу 5 – 15 діб, в кровоносних капілярах МЦР міокарда відбувається суттєве *зменшення* товщини стінки капілярів та *збільшення* об'єму просвіту мікросудин. Визначається збільшення кількості відкритих функціонально активних капілярів.

Третя гілка **CD** графіка обмежена часовими координатами 15 і 25 діб. У цей період часу відбувається процес фізіологічної *гіпертрофії* ендотеліоцитів. Цифрові значення показника $V_{вен}$ збільшуються від 55% до 65% об'єму капілярів. Одночасно, відносний об'єм просвіту капілярів зменшується від 45% до 35%.

Четверта гілка **DE** графіка обмежена часовими координатами 25 і 45 діб. Протягом 20 діб відбувається поступове зменшення значень $V_{вен}$ від 65% до 55%. Одночасно, цифрові значення показника $V_{впр}$ *збільшуються* від 35% до 45%.

Отримані стереоморфометричні дані свідчать про те, що в процесі постнатального розвитку щурів, в інтервалі часу (н/р -35 діб) у кровоносних капілярах міокарда м'язового комплексу (ЛШ + МШП) відбуваються *загасне коливання* значень відносних об'ємів ендотеліоцитів та просвіту мікросудин. При $t \geq 35$ діб відбувається стабілізація значень показника $V_{вен}$ на рівні 55% та значень показника $V_{впр}$ 45%.

На **рис. 65** представлений графік **ABCD** кінетики вікових змін *середнього значення* відносного об'єму ядра ендотеліоцитів ($V_{вя ен}$, %) капілярів після народження щурів. За 100% прийнятий об'єм ендотеліоцита кровоносного капіляра. Графік має складну форму і складається з трьох послідовних гілок.

Перша гілка **AB** графіка, має часові координати н/р і 15діб. У цей період часу відбувається процес зменшення значень показника **Vvя ен** від **27,0%** до мінімуму **17,0%**. Одночасно, відбувається збільшення відносного об'єму цитоплазми ендотеліоцитів (**Vvц ен**) від **73%** до **83%**.

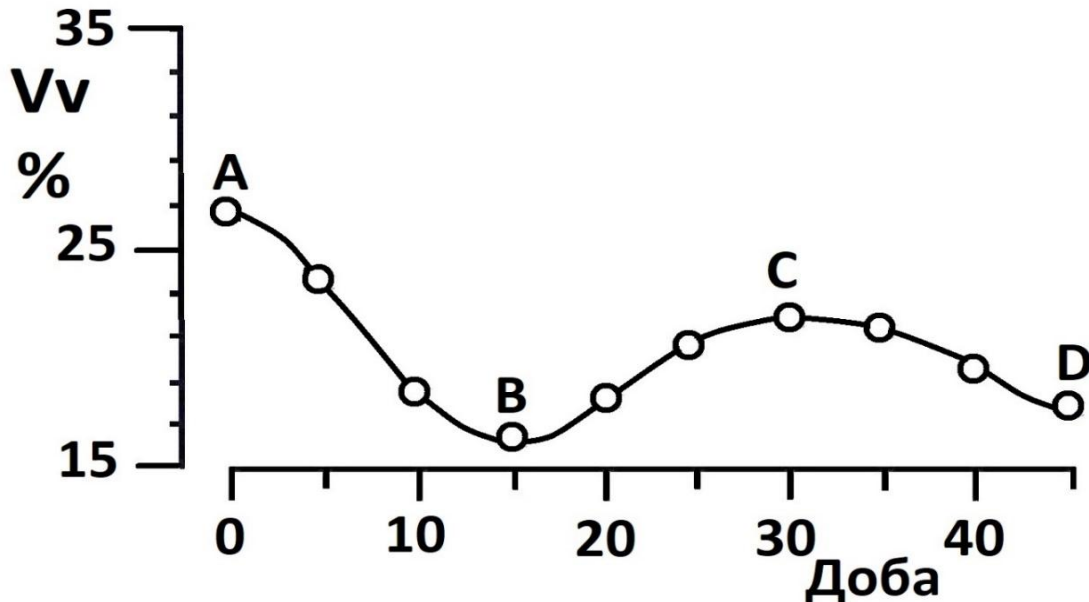


Рисунок 65. Кінетика вікових змін показника **Vvя ен** - середнього значення відносного об'єму ядра ендотеліоцитів у постнатальному розвитку щурів.

Протягом перших 15 діб «цитоплазма : ядерне відношення» - **ЦЯВ** ендотеліоцитів збільшується у **1,8** раза, від **(2,75 : 1)** до **(4,80 : 1)**. Отримані дані дозволяють стверджувати, що протягом перших 15 діб після народження щурів відбувається зростання об'єму ендотеліальних клітин в кровоносних капілярах міокарда комплексу (ЛШ + МШП).

Друга гілка **BC** графіка обмежена часовими координатами 15 і 30 діб. Протягом цього часу відбувається збільшення цифрових значень показника **Vvя ен** у **1,29** раза, від мінімуму **17,0%** до максимуму **22,0%**. Одночасно, відбувається зменшення відносного об'єму цитоплазми ендотеліоцитів від **83%** до **78%**. Протягом цього часу значення показника **ЦЯВ** ендотеліоцитів зменшується від **(4,80 : 1)** до **(4,0 : 1)**. Результати морфометричних розрахунків дозволяють припустити, що в інтервалі часу (15 – 30) діб після народження щурів, відбувається зменшення об'єму та функціональної активності ендотеліоцитів кровоносних капілярів у МЦР міокарда.

Третя гілка **CD** графіка обмежена часовими координатами 30 і 45 діб. У цей період часу відбувається процес поступового зменшення цифрових значень

показника **V_вя ен** від **22,0%** до **18%**. Одночасно, відбувається *збільшення* відносного об'єму цитоплазми ендотеліоцитів від **78%** до **82%**. За цей період часу у ендотеліоцитах збільшуються цифрові значення **ЦЯВ** від **(4,0 : 1)** до **(4,40 : 1)**.

Отже, отримані результати електронно-мікроскопічного і стереоморфометричного досліджень дозволяють зробити висновок про те, що в процесі раннього етапу постнатального розвитку щурів Вістар (н/р – 45 діб), в кровоносних капілярах МЦР міокарда відбуваються два послідовних періода активізації проліферативної та функціональної активності ендотеліоцитів кровоносних капілярів. *Морфологічно* це проявляється у збільшенні протяжності та ускладнення просторової мережі МЦР міокарда після народження щурів.

Висновки

1. Протягом 45 діб після народження щурів, домінуючим компонентом МЦР міокарда органного комплексу (ЛШ + МШП), є *капілярна ланка*.
2. В кінці фази постнатального дозрівання міокарда (**45 діб**) відносний об'єм кровоносних капілярів у МЦР органного комплексу (ЛШ + МШП), складає **7%**.
3. Міграція, накопичення і локалізація малодиференційованих гладком'язових клітин навколо окремих «юних» капілярів сприяє утворенню і формуванню *артеріол*. Розташування ендотеліоцитів у мікросудинах по колу та по спіралі ймовірно сприяє утворенню у МЦР *посткапілярних венул*.
4. Протягом 45 діб після народження щурів, відносний об'єм артеріоло-венулярного компонента монотонно збільшується у ≈ 6 разів і складає **3%** у МЦР міокарда.
5. В інтервалі часу (н/р – 35 діб) постнатального розвитку щурів, в кровоносних капілярах міокарда відбуваються *загасне коливання* значень відносних об'ємів ендотеліоцитів і просвіту мікросудин, а після 35 діб настає їх стабілізація.
6. Протягом 45 діб після народження щурів, в кровоносних капілярах міокарда відбуваються процеси проліферації та фізіологічної гіпертрофії ендотеліоцитів. На це вказують зміни цифрових значень показників **ЦЯВ** та **V_вя ен**.
7. В процесі постнатального дозрівання кардіоміоцитів (н/р – 45 діб), в МЦР міокарда щурів відбуваються поступове зменшення відносного об'єму кровоносних капілярів від **12,5 %** до **7,0%**.

Список літератури

1. Dyumin MS, Pronin VV. Angiologia. Ivanovo: FGBOU. 2020; 103 s.

2. Livanova AA, Deev RV. Sovremennyye metody issledovaniya angiogeneza v eksperimente Genu & Cellis 2015; X(1); 195-221.
3. Ribatti D, Nico B, Crivellato E. Morphological and molecular aspects of physiological vascular morphogenesis. Angiogenesis. 2009;12(2):101-111.
4. Ribatti D, Nico B, Crivellato E. The role of pericytes in angiogenesis. The International Journal of Developmental Biology. 2011; 55(3):261-268.
5. Kozlov VI. Sistema mikrotsirkulyatsii krovi: kliniko–morfologicheskiye aspekty. Region. krovoobr. i mikrotsirkul. 2006;1(17);84–101.
6. Sapin MR, Melyukov VE, Dolgov EN. Koronarnyye sosudy i gemomikrotsirkulyatornoye ruslo miokarda v norme i pri ishemicheskoy bolezni serdtsa. Region. krovoobr. i mikrotsirkul. 2013; 1(45); 5–10.
7. Swed NV. Patologicheskaya anatomiya remodelirovaniya miokarda pri pochechnoy nedostatochnosti. Avtoref. cand. med. nauk .St. Petersburg. 2020; 24 s.

РОЗДІЛ 7

КІНЕТИКА ПОСТНАТАЛЬНИХ ЗМІН СТЕРЕОЛОГІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ 3D -ЗОБРАЖЕНЬ МІКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА, КАПЛЯРІВ І ЕНДОТЕЛІОЦИТІВ МІОКАРДА ЩУРІВ ВІСТАР

Вступ.

У розділі 2 нами були представлені результати морфометричних досліджень кінетики постнатальних змін відносних об'ємів елементів кровоносного мікроциркуляторного русла міокарда щурів в інтервалі часу н/р - 45 діб. Однак, за даними фахової літератури [1, 2], стереологічні показники (V_v , %) мають обмежену інформативність і *недостатні* для однозначного трактування результатів морфологічних досліджень. Це обумовлено тим, що показники V_v *не враховують* реально існуючі вікові зміни абсолютних об'ємів (V , мкм^3) досліджуваних біологічних об'єктів у процесі їх онтогенезу або в умовах проведених експериментів [3]. Тому для отримання *однозначної* об'єктивної морфометричної характеристики досліджуваних біоб'єктів, необхідно визначати не тільки значення їх відносних об'ємів (V_v), але й зміни їх абсолютних об'ємів (V , мкм^3) у часі.

Мета роботи – визначити закономірності кінетики вікових змін *абсолютних* об'ємів структурних елементів кровоносного мікроциркуляторного русла міокарда органного комплексу (ЛШ + МШП) в процесі раннього постнатального розвитку щурів Вістар.

Предмет дослідження. Вікова кінетика розвитку *абсолютних* об'ємів ультраструктур кровоносного МЦР міокарда органного комплексу (ЛШ + МШП) в інтервалі часу (н/р – 45-діб) після народження щурів Вістар.

Об'єкт дослідження. Об'єктами стереологічного дослідження були: кровоносне МЦР, капілярна ланка МЦР, ендотеліоцити та їх ядра у капілярах органного комплексу (ЛШ + МШП) щурів Вістар.

Для досягнення мети дослідження, нами використані раніше отримані цифрові значення кінетики збільшення абсолютного об'єму органного комплексу (ЛШ+МШП) - V_{mk} , $мкм^3$ (графік приведений на **рис. 23**) та результати визначення кінетики «збільшення → зменшення» відносних об'ємів МЦР і капілярної ланки МЦР міокарда у органному комплексу (ЛШ+МШП) серця щурів Вістар (графік приведений на **рис. 66**).

Кінетика вікових змін абсолютних об'ємів кровоносного МЦР та його елементів

На **рис. 66** наведено графік 1 кінетики зростання цифрових значень показника $V_{мцр}$ у міокарді органного комплексу (ЛШ + МШП) після народження щурів.

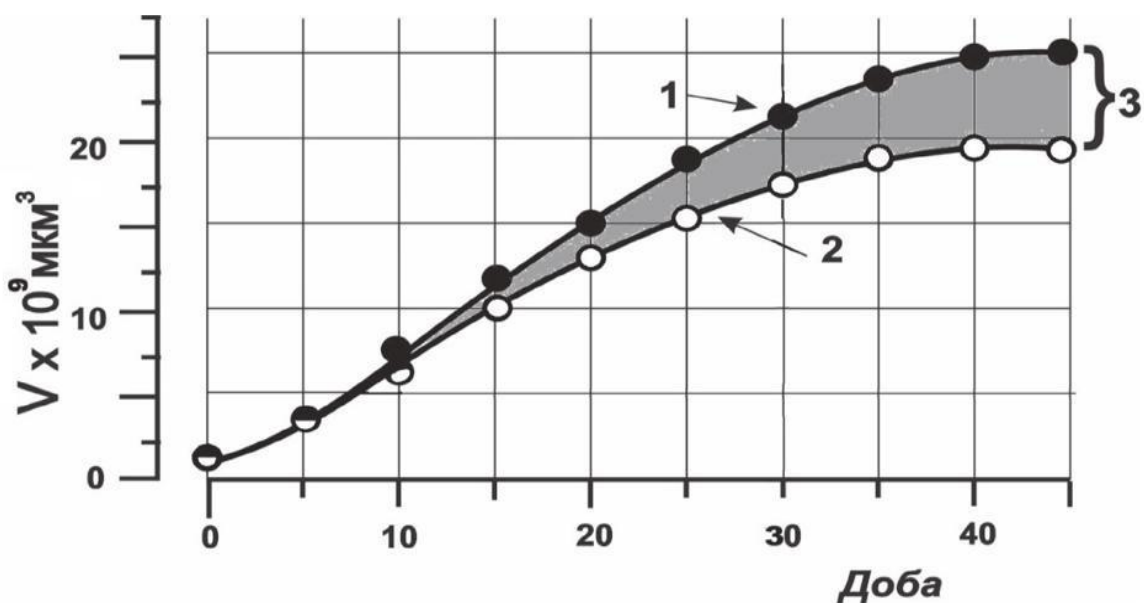


Рисунок 66. Кінетика росту абсолютних об'ємів: кровоносного МЦР (графік 1), капілярів (графік 2), комплексу «артеріоли + венули» (3) у міокарді органного комплексу (ЛШ+МШП) у процесі раннього постнатального розвитку щурів Вістар.

Графік 1 має витягнуту вздовж осі часу «S» – подібну форму. Протягом 45 діб цифрові значення показника $V_{\text{мцр}}$ збільшуються у ≈ 31 раз, від $0,80 \times 10^9$ мкм³ (н/р) до $25,60 \times 10^9$ мкм³. Форма графіка свідчить про те, що інтенсивне зростання абсолютного об'єму кровоносного МЦР спостерігається в інтервалі часу (5 – 30) діб. При $t \geq 30$ діб відбувається суттєве уповільнення збільшення абсолютного об'єму кровоносного МЦР у міокарді органного комплексу (ЛШ + МШП). *Мінімальне* зростання абсолютного об'єму кровоносного МЦР визначалося в інтервалі часу 40 - 45 діб. Одним із методів оцінки особливостей процесів постнатального онтогенезу біологічних структур є встановлення часу *подвоєння* їх абсолютних об'ємів та визначення кількості таких подвоїнь в межах проведеного експерименту [4]. Нами встановлено, що в межах 45-ти діб постнатального дозрівання міокарда органного комплексу (ЛШ + МШП), відбувається *п'ять* повних подвоїнь абсолютного об'єму кровоносного МЦР.

Перше збільшення об'єму кровоносного МЦР міокарда у 2 рази від $(0,80$ до $1,60) \times 10^9$ мкм³ відбувається протягом $\approx 2,5$ діб після народження щурів.

Друге збільшення об'єму кровоносного МЦР у 2 рази від $(1,60$ до $3,20) \times 10^9$ мкм³ фіксується в інтервалі часу $\approx (2,5-5,0)$ діб.

Третє збільшення об'єму кровоносного МЦР у 2 рази від $(3,20$ до $6,40) \times 10^9$ мкм³ визначається в інтервалі часу $\approx (5,0-9,0)$ діб.

Четверте збільшення об'єму кровоносного МЦР у 2 рази від $(6,40$ до $12,80) \times 10^9$ мкм³ відбувається в інтервалі часу $\approx (9-17)$ діб.

П'яте збільшення об'єму кровоносного МЦР у 2 рази від $(12,80$ до $25,60) \times 10^9$ мкм³ визначається в інтервалі часу $\approx (17-45)$ діб.

Отже, *перше* і *друге* подвоєння абсолютного об'єму кровоносного МЦР міокарда відбувається протягом $\approx 2,5$ діб. Для *третього*, *четвертого* та *п'ятого* подвоєння об'єму кровоносного МЦР знадобилося відповідно: **4, 8 та 28** діб.

На **рис. 66** наведено графік 2 кінетики зростання цифрових значень показника абсолютного об'єму капілярної ланки ($V_{\text{кап}}$) у міокарді м'язового комплексу (ЛШ + МШП) після народження щурів.

Форма графіка 2 подібна графіку 1. Протягом 45 діб цифрові значення показника $V_{\text{кап}}$ збільшуються у ≈ 26 разів, від $0,76 \times 10^9$ мкм³ (н/р) до $19,46 \times 10^9$

мкм³. Форма графіка **2** свідчить про те, що інтенсивне зростання абсолютного об'єму капілярної ланки МЦР спостерігається в інтервалі часу (5 - 20) діб. При $t \geq 20$ діб, відбувається суттєве уповільнення зростання абсолютного об'єму капілярної ланки. Нами встановлено, що протягом 45-ти діб постнатального дозрівання міокарда органного комплексу (ЛШ + МШП) спостерігається *п'ять* повних подвоїн абсолютного об'єму капілярної ланки.

Перше збільшення об'єму капілярної ланки у МЦР міокарда у **2** рази (від **0,76** до **1,52**) $\times 10^9$ мкм³ відбувається протягом $\approx 2,5$ діб після народження щурів.

Друге збільшення цифрових значень показника $V_{\text{кап}}$ у **2** рази (від **1,52** до **3,04**) $\times 10^9$ мкм³ сталося в інтервалі часу (2,5 – 5,0) діб.

Третє збільшення абсолютного об'єму капілярної ланки у МЦР міокарда у **2** рази (від **3,04** до **6,08**) $\times 10^9$ мкм³ фіксується в інтервалі часу (5 - 10) діб.

Четверте збільшення цифрових значень показника $V_{\text{кап}}$ у **2** рази (від **6,08** до **12,16**) $\times 10^9$ мкм³ визначається в інтервалі часу (10-17) діб.

Протягом наступних 28 діб, в інтервалі часу (17–45) діб, збільшення абсолютного об'єму капілярної ланки у МЦР міокарда відбулося лише у **1,6** рази (від **12,16** до **19,46**) $\times 10^9$ мкм³.

Отже, *перше* і *друге* подвоїння абсолютного об'єму капілярів у кровоносному МЦР міокарда відбулося протягом **2,5 діб**. Для *третього* і *четвертого* подвоїння цифрових значень показника $V_{\text{кап}}$ у МЦР знадобилось відповідно: **5** і **7** діб.

П'яте зростання абсолютного об'єму капілярної ланки у МЦР міокарда у **2** рази теоретично має статися в інтервалі часу (17 – 60) діб.

На **рис. 66** знаком «**3**» позначена *площа* фігури «сірого кольору», яка обмежена зверху графіком **1**, знизу – графіком **2**, ліворуч та праворуч – часовими координатами відповідно **0** та **45** діб. Фігура «**3**» утворена низкою поступово зростаючих цифрових значень стереометричного показника $V(a+v) = V_{\text{мцр}} - V_{\text{кап}}$. З наведених даних випливає, що після народження щурів, *абсолютний об'єм* артеріоло-веноулярного компонента у МЦР міокарда монотонно збільшувався у $\approx$ **102 рази!** від **0,060** $\times 10^9$ мкм³ (н/р) до **6,14** $\times 10^9$ мкм³ на 45 добу після народження щурів. Представлені на (**рис. 63**) графіки *відносних* об'ємів МЦР та капілярної ланки відрізняються від графіків *абсолютних* об'ємів МЦР та капілярної ланки міокарда на (**рис. 66**). Ці графіки описують вікові зміни цифрових значень різних морфометричних показників кровоносного МЦР та його компонентів у міокарді щурів. Так, із результатів проведених досліджень випливає, що відносні об'єми капілярної ланки кровоносного МЦР новонароджених та 45-ти добових щурів однакові і становлять **V_v кап**

(7,0...7,20%). У той же час цифрові значення їх абсолютних об'ємів різняться у 26 разів: $0,76 \times 10^9 \text{ мкм}^3$ (н/р) та $19,46 \times 10^9 \text{ мкм}^3$.

На рис. 67 представлений графік 1 кінетики «зростання → зменшення» цифрових значень *середньодобової* швидкості росту абсолютного об'єму капілярної ланки ($V_{\text{кап}}/\text{доба}$) у кровоносному МЦР міокарда протягом 45 діб після народження щурів.

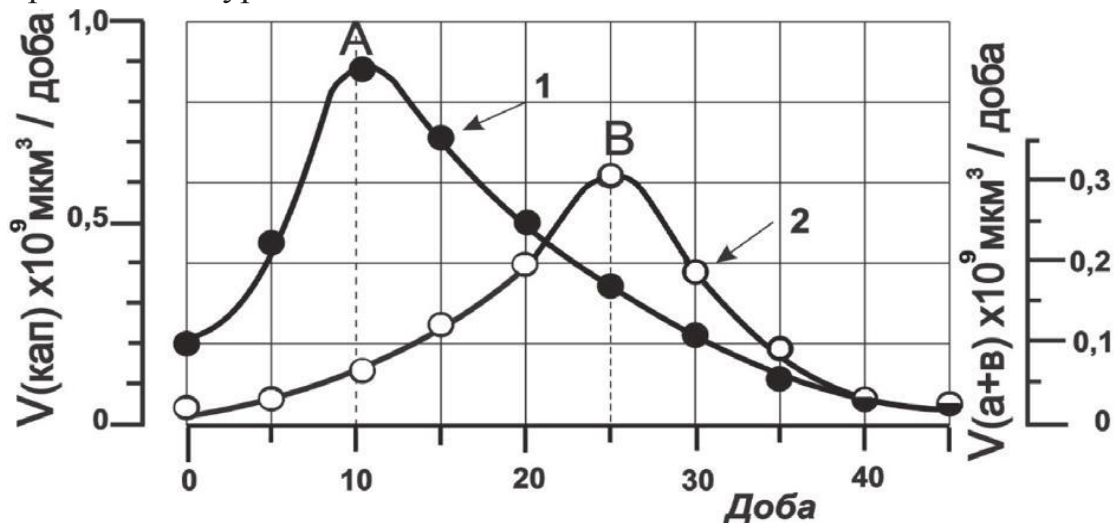


Рисунок 67. Кінетика «зростання → зменшення» середньодобової швидкості росту абсолютного об'єму капілярної ланки (графік 1) та комплексу мікросудин (а+в) у кровоносному МЦР міокарда (графік 2).

Графік 1 суттєво зміщений *вліво* вздовж вісі часу і розташований *асиметрично* щодо вертикальної штрихової лінії, яка проходить через точку екстремума «А» з часовою координатою 10 діб. Точка А є межою двох послідовних періодів змінення цифрових значень показника $V_{\text{кап}}/\text{доба}$.

У *першому періоді* протягом 10 діб спостерігається інтенсивний ріст значень показника $V_{\text{кап}}/\text{доба}$ у 4,5 раза (від 0,20 до максимуму 0,915) $\times 10^9 \text{ мкм}^3/\text{доба}$.

Другий період обмежений часовими координатами (10 і 45) діб. У цей період спостерігається суттєве зменшення цифрових значень показника $V_{\text{кап}}/\text{доба}$ у ≈ 18 разів від $0,915 \times 10^9 \text{ мкм}^3/\text{доба}$ (10 доба) до мінімуму $0,035 \times 10^9 \text{ мкм}^3/\text{доба}$.

На рис. 67 представлений графік 2 кінетики «зростання → зменшення» цифрових значень *середньодобової* швидкості росту абсолютного об'єму комплексу мікросудин $V(a+v)/\text{доба}$ у кровоносному МЦР міокарда протягом 45 діб після народження щурів. Графік 2 суттєво зміщений *вправо* вздовж вісі часу і розташований *асиметрично* щодо вертикальної штрихової лінії, яка проходить

через точку *екстремума* «В» з часовою координатою **25 діб**. Точка **В** є межею двох послідовних періодів змінення цифрових значень показника **V(a+v)/доба**.

У *першому періоді* протягом 25 діб спостерігається *поступовий ріст* значень **V(a+v)/доба** у ≈ 52 разів (від **0,006** до *максимуму* **0,310**) $\times 10^9$ мкм³/доба.

Другий період обмежений віковими координатами (25 - 45) діб. У цей час відбувається суттєве *зменшення* цифрових значень показника **V(a+v) /доба** у ≈ 16 разів від **0,310 $\times 10^9$ мкм³/доба** (25 доба) до *мінімуму* **0,020 $\times 10^9$ мкм³/доба** (45 доба). В інтервалі часу (40 - 45) діб, цифрові значення показника **V(a+v) /доба** поступово виходять на плато. Слід зазначити, що у кровоносному МЦР міокарда *новонароджених* щурів співвідношення об'ємів мікросудин **V(a+v)/Vкап** дорівнює (**1: 44**). Протягом 45 діб після народження щурів, відбувається активне суттєве збільшення цифрових значень співвідношення **V(a+v)/Vкап** у МЦР міокарда до (**1 : 3,1**). Це обумовлено значним збільшенням абсолютного об'єму мікросудин (**a + б**) в результаті утворення та формування артеріоло-венулярного компонента кровоносного МЦР міокарда.

Визначення кінетики 3D -розмірів ендотеліоцитів та їх ядер у кровоносних капілярах міокарда щурів Вістар

Визначення 3D-метричних характеристик ендотеліоцитів та їх ядер у кровоносних мікросудинах міокарда ссавців має велике значення при дослідженні: постнатального *ангіогенезу* кровоносного мікроциркуляторного русла міокарда; ендотеліальної дисфункції (маркера судинних захворювань); морфологічних проявів *адаптації* МЦР міокарда лабораторних щурів і хребетних тварин до дії факторів зовнішнього середовища - гіпотермії, невагомості, γ - опромінення тощо.

За даними фахової літератури, стінка кровоносних капілярів міокарда утворена *ендотеліоцитами*, містить базальну мембрану та поодинокі перицити [5, 6]. Ендотеліоцити, що формують кровоносні капіляри, мають різні розміри, полігональну форму з нерівними хвилястими краями і утворюють в об'ємі паренхіми міокарда розгалужені кровоносні мікротрубочки – капілярну мережу МЦР [6 - 8]. Форма і розміри ендотеліоцитів змінюються в залежності від віку ссавців, виду органу, динаміки і функціонального стану МЦР. Тому значна кількість контурів *перерізів ядер* ендотеліоцитів в ультратонких препаратах міокарда мають складну конфігурацію. Практично всі органели цитоплазми ендотеліоцитів концентруються навколо ядра. Ця частина цитоплазми ендотеліоцитів набула назви *ендоплазма*. Периферійна ділянка ендотелія містить мікроворсинки на люменальній поверхні цитоплазми клітин. Встановлено, що

об'єм периферійної ділянки цитоплазми ендотеліоцитів капілярів міокарда менший у молодих тварин і поступово збільшується у процесі постнатального розвитку серця щурів [16].

Незважаючи на наявність великої кількості робіт, присвячених питанням мікроскопічної будови цитоплазми ендотеліоцитів кровоносних капілярів ссавців і людини, вікова кінетика зміни об'єму ендотелія капілярів мало досліджена [9, 10]. Це стосується також і цитоплазма-ядерних відношень в ендотеліальних клітинах. Для визначення метричних характеристик ендотеліоцитів кровоносних мікросудин широко використовують різні методи морфометрії [1, 2].

При *світлооптичному* дослідженні гістопрепаратів міокарда ссавців і людини, визначають площу перерізів капілярного русла $\Sigma S_{\text{кап}}$ [6, 7]. Але за метричними показниками 2D- перерізів капілярного русла, немає можливості визначити *об'єми* 3D -зображень ендотеліоцитів та їх ядер у кровоносних капілярах міокарда.

Відомі способи визначення: середнього *діаметра* капілярів, *числа* капілярних сегментів у 1 мм³ міокарда, загальної *площі поверхні* капілярів у лівому шлуночку серця щура в нормі [12, 30]. Але вище наведені способи не дають можливість визначити *об'ємні* характеристики ендотеліоцитів та їх ядер у кровоносних капілярах МЦР міокарда.

Відомий спосіб визначення на гістологічних препаратах *відносних об'ємів* (V_v , %) кровоносного МЦР, капілярів, ендотеліоцитів та їх ядер [13]. Для визначення *відносних об'ємів* ендотеліоцитів ($V_{\text{вен, \%}}$) кровоносних капілярів міокарда проводять морфометрію *площи* зрізів міокарда (ΣS_m) і *площі* перерізів ендотеліоцитів ($\Sigma S_{\text{ен}}$) капілярів в нормі або в умовах проведеного експерименту [1, 14]. Потім, по формулі (1) визначають відносний об'єм ендотеліоцитів ($V_{\text{вен, \%}}$):

$$V_{\text{вен}} (\%) = (\Sigma S_{\text{ен}} / \Sigma S_m) \cdot 100\% \quad (1)$$

У формулі (1) Σ - сумарна *площа* перерізів міокарда і ендотеліоцитів ($\Sigma \geq 50$) в гістопрепаратах. Однак відсутня можливість за морфометричними двомірними показниками $\Sigma S_{\text{ен}}$ і ΣS_m визначити *абсолютний об'єм* ендотеліоцитів ($V_{\text{ен, мкм}^3}$) у кровоносних капілярах міокарда.

Відомий спосіб визначення *відносного об'єму* (V_v , %) *ядер* ендотеліоцитів кровоносних капілярів, шляхом морфометрії *площі* перерізу ендотеліоцитів ($\Sigma S_{\text{ен}}$) і *площі* перерізу їх ядер ($\Sigma S_{\text{я ен}}$) в нормі або в умовах проведеного експерименту [1, 15]. Потім, по формулі (2), визначають відносний об'єм ядер ($V_{\text{вя ен, \%}}$) у ендотеліоцитах: $V_{\text{вя ен}} (\%) = (\Sigma S_{\text{я ен}} / \Sigma S_{\text{ен}}) \cdot 100\% \quad (2)$

У формулі (2) Σ - сумарна *площа* перерізів ендотеліоцитів та їх ядер ($\Sigma \geq 50$).

Але за морфометричними показниками *відносних об'ємів* МЦР, капілярів, ендотеліоцитів немає можливості визначити *абсолютні об'єми* кровоносного МЦР, та його структурно-функціональних елементів.

Метод визначення абсолютних об'ємів ендотеліоцитів та ядер за показниками їх 2D- зображень

В *одношарових клітинних культурах* ядра ендотеліоцитів орієнтовані вздовж довгої вісі клітин. Форма ядер добре апроксимується геометричною фігурою *тривісним еліпсоїдом* [16, 17]. В умовах зовнішніх впливів форма ядра змінюється, але зберігається початковий об'єм ядра. При цьому ядерна мембрана виявляє властивості *оборотної деформованості та пластичності* [11].

За даними фахової літератури, *три плоскі перерізи*, які розташовані *ортогонально* щодо один одного і проходять через *центр симетрії* і три *осі* тривісного еліпсоїда, отримали назву *головні максимальні перерізи* або *головні еліпси* еліпсоїда [18, 19]. Особливостями *головних максимальних* двомірних (2-D) перерізів є здатність визначити *об'єм* тривісного еліпсоїда, якщо відомі *максимальна площа* головного перерізу і *довжина* ортогонально розташованої півосі. Унікальна властивість головних –перерізів впливає з формули об'єму тривісного еліпсоїда: $V=4/3\pi \cdot a \cdot b \cdot c$; де: $a \neq b \neq c$ - півосі тривісного еліпсоїда (3)

Позначимо:

$\emptyset S_1 = \pi \cdot a \cdot b$ - площа *першого* головного перерізу тривісного еліпсоїда (рис. 68);

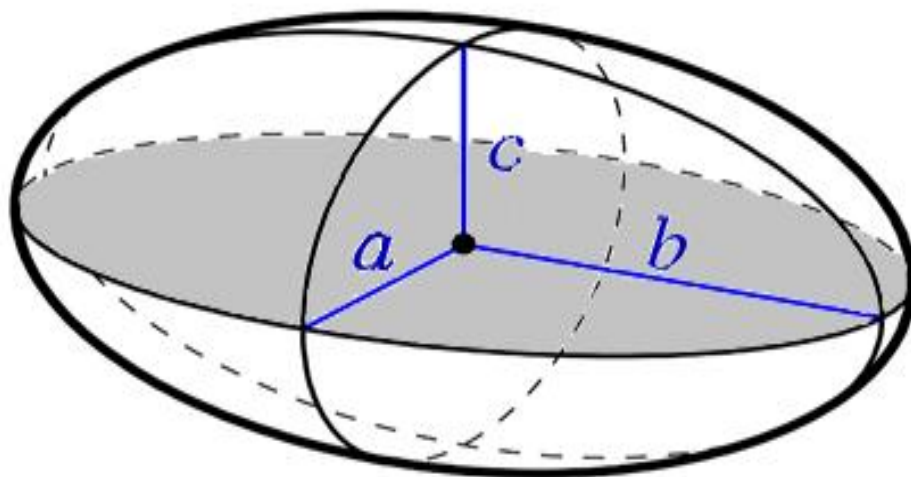


Рисунок 68. Площа *першого* головного перерізу тривісного еліпсоїда.

$\emptyset S_2 = \pi \cdot b \cdot c$ - площа *другого* головного перерізу тривісного еліпсоїда (рис. 69).

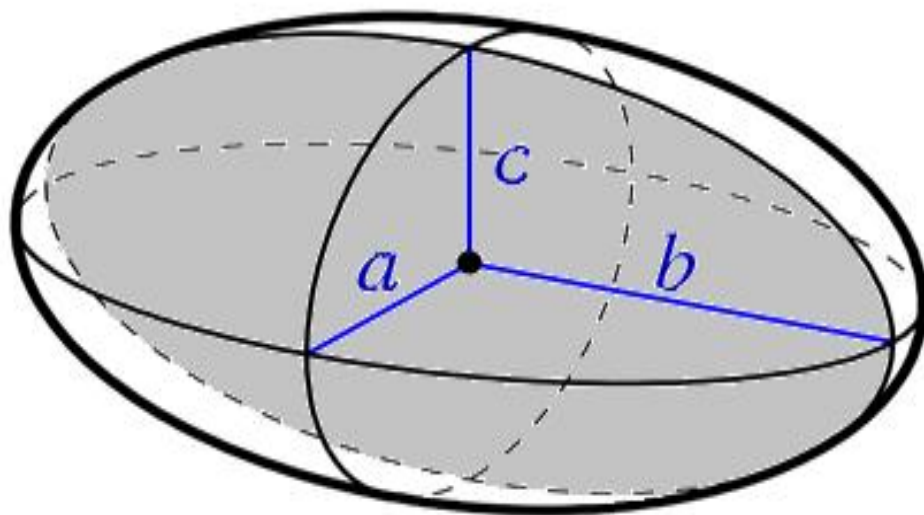


Рисунок 69. Площа *другого* головного перерізу тривісного еліпсоїда.

$\emptyset S_3 = \pi \cdot a \cdot c$ - площа *третього* головного перерізу тривісного еліпсоїда (рис. 70).

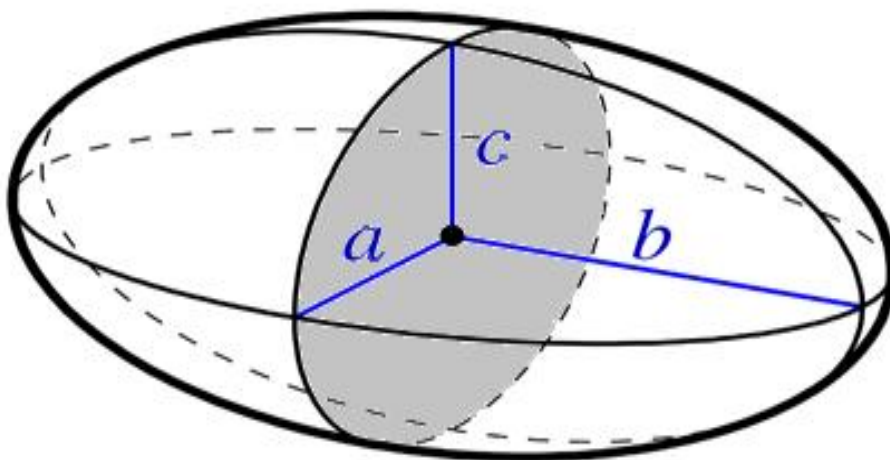


Рисунок 70. Площа *третього* головного перерізу тривісного еліпсоїда.

Підставимо у формулу (3) послідовно *максимальні* значення $\emptyset S_1$, $\emptyset S_2$, $\emptyset S_3$ і отримаємо три формули для визначення об'єму тривісного еліпсоїда:

$$V_1 = 4/3 \cdot \emptyset S_1 \cdot c; \quad V_2 = 4/3 \cdot \emptyset S_2 \cdot b; \quad V_3 = 4/3 \cdot \emptyset S_3 \cdot a \quad \text{за умови, що } V_1 = V_2 = V_3 \quad (4)$$

Необхідно відзначити, що з формул (4) випливає:

$$\emptyset S_{1\max} = 3V_1/4c; \quad \emptyset S_{2\max} = 3V_1/4b; \quad \emptyset S_{3\max} = 3V_1/4a; \quad \emptyset S_1 \neq \emptyset S_2 \neq \emptyset S_3 \quad (5)$$

Якщо $b > a > c$ (рис.1 - 3) то $\emptyset S_1 = \pi \cdot a \cdot b > \emptyset S_2 = \pi \cdot b \cdot c > \emptyset S_3 = \pi \cdot a \cdot c$

З формул 4 і 5 випливає, що навпроти **більшої площі** головного перерізу $\varnothing S_1$ ортогонально розташована **с - менша піввісь** еліпсоїда.

Пропонований спосіб здійснюється наступним чином

Для морфометрії зрізів ендотеліоцитів та їх ядер міокарда щурів різного хронологічного віку, нами вибрана прозора точкова тест-система з *оптимальним* числом контрольних точок **2300** на площі **1100 мкм²** (одна контрольна точка розташована на площі ($\Delta S = 0,48 \text{ мкм}^2$)).

Геометричною моделлю ядра ендотеліоцитів є *тривісний еліпсоїд*, в центрі якого розташовано *ядерце*. Пропонований спосіб визначення абсолютних об'ємів ендотеліоцитів та їх ядер здійснювали у *три* послідовні етапи.

На *першому етапі* визначали *відносний об'єм ядра* ($V_{\text{в я ен, \%}}$) ендотеліоцитів кровоносних капілярів. Для цього на кожну електронограму накладали прозору точкову тест-систему (2300 точок) і підраховували *окремо* кількість тест-точок, які потрапили на зображення ендотеліоцитів ($N_{\text{ен}}$) та на зображення ядер ендотеліоцитів ($N_{\text{я ен}}$). Потім, по формулі (6), визначали відносний об'єм ядра ($V_{\text{в я ен, \%}}$) у ендотеліоцитах:

$$V_{\text{в я ен (\%)}} = (\Sigma N_{\text{я ен}} / \Sigma N_{\text{ен}}) \cdot 100\% \quad (6)$$

У формулі (6) Σ - сумарне число контрольних точок.

На *другому етапі* проводили морфометрію *поздовжніх* і *поперечних* зрізів ядер з *ядерцем*. За умовою геометричної моделі, *ядерце* розташовано в центрі ядра. Для визначення ($\varnothing S_{\text{я max}}$) використовували формулу (7)

$$\varnothing S_{\text{я max (мкм}^2)} = N_{\text{я max}} \cdot \Delta S (0,48 \text{ мкм}^2) \quad (7)$$

$N_{\text{я max}}$ - число точок тест-системи, які розташовані над *найбільшою* площею групи *поздовжніх* зрізів зображень ядра з *ядерцем*. За допомогою окуляр-мікрометра з лінійкою у бінокулярному мікроскопі напівавтоматичного пристрою УМА-1, визначали на *максимальних поперечних* зрізах ядер з *ядерцем*, *меншу довжину* ортогонально розташованої півосі ядра ендотеліоцита ($c_{\text{min, мкм}}$). Отримані результати морфометрії використовували для визначення *максимального абсолютного об'єму ядра ендотеліоцитів* за формулою (8).

$$V_{\text{я ен (мкм}^3)} = 4/3 \cdot \varnothing S_{\text{я max (мкм}^2)} \cdot c_{\text{min (мкм)}} \quad (8)$$

На *третьому етапі* визначали *максимальний абсолютний об'єм* ендотеліоцита ($V_{\text{ен}}$) за допомогою наступної *пропорції*:

$$V_{\text{ен (мкм}^3)} = [V_{\text{я ен (мкм}^3)} \cdot 100\%]: V_{\text{в я ен (\%)}} \quad (9)$$

На **рис. 71** представлений графік **ABCD** кінетики вікових змін абсолютного об'єму ядра ендотеліоцитів ($V_{я\text{ ен}}$) у кровоносних капілярів міокарда органного комплексу (ЛШ + МШП) в процесі постнатального розвитку щурів.

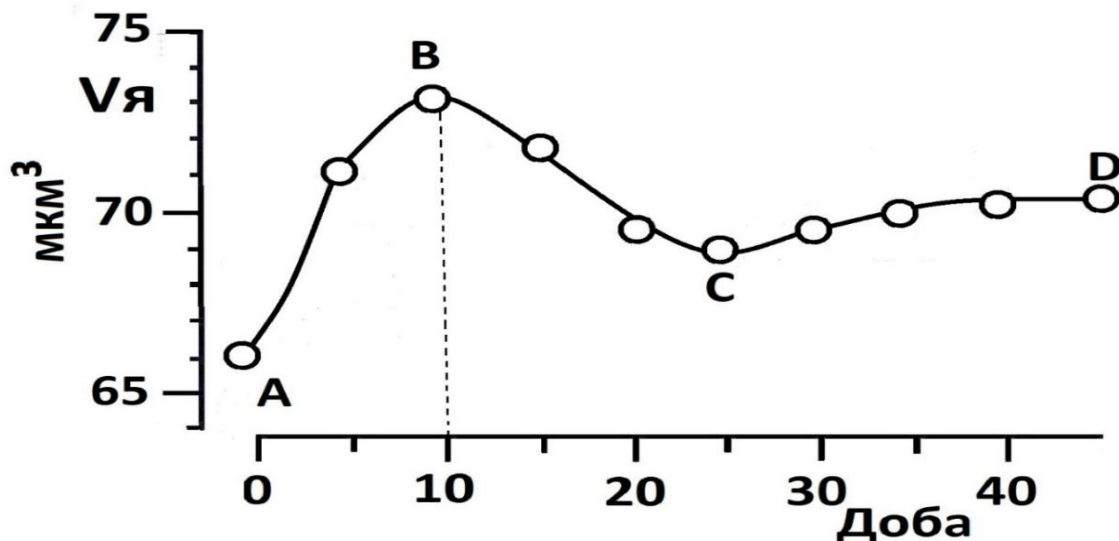


Рисунок 71. Кінетика коливання абсолютного об'єму ядра в ендотеліоцитах кровоносних капілярів міокарда після народження щурів Вістар.

Графік має складну форму і складається з *трьох* послідовних гілок.

Перша гілка АВ графіка обмежена часовими координатами н/р і 10 діб. Протягом першої доби після народження щурів, *максимальний* абсолютний об'єм ядер ендотеліоцитів капілярів міокарда збільшується у $\approx 1,11$ раза, від **66 мкм³** (н/р) до *максимуму* яке дорівнює **73 мкм³**. Найбільша швидкість зростання цифрових значень показника $V_{я\text{ ен}}$ від **66 мкм³** до **71 мкм³** визначається протягом 5-ти діб після народження щурів. За нашими даними, це обумовлено тим, що у цей час відбувається *гідратація* раніше *зневоднених* (оптично темних) ядер, що знаходилися у стані відносного спокою. При $t > 5$ діб, збільшення об'єму ядра обумовлено *мітотичною* активністю ендотеліоцитів капілярної ланки кровоносного МЦР міокарда. В процесі підготовки до мітотичного поділу, ендотеліоцити проходять такі послідовні етапи перетворень та збільшення розмірів ядра і клітини: $G_0 \rightarrow G_1 \rightarrow S \rightarrow G_2 \rightarrow$ **мітотичний поділ**. На етапі G_1 відбувається поступове збільшення розмірів (об'єму) цитоплазми ендотеліоцитів. На етапі S збільшується у 2 раза об'єм ядра. На етапі G_2 ще трохи збільшується обсяг цитоплазми. Отже, якщо ендотеліоцит знаходиться у періоді S , або G_2 , об'єм його цитоплазми і ядра відносно стану G_0 , збільшені у ≈ 2 раза.

Друга гілка ВС графіка обмежена часовими координатами 10 діб та 25 діб. У цей період часу відбувається зменшення об'єму ядер ендотеліоцитів у $\approx 1,06$ раза,

від *максимального* значення **73 мкм³** до *мінімуму* – **69 мкм³**. Ймовірно, зменшення об'єму ядер обумовлено *зниженням проліферативної* активності ендотеліоцитів капілярів міокарда. Звертає на себе увагу той факт, що в інтервалі часу 20 – 30 діб, абсолютний об'єм ядра ендотеліоцитів практично не змінюється **69 69,5 мкм³**.

Отримані дані свідчать, що після 20 діб проліферативна активність ендотеліоцитів капілярів міокарда істотно знижується до *мінімального* рівня, та при $t \rightarrow 45$ діб, майже відсутня.

Третя гілка CD графіка обмежена часовими координатами 25 діб та 45 діб. Протягом цього часового інтервалу, *максимальний* об'єм ядра ендотеліоцитів повільно збільшується від **69,0 мкм³** до **70,5 мкм³** з наступним виходом на плато. Отримані дані дозволяють припустити, що ендотеліоцити, які містять ядро об'ємом **69 70,5 мкм³**, знаходяться у стані **G₀** клітинного циклу.

На **рис. 72** наведений графік (**ABCD**) кинетики постнатальних змін абсолютного об'єму ендотеліоцитів (**V_{ен}**) капілярів міокарда у комплексі (ЛШ + МШП). Графік має складну форму і складається з трьох послідовних гілок. *Перша гілка (AB)* графіка обмежена часовими координатами н/р та 15 діб.

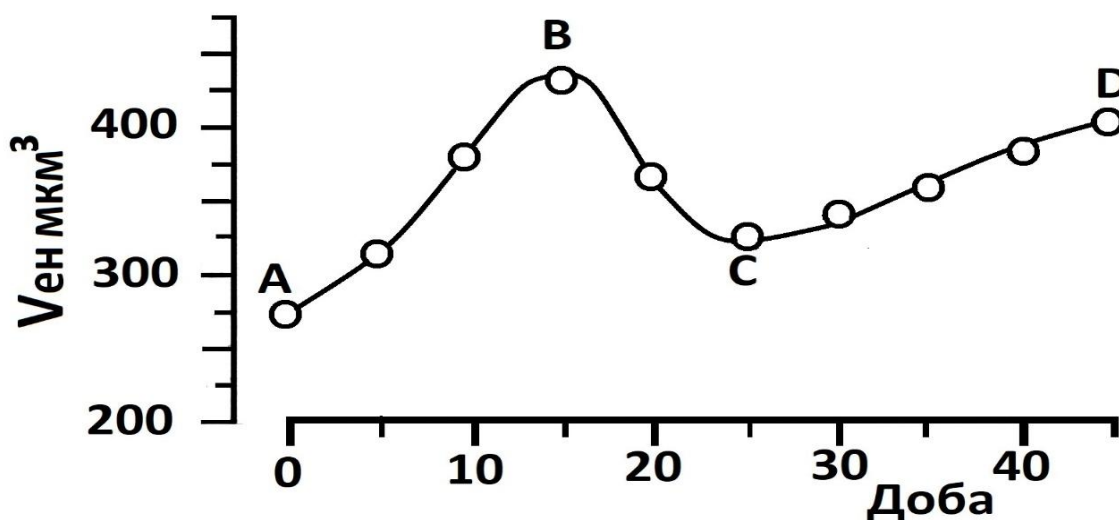


Рисунок 72. Кінетика коливання абсолютного об'єму ендотеліоцитів кровоносних капілярів міокарда в інтервалі часу (н/р – 45 діб) після народження щурів Вістар.

Протягом цього часу відбувається активне збільшення середнього об'єму ендотеліоцитів у **1,52 разів**, від **270 мкм³** (н/р) до **410 мкм³**.

Слід зазначити, що за *перші 5 діб* після народження щурів, об'єм ендотеліоцитів капілярів збільшується всього в **1,11** раза, від **270 мкм³** до **300 мкм³**. Це обумовлено тим, що протягом перших діб постнатального розвитку щурів, відбуваються процеси *гідратації* темних (**т**) ендотеліоцитів та їх ядер, які знаходилися до того часу у стані відносного *спокою*. Гідратація цитоплазми і ядра ендотеліоцитів призводить до збільшення їх об'єму та загального об'єму капілярів. Перехід численних **т**-ендотеліоцитів → **с**-ендотеліоцити супроводжується активізацією функцій значної частини кровоносної капілярної ланки, яка знаходилася у стані відносного спокою. Після 5 діб у кровоносних капілярах визначається процес суттєвого збільшення об'єму цитоплазми і ядер ендотеліоцитів. За нашими даними, збільшення об'єму ендотеліоцитів та одночасно їх ядер (**рис. 71**) обумовлено підготовкою значної кількості цих клітин до *мітотичного* поділу.

Ендотеліоцити та їх ядра, що знаходяться у кінці періоду (**G₁**), або в періоді **S**, та **G₂** клітинного циклу, збільшуються в об'ємі у ≈ 2 раза відносно ендотеліоцитів, що знаходяться у стані **G₀**. Отже, отримані дані свідчать про те, що в інтервалі часту (5 – 15) діб, у складі капілярної ланки кровоносного МЦР міокарда відбуваються активні процеси зростання об'єму ендотеліоцитів та їх *проліферація*.

Друга гілка ВС графіка обмежена часовими координатами 15 та 25 діб. У цей період часу відбувається зменшення середнього об'єму ендотеліоцитів у $\approx 1,24$ раза, від *максимуму* **410 мкм³** до *мінімуму* – **330 мкм³**. На нашу думку, зменшення середнього об'єму ендотеліоцитів та одночасно їх ядер (**рис. 71**), обумовлено: *збільшенням* у складі кровоносних капілярів міокарда кількості ендотеліоцитів, що знаходяться у стані **G₀** клітинного циклу; поступовим *зниженням* проліферативної активності цих клітин.

Третя гілка CD графіка обмежена часовими координатами 25діб та 45 діб. Протягом цього часу, середній об'єм ендотеліоцитів повільно збільшується у **1,24** раза, від **330 мкм³** до **410 мкм³** з наступним виходом на плато. Отримані стереологічні дані дозволяють припустити, що після 25 діб постнатального онтогенезу, більшість ендотеліоцитів кровоносних капілярів міокарда знаходяться в стані **G₀** клітинного циклу і надалі, при $t \geq 35$ діб, піддаються помірно вираженій фізіологічній гіпертрофії. Ми звернули увагу на той факт, що *мінімальне* збільшення об'єму ендотеліоцитів відбувається відповідно в інтервалі часу (н/р – 5 діб) і (25 – 30) діб. Саме у ці вікові періоди, за нашими даними, більшість популяції ендотеліоцитів кровоносних капілярів знаходиться в фазі **G₀** клітинного циклу.

На **рис. 73** представлений графік **ABCD** кінетики зміни показника **ЦЯВ** (цитоплазма : ядерне відношення) у ендотеліоцитах кровоносних капілярів в процесі постнатального розвитку щурів Вістар. Графік має складну форму і складається з трьох послідовних гілок.

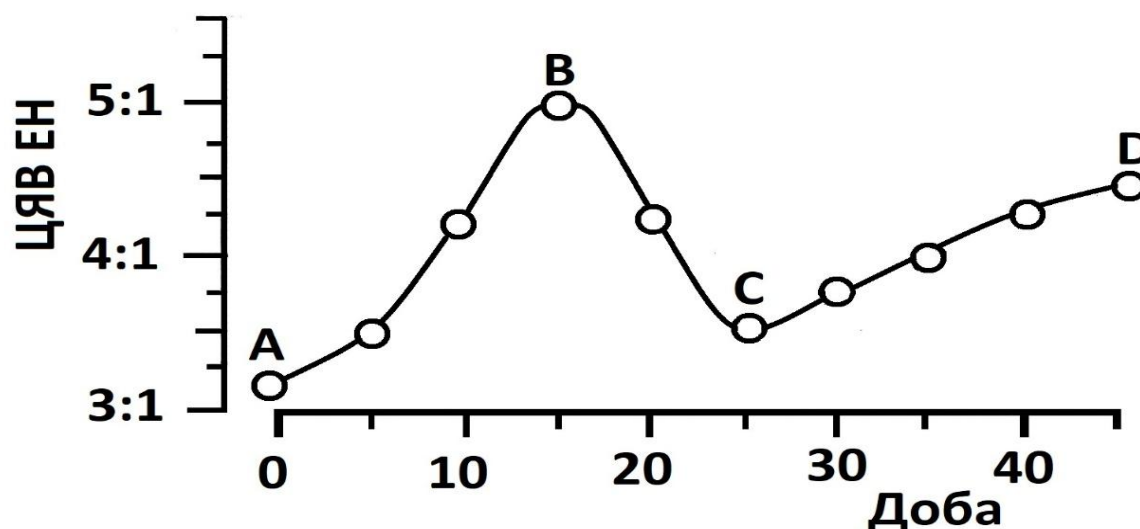


Рисунок 73. Кінетика вікових змін показника ЦЯВ у ендотеліоцитах кровоносних капілярів міокарда щурів Вістар.

Перша гілка АВ графіка обмежена координатами н/р і 15діб. У цей період часу відбувається процес *збільшення* значень показника **ЦЯВ** у $\approx 1,61$ раза, від (3,1 : 1) до *максимуму* (5,0 : 1). Отримані дані свідчать, що протягом перших 15 діб після народження щурів у кровоносних капілярах міокарда відбувається інтенсивне збільшення об'єму цитоплазми ендотеліоцитів, ймовірно, переважно за рахунок суттєвого збільшення об'єму і протяжності периферійної зони клітин. Відбувається активний розвиток капілярної ланки МЦР міокарда.

Друга гілка ВС графіка обмежена часовими координатами 15 і 25 діб. Протягом цього часу відбувається *зменшення* цифрових значень показника **ЦЯВ** у $\approx 1,42$ раза, від (5,0 : 1) до (3,53 : 1). Це відбувається в результаті зменшення об'ємів цитоплазми і ядра ендотеліоцитів та зменшення протяжності периферійної зони клітин.

Третя гілка СД графіка обмежена часовими координатами 25 і 45 діб. У цей період часу відбувається процес поступового *збільшення* цифрових значень показника **ЦЯВ** у 1,30 раза, від (3,53 : 1) до (4,6 : 1). В інтервалі часу (40 -45) діб ділянка графіка **СД** поступово виходить на плато.

Отримані дані електронно-мікроскопічних і морфометричних досліджень дозволяють стверджувати, що до 45 діб постнатального розвитку щурів, відбувається поступове завершення формування структурної організації активно функціонуючих ендотеліоцитів у кровоносних капілярах мікроциркуляторного русла міокарда органного комплексу (ЛШ + МШП).

Визначення абсолютного об'єму та подовжнього розміру одиничних кровоносних капілярів міокарда у органному комплексі (ЛШ + МШП)

За останні 50 років у вітчизняних, зарубіжних монографіях та наукових публікаціях докладно описано динаміку структурної організації та функціональні властивості кровоносних капілярів паренхіматозних органів у процесі вікового розвитку ссавців та в умовах патології серцево-судинної системи людини [20, 21]. Встановлено, що безліч суттєво *сплоснених* ендотеліоцитів у процесі *згортання* утворюють *капілярні трубочки* - кровоносні *мікросудини*. За даними [11] морфологія, розміри капілярів суттєво залежать від досліджуваного органу, виду та функціонального стану лабораторних тварин. Деякі дослідники [22] вказують на те, що довжина капілярів може досягати 0,5 – 1,1 мм, а діаметр 5 – 7 мкм.

За допомогою світлооптичних методів, електронної трансмісійної та растрової електронної мікроскопії було встановлено, що кровоносне мікроциркуляторне русло, до складу якого входять артеріоли, венули, артеріоло-венулярні анастомози і безліч гемокапілярів, *утворює* в органах ссавців складно організовані просторові мікротрубочасті сітки, клубочки, петлі [23 - 25].

Варто зазначити, що у мікроциркуляторному руслі органів центральним компонентом є *гемокапіляри*, де відбуваються безперервні процеси обміну речовин між кров'ю та клітинами навколишніх тканин органів ссавців. Нині дедалі більшої уваги у дослідженні динаміки структурно-функціональної організації кровоносної капілярної ланки надають методам морфо- та стереометрії [26, 27].

За допомогою сучасного обладнання та інструментарія для стереоморфометрії, з'явилася можливість отримати *кількісні* характеристики зміни ультраструктури ендотеліоцитів та кровоносної капілярної ланки в процесі постнатального розвитку тварин, в умовах проводимих медико-біологічних експериментів.

У міру накопичення інформації про динаміку ультраструктури та кількісні зміни капілярної ланки МЦР, все більше відчувається необхідність у точному формулюванні таких гістологічних термінів і понять, як *капіляр*, *одиничний*

кровоносний капіляр, об'єм та подовжній розмір одиничного кровоносного капіляра тощо. У сучасній фаховій літературі під назвою *капіляр* розуміють «найтонші судини» мікроциркуляторного русла, середня довжина яких може досягати 750 мкм, а площа поперечного перерізу до 30 мкм² [8]. У більшості морфологічних робіт, що досліджують процеси *ангіогенезу*, використовують такі терміни: істинний капіляр, функціональний капіляр, відкритий, закритий капіляр та інші [11, 30].

При проведенні експериментальних та патоморфологічних досліджень міокарда і головного мозку, застосовують термін «відрізки капілярів» [24]. Але у фаховій літературі ми не знайшли інформації про *межи*, які відокремлюють капіляри один від іншого в кровоносному мікроциркуляторному руслі досліджуваних органів.

При *морфостереометричних* дослідженнях світлооптичних та електронно-мікроскопічних препаратів м'язових органів ссавців і людини, визначають у мікроциркуляторному руслі такі *кількісні* показники: відносні обсяги капілярів (%) та ендотеліоцитів (%); кількість органел та піноцитозних везикул у одиничному об'ємі цитоплазми ендотеліоцитів, а також ядерно-цитоплазматичне відношення в ендотеліоцитах, м'язових волокнах, кардіоміоцитах [28, 29]. Однак, отримані морфометричні дані не дають можливості визначити *межи*, які відокремлюють окремі капіляри один від іншого у кровоносній мережі та *абсолютні об'єми* і *подовжні* розміри мікросудин. В серії зображень напівтонких та ультратонких зрізів органів лабораторних тварин проводять морфометрію *поперечних* перерізів кровоносних капілярів і визначають: діаметр їх поперечних перерізів; діаметр просвіту капілярів та товщину стінки капілярів; кількість *поперечних* перерізів капілярів на одиниці площі гістологічних препаратів (наприклад на стандартній площі 1мм²) [24, 25]. Однак, отримані дані не дають можливості визначити *об'єм* та *подовжній* розмір одиничних кровоносних капілярів, а також *межи*, що відокремлюють *капіляри* один від одного у просторовій кровоносній мережі.

Незважаючи на актуальність визначення *абсолютного об'єму* та *подовжнього* розміру *одиничних* капілярів, математичний і морфометричний аспекти цієї проблеми не розроблені. В сучасній доступній науковій літературі немає інформації про морфологічні та морфометричні методи, за допомогою яких можливо визначити абсолютний об'єм одиничного капіляра, *межи*, що відокремлюють один капіляр від іншого в просторовій кровоносній мережі мікроциркуляторного русла міокарда ссавців.

На даний час у фаховій літературі відсутня інформація про адекватну морфологічну і математичну модель *одиночного* кровоносного капіляра міокарда та методи визначення його *абсолютного об'єму* і *подовжнього* розміру.

Ми пропонуємо в якості *моделі* *одиночного* кровоносного капіляра вважати *мінімальний об'єм циліндра трубчастої капілярної сітки, що утворений однією ендотеліальною клітиною. У просвіті* *одиночного* кровоносного капіляра міокарда міститься *певний об'єм крові*. Отже, математична формула для визначення об'єму *одиночного* кровоносного капіляра міокарда має такий вигляд:

$$V_{1\text{кап}} = V_{1\text{ен}} + V_{1\text{пр}}$$

де: $V_{1\text{кап}}$ – об'єм *одиночного* кровоносного капіляра; $V_{1\text{ен}}$ – об'єм ендотеліоцита, який утворює *одиничний* капіляр; $V_{1\text{пр}}$ – об'єм *просвіту* *одиночного* кровоносного капіляра міокарда, в якому *міститься певний об'єм крові*.

Із наведеної математичної формули випливає, що об'єм *одиночного* кровоносного капіляра не є постійною величиною, а залежить від вікових та функціональних змін мікроциркуляторного русла, розмірів ендотеліоцита та об'єму *просвіту* *одиночного* капіляра. Наприклад, при однаковому абсолютному об'ємі ендотеліоцитів, *відкритий* *одиничний* кровоносний капіляр має на *поперечних* перерізах форму кола і *максимальну площу* *просвіту*, а *закрита* *одинична* мікросудина має на *поперечних* перерізах форму *подовженого еліпсу* та *мінімальну* *площу* *просвіту*.

З вище поданої теоретичної інформації випливає, що *межи дотичних ендотеліоцитів*, що формують просторову кровоносну капілярну сітку у мікроциркуляторному руслі міокарда ссавців, є одночасно *межами* окремих *одиничних* кровоносних капілярів.

Циліндрична модель *одиночного* кровоносного капіляра дозволяє:

- оцінювати зміни об'єму *одиночного* кровоносного капіляра у нормі та в конкретних умовах проведених експериментів;
- визначати зміни чисельності *одиничних* мікросудин в капілярній сітці МЦР;
- визначати зміни капілярного гематокриту у нормі та в умовах експериментів;
- кількісно оцінювати абсолютний вміст еритроцитів у *просвіті* складної капілярної ланки МЦР;
- визначати особливості та робити висновки про ймовірні причини розвитку локальної гіпоксії у конкретній ділянці органу.

На **рис. 74** представлений графік **ABCD** кінетики зміни цифрових значень абсолютного об'єму одиничних кровоносних капілярів МЦР міокарда в процесі постнатального розвитку щурів Вістар. Графік має хвилеподібну форму і складається з *трьох* послідовних гілок **AB**, **BC** і **CD**.

Перша гілка AB графіка обмежена часовими координатами н/р і 15 діб. Протягом перших 15-ти діб після народження щурів, абсолютний об'єм одиничних кровоносних капілярів міокарда збільшується у **1,72** раза, від **435 мкм³** (н/р) до *максимуму* **750 мкм³**.

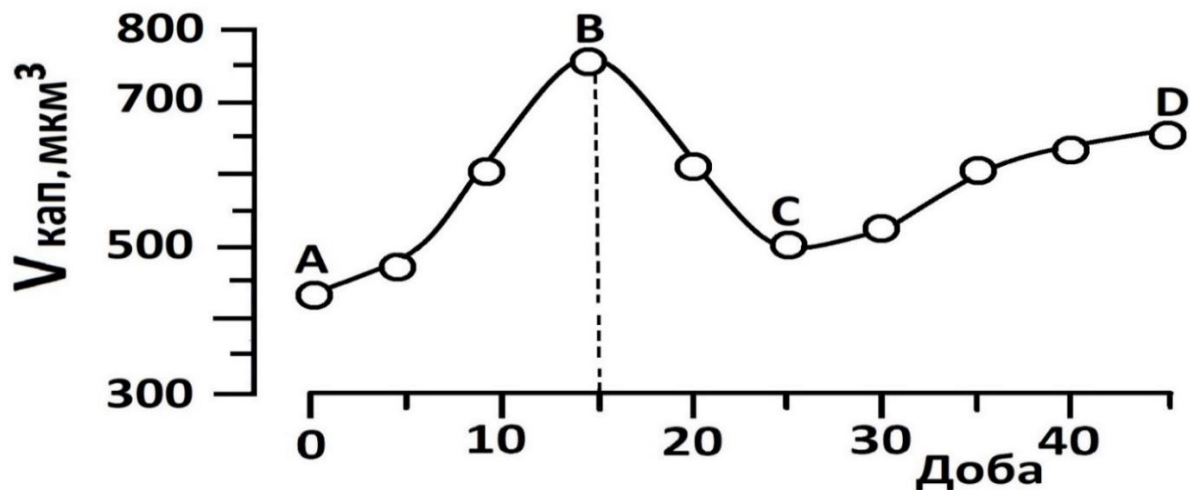


Рисунок 74. Кінетика постнатального коливання абсолютного об'єму одиничних кровоносних капілярів МЦР міокарда щурів Вістар.

Форма гілки **AB** графіка свідчить про те, що *найбільша* швидкість зростання цифрових значень показника $V_{\text{кап}}/\text{доба}$ визначається в інтервалі часу (5 - 15) діб після народження щурів і в середньому складає **27,5 мкм³/доба** або **1,15 мкм³/год**. За нашими даними, швидке збільшення об'єму одиничного капіляра у цей час обумовлено зростанням абсолютного об'єму ендотеліоцитів та просвіту капілярів. В інтервалі часу (5 -15) діб відбувається зростання об'єму значної кількості ендотеліоцитів капілярної ланки кровоносного МЦР, що знаходяться на різних стадіях послідовних фаз $G_1 \rightarrow S \rightarrow G_2 \rightarrow$ **мітотичного циклу**. Об'єм цих ендотеліоцитів поступово збільшується і суттєво перевищує об'єм ендотеліоцитів, що знаходяться у стані **G₀** клітинного циклу.

Друга гілка BC графіка обмежена часовими координатами 15 діб та 25 діб. У цей період часу відбувається *зменшення* об'єму одиничних капілярів у $\approx$ **1,44** раза, від *максимального* значення **750 мкм³** до *мінімуму* **520 мкм³**. Ймовірно,

зменшення середнього об'єму одиничних капілярів обумовлено збільшенням кількості ендотеліоцитів, що знаходяться в стані **G₀** клітинного циклу та зниженням проліферативної активності ендотеліальних клітин у капілярної мережі міокарда.

Третя гілка **CD** графіка обмежена часовими координатами 25 діб та 45 діб. Протягом цього тимчасового інтервалу, об'єм одиничних кровоносних капілярів МЦР повільно збільшується у $\approx 1,25$ раза, від **520 мкм³** до **650 мкм³** з наступним поступовим виходом гілки **CD** графіка на плато. Отримані дані дозволяють припустити, що при $t > 35$ діб, відбувається поступова стабілізація цифрових значень об'єму одиничних кровоносних капілярів у МЦР міокарда щурів.

Раніше нами була запропонована формула для визначення об'єму одиничного кровоносного капіляра $V_{1\text{кап}} = V_{1\text{ен}} + V_{1\text{пр}}$, в якій додаток $V_{1\text{пр}}$ дорівнює об'єму крові ($V_{\text{кров}}$), що міститься у просвіті одиничного капіляра.

На **рис. 75** приведені графіки **ABCD** і **A₁B₁C₁D₁** кінетики вікових змін цифрових значень відповідно показників $V_{1\text{кап}}$, $V_{1\text{ен}}$ у міокарді щурів Вістар.

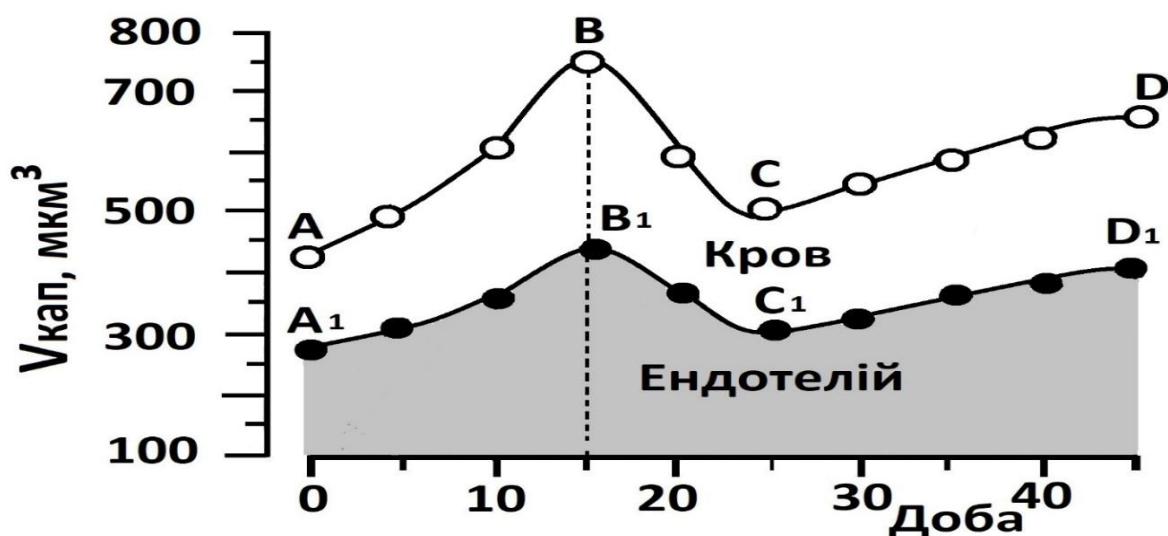


Рисунок 75. Кінетика постнатального коливання цифрових значень морфометричних показників $V_{1\text{кап}}$ та $V_{1\text{ен}}$ у процесі постнатального дозрівання міокарда щурів Вістар.

Отримані дані свідчать, що після народження щурів відбувається синхронізація «збільшення ↔ зменшення» абсолютних об'ємів одиничних кровоносних капілярів та їх ендотеліоцитів.

В *першому* інтервалі часу (н/р -15 діб) об'єм одиничних капілярів збільшується у **1,72** раз, від **435 мкм³** (н/р) до *максимуму* який дорівнює **750 мкм³**. За цей час абсолютний об'єм ендотеліоцитів синхронно збільшується у **1,59** раз від **270 мкм³** до **430 мкм³**.

В *другому* інтервалі часу (15 – 25) діб об'єм одиничних капілярів зменшується у **1,44** раз, від **750 мкм³** (15 діб) до *мінімуму* який дорівнює **520 мкм³**. За цей час абсолютний об'єм ендотеліоцитів також синхронно зменшується у **1,30** раз від **430 мкм³** до *мінімуму* **330 мкм³**.

У *третьому* інтервалі часу (25 - 45) діб, відбувається послідовне монотонне збільшення абсолютних об'ємів одиничних капілярів у $\approx 1,27$ раза, від *мінімуму* **520 мкм³** до **650 мкм³**. За цей час абсолютний об'єм ендотеліоцитів також синхронно і монотонне збільшується у **1,21** раз від **330 мкм³** до **400 мкм³**. Площа **рис. 75**, яка обмежена зверху графіком **AD**, знизу – графіком **A₁D₁**, ліворуч та праворуч – часовими координатами відповідно **0** та **45** діб, утворена низкою цифрових значень збільшення $\leftrightarrow$ зменшення у часі різниці цифрових значень показників $V_{1\text{кап}} - V_{1\text{ен}}$. Ця різниця дорівнює постнатальним змінам просвіту кровоносних капілярів $V_{1\text{пр}}$. У свою чергу $V_{1\text{пр}} = V_{1\text{кров}}$.

На **рис. 76** представлений графік **ABCD** кінетики постнатального коливання цифрових значень абсолютного об'єму крові ($V_{1\text{кров}}$), який міститься у просвіті одиничних кровоносних капілярів міокарда щурів Вістар.

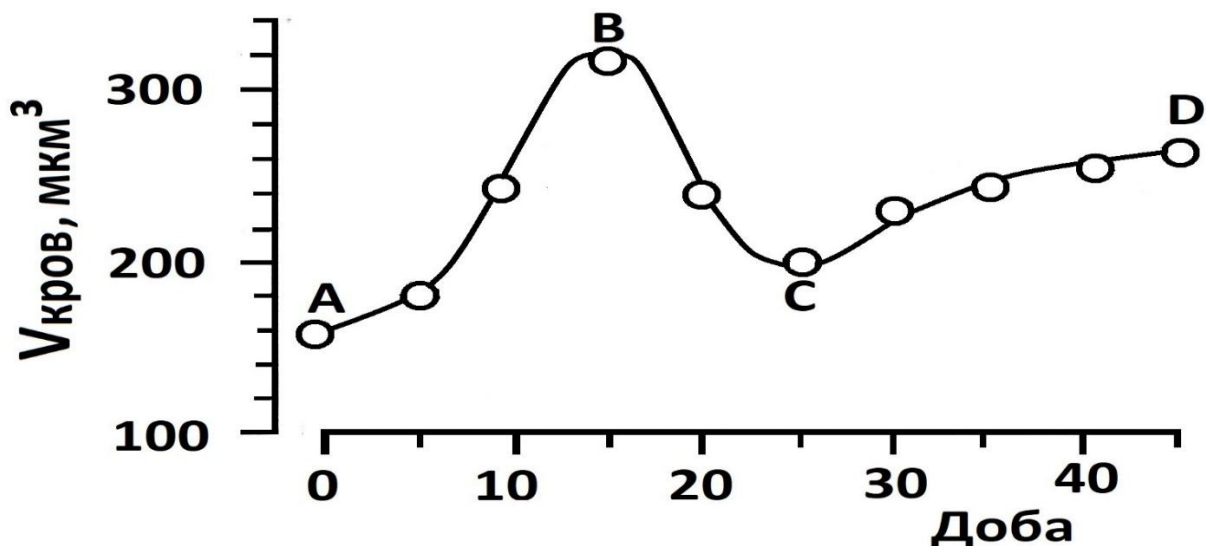


Рисунок 76. Кінетика постнатального коливання абсолютного об'єма крові, що міститься в просвіті одиничних кровоносних капілярів міокарда щурів.

Графік має складну форму, містить одне *максимальне* і одне *мінімальне* значення показника $V_{1\text{кр.ов}}$. Вікові координати точок екстремума **В** і **С** відповідно 15 і 25 діб, ділять графік на *три* послідовні гілки: **АВ**, **ВС** і **СД**.

Перша гілка **АВ** графіка обмежена часовими координатами н/р і 15 діб. Протягом цього часу відбувається суттєве *збільшення* цифрових значень $V_{1\text{кр.ов}}$ у ≈ 2 **раза**, від **164** мкм^3 до *першого максимуму* який дорівнює **320** мкм^3 . За даними електронно-мікроскопічних досліджень, після народження щурів в кровоносному МЦР міокарда щурів відбувається *гідратація* т-ендотеліоцитів, що знаходилися у стані відносного функціонального спокою. В процесі гідратації т-ендотеліоцитів відбувається активізація функцій ендотеліоцитів кровоносних капілярів і збільшується кількість *відкритих* мікросудин (**рис. 77**).

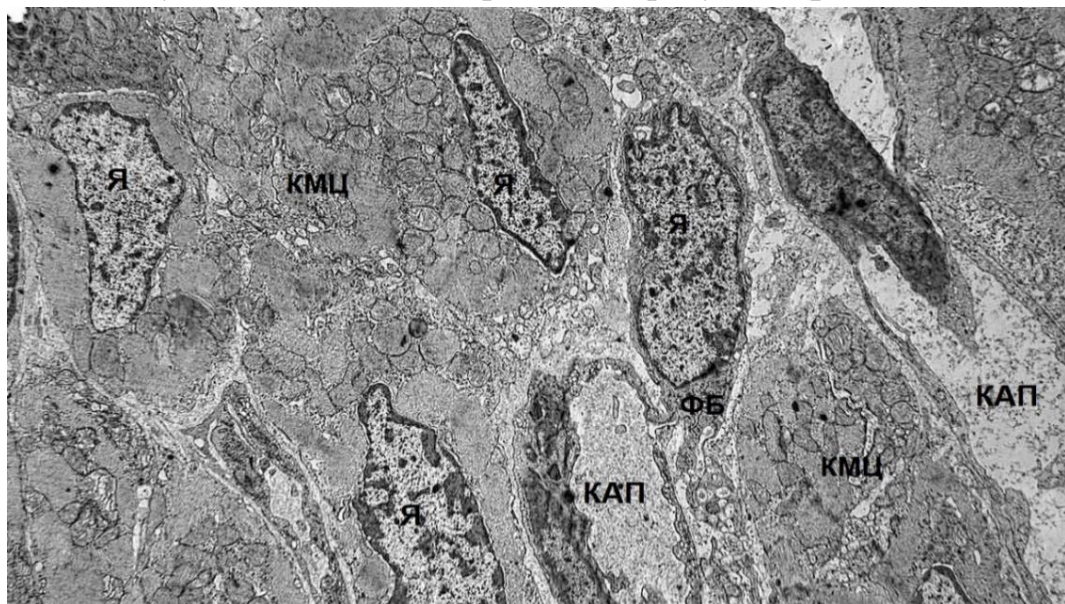


Рисунок 77. Суттєве збільшення об'єму просвіту кровоносних капілярів у МЦР міокарда через 10 - 15 діб після народження щурів. Позначення: КАП – капіляр; КМЦ – кардіоміоцит; ФБ – фібробласт; Я – ядро. Зб. 6000^x.

Процес гідратації призводить до збільшення об'єму клітин та їх переходу до популяції с-ендотеліоцитів, що утворюють відкрити функціональної активні одиничні кровоносні капіляри.

Друга гілка **ВС** графіка обмежена часовими координатами 15 і 25 діб. Протягом цього часу відбувається суттєве *зменшення* цифрових значень показника $V_{1\text{кр.ов}}$ у **1,60** **раза**, від *максимального* **320** мкм^3 до *мінімального* значення, яке дорівнює **200** мкм^3 . За нашими даними, в інтервалі часу (15 - 25) діб після народження щурів, визначається активізація *проліферації* (*мітоз*) ендотеліоцитів, що знаходяться у послідовних фазах $S \rightarrow G_2 \rightarrow$ мітотичного циклу.

Після поділу певної кількості ендотеліоцитів відбувається зменшення середнього значення розмірів одиничних капілярів і, як наслідок, зменшення об'єму просвіту мікросудин та об'єму крові.

Третя гілка **CD** графіка обмежена часовими координатами 25 і 45 діб. У цей час відбувається збільшення абсолютного об'єму крові у просвіті одиничних капілярів у **1,30** раза від мінімального **200 мкм³** до **260 мкм³**. Починаючи з 25 діб після народження щурів, у капілярах міокарда завершуються процеси проліферації ендотеліоцитів. Значна кількість ендотеліоцитів після поділу переходить у фазу **G₀** клітинного циклу.

Відбувається збільшення *подовжнього* розміру і одночасно зменшення товщини ендотеліоцитів, що знаходяться у фазі **G₀** клітинного циклу та поступове зростання чисельності еритроцитів у просвіті кровоносних капілярів (**рис. 78**).

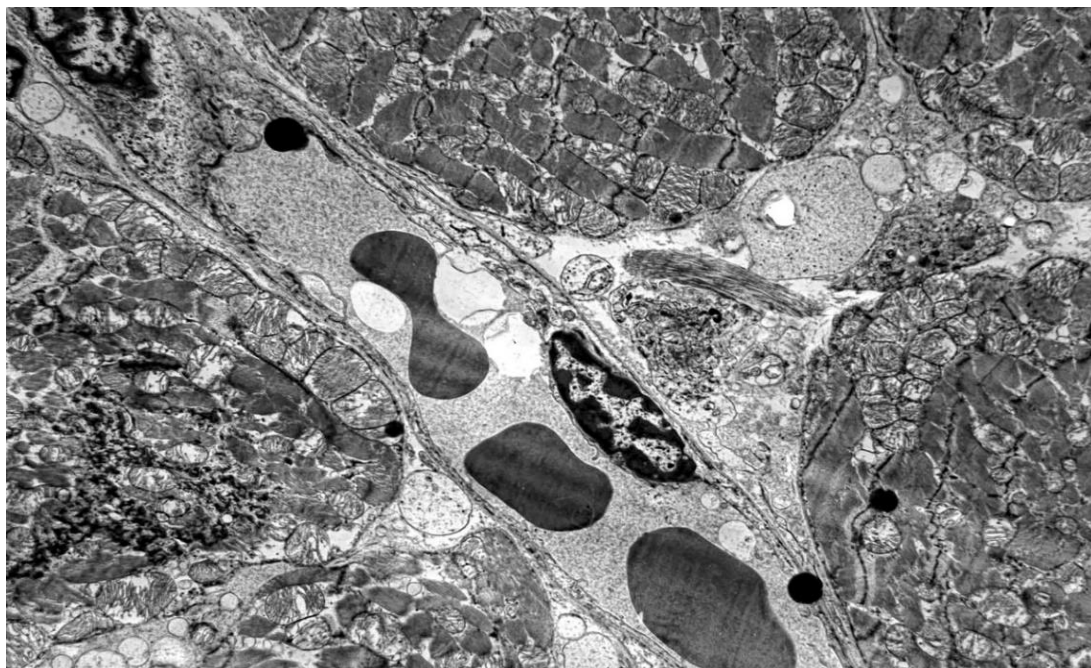


Рисунок 78. Міокард 45 добових щурів. Відкритий капіляр в просвіті якого збільшується кількість еритроцитів. 36.7000^x.

На **рис. 79** представлений графік (**ABCD**) кінетики вікових змін цифрових значень *подовжнього* розміру одиничних кровоносних капілярів (**L_{1кап}, мкм**) у МЦР міокарда щурів. На графіку розміщені *дві точки екстремума В і С*, з часовими координатами 15 і 25 діб, що ділять складний графік на *три* послідовні гілки.

Перша гілка **AB** графіка обмежена часовими координатами н/р і 15 діб. Протягом цього часу постнатального розвитку щурів, відбувається активне і суттєве збільшення *подовжнього* розміру одиничних кровоносних капілярів у **1,58 раз**, від **33 мкм** до **52 мкм**. Результати попередніх морфометричних досліджень (представлені на **рис. 75 і 76**) переконливо свідчать про те, що збільшення *подовжнього* розміру одиничних кровоносних капілярів обумовлено одночасним зростанням абсолютних об'ємів ендотеліоцитів та просвіту капілярів.

Друга гілка **BC** графіка обмежена часовими координатами 15 діб та 25 діб. Протягом цього проміжку часу, у МЦР міокарда відбувається зменшення *подовжнього* розміру одиничних кровоносних капілярів у **1,49 раз**, від максимуму **52 мкм** до мінімуму **35 мкм**.

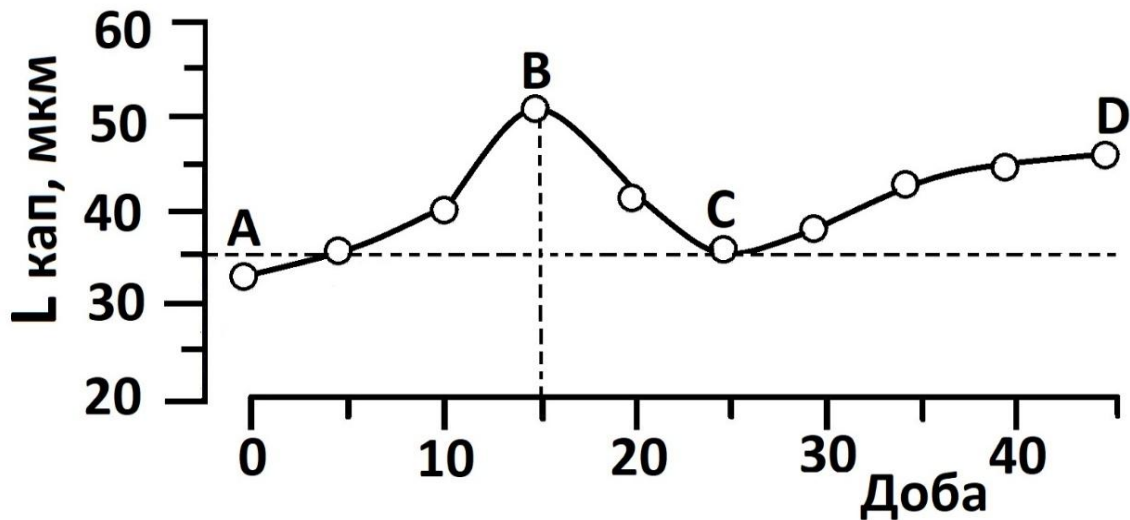


Рисунок 79. Кінетика вікового коливання подовжнього розміру одиничних кровоносних капілярів ($L_{\text{кап}}$) у МЦР міокарда щурів Вістар.

Зменшення *подовжнього* розміру одиничних кровоносних капілярів у цей час відбуваються одночасно зі зменшенням розмірів об'єму ендотеліоцитів, що формують капілярну мережу кровоносного МЦР міокарда щурів (**рис. 75 і 76**).

Третя гілка **CD** графіка обмежена часовими координатами 25 і 45 діб. У цей період часу відбувається процес безперервного збільшення *подовжнього* розміру одиничних кровоносних капілярів у **1,29 раз**, від **35 мкм** до **45 мкм**. Після 35 діб, гілка **CD** графіка поступово виходить на плато. Отримані дані дозволяють припустити, що в інтервалі часу (5 – 45) діб, вікові зміни показника **$L_{\text{кап}}$** одиничних кровоносних капілярів у МЦР відбуваються в обмеженому інтервалі

значень $L_{1\text{кап}}$ є(35 - 52) мкм. Після 35 діб, настає поступова стабілізація цифрових значень показника $L_{1\text{кап}}$.

На **рис. 80** представлений графік (ABCDEF) кінетики вікового коливання цифрових значень товщини стінки (Th) одиничних кровоносних капілярів ($Th_{1\text{кап}}$). Графік має складну форму, містить два *максимальних* значення (точки D і F) і два *мінімальних* значення (точки C і E) показника $Th_{1\text{кап}}$. Точки екстремума B, C, D і E ділять графік на п'ять послідовних гілок: AB, BC, CD, DE і EF. *Перша* гілка AB графіка обмежена часовими координатами н/р і 5 діб. Протягом цього проміжку часу, у капілярній мережі МЦР міокарда відбувається зростання товщини стінки кровоносних капілярів у **1,52 рази**, від **0,23 мкм** до **0,35 мкм**. Збільшення товщини стінки кровоносних капілярів у цей час відбувається в результаті *гідратації* цитоплазми т-ендотеліоцитів, що попередньо знаходилися у стані відносного функціонального спокою.

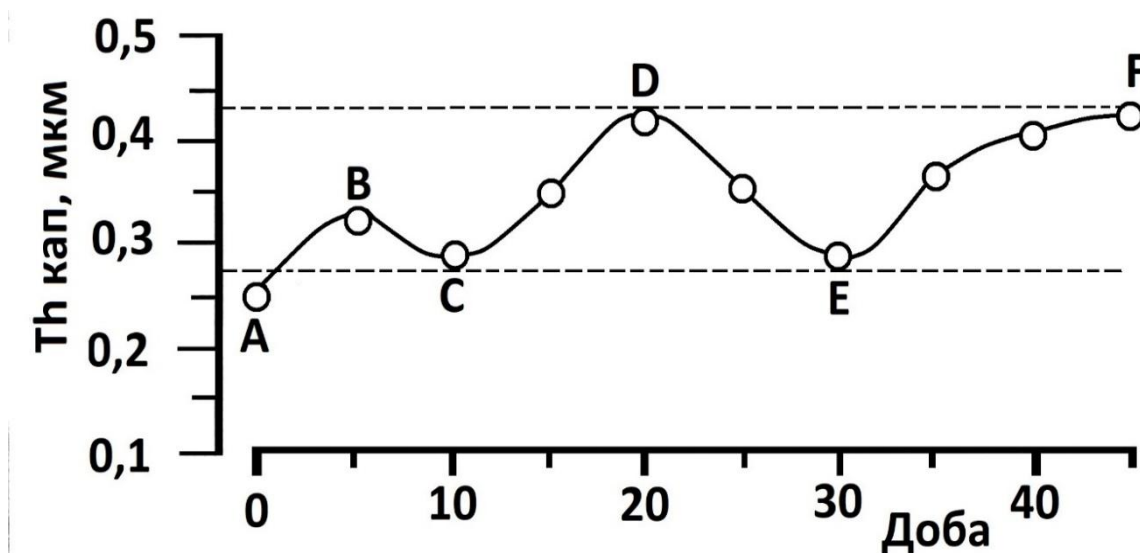


Рисунок 80. Кінетика вікового коливання цифрових значень товщини стінки одиничних кровоносних капілярів ($Th_{1\text{кап}}$) МЦР міокарда щурів Вістар.

Друга гілка BC графіка обмежена часовими координатами 5 і 10 діб. У цей період часу відбувається процес невеликого зменшення цифрових значень показника $Th_{1\text{кап}}$ у **1,3рази**, від **0,35 мкм** до **0,27 мкм**. Одночасно збільшується *подовжній* розмір кровоносних капілярів у **1,14 рази**, від **35 мкм** до **40 мкм** (рис. 79). Представлені дані морфометрії дозволяють припустити, що в інтервалі часу (5 - 10) діб відбувається «розтягування» кровоносної капілярної сітки під дією збільшення подовжнього розміру фізіологічно гіпертрофірованих кардіоміоцитів.

М'язові клітини міокарда діють на мікросудини через колагенові волокна, що з'єднують кардіоміоцити з капілярною мережею МЦР міокарда. *Третя* гілка **CD** графіка обмежена часовими координатами 10 і 20 діб. Протягом цього часу відбувається суттєве збільшення товщини стінки кровоносних капілярів у **1,55 раза**, від **0,27 мкм** до **0,42 мкм**. За нашими даними, зростання товщини стінки кровоносних капілярів обумовлено тим, що у цей час відбувається активне збільшення абсолютного *об'єму* певної кількості ендотеліоцитів, що знаходяться у послідовних фазах $G_1 \rightarrow S \rightarrow G_2 \rightarrow$ мітотичного циклу. *Четверта* гілка **DE** графіка обмежена часовими координатами 20 і 30 діб. Протягом цього періоду часу відбувається зменшення цифрових значень показника $Th_{1\text{кап}}$ у **1,18 раза**, від **0,42 мкм** до **0,27 мкм**.

Одночасно визначається зменшення *обсягу* та *подовжнього* розміру кровоносних капілярів. Отримані дані дозволяють припустити, що зменшення *обсягу* та *подовжнього* розміру кровоносних капілярів у цей час обумовлено мітотичним поділом певної кількості *ендотеліоцитів*, які знаходяться у послідовних фазах $S \rightarrow G_2$ клітинного мітотичного циклу. *П'ята* гілка **EF** графіка має часові координати 30 і 45 діб. У цей період часу відбувається процес *збільшення* товщини стінки кровоносних капілярів у **1,56 раза** від **0,27 мкм** до **0,42 мкм**. За нашими даними, починаючи з 25 діб після народження щурів, у кровоносних капілярах міокарда завершуються процеси проліферації ендотеліоцитів. Тому потовщення стінки кровоносних капілярів обумовлено виключно помірною фізіологічною *гіпертрофією* самих ендотеліоцитів. Після 40 діб, гілка **EF** графіка поступово виходить на плато. Звертає на себе увагу той факт, що в інтервалі часу (10 - 45) діб після народження щурів, коливання цифрових значень показника $Th_{1\text{кап}}$ відбувається у чітко обмеженому інтервалі, а саме $Th_{1\text{кап}} \in (0,27, 0,42)$ мкм. Отримані дані морфометрії дозволяють висловити припущення, що у процесі постнатального розвитку щурів коливання товщини стінки кровоносних капілярів корелює з *переміжною функціональною активністю ендотеліоцитів капілярів*. Так, відносно *тонка* стінка капілярів сприяє активної дифузії газів між кров'ю у мікросудинах та оточуючими клітинами паренхіми і строми міокарда. Збільшення товщини стінки капілярів, ймовірно, свідчить про активацію процесів трансендотеліального транспорту множиною піноцитозних везикул, що містять поживні речовини з кровоносного русла до оточуючих стромальних клітин та кардіоміоцитів. Для підтвердження чи спростування висловлених припущень, необхідно додатково провести відповідні морфометричні дослідження.

На **рис. 81** наведений графік **ABC** кінетики постнатального збільшення абсолютної *чисельності* одиничних кровоносних капілярів (**Нкап**) в об'ємі органного комплексу (ЛШ + МШП) серця щурів Вістар. Графік **ABC** має вигляд витягнутої у часі літери «S». Протягом 45 діб після народження щурів, відбувається *зростання* чисельності одиничних кровоносних капілярів у капілярній мережі МЦР міокарда органного комплексу (ЛШ + МШП) у **7,9** раз, від **(4,0 до 31,0) $\times 10^6$** . У процесі постнатального онтогенезу (н/р – 45 діб), відбуваються *три* послідовні періоди збільшення *вдвічі* абсолютної кількості одиничних капілярів в МЦР міокарда органного комплексу (ЛШ + МШП).

Перше збільшення чисельності одиничних капілярів в МЦР міокарда *вдвічі* від **(4,0 до 8,0) $\times 10^6$** відбувається протягом *перших 7 діб* після народження щурів.

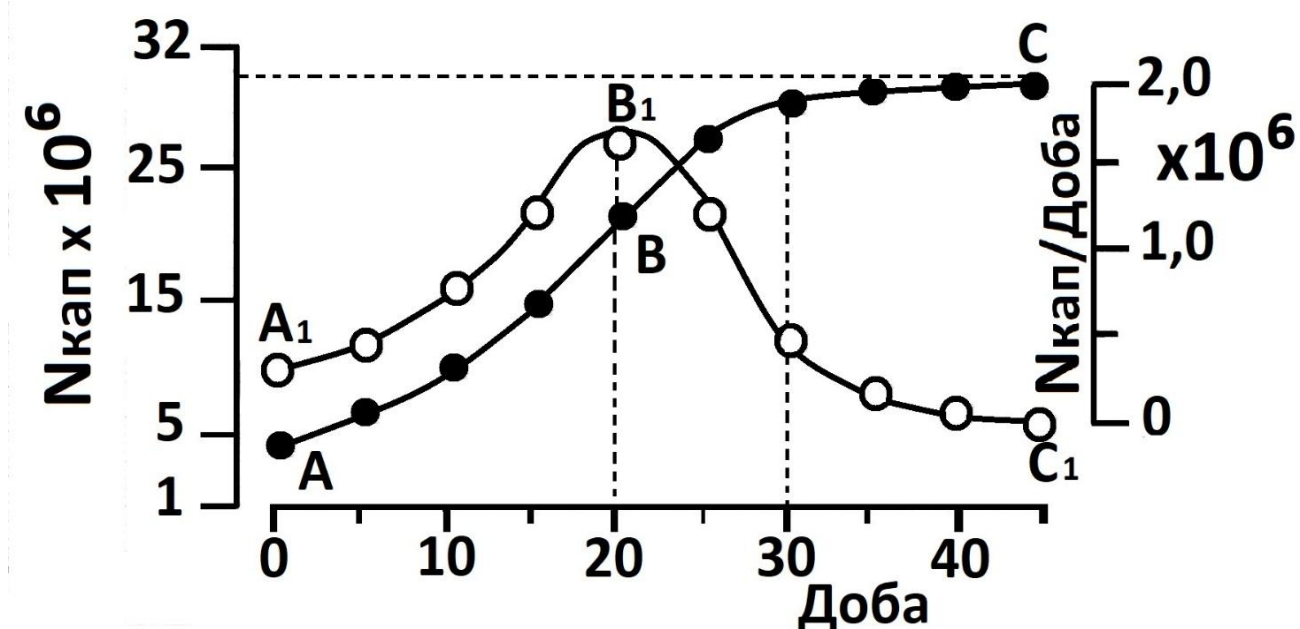


Рисунок 81. Графік **ABC** – вікова кінетика збільшення чисельності одиничних кровоносних капілярів в об'ємі органного комплексу (ЛШ+МШП); графік **A₁B₁C₁** – кінетика «збільшення → зменшення» середньодобової чисельності одиничних капілярів (**Нкап/доба**) після народження щурів Вістар.

Друге збільшення чисельності одиничних капілярів в МЦР міокарда *вдвічі* від **(8,0 до 16,0) $\times 10^6$** відбувається в інтервалі часу **(7 – 14)** діб після народження щурів. *Третє* збільшення чисельності одиничних капілярів в МЦР міокарда *вдвічі* від **(16,0 до $\approx 31,0$) $\times 10^6$** відбувається в інтервалі часу **(14 - 45)** діб.

На **рис. 81** наведений графік **A₁B₁C₁** кінетики «збільшення → зменшення» середньодобової швидкості зростання чисельності одиничних кровоносних

капілярів (**Нкап/доба**) у складі МЦР міокарда в процесі постнатального розвитку щурів. Графік **A₁C₁** складається з двох послідовних ділянок.

Перша ділянка (**A₁V₁**) графіка обмежена часовими координатами н/р і 20 діб. Протягом цього часу значення показника **Нкап/доба** збільшуються у **6 раз**, від **0,25x10⁶ кап/доба (1,04 x10⁴ кап/год)** до *максимуму* **1,50x10⁶ кап/доба (6,25x10⁴ кап /год)**. Отримані дані свідчать про те, що активний процес *проліферації* ендотеліоцитів і збільшення чисельності одиничних кровоносних капілярів у МЦР міокарда м'язового комплексу (ЛШ + МШП) відбувається ще до народження щурів та значно активізується протягом 20 діб після народження тварин.

Друга ділянка (**V₁C₁**) графіка обмежена часовими координатами 20 діб і 45 діб. За цей час цифрові значення показника **Нкап/доба** безперервно зменшуються, та при **t → 45 діб, Нкап/доба → 0**. Найбільш швидке зменшення цифрових значень показника **Нкап/доба** відбувається в інтервалі часу (20 – 30) діб, від **1,50 x10⁶ кап/доба (6,25x10⁴ кап /год)** до **0,50 x10⁶ кап/доба (2,08 x10⁴ кап/год)**. Одночасно зі *зниженням* проліферативної активності капілярних ендотеліоцитів, відбувається їх фізіологічна гіпертрофія, *збільшення* абсолютного об'єму, *подовжнього* розміру та *товщини* стінки одиничних кровоносних капілярів. Отримані дані переконливо свідчать про те, що починаючи з 20 діб після народження щурів, відбувається поступове *зменшення* активності біосинтетичних процесів у цитоплазмі ендотеліоцитів кровоносної капілярної мережі МЦР міокарда щурів. Кровоносна капілярна мережа МЦР забезпечує *субстратами* та *киснем* скоротливу функцію численних кардіоміоцитів, які формують паренхіму міокарда ссавців. Тому представляє науковий інтерес визначення закономірностей вікової кінетики співвідношення **Нкап : Нкмц** в процесі постнатального розвитку щурів Вістар. Позначимо співвідношення «**Нкап : Нкмц**» індексом **Gn**.

На **рис. 82** наведений графік **ABCD** кінетики збільшення цифрових значень показника **Gn** протягом 45 діб після народження щурів. Графік **Gn** має «увігнуто - опуклу форму», яка характерна для витягнутої у часі літери «**S**». На графіку **ABCD** можна виділити *три* послідовні гілки: **AB**, **BC** і **CD**.

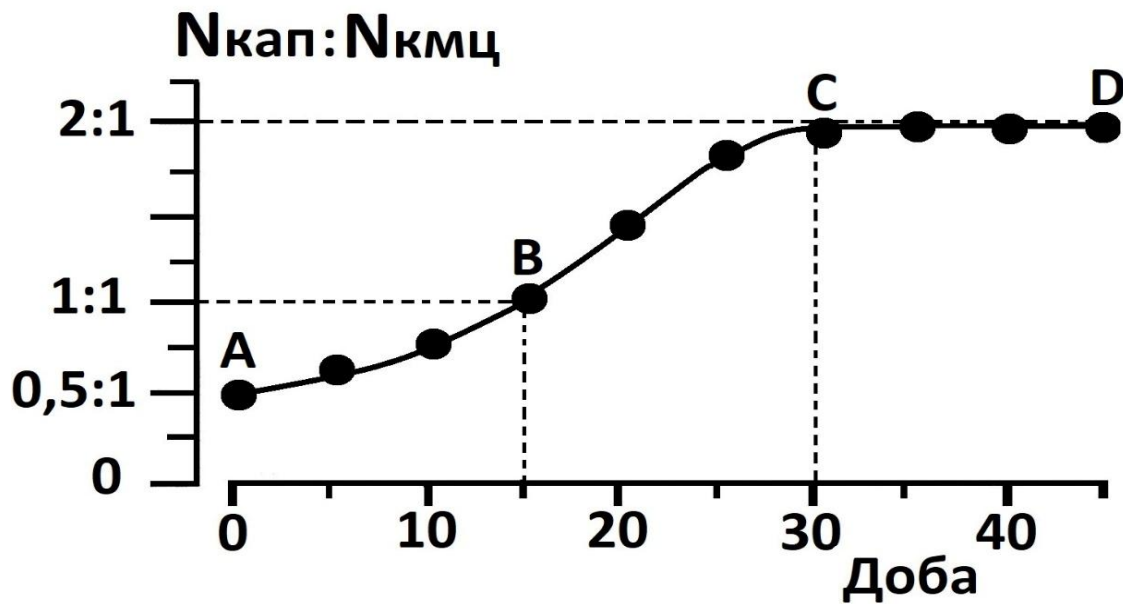


Рисунок 82. Кінетика збільшення цифрових значень показника співвідношення $Gn = (N \text{ кап} : N \text{ кмц})$ у міокарді м'язового комплексу (ЛШ + МШП) в процесі раннього постнатального розвитку щурів Вістар.

Перша гілка **AB** графіка **Gn** має увігнуту форму. Це свідчить про те, що протягом перших **15 діб** після народження щурів, відбувається збільшення цифрових значення **Gn** у **2** раза, від **0,50 : 1** (н/р) до **1,0 : 1**. Отже, у міокарді новонароджених щурів кожний кровоносний капіляр МЦР в *середньому* теоретично «обслуговує» два кардіоміоцита (**1 : 2**). В реальних умовах раннього постнатального розвитку щурів, визначаються окремі ділянки зрізів міокарда, у яких велика кровоносна мікросудина розташована всередині скупчення чотирьох кардіоміоцитів (**рис. 83**).

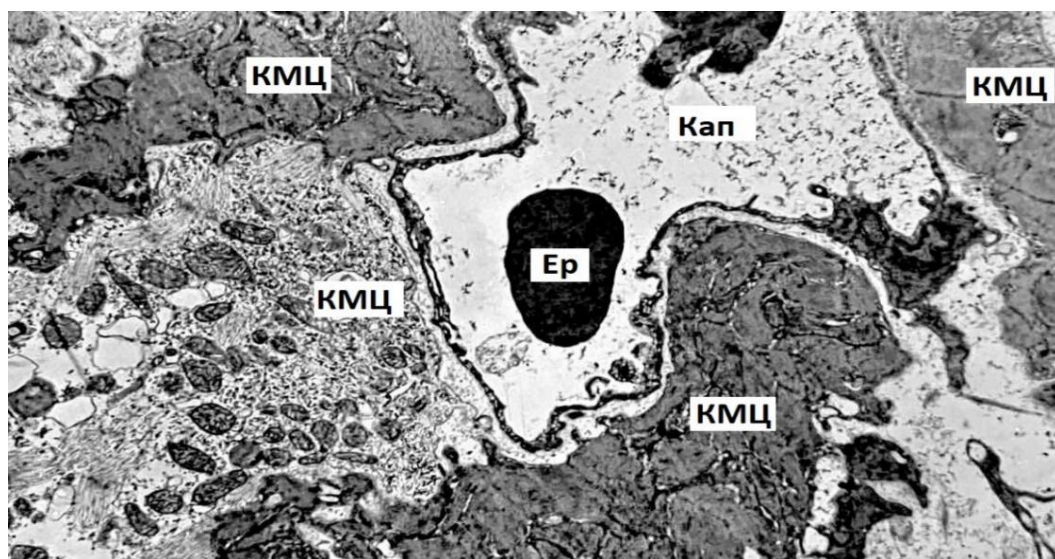


Рисунок 83. Ультраструктура міокарда новонародженого щура. Розташування великого кровоносного капіляра всередині скупчення чотирьох кардіоміоцитів.

Після народження щурів, проліферативна активність ендотеліоцитів капілярів суттєво збільшується і перевищує цей показник для м'язових клітин (кардіоміоцитів) міокарда. У віці 15 діб, визначається точка **В** перегину графіка **Gn** з відповідними координатами (15 діб, 1). У точці перегину **В** графіка абсолютна чисельність кровоносних капілярів дорівнює чисельності кардіоміоцитів (1 : 1) в паренхімі міокарда комплексу (ЛШ + МШП). Отже, $N_{\text{кап}} = N_{\text{кмц}} = 15,2 \times 10^6$ (цифрові дані для $N_{\text{кмц}}$ приведені у роботах [29, 30]). Друга гілка **ВС** графіка **Gn** має опуклу форму. Це свідчить про поступове монотонне зменшення швидкості збільшення кількості новоутворених одиничних капілярів у МЦР, що обумовлено сповільненням проліферативної активності ендотеліоцитів в інтервалі часу (15 – 30) діб. Мітотична активність ендотеліоцитів зупиняється після 30 діб постнатального розвитку щурів. Проліферація кардіоміоцитів завершується до 15 діб після народження щурів [30, 31]. Тому при $t \geq 15$ діб, $N_{\text{кмц}} = \text{const} = 15,2 \times 10^6$. Отже, в інтервалі часу (15 – 30) діб постнатального онтогенезу, збільшення цифрових значень показника **Gn** від (1 : 1) до (2 : 1) відбувається виключно в результаті проліферації капілярних ендотеліоцитів. Третя гілка **CD** графіка **Gn** починається з 30 діб і закінчується до 45-ї доби після народження щурів. Протягом цього періоду часу, середнє теоретичне значення співвідношення $N_{\text{кап}} : N_{\text{кмц}}$ практично дорівнюють **Gn** = (2 : 1). у щурів віком 45 діб, визначаються окремі ділянки зрізів міокарда, у яких цифрові значення показник **Gn** дорівнюють (4 : 1) (рис. 84).

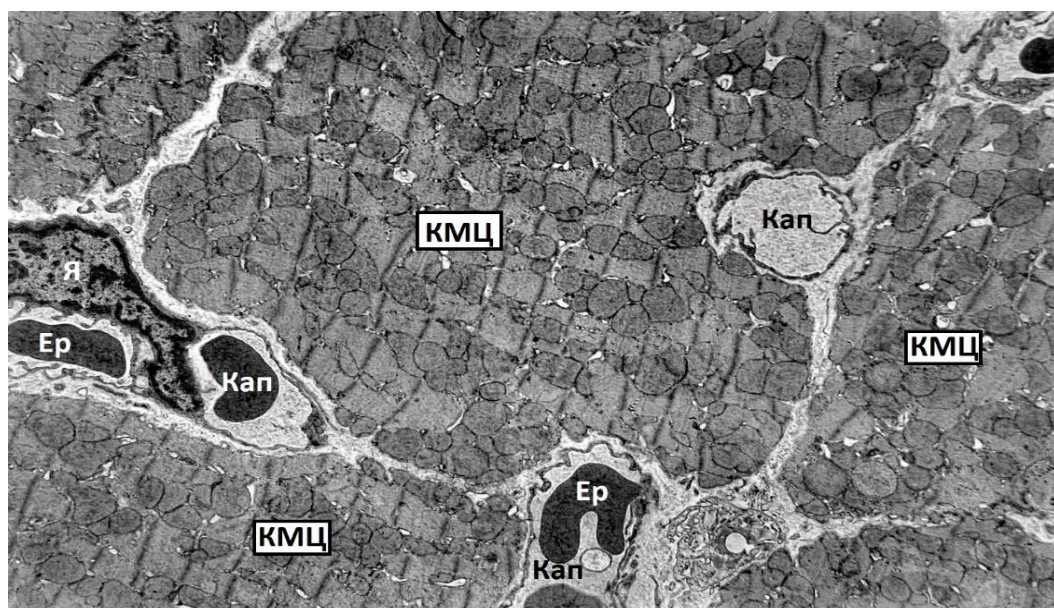


Рисунок 84. Ультраструктура міокарда 45-ти добового щура. Скупчення чотирьох капілярів навколо кардіоміоцита. Позначення: Ер –еритроцит; Кап – капіляр; КМЦ – кардіоміоцит; Я – ядро ендотеліоцита. Зб. 5000 $\times$.

Отже, починаючи з 30 діб постнатального розвитку щурів, кожен кардіоміоцит органного комплексу (ЛШ + МШП) отримує *субстрати* та *кисень* в середньому від двох кровоносних одиничних капілярів МЦР міокарда.

Зміни капілярного гематокриту у МЦР міокарда органного комплексу (ЛШ + МШП) в процесі постнатального розвитку щурів.

Дослідження особливостей зміни гематокриту в капілярах кровоносного МЦР має велике значення для визначення механізмів онтогенетичних змін кровопостачання міокарда шлуночків і передсердь серця хребетних тварин та людини. Кровоносні капіляри здійснюють безперервний обмін речовин і газів (O_2 та CO_2) між кров'ю та різними клітинами організму. Отже, кровоносні капіляри забезпечують життєздатність і функціонування органів тварин та людини.

Гематокрит (НСТ) - це об'ємна фракція еритроцитів у цільній крові [11, 12]. **НСТ** визначають у відсотках (%) щодо загального об'єму крові, який дорівнює **100%**. Розробка методів визначення *капілярного* гематокриту у міокарді шлуночків та передсердь серця ссавців є важливим науково-практичним завданням експериментальної кардіології. Але методика визначення капілярного гематокриту в тканинах органах ссавців досі не розроблена.

У лабораторних тварин для визначення гематокриту забирають кров із яремної вени, вени вушної раковини, або краю верхівки вуха, підхвостової вени [11, 12]. У

людини показники гематокриту застосовують для оцінки ступеня анемії організму, при крововтратах різного походження [13]. Недоліком відомого способу визначення гематокриту є те, що гематокрит периферійної венозної крові характеризує *середнє відсоткове* значення вмісту еритроцитів у цільної крові, яка знаходиться у загальному об'ємі кровоносного русла організму. У електронно-мікроскопічних дослідженнях фіксацію серця та інших органів ссавців проводять методом *перфузії*, пропускаючи фіксуєчий розчин під тиском через судинну систему [5]. Але при *перфузійному* способі фіксації серця з кровоносного русла під тиском фіксуєчого розчину *видаляється кров* разом з еритроцитами. (рис. 85).

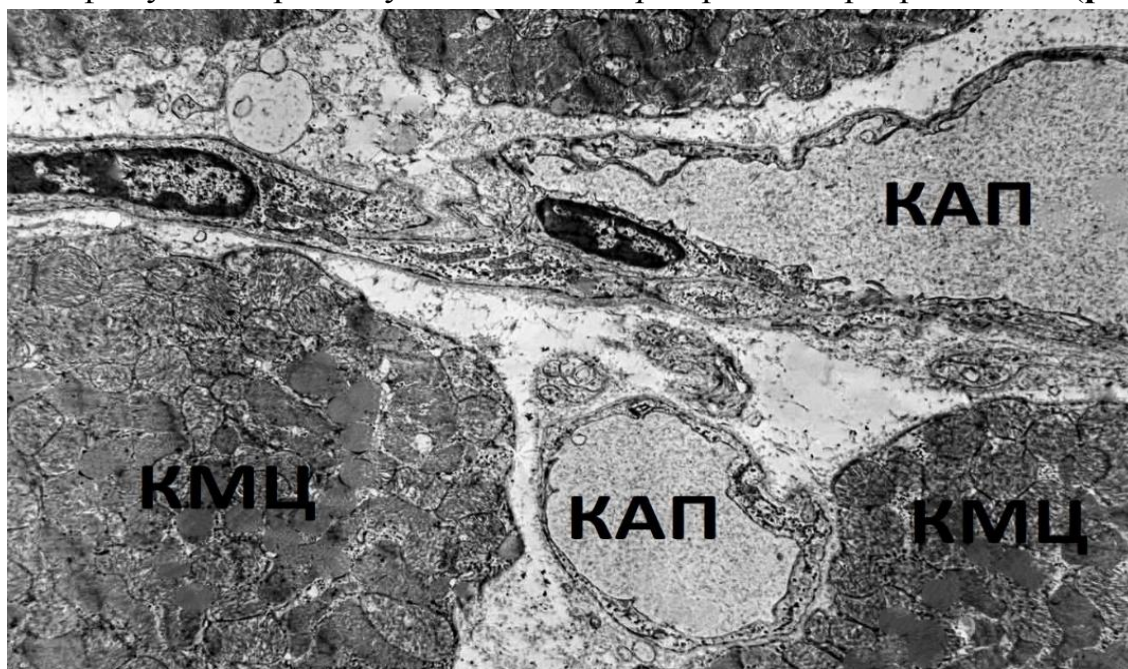


Рисунок 85. Електроннограма міокарда серця 45-ти добового щура фіксованого методом *перфузії*. У мікросудинах відсутні еритроцити. Зб. 7000х.

У разі використання методу *занурення* шматочків органного комплексу (ЛШ + МШП) серця щурів у фіксуєчий розчин, видалення крові та еритроцитів з капілярів МЦР міокарда не відбувається (рис. 86).



Рисунок 86. Електроннограма міокарда 10-ти добового щура фіксованого методом занурення. У просвіті капіляра присутні еритроцити. Позначення: Ер – еритроцити; Я – ядро ендотеліюцита кровоносного капіляра. Зб. 7000^x.

Отже, визначення гематокриту у кровоносних капілярах міокарда цілком можливо, якщо шматочки серця тварин попередньо фіксувати шляхом їх занурення у фіксуючий розчин. Визначення капілярного гематокриту у шматочках органів фіксованих методом занурення ґрунтується на законах руху крові у просвіті судин гемомікроциркуляторного русла [11, 13]. Так, при зупинці серцевих скорочень, поздовжній градієнт тиску перфузії крові у мікроциркуляторному руслі наближається до нуля ($\Delta P \rightarrow 0$). Тому швидкість кровотоку в кровоносних капілярах наближається також до нуля ($v \rightarrow 0$), в'язкість крові в капілярах теоретично наближається до ∞ ($\eta \rightarrow \infty$), а її плинність ($1/\eta \rightarrow 0$). Отже, при екстирпації серця (видаленні серця з черевної порожнини) та зупинки його скорочень, артеріоло-венулярна різниця тиску (ΔP) в мікроциркуляторному кровоносному руслі дорівнює нулю. Рух крові по капілярах припиняється ($v \rightarrow 0$). Тому форма, розміри та кількість еритроцитів, які перебували в обсязі крові у мікроциркуляторному руслі міокарда *не змінюються*, а залишаються в тому стані,

при якому відбулася зупинка скорочувальної діяльності серця. Вище викладені аргументи та закони руху крові у судинах гемомікроциркуляторного русла, дозволяють зробити висновок, що в гістологічних та електронно-мікроскопічних препаратах, отриманих із шматочків органів фіксованих методом занурення у

фіксує розчин, цілком можливо проведення морфометричних досліджень не тільки компонентів гемомікроциркуляторного русла, а й капілярного гематокриту. Для визначення гематокриту у кровеносному мікроциркуляторному руслі міокарда, нами проведений морфометричний аналіз серії електроннограм за допомогою квадратно-сітчастої тест-системи з *оптимальним* числом контрольних точок **2300** на площі 1100 мкм^2 (рис. 87).

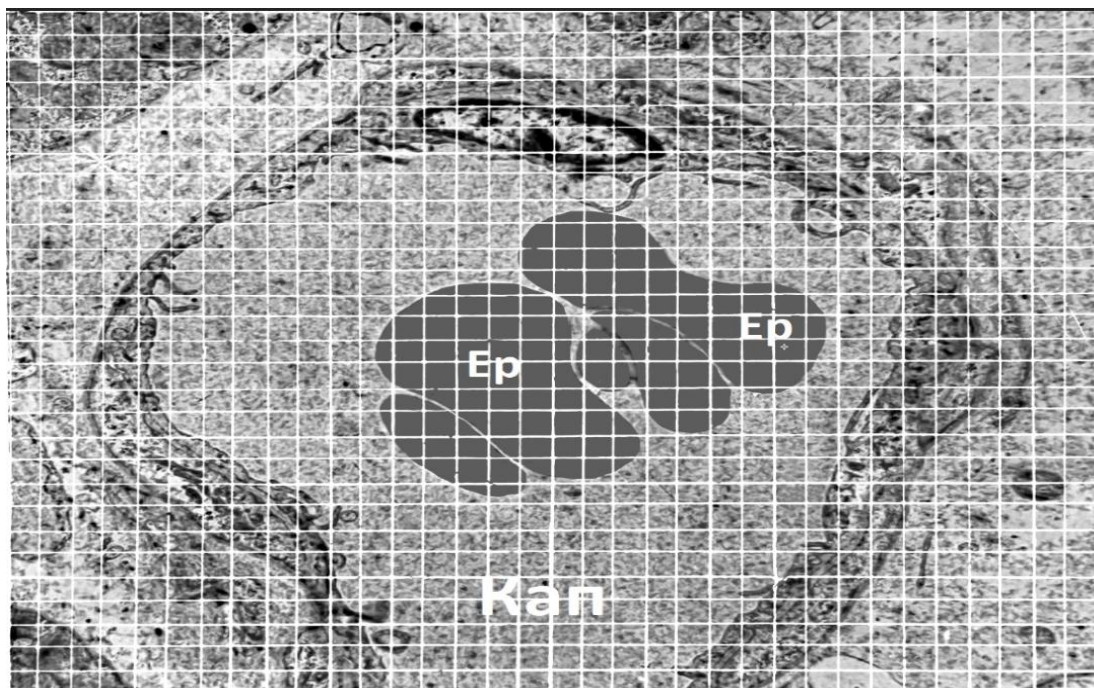


Рисунок 87. Ультраструктура кровеносної мікросудини міокарда щура віком 45 діб на яку покладена тест-система контрольних точок числом 2300 на площі 1100 мкм^2 .

Відношення площі перерізів еритроцитів (Sep) до площі перерізів просвіту капілярів (Spr кап) - визначали за формулою:

$$\text{ØSep} / \text{ØSpr кап} = \text{Nep} / \text{Nпр кап} \quad (1),$$

де: Nep - сумарне число точок тест-системи розташованих над площами зрізів еритроцитів у просвіті капілярів міокарда; Nпр кап - сумарне число точок тест-системи розташованих над площами зрізів просвітів капілярів.

Отже, відношення площі перерізів еритроцитів (ØSep) до площі перерізів просвіту капілярів (ØSpr кап), дорівнює відношенню об'єму еритроцитів (Ver) до об'єму просвіту капілярів (Vпр кап):

$$\text{ØSep} / \text{ØSpr кап} = \text{Ver} / \text{Vпр кап} \quad (2)$$

У правій частині рівності (2) дільник $V_{\text{пр кап}} = V_{\text{крові}}$ у просвіті капілярів. Тому відношення $(V_{\text{ер}} / V_{\text{пр кап}}) \times 100\%$ дорівнює відносному обсягу еритроцитів ($V_{\text{ер}}, \%$) у кровоносному капілярі, або **капілярний НСТ (гематокрит)**. При визначенні капілярного гематокриту, відносний об'єм просвіту капілярів приймається за **100%**.

На **рис. 88** приведений графік **ABCDE** кінетики постнатального коливання гематокриту у кровоносних капілярах МЦР міокарда органного комплексу (ЛШ + МШП) серця щурів віком від народження до 45 діб.

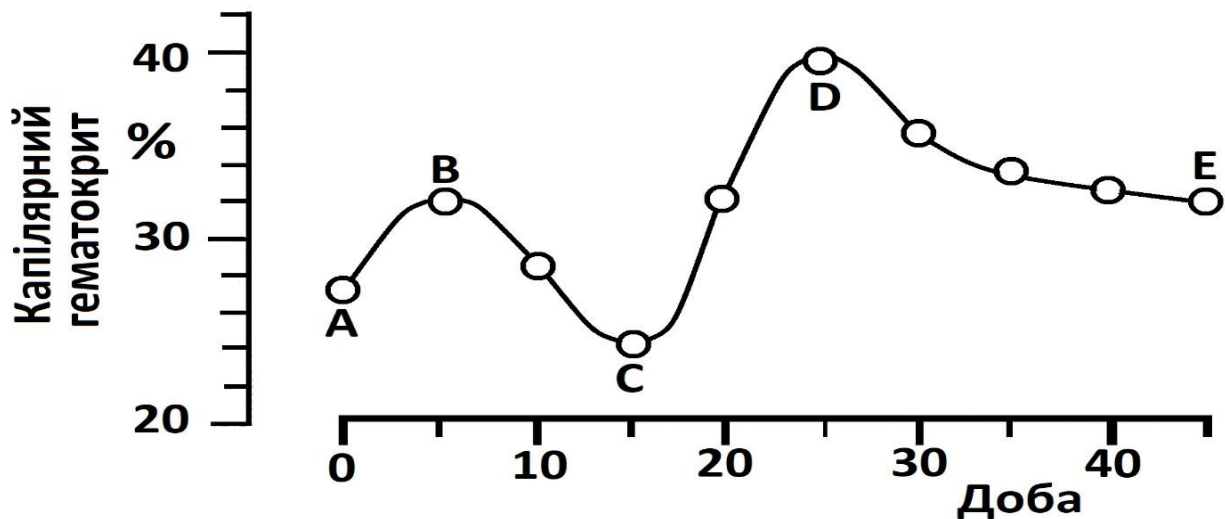


Рисунок 88. Кінетика коливанні капілярного гематокриту (кап НСТ, %) у МЦР міокарда органного комплексу (ЛШ + МШП) в процесі постнатального розвитку щурів Вістар.

Графік має складну форму і містить *три* точки *екстремума* які ділять графік на чотири послідовних гілок: **AB**, **BC**, **CD** і **DE**.

Перша гілка **AB** графіка обмежена часовими координатами (н/р і 5діб). За цей час відбувається *збільшення* цифрових значень **кап НСТ** від **27,0%** до *першого* максимуму, який дорівнює **32,0%**.

Друга гілка **BC** графіка обмежена часовими координатами 5 і 15 діб. Протягом цього часу відбувається *зменшення* цифрових значень показника **кап НСТ** від першого максимуму **32,0%** до першого мінімуму **24,0%**.

Третя гілка **CD** графіка обмежена часовими координатами 15 і 25 діб. У цей період часу відбувається процес суттєвого *збільшення* значень **кап НСТ** від **24,0%** до другого максимуму **40,0%**.

Четверта гілка **DE** графіка обмежена часовими координатами 25 і 45 діб. Протягом 20 діб (в інтервалі часу 25 - 45 діб) відбувається зменшення цифрових значень **кап НСТ** від **40,0%** до *другого* мінімуму **32,0%**.

З наведеного графіка **ABCDE** та електроннограм (**рис. 84 і 86**) випливає, що у процесі постнатального онтогенезу щурів, в кровоносних мікросудинах міокарда відбуваються суттєве коливання *капілярного гематокриту*. Це свідчить про специфічні особливості кровопостачання та розподілу крові по модулям мікроциркуляторного русла в міокарді щурів різного віку. В інтервалі часу (н/р – 45) діб, *мінімальне* значення **кап НСТ** на рівні **27,0%** та **24,0%** зустрічається відповідно у *новонароджених*, та щурів віком 15діб. *Найбільше* максимальне значення **кап НСТ** визначається *один раз*, у міокарді щурів віком 25 діб і дорівнює **40,0%**. Слід зазначити, що виявлена нами вікова кінетика капілярного гематокриту МЦР міокарда щурів суттєво відрізняється від цифрових значень гематокриту цільної периферичної крові щурів [11, 12, 17, 18].

Висновки

1. Протягом 45 діб постнатального розвитку щурів, абсолютний об'єм мікроциркуляторного русла у м'язовому комплексі (ЛШ + МШП) серця збільшуються у ≈ 31 раз, від $0,80 \times 10^9$ мкм³ (н/р) до $25,60 \times 10^9$ мкм³.
2. Протягом 45 діб постнатального розвитку щурів, відбувається інтенсивне зростання абсолютного об'єму *капілярної ланки* МЦР у ≈ 26 разів, від $0,76 \times 10^9$ мкм³ (н/р) до $19,46 \times 10^9$ мкм³. При $t \geq 20$ діб, поступово *уповільнюється* зростання абсолютного об'єму капілярної ланки.
3. Абсолютний об'єм артеріоло-венулярного компонента МЦР міокарда у м'язовому комплексі (ЛШ + МШП) серця щурів монотонно збільшувався у ≈ 102 рази! від $0,060 \times 10^9$ мкм³ (н/р) до $6,14 \times 10^9$ мкм³ на 45 добу після народження тварин.
4. У кровоносному МЦР міокарда *новонароджених* щурів співвідношення об'ємів мікросудин $V(a+v)/V_{\text{кап}}$ дорівнює (1: 44). Протягом 45 діб після народження щурів, відбувається активне суттєве збільшення цифрових значень співвідношення $V(a+v)/V_{\text{кап}}$ у МЦР міокарда до (1 : 3,1). Це обумовлено значним зростанням артеріоло-венулярного компонента кровоносного МЦР міокарда.
5. В інтервалі часу (н\р – 45 діб), виявляється коливання абсолютного об'єму ядер в ендотеліоцитах кровоносних капілярів міокарда від $66,0$ мкм³ до $69,0$ мкм³ з максимумом 73 мкм³ на 10 добу після народження щурів.

6. В інтервалі часу (н\р – 45 діб), відбувається коливання абсолютного об'єму ендотеліоцитів кровоносних капілярів міокарда від 270 мкм^3 до 400 мкм^3 з максимумом 430 мкм^3 на 15 добу після народження щурів.
7. В якості моделі одиничного кровоносного капіляра міокарда ми пропонуємо вважати *циліндр*, що утворений *однією* ендотеліальною клітиною. У просвіті одиничного кровоносного капіляра міокарда міститься певний об'єм крові.
8. Модель одиничного кровоносного капіляра у формі циліндра, що утворений *однією* ендотеліальною кліткою дозволяє:
- оцінювати зміни об'єму одиничного кровоносного капіляра у нормі та в конкретних умовах проведених експериментів;
 - визначати зміни чисельності одиничних мікросудин в капілярній сітці МЦР;
 - визначати зміни капілярного гематокриту у нормі та в умовах експериментів;
 - кількісно оцінювати абсолютний вміст еритроцитів у просвіті складної капілярної ланки МЦР;
 - визначати морфологічні та морфометричні особливості будови капілярної ланки МЦР та робити висновки про ймовірні причини розвитку локальної гіпоксії у конкретній ділянці органу.
9. В інтервалі часу (н\р – 45 діб), відбувається коливання подовжнього розміру одиничних кровоносних капілярів ($L_{\text{кап}}$) МЦР міокарда від 33 мкм до 45 мкм з максимумом 52 мкм на 15 добу після народження щурів.
10. Протягом 45 діб після народження щурів, відбувається коливання товщини стінки кровоносних капілярів МЦР міокарда у чітко обмеженому інтервалі, а саме $T_{\text{кап}} \in (0,27, 0,42) \text{ мкм}$. Отримані дані морфометрії корелюють з процесом *переміжною функціональною активністю ендотеліоцитів капілярів*. Так, відносно *тонка* стінка капілярів ($0,27 \text{ мкм}$) сприяє активної дифузії газів між кров'ю у капілярах та оточуючими клітинами паренхіми і строми міокарда. Відносно *товста* стінка капілярів ($0,42 \text{ мкм}$), корелює зі збільшенням кількості піноцитозних цитоплазматичних мікровезикул, що транспортують поживні речовини з кровоносного русла до кардіоміоцитів та стромальних клітин.
10. Протягом 45 діб після народження щурів, відбувається *зростання* чисельності одиничних кровоносних капілярів у мережі МЦР міокарда м'язового органного комплексу (ЛШ + МШП) у 7,9 раз, від $(4,0 \text{ до } 31,0) \times 10^6$.
11. В процесі раннього постнатального розвитку щурів, у міокарді органного комплексу (ЛШ + МШП) відбувається збільшення цифрових значень співвідношення ($N_{\text{кап}} : N_{\text{кмц}}$) від $(0,50 : 1)$ у н\р до $(2 : 1)$ у щурів віком 45 діб.

Співвідношення ($N_{\text{кап}} : N_{\text{кмц}}$), яке дорівнює (1 : 1) виявляється на 15 добу після народження щурів.

12. У процесі постнатального онтогенезу щурів, в кровоносних мікросудинах міокарда відбуваються суттєве коливання капілярного гематокриту. Кінетика цифрових значень цього показника свідчить про специфічні особливості кровопостачання та розподілу крові по модулям мікроциркуляторного русла в міокарді щурів різного хронологічного віку. Так, в інтервалі часу (н/р – 45) діб, *мінімальне* значення кап НСТ на рівні 27,0% та 24,0% зустрічається відповідно у *новонароджених*, та щурів віком 15діб. *Найбільше* максимальне значення **кап НСТ** визначається *один раз*, у міокарді щурів віком 25 діб і дорівнює **40,0%**. Слід зазначити, що виявлена нами вікова кінетика капілярного гематокриту МЦР міокарда щурів суттєво відрізняється від цифрових значень гематокриту цільної периферичної крові щурів

Список літератури

1. Автандилов ГГ, Невзоров ВП, Невзорова ОФ. Системный стереометрический анализ ультраструктур клеток. Кишинев: Штиинца, 1984 – 166 с.
2. Avtandilov GG. Meditsinskaya morfometriya. Rukovodstvo / G.G. Avtandilov – Moskva: Meditsina, 2002. - 384 s.
3. Кирьякулов Г.С., Яблучанский Н.И., Шляховер В.Е. Морфометрия сердца в норме. Київ: Вища школа, 1990. - 152 с.
4. Makhin'ko VI, Nikitin VN. Konstanty rosta i funktsional'nyye periody razvitiya v postnatal'noy zhizni belykh krysh. V kn. Evolyutsiya tempov individual'nogo razvitiya zhivotnykh. Moskva: Nauka, 1977. – S.249-266
5. Чекман С. Капіляри живих систем: природні наномеханізми функціонування. Лікарська справа 2013. № 3, С.3-10.
6. Лущик У.Б., Новицкий В.В., Колосова Ю.А. Современные возможности капилляроскопии Киев: НМЦУЗМД «Истина», 2004. – 36 с.
7. Chernukh A. M., Aleksandrov P. N., Alekseev O. V. Microcirculation. – Moscow: Medicine, 1984. – 429 p.
8. Луцик ОД, Иванова АЙ, Кабак КС, Чайковський Ю.Б. Гістологія людини. – Київ: Книга плюс, 2003 - 400 с.
9. Сікора ВЗ, Ярмоленко ОС. Вікові особливості морфофункціональних перетворень міокарда в нормі та в умовах впливу ушкоджувальних чинників

(Огляд літератури) Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень 2013 Том 1, № 3. С.263-274

10. Сіренко Ю. М. Стан проблеми серцево-судинної захворюваності та смертності в Україні / Ю. М. Сіренко // Ліки України. – 2022. – № 2 (258). – С. 11–14.

11. Богуцька К.І. Клітинна біофізика: структурна організація та біофізичні властивості мембран [Електронний ресурс]. – Київ, 2020. – 50 с.

12. Яблучанский Н.И., Шевченко В. И., Губенко В.Г. Морфометрия сердца крысы: организация интрамиокардиальных капилляров. // Кровообращение. Журнал АН Армянской ССР, 1979; Т.Х11; №5; С.18-26.

13. Averkin NS, Fedorova MG, Latynova IV, Stolyarov AP, Zhurkina OV.2 Morfometricheskiye osobennosti miokarda krys raznogo vozrasta i s primeneniye stressa. Vestnik penzenskogo universiteta. 2020№1 (29)-S.103-108

14. Стрельникова Е.А., Трушкіна П.Ю., Суров І.Ю., та співавт. Ендотелій *in vivo* та *in vitro*. Частина 1: гістогенез, структура, цитофізіологія та ключові маркери. Наука молодих (*eruditio juvenium*). 2019. Т. 7, №3. С. 450-465.

15. Фрешні Р.Я. Культура тваринних клітин. [Електронний ресурс]: практичний посібник. Київ: Лабораторія знань, 2018 – 791 с.

16. Alexandrov A.D., Netsvetaev N.Yu. Geometry. Moscow: Nauka, 1990 – 672 p.

17. Універсальний словник – енциклопедія. 4-те видання, виправлене і доповнене. Львів : ТЕКА, 2006 – 1432 с.

18. Корнева Ю. З., Доросевич А. Є. Динаміка зміни площі капілярного русла міокарда з організацією інфаркту міокарда. Регіонарний кровообіг та мікроциркуляція. 2013; Т.12; №3(47); С.34-38.

19. Chuharay S N., Lavrynenko V. E., Kaminsky R F. Cardiovascular system of the mature rats with congenital hypothyroidism and arterial hypertension. Wiadomości Lekarskie, 2020; V. LXXIII, Issue 10; October; 2209 -2213.

20. Варенюк І.М., Держинський М.Е. Основи постнатального онтогенезу. Київ: КНУ, 2022.– 285 с.

21. Blinkov S.M., Glezer I.I. Mozg cheloveka v tsifrakh i tablitsakh. Moskva: Meditsina, Leningr. otd., 1964. – 434 s.

22. Попель С.Л. Будова мікроциркуляторного русла окремих елементів простої рефлекторної дуги при обмеженні рухової активності. Вісник морфології. 2013, Т.19. №1, С.10-15

23. Туманський ВО, Авраменко ЮМ. Патоморфологічні зміни капілярів кори головного мозку при цукровому діабеті 2 типу. Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2021.Т.14,№3(37). С. 354-362..

24. Сорочинников А.Г, Доросевич АЕ. Гістологічна та мікроскопічна техніка. Київ: Медицина, 2007. – 448 с.
25. Nayat MA. Principles and techniques of electron microscopy: biological applications Cambridge: Cambridge University Press, - 2000. – 543 p.
26. Гнатюк МС, Татарчук ЛВ, Пришляк АМ. Вікові особливості змін ядерно-цитоплазматичних відношень в кардіоміоцитах частин серця дослідних тварин Таврійський медико-біологічний вісник. 2010. Т.13, № 4. С.29–32.
27. Козлов ВО, Дроздов ОЛ, Кошелев ОС. [та ін.] Кровообіг серця щура в нормі та при дії сиднокарба. Морфологія. 2008. Т.11, № 4 С. 20–23.
28. Dyumin MS, Pronin VV. Angiologia. Ivanovo: FGBOU. 2020; 103 s.
29. Загоруйко ЮВ, Загоруйко ГЕ, Марциновский ВП, Филатова ВЛ. Закономерности кардиомиогенеза у крыс Wistar: рост суммарной численности кардиомиоцитов и образование популяции двуядерных миоцитов в паренхиме миокарда комплекса (ЛЖ+МЖП). Вісник пробл. біол. і мед. 2019; 1; 2 (149):70-74.
30. Загоруйко ГЕ, Марциновский ВП, Филатова ВЛ. Біоморфоз міокарда щурів Вістар. Частина 1. Кінетика розвитку паренхіми міокарда. (Ультраструктурний і морфометричний аспекти). Рівне: О. Зень - 2024. – 192 с.

РАЗДЕЛ 8

ТЕОРЕТИЧНИЙ АНАЛІЗ ВІКОВОГО РОЗПОДІЛУ ПОЖИВНИХ РЕЧОВИН ТА КИСНЮ СЕРЕД М'ЯЗОВИХ І НЕ М'ЯЗОВИХ КЛІТИН МІОКАРДА ЩУРІВ ВІСТАР

Плазма крові ссавців і людини містить різні поживні речовини [1, 2], які використовуються клітинами паренхіматозного та стромально-судинного компоненту органного комплексу (ЛШ + МШП) для біосинтезу своїх складних білкових, ліпідних, білково-ліпідних та іншої природи біоорганічних речовин. Отже, поживні речовини необхідні для побудови у м'язових та не м'язових клітин міокарда різних за функціями мембранних і немембранних органел.

Еритроцити крові [3] зв'язують та транспортують кисень у формі комплексів НвО₂ по судинам МЦР міокарда. Клітини організму використовують кисень у ферментативних катаболічних процесах, що відбуваються в численних мітохондріях [4 - 6]. В результаті гліколітичних процесів, що відбуваються у мітохондріях, утворюється велика кількість високоенергетичних молекул АТФ,

які використовуються у *анаболічних* ферментативних процесах в цитоплазмі клітин. АТФ є важливим домінуючим джерелом енергії для нормальної роботи серцевого м'яза. Під час кожного серцевого скорочення, енергія АТФ забезпечує процеси транспорту іонів, внутрішньоклітинну обробку Ca^{2+} і циклічність роботи актин-міозинових поперечних містків у саркомерах міофібрил [7, 8]. Окисний метаболізм, який відбувається у численних мітохондріях міокарда, забезпечує близько 95% АТФ, необхідного для цих процесів [9].

При дослідженні закономірностей біоморфозу міокарда ссавців, вкрай важливим є визначення скільки *крові* необхідно для безперервного оптимального, сталого та гармонічного функціонування *окремо* кардіоміоцитів та клітин стромально-судинного компоненту міокарда органного комплексу (ЛШ + МШП) серця щурів Вістар.

На **рис. 89** представлені графіки кінетики вікових змін абсолютних об'ємів крові, плазми та еритроцитів крові, що знаходиться у просвіті кровоносних капілярів МЦР міокарда щурів.

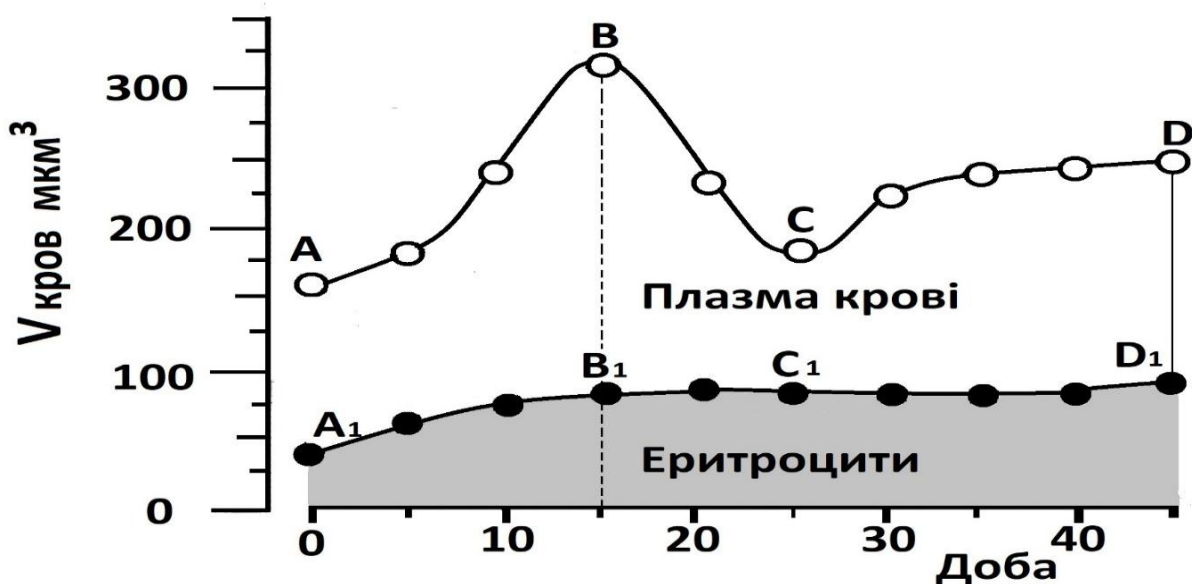


Рисунок 89. Кінетика вікових змін вмісту крові, плазми та еритроцитів крові у просвіті *одиничних* кровоносних капілярів МЦР міокарда щурів Вістар.

Графік **ABCD** докладно описаний у Розділі 7 (рис.76) характеризує кінетику постнатального коливання абсолютного об'єма крові, що міститься в просвіті *одиничних* кровоносних капілярів міокарда щурів.

Площа фігури, що обмежена *зверху* графіком (**ABCD**), *знизу* графіком (**A₁B₁C₁D₁**), ліворуч та праворуч часовими координатами відповідно **н/р** та **45** діб, дорівнює постнатальним змінам абсолютного об'єму (**мкм³**) *плазми* крові в одиничних кровоносних капілярах МЦР міокарда щурів.

У МЦР міокарда *новонароджених* щурів об'єм одиничного кровоносного капіляра дорівнює **435 мкм³**. Він вміщує **164 мкм³** крові, яка складається з **119,7 мкм³** *плазми* та **44,3 мкм³** *еритроцитів*. Капілярний гематокрит у міокарді новонароджених щурів дорівнює $\approx 27\%$.

У МЦР міокарда *5-ти добових* щурів об'єм одиничного кровоносного капіляра дорівнює **480 мкм³**. Він вміщує **185 мкм³** крові, яка складається з **126 мкм³** *плазми* та **59 мкм³** *еритроцитів*. Капілярний гематокрит дорівнює $\approx 32\%$.

У МЦР міокарда *10-ти добових* щурів об'єм одиничного кровоносного капіляра дорівнює **600 мкм³**. Він вміщує **240 мкм³** крові, яка складається з **173 мкм³** *плазми* та **67 мкм³** *еритроцитів*. Капілярний гематокрит дорівнює $\approx 28\%$.

У МЦР міокарда *15-ти добових* щурів об'єм одиничного кровоносного капіляра дорівнює **750 мкм³**. Він вміщує **320 мкм³** крові, яка складається з **243 мкм³** *плазми* і **77 мкм³** *еритроцитів*. Капілярний гематокрит дорівнює $\approx 24\%$.

Незважаючи на *мінімальне* значення капілярного гематокриту (**24%**), у МЦР міокарда 15-ти добових щурів визначаються *максимальні об'єми*: одиничного кровоносного капіляра (**750 мкм³**), крові у просвіті капіляра (**320 мкм³**), *плазми* крові (**243 мкм³**).

У МЦР міокарда *25-ти добових* щурів об'єм одиничного кровоносного капіляра дорівнює **520 мкм³**. Він вміщує **200 мкм³** крові, яка складається з **120 мкм³** *плазми* та **80 мкм³** *еритроцитів*. Але, незважаючи на суттєве зменшення об'єму одиничного капіляра, визначається *максимальний* капілярний гематокрит $\approx 40\%$.

У МЦР міокарда *35-ти добових* щурів об'єм одиничного кровоносного капіляра дорівнює **610 мкм³**. Він вміщує **240 мкм³** крові, яка складається з **158 мкм³** *плазми* та **82 мкм³** *еритроцитів*. Капілярний гематокрит дорівнює $\approx 34\%$.

У міокарді *45-ти добових* щурів, відносно 35-ти добових тварин, визначається *збільшення об'ємів*: одиничного кровоносного капіляра до **650 мкм³**; крові до **260 мкм³**; *плазми* крові до **177 мкм³** та *стабілізація* об'єму *еритроцитів* **82...83 мкм³**. Капілярний гематокрит у МЦР міокарда дорівнює $\approx 32\%$.

Отримані дані морфометрії свідчать про те, що в інтервалі часу (**н/р** - 45 діб) після народження щурів, у просвіті *одиничних* кровоносних капілярів міокарда

органного комплексу (ЛШ + МШП) визначається *поступове монотонне збільшення* абсолютного об'єму *еритроцитів* майже *вдвічі* від 44 мкм^3 (н/р) $\rightarrow 59 \text{ мкм}^3 \rightarrow 67 \text{ мкм}^3 \rightarrow 77 \text{ мкм}^3 \rightarrow 80 \text{ мкм}^3 \rightarrow 82 \text{ мкм}^3$ до 83 мкм^3 (45 діб). Абсолютний об'єм *плазми* крові збільшується у 2 рази від $119,7 \text{ мкм}^3$ (н/р) до максимуму 243 мкм^3 (15 діб), а потім поступово зменшується до 177 мкм^3 (45 діб).

Нами проведено дослідження кінетики вікових змін відносного об'єму *плазми* крові, що забезпечує поживними речовинами м'язові клітини *паренхіми* міокарда ($V_{\text{впл}}(\text{п})$, %) шурів Вістар.

На **рис. 90** представлений графік 1 (ABCD) вікового коливання цифрових значень показника $V_{\text{впл}}(\text{п})$, %. Графік 1 має складну «увігнуто-опуклу» форму і складається з *трьох* послідовних гілок: AB, BC, CD.

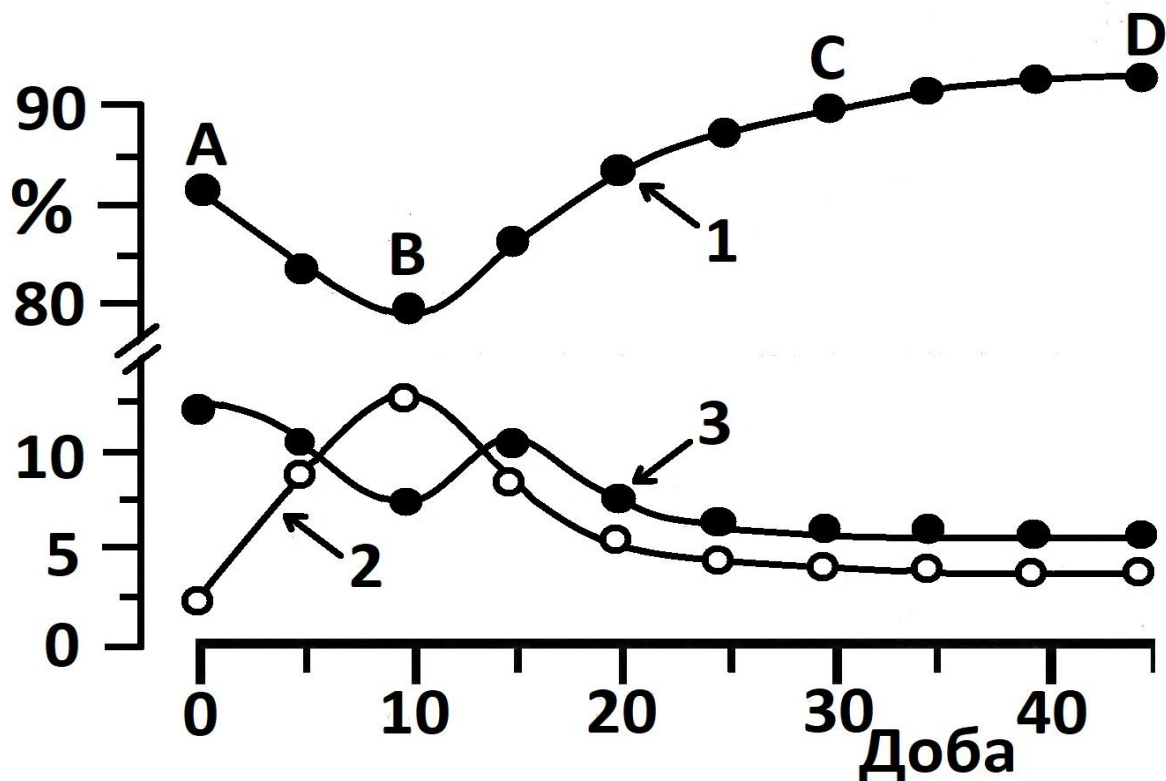


Рисунок 90. Кінетика вікових змін відносних об'ємів плазми крові, що забезпечує поживними речовинами клітини паренхіматозного і стромально-судинного компонентів міокарда органного комплексу (ЛШ + МШП) шурів Вістар.

Перша увігнута гілка **AB** графіка **1** обмежена часовими координатами (н/р і 10діб). За цей час відбувається *зменшення* цифрових значень $V_{\text{пл}}(\text{п})$ від **86,0%** до *мінімуму*, який дорівнює **80,0%**. *Зменшення* відносного об'єму плазми крові, що забезпечує поживними речовинами кардіоміоцити паренхіматозного компоненту міокарда, обумовлено зростанням у цей час *проліферативної* активності і одночасно фізіологічної *гіпертрофії* клітин стромально-судинного компоненту. Для процесів проліферації та гіпертрофії клітин стромально-судинного компоненту міокарда потрібні поживними речовинами, що містяться у плазмі крові.

Друга гілка **BC** графіка обмежена часовими координатами 10 і 30 діб. Протягом цього часу відбувається суттєве *збільшення* цифрових значень показника $V_{\text{пл}}(\text{п})$ від *мінімуму* **80,0%** до **90,0%**. Це обумовлено тим, що починаючи з 15 діб, в паренхімі міокарда припиняється проліферація м'язових клітин, але продовжується активна фізіологічна *гіпертрофія* двоядерних кардіоміоцитів. Для збільшення розмірів кардіоміоцитів потрібні поживні речовини.

Третя гілка **CD** графіка обмежена часовими координатами 30 і 45 діб. Протягом цього часу відбувається повільне послідовне деяке збільшення цифрових значень показника $V_{\text{пл}}(\text{п})$ від **90,0%** до **91,0%**. Враховуючи похибку вимірювань, можна з упевненістю стверджувати, що після **30-ї** доби відбувається стабілізація цифрових значень показника $V_{\text{пл}}(\text{п})$ (**90....91%**).

Отже, після 30-ї доби постнатального розвитку щурів, для сталого та безперервного функціонування м'язових клітин паренхіми міокарда, потрібні поживні речовини, що містяться у (90-91)% плазмі крові, яка міститься у кровоносній капілярній мережі МЦР.

На **рис. 90** представлений графік **2** кінетики вікових змін відносного об'єму плазми крові $V_{\text{пл}}(\text{ф})$, що забезпечує поживними речовинами *фібробласти* стромального компоненту міокарда органного комплексу (ЛШ + МЦП) щурів Вістар. Одновершинний графік розташований різко асиметрично відносно 10-ї доби після народження щурів і складається з *трьох* послідовних гілок.

Перша гілка графіка **2** обмежена часовими координатами (н/р і 10 діб). Протягом цього часу відбувається суттєве *збільшення* цифрових значень показника $V_{\text{пл}}(\text{ф})$ від *мінімального* **2,0%** до *максимуму* **13,0%**. Це обумовлено тим, що у цей час відбувається одночасно *проліферація* та фізіологічна *гіпертрофія* міокардіальних фібробластів, які активно синтезують фібрилярні білки. Ці біологічні процеси потребують великий об'єм поживних речовин, що містяться у плазмі крові капілярів МЦР міокарда.

Друга гілка графіка 2 обмежена часовими координатами (10 і 30) діб. За цей час відбувається суттєве зменшення цифрових значень показника $V_{\text{впл}}(\Phi)$ від максимального значення 13,0% до мінімуму 4,4%. Це обумовлено суттєвим зменшенням проліферативної активності фібробластів та уповільненням фізіологічної гіпертрофії серцевих фібробластів. У цитоплазмі значної кількості стромальних фібробластів зменшується активність процесів біосинтезу фібрилярних білків. Стромальні фібробласти поступово переходить у стан фізіологічного спокою.

Третя гілка графіка 2 обмежена часовими координатами (30 і 45) діб. Протягом цього часу відбувається повільне практично *прямолінійне* зменшення цифрових значень показника $V_{\text{впл}}(\Phi)$ від 4,4% до 3,4%.

Отже, найбільш активні процеси поглинання поживних речовин стромальними фібробластами у міокарді органного комплексу (ЛШ + МЦП) відбуваються в інтервалі часу (5 - 15) діб після народження щурів.

На рис. 90 представлений графік 3 кінетики вікових змін відносного об'єму плазми крові $V_{\text{впл}}(\text{ен})$, що забезпечує поживними речовинами *ендотеліоцити* *кровоносних капілярів* судинного компоненту міокарда органного комплексу (ЛШ + МЦП) щурів Вістар. Графік 3 має складну форму і складається з *чотирьох* послідовних гілок.

Перша гілка графіка 3 обмежена часовими координатами (н/р і 10 діб). За цей час відбувається суттєве зменшення цифрових значень показника $V_{\text{впл}}(\text{ен})$ від максимального значення 12,0% до мінімального, яке дорівнює 7,0%. Це обумовлено значним збільшенням поглинання поживних речовин з плазми крові стромальними фібробластами для свого розвитку та синтезу фібрилярних білків.

Друга гілка графіка 3 обмежена часовими координатами (10 і 15) діб. За цей час відбувається збільшення цифрових значень показника $V_{\text{впл}}(\text{ен})$ від мінімального значення 7,0% до 10,0%. Це обумовлено активацією фізіологічної гіпертрофії ендотеліоцитів кровоносних капілярів МЦР міокарда та збільшенням їх об'єму від 375 мкм³ (10 діб) до 410 мкм³ (15 діб).

Третя гілка графіка 3 обмежена часовими координатами (15 і 30) діб. Протягом цього часу відбувається суттєве зменшення цифрових значень показника $V_{\text{впл}}(\text{ен})$ майже вдвічі від 10,0% до 5,4%. За нашими даними, у цей час відбувається зменшення об'єму ендотеліоцитів кровоносних капілярів від 410 мкм³ (15 діб) до 340 мкм³. Отже, ендотеліоцити меншого обсягу потребують менше поживних речовин.

Четверта гілка графіка **3** обмежена часовими координатами (30 і 45) діб. Протягом цього часу визначаються стабільні цифрові значення показника $V_{\text{впл}}(\text{ен})$ **5,4% 5,6%**.

Отримані дані вікового розподілу плазми крові капілярів МЦР між кардіоміоцитами та клітинами стромально-судинного компоненту міокарда свідчать про те, що найбільшу потребу у поживних речовинах мають кардіоміоцити. Потреба у поживних речовинах стромальних фібробластів та ендотеліоцитів капілярів у міокарді щурів має *зворотну* залежність. Так, в інтервалі часу (н/р – 10 діб), *збільшення* відносного об'єму плазми крові, яка містить поживні речовини для фібробластів, відбувається одночасно зі *зменшенням* відносного обсягу плазми для ендотеліоцитів капілярів. В інтервалі часу (10 - 15) діб, *зменшення* відносного об'єму плазми крові для фібробластів корелює з одночасним *збільшенням* відносного обсягу плазми крові для ендотеліоцитів капілярів. При $t \geq 15$ діб, ця залежність відсутня. У кінці фази постнатального дозрівання кардіоміоцитів (45 доба) щурів Вістар, стромальні фібробласти разом з ендотеліоцитами кровоносних капілярів використовують для своїх функціональних потреб у **10 разів** менше поживних речовин, ніж м'язові клітини паренхіми міокарда.

Еритроцити є найпоширеним форменим елементом в об'ємі циркулюючої крові ссавців і людини [10, 11]. Основними функціями еритроцитів є транспортування кисню від легенів по кровоносним судинам до усіх клітин організму та у зворотному напрямку транспортування вуглекислого газу від клітин до легень для видиху [12]. У кровоносних капілярах кисень, що переноситься еритроцитами, через стінки ендотеліоцитів дифундує у міжклітинний простір де поглинається клітинами паренхіматозного і стромально-судинного компонентів міокарда ссавців. У процесі окисного метаболізму, який відбувається у численних *мітохондріях* різних клітин міокарда, синтезується велика кількість молекул АТФ, що забезпечують енергією всі біологічні процеси, які необхідні для підтримки життєдіяльності і функціональної активності клітин серцевого м'яза [9].

Нами проведені морфометричні дослідження закономірностей вікового розподілу *еритроцитів* капілярної крові *окремо* для кардіоміоцитів та клітин стромально-судинного компоненту міокарда органного комплексу (ЛШ + МШП) серця щурів Вістар.

Для визначення загальної чисельності еритроцитів, що забезпечують киснем мітохондріальний апарат кардіоміоцитів, необхідно знати розміри еритроцитів та вміст цих формених елементів у капілярній мережі МЦР міокарда органного

комплексу (ЛШ + МШП) серця щурів Вістар. Ми проаналізували доступну наукову літературу про розміри та загальну чисельність еритроцитів у щурів [12 - 15]. З'ясувалося, що індивідуальні розміри еритроцитів та їх обсяги значно змінюється залежно від віку щурів, їх адаптації до різних умов життєдіяльності у навколишньому середовищі, та умов експериментів, що проводяться. Тому у наших розрахунках середній об'єм еритроцитів прийнятий за **55 мкм³**. Результати проведених розрахунків представлені на графіках **рис. 91**.

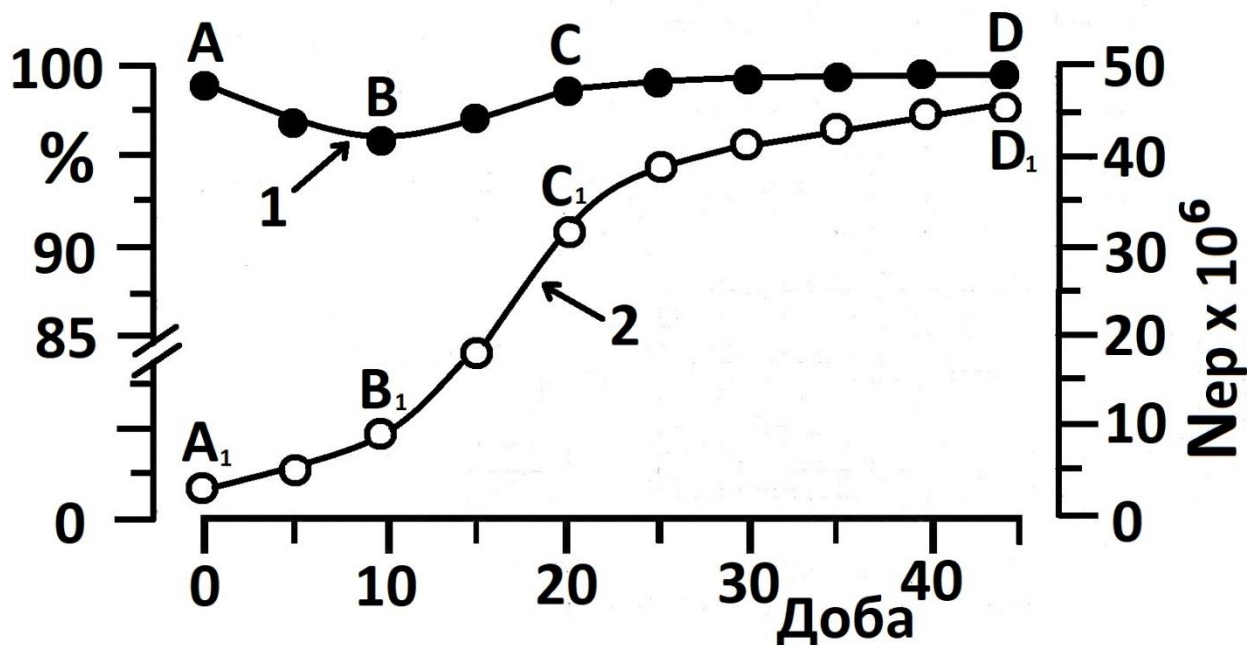


Рисунок 91. Постнатальна кінетика зміни відносного об'єму еритроцитів капілярів (графік 1) та зростання абсолютної чисельності еритроцитів (графік 2), що забезпечують киснем м'язові клітини паренхіми міокарда органного комплексу (ЛШ + МШП) щурів Вістар.

На **рис. 91** графік 1 (ABCD) характеризує постнатальну кінетику зміни відносного об'єму еритроцитів капілярів (**V_{вер} (п), %**), які забезпечують киснем м'язові клітини паренхіми міокарда серця щурів Вістар. Графік 1 складається з трьох послідовних гілок: **AB**, **BC** та **CD**.

Перша гілка **AB** графіка 1 обмежена часовими координатами (н/р і 10 діб). За цей час відбувається суттєве зменшення цифрових значень показника **V_{вер} (п)** від **98,5% (н/р)** до мінімального, яке дорівнює **96,5%**. Це обумовлено:

- значним збільшенням поглинання *кисню* з міжклітинного простору стромальними *фібробластами* для свого розвитку в процесі проліферації, фізіологічної гіпертрофії та синтезу фібрилярних білків;
- поглинанням *кисню* з міжклітинного простору *телоцитами* в процесі проліферації, фізіологічної гіпертрофії та утворення довгих звивистих відростків;
- значним поглинанням *кисню* з міжклітинного простору *ендотеліоцитами* кровоносних мікросудин в процесі проліферації, фізіологічної гіпертрофії та утворення на люменальній поверхні клітин численних звивистих відростків.

Друга гілка **BC** графіка **1** обмежена часовими координатами (10 і 20) діб. За цей час відбувається збільшення цифрових значень показника **V_{ver} (п)** від мінімального значення **96,5%** до **98,7%**. Це обумовлено поступовим зменшенням функціональної активності серцевих фібробластів, телоцитів та ендотеліоцитів кровоносних капілярів.

Третя гілка **CD** графіка **1** обмежена часовими координатами (20 і 45) діб. Протягом цього часу відбувається поступове монотонне збільшення цифрових значень показника **V_{ver} (п)** від **98,7%** до **99,3%**. Це обумовлено:

- зростанням відносного об'єму мітохондрій у саркоплазмі кардіоміоцитів від **36%** (20 діб) до **40%**, що супроводжується збільшенням поглинання кисню для окисного метаболізму м'язових клітин;
- збільшенням чисельності клітин стромально-судинного компоненту міокарда, що знаходяться у стані відносного фізіологічного спокою.

На **рис. 91** наведений графік **2** (**A₁B₁C₁D₁**) кінетики постнатального збільшення загальної чисельності еритроцитів (**N_{ep}(п) × 10⁶**) у капілярній мережі МЦР паренхіми міокарда органного комплексу (ЛШ + МШП) серця щурів Вістар, що забезпечують киснем функціональні властивості кардіоміоцитів. Графік **2** утворений *трьома* послідовними гілками: **A₁B₁**, **B₁C₁** та **C₁D₁**.

Перша гілка **A₁B₁** графіка **2** обмежена часовими координатами (н/р і 10 діб). За цей період часу відбувається *повільне* зростання загальної чисельності еритроцитів з **3,22 × 10⁶** (н/р) до **8,8 × 10⁶** в об'ємі капілярної сітки МЦР міокарда, що забезпечують киснем функції кардіоміоцитів. Збільшення чисельності еритроцитів пропорційно *повільному* зростанню абсолютного обсягу паренхіми міокарда органного комплексу (ЛШ + МШП) серця щурів Вістар.

Друга гілка **B₁C₁** графіка **2** обмежена часовими координатами (10 і 20) діб. Кордоном другої гілки є точка перегину «C₁» графіка **2** з координатами (20 днів, 32,4 × 10⁶). За цей час відбувається *прискорене* збільшення загальної чисельності

еритроцитів в об'ємі капілярної сітки МЦР міокарда з $8,8 \times 10^6$ (н/р) до $32,4 \times 10^6$, що забезпечують киснем функціональні властивості кардіоміоцитів. Отримані дані корелюють з *прискореним* зростанням у цей час абсолютного обсягу паренхіми міокарда органного комплексу (ЛШ + МШП) серця щурів Вістар.

Третя гілка C_1D_1 графіка **2** обмежена часовими координатами (20 і 45) діб. Протягом цього часу відбувається поступове монотонне *уповільнення* збільшення цифрових значень показника N_{ep} (п) від $32,4 \times 10^6$ до $46,3 \times 10^6$.

Отримані дані свідчать про те, що протягом 45 діб після народження щурів, загальна чисельність еритроцитів в об'ємі капілярної сітки МЦР міокарда, що забезпечують киснем функціональні властивості кардіоміоцитів, збільшується у **14,4 рази** від $3,22 \times 10^6$ (н/р) до $46,3 \times 10^6$. Зв цей період часу загальний об'єм мітохондріального апарату в **2я-КМЦ** паренхіми міокарда монотонно інтенсивно зростає у **12,4 рази** від 450 ± 30 мкм³ (н/р) до 5600 ± 100 мкм³ [16].

Отже, зростання загального об'єму мітохондріального апарату у м'язових клітинах паренхіми міокарда органного комплексу (ЛШ + МШП), супроводжується збільшенням чисельності кровоносних капілярів та загальної чисельності еритроцитів, що забезпечують киснем функціональні властивості кардіоміоцитів.

Висновки

1. В інтервалі часу (н/р - 45 діб) після народження щурів, у просвіті *одиничних* кровоносних капілярів міокарда органного комплексу (ЛШ + МШП) визначається *поступове монотонне збільшення* абсолютного об'єму *еритроцитів* майже вдвічі від 44 мкм³ (н/р) до **83 мкм³** (45 діб).
2. Абсолютний об'єм *плазми* крові у *одиничних* кровоносних капілярах міокарда збільшується у **2 рази** від **$119,7$ мкм³** (н/р) до максимуму **243 мкм³** (15 діб), а потім поступово зменшується до **177 мкм³** (45 діб).
3. Протягом 45 діб після народження щурів, відносний об'єм *плазми* капілярної крові **V_v пл (п)**, що містить поживні речовини для життєдіяльності м'язових клітин паренхіми міокарда змінюється в інтервалі значень від **$80,0\%$** до **$90,0\%$** .
4. Сумарний відносний об'єм *плазми* капілярної крові [**V_v пл (ф) + V_v пл (ен)**], що містить поживні речовини для життєдіяльності клітин стромально-судинного компоненту міокарда, змінюється від **$20,0\%$** до **$10,0\%$** протягом 45 діб постнатального онтогенезу щурів Вістар.
5. Відносний об'єм *еритроцитів* капілярної крові міокарда **V_v ер (п)**, що містить *кисень* для окисного метаболізму у численних *мітохондріях* кардіоміоцитів

органного комплексу (ЛШ + МШП), зменшується від **98,5%** (н/р) до **96,5%** (10 діб), а потім збільшується до **99,3%** на 45-у добу після народження щурів.

6. Сумарний відносний об'єм *еритроцитів* капілярної крові [**Vv ep (ф) + Vv ep (ен)**], що містить *кисень* для окисного метаболізму у *мітохондріях* клітин стромально-судинного компоненту міокарда, змінюється від **3,5%** до **0,9%** протягом 45 діб постнатального онтогенезу щурів Вістар.

7. Протягом 45 діб після народження щурів, відбуваються три періоди зростання загальної чисельності еритроцитів у капілярній мережі міокарда органного комплексу (ЛШ + МШП).

Перший період *повільного* збільшення загальної чисельності еритроцитів від **3,22 x 10⁶** (н/р) до **8,8 x 10⁶** (10 діб).

Другий період *прискореного* збільшення загальної чисельності еритроцитів від **8,8 x 10⁶** (10 діб) до **32,4 x 10⁶** (20 діб).

Третій період *уповільненого* збільшення загальної чисельності еритроцитів від **32,4 x 10⁶** (20 діб) до **46,3 x 10⁶** (45 діб).

Список літератури

1. Benjamin RJ, McLaughlin LS. Plasma components: properties, differences, and uses. Transfusion. 2012 May;52 Suppl 1:95-195. doi: 10.1111/j.1537-2995.2012.03622.x. PMID: 22578375.
2. Burnouf T. An overview of plasma fractionation. Ann Blood, 2018;3:33–33. doi:10.21037/aob.2018.05.03.
3. Victoria Kuhn, Lukas Diederich, Christian M. Red Blood Cell Function and Dysfunction Antioxidants and Redox Signaling, 2017 Volume 26, Number 13, Mary Ann Liebert, Inc. DOI: 10.1089/ars.2016.6954718.
4. Kim A A review of mitochondria and mitochondrial redox biology. Toxicol Res, 2014 30:221–234. <https://doi.org/10.5487/TR.2014.30.4.221>.
5. Yapa NMB, Lisnyak V, Relzhik B, Ryan MT Mitochondrial dynamics in health and disease. FEBS Lett 2021; 595:1184–1204. <https://doi.org/10.1002/1873-3468.14077>.
6. Smolina N., Bruton J., Kostareva A., Seyersen T. Analysis of mitochondrial respiration as an indicator of cellular metabolism and fitness. Methods Mol Biol, 2017; 1601:79–87. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-6960-9_7
7. Broun MJ, Wambolt R, Luciani DS, Kulpa JE, Rodrigues B Cardiomyocyte ATP production, metabolic flexibility, and survival require calcium flux through cardiac ryanodine receptors in vivo. J. Biol. Chem. 2013 Jun 28;288(26):18975-86. doi:

10.1074/jbc.M112.427062. Epub 2013 May 15. PMID: 23678000; PMCID: PMC3696672.

8. Martínez MS, García A, Luzardo E, Chávez-Castillo M, Olivar LC, Salazar J, Velasco M, Rojas QuinteroJJ, Bermúdez V. Energetic metabolism in cardiomyocytes: molecular basis of heart ischemia and arrhythmogenesis. *Vessel. Plus.* 2017;1:130-41. <http://dx.doi.org/10.20517/2574-1209.2017.34>

9. Zhou B., Tian R. Mitochondrial dysfunction in the pathophysiology of heart failure. *J. Clin. Invest.* 2018; 128 , 3716–3726.

10. Воробель А. В. Основи гематології : монографія. Івано-Франківськ : Вид-во «Плай» ЦІТ Прикарпатського університету імені Василя Стефаника, 2009. 148 с.

11. Міщенко І. В., Павленко Г. П., Коковська О. В. Фізіологія системи крові : навч.-метод. посіб. для студентів медичних вузів України. Полтава : УМСА, 2019. 210 с.

12. Гематологія : посіб. / за ред. А. Ф. Романової. Київ : Медицина, 2006. 456 с.

13. Мартишук Т. В., Гутий Б. В. Морфологічні показники крові щурів за умов оксидативного стресу та за дії кормової добавки «Бутаселмевітплюс». Науково-технічний бюлетень Державного науково-дослідного контрольного інституту ветеринарних препаратів та кормових добавок і Інституту біології тварин, 2019. Вип. 20, № 2. С. 94–104.

14. Радомський О.А., Керечанин І.В., Радомська Н.Ю., Ковальчук Н.В. Математичне моделювання кровопостачання тканин. Наукові читання імені О.О. Богомольця: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 140-річчю з дня народження академіка О.О. Богомольця (24 травня 2021 р.) – Київ, НМУ імені О.О. Богомольця. – 115 - 116 с.

15. Suresh Patel, Satish Patel, Ashvin Kotadiya, et al. Age-related changes in hematological and biochemical profiles of Wistar rats. *Lab Animal Research.* 2024; Vol. 40(1); 1 – 12

DOI <https://doi.org/10.1186/s42826-024-00194-7>.

16. Загоруйко ГЕ, Марциновский ВП, Филатова ВЛ. Біоморфоз міокарда щурів Вістар. Частина 1. Кінетика розвитку паренхіми міокарда. (Ультраструктурний і морфометричний аспекти). Рівне: О. Зень - 2024. – 192 с.

