

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

**ЧЕРНЯВСЬКИЙ АРТУР ВАЛЕРІЙОВИЧ**

УДК: 611.12+611.12.018.1]:612.647:[612.018+616-097.1]:612.648

**ДИСЕРТАЦІЯ**

**ОСОБЛИВОСТІ МОРФОГЕНЕЗУ СЕРЦЯ В  
ПОСТНАТАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ ПІСЛЯ ВНУТРІШНЬОПЛІДНОЇ ДІЇ  
АНТИГЕНУ ТА ДЕКСАМЕТАЗОНУ  
(анатомо-експериментальне дослідження)**

14.03.01 – нормальна анатомія  
22 Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук.  
Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,  
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело  
\_\_\_\_\_ А. В. Чернявський

Науковий керівник – **Волошин Микола Анатолійович**, Заслужений  
діяч науки і техніки України, доктор медичних наук, професор

Науковий керівник – **Григор'єва Олена Анатоліївна**, доктор  
медичних наук, професор

Запоріжжя – 2020

## АНОТАЦІЯ

*Чернявський А. В.* Особливості морфогенезу серця в постнатальному періоді після внутрішньоплідної дії антигену та дексаметазону (анатомо-експериментальне дослідження) – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.01 – «нормальна анатомія» (22 Охорона здоров'я). Запорізький державний медичний університет МОЗ України, Запоріжжя, 2020.

Запорізький державний медичний університет МОЗ України, Запоріжжя, 2020.

В дисертаційній роботі визначені особливості морфогенезу серця щурів в постнатальному періоді після внутрішньоплідної дії антигену та дексаметазону. Анатомічним та морфометричним методами з'ясовано динаміку маси тіла, абсолютної і відносної маси серця щурів від народження до 45-ї доби життя в нормі та після внутрішньоутробного введення стафілококового анатоксину та дексаметазону. Встановлено, що маса тіла новонароджених тварин обох експериментальних груп достовірно нижче, порівняно із контрольною групою. У експериментальних щурів після внутрішньоплідного введення дексаметазону спостерігається достовірне зниження абсолютної маси серця на 3, 9, 14 та 21-шу добу після народження. За допомогою морфометричного методу досліджено динаміку змін товщини стінки лівого і правого шлуночків та міжшлуночкової перегородки, стінки артерій, а також ядерно-цитоплазматичного відношення кардіоміоцитів та відносної площі, яку займають артеріальні судини в мокарді серця щурів від народження до 45-ї доби життя в нормі та після внутрішньоутробного введення стафілококового анатоксину та дексаметазону. Встановлено, що товщина стінки лівого шлуночка та міжшлуночкової перегородки серця тварин, яким у внутрішньоутробному періоді вводили стафілококовий

анатоксин поступово збільшується з першої до 45-ї доби життя з піком зростання на 5-ту добу (23,01 % та 26,1 % відповідно). Динаміка збільшення товщини стінки правого шлуночка має хвилеподібний характер з найбільшим приростом на 3-тю та 21-шу добу. Товщина стінки лівого і правого шлуночків та міжшлуночкової перегородки серця щурів експериментальної групи є меншою протягом перших трьох тижнів після народження, вирівнюється із значеннями контрольної групи після 21-ї доби, а на 45-ту стає достовірно більшою. Зміни ядерно-цитоплазматичного відношення кардіоміоцитів в шлуночках серця тварин після внутрішньоплідного введення антигену характеризуються схожою динамікою із контрольними тваринами (поступове збільшення до 14-ї доби, різке зниження до 21-ї), однак значення показника в експериментальній групі на 9-ту та 14-ту добу (відповідно  $0,254 \pm 0,012$  та  $0,317 \pm 0,012$ ) є достовірно меншими, ніж в контрольній групі ( $0,346 \pm 0,012$  та  $0,375 \pm 0,015$  відповідно). На 30-ту добу після народження відносна площа, яку займають артеріальні судини в міокарді шлуночків експериментальних щурів ( $3,73 \pm 1,15$  %) достовірно менша, порівняно із значеннями контрольної групи ( $7,05 \pm 1,67$  %). Товщина комплексу інтима-медіа артерій серця щурів обох експериментальних груп була достовірно меншою протягом всього терміну спостереження. В групі тварин, яким у внутрішньоутробному періоді вводили дексаметазон, товщина стінки лівого шлуночка, правого шлуночка та міжшлуночкової перегородки серця зростає інтенсивніше та є більшою протягом перших п'яти діб, після чого темпи приросту знижуються, а значення стають меншими за контроль, та залишаються такими до 21-ї доби. В подальшому тоншою залишається тільки стінка правого шлуночка. Динаміка ядерно-цитоплазматичного відношення кардіоміоцитів шлуночків серця в експериментальній групі змінюється: максимального значення показник досягає на 5-ту добу ( $0,4 \pm 0,013$ ), в той час, як в контрольних щурів цей момент припадає на 14-ту добу ( $0,375 \pm 0,015$ ). Відповідно, значення показника в експериментальній групі на 1, 3, 5, 21, 30 та 45-ту добу більше, а на 14-ту – менше, ніж в

контрольних тварин за рахунок передчасної зміни проліферативного зростання кардіоміоцитів на гіпертрофічний. На 30-ту добу після народження відносна площа, яку займають артерії в міокарді шлуночків щурів після внутрішньоплідного введення дексаметазону ( $3,34 \pm 1,18$  %) достовірно менша, порівняно із значеннями контрольної групи ( $7,05 \pm 1,67$  %). Товщина стінки артеріальних судин експериментальних щурів є меншою, ніж в контрольній групі на всіх строках спостереження, окрім дев'ятої доби. Цей показник інтенсивно збільшується від народження до 9-ї доби, після чого темпи приросту показника сповільнюються до 45-ї доби. Гістологічним, гістохімічним та морфометричним методами визначено особливості розподілу та структури волокон сполучної тканини в міокарді шлуночків серця щурів в нормі та експерименті. Встановлено, що у експериментальних тварин після внутрішньоутробного введення стафілококового анатоксину відносна площа, яку займають колагенові волокна збільшується нерівномірно, з піковим приростом на 5-ту добу ( $28,28$  %). Відносна площа, яку займають колагенові волокна III типу в експериментальній групі достовірно менша, ніж в контролі, починаючи з 14-ї доби. Водночас спостерігається тенденція до меншого, порівняно із контролем, вмісту всіх колагенових волокон, яке набуває статистичної значимості після 21-ї доби життя. В групі щурів, яким у внутрішньоутробному періоді вводили дексаметазон, також спостерігається тенденція до більш повільного приросту сполучної тканини. Статистичної значимості зміни набувають на 45-ту добу, коли вміст колагенових волокон ( $5,58 \pm 0,48$  %) стає достовірно меншим, ніж в контрольній групі ( $7,88 \pm 0,34$  %). Разом з тим, відносна площа, яку займають колагенові волокна III типу, також є меншою з 14-ї до 30-ї доби після народження. За допомогою гістохімічних методів встановлена динаміка розподілу тканинних базофілів в міокарді шлуночків серця в нормі та після внутрішньоутробного введення антигену та глюкокортикоїду. Вміст тканинних базофілів в міокарді тварин всіх груп має хвилеподібну динаміку з поступовим збільшенням, досягаючи максимальних значень на 21-шу добу, а

в подальшому вміст цих клітин поступово зменшується. Зокрема, в експериментальній групі після внутрішньоплідного введення стафілококового анатоксину спостерігається менша кількість тканинних базофілів у зовнішньому шарі міокарда на 21-шу добу життя ( $2,4 \pm 0,9$  клітин на  $\text{мм}^2$  міокарда проти  $6,5 \pm 1,6$  клітин на  $\text{мм}^2$  міокарда – в контрольній групі). У субепікардіальному шарі міокарда серця тварин після внутрішньоутробного введення дексаметазону також відмічається тенденція до меншого вмісту тканинних базофілів, яка на 30-ту добу набуває статистичної значимості ( $1,6 \pm 0,8$  клітин на  $\text{мм}^2$  міокарда – в експериментальних тварин та  $4,6 \pm 1,3$  – в контрольних). Імуногістохімічним методом були виявлені клітин, що експресують антигени  $\alpha$ -SMA та Ki-67. Значна частина  $\alpha$ -SMA<sup>+</sup>-клітин (гладких міоцитів), виявлена в середній оболонці артеріальних судин серця. Кардіоміоцити, що експресують Ki-67 є активно проліферуючими. Абсолютна кількість Ki-67<sup>+</sup>-кардіоміоцитів на 9-ту та 14-ту добу життя в групі після внутрішньоутробного введення дексаметазону становить  $200,0 \pm 12,8$  та  $126,4 \pm 3,2$  клітин на  $10^5$   $\text{мкм}^2$  та є достовірно меншою, ніж в контрольних щурів (відповідно  $248,0 \pm 14,4$  та  $297,1 \pm 22,4$  клітин на  $10^5$   $\text{мкм}^2$ ). Електронномікроскопічним методом було досліджено особливості будови ядер кардіоміоцитів. На 14 добу після народження в ядрах кардіоміоцитів шлуночків серця щурів після внутрішньоутробного введення дексаметазону на ультрамікроскопічному рівні візуалізується більша кількість гетерохроматину, а в контрольній групі – еухроматину. За допомогою лектингістохімічної реакції з лектином арахісу (PNA) досліджено динаміку вмісту PNA<sup>+</sup>-лімфоцитів у зовнішньому та внутрішньому повздожніх шарах міокарда серця щурів в нормі та експерименті. Встановлено, що в серці тварин всіх груп спостереження кількість PNA<sup>+</sup>-лімфоцитів прогресивно збільшується протягом першого тижня після народження, після чого їх кількість поступово знижується. В групі щурів після внутрішньоплідного введення стафілококового анатоксину вміст PNA<sup>+</sup>-лімфоцитів у

субепікардіальному шарі міокарда перевищує аналогічний показник контрольної групи на 9-ту добу ( $30,1 \pm 6,5$  та  $13,1 \pm 4,8$  клітин на  $\text{мм}^2$  міокарда відповідно). В субендокардіальному шарі спостерігаються більш виражені зміни: вміст PNA<sup>+</sup>-лімфоцитів на 5-ту ( $34,2 \pm 6,8$  клітин на  $\text{мм}^2$  міокарда), 14-ту ( $22,0 \pm 5,9$  клітин на  $\text{мм}^2$  міокарда) та 21-шу ( $16,7 \pm 4,9$  клітин на  $\text{мм}^2$  міокарда) добу життя достовірно вище за показники контрольної групи (відповідно  $17,3 \pm 5,1$ ,  $7,8 \pm 3,7$  та  $5,1 \pm 2,9$  клітин на  $\text{мм}^2$  міокарда). В серці щурів, яким внутрішньоплідно вводили дексаметазон, спостерігається менша кількість PNA<sup>+</sup>-лімфоцитів протягом перших трьох діб життя, однак статистичної значущості ці відмінності не набувають.

Таким чином, після внутрішньоплідного введення як стафілококового анатоксину, так і дексаметазону встановлені морфологічні зміни структур міокарда шлуночків серця щурів протягом 45-ти діб після народження. Зниження маси серця в групі тварин після внутрішньоплідного введення дексаметазону супроводжується достовірним зниженням відносної площі, яку займають всі колагенові волокна, артеріальні судини, зниженням ядерно-цитоплазматичного відношення. Спостерігаються ознаки передчасної стратифікації шарів міокарда і збільшення товщин стінок шлуночків, міжшлуночкової перегородки, ядерно-цитоплазматичного відношення та передчасне зниження Ki-67<sup>+</sup>-кардіоміоцитів. Після пренатального введення стафілококового анатоксину визначається збільшення вмісту PNA<sup>+</sup>-лімфоцитів в міокарді серця щурів, що супроводжується морфогенетичними змінами в міокарді - достовірно меншою товщиною стінок шлуночків, міжшлуночкової перегородки та артеріальних судин, більш пізньою стратифікацією міокарда, меншою відносною площею, яку займають сполучна тканина, артерії та меншим, порівняно із контролем, значенням ядерно-цитоплазматичного відношення кардіоміоцитів шлуночків серця щурів.

*Ключові слова: серце, внутрішньоутробний період, антиген, дексаметазон, щур, морфогенез.*

## ANNOTATION

*Cherniavskiy A. V.* Morphological features of heart in postnatal period after intrauterine effect of an antigen and Dexamethasone (anatomical and experimental research). – Qualifying scientific work as a manuscript copyright.

Thesis for a candidate's degree (PhD) in specialty 14.03.01 – "normal anatomy" (22 – The Ministry of Health). – Zaporizhia State Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhia, 2020.

Zaporizhia State Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhia, 2020.

In the dissertation work the main morphological peculiarities of cardiac morphogenesis in postnatal period after intrauterine effect of an antigen and Dexamethasone are determined. Using anatomical and morphometric methods the dynamics of body weight and the absolute and relative weight of the heart of rats from birth up to the 45<sup>th</sup> day of life in normal condition and after intrauterine injection of staphylococcal toxoid and Dexamethasone were found out. The body weight of newborn animals of both experimental groups was significantly lower compared to the control group. In experimental rats, after the intrauterine administration of Dexamethasone there was a significant decrease of the absolute mass of the heart on the 3<sup>rd</sup>, 9<sup>th</sup>, 14<sup>th</sup> and 21<sup>st</sup> day after birth. Using morphometric research method, the dynamics of thickness of left and right ventricles and interventricular septum, artery wall, as well as the nuclear-cytoplasmic ratio of cardiomyocytes and the relative area occupied by arterial vessels in the myocardium of the rat heart from the birth up to the 45<sup>th</sup> day of life in normal condition and after intrauterine injection of staphylococcal toxoid and Dexamethasone solution were determined. It was found that the wall thickness of the left ventricle and interventricular septum of animals that were injected with

staphylococcal toxoid in the prenatal period gradually increased from the 1<sup>st</sup> up to the 45<sup>th</sup> day of life with a peak of growth on the 5<sup>th</sup> day (23.01 % and 26.1 % respectively). The dynamics of the increase of right ventricle wall thickness had a wave-like nature with the largest increase on the 3<sup>rd</sup> and 21<sup>st</sup> days. The wall thickness of the left and right ventricles and the interventricular septum of heart in experimental group is less during the first three weeks after birth in comparison with the values of the control group after the 21<sup>st</sup> day, and becomes significantly higher at the 45<sup>th</sup> day. Changes in the nuclear-cytoplasmic ratio of cardiomyocytes in the ventricles of heart of antigen-treated animals are characterized by similar dynamics with control rats (gradual increase up to the 14<sup>th</sup> day, a rapid decline by the 21<sup>st</sup> day), but the value of nuclear-cytoplasmic ratio in the experimental group on the 9<sup>th</sup> and 14<sup>th</sup> day ( $0.254 \pm 0.012$  and  $0.317 \pm 0.012$ , respectively) were significantly less than in the control group ( $0.346 \pm 0.012$  and  $0.375 \pm 0.015$ , respectively). Thus, intrauterine antigen impact disturbed intensity but not dynamics of cardiomyocytes proliferation. On the 30<sup>th</sup> day after birth the relative area occupied by the arterial vessels in the ventricles of the experimental rats ( $3.73 \pm 1.15$  %) was significantly less compared to the values of the control group ( $7.05 \pm 1.67$  %). The thickness of the arteries intima-media complex in experimental rats was significantly less throughout all the observation period. After intrauterine exposure of Dexamethasone in newborns and on the 5<sup>th</sup> day after birth thickness of the right ventricle wall was significantly greater than in control group, due to possible premature cardiomyocytes maturation. This tendency lasted for the first two weeks, after that the differences equalized, and at the 45<sup>th</sup> day of experiment it became even thinner than in control group. The thickness of the left ventricular wall and interventricular septum was significantly greater during the 1<sup>st</sup> and the 3<sup>rd</sup> day in experimental animals in comparison with those injected with the saline, and from the 5<sup>th</sup> day it became less. This tendency continued until the 45<sup>th</sup> day after birth, when these differences equalized. Dynamics of nuclear-cytoplasmic ratio of the ventricle cardiomyocytes in experimental group changes: the maximum value is obtained at the 5<sup>th</sup> day ( $0.400 \pm 0.013$ ), while in control rats this moment is



observed at the 14<sup>th</sup> day ( $0.375 \pm 0.015$ ). Accordingly, nuclear-cytoplasmic ratio in experimental group on the 1<sup>st</sup>, 3<sup>rd</sup>, 5<sup>th</sup>, 21<sup>st</sup>, 30<sup>th</sup> and 45<sup>th</sup> days is higher, and on the 14<sup>th</sup> day - lower than in control animals due to premature switch of cardiomyocytes proliferative growth to hypertrophic. Thus, intrauterine administration of Dexamethasone leads to early maturation of cardiomyocytes, which reduces their number and may increase the risk of developing cardiovascular diseases in adulthood. On the 30<sup>th</sup> day after birth, the relative area occupied by the arteries in the ventricular myocardium after intrauterine administration of Dexamethasone ( $3.34 \pm 1.18$  %) was significantly less compared with the values of the control group ( $7.05 \pm 1.67$  %). After prenatal administration of glucocorticoids the wall thickness of the arterial vessels of the experimental rats was less than in the control group throughout all observation period except for the 9<sup>th</sup> day. This indicator increases intensively from birth up to 9<sup>th</sup> day, after the growth rate of the indicator slows down up to the 45<sup>th</sup> day. The most intensive increase of artery wall thickness was observed between the 5<sup>th</sup> and 9<sup>th</sup> days after birth in experimental group. According to the results of histological, histochemical and morphometric methods of investigation, the features of distribution and structure of ventricular myocardium connective tissue in normal conditions and experiment were determined. In experimental animals, after the intrauterine administration of staphylococcal toxoid, the relative area occupied by collagen fibers increased unevenly, with a peak at the 5<sup>th</sup> day (28.28 %). The relative area occupied by type III collagen fibers in experimental group was significantly lower, starting from the 14<sup>th</sup> day. At the same time there was a decrease in the content of all collagen fibers, which becomes statistically significant after the 21<sup>st</sup> day of life. In the group of rats after intrauterine injection of Dexamethasone there was also a tendency for the slower increase of connective tissue. Statistically significant changes were found on the 45<sup>th</sup> day, when content of all collagen fibers ( $5.58 \pm 0.48$  %) became significantly lower in comparison with the value of control group ( $7.88 \pm 0.34$  %). However, the relative area occupied by type III collagen fibers is also lower from the 14<sup>th</sup> up to the 30<sup>th</sup> day after birth. Using histochemical methods, the dynamics of

mast cells distribution in ventricular myocardium were established in normal conditions and after intrauterine administration of antigen and glucocorticoid. The content of mast cells in the rat myocardium in all the groups has wave-like dynamics with a gradual increase, maximum value on the 21<sup>st</sup> day and a subsequent decrease. In particular, in the experimental group after the intrauterine administration of staphylococcal toxoid, there is a decrease in number of mast cells in the external layer of myocardium at the 21<sup>st</sup> day of life ( $2.4 \pm 0.9$  cells per  $\text{mm}^2$  of myocardium versus  $6.5 \pm 1.6$  per  $\text{mm}^2$  of myocardium in the control group). In the external layer of myocardium in Dexamethasone-treated animals there is also a tendency to lower content of mast cells, which at the 30<sup>th</sup> day becomes statistically significant ( $1.6 \pm 0.8$  cells per  $\text{mm}^2$  of myocardium in experimental animals and  $4.6 \pm 1.3$  in control). Using immunohistochemical methods  $\alpha$ -SMA and Ki-67-antigen expressing cells were identified. Most of  $\alpha$ -SMA<sup>+</sup>-cells (smooth myocytes) were found in the middle layer of the arterial vessels of the heart. Ki-67-expressing cardiomyocytes are actively proliferating. The absolute number of Ki-67<sup>+</sup>-cardiomyocytes on the 9<sup>th</sup> and 14<sup>th</sup> day ( $200.0 \pm 12.8$  and  $126.4 \pm 3.2$  cells per  $10^5 \mu\text{m}^2$ , respectively) in the group after intrauterine administration of Dexamethasone was significantly less than in the control rats ( $248.0 \pm 14.4$  and  $297.1 \pm 22.4$  cells per  $10^5 \mu\text{m}^2$ , respectively). The electron microscopic method was used to investigate the structure of cardiomyocyte nuclei. On the 14<sup>th</sup> day, a higher amount of heterochromatin was visualized in the nuclei of cardiac myocytes in the heart of rats after intrauterine administration of Dexamethasone, while in the control group cardiomyocytes nuclei contained more euchromatin. Using the lectin-histochemical reaction with peanut lectin (PNA), the dynamics of PNA<sup>+</sup>-lymphocytes content in the external and internal longitudinal layers of the rat heart myocardium in normal conditions and experiment was investigated. It was found that the number of PNA<sup>+</sup>-lymphocytes in the heart of animals progressively increased during the first week after birth, then their number gradually decreased in all groups. In the group of antigen-treated rats, the content of PNA<sup>+</sup>-lymphocytes in subepicardial layer of the myocardium exceeds the similar parameters in the

control group at the 9<sup>th</sup> day ( $30.1 \pm 6.5$  and  $13.1 \pm 4.8$  cells per  $\text{mm}^2$  of myocardium, respectively). In the subendocardial layer, more pronounced changes are observed: content of PNA<sup>+</sup>-lymphocytes at the 5<sup>th</sup> ( $34.2 \pm 6.8$  cells per  $\text{mm}^2$ ), 14<sup>th</sup> ( $22.0 \pm 5.9$  cells per  $\text{mm}^2$ ) and 21<sup>st</sup> ( $16.7 \pm 4.9$  cells per  $\text{mm}^2$ ) day of life exceeds this indicator in intact and control groups ( $17.3 \pm 5.1$ ,  $7.8 \pm 3.7$  and  $5.1 \pm 2.9$  cells per  $\text{mm}^2$  of myocardium - in the control group, respectively). In the heart of rats injected with Dexamethasone prenatally, fewer PNA<sup>+</sup>-lymphocytes were observed during the first 3 days of life, but these differences do not acquire statistical significance.

Thus, after intrauterine administration of staphylococcal toxoid and Dexamethasone morphological changes in the rat heart are observed. Reduction of heart weight in the group of animals after intrauterine administration of Dexamethasone is accompanied by the significant decline of relative area occupied by collagen fibers, coronary arteries and decrease of the nuclear-cytoplasmic ratio. There are signs of premature stratification of myocardial layers and an increase of the ventricular wall thickness, interventricular septum, nuclear-cytoplasmic ratio, and premature reduction number of Ki-67<sup>+</sup>-cardiomyocytes. After prenatal injection of staphylococcal toxoid increased number of PNA<sup>+</sup>-lymphocytes was determined in rat myocardium of the heart, accompanied by morphogenetic changes in it - significantly thinner ventricular wall, interventricular septum, coronary arteries wall and later stratification of myocardium, lesser relative area, occupied by the connective tissue, coronary arteries and lesser, in comparison with the control, value of the nuclear-cytoplasmic ratio of the rat heart ventricles cardiomyocytes.

*Key words: heart, fetal period, antigen, Dexamethasone, rat, morphogenesis.*

## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ АВТОРОМ НАУКОВИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Григор'єва О. А., Чернявський А. В. Динаміка товщини стінок шлуночків та міжшлуночкової перегородки серця щурів в ранньому післянатальному періоді в нормі та після внутрішньоплідного впливу дексаметазону. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2018. Т. 3, № 3 (12). С. 12-15. DOI : 10.26693/jmbs03.03.012. *(Дисертант самостійно виконав дослідження та аналіз отриманих результатів)*.
2. Григор'єва О. А., Чернявський А. В. Особливості вмісту волокон сполучної тканини у міокарді шлуночків щурів в нормі та після внутрішньоплідного введення анатоксину. *Вісник проблем біології і медицини*. 2018. Вип. 4, Т. 2 (147). С. 262-265. DOI : 10.29254/2077-4214-2018-4-2-147-262-265. *(Дисертант самостійно виконав дослідження, статистичну обробку даних та підготовку матеріалу до друку)*.
3. Чернявський А. В. Особливості розподілу та динаміки волокон сполучної тканини міокарда шлуночків щурів в нормі та після внутрішньоутробного впливу дексаметазону. *Морфологія*. 2018. Т. 12, № 4. С. 99-103. DOI : 10.26641/1997-9665.2018.4.99-103.
4. Григор'єва О. А., Чернявський А. В. Морфометрична характеристика вінцевих артерій серця щурів в постнатальному періоді в нормі та після внутрішньоутробного введення глюкокортикоїдів. *Вісник проблем біології і медицини*. 2019. Вип. 1, Т. 2 (149). С. 282-285. DOI : 10.29254/2077-4214-2019-1-2-149-282-285. *(Дисертант самостійно виконав дослідження, аналіз отриманих результатів та підготовку матеріалу до друку)*.
5. Чернявський А. В. Динаміка ядерно-цитоплазматичного відношення кардіоміоцитів у серці щурів в ранньому постнатальному періоді в

- нормі та експерименті. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2019. Т. 23, № 1. С. 89-93. DOI : 10.31393/reports-vnmedical-2019-23(1)-14.
6. Григор'єва О. А., Чернявський А. В. Морфометричні особливості стінок шлуночків та міжшлуночкової перегородки серця щурів в нормі та після внутрішньоплідної дії антигену. *Вісник наукових досліджень*. 2018. № 2 (91). С. 129 – 132. DOI : 10.11603/2415-8798.2018.2.8981. *(Дисертант самостійно виконав дослідження, статистичну обробку даних та підготовку матеріалу до друку)*.
  7. Чернявський А. В., Волошин Н. А. Динамика массы тела и сердца крыс в норме и после внутриутробного воздействия гормона. *Сучасні аспекти медицини та фармації-2016* : зб. тез Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів з міжнар. участю, присвяч. Дню науки. (м. Запоріжжя, 12-13 трав. 2016 р.). Запоріжжя, 2016. С. 51. *(Дисертант самостійно виконав набір матеріалу, аналіз даних)*.
  8. Чернявський А. В., Волошин М. А. Динаміка відносної маси серця щурів в нормі та після внутрішньоплідного впливу антигену. *Актуальні питання теоретичної та клінічної медицини* : зб. тез доп. V Міжнар. наук.-практ. конф. студентів та молодих вчених. (м. Суми, 20–21 квіт. 2017 р.). Суми, 2017. С. 85-86. *(Дисертант самостійно виконав дослідження та аналіз отриманих результатів)*.
  9. Чернявський А. В., Григор'єва О. А. Динаміка товщин стінок шлуночків та міжшлуночкової перегородки серця щурів в нормі та після внутрішньоплідного впливу гормону. *Перспективи розвитку медичної науки і освіти* : зб. тез доп. Всеукр. наук.-метод. конф., що присвячена 25-річчю медичного інституту Сумського державного університету. (м. Суми, 16-17 листоп. 2017 р.). Суми, 2017. С. 24-25. *(Дисертант самостійно виконав дослідження та аналіз отриманих результатів)*.

10. Григор'єва О. А., Чернявський А. В. Товщина стінок шлуночків та міжшлуночкової перегородки серця щурів в нормі та після внутрішньоутробної дії антигену. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини* : матеріали підсумкової LXI наук.-практ. конф. (м. Тернопіль, 7 черв. 2018 р.). Тернопіль, 2018. С. 222-223. *(Дисертант самостійно виконав дослідження та аналіз отриманих результатів)*.
11. Чернявський А. В., Григор'єва О. А. Товщина стінок артерій серця щурів в нормі та після внутрішньоутробного впливу антигену. *XXIII Міжнародний медичний конгрес студентів і молодих вчених* : зб. матеріалів конгресу. (м. Тернопіль, 15-17 квіт. 2019 р.). Тернопіль, 2019. С. 306. *(Дисертант самостійно виконав дослідження та аналіз отриманих результатів)*.
12. Григор'єва О. А., Чернявський А. В. Зміни ядерно-цитоплазматичного відношення кардіоміоцитів в серці щурів в постнатальному періоді після внутрішньоутробного введення антигену. *International Trends in Science and Technology* : зб. науч. ст. XII міжнар. наук.-практ. конф. (м. Варшава, 30 квіт. 2019 р.). Варшава, 2019. Т. 2. С. 24-27. *(Дисертант самостійно виконав дослідження та аналіз отриманих результатів)*.
13. Чернявський А. В. Динаміка ядерно-цитоплазматичного відношення кардіоміоцитів в серці щурів в постнатальному періоді в нормі та після внутрішньоутробного введення дексаметазону. *Актуальні питання сучасної медицини і фармації 2019* : зб. тез наук.-практ. конф. з міжнар. участю молодих вчених та студентів. (м. Запоріжжя, 13-17 трав. 2019 р.). Запоріжжя, 2019. С. 27.
14. Чернявський А. В., Григор'єва О. А. Морфометричні особливості міокарда серця щурів після дії дексаметазону у внутрішньоутробному періоді. *VII конгрес наукового товариства анатомів, гістологів, ембріологів, топографоанатомів України* : зб. тез конгресу. (м. Одеса,

- 2-4 жовт. 2019 р.). Одеса, 2019. С. 322-323. *(Дисертант самостійно виконав дослідження та аналіз отриманих результатів).*
15. Чернявський А. В. Динаміка вмісту PNA<sup>+</sup>-лімфоцитів в міокарді серця щурів у постнатальному періоді в нормі та після внутрішньоутробного введення антигену. *Актуальні проблеми морфології в теоретичній та практичній медицині* : матеріали наук.-прак. конф. з міжнар. участю, приуроченої 75-річчю з дня заснування Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет». (м. Чернівці, 24-25 жовт. 2019 р.). Чернівці, 2019. С. 110-111.
16. Патент на корисну модель 112288 Україна, МПК G 09 В 23/28, А 61 К 38/22, А 61 Р 37/02. Спосіб моделювання внутрішньоплідної дії глюкокортикоїдів / Волошин М.А., Аравіцький Є.О., Богданов П.В., Чернявський А.В.; Власники Запорізький державний медичний університет, Волошин М.А., Аравіцький Є.О., Богданов П.В., Чернявський А.В. – № и 2016 06118; заявл. 06.06.2016; опубл. 12.12.2016, Бюл. №23 *(Дисертант експериментальним шляхом підтвердив спроможність експериментальної моделі).*

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ.....	18
ВСТУП.....	19
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ. СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО БУДОВУ СЕРЦЯ ЩУРІВ В НОРМІ ТА ПІСЛЯ АНТЕНАТАЛЬНОГО ВПЛИВУ ФАКТОРІВ РІЗНОЇ ПРИРОДИ.....	27
1.1 Сучасні уявлення про будову серця щурів.....	27
1.2 Особливості постембріонального морфогенезу серця щурів.....	34
1.3 Морфологічні зміни будови серця на тлі пренатального впливу факторів різної природи.....	41
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	54
2.1 Об'єкт та дизайн дослідження.....	54
2.2 <span style="float: right;">Методи</span> дослідження.....	56
РОЗДІЛ 3. МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ БУДОВИ СЕРЦЯ ЩУРІВ ПІСЛЯ ВНУТРІШНЬОУТРОБНОГО ВВЕДЕННЯ АНТИГЕНУ ТА ДЕКСАМЕТАЗОНУ.....	61
3.1 Динаміка маси тіла, абсолютної і відносної маси серця щурів в нормі та експерименті.....	61
3.2 Динаміка морфометричних показників серця щурів в нормі та експерименті.....	67
3.3 Особливості розподілу та структури сполучної тканини серця щурів в нормі та експерименті.....	88
3.4 Динаміка товщини стінки артеріальних судин та відносної площі, яку вони займають в серці щурів в нормі та експерименті.....	99
3.5 Особливості розподілу PNA <sup>+</sup> -лімфоцитів в серці щурів в нормі та експерименті.....	113



РОЗДІЛ 4. УЗАГАЛЬНЕННЯ ТА ОБГОВОРЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ.....	121
ВИСНОВКИ.....	143
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	147
Додаток А Акти впровадження.....	177
Додаток Б Список опублікованих автором наукових праць за темою дисертації.....	183
Додаток В Відомості про апробацію результатів дисертації.....	187

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ**

ЕЦМ – екстрацелюлярний матрикс

КМЦ – кардіоміоцит

ЛШ – лівий шлуночок

МШП – міжшлуночкова перегородка

ПШ – правий шлуночок

СТ – сполучна тканина

ЯЦВ – ядерно-цитоплазматичне відношення

PNA – Peanut agglutinin

## ВСТУП

### **Обґрунтування вибору теми дослідження.**

Захворювання серцево-судинної системи є однією з найактуальніших проблем сучасної медицини. За даними ВООЗ, станом на 2018 рік, патологія серцево-судинної системи займає перше місце в структурі смертності від неінфекційних причин та становить 44 % [233]. Зокрема, в Україні, яка за цим критерієм посідає одне з перших місць у світі, цей показник сягає 67 % [19, 36, 50].

Наприкінці ХХ сторіччя англійський епідеміолог Девід Баркер сформулював теорію, згідно якої особливості внутрішньоутробного розвитку обумовлюють формування здоров'я та захворювань у майбутньому житті [64, 128, 210]. Ця теорія отримала підтвердження у великій кількості сучасних експериментальних досліджень, де було встановлено епігенетичні механізми отриманих змін [122, 134, 168, 184]. Зокрема, було з'ясовано, що несприятливі умови у внутрішньоутробному періоді можуть програмувати серцево-судинні захворювання у дорослому віці [39, 47, 148, 173]. У ролі факторів, які можуть впливати на плід в пренатальному періоді, можуть виступати як деякі лікарські препарати, які призначаються жінкам у третьому триместрі вагітності, так і інфекційні агенти бактеріальної природи, що проникають через плацентарний бар'єр [72, 82, 141].

Одним з факторів фетального програмування захворювань дорослого віку є плацентарна недостатність [117, 174, 190]. Відомо, що наслідком патології плаценти є порушення фетоплацентарного бар'єру, яке може супроводжуватися проникненням до плоду таких материнських інфекційних агентів, як стафілокок, котрий є коменсалом людського організму. Ряд досліджень, проведених співробітниками кафедри анатомії людини, оперативної хірургії та топографічної анатомії ЗДМУ показав, що внутрішньоутробне проникнення антигенів призводить до порушення темпів морфогенезу органів та тканин плода [14-16]. Основою цих змін може бути

дисплазія сполучної тканини (СТ), яка проявляється дезорганізацією волокон сполучної тканини, що поступово призводить до зниження адаптаційних можливостей органу [13, 29]. Втім, морфологічні зміни, що відбуваються у внутрішніх органах, зокрема в серці, при розвитку дисплазії СТ в літературі висвітлені недостатньо.

Призначення синтетичних глюкокортикоїдних гормонів жінкам при загрозі передчасних пологів для профілактики респіраторного дистрес-синдрому плода є звичайною практикою в багатьох високорозвинених країнах світу [120]. Згідно оновлених «Європейських рекомендацій по веденню передчасно народжених дітей із респіраторним дистрес-синдромом» (2019), пренатальна терапія кортикостероїдами рекомендується всім жінкам із загрозою передчасних пологів до 34-го тижня вагітності [119, 145]. Також в Україні, згідно клінічного протоколу з надання акушерської допомоги «Передчасні пологи» (Наказ МОЗ № 624 від 03.11.2008 р.), при загрозі передчасних пологів, проводять профілактику респіраторного дистрес-синдрому плода з 24 по 34 тиждень шляхом внутрішньом'язового введення дексаметазону по 6 мг кожні 12 годин, 24 мг на курс. Проте, доцільність призначення глюкокортикоїдних гормонів після 34-го тижня вагітності в літературі є предметом активних дискусій, зважаючи на можливі негативні віддалені наслідки [112, 144, 151]. Зокрема, низка авторів вказує на зв'язок пренатального впливу синтетичних глюкокортикоїдів із підвищеним ризиком розвитку серцево-судинних захворювань в дорослому віці [170, 218]. Однак, морфологічна основа описаних змін в літературі розкрита недостатньо.

Таким чином, особливості морфогенезу серця в постнатальному періоді після внутрішньоплідної дії стафілококового антигену та дексаметазону є недостатньо вивченими і є актуальною проблемою сучасної морфології, а її вирішення має велику практичну та теоретичну цінність.

### **Зв'язок роботи з науковою програмою, планами, темами.**

Тема дисертаційної роботи є частиною науково-дослідної роботи кафедри анатомії людини, оперативної хірургії та топографічної анатомії Запорізького державного медичного університету «Реактивність органів новонароджених після дії антигенів та факторів різної природи у внутрішньоутробному періоді» 2015-2019 рр. (номер державної реєстрації 0115U003875). Автором проведене дослідження особливостей морфогенезу серця після внутрішньоутробного введення антигену та глюкокортикоїду.

### **Мета і завдання дослідження.**

Вивчити структурні особливості морфогенезу серця в постнатальному періоді після внутрішньоплідної дії стафілококового антигену та дексаметазону.

Для досягнення поставленої мети сформульовано наступні задачі:

1. Описати динаміку маси тіла, абсолютної та відносної маси серця, товщини стінки лівого, правого шлуночків та міжшлуночкової перегородки серця щурів в нормі та після внутрішньоутробного введення стафілококового анатоксину.

2. Описати динаміку маси тіла, абсолютної та відносної маси серця, товщини стінки лівого, правого шлуночків та міжшлуночкової перегородки серця щурів в нормі та після внутрішньоутробного введення дексаметазону.

3. Визначити динаміку розподілу Ki-67<sup>+</sup>-кардіоміоцитів, змін ядерно-цитоплазматичного відношення кардіоміоцитів шлуночків серця щурів, на ультрамікроскопічному рівні описати особливості ядер кардіоміоцитів в нормі та в експерименті.

4. Дослідити та описати динаміку змін відносної площі, яку займає сполучна тканина в міокарді шлуночків серця щурів в нормі та після внутрішньоутробного введення стафілококового анатоксину та дексаметазону.

5. Визначити та описати динаміку відносної площі, яку займають артерії в міокарді серця щурів, та динаміку змін товщини артеріальної стінки

в нормі та після внутрішньоутробного введення стафілококового анатоксину та дексаметазону.

б. Визначити вміст та особливості розподілу PNA<sup>+</sup>-лімфоцитів та тканинних базофілів в міокарді шлуночків серця щурів в нормі та після внутрішньоутробного введення стафілококового анатоксину та дексаметазону.

*Об'єкт дослідження:* особливості будови серця після внутрішньоплідної дії антигену та дексаметазону.

*Предмет дослідження:* особливості динаміки маси серця, товщини стінок шлуночків і міжшлуночкової перегородки; кількості Ki-67<sup>+</sup>-кардіоміоцитів, ядер і ядерно-цитоплазматичного відношення кардіоміоцитів стінки шлуночків, відносної площі сполучної тканини, артеріальних судин, вмісту тканинних базофілів та PNA<sup>+</sup>-лімфоцитів в міокарді шлуночків серця щурів після внутрішньоплідної дії антигену та дексаметазону.

#### **Методи дослідження.**

Анатомічним та органометричним методами досліджено зміни маси тіла, абсолютної та відносної маси серця щурів в нормі та експерименті. Гістологічними та морфометричними методами встановлено динаміку товщини лівого і правого шлуночків та міжшлуночкової перегородки, товщини стінки та відносної площі, яку займають артерії, а також динаміку ядерно-цитоплазматичного відношення в кардіоміоцитах і темпи стратифікації шарів шлуночків серця щурів в нормі та після внутрішньоутробного введення антигену та дексаметазону. Використовуючи гістохімічні та морфометричні методи досліджено динаміку відносної площі, яку займають еластичні та колагенові волокна і розподіл тканинних базофілів в міокарді шлуночків серця в нормі та експерименті. Лектингістохімічним методом описано динаміку лімфоцитів, які експресують на своїй поверхні рецептори до лектину арахісу в різних шарах міокарда шлуночків в нормі та після внутрішньоплідного введення стафілококового анатоксину та глюкокортикоїду. Імуногістохімічним методом було встановлено вміст

гладких міоцитів, які експресують  $\alpha$ -SMA в стінках артеріальних судин та Ki-67-позитивних кардіоміоцитів в міокарді шлуночків серця щурів. Електронномікроскопічним методом визначені особливості ядер кардіоміоцитів шлуночків серця в нормі та після внутрішньоутробного впливу антигену та дексаметазону. Статистичним методом встановлена достовірність отриманих результатів.

### **Наукова новизна отриманих результатів.**

За результатами проведених досліджень вперше встановлено, що після внутрішньоплідного введення анатоксину та дексаметазону у щурів протягом перших 45-ти днів життя в міокарді шлуночків серця реєструється менша відносна площа артеріальних судин та достовірно тонша їх стінка, а також менший вміст тканинних базофілів в міокарді протягом третього тижня життя тварин. Доповнено дані щодо пренатального впливу анатоксину та дексаметазону на зменшення маси тіла та абсолютної маси серця новонароджених тварин.

Вперше встановлено, що після внутрішньоплідного введення дексаметазону у щурів протягом перших трьох днів життя має місце потовщення стінок шлуночків та міжшлуночкової перегородки з подальшим невілюванням цих параметрів до 21-ї доби, а також доповнені дані щодо дозрівання тканини серця та динаміки ядерно-цитоплазматичного відношення в кардіоміоцитах шлуночків після пренатального впливу дексаметазону. Встановлено, що після внутрішньоплідного введення дексаметазону в міокарді шлуночків серця щурів з 9-ї до 14-ї доби життя має місце достовірно менший вміст Ki-67+ кардіоміоцитів, а з 14-ї доби життя – зменшена відносна площа колагенових волокон III типу.

Вперше показано, що після внутрішньоплідного введення стафілококового анатоксину у щурів протягом другого тижня життя в міокарді шлуночків серця спостерігається більший вміст PNA+-лімфоцитів та менше ядерно-цитоплазматичне відношення кардіоміоцитів, а також доповнені дані щодо антенатального впливу стафілококового анатоксину на

динаміку відносної площі сполучної тканини: починаючи з 21-ї доби життя в міокарді щурів реєструється менший вміст колагенових волокон.

### **Практичне значення одержаних результатів.**

Дані щодо морфологічних особливостей будови серця в постнатальному періоді можуть бути використані в експериментальній морфології, а також представляти інтерес для неонатологів, імунологів, педіатрів, кардіологів і ревматологів. Після антенатальної дії дексаметазону може відбуватися програмування патології серцево-судинної системи дорослого віку шляхом зниження маси серця, змін його термінів та темпів дозрівання, стоншенням стінки артерій та зменшенням вмісту колагенових волокон.

На тлі внутрішньоутробного введення стафілококового анатоксину може розвиватися дисплазія сполучної тканини, яка в майбутньому може стати підґрунтям для прогресування серцево-судинної патології та зниження адаптаційних можливостей серця. Основні положення та висновки дисертаційної роботи використовуються у навчальному процесі на кафедрі анатомії людини Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, «Дніпропетровської медичної академії МОЗ України»; на кафедрі анатомії людини імені М.Г. Туркевича ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет» та при проведенні наукових досліджень на кафедрі клінічної анатомії і оперативної хірургії Української медичної стоматологічної академії, а також на кафедрі анатомії людини, оперативної хірургії та топографічної анатомії Запорізького державного медичного університету.

### **Особистий внесок здобувача.**

Дисертація є самостійною завершеною науковою роботою. Автор самостійно здійснив експеримент з внутрішньоплідного введення стафілококового анатоксину та дексаметазону, отримав експериментальний матеріал, виготовив гістологічні препарати, провів мікроскопічні,



морфометричні, гістологічні, гістохімічні та лектингістохімічні дослідження. Приймав участь у проведенні електронної мікроскопії та імуногістохімічному дослідженні. Здобувач виконав статистичну обробку результатів, фотодокументацію, аналіз і узагальнення отриманих результатів, сформулював основні положення і висновки роботи, написав наукові статті, тези та дисертацію.

### **Апробація матеріалів дисертації.**

Результати досліджень були представлені на Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю, присвяченій Дню науки «Сучасні аспекти медицини та фармації-2016», Запоріжжя – 2016; V Міжнародній науково-практичній конференції студентів та молодих вчених, Суми – 2017; Всеукраїнській науково-методичній конференції, присвяченій 25-річчю Медичного інституту Сумського Державного університету, Суми – 2017; Підсумковій LXI науково-практичній конференції «Здобутки клінічної та експериментальної медицини», Тернопіль – 2018; XXIII Міжнародному медичному конгресі студентів та молодих вчених, Тернопіль, 2019; Науково-практичній конференції з міжнародною участю молодих вчених та студентів «Актуальні питання сучасної медицини і фармації 2019», Запоріжжя – 2019; VII конгресі наукового товариства анатомів, гістологів, ембріологів, топографоанатомів України, Одеса – 2019; Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні проблеми морфології в теоретичній та практичній медицині», приуроченій 75-річчю з дня заснування Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет», Чернівці – 2019.

Апробація дисертаційної роботи відбулась 5 березня 2020 року на спільному засіданні кафедр анатомії людини, оперативної хірургії та топографічної анатомії; гістології, цитології та ембріології; мікробіології, вірусології та імунології; патологічної анатомії і судової медицини,

нормальної фізіології, патологічної фізіології Запорізького державного медичного університету МОЗ України.

### **Публікації.**

За матеріалами дисертації опубліковано 16 наукових праць, з них 6 статей у наукових фахових виданнях України, що індексуються міжнародними наукометричними базами (з них 2 статті – без співавторів), 9 тез в матеріалах міжнародних і Всеукраїнських науково-практичних конференцій. Отримано патент України на корисну модель №112288.

### **Структура та обсяг дисертації.**

Дисертація викладена на 187 сторінках, складається із анотації, вступу, огляду літератури, розділу матеріалів та методів дослідження, розділу власних досліджень, розділу узагальнення та обговорення отриманих результатів, висновків та списку літератури з 235 джерел (з яких 128 написані латиницею, 107 кирилицею) та додатків. Робота ілюстрована 39 рисунками та 13 таблицями.

**РОЗДІЛ 1**  
**ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ**  
**СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО БУДОВУ СЕРЦЯ ЩУРІВ В НОРМІ**  
**ТА ПІСЛЯ АНТЕНАТАЛЬНОГО ВПЛИВУ ФАКТОРІВ РІЗНОЇ**  
**ПРИРОДИ**

**1.1 Сучасні уявлення про будову серця щурів**

Серце (лат. *cor*, гр. *kardia*) – це порожнистий м'язовий орган, що розташований у грудній порожнині та виконує функцію біологічного насоса, який забезпечує кровообіг в організмі.

Зовнішня будова серця ссавців має спільну загальну структуру: нижній кінець загострений та називається верхівкою, верхній розширений – основою серця. Передньою поверхнею серце обернено до груднини та ребер, бічними – до середостінної плеври, нижньою – до діафрагми. Серце щурів майже повністю оточено легенями за винятком невеликої передньо-нижньої ділянки. У статевозрілого щура абсолютна маса серця залежить від маси тіла і статі та становить приблизно 1-3 г, а відносна маса коливається в межах 0,5-0,7 % [85]. За даними С. А. М. De Carvalho та співавт., [131] маса серця самців у тварин з масою тіла до 300 г становить 0,9 г, у тварин більше 450 г – досягає 1 г. У самиць маса серця має значення 0,67 г та 0,8 г у тварин із масою 170-200 г та 280 г відповідно.

У людини серце розташовано на діафрагмі, в той час як у гризунів воно еліпсоїдної форми, розташовано вертикально і має більше вільного місця в перикардальній порожнині для зміщення [232].

Зовні на серці знаходиться вінцева борозна, яка відокремлює передсердя та шлуночки, та передня і задня міжшлуночкові борозни, що розташовані відповідно на передній та задній поверхні та розмежовують шлуночки один від одного.

Серце ссавців чотирикамерне та всередині складається з чотирьох порожнин: лівого і правого передсердя та лівого (ЛШ) і правого (ПШ) шлуночків. Передсердя відокремлені одне від одного міжпередсердною перегородкою, а шлуночки – міжшлуночковою перегородкою (МШП). МШП у людини має дві частини: нижню – більшу – м'язову, та верхню – меншу – перетинчасту, яка не містить м'язових волокон і складається із сполучної тканини. У гризунів ця частина переважно товста та м'язова. Порожнини передсердь шурів відносно невеликі, на передньобічній поверхні мають розширення, що випинаються вперед і вниз – вушка передсердь [232].

У правому передсерді гризунів є ряд отворів, через які під час діастоли (розслаблення) в нього поступає венозна кров: отвори правої і лівої верхніх та нижньої порожнистих вен, вінцевої пазухи та численні отвори найменших вен серця. В ліве передсердя надходить артеріальна кров із чотирьох легеневих вен, які у гризунів впадають у легеневий закуток, що розташований позаду лівого передсердя та відкривається одинарним отвором на задній стінці лівого передсердя [131]. Порожнина правого передсердя сполучається з порожниною ПШ за допомогою правого передсердно-шлуночкового отвору, в якому знаходиться тристулковий клапан, а кров із лівого передсердя відповідно поступає до ЛШ через лівий передсердно-шлуночковий отвір, в якому знаходиться двостулковий (мітральний) клапан. Внутрішня поверхня ПШ і ЛШ представлена соскоподібними м'язами та м'ясистими перекладками. Від соскоподібних м'язів починаються сухожилкові струни, які з іншого кінця прикріплюються до стулок відповідного клапану. Під час систоли (скорочення) шлуночків стулки передсердно-шлуночкових клапанів закриваються і кров із ПШ через отвір легеневого стовбура виштовхується до судин малого кола кровообігу, а із ЛШ через отвір аорти – до великого.

В будові стінки серця шурів виділяють три оболонки: внутрішня – ендокард, середня – міокард та зовнішня – епікард. Ендокард вистилає порожнини камер серця, покриває стулки клапанів та представлений одним

шаром ендотеліальних клітин, що розташовані на базальній мембрані, під якою розташований значний простір, сформований пухкою сполучною тканиною [38]. Міокард представлений головним чином скоротливими кардіоміоцитами (КМЦ), за напрямком яких в ньому виділяють три шари: зовнішній (субепікардіальний), середній та внутрішній (субендокардіальний). Частка поверхневого шару становить приблизно 25 % товщини міокарда, а його волокна мають поздовжню орієнтацію, спрямовану до верхівки серця, де у вихорі зовнішній шар інвагується та дає початок внутрішньому. Середній шар розвинений найбільше (53-59 % від товщини міокарда) а його КМЦ формують тяжі, орієнтовані циркулярно. Волокна субендокардіального шару мають повздовжній напрям, зливаються та формують м'ясисті перекладки та продовжуються в соскоподібні м'язи. Це найтонший шар міокарда і становить в середньому 20 % від товщини стінки [103, 162].

Епікард представлений пухкою сполучною тканиною, багатою на колагенові волокна та фіброцити, щільно прилягає до міокарда та покритий одношаровим плоским епітелієм – мезотелієм [38, 103].

Функціональною одиницею серцевого м'яза є скорочувальний кардіоміоцит, який забезпечує насосну функцію серця [228]. КМЦ дорослих щурів представляють собою клітини прямокутної форми, мають в середньому довжину 100 мкм і ширину 10-20 мкм, які з'єднуються із сусідніми клітинами кінець до кінця, або за допомогою відростків, з формуванням у цих місцях вставних дисків [116]. Це – високоспеціалізований тип з'єднання, який забезпечує утворення функціонального синцитію для механічної та електрохімічної взаємодії між клітинами, підтримує тривимірну структурну цілісність тканини та містить щільні контакти (нексуси), за допомогою яких між сусідніми клітинами може відбуватися обмін молекулами та іонами [158, 162, 221]. З'єднуючись між собою КМЦ формують ланцюги клітин – м'язові волокна, які забезпечують неперервний хід міофібрил та обумовлюють їх напрям [226]. М'язові волокна розташовані паралельно, мають звивистий хід, щільно

прилягають одне до одного, а їх орієнтація залежить від ділянки міокарда. Між ними можуть бути міжм'язові простори, заповнені сполучною тканиною та судинами [92, 219, 222]. КМЦ у серці щурів переважно мають два ядра овальної або веретеноподібної форми, які, на відміну від ядер скелетних міоцитів, розташовані в центральній частині клітини та мають всередині добре помітні гранули гетерохроматину та ядрце, розміщене центрально. На великому збільшенні помітна поперечна посмугованість м'язових волокон та вставні диски, але чітких меж між окремими клітинами здебільшого не визначається [38, 85, 103]. За даними L. A. Walker та співавт. (2013), КМЦ правого та лівого шлуночка відрізняються: максимальне скорочення саркомеру у міоцитах та сила, яку генерує соскоподібний м'яз на одиницю маси у ПШ значно менше, ніж у ЛШ того ж серця, проте швидкість скорочення ізолюваного м'яза ПШ більше, ніж у ЛШ. Це може бути пов'язано з тим, що ембріологічно ЛШ походить із серцевої трубки, тоді як ПШ походить із серцевих клітин-попередників в передньому полі серця [231].

Сполучнотканинний компонент міокарда щурів представлений клітинами та позаклітинним матриксом, представленим колагеновими та еластичними волокнами, які формують сполучнотканинний каркас серця, що оточує КМЦ, судини, нерви та виконує метаболічну, трофічну та біомеханічну функції. Екстрацелюлярний матрикс (ЕЦМ) являє собою тривимірну сітку, у якій знаходяться КМЦ та багато нем'язових клітин: фібробласти, тканинні базофіли, ендотеліальні та імунні клітини [222, 230]. У відсотковому співвідношенні серце дорослих щурів складається на 56 % із КМЦ, на 27 % із фібробластів, на 7 % із ендотеліальних клітин та на 10 % з гладких міоцитів судин [85, 133].

Найбільш розповсюдженим типом стромальних клітин серця є фібробласти, які становлять 90-95 % всіх клітин сполучної тканини. Вони дифузно розташовані у міокарді в інтерстиціальному просторі поблизу капілярів і судин та мають подовжену форму, зернисту цитоплазму і добре

розвинену ендоплазматичну сітку. Міокардіальні фібробласти синтезують волокна ЕЦМ та структурні білки [26, 158]. У міокарді виділяють окремий тип фібробластів – міофібробласти, які мають властивості і скорочувального міоцита, і фібробласта, що синтезує колаген [81].

Тканинні базофіли (тучні клітини, мастоцити, лаброцити) в міокарді складають 4-9 % нем'язових клітин, розташовані переважно уздовж судин та характеризуються наявністю базофільних гранул в цитоплазмі, які містять біологічно активні речовини – гепарин та гістамін, а також секретують хімазу, калікреїн та простагландини [26]. Вони приймають участь у ангиогенезі, нейроімунних і міжклітинних взаємодіях та забезпечують регенераторні і гомеостатичні реакції [63].

Також постійними компонентами інтерстиціального простору міокарда є імунні клітини, серед яких макрофаги становлять до 10 % клітин ЕЦМ. Вони розташовуються між КМЦ та представлені в серці двома популяціями: М1 – прозапальні макрофаги, та М2 – макрофаги, що навпаки зменшують запалення та приймають участь у відновленні тканин [158].

Позаклітинний матрикс міокарда складається з колагенових волокон I, III і IV типу, глікопротеїнів (ламінін, фібронектин), протеогліканів та глікозаміногліканів. ЕЦМ зберігає необхідну форму серцевого м'яза та визначає механічні властивості міокарда під час серцевого циклу [9, 158, 222]. Основним структурним білком ЕЦМ є колаген, який виконує ряд важливих функцій: формує структурну основу - каркас, у якому знаходяться КМЦ та судини, забезпечує зв'язок між клітинами та м'язовими пучками, запобігає деформації, надмірному розтягуванню та розриву міокарда [214]. У серці дорослих щурів близько 80 % представлено колагеном I типу, який забезпечує міцність міокарда та розташований у перимізіальних волокнах, а його орієнтація співпадає з напрямом м'язових волокон. 10-11 % припадає на колаген III типу, який забезпечує розтяжність міокарда. Цей ембріональний тип колагену притаманний для зростаючих та активно проліферуючих тканин [26, 230]. Крім того, позаклітинний матрикс містить колаген IV типу,

розташований у стінці судин та колаген VI типу, характерний для міокарда новонароджених [9].

Сполучна тканина, що оточує КМЦ та м'язові волокна, за морфофункціональними ознаками поділяється на ендомізій, перимізій та епімізій, що відрізняються будовою, функціями та локалізацією у міокарді.

Ендомізій покриває кожний кардіоміоцит у виді колагенової сітки та підтримує вставні диски в місцях з'єднання КМЦ між собою. Він відіграє ключову роль у їх взаємодії, а ендомізійальні перегородки зберігають необхідний простір між ними [9].

Перимізій представлений товстими звивистими пучками колагенових волокон, що формують каркас для груп м'язових клітин та об'єднує їх у волокна та розподіляє силове навантаження між КМЦ та перешкоджає зміщенню м'язових волокон одне відносно одного під час скорочення. Перимізійальні щілини, що формуються між м'язовими волокнами, містять пухку волокнисту тканину та забезпечують проходження судин та нервів, що живлять КМЦ [162, 209].

Епімізій представляє собою прошарок сполучної тканини, що оточує пучки м'язових волокон та зв'язує їх один з одним. Він входить до складу ендо- та епікарду та захищає серцевий м'яз від надмірного розтягування [221].

Окрім волокон до міжклітинної речовини відноситься основна речовина, яка оточує судини, нерви, КМЦ та клітинні елементи ЕЦМ та транспортує іони, метаболіти та гази [9]. Вона складається з води, білків плазми крові, попередників еластичних та колагенових волокон, продуктів обміну речовин, глікопротеїнів та протеогліканів [26].

М'язовий та сполучнотканинний компонент знаходяться в серці у співвідношенні 3:1-4:1 [81]. За даними Г. А. Тулегенової [85] площа, яку займають КМЦ у міокарді щурів, становить 55-65 %, стромальних волокон – 30-35 %.



У міокарді серця розташована мережа капілярів і судин, які забезпечують рівномірний розподіл кисню та метаболічних речовин між КМЦ. На загал, площа, зайнята судинним компонентом, в серці становить 15-17 %. Кожен міоцит контактує як мінімум з одним капіляром, а кількість ендотеліальних клітин в міокарді перевищує КМЦ у три рази [158].

Кровообіг серця здійснюється за допомогою правої та лівої вінцевих артерій, остання з яких проходить в борозні між лівим передсердям та легеневим стовбуром та у щурів не має огинальної гілки. Вінцеві артерії та їх гілки розташовуються інтраміокардіально та не мають численних анастомозів, причому судини великого калібру – артерії і вени – знаходяться здебільшого у середньому шарі міокарда шлуночків, в той час як значна кількість капілярів розміщувалась у зовнішньому шарі [85, 103]. Кількість капілярів на одиницю площі більше біля верхівки, у ЛШ, та МШП, на відміну від базальних відділів [107]. На мікропрепараті просвіт артерій округлої форми, а стінка складається з трьох оболонок: внутрішньої (інтими), в якій знаходяться ендотеліоцити, середньої (медії), що утворена гладкими міоцитами та волокнистими структурами, та зовнішньої (адвентиції), представлені пухкою сполучною тканиною [116]. На межі між внутрішньою та середньою оболонками знаходиться добре розвинена внутрішня еластична мембрана. Вени серця щурів відрізняються від артерій просвітом неправильної форми, значно тоншими стінками та відсутністю внутрішньої еластичної мембрани [38].

Таким чином, у роботах Шевченко І. В., Тулегенової Г. А., De Carvalho С. А., Wessels А. розкриті питання особливості будови серця щурів, відмінності їх від серця людини, будови м'язового та сполучнотканинного компонентів, а також кровопостачання міокарда. Добре описані функціональні одиниці міокарда – кардіоміоцити, їх будова та орієнтація у просторі. Висвітлені особливості розподілу волокон сполучної тканини у екстрацелюлярному матриксі міокарда та клітинна будова шарів стінки артерій серця щурів. Тим не менш, залишаються малодослідженими динаміка

абсолютної та відносної маси серця після народження, особливості товщини стінок шлуночків та міжшлуночкової перегородки, вмісту волокон сполучної тканини в міокарді шлуночків в нормі в постнатальному періоді. Не описаними в літературі залишаються динаміка ядерно-цитоплазматичного відношення кардіоміоцитів шлуночків серця, відносної площі, яку займають артеріальні судини серця, а також товщина їх комплексу інтима-медіа та особливості вмісту та розподілу PNA<sup>+</sup>-лімфоцитів та тканинних базофілів в міокарді шлуночків серця щурів в нормі в постнатальному періоді.

## 1.2 Особливості постембріонального морфогенезу серця щурів

Протягом десятиріч вважалося, що КМЦ не здатні поділитися в постнатальному серці, а можуть зростати тільки за допомогою збільшення розмірів. Однак, в останні роки з'явився ряд робіт, які доказують, що серцеві міоцити можуть проліферувати і після народження [187]. Було встановлено, що у людини КМЦ здатні поділитися до двадцятирічного віку [235] і їх кількість в цей період на загаль підвищується в 8,6 разів, після чого вони можуть тільки збільшуватися в розмірах. Тим не менш, в міокарді людей навіть похилого віку описані групи клітин, що можуть поділитися. Вони представлені невеликим пулом малих незрілих одноядерних КМЦ, здатних вступати в клітинний цикл, поділ яких в екстремальних умовах сприяє відновленню популяції клітин в серці [49, 74, 157]. У гризунів також описані аналогічні фракції мононуклеарних клітин, завдяки проліферації яких популяція КМЦ в серці оновлюється із швидкістю 1,3-4 % на рік [149, 191].

Загальновідомо, що у плодів зростання маси серця відбувається за рахунок підвищення кількості клітин – гіперплазії. КМЦ у фетальному серці мають переважно одне ядро, тобто є мононуклеарними, та здатні мітотично поділитися [171, 188].

Наприкінці внутрішньоутробного періоду активність клітинного циклу міоцитів знижується, а зростання маси серця здійснюється шляхом

гіпертрофії – збільшення розмірів вже існуючих КМЦ [60, 155, 177, 191]. Але, мітотична активність в серцевих міоцитах щурів зберігається протягом раннього постнатального життя, тобто після народження існує термін, впродовж якого серце росте шляхом одночасно і проліферації і гіпертрофії КМЦ. За думкою більшості авторів, цей період триває протягом 1-2 тижнів після народження, що призводить до того, що близько 80-90 % всіх кардіоміоцитів стають двоядерними [157, 188, 207, 234]. Зміна гіперпластичного зростання на гіпертрофічний починається на 3-4 добу постнатального розвитку [24, 150, 213], і характеризується втратою мононуклеарних КМЦ здібності поділитися з утворенням двоядерних – бінуклеарних – міоцитів шляхом термінальної диференціації (дозрівання), яка у щурів починається незабаром після народження та закінчується через 14 днів [177, 188, 191, 207]. Цей механізм реалізується, коли поділ ядра (каріокінез) не супроводжується поділом клітини (цитокінез) та формується зріла двоядерна клітина [155, 171]. Термінально диференційовані КМЦ виходять з клітинного циклу у фазі G<sub>0</sub>, коли клітини залишаються в стані спокою та не здатні більше проліферувати. Крім того, термінально диференційовані клітини можуть також характеризуватися поліплоїдністю, тобто містити ядра, в яких більше двох наборів хромосом. Це відбувається, коли КМЦ виходить з клітинного циклу без каріокінезу, тобто перед телофазою мітотичного поділу [191]. Під час гестації двоядерні міоцити на тридцять відсотків довше та на 15-20 % ширше, ніж одноядерні, тобто бінуклеарні КМЦ в два рази більше за об'ємом, ніж мононуклеарні [207].

На відміну від людини, яка народжується з повністю сформованим серцем, морфогенетичні процеси у серці щурів продовжуються в ранньому постнатальному періоді. Гризуни народжуються через тиждень після завершення септації серця, в той час коли людський плід після септації продовжує зростати ще кілька місяців [108]. Виходячи з цього, можна зробити висновок, що серце новонародженого щура менш розвинуто у порівнянні з людським, а морфогенетичні процеси, що відбуваються в серці

людини на пізніх строках внутрішньоутробного розвитку, у щурів відбуваються протягом постнатального періоду. Наприклад, тоді як термінальна диференціація у щурів починається незабаром після народження і закінчується через 14 діб, у людей близько третини кардіоміоцитів стають бінуклеарними вже протягом короткого періоду до народження, тобто перші два тижні постнатального життя щурів відповідають періоду пізнього розвитку серця плода в третьому триместрі вагітності людини [136, 157, 191]. Однак, за результатами дослідження постнатального онтогенезу лабораторних тварин та людини, було встановлено, що «фізіологічний годинник» життя щурів після народження рухається в тридцять разів швидше, ніж у людини [41]. В процесі раннього постнатального розвитку щурів виділяють 4 критичних періоди: народження, новонароджений період (перший тиждень), період відкриття очей (14-20 доба) та період переходу на самостійне харчування – до 28 доби [83].

Під час вагітності товщина стінки ПШ та ЛШ псерця плода збільшується паралельно та при народженні вони мають приблизно однакову товщину. Але, після народження, зважаючи на низький судинний опір та тиск у легеневому колі кровообігу, стінка ПШ регресує та її товщина у зрілому шлуночку становить лиш третину від товщини ЛШ [231]. Під час постнатального розвитку серце може збільшуватися в розмірах в два-три рази виключно в результаті клітинної гіпертрофії за рахунок збільшення міофібрил, глікогену, мітохондрій, Т-трубочок [81, 177].

За даними Г. Е. Загоруйко та співавт. [40], кількість бінуклеарних КМЦ в міокарді щурів на 5-ту добу після народження складає 59 %, яка до 10-ї доби підвищується до 87,4 %. Синтез ДНК міоцитами щурів припиняється після 11 доби постнатального розвитку щурів, а міоцити починають суттєво збільшуватись в розмірах після 15 доби, коли майже всі КМЦ в міокарді ЛШ стають бінуклеарними. Однак, за даними М. Ponnusamy та співавт. (2017) тільки близько 90 % КМЦ у дорослих щурів є двоядерними [191]. Протягом 45 діб середній об'єм КМЦ у ЛШ збільшується у 14 разів від 880 мкм<sup>3</sup> до

1405 мкм<sup>3</sup>. Отже, абсолютна кількість ядер у міокарді підвищується протягом 15 діб постнатального життя щурів та стабілізується, коли всі КМЦ стають бінуклеарними, причому 87 % двоядерних КМЦ містять ядра однакового об'єму, а 12 % – різного [24, 40].

Середня кількість ядер в ЛШ щурів віком 25 днів коливається від 23,8 до 34,2 млн та збільшується до 50 млн у 125-денному віці, а загальна маса ЛШ за цей період підвищується майже в 10 разів [234]. Таким чином, загальна кількісна популяція КМЦ на все життя визначається під час раннього постнатального періоду, тому збереження відповідної кількості робочих міоцитів визначає адаптаційні можливості серця та здібність до адекватної відповіді на стрес пізніше в житті [136, 188].

Поштовхом до дозрівання серця та підготовки до позаутробного життя можуть бути різні фактори навколишнього середовища, такі як гіпоксія, глюкокортикоїди, гіпертензія, затримка внутрішньоутробного розвитку [133]. Ці стимули можуть змінювати час та силу проліферації КМЦ, включаючи молекули та білки, що пов'язані з клітинним циклом [188]. Серед хімічних і механічних факторів, що стимулюють проліферацію КМЦ, є підвищення артеріального тиску, ангіотензин II, кортизол та інсуліноподібний фактор росту-1 [150, 214]. Встановлено, що у овець рівень кортизолу різко підвищується в останні 10 днів вагітності, що вважається поштовхом до дозрівання серця, а підвищений тиск в експерименті підвищує проліферацію КМЦ, але зрештою призводить до їх дозрівання та гіпертрофії [171]. Серед тих, що пригнічують проліферацію серцевих клітин – трийодтиронін (Т3), передсердний натрійуретичний пептид і знижений систолічний тиск. У відповідь на посилення механічного навантаження на стінку серця під час систоли посилюється проліферація кардіоміоцитів, але також збільшується швидкість, з якою кардіоміоцити стають термінально диференційованими. Зменшення механічного навантаження на стінку та артеріального тиску у плода призводить до зниження проліферації кардіоміоцитів та бінуклеації [207].

Процеси дозрівання КМЦ у щурів контролюються спеціальними білками – циклінами, циклін-залежними кіназами (cyclin-dependent kinases, CDKs) та їх інгібіторами (cyclin-dependent kinase inhibitor, CKI) [188]. Під час ембріонального розвитку відмічається посилена експресія CDKs у серці і їх зниження у дорослому віці. І навпаки, кількість інгібіторів клітинного циклу посилюється в дорослому серці. Молекулярні дослідження показали, що проникнення в ядро і зв'язування циклінів D1 і D2 з CDK4 є пусковим механізмом для проліферації кардіоміоцитів [187]. Також було встановлено, що білок нейрегулін-1 (neuregulin-1, NRG1) безпосередньо приймає участь у синтезі ДНК, каріокінезі та цитокінезі КМЦ шлуночків щурів [235]. Ключову роль у зупинці клітинного циклу КМЦ відграють такі СКІ як p21, p27 і p57. Встановлено, що виключення (gene knockout) ігнібіторів p21 і p27 за допомогою малих інтерферуючих РНК (міРНК) у неонатальних кардіоміоцитах сприяло проліферації і прогресії клітин [172]. Некодуючі РНК (Non-coding RNAs, ncRNAs) – це копії (транскрипти) кодуючої області геному, які відіграють вирішальну роль в регулюванні розвитку та ремоделювання серця на епігенетичному, транскрипційному та посттранскрипційному рівнях. Зокрема, клас малих ncRNAs (microRNAs, miRNAs) добре вивчений та відповідає за проліферацію та дозрівання КМЦ. На даний момент вивчено близько 204 miRNAs, що підвищують проліферацію КМЦ у новонароджених та 331 miRNAs, які її знижують [191]. Зокрема, Р. Yu та співавт. (2016) було встановлено, що на 14 добу після народження в серці гризунів знижувалися рівні таких мікроРНК як miRNA-1a-3p, miRNA-133b-3p, miRNA-208b-3p та miRNA-206-3p, а рівень miRNA-208a-3p, навпаки, підвищувався [132]. За результатами інших досліджень, в серці гризунів на 10-ту добу після народження значно підвищується експресія miRNA-195, з чим пов'язують вихід КМЦ з клітинного циклу [227].

Розвиток технік та методів дослідження за останні десятиріччя дозволив визначити багато морфогенів та сигнальних шляхів, за допомогою яких відбувається активізація або затримка клітинного циклу КМЦ. Одним із

шляхів сигналізації, що контролює зростання кардіоміоцитів та розмір серця, є нещодавно описана Hippo-YAP-система [143]. Hippo-сигнальний шлях складається з каскаду протеїнкіназ, які регулюють експресію генів, що контролюють зростання. YAP (yes-associated protein) – це протеїн-регулятор, який переміщується в ядро, де взаємодіє з різними факторами транскрипції, такими як TEADs (TEA domain family member), RUNX4 (RUNT-related transcription factor 4), T-box 5 (TBX5), p73, в результаті чого активується експресія генів, які беруть участь у регуляції прогресії клітинного циклу [227]. При активізації шляху Hippo, відбувається фосфорилування YAP, що запобігає проникненню його в ядро, тим самим контролюється зростання органу [156, 235].

Встановлено, що в процесі постнатальної проліферації КМЦ важливу роль відіграють молекула позаклітинного матриксу Агрін (AGRN) та дистрофін-асоційований глікопротеїновий комплекс (dystrophin-associated glycoprotein, DAG). Трансмембранний DAG-комплекс безпосередньо зв'язується з YAP і тим самим інгібує його транслокацію в ядро. AGRN, рівень якого значно підвищений у неонатальному періоді, зв'язується з DAG і перешкоджають його взаємодії з YAP, але вже після 7-ї доби життя рівень AGRN вже помітно знижується, що призводить до збільшення взаємодії YAP-DAG, таким чином запобігаючи ядерній транслокації YAP [157]. Було продемонстровано, що хірургічна резекція серця у новонароджених гризунів призводила до повної регенерації серця, тоді як та ж сама процедура на 7-й день призводила до фіброзу і утворення рубців, тобто підвищення активації YAP в серці щурів протягом першого тижня життя забезпечує високий рівень проліферації КМЦ та обумовлює їх здібність до регенерації [127].

Іншим шляхом, що регулює розвиток та диференціацію КМЦ є Notch-сигнальний шлях, оскільки в ядрах майже половини всіх проліферуючих міоцитів було знайдено активовані рецептори Notch1. Активація цих рецепторів призводить до протеолітичного відщеплення внутрішньоклітинного домену Notch-рецептора (NICD, Notch intracellular

domain), який транспортується в ядро та взаємодіє з транскрипційними факторами сімейства CSL з наступною експресією генів, що регулюють проліферацію та диференціацію [6, 235].

У постнатальному періоді змінюється кількість не тільки КМЦ. Раніше було встановлено, що частка фіброblastів в серці новонародженого щура становить приблизно 30 %, КМЦ – 62 %, та 8 % припадає на решту клітин. До 15-ї доби після народження кількість фіброblastів підвищується до 64 %, в той час як частка міоцитів знижується до 30 % [133]. Однак, дані досліджень останніх років вказують на те, що проліферація фіброblastів та ендотеліальних клітин в міокарді шлуночків щурів знижується протягом першого тижня після народження [208]. Частка волокон ЕЦМ з моменту народження до 125-го дня життя на загал збільшується в 11 разів та у ранньому постнатальному періоді становить 10 % загального об'єму міокарда [37, 234].

Розвиток як артерій серця, так і капілярів у щурів триває після народження, а дозрівання завершується протягом першого місяця постнатального життя шляхом потовщення медії за рахунок інтенсивної проліферації сполучної тканини і гіпертрофії гладких міоцитів. З'ясовано, що одна з головних ролей в ангиогенезі капілярів відводиться тканинним базофілам, кількість яких в міокарді щурів активно починає збільшуватись на 3-й тиждень після народження [159]. З іншого боку, питомий об'єм капілярів зменшується під час збільшення серця, причому із віком кількість кровоносних судин також зменшується, але діаметр кожної окремої судини збільшується [81, 107, 163].

Таким чином, у роботах Загоруйко Г. Е., Ponnusamy M., Günthel M., New K. W. описані кількісні та якісні зміни кардіоміоцитів, що відбуваються у серці щурів після народження, висвітлені особливості постнатального кардіогенезу, темпів термінальної бінуклеації та диференціації кардіоміоцитів. В дослідженнях Yester J., Yu P., Wulfsohn D. та інших встановлені механізми, які запускають, регулюють та пригнічують



проліферацію кардіоміоцитів та морфогенез нем'язових структур серця. Однак, до кінця залишаються невизначеними нормальні строки стратифікації шарів міокарда лівого шлуночка, динаміка ядерно-цитоплазматичного відношення кардіоміоцитів, вмісту Ki-67<sup>+</sup>-кардіоміоцитів та особливості будови їх ядер в міокарді шлуночків в нормі в постнатальному періоді.

### **1.3 Морфологічні зміни будови серця на тлі пренатального впливу факторів різної природи**

В умовах сучасного світу перебіг вагітності супроводжується впливом на організм матері багатьох екзогенних факторів [42]. Внутрішньоутробне оточення відіграє ключову роль у формуванні здоров'я плода, а його зміни під дією різних чинників можуть призводити до структурних та функціональних порушень, які в майбутньому підвищують схильність до захворювань, у тому числі і серцево-судинних [68, 188]. Було встановлено, що вплив несприятливих факторів різної природи під час критичних періодів внутрішньоутробного розвитку плода на стан тканин, органів та їх функціонування визначає розвиток специфічних захворювань у дорослому віці. Цей процес отримав назву «внутрішньоутробного, або фетального програмування здоров'я та захворювань, пов'язаних з розвитком» та вказує на зв'язок внутрішньоутробного середовища матері та чинників, що на нього впливають зі здоров'ям потомства та патологічними станами у дорослому віці [49, 62, 65, 155]. Участь фетального програмування у формуванні схильності до серцево-судинних захворювань у дорослому віці в літературі висвітлена найбільш повно [49, 181, 185]. Загальновідомо, що під час пренатального розвитку більшість органів та систем вразливі до дії несприятливих агентів [199]. Зокрема, існує два критичних періоди розвитку серця – вікна програмування, коли серце найбільш вразливе до дії різних факторів. Перший – на ранніх стадіях розвитку ембріона, коли зміни в навколишньому середовищі призводять до важких змін в структурі органа та

багатьом вадам розвитку серця. Другий критичний період припадає на пізній пренатальний розвиток, а несприятливий вплив у цей термін призводить до ремоделювання структури і дисфункції та підвищує ризик виникнення серцево-судинних захворювань та схильність до розвитку серцевої недостатності в майбутньому внаслідок епігенетичних змін, пошкодження та морфологічних аномалій кардіоміоцитів [155, 181]. Багато наукових робіт останніх років присвячено дослідженню пренатального впливу фізичних, хімічних, біологічних та генетичних факторів, що здатні програмувати розвиток патології серцево-судинної системи у майбутньому.

Внутрішньоутробний розвиток відбувається за умов фізіологічної гіпоксії, тобто парціальний тиск в крові плода менше, ніж у дорослої людини і цей нормальний оксидативний стрес розглядається як епігенетичний фактор, що стимулює клітинну диференціацію [49]. Однак, патологічна гіпоксія у пренатальному періоді негативно впливає на кардіогенез та може стати причиною затримки внутрішньоутробного розвитку та багатьох вад серця [46, 155]. Оксидативний стрес веде до окислення ДНК, білків та ліпідів з наступним пошкодженням та загибеллю клітин [78]. L. Chen та співавт. (2018) встановлено, що хронічна гіпоксія під час 3-30 доби гестації призводила до затримки внутрішньоутробного росту, гіпертрофії ЛШ та його діастолічної дисфункції, а також оксидативного стресу у дорослих щурів [169]. М. В. Іванченко та співавт. (2014) моделювали пренатальну хронічну гіпоксію шляхом внутрішньоочеревинного введення вагітним самицям нітриту натрію та встановили, що внутрішньоутробна гіпоксія середнього ступеня тяжкості призводить до пошкодження мітохондріального апарату клітин ЛШ на 3-тю добу після народження, внаслідок чого до кінця першого тижня формується дезадаптивний енергетичний стан у КМЦ та до порушення дозрівання вставних дисків у міокарді шлуночків [45, 46, 73]. В інших дослідженнях було показано, що гіпоксія під час вагітності знижує проліферацію КМЦ, що призводить до зменшення товщини стінок серця щурів [65, 188]. І. В. Задніпрняний (2015) встановив, що гіпоксія середнього

ступеня тяжкості під час всього періоду вагітності та впродовж лактації викликає у новонароджених щурів пошкодження міокарда, що проявлялися у вигляді дистрофії, набряку та деструкції ендотеліоцитів та КМЦ [42].

Загальновідомо, що пренатальний стрес має несприятливий вплив на розвиток організму, супроводжується підвищенням ендогенного кортизолу та на пізніх термінах вагітності може індукувати передчасні пологи з народженням дитини з затримкою розвитку, морфологічними та функціональними змінами багатьох органів та систем [171]. Народження дитини з 28-го по 32-й тиждень вагітності підвищує ризик виникнення серцевої недостатності у майбутньому у 4 рази, а народження до 28-го тижня збільшує цей ризик у 17 разів [154]. А. Н. Федченко та співавт. (2017) досліджували вплив пренатального хронічного стресу на серцево-судинну систему потомства щурів, який моделювали з 2-ї по 16-ту добу вагітності шляхом іммобілізації, імітації присутності хижака та позбавлення їжі. Було встановлено, що непередбачуваний пренатальний вплив різних стресорних факторів програмує дисфункцію ендотелію вінцевих судин серця, шляхом зниження їх міогенного тону, порушення скорочувальної функції міокарда та вразливість серця при розвитку артеріальної гіпертензії у статевозрілих самців [2, 68, 87]. Пренатальний стрес активує процеси перекисного окислення ліпідів, порушує формування КМЦ та змінює активність мітохондріальних ферментів [58, 104]. В іншому дослідженні було встановлено, що навіть прегестаційний стрес, який моделювали протягом 5 тижнів до запліднення, призводить до значного збільшення маси ЛШ, частоти серцевих скорочень та зниження діаметру аорти у потомства [109].

Тютюнопаління під час вагітності є одним з найпоширеніших несприятливих факторів пренатального періоду у всьому світі, зокрема в Україні 48 % жінок палять протягом всього терміну вагітності [25]. Нікотин – головний компонент сигарет – легко проникає через плацентарний бар'єр та надходить до крові плода, де його концентрація може перевищувати рівень матері [203]. Активне тютюнопаління вагітних щурів моделювали шляхом

підшкірного введення гідротартрату нікотину під час гестації та встановили, що пренатальний вплив нікотину призводив до підвищення ширини КМЦ, зниження кількості їх ядер і підвищення вмісту колагенових волокон у серці протягом трьох тижнів постнатального життя [124] та змінював співвідношення колагену I та III типу у бік збільшення першого у ЛШ щурів-потомків на 90-ту добу після народження [203]. Розміщення вагітних щурів в спеціальних камерах з тютюновим димом продемонструвало, що пасивне паління під час вагітності затримує дозрівання серця [201], та програмує ендотеліальну дисфункцію у новонароджених [25], зменшення товщини стінки і маси ЛШ [192], підвищення вмісту сполучної тканини в міокарді та стовщення стінок судин в серці дорослого потомства [61]. Крім того, було встановлено, що внутрішньоутробний вплив кадмію ( $Cd^{2+}$ ), який також міститься в тютюновому димі, призводив до ендотеліальної дисфункції та морфологічних змін у серці щурів у дорослому віці [179].

На сьогодні достовірно відомо, що значущу роль у забезпеченні нормального розвитку та формуванні здоров'я дитини відіграє правильне харчування жінки під час вагітності [79]. Збалансоване та достатнє харчування під час внутрішньоутробного розвитку супроводжується достатнім надходженням кисню до зростаючого плоду та є критичним для нормального розвитку серця і серцево-судинної системи у потомства [155]. Встановлено, що недостатнє харчування під час вагітності програмує ранню гіпертрофію ЛШ, та стійку гіпертензію у дорослих потомків-щурів [175], та може відображатись в затримці внутрішньоутробного розвитку, яка призводить до структурних змін у серці, таких як гіперплазія КМЦ, пошкодження міокарда та зменшення кількості і довжини капілярів [155]. Зокрема, недостатнє надходження есенціальних жирних кислот веде до порушення електричних процесів в міокарді з ризиком розвитку аритмій [79]. При моделюванні внутрішньоутробного дефіциту вітаміну D було виявлено зниження бінуклеарних КМЦ з підвищенням кількості незрілих міоцитів в шлуночках серця – затримка розвитку та дозрівання КМЦ у серці щурів на 4-

й тиждень після народження [183]. Дієта з низьким вмістом цинку у вагітних самиць щурів призводила до зниження маси тіла, підвищення артеріального тиску, підвищення середнього діаметру КМЦ у перший тиждень та зниження скоротливості міокарда ЛШ і гіпертрофічне ремоделювання вінцевих артерій у дорослому віці [185]. Навпаки, ожиріння під час вагітності підвищує ризик невиношування та внутрішньоутробної загибелі плоду [5, 65], а материнська дієта з високим вмістом жирів ремоделює серцеву тканину на епігенетичному рівні [198]. Раніше повідомлялось, що багато вагітних жінок віддають перевагу соляним дієтам. Призначення високосольової дієти вагітним самкам щурів призводило до збільшення апоптозів у міокарді, що було пов'язано з підвищеною експресією рецепторів до ангіотензину II у серці п'ятимісячного потомства [181]. Навпаки ж, підвищена концентрація ангіотензину II під час вагітності знижувала чутливість до солі та підвищувала артеріальний тиск у щурів на 5-ий тиждень після народження [199]. В іншому дослідженні після пренатальної дієти з високим вмістом солі спостерігали розвиток концентричної гіпертрофії у відповідь на хронічну високосольову дієту у дорослому віці [212]. При моделюванні пренатального впливу алкоголю на серцево-судинну систему потомства було встановлено, що хронічне материнське споживання низького рівня етанолу (6 %) програмувало гіпертрофію та фіброз міокарда ЛШ у дорослому віці [176]. Серед важких металів, що можуть впливати на внутрішньоутробний розвиток слід відзначити свинець (Pb). Встановлено, що під час вагітності свинець може легко проходити через плацентарний бар'єр та приводити до передчасних пологів та вад розвитку, в тому числі, підвищувати ризик виникнення вроджених вад серця [69]. При вивченні антенатального впливу бісфенолу А, який входить до складу багатьох виробів із пластмас, було виявлено, що його внутрішньоутробний вплив викликає мітохондріальну дисфункцію в КМЦ новонароджених щурів [200]. Дослідженнями попередніх років було показано, що гіперглікемічний вплив під час вагітності може збільшувати проліферацію міокарда навіть при відсутності діабету у матері

[182]. З іншої сторони, материнський діабет підвищує абсолютну та відносну масу серця потомства [198]. В експериментах було встановлено, що внутрішньоутробна гіперглікемія призводила до збільшення кількості мітотичних клітин у щурів на 14-ту добу після народження шляхом підвищення експресії генів, що регулюють проліферацію КМЦ. Ці дані свідчать про здатність гіперглікемічного впливу ремоделювати міокард та підвищувати схильність до серцево-судинних захворювань в майбутньому [150]. М. Ghanbari та співавт. (2015) виявлено, що материнський гіпотиреоз під час вагітності має негативний інотропний вплив на серце щурів, крім того потомки чоловічої статі мали знижену стійкість до ішемічних пошкоджень [224].

Одним з найпоширеніших фізичних факторів навколишнього середовища, що впливає і на матір і на дитину протягом всієї вагітності, є електромагнітне поле. В експерименті, де моделювали пренатальний вплив електричного поля сили, еквівалентної тій, що створюється мобільними телефонами, було встановлено, що внутрішньоутробна експозиція електромагнітного поля призводить до дегенерації і втраті ядер КМЦ та оксидативного стресу внаслідок збільшення перекисного окислення ліпідів в міокарді щурів на 21-шу добу після народження [225]. В іншій роботі виявлено, що пренатальний вплив електромагнітного поля цифрового бездротового телефону підвищує частоту серцевих скорочень новонароджених щурів [140].

Загальновідомо, що протягом вагітності близько 80 % жінок приймають якнайменше один лікарський препарат. В середньому, протягом внутрішньоутробного розвитку плід зазнає вплив 4-5 препаратів, що призначаються за медичними показаннями, не враховуючи ті, що жінка може приймати самостійно [5]. Деякі з них можуть мати тератогенний вплив на плід, але ще менше вивчені віддалені наслідки внутрішньоутробного впливу різних препаратів на серце майбутньої людини.

Було встановлено, що антидепресант Венлафаксин при введенні вагітним щурам має довготривалий вплив на здоров'я та підвищує частоту серцевих дефектів у потомків [167]. В іншому експерименті досліджувався вплив Атосібану – антагоністу окситоцинових та вазопресинових рецепторів – та було виявлено, що внутрішньочеревне введення Атосібану вагітним щурам у пізніх термінах вагітності викликало окисне пошкодження тканин серця новонароджених, що обумовлювало фетально-неонатальну смертність [142]. К. L. Aasa та співавт. (2015) було встановлено, що внутрішньоутробний вплив діметадіону, (метаболіту протисудомного препарату триметадіону) програмував розвиток серцевої дисфункції у вигляді аритмій, підвищеного артеріального тиску і серцевого викиду, яка зберігалась у потомків у дорослому житті [165, 166].

Серед гормональних препаратів, що призначають вагітним, частіше використовуються синтетичні глюкокортикоїди, такі як дексаметазон та преднізолон. В багатьох країнах світу практика призначення дексаметазону під час вагітності є рутинною при бронхіальній астмі, загрозі передчасних пологів, профілактики респіраторного дистрес-синдрому та для зниження ризику вродженої гіперплазії кори надниркових залоз плода [75]. Зокрема в Україні, згідно даних чинного клінічного протоколу з акушерської допомоги «Передчасні пологи» (Наказ МОЗ № 624 від 03.11.2008 р.), при загрозі передчасних пологів, проводять профілактику респіраторного дистрес-синдрому плода з 24-го по 34-й тиждень шляхом внутрішньом'язового введення препарату по 6 мг кожні 12 годин, 24 мг на курс. Антенатальне використання синтетичних глюкокортикоїдів при загрозі невиношування покращує дозрівання системи сурфактанта у плода та значно знижує частоту смертності і захворюваності внаслідок небезпечних для життя ускладнень, таких як респіраторний дистрес-синдром або внутрішньошлункові кровотечі [102, 147]. Однак, в останні роки в літературі активно дискутується доцільність призначення дексаметазону під час вагітності, зважаючи на можливий відстрочений несприятливий вплив на здоров'я майбутньої дитини

[75, 194, 223]. Антенатальний вплив глюкокортикоїдів пов'язують із зниженою масою тіла при народженні та підвищенням ризику розвитку серцево-судинних захворювань у дорослому віці [102, 170, 193].

Відомо, що в ембріональному періоді дексаметазон може вільно проходити через плацентарний бар'єр, оскільки, на відміну від ендogenous глюкокортикоїдів, він не метаболізується 11-бета-гідроксистероїддегідрогеназою ( $11\beta$ -Hydroxysteroid dehydrogenase,  $11\beta$ -HSD) плаценти [75]. В серці описані 2 типи цитоплазматичних рецепторів суперсімейства ядерних рецепторів, що взаємодіють з глюкокортикоїдами: рецептор I типу, або мінералокортикоїдний рецептор, який має більшу спорідненість до ендogenous глюкокортикоїдів - кортизолу і кортикостерону, та рецептор II типу, або глюкокортикоїдний рецептор, який має найбільшу спорідненість до дексаметазону і приблизно в 10 разів слабше зв'язується з кортикостероном, в порівнянні з мінералокортикоїдним рецептором [20, 229]. Глюкокортикоїдний рецептор в серці гризунів виявляються на 10-ту добу ембріонального розвитку та активуються ендogenous глюкокортикоїдами починаючи з 15-ї доби [152]. Зв'язані рецептори транслокуються в ядро, де активують транскрипційні фактори, що запускають каскади експресії генів. Перша мішень дії дексаметазону в КМЦ – транскрипційний регулятор мітохондріального зростання (Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha, PGC-1 $\alpha$ ), активація якого збільшує споживання кисню КМЦ плоду, що є важливим для функціонального та метаболічного дозрівання серця та може розглядатися як механізм підготовки до постнатального життя [113, 154]. Крім того, дексаметазон також підвищує експресію головних регуляторів окислення жирних кислот в КМЦ плоду: PPAR $\alpha$ , Klf15, and lipin 1 [153]. M. S. Gay та співавт. (2016) було показано, що синтетичні глюкокортикоїди затримують активність клітинного циклу КМЦ шляхом або транскрипційної репресії цикліну D2 та кіназ фази G1 – CDK4/6 - або посиленнями транскрипції ендogenous інгібіторів SKI - p21 і p27 [135, 136]. В експериментах з моделюванням пренатального впливу



глюкокортикоїдів було встановлено, що підшкірне введення дексаметазону щурам на пізніх термінах вагітності призводило до структурного дозрівання серця плоду шляхом підвищення проліферації КМЦ на 19-ту та 21-шу добу внутрішньоутробного розвитку [147], але водночас підвищувало артеріальний тиск та вразливість міокарда дорослого потомства чоловічої статі до постнатального ішемічно-реперфузійного пошкодження внаслідок зниження захисного фактора bone morphogenetic protein-4 (BMP4) [202, 223]. При внутрішньом'язовому введенні дексаметазону вагітним щурам спостерігалось зниження гормональної відповіді кори надниркових залоз у відповідь на гострий стрес у дорослого потомства [75]. Слід зазначити, що описані зміни спостерігалися при впливі дексаметазону саме у останні дні вагітності щурів, на які припадає критичний період розвитку серця [155], а короткочасне підшкірне введення препарату в середині вагітності не впливало на кількість КМУ та постнатальне зростання серця [202]. В ряді досліджень здійснювали інтраперітонеальне введення дексаметазону на 1, 2 та 3-тю добу після народження щурів та спостерігали зниження абсолютної і відносної маси серця та кількості кардіоміоцитів на одиницю маси на 14-ту добу постнатального життя щурів внаслідок передчасної термінальної диференціації та обмеження проліферативної активності КМЦ шляхом зменшення експресії цикліну D2. Кардіоміоцити є функціональними одиницями серця, а зменшення їх кількості веде до компенсаторної гіпертрофії, внаслідок більшого навантаження на кожну окрему клітину, та підвищення вмісту колагенових волокон – раннього фіброзу – у дорослому віці, що було підтверджено експериментально [111, 136]. Ці дані узгоджуються з результатами іншого експерименту, де одноразове інтраперітонеальне введення преднізолону дорослим щурам призводило до зменшення щільності КМЦ та підвищення об'єму ЕЦМ та колагену, що свідчило про розвиток фіброзу через місяць після введення [7]. Таким чином, синтетичні глюкокортикостероїди ведуть до інтерстиціального фіброзу та ранньої бінуклеації і зниження кількості КМЦ, що, зважаючи на ключову

роль популяції міоцитів у розвитку захворювань серця у дорослому віці, може програмувати розвиток ішемічної хвороби та серцевої недостатності в майбутньому [111, 154, 161]. Аналогічні результати були отримані при впливі дексаметазону на культуру серцевих клітин щурів, який призводив до підвищення синтезу АТФ у міоцитах з одночасним зниженням Ki-67-позитивних КМЦ та кількості цикліну D2 на 65 % [114, 135].

Загальновідомо, що глюкокортикоїди зменшують синтез колагену I та III типу та об'єм ЕЦМ [130, 205, 217]. Відбувається це шляхом пригнічення функції фібробластів і ферментів, що відносяться до ЕЦМ та індукції трансформуючого фактор росту бета (transforming growth factor beta, TGF $\beta$ ) [139]. В інших дослідженнях було показано, що дексаметазон має сильний антипроліферативний вплив на гладку мускулатуру в серці [142]. Зокрема у судинах глюкокортикоїди інгібують проліферацію гладких міоцитів шляхом індукції зупинки клітинного циклу у фазі G1 [206].

Окрім синтетичних, на розвиток серця плоду можуть впливати і ендогенні глюкокортикоїди. Фізіологічне різке підвищення синтезу наднирковими залозами глюкокортикоїдів починається з 15-ї доби у гризунів, у людей – в останній тиждень перед народженням. З іншої сторони, рівень плацентарної 11 $\beta$ -HSD2 знижується в останній тиждень вагітності у обох видів, що забезпечує проникнення материнських глюкокортикоїдів до плоду при наближенні кінця вагітності. Було показано, що такі фактори, як материнське харчове обмеження та стрес підвищують рівень материнських та фетальних ендогенних глюкокортикоїдів та збільшують ризик програмування серцево-судинної патології у дорослому віці [125, 152, 186].

Слід звернути увагу на те, що всі вищеописані методи дослідження внутрішньоплідного впливу глюкокортикоїдів мають один суттєвий недолік: вони не враховують кількість плодів при введенні однакової дози глюкокортикоїдів різним вагітним самицям щурів. Саме тому, для отримання кожним плодом однакової кількості препарату, доцільніше було б вводити глюкокортикоїдний гормон у кожний плід окремо. Але, досліджень, в яких

би здійснювали саме внутрішньоплідне введення дексаметазону, на даний момент немає.

Встановлено, що вплив несприятливих факторів у внутрішньоутробному періоді можуть визивати зміни і у судинах серця, які підвищують ризик розвитку ішемічної хвороби у дорослому житті [189]. Наприклад, R. D. Roghair та співавт. (2012) було встановлено, що вплив глюкокортикоїдів у пренатальному періоді може програмувати артеріальну дисфункцію у 4-місячних ягнят, яка призводить до підвищення артеріального тиску та розвитку коронарогенних захворювань у майбутньому [137, 164], а тривалий вплив на організм щурів нітриту натрію викликає збільшення товщини медії вінцевих судин лівого шлуночка у щурів-самців – на 48,1 % [59].

Встановлено, що одним з головних несприятливих факторів, що може впливати на здоров'я майбутньої дитини є плацентарна недостатність [117]. Серед наслідків патології плаценти основним є порушення фетоплацентарного бар'єру, яке може супроводжуватися проникненням до плоду материнських антигенів. Факт внутрішньоутробного контакту плоду з потенційними збудниками інфекції називається «внутрішньоутробне інфікування» та може не супроводжуватися розвитком інфекційного захворювання – внутрішньоутробної інфекції (ВУІ) [84]. Внутрішньоутробне інфікування останніми роками займає одне з перших місць в Україні серед причин перинатальної захворюваності і смертності та ускладнює перебіг близько 10 % всіх вагітностей [105]. Джерелом інфекції при внутрішньоутробному інфікуванні є організм матері, вагітність якої ускладнювалась гострим бактеріальним або вірусним захворюванням або супроводжувалась наявністю хронічного вогнища інфекції. Існує чотири основних шляхи внутрішньоутробного інфікування – висхідний, низхідний, гематогенний, та контактний – та саме гематогенний є найбільш характерним для антенатальних інфекцій [106]. Відомо, що внутрішньоутробне проникнення антигенів до плода викликає прискорення міграції з тимусу на

периферію лімфоцитів, які у внутрішніх органах впливають на становлення морфофункціональних одиниць та призводять до змін темпів морфогенезу органів та тканин плоду [12, 14].

У роботах Ю. Г. Резніченко та співавт. (2013) було проведено моделювання антенатального впливу антигенів у щурів, котрим на 18-ту добу внутрішньоутробного розвитку чрезоволонково, підшкірно у міжлопаткову ділянку вводили 0,05 мл антигенів, в якості яких були використані імуноглобулін людини та інактивована спліт-вакцина «Ваксігрип». Після внутрішньоутробного введення антигенів спостерігали зміну співвідношення структур серця щурів з достовірним зниженням площі, що займали КМЦ у термінах з 7-ї по 45-ту добу після народження на тлі достовірного підвищення частки площі, яку займав сполучнотканинний компонент серця [76]. Було встановлено, що антенатальний вплив антигенів призводить до достовірного зниження відносної маси серця з 7-ї по 60-ту добу після народження, а разом із змінами у співвідношенні м'язового та сполучнотканинного компонентів, отримані результати свідчать про зміни морфогенезу та диспропорцію розвитку серця після внутрішньоутробного впливу антигенів різної природи [77]. Отримані дані свідчать про те, що після пренатального впливу антигенів різної природи спостерігаються ознаки розвитку недиференційованої дисплазії сполучної тканини: дезорганізація сполучної тканини та зміна темпів і строків дозрівання серця [8].

Аналогічні результати були отримані в іншому дослідженні, де у потомства щурів з фекальним перитонітом на 4-й місяць після народження спостерігали достовірно нижчу кількість та площу, зайняту ядрами КМЦ [211]. Відомо, що в нормальних умовах плід може колонізуватися стафілококами, які частіше заселяють родові шляхи матері, навколоплідні води і плаценту [84].

Таким чином, в літературі докладно описан пренатальний вплив великої кількості факторів різної природи на стан серця у майбутньому житті та на стан здоров'я у цілому. M. S. Gay, M. Arai, S. Rajashree, W. B. de Vries у

своїх роботах детально дослідили механізми впливу синтетичних глюкокортикоїдів на проліферативну активність кардіоміоцитів, їх популяцію та синтез сполучної тканини в серці гризунів. В роботах R. D. Roghair, G. Michas, N. M. Pires описано пренатальний вплив глюкокортикоїдів на стан судин серця експериментальних тварин після народження. Резниченком Ю. Г. та співавт. досліджено внутрішньоутробний вплив вірусних антигенів на серце щурів в постнатальному періоді. Тим не менш, малодослідженими залишаються зміни в серці щурів після саме внутрішньоплідної дії дексаметазону. На даний момент немає робіт, в яких описано стан серця після внутрішньоутробного проникнення антигенів саме стафілококової природи. Не дослідженими є морфометричні особливості стінки шлуночків та міжшлуночкової перегородки, артерій та динаміка вмісту сполучної тканини після внутрішньоутробного введення стафілококового анатоксину та глюкокортикоїду. Відкритим залишається питання щодо внутрішньоплідного впливу антигену на щільність розподілу лімфоцитів та тканинних базофілів в міокарді шлуночків серця щурів. Також потребують уточнення дані щодо антенатального впливу дексаметазону на динаміку ядерно-цитоплазматичного відношення кардіоміоцитів шлуночків, вміст Ki-67<sup>+</sup>-кардіоміоцитів та ультрамікроскопічну будову їх ядер в постнатальному періоді.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1 Об'єкт та дизайн дослідження

Об'єктом дослідження були серця 192 білих лабораторних щурів з 1-ї по 45-ту добу постнатального розвитку. Всі тварини були поділені на 4 групи: I група – інтактні щури; II – група експериментальних тварин, кожній з яких на 18-ту добу внутрішньоутробного розвитку чрезматково, чрезоболонково, підшкірно у міжлопаткову ділянку вводили антиген в кількості 0,05 мл. В якості антигену було обрано очищений рідкий стафілококовий анатоксин, розведений у 10 разів (10-14 одиниць зв'язування у 1 мл). Обрання стафілококового анатоксину у якості антигену обумовлено широкою колонізацією стафілококами родових шляхів вагітних, навколоплідних вод та плаценти [84]. III група – експериментальні тварини, котрим на 18-ту добу датованої вагітності вводили 0,05 мл глюкокортикоїдного гормону за описаним вище методом. В якості гормону було використано синтетичний глюкокортикоїд дексаметазон в розведенні 1:40 (патент на корисну модель України №112288) [71]. Дексаметазон дозволений до використання у вагітних за показаннями, але в експерименті вводився безпосередньо внутрішньоплідно, зважаючи на багатоплідну вагітність у щурів, порівняно з людиною. Контролем слугували тварини IV групи, котрим на 18-ту добу датованої вагітності чрезматково, чрезоболонково вводили фізіологічний розчин в об'ємі 0,05 мл. Формування контрольної групи щурів обумовлено необхідністю виключення впливу хірургічного втручання в пренатальному періоді на морфогенез серця. В кожну групу на кожному терміні спостереження було включено по 6 тварин.

При роботі з тваринами керувались правилами та нормами, встановленими "Європейською конвенцією по захисту хребетних тварин, які використовуються в експериментальних і інших наукових цілях" (Страсбург,

18.03.86 р.) та Законом України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (від 21.02.2006 № 3447- IV, редакція від 13.02.2020, підстава - 440-IX).

Щурів для проведення експерименту було отримано з віварію ПП «Біомодельсервіс» м. Київ (ветеринарні свідоцтва КІ - 33 №042560 від 17.09.2014 р., КІ - 33 №049566 від 23.05.2016 р., КІ - 33 № 054439 від 15.09.2016 р). Тварин утримували в стандартних умовах віварію з вільним доступом до води по 4-5 тварин в клітці, об'ємом 30000 см<sup>3</sup>. Умови догляду та поводження з тваринами відповідали нормам "Міжнародних рекомендацій для проведення медико-біологічних досліджень з використанням тварин" [91]. В післяопераційному періоді тварин експериментальних та контрольної груп утримували в окремих клітках. На 22-23-тю добу датованої вагітності наставали пологи. Новонароджені щури були доношеними, а рівень смертності в експериментальних групах не перевищував припустимого рівня. В постнатальному періоді тварини знаходились в одній клітці з самицею до досягнення 30-денного віку, після чого самицю відсаджували від потомства. Кількісний розподіл тварин згідно до строків та груп спостереження наведено у таблиці 2.1.

Таблиця 2.1 – Дизайн дослідження

Група	Доба життя								
	1	3	5	9	14	21	30	45	
Інтактні щури	6	6	6	6	6	6	6	6	
Експериментальні щури після внутрішньоплідного введення стафілококового анатоксину	6	6	6	6	6	6	6	6	
Експериментальні щури після внутрішньоплідного введення дексаметазону	6	6	6	6	6	6	6	6	
Контрольні щури	6	6	6	6	6	6	6	6	
Всього	24	24	24	24	24	24	24	24	
Загальна кількість	192 тварини								

Серце отримували на 1, 3, 5, 9, 14, 21, 30 та 45-ту добу життя щурів. Строки постнатального розвитку для дослідження були обрані відповідно до рекомендацій для планування медико-морфологічного експерименту [56]. При екстраполюванні віка щурів на вік людини враховували дані літератури [18, 110, 216].

## 2.2 Методи дослідження

Для вирішення поставлених задач в роботі використовували наступні методи дослідження, що представлені в таблиці 2.2.

Щурів зважували на аптечних вагах. Абсолютну масу серця встановлювали шляхом зважування на торсіонних вагах. За допомогою програми Microsoft Excel обчислювали відносну масу органу у % від маси тіла тварини. Серце фіксували у розчині 10 % нейтрального формаліну протягом 48-72 годин. Після фіксації органи промивали у проточній воді протягом 36 годин, зневоднювали у висхідній батареї спиртів починаючи з 40<sup>0</sup> до 100<sup>0</sup> розчину етилового спирту.

Після зневоднення серця проводили по перехідним середовищам, у якості яких було взято розчини спирту-хлороформу у співвідношеннях 2:1, 1:1, 1:2, хлороформу, хлороформу-парафіну (1:1) та парафіну, після чого заливали в парафін. Серця орієнтували в парафінових блоках таким чином, щоб повздовжня вісь органу співпадала з повздовжньою віссю блока та була перпендикулярною до площини зрізу мікротомного ножа. З кожного блоку на ротаційному мікротомі «Microm HM340E» («Thermo Fisher Scientific», Німеччина) отримували 70-90 серійних гістологічних зрізів серця 4 мкм завтовшки в горизонтальній площині на рівні середини шлуночків. Для оглядової мікроскопії та морфометричного дослідження парафінові зрізи забарвлювали гематоксиліном та еозином.



Таблиця 2.2 – Методи дослідження, які використовували в роботі

№ п/п	Метод дослідження	Структури які досліджувалися, метод забарвлення
1	Макроскопічний	Зважування тіла та серця тварин
2	Гістологічний	Забарвлення гематоксиліном та еозином (оглядова мікроскопія)
3	Морфометричний	Визначення відносної площі і розмірів структур та клітинного складу серця.
4	Гістохімічний	Забарвлення за Ван-Гізоном та трихром-Масоном (виявлення колагенових волокон), забарвлення орсеїном (виявлення еластичних волокон), імпрегнація сріблом за Лейдлоу (виявлення колагенових волокон III типу). Забарвлення розчином альціанового синього з критичною концентрацією $MgCl_2$ 0,2 M (виявлення глікозаміногліканів).
5	Електронно-мікроскопічний	Дослідження хроматину ядер кардіоміоцитів.
6	Лектингістохімічний	Визначення клітин з наявністю рецепторів до лектину арахісу (PNA) – лектингістохімічна реакція з відповідними кон'югатами.
7	Імуногістохімічний	Виявлення клітин, що експресують антигени $\alpha$ -SMA та Ki-67.
8	Статистичний	Програма STATISTICA® v. 13.0 (TIBCO Software Inc., № JPZ804I382130ARCN10-J), програма Excel (Microsoft Office, USA)

Фотодокументацію досліджуваних об'єктів виконано за допомогою мікроскопу «Primo Star» з відеосистемою «AxioCam ERc 5s» («Carl Zeiss», Німеччина) при збільшенні у 100, 400 та 1000 разів. На кожен термін спостереження у кожній групі порівняння досліджували не менше 50 полів зору. Із застосуванням програмного забезпечення AxioVision 4.8 проводили морфометричні дослідження структур серця: вимірювали товщину стінки лівого шлуночка (ЛШ), правого шлуночка (ПШ), міжшлуночкової перегородки (МШП) та внутрішньої і середньої оболонок артерій серця

середнього калібру (середній діаметр –  $46,68 \pm 7,82$  мкм). Відносну площу, яку займали артеріальні судини та ядерно-цитоплазматичне відношення (ЯЦВ) у кардіоміоцитах (КМЦ) шлуночків серця щурів обчислювали за допомогою програми ImageJ на стандартизованій площі зрізу, що дорівнювала  $9000 \text{ мкм}^2$ , та визначали у відсотках як відношення кількості пікселів, що відповідали досліджуваним структурам, до загальної кількості пікселів у цифровому зображенні мікропрепарату. Кількість тканинних базофілів підраховували у гістологічних зрізах, забарвлених альціановим синім, у полі зору мікроскопа при збільшенні об'єктива  $\times 40$  (кількість клітин на  $40000 \text{ мкм}^2$ ) з подальшим обчисленням щільності розташування клітин на  $1 \text{ мм}^2$  міокарда.

Вміст та розподіл колагенових волокон в стінках шлуночків серця вивчали в препаратах, забарвлених методами Масон-трихром та за Ван-Гізон, вміст еластичних волокон визначали в препаратах, забарвлених орсеїном. Для диференціації та визначення відносної площі колагенових волокон III типу використовували імпрегнацію карбонатом срібла за Лейдлоу. Прописи розчинів та методик проведення гістохімічних реакцій взяті із посібників Р. Ліллі та А. П. Авцина [1, 54].

Відносну площу, яку займали в міокарді волокна сполучної тканини визначали у програмі ImageJ у відсотках, шляхом поділу пікселів, які відповідали позитивно забарвленому матеріалу, на загальну кількість пікселів у цифровому зображенні гістологічного препарату.

За допомогою лектину арахісу НВК «Лектинотест» (м. Львів) виявляли PNA+-лімфоцити, що мають на своїй поверхні вуглеводні залишки  $\beta$ -D-галактози. Ділянки зв'язування лектинів зі структурами виявляли за допомогою системи 3,3-діамінобензидин-пероксидази хрому. Кількість PNA+-лімфоцитів визначали при збільшенні у 100 разів (кількість клітин на  $6500 \text{ мкм}^2$ ) з подальшим обчисленням щільності розташування клітин на  $1 \text{ мм}^2$  міокарда.

Для електронної мікроскопії дрібні шматочки міокарда лівого шлуночка серця фіксували у 2,5 % розчині глутаральдегіду, обробляли 1 % розчином тетраоксиду осмію, проводили через спирти зростаючої концентрації, контрастували протягом двох годин в 2,5 % уранілацетаті на 70 % спирті, зневоджували у абсолютному спирті та ацетоні і заливали в епон. Напівтонкі (1-2 мкм) та ультратонкі (55-65 нм) зрізи одержували на ультратомі PowerTome RMC Bockeler (США). Напівтонкої зрізи забарвлювали метиленовим синім, а ультратонкі контрастували цитратом свинцю за Рейнольдсом протягом чверті години при кімнатній температурі. Ультратонкі зрізи досліджували в електронному мікроскопі ПЕМ-100-01 при прискорюючій напрузі 75 кВ.

Для проведення імуногістохімічного дослідження використовували парафінові зрізи 4 мкм завтовшки. Депарафінізацію та регідратацію з одночасним демаскуванням антигенів проводили шляхом нагрівання в РТ-модулі («Thermo Fisher Scientific», Німеччина) в цитратному буфері з рН 7,0. Пригнічення активності ендогенної пероксидази проводили 3 % розчином  $H_2O_2$ . Для виявлення гладких міоцитів використовували моноклональні антитіла mouse Smooth Muscle Actin, Clone B4 (Santa Cruz Biotechnology); для виявлення проліферуючих кардіоміоцитів використовували моноклональні антитіла mouse Ki-67, Clone Ki-67 (Santa Cruz Biotechnology) Візуалізацію імуногістохімічної реакції проводили за допомогою системи UltraVision Quanto HRP + DAB System фірми «Thermo Scientific» з подальшим дозбарвленням гематоксиліном Майєра. Кількість Ki-67+-кардіоміоцитів підраховували в програмі ImageJ з подальшим перерахуванням на  $10^5$  мкм<sup>2</sup> міокарда шлуночків серця тварин.

Статистичний аналіз результатів роботи проведено за допомогою персонального комп'ютера на базі операційної системи Windows 10 та програмного забезпечення «Statistica v. 13.0» (TIBCO Software Inc., № JPZ804I382130ARCN10-J), і програми Excel (Microsoft Office, USA). Всі результати дослідження вносили до журналів первинної документації та

електронних баз даних. Числові дані обробляли методом варіаційної статистики та представляли у вигляді  $M \pm m$  (середнє арифметичне  $\pm$  стандартна помилка середнього). Нормальність розподілу значень у виборці перевіряли за допомогою критерія Колмогорова-Смирнова та Лілієфорса. Достовірність відмінностей між середніми оцінювали за допомогою параметричного t-критерію Стюдента при нормальному розподілі і непараметричного U-критерію Манна-Уїтні – при ненормальному розподілі та вважали статистично значущою при рівні достовірності не менше 95 %, ( $p < 0,05$ ) [27].

## РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

## РОЗДІЛ 3

**МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ БУДОВИ СЕРЦЯ ЩУРІВ ПІСЛЯ  
ВНУТРІШНЬОУТРОБНОГО ВВЕДЕННЯ АНТИГЕНУ ТА  
ДЕКСАМЕТАЗОНУ**

**3.1 Динаміка маси тіла, абсолютної і відносної маси серця щурів в нормі та експерименті**

На першу добу життя маса тіла інтактних та контрольних тварин складає відповідно  $5,18 \pm 0,26$  та  $5,38 \pm 0,25$  г та статистично не відрізняється у цих групах протягом всього терміну спостереження (табл. 3.1.1).

Таблиця 3.1.1 – Маса тіла щурів ( $M \pm m$ , г) в постнатальному періоді

Група Доба життя	I	II	III	IV
1	$5,18 \pm 0,26$	$4,44 \pm 0,05^*$	$4,05 \pm 0,25^*$	$5,38 \pm 0,25$
3	$6,64 \pm 0,32$	$6,82 \pm 0,53$	$5,83 \pm 0,37$	$6,77 \pm 0,24$
5	$9,48 \pm 0,50$	$7,17 \pm 0,75^*$	$7,79 \pm 1,22$	$9,28 \pm 0,56$
9	$15,76 \pm 0,84$	$11,31 \pm 0,48^*$	$10,27 \pm 0,82^*$	$16,12 \pm 1,38$
14	$17,13 \pm 0,37$	$15,82 \pm 0,38$	$12,95 \pm 1,05$	$18,03 \pm 2,33$
21	$20,82 \pm 0,60$	$18,80 \pm 2,86$	$15,69 \pm 1,31^*$	$21,89 \pm 0,35$
30	$44,35 \pm 1,36$	$36,35 \pm 3,75^*$	$26,53 \pm 0,82^*$	$48,07 \pm 1,04$
45	$40,10 \pm 2,41$	$50,50 \pm 2,01$	$29,43 \pm 5,16$	$46,40 \pm 3,20$

Примітка 1. I – група інтактних щурів;

Примітка 2. II – група щурів після внутрішньоплідного введення стафілококового анатоксину;

Примітка 3. III – група щурів після внутрішньоплідного введення дексаметазону;

Примітка 4. IV – група контрольних щурів;

Примітка 5. \* – достовірна відмінність у порівнянні з показниками контрольних тварин,  $p < 0,05$ .

Значення показника в обох експериментальних групах є достовірно меншим, порівняно із контрольними тваринами ( $4,44 \pm 0,05$  г – після внутрішньоплідного введення стафілококового анатоксину та  $4,05 \pm 0,25$  г – після внутрішньоплідного введення дексаметазону) (див. табл. 3.1.1).

Абсолютна та відносна маса серця в групі інтактних і контрольних тварин становить  $30,0 \pm 1,3$  мг та  $0,720 \pm 0,055$  % і  $31,8 \pm 1,7$  мг та  $0,716 \pm 0,037$  % відповідно (табл. 3.1.2).

Значення досліджуваних показників в експериментальній групі щурів після внутрішньоплідного введення анатоксину достовірно не відрізняються від контрольної групи та становлять відповідно  $26,7 \pm 1,5$  мг та  $0,717 \pm 0,009$  %. Відносна маса серця в групі щурів після пренатального введення глюкокортикоїду є достовірно більшою ( $0,853 \pm 0,020$  %) порівняно із значенням контрольної та інтактної груп.

Таблиця 3.1.2 – Абсолютна ( $M \pm m$ , мг) та відносна ( $M \pm m$ , % від маси тіла) маса серця щурів в постнатальному періоді

Доба життя	Маса серця	Група			
		I	II	III	IV
1	2	3	4	5	6
1	Абсолютна, мг	$30,0 \pm 1,3$	$26,7 \pm 1,5$	$26,3 \pm 1,8$	$31,8 \pm 1,7$
	Відносна, %	$0,720 \pm 0,055$	$0,717 \pm 0,009$	$0,853 \pm 0,020^*$	$0,716 \pm 0,037$
3	Абсолютна, мг	$48,8 \pm 4,2$	$48,3 \pm 4,2$	$36,0 \pm 2,8^*$	$51,8 \pm 3,0$
	Відносна, %	$0,787 \pm 0,029$	$0,742 \pm 0,017$	$0,801 \pm 0,028$	$0,776 \pm 0,026$
5	Абсолютна, мг	$66,3 \pm 5,9$	$56,8 \pm 3,9$	$49,0 \pm 6,6$	$63,8 \pm 3,5$
	Відносна, %	$0,736 \pm 0,034$	$0,808 \pm 0,026$	$0,750 \pm 0,039$	$0,768 \pm 0,048$
9	Абсолютна, мг	$90,0 \pm 3,0$	$78,8 \pm 4,0$	$57,2 \pm 5,5^*$	$92,3 \pm 8,9$
	Відносна, %	$0,693 \pm 0,034$	$0,730 \pm 0,038$	$0,696 \pm 0,037$	$0,718 \pm 0,025$

Продовження таблиці 3.1.2

1	2	3	4	5	6
14	Абсолютна, мг	110,8±3,8	101,8±5,1	65,8±2,9*	109,5±11,9
	Відносна, %	0,647±0,019	0,638±0,007	0,668±0,035	0,632±0,009
21	Абсолютна, мг	139,0±3,4	140,3±15,7	122,8±2,9*	146,7±8,3
	Відносна, %	0,632±0,026	0,623±0,018	0,639±0,015	0,625±0,021
30	Абсолютна, мг	206,7±21,2	225,7±18,6	193,0±12,4	207,5±26,0
	Відносна, %	0,554±0,024	0,578±0,022	0,623±0,013*	0,531±0,025
45	Абсолютна, мг	248,3±20,4	254,5±16,3	215,3±14,5	245,5±15,7
	Відносна, %	0,539±0,028	0,536±0,017	0,537±0,018	0,537±0,020

Примітка 1. I – група інтактних щурів;

Примітка 2. II – група щурів після внутрішньоплідного введення стафілококового анатоксину;

Примітка 3. III – група щурів після внутрішньоплідного введення дексаметазону;

Примітка 4. IV – група контрольних щурів;

Примітка 5. \* – достовірна відмінність у порівнянні з показниками контрольних тварин,  $p < 0,05$ .

**На третю добу** спостереження відзначається поступовий приріст всіх показників у досліджуваних групах. Маса тіла в інтактних та контрольних тварин збільшується відповідно на 28,1 % та 25,8 %. Значення показника в обох експериментальних групах достовірно не відрізняються від контрольної групи. Приріст маси тіла в групі після внутрішньоутробного введення анатоксину становить 53,6 %, а після введення дексаметазону – 44,0 % (див. табл. 3.1.1).

Абсолютна та відносна маса серця в контрольній групі збільшується на 62,8 % та 8,3 %. У щурів після внутрішньоплідного введення стафілококового анатоксину показники зростають на 81,3 % та 3,5 % відповідно та не набувають статистично значущих відмінностей із контрольною групою. В групі тварин після внутрішньоплідного введення глюкокотикоїду значення абсолютної маси серця збільшується на 36,7 % та

стає достовірно меншим, ніж в контрольній групі. Відносна маса серця знижується на 6,0 % у порівнянні із попереднім строком спостереження (див. табл. 3.1.2).

**На п'яту добу** після народження маси тіла та серця продовжують збільшуватися. Приріст маси тіла в групі контрольних щурів становить 37,0 %, в групі після введення дексаметазону – 35,5 %, а відмінностей між значеннями показника в цих групах не спостерігається. В групі щурів після внутрішньоплідного введення стафілококового анатоксину маса тіла зростає на 5,0 % та є достовірно меншою за значення показника в контрольних тварин (див. табл. 3.1.1).

Абсолютна маса серця тварин у II, III та IV групах порівняння зростає відповідно на 17,6, 36,1 та на 23,2 % та достовірно не відрізняється в цих групах. Відносна маса серця в контрольних та щурів після внутрішньоплідного введення дексаметазону дещо зменшується – на 0,9 % та 6,0 % відповідно. В експериментальній групі тварин, що отримали антиген, навпаки, показник зростає на 8,9 % (див. табл. 3.1.2).

**На дев'яту добу** життя інтенсивно зростають показники маси тіла та серця. Приріст маси тіла у контрольних тварин становить 73,6 %. В експериментальних групах після пренатального введення анатоксину та дексаметазону показник збільшується на 57,8 % та 31,9 % порівняно із попереднім строком та стає достовірно меншим, ніж в контрольній групі (див. табл. 3.1.1).

Абсолютна маса серця в контрольній та експериментальній групі після введення стафілококового анатоксину достовірно не відрізняються, а приріст їх показників складає 44,6 % та 38,7 % відповідно. В групі щурів після внутрішньоплідного введення глюкокортикоїду абсолютна маса серця збільшується на 16,7 % та стає достовірно меншою порівняно із значеннями контрольних тварин. Відносна маса серця починає зменшуватися у всіх групах порівняння та не набуває достовірних відмінностей між ними. У II, III



та IV групах тварин показник зменшується на 9,6, 7,1 та 6,5 % відповідно (див. табл. 3.1.2).

**На чотирнадцяту добу** спостереження маса тіла щурів статистично не відрізняється в усіх групах спостереження, а приріст показника в контрольній, експериментальній групі після введення анатоксину та в групі після введення дексаметазону відповідно складає 11,8 %, 39,8 % та 26,0 % (див. табл. 3.1.1).

Абсолютна маса серця в IV та II групах спостереження збільшується на 18,6 % та 29,2 % відповідно, без достовірних відмін між ними. У щурів після внутрішньоплідного введення дексаметазону спостерігається достовірно менше значення показника, порівняно із контрольною групою, а його приріст складає 15,2 %. Відносна маса серця продовжує знижуватися у всіх групах спостереження: в контрольних – на 12,0 %, в експериментальних тварин після введення стафілококового анатоксину – на 12,5 %, та на 4,0 % - в групі щурів після введення глюкокортикоїду (див. табл. 3.1.2).

**На двадцять першу добу** після народження продовжується інтенсивне зростання досліджуваних показників. Маса тіла контрольних тварин збільшується на 21,4 %. Приріст показника у щурів після пренатального введення антигену становить 18,9 % та достовірно не відрізняється від значень контрольних тварин. Маса тіла тварин, котрим у внутрішньоплідному періоді вводили дексаметазон збільшується на 21,7 % та стає достовірно меншою, порівняно із щурами контрольної групи (див. табл. 3.1.1).

Приріст абсолютної маси тіла в контрольній групі та експериментальній групі тварин після внутрішньоплідного введення антигену становить 33,9 % та 37,8 % відповідно. Абсолютна маса тіла тварин після пренатального введення дексаметазону є достовірно меншою, ніж у щурів контрольної групи, а приріст показника становить 86,6 %. Відносна маса серця тварин обох експериментальних груп достовірно не відрізняється від значень контрольної групи. У порівнянні із попереднім строком

спостереження показник в II, III та IV групах знижується на 2,3 %, 4,3 % та 1,0 % відповідно (див. табл. 3.1.2).

**Тридцять доба** життя характеризується найбільшим приростом маси тіла та серця в порівнюваних групах. Так, в контрольній групі маса тіла збільшується у 2,2 рази у порівнянні із попереднім терміном спостереження. В експериментальних групах показник є достовірно меншим, ніж у контрольних щурів та збільшується на 93,3 % – у щурів після внутрішньоплідного введення анатоксину, та на 69,1 % – в групі після введення дексаметазону (див. табл. 3.1.1).

Відмінності між значеннями абсолютної маси серця контрольних та експериментальних щурів не набувають статистичної значущості, а приріст показника становить 41,5 % – в контрольній, 60,8 % – в групі після внутрішньоплідного введення антигену, та 57,1 % - у тварин після пренатального введення дексаметазону. Відносна маса серця в групі тварин, котрим у внутрішньоутробному періоді вводили дексаметазон є достовірно більшою ( $0,623 \pm 0,013$  %) у порівнянні із контролем ( $0,531 \pm 0,025$  %). Показник в контрольній та експериментальній групі після пренатального введення стафілококового анатоксину знижується відповідно на 15,0 % та 7,2 %, порівняно із попереднім терміном спостереження (див. табл. 3.1.2).

**На сорок п'яту добу** спостереження відзначаються деякі зміни у динаміці показників. Так, середня маса серця контрольних тварин дещо зменшується у порівнянні із попереднім терміном – на 3,4 %. В групі тварин, яким у внутрішньоутробному періоді вводили стафілококовий анатоксин досліджуваний показник ( $50,50 \pm 2,01$  г) збільшується на 38,9 % та перевищує значення контрольної групи ( $46,40 \pm 3,20$  г), але не набуває статистичної достовірності. Приріст маси тіла тварин після внутрішньоплідного введення дексаметазону складає 10,9 % (див. табл. 3.1.1).

Абсолютна маса серця контрольних, тварин після внутрішньоплідного введення анатоксину та щурів, яким вводили дексаметазон збільшується на 18,3 %, 12,8 % та 11,6 % відповідно. Відносна маса серця в контрольній групі

дещо збільшується – на 1,1 %, а в експериментальних продовжує знижуватись: на 7,1 % – в II групі, та на 13,8 % – в III групі порівняння. Статистичної відмінності між значеннями абсолютної та відносної маси серця в цих групах не відзначається (див. табл. 3.1.2).

На загал, маса тіла та абсолютна маса серця тварин контрольної групи з першої до 45-ї доби збільшуються у 8,6 та 7,7 разів відповідно. Значення показників в групі щурів після внутрішньоплідного введення стафілококового анатоксину зростають відповідно у 11,3 та 9,5 разів. В експериментальній групі після введення дексаметазону маса тіла за період спостереження збільшується у 7,2 разів, абсолютна маса серця – у 8,1.

Таким чином, в експериментальній групі тварин, яким у внутрішньоутробному періоді вводили стафілококовий анатоксин спостерігається достовірно менша маса тіла на 1, 5, 9, та 30-ту добу після народження порівняно із показниками контрольної групи. Абсолютна та відносна маси серця в експериментальній групі мають схожу динаміку із контрольними тваринами, але достовірно не відрізняються від них.

В експериментальній групі тварин після внутрішньоплідного введення дексаметазону відзначається менша маса тіла щурів протягом всього терміну спостереження, яка на 1, 9, 21 та 30-ту добу життя набуває статистичної достовірності. Абсолютна маса серця також достовірно менше в експериментальній групі з 3-ї до 21-ї доби після народження, у той час, як відносна маса серця є достовірно більшою, ніж в контрольній групі на першу та тридцять добу життя.

### **3.2 Динаміка морфометричних показників серця щурів в нормі та експерименті**

На першу добу життя товщини ЛШ, ПШ та МШП серця щурів в середньому становлять відповідно  $218,83 \pm 7,21$ ,  $481,78 \pm 5,25$  і  $349,82 \pm 6,23$  мкм в інтактних тварин та достовірно не відрізняються від

показників контрольних тварин, які мають значення  $221,34 \pm 4,59$ ,  $486,44 \pm 7,62$  і  $358,95 \pm 4,44$  мкм відповідно (табл. 3.2.1).

Таблиця 3.2.1 – Товщина ( $M \pm m$ , мкм) стінки лівого шлуночка, правого шлуночка та міжшлуночкової перегородки серця щурів з першої до дев'ятої доби

Доба життя	Група	Товщина, мкм		
		ЛШ	ПШ	МШП
1	I	$481,78 \pm 5,25$	$218,83 \pm 7,21$	$349,82 \pm 6,23$
	II	$416,31 \pm 3,50^*$	$205,16 \pm 4,43^*$	$306,17 \pm 6,06^*$
	III	$535,34 \pm 5,53^*$	$288,32 \pm 5,18^*$	$446,53 \pm 4,84^*$
	IV	$486,44 \pm 7,62$	$221,34 \pm 4,59$	$358,95 \pm 4,44$
3	I	$509,44 \pm 4,37$	$282,92 \pm 7,08$	$387,59 \pm 5,82$
	II	$483,42 \pm 11,64$	$284,09 \pm 4,13$	$377,92 \pm 6,52$
	III	$588,29 \pm 10,19^*$	$292,69 \pm 5,50$	$451,86 \pm 4,37^*$
	IV	$506,90 \pm 9,75$	$287,15 \pm 3,97$	$384,89 \pm 4,16$
5	I	$624,50 \pm 5,99$	$336,10 \pm 5,38$	$581,92 \pm 8,44$
	II	$627,93 \pm 3,28$	$289,43 \pm 2,56^*$	$511,43 \pm 5,35^*$
	III	$619,47 \pm 13,44$	$358,19 \pm 4,31^*$	$489,59 \pm 4,57^*$
	IV	$631,03 \pm 6,07$	$338,05 \pm 8,15$	$596,63 \pm 6,17$
9	I	$761,48 \pm 5,12$	$356,98 \pm 2,61$	$636,20 \pm 3,46$
	II	$641,98 \pm 7,88^*$	$290,13 \pm 5,23^*$	$560,39 \pm 6,69^*$
	III	$718,33 \pm 11,25^*$	$360,20 \pm 9,45$	$578,03 \pm 5,49^*$
	IV	$763,50 \pm 6,07$	$352,31 \pm 7,41$	$641,89 \pm 4,81$

Примітка 1. I – група інтактних щурів;

Примітка 2. II – група щурів після внутрішньоплідного введення стафілококового анатоксину;

Примітка 3. III – група щурів після внутрішньоплідного введення дексаметазону;

Примітка 4. IV – група контрольних щурів;

Примітка 5. \* – достовірна відмінність у порівнянні з показниками контрольних тварин,  $p < 0,05$ .

Порожнина ПШ на зрізі має півмісяцеву форму, а товщина його стінки змінюється у різних відділах: товщина у середній частині більш виражена та зменшується при наближенні до МШП.

Просвіт ЛШ має переважно зірчасту або щілиноподібну форму, а товщина його стінки залишається приблизно однаковою по всьому периметру (рис. 3.2.1).

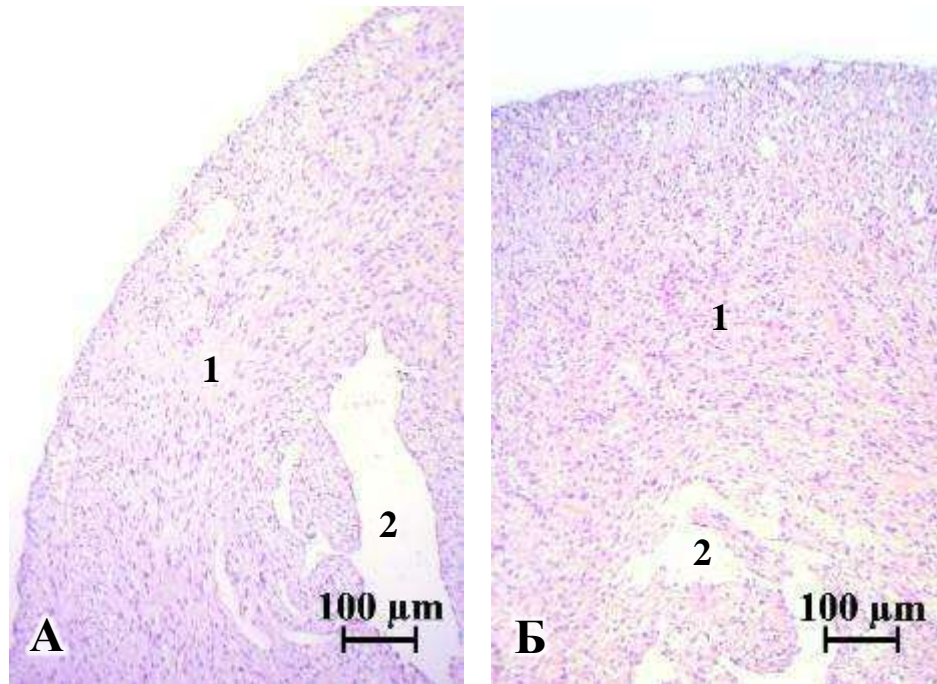


Рисунок 3.2.1 - Серце інтактного щура на 1-шу добу життя.  
Забарвлення: гематоксилін та еозин. **А** - стінка правого шлуночка;  
**Б** - стінка лівого шлуночка.  
1 - міокард; 2 - порожнина шлуночка.

У тварин з експериментальної групи, які у внутрішньоутробному періоді отримали стафілококовий анатоксин всі показники є достовірно нижчими у порівнянні з контрольною групою. У тварин після внутрішньоутробного введення дексаметазону всі досліджувані показники, навпаки, достовірно більші, ніж у контрольних тварин (див. табл. 3.2.1).

Шари міокарда шлуночків інтактних та контрольних щурів не є ще до кінця сформованими. При оглядовій мікроскопії добре розрізняються тільки

м'язові волокна середнього (циркулярного) шару міокарда та їх орієнтація. Межі окремих КМЦ та їх з'єднання із сусідніми клітинами визначити не вдається. Зовнішній та внутрішній повздожні шари міокарда мають губчасту структуру, а визначення межі між ними та циркулярним шаром не представляється можливим. В серці тварин після внутрішньоутробного введення стафілококового анатоксину спостерігається більш хаотичний хід м'язових волокон та підвищена трабекулярність субендокардіального шару міокарда (рис. 3.2.2, а). В шлуночках серця щурів експериментальної групи, яким у внутрішньоутробному періоді вводили дексаметазон, чітко диференціюється середній шар міокарда та хід окремих його м'язових волокон (рис. 3.2.2, б).

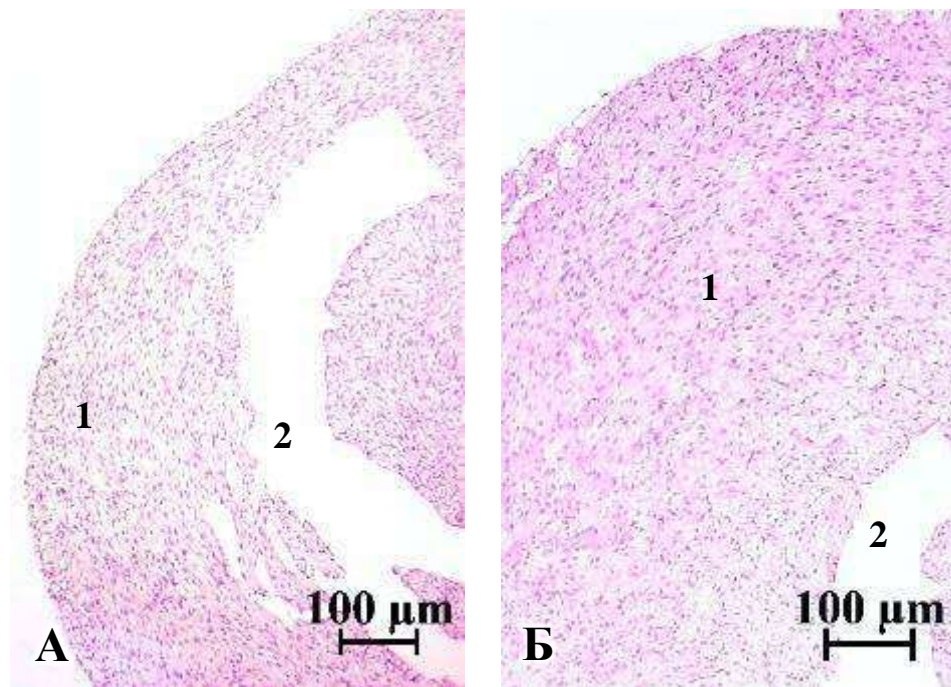


Рисунок 3.2.2 – Стінка лівого шлуночка щура на 1-шу добу життя. Зabarвлення: гематоксилін та еозин. А - щури після внутрішньоплідного введення стафілококового анатоксину; Б - щури після внутрішньоплідного введення дексаметазону. 1 - міокард; 2 - порожнина шлуночка.

Середнє значення ЯЦВ в міокарді лівого шлуночка тварин інтактної, контрольної та експериментальної групи тварин, які у внутрішньоутробному

періоді отримали стафілококовий анатоксин достовірно не відрізняється одне від одного та становить відповідно  $0,269\pm 0,006$ ,  $0,260\pm 0,013$  та  $0,235\pm 0,015$ . У новонароджених щурів, після внутрішньоутробного введення дексаметазону цей показник достовірно вище, ніж у контрольних тварин та складає  $0,305\pm 0,012$  (табл. 3.2.2).

Таблиця 3.2.2 – Ядерно-цитоплазматичне відношення ( $M\pm m$ ) в міокарді лівого шлуночка щурів

Доба життя	Ядерно-цитоплазматичне відношення			
	I	II	III	IV
1	$0,269\pm 0,006$	$0,235\pm 0,015$	$0,305\pm 0,012^*$	$0,260\pm 0,013$
3	$0,297\pm 0,012$	$0,247\pm 0,012$	$0,351\pm 0,010^*$	$0,284\pm 0,009$
5	$0,304\pm 0,014$	$0,268\pm 0,013$	$0,400\pm 0,013^*$	$0,290\pm 0,015$
9	$0,395\pm 0,023$	$0,254\pm 0,012^*$	$0,339\pm 0,025$	$0,346\pm 0,012$
14	$0,421\pm 0,020$	$0,317\pm 0,012^*$	$0,302\pm 0,010^*$	$0,375\pm 0,015$
21	$0,207\pm 0,007$	$0,201\pm 0,006$	$0,298\pm 0,012^*$	$0,195\pm 0,005$
30	$0,192\pm 0,008$	$0,194\pm 0,005$	$0,228\pm 0,009^*$	$0,186\pm 0,006$
45	$0,165\pm 0,005$	$0,151\pm 0,003$	$0,190\pm 0,006^*$	$0,168\pm 0,007$

Примітка 1. I – група інтактних щурів;

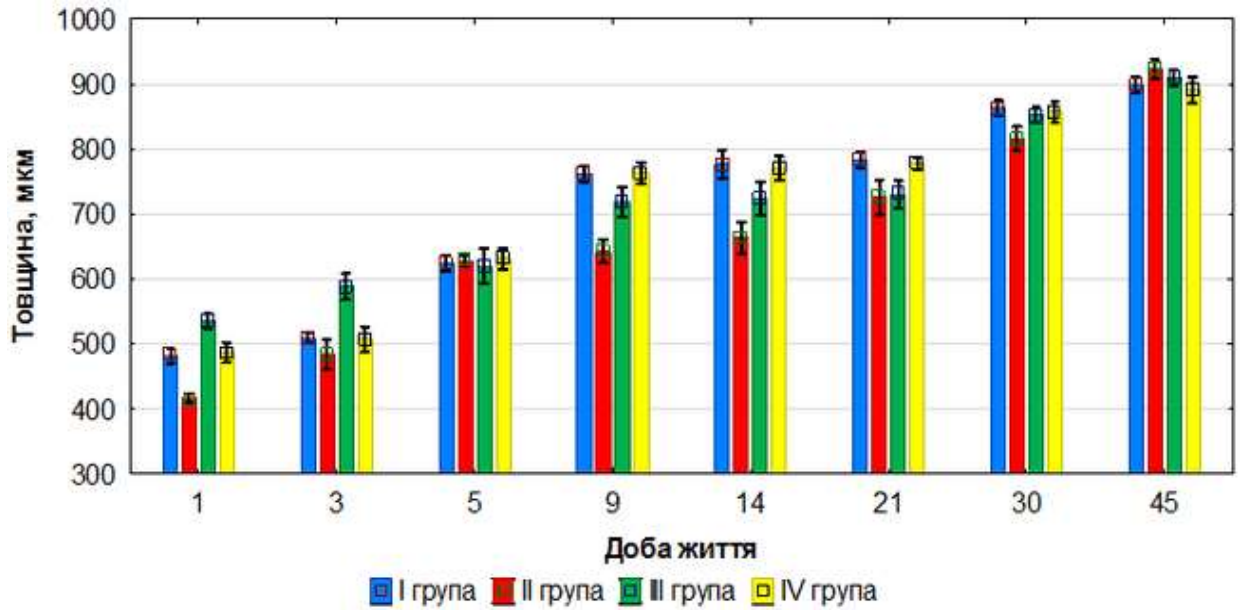
Примітка 2. II – група щурів після внутрішньоплідного введення стафілококового анатоксину;

Примітка 3. III – група щурів після внутрішньоплідного введення дексаметазону;

Примітка 4. IV – група контрольних щурів;

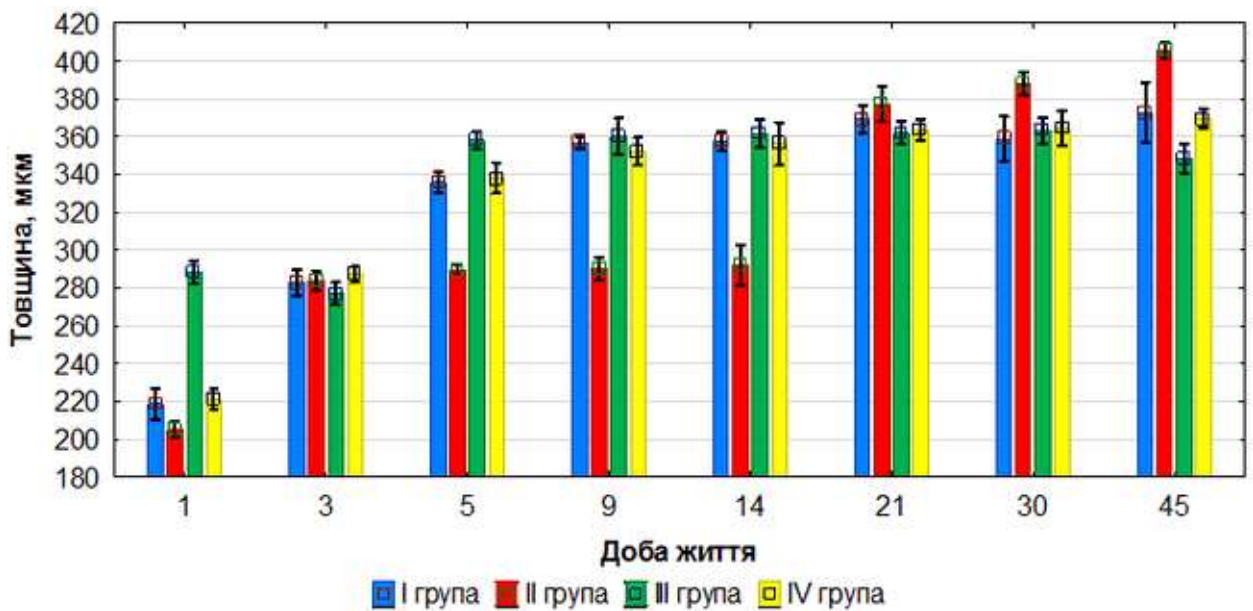
Примітка 5. \* – достовірна відмінність у порівнянні з показниками контрольних тварин,  $p < 0,05$ .

**На третю добу** постнатального життя товщина стінок шлуночків та міжшлуночкової перегородки серця щурів всіх груп порівняння збільшується, порівняно із попереднім терміном спостереження. Стінка ЛШ у контрольних та інтактних тварин збільшується на 5,42 % та 4,03 %, товщина стінки ПШ – на 22,65 % та 22,91 %, а приріст товщини МШП складає 9,74 % та 6,73 % відповідно (рис 3.2.3, 3.2.4, та 3.2.5).



Примітка. I група – інтактні щури, II група – щури після внутрішньоплідного введення стафілококового анатоксину, III група – щури після внутрішньоплідного введення дексаметазону, IV група – контрольні щури.

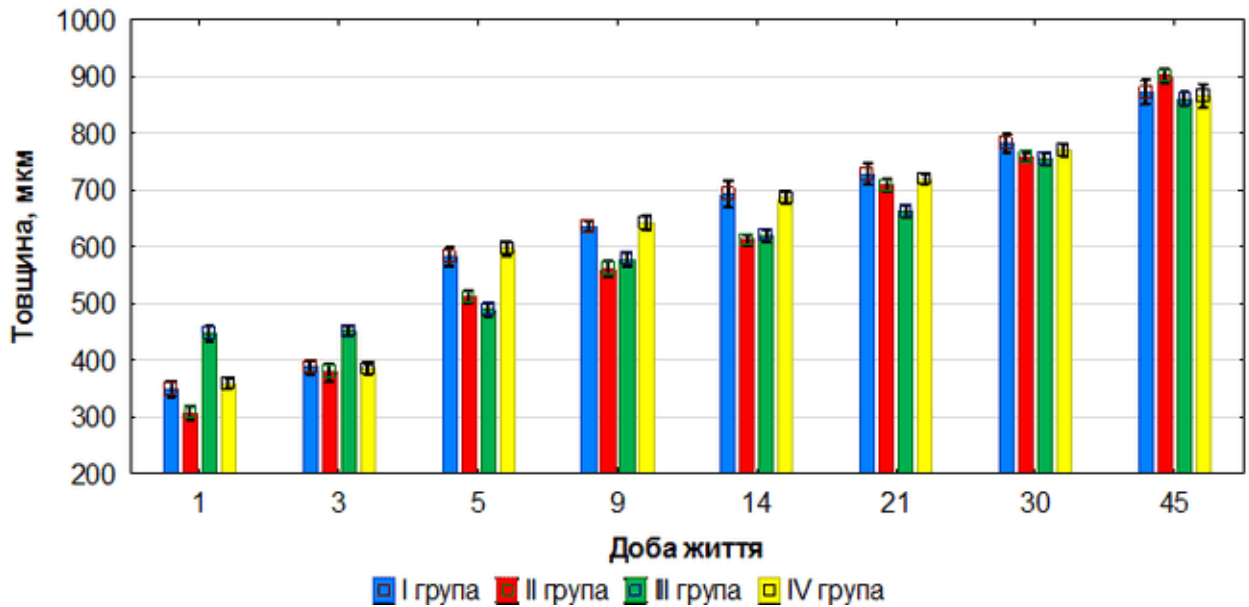
Рисунок 3.2.3 – Товщина стінки лівого шлуночка серця щурів.



Примітка. I група – інтактні щури, II група – щури після внутрішньоплідного введення стафілококового анатоксину, III група – щури після внутрішньоплідного введення дексаметазону, IV група – контрольні щури.

Рисунок 3.2.4 – Товщина стінки правого шлуночка серця щурів.





Примітка. I група – інтактні щури, II група – щури після внутрішньоплідного введення стафілококового анатоксину, III група – щури після внутрішньоплідного введення дексаметазону, IV група – контрольні щури.

Рисунок 3.2.5 – Товщина міжшлуночкової перегородки серця щурів.

Статистично достовірних відмінностей між показниками товщин стінок та значеннями їх приростів у контрольній та інтактній групах тварин на всіх термінах дослідження не виявляється (див. табл. 3.2.1).

У I, III та IV групах спостереження зберігається губчаста структура субендокардіального та субепікардіального шарів міокарда шлуночків серця. Краще всіх розвинений циркулярний шар міокарда, добре простежується хід м'язових волокон у ньому. В групі тварин після внутрішньоутробного введення стафілококового анатоксину зберігається дезорганізація ходу м'язових волокон та підвищена трабекулярність внутрішнього повздожнього шару міокарда (рис 3.2.6).

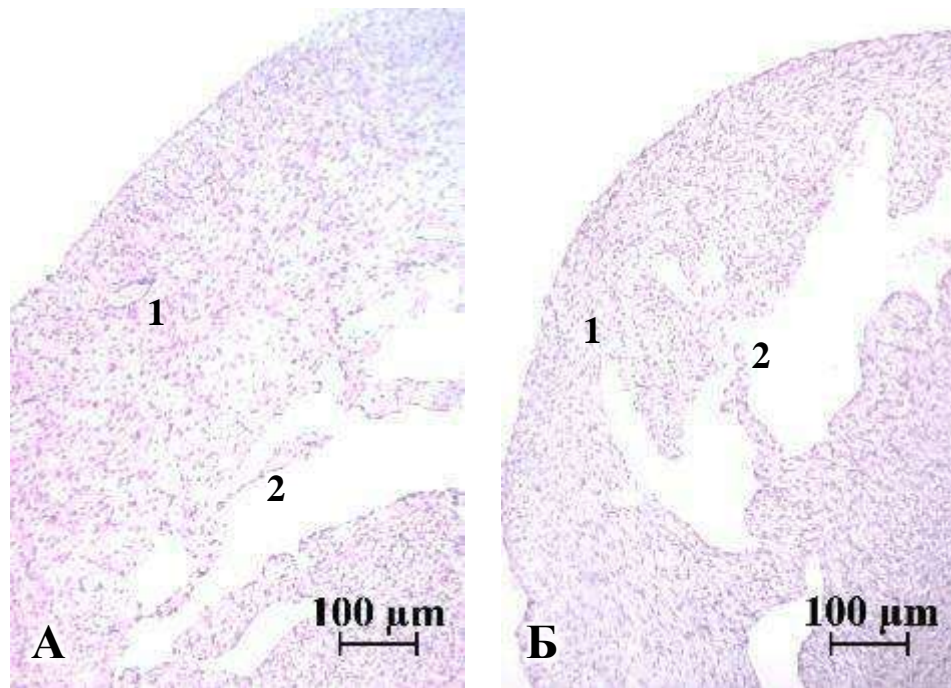


Рисунок 3.2.6 – Стінка правого шлуночка серця щурів на третю добу життя. Зabarвлення: гематоксилін та еозин. **А** - контрольні щури; **Б** - щури після внутрішньоплідного введення стафілококового анатоксину. 1 - міокард; 2 - порожнина шлуночка.

У щурів після внутрішньоутробного введення стафілококового анатоксину приріст ЯЦВ становить 4,58 % та не має відмінностей із показниками контрольних тварин. Значення ЯЦВ в групі тварин, які у внутрішньоутробному періоді отримали дексаметазон підвищується на 13,1 % та стає достовірно вищим порівняно із контрольною групою (див. табл. 3.2.2).

**На п'яту добу** після народження спостерігається тенденція до інтенсивного збільшення досліджуваних показників. Так, в контрольних тварин приріст товщини ЛШ, ПШ та МШП становить 19,67 %, 15,05 % та 35,48 % відповідно та є найінтенсивнішим серед усіх досліджуваних строків. Показники товщини ЛШ в обох експериментальних групах не відрізняються від значень контрольної групи. У тварин з експериментальної групи, які у внутрішньоутробному періоді отримали стафілококовий анатоксин, товщина ПШ та МШП достовірно менша за показники у групі контрольних тварин, а

їх приріст становить 1,84 % та 26,1 % відповідно. У тварин після внутрішньоутробного введення дексаметазону товщина стінки ПШ стає достовірно вище, а МШП – нижче, ніж у контрольних щурів, та порівняно із попереднім строком, вони збільшуються на 18,28 % та 7,7 % відповідно (див. табл. 3.2.1).

Значення ЯЦВ продовжує поступово підвищуватися у всіх досліджуваних групах. У контрольних та експериментальних тварин після внутрішньоутробного впливу антигену цей показник достовірно не відрізняється, та є більшим відносно попереднього строку на 2,06 % та 7,83 % відповідно. У тварин після внутрішньоутробного введення дексаметазону ЯЦВ на цей термін досягає свого найбільшого значення ( $0,400 \pm 0,013$ ), яке також достовірно вище, ніж в контрольних тварин ( $0,290 \pm 0,015$ ), а приріст показника складає 12,25 % (рис. 3.2.7).

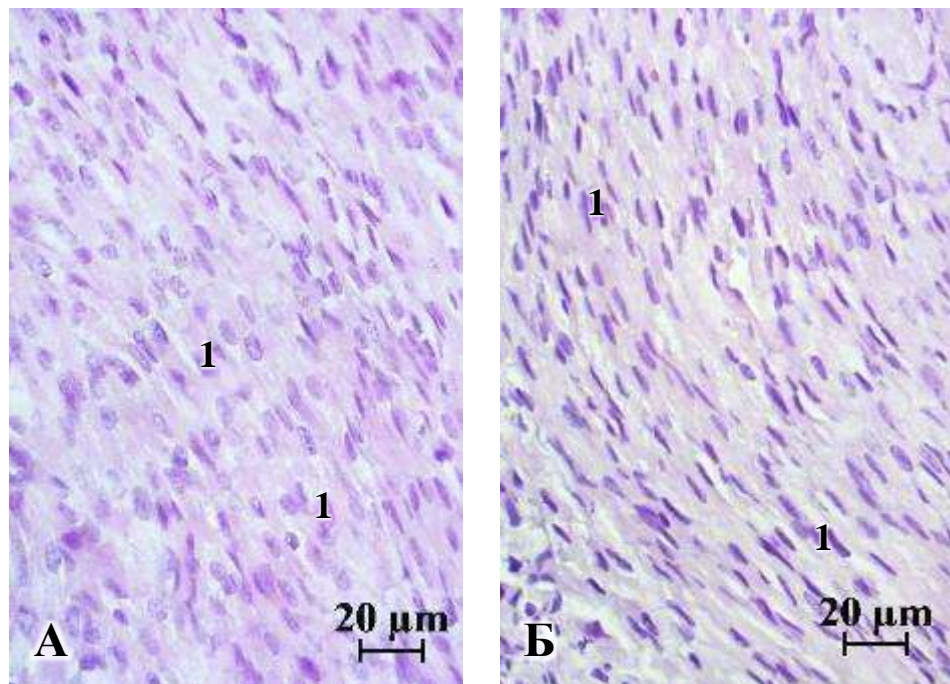


Рисунок 3.2.7 – Міокард лівого шлуночка щурів на 5-ту добу життя. Забарвлення: гематоксилін та еозин. А - контрольні щури; Б - щури після внутрішньоплідного введення дексаметазону. 1- ядро кардіоміоцита.

**Дев'ята доба** постнатального життя характеризується інтенсивним зростанням товщини стінок серця щурів. Приріст товщини ЛШ, ПШ та МШП у контрольній групі становить 17,35 %, 4,04 % та 7,05 % відповідно. Досліджувані показники в обох експериментальних групах достовірно менші порівняно із контрольною групою, окрім товщини ПШ у щурів після внутрішньоутробного введення дексаметазону.

У порівнянні із попереднім терміном, товщина ЛШ, ПШ та МШП зростає на 13,76 %, 3 % та 15,3 % відповідно у щурів з експериментальної групи, які у внутрішньоутробному періоді отримали глюкокортикоїд і на 2,18 %, 0,24 % та 8,73 % - у експериментальних тварин після внутрішньоутробного введення стафілококового анатоксину (див. табл. 3.2.1).

У щурів всіх груп спостереження в стінках шлуночків серця добре видно циркулярний шар міокарда, його межі та орієнтацію м'язових волокон. При більшому збільшенні можна відрізнити бічні відростки окремих КМЦ та їх з'єднання із сусідніми клітинами. Зовнішній та внутрішній повздожні шари міокарда зберігають губчасту структуру. Субендокардіальний та субепікардіальний шари міокарда в серці інтактних та контрольних щурів втрачають свою губчасту структуру, КМЦ починають щільніше прилягати один до одного. Хід м'язових волокон в циркулярному шарі міокарда має лінійний напрям, а в серці тварин після внутрішньоутробного введення дексаметазону хід м'язових волокон подекуди набуває хвилеподібної форми (рис. 3.2.8).

Зменшується трабекулярність внутрішнього шару міокарда щурів, котрим у внутрішньоутробному періоді вводили стафілококовий анатоксин, а хід м'язових волокон середнього шару стає більш впорядкованим. ЯЦВ у контрольній групі тварин продовжує підвищуватися та зростає на 16,18 % порівняно із попереднім терміном дослідження.

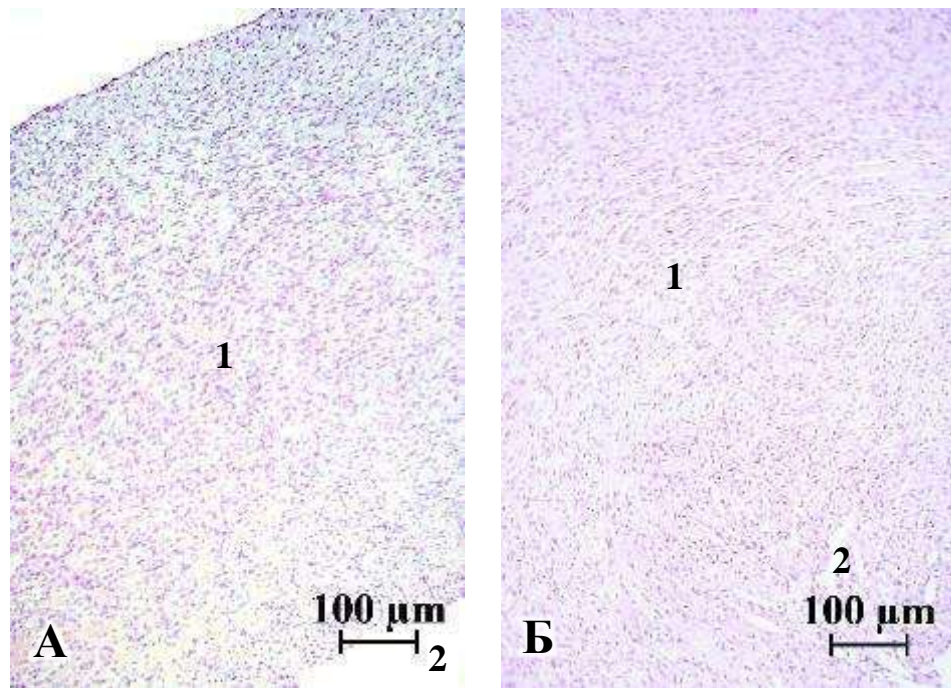


Рисунок 3.2.8 – Міокард лівого шлуночка щурів на 9-ту добу життя. Забарвлення: гематоксилін та еозин. А - контрольні щури; Б - щури після внутрішньоплідного введення дексаметазону. 1 - міокард; 2 - порожнина шлуночка.

Значення досліджуваного показника в тварин з експериментальної групи, які у внутрішньоутробному періоді отримали стафілококовий анатоксин стає достовірно меншим, ніж в контрольних щурів та дещо зменшується – на 5,22 % (рис. 3.2.9).

В міокарді шлуночків серця щурів всіх груп спостереження відзначаються активно проліферуючі КМЦ, на мембрані ядер яких експресується антиген Кі-67 (рис 3.2.10). В групі тварин після внутрішньоутробного введення дексаметазону абсолютна кількість Кі-67<sup>+</sup>-кардіоміоцитів складає  $200,0 \pm 12,8$  клітин на  $10^5$  мкм<sup>2</sup> міокарда та є достовірно меншою, ніж в контрольних щурів -  $248,0 \pm 14,4$  (рис 3.2.11).

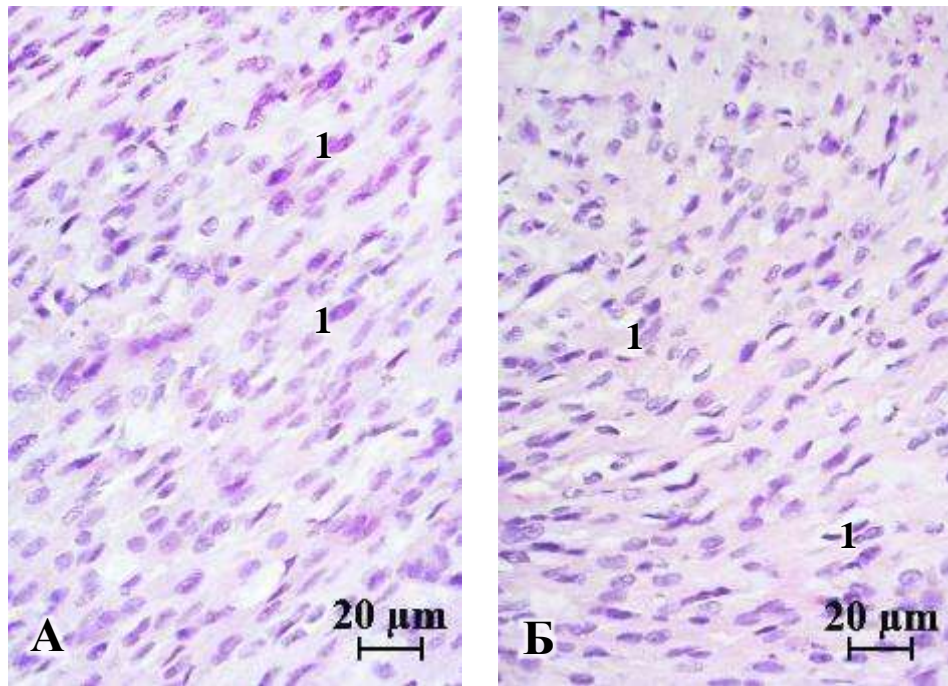


Рисунок 3.2.9 – Міокард лівого шлуночка щурів на 9-ту добу життя. Зabarвлення: гематоксилін та еозин. **А** - контрольні щури; **Б** - щури після внутрішньоплідного введення стафілококового анатоксину. 1- ядро кардіоміоцита.

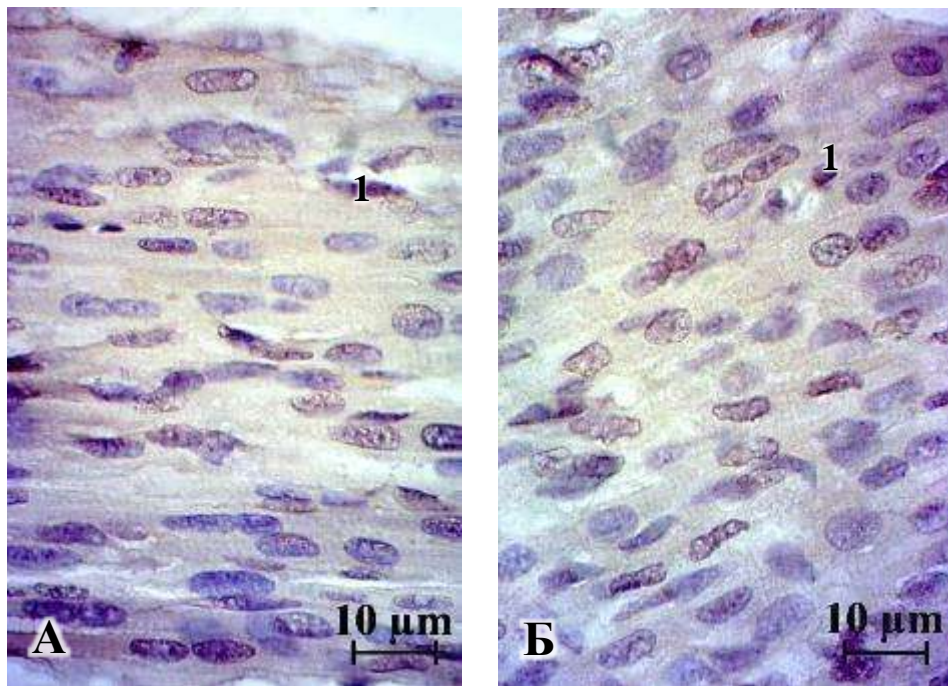
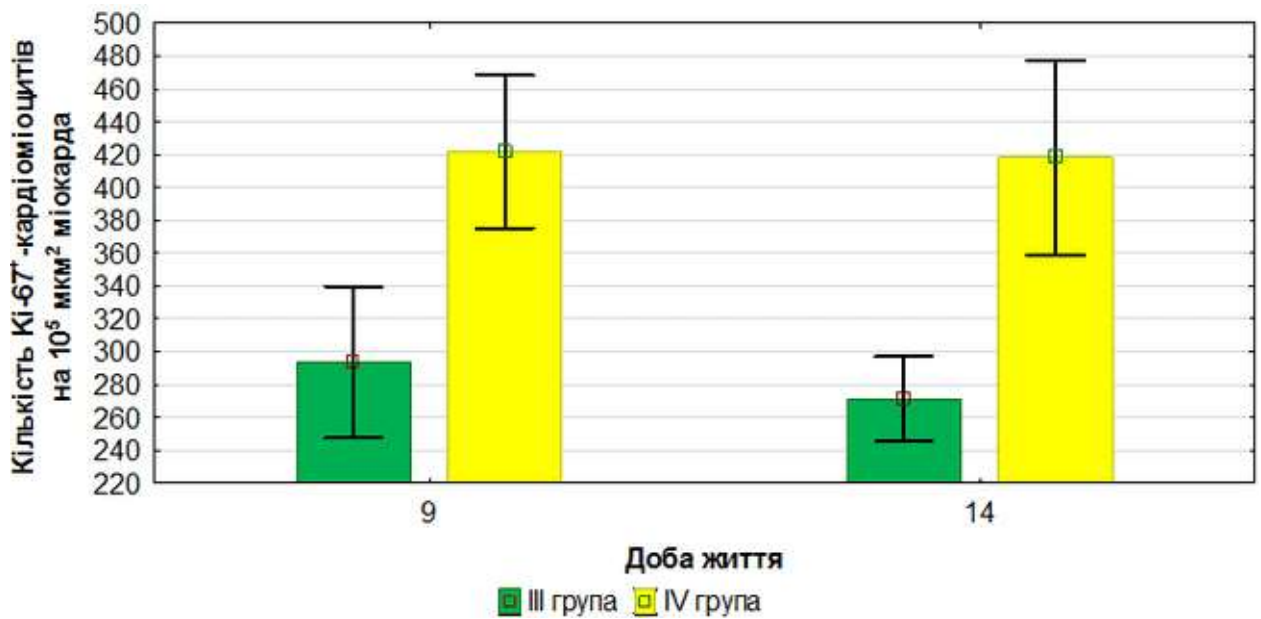


Рисунок 3.2.10 – Ki-67<sup>+</sup>-кардіоміоцити в міокарді лівого шлуночка серця контрольних щурів. **А** - 9-та доба життя; **Б** - 14-та доба життя. 1 - Ki-67<sup>+</sup>-кардіоміоцит.



Примітка. III група – щури після внутрішньоплідного введення дексаметазону, IV група – контрольні щури.

Рисунок 3.2.11 – Абсолютна кількість Ki-67<sup>+</sup>-кардіоміоцитів в міокарді лівого шлуночка серця щурів.

Відносна кількість Ki-67<sup>+</sup>-кардіоміоцитів в експериментальній групі також достовірно менше, порівняно із значеннями контрольної групи (18,4±1,2 % та 26,4±1,2 % відповідно). Значення показників розподілу Ki-67<sup>+</sup> клітин в міокарді шлуночків тварин після внутрішньоплідного введення анатоксину достовірно не відрізняються від контролю.

**На чотирнадцяту добу** після народження темпи приросту товщин стінок серця щурів починають знижуватися. Так, товщина стінок ЛШ, ПШ та МШП серця у контрольних щурів збільшується всього на 0,89 %, 1,1 % та 6,57 % відповідно. Так само, як у попередньому строку дослідження, значення показників у тварин обох експериментальних група залишаються достовірно меншими у порівнянні з контрольною групою, окрім товщини ПШ у щурів після внутрішньоутробного введення дексаметазону. Приріст товщини стінок ЛШ, ПШ та МШП у тварин після внутрішньоутробного введення дексаметазону становить 0,78 %, 0,42 % та 6,52 % відповідно. У групі тварин, які у внутрішньоутробному періоді отримали стафілококовий

анатоксин, показники товщини ЛШ, ПШ та МШП підвищуються відповідно на 3,22 %, 0,64 % та 8,3 % порівняно із значеннями попереднього терміну дослідження (табл. 3.2.3).

Таблиця 3.2.3 – Товщина ( $M \pm m$ , мкм) стінки лівого шлуночка, правого шлуночка та міжшлуночкової перегородки серця щурів з чотирнадцятої до сорок п'ятої доби життя

Доба життя	Група	Товщина, мкм		
		ЛШ	ПШ	МШП
14	I	776,62±9,52	357,64±4,09	693,04±9,27
	II	663,40±9,87*	292,02±8,75*	611,13±4,78*
	III	724,04±12,78*	361,74±7,42	618,36±6,02*
	IV	770,41±7,86	356,26±11,39	687,04±5,21
21	I	782,82±4,85	369,33±5,35	728,36±8,92
	II	726,16±13,41*	377,17±7,03	708,81±5,80
	III	730,01±9,62*	361,98±5,91	661,71±5,42*
	IV	777,63±4,55	363,47±4,98	719,46±3,99
30	I	862,90±5,00	358,94±8,45	782,73±6,06
	II	815,88±8,55*	387,98±4,71	758,30±2,11
	III	852,31±5,98	363,35±6,61	754,69±3,74
	IV	857,28±8,24	364,45±9,03	771,37±5,65
45	I	899,27±5,68	372,75±15,34	872,96±10,45
	II	923,08±4,93*	405,97±4,15*	901,79±4,22*
	III	909,35±6,33	348,54±8,10*	860,68±4,40
	IV	890,87±9,71	369,24±4,34	866,07±9,42

Примітка 1. I – група інтактних щурів;

Примітка 2. II – група щурів після внутрішньоплідного введення стафілококового анатоксину;

Примітка 3. III – група щурів після внутрішньоплідного введення дексаметазону;

Примітка 4. IV – група контрольних щурів;

Примітка 5. \* – достовірна відмінність у порівнянні з показниками контрольних тварин,  $p < 0,05$ .



В шлуночках серця щурів після внутрішньоплідного введення дексаметазону спостерігається мікроскопічна картина зрілого міокарда: добре видно всі три його шари та межі між ними, м'язові волокна циркулярного шару мають хвилеподібний хід, розташовуються паралельно один одного, а між ними спостерігаються міжм'язові простори. Візуально розрізняються окремі КМЦ, їх відростки та з'єднання із сусідніми клітинами. Міокард серця інтактних та контрольних тварин ще не набуває остаточно зрілої структури: волокна середнього шару міокарда мають лінійний хід. В шлуночках серця тварин після внутрішньоутробного введення стафілококового анатоксину спостерігається розширення міжм'язових просторів внутрішнього та середнього шарів міокарда.

На цьому терміні зупиняється зростання ЯЦВ в контрольних та експериментальних тварин, яким у внутрішньо плідному періоді вводили антиген, а показник досягає свого максимального значення ( $0,375 \pm 0,015$  та  $0,317 \pm 0,012$  відповідно), причому у експериментальних щурів він достовірно нижче. Починаючи з цієї доби змінюється динаміка показника: значення ЯЦВ в цих групах починає зменшуватись. Порівняно із попереднім строком дослідження, приріст показника становить 7,73 % - в контрольній групі, та 19,87 % - в групі після внутрішньоутробного введення стафілококового анатоксину. У тварин, що у внутрішньоутробному періоді отримали глюкокортикоїд, спостерігається тенденція до зниження ЯЦВ: значення показника знижується на 10,91 % у порівнянні із попереднім терміном дослідження та стає достовірно менше, ніж у контрольних тварин (див. табл. 3.2.2).

Абсолютна кількість  $Ki-67^+$ -кардіоміоцитів в групі тварин після внутрішньоплідного введення дексаметазону зменшується на 36,8 %, порівняно із попереднім строком спостереження та становить  $126,4 \pm 3,2$  клітин на  $10^5$   $\text{мкм}^2$  та є достовірно меншою, ніж в контрольних щурів -  $297,1 \pm 22,4$  клітин на  $10^5$   $\text{мкм}^2$  (рис. 3.2.12).

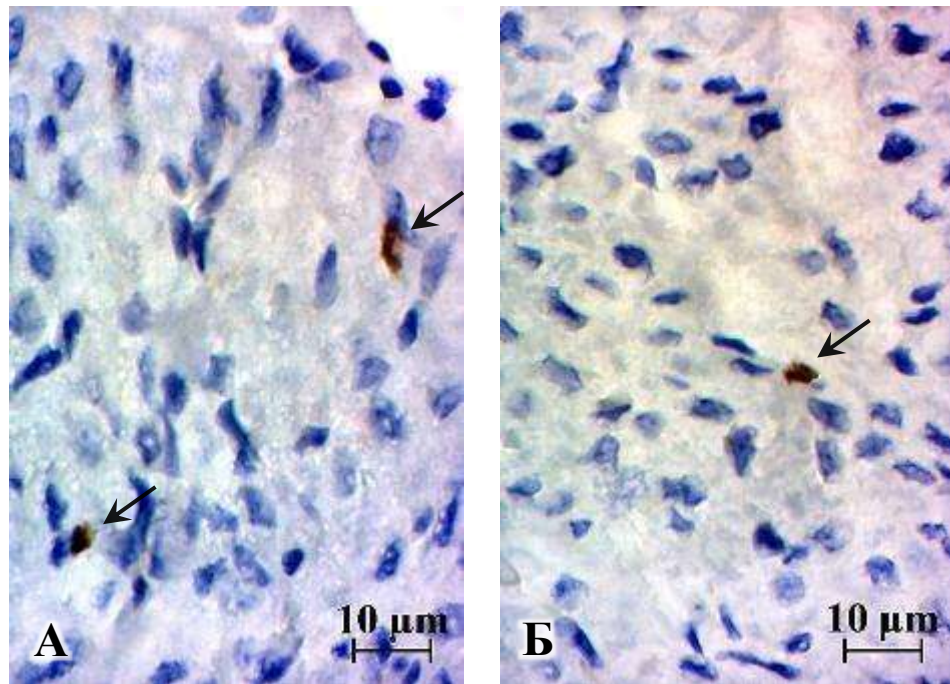


Рисунок 3.2.12 – Ki-67<sup>+</sup>-кардіоміоцити (позначені стрілкою) в міокарді лівого шлуночка серця щурів після внутрішньоплідного введення дексаметазону. **А** - 9-та доба життя; **Б** - 14-та доба життя.

Відносна кількість Ki-67<sup>+</sup>-кардіоміоцитів в експериментальній групі також є достовірно меншою, у порівнянні із значеннями контрольної групи (16,7±1,0 % та 26,2±1,5 %, відповідно) (див. рис 3.2.11).

При електронній мікроскопії КМЦ шлуночків спостерігали вставні диски між сусідніми кардіоміоцитами, ядра клітин, біля яких знаходиться комплекс Гольджи, велику кількість мітохондрій із міжмітохондріальними контактами, що розташовуються уздовж міофібрил, ендоплазматичний ретикулум та Т-систему. На великому збільшенні визначаються різні види міжклітинних контактів у вставному диску (десмосоми та щілині контакти – некуси) а також структурні елементи саркомеру міофібрили: Z- та М-лінії, товсті міозинові та тонкі актинові міофіламенти, А- та І-диски (рис. 3.2.13).

При ультрамікроскопічному дослідженні ядер КМЦ серця щурів після внутрішньоутробного введення дексаметазону було встановлено, що в ядрах експериментальних тварин візуалізується більша кількість гетерохроматину, а в КМЦ серця тварин контрольної групи – еухроматину (рис. 3.2.14).

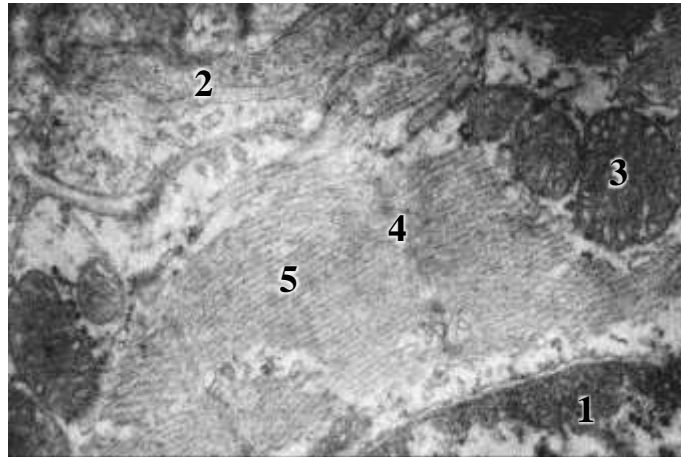


Рисунок 3.2.13 – Кардіоміоцит міокарда лівого шлуночка контрольних щурів на 14-ту добу життя. Електронограмма. Зб.: x 15000. 1- ядро; 2 – ендоплазматичний ретикулум; 3 - мітохондрія; 4 - Z-лінія; 5 - міофіламенти.

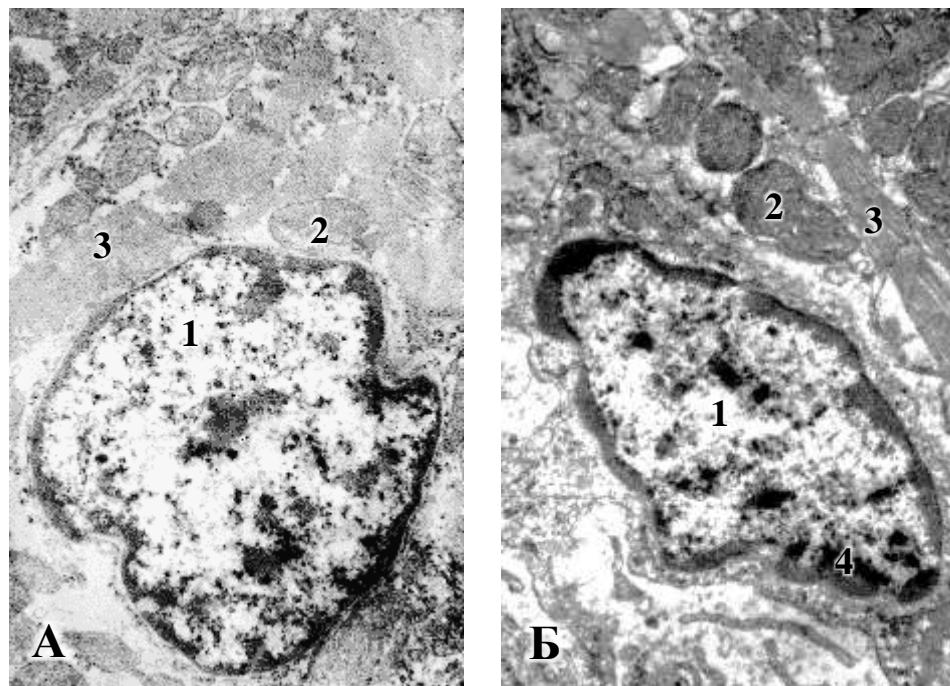


Рисунок 3.2.14 – Міокард лівого шлуночка щурів на 14-ту добу життя. Ядро кардіоміоцита. Електронограмма. Зб.: x 7500. А - контрольні щури; Б - щури після внутрішньоплідного введення дексаметазону. 1- ядро; 2 - мітохондрія; 3 - міофібрила; 4 - гетерохроматин.

**Двадцять перша доба** постнатального життя характеризується відносно невеликим збільшенням досліджуваних показників. У тварин контрольної групи приріст товщини стінки ЛШ складає 0,92 %, ПШ – 1,98 %, а МШП – 4,5 %. Значення товщини стінки ЛШ достовірно менше в обох експериментальних групах, ПШ не відрізняється від показників контрольної групи, а товщина МШП є достовірно меншою тільки в групі щурів, які у внутрішньоутробному періоді отримали дексаметазон, та дорівнює  $661,71 \pm 5,42$  мкм. У порівнянні із попереднім строком дослідження, товщина ЛШ, ПШ та МШП збільшується на 8,64 %, 22,5 % і 13,7 % відповідно у II досліджуваній групі та на 0,81 %, 0,06 % та 6,55 % - у III досліджуваній групі (див. табл. 3.2.3).

Міокард шлуночків серця щурів інтактної та контрольної групи набуває зрілої структури. В середньому шарі міокарда спостерігаються звивисті м'язові волокна, розташовані паралельно один до одного. На великому збільшенні розрізняються вставні диски та бічні відростки кардіоміоцитів, за допомогою яких вони сполучаються із сусідніми клітинами. Хід волокон зовнішнього та внутрішнього шарів міокарда є перпендикулярним до площини зрізу, в цих шарах видно міжм'язові простори та ядра КМЦ. У щурів після внутрішньоутробного введення стафілококового анатоксину міокард шлуночків ще не набуває зрілої структури, спостерігаються розширені простори між м'язовими волокнами міокарда шлуночків (рис 3.2.15).

Значення ЯЦВ у контрольних щурів та тварин, що у внутрішньоутробному періоді отримали стафілококовий анатоксин, різко знижується у 1,92 і у 1,57 рази відповідно у порівнянні із попереднім терміном дослідження та не набуває статистичних відмінностей в обох групах. У щурів після внутрішньоутробного введення дексаметазону значення ЯЦВ достовірно перевищує такий в контрольній групі, а зниження показника становить 1,32 % (див. табл. 3.2.2).

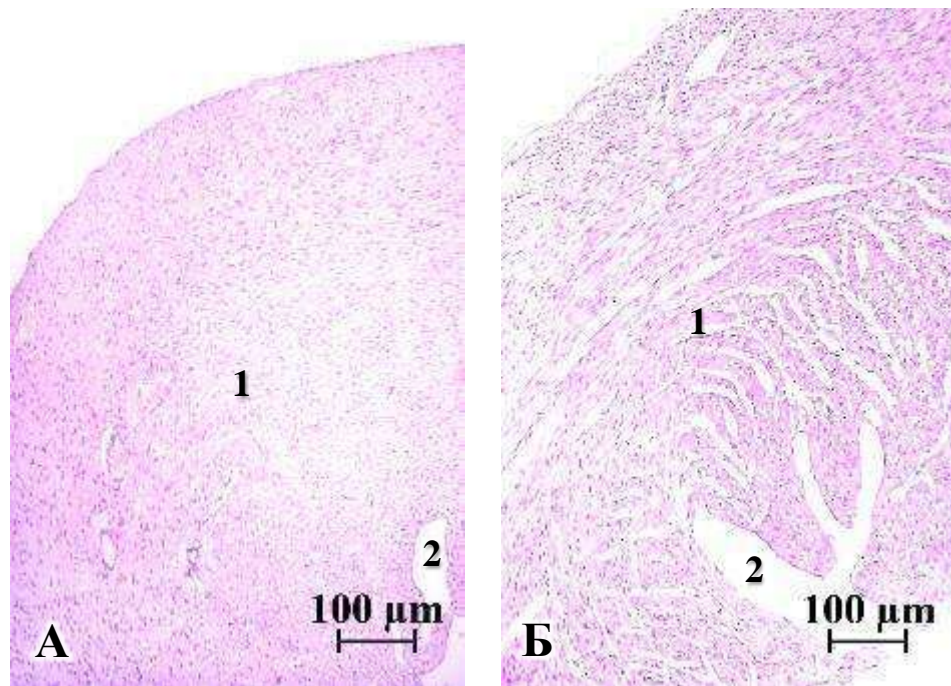


Рисунок 3.2.15 – Міокард лівого шлуночка щурів на 21-шу добу після народження. Забарвлення: гематоксилін та еозин. **А** - контрольні щури; **Б** - щури після внутрішньоплідного введення стафілококового анатоксину. 1 - міокард; 2 - порожнина шлуночка.

На тридцять добу після народження у тварин контрольної групи товщини ЛШ, ПШ та МШП зростають на 9,29 %, 0,26 % та 6,72 % відповідно. Значення досліджуваних показників в цей період достовірно не відрізняється в обох експериментальних групах від контрольних тварин, окрім товщини ЛШ у тварин після внутрішньоплідного введення антигену, яка становить  $815,88 \pm 8,55$  мкм та є достовірно меншою за значення контрольних щурів. Приріст товщини стінки ЛШ, ПШ та МШП в групі тварин після внутрішньоутробного введення стафілококового анатоксину складає 10,99 %, 2,78 % та 6,52 % відповідно, а в тварин, які у внутрішньоутробному періоді отримали дексаметазон – 14,34 %, 0,37 % та 12,32 % (див. табл. 3.2.3).

Структура міокарда шлуночків серця щурів значною мірою не змінюється в досліджуваних групах. Звертає на себе увагу несуттєве розширення міжм'язових просторів та значне переважання циркулярного

шару міокарда над повздожніми. Міокард в серці тварин, яким у внутрішньоутробному періоді було введено стафілококовий анатоксин, набуває зрілої структури (рис 3.2.16).

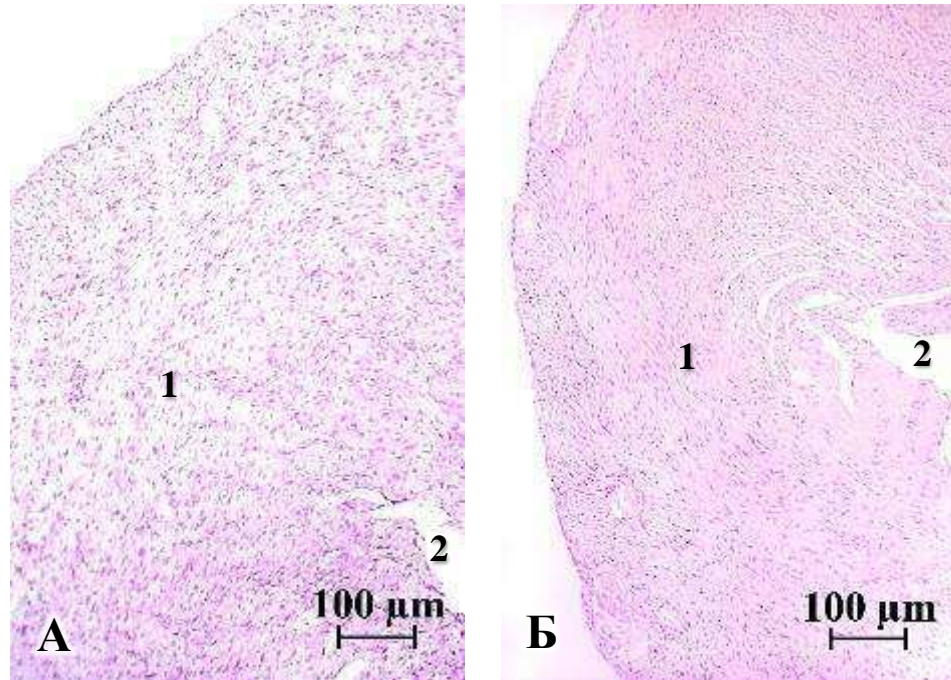


Рисунок 3.2.16 – Міокард лівого шлуночка щурів на 30-ту добу після народження. Забарвлення: гематоксилін та еозин. **А** - контрольні щури; **Б** - щури після внутрішньоплідного введення стафілококового анатоксину. 1 - міокард; 2 - порожнина шлуночка.

Показники ЯЦВ в II та IV досліджуваних групах продовжують поступово знижуватися та статистично не відрізняються одне від одного. У контрольних щурів показник зменшується на 4,61 %, а у експериментальних – на 3,48 %. В групі тварин, які у внутрішньоутробному періоді отримали дексаметазон, значення ЯЦВ залишається достовірно більшим, ніж в контрольній групі, та, у порівнянні із попереднім строком спостереження, зменшується на 23,48 % (див. табл. 3.2.2).

**На сорок п'яту добу** постнатального життя приріст товщини ЛШ, ПШ та МШП серця в групі контрольних щурів становить 3,77 %, 1,29 % та

10,93 % відповідно. Всі досліджувані показники у тварин, яким у внутрішньоутробному періоді вводили стафілококовий анатоксин достовірно вищі, ніж у щурів контрольної групи, а, у порівнянні із попереднім терміном, значення товщини ЛШ збільшується на 11,61 %, ПШ – на 4,43 %, а МШП – на 15,91 %. Товщина ПШ в групі щурів після внутрішньоутробного введення дексаметазону знижується у порівнянні із попереднім строком на 4,07 % та є достовірно нижчою, ніж у контрольних щурів. Значення товщин стінки ЛШ та МШП не має відмінностей від показників контрольної групи, а їх приріст складає 6,27 % та 12,31 % відповідно (див. табл. 3.2.3).

Міокард шлуночків серця має подібну структуру у всіх групах порівняння. Внутрішній повздовжній шар міокарда головним чином представлений соскоподібними м'язами та м'ясистими перекладками, більшою мірою вираженими у ЛШ. Середній шар міокарда складається із звивистих м'язових волокон, які мають циркулярну орієнтацію та займають більшу частину товщини стінки шлуночків. У зовнішньому повздовжньому шарі міокарда знаходиться більша частина судин серця. Загалом, співвідношення субепікардіального, циркулярного та субендокардіального шарів міокарда в стінці ЛШ становить в середньому 1:7:2, в стінці ПШ – 1:3:1.

У всіх експериментальних групах зберігається тенденція до незначного зменшення ЯЦВ, у порівнянні із попереднім строком дослідження. Значення досліджуваного показника у IV групі також не має відмінностей від показника у II групі, а їх зниження складає 9,66 % та 22,16 % відповідно. У щурів після внутрішньоутробного введення дексаметазону значення ЯЦВ зменшується на 16,66 % та є достовірно вищим порівняно із показником контрольних тварин (див. табл. 3.2.3).

Таким чином, в експериментальній групі тварин, яким у внутрішньоутробному періоді вводили стафілококовий анатоксин товщина стінок ЛШ, ПШ та МШП є достовірно меншою протягом трьох тижнів після народження, порівняно із значеннями контрольної групи. Втім, на сорок

п'яту добу ці показники достовірно перевищують значення контрольних тварин. Стратифікація міокарда шлуночків завершується до тридцятої доби життя – пізніше, ніж в контрольній групі. Динаміка змін ЯЦВ подібна до такої в контрольній групі (поступово зростає до чотирнадцятої доби, після чого різко знижується), але характеризується достовірно меншими значеннями протягом другого тижня спостереження.

У щурів після внутрішньоутробного введення дексаметазону товщини стінок ЛШ, ПШ та МШП є достовірно більшими, ніж показники контрольної групи протягом перших п'яти днів життя, після чого стають достовірно тоншими та залишаються такими до двадцять першої доби після народження, а до сорок п'ятої ці відмінності нівелюються. Окремі шари міокарда починають диференціюватися вже з п'ятої доби життя, а остаточна стратифікація міокарда завершується до чотирнадцятої доби після народження, що відбувається раніше, ніж в контрольних тварин. ЯЦВ набуває свого найбільшого значення вже на п'яту добу життя, на відміну від контрольної групи, де цей показник найбільший на чотирнадцяту, та є достовірно більшим на всіх строках спостереження, окрім чотирнадцятої доби.

### **3.3 Особливості розподілу сполучної тканини в серці щурів в нормі та експерименті**

**На першу добу** після народження в шлуночках серця інтактних та контрольних щурів відносна площа, яку займає сполучна тканина, дорівнює 3,35 % та 3,25 % відповідно. Колагенові волокна у шлуночках мають вигляд поодиноких звивистих смужок уздовж м'язових волокон та між ними, навколо судин та у субепікардіальному і субендокардіальному шарах міокарда (рис. 3.3.1).

У складі колагенових волокон важливе місце посідають волокна III типу, адже саме вони формують сполучнотканинний матрикс, що оточує



КМЦ та сприяє підтримці форми та пружності міокарда при його скороченнях.



Рисунок 3.3.1 – Міокард лівого шлуночка інтактних щурів на п'яту добу життя. Забарвлення за Ван Гізоном. 1 - епікард; 2 - судина.

Більша частина волокон колагену III типу спостерігається у перимізії, а їх вміст у міокарді новонароджених інтактних та контрольних тварин складає  $2,12 \pm 0,32$  % та  $2,097 \pm 0,18$  % відповідно. Відносна площа, яку займають колагенові волокна становить  $2,77 \pm 0,48$  % в інтактній групі та  $2,69 \pm 0,25$  % - в контрольній (табл. 3.3.1).

Таблиця 3.3.1 – Вміст волокон сполучної тканин ( $M \pm m$ , %) в міокарді серця інтактних та експериментальних щурів

Доба життя	Волокна	Відносна площа, яку займають волокна, %			
		I	II	III	IV
1	2	3	4	5	6
1	Колагенові	$2,77 \pm 0,48$	$2,30 \pm 0,27$	$2,38 \pm 0,32$	$2,69 \pm 0,25$
	Еластичні	$0,58 \pm 0,15$	$0,51 \pm 0,28$	$0,59 \pm 0,09$	$0,55 \pm 0,12$
3	Колагенові	$3,46 \pm 0,46$	$2,74 \pm 0,31$	$2,93 \pm 0,38$	$3,24 \pm 0,26$
	Еластичні	$0,67 \pm 0,20$	$0,65 \pm 0,07$	$0,66 \pm 0,13$	$0,65 \pm 0,11$
5	Колагенові	$3,73 \pm 0,39$	$3,82 \pm 0,33$	$3,04 \pm 0,34$	$3,74 \pm 0,39$
	Еластичні	$0,79 \pm 0,10$	$0,75 \pm 0,07$	$0,73 \pm 0,16$	$0,70 \pm 0,08$

Продовження таблиці 3.3.1

1	2	3	4	5	6
9	Колагенові	4,31±0,35	3,83±0,46	3,44±0,34	4,36±0,32
	Еластичні	1,04±0,11	0,82±0,07	0,81±0,11	0,81±0,09
14	Колагенові	5,40±0,46	4,04±0,37	4,11±0,64	5,17±0,42
	Еластичні	1,14±0,14	1,27±0,14	0,87±0,12	1,00±0,11
21	Колагенові	5,90±0,40	4,33±0,37*	4,73±0,32	5,69±0,43
	Еластичні	1,22±0,28	1,42±0,15	1,07±0,15	1,03±0,13
30	Колагенові	6,82±0,75	4,84±0,39*	5,15±0,49	6,80±0,90
	Еластичні	1,39±0,27	1,64±0,15	1,21±0,23	1,44±0,19
45	Колагенові	8,07±0,75	5,34±0,47*	5,58±0,48*	7,88±0,34
	Еластичні	1,78±0,29	1,88±0,21	1,47±0,18	1,73±0,28

Примітка 1. I – група інтактних щурів;

Примітка 2. II – група щурів після внутрішньоплідного введення стафілококового анатоксину;

Примітка 3. III – група щурів після внутрішньоплідного введення дексаметазону;

Примітка 4. IV – група контрольних щурів;

Примітка 5. \* – достовірна відмінність у порівнянні з показниками контрольних тварин,  $p < 0,05$ .

Еластичні волокна зустрічаються у значно меншій кількості, ніж колагенові та розташовуються головним чином у стінках артерій, тонкими стрічками навколо них, а також у пери- та епімізії (рис. 3.3.2).

Вміст еластичних волокон має подібну динаміку та достовірно не відрізняється у всіх групах спостереження. Еластичні волокна займають у середньому  $0,58 \pm 0,15$  % площі міокарда в групі інтактних щурів та  $0,55 \pm 0,12$  % міокарда в контрольній групі.

Вміст сполучної тканини в експериментальних групах тварин не має достовірних відмінностей від показників контрольних щурів. Так, в групі тварин після внутрішньоутробного введення стафілококового анатоксину відносна площа, яку займали колагенові волокна складає  $2,298 \pm 0,269$  %

(73,8 % з яких припадало на долю волокон III типу), еластичні волокна займають  $0,511 \pm 0,280$  % площі міокарда.

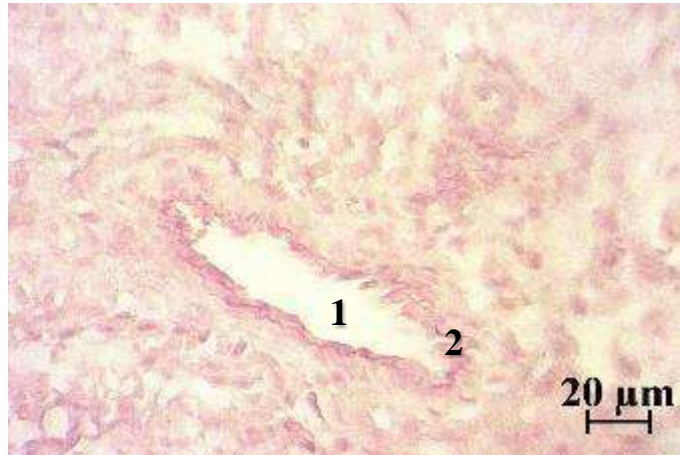


Рисунок 3.3.2 – Міокард лівого шлуночка інтактних щурів на першу добу життя. Забарвлення: орсеїн. 1 - порожнина артерії; 2 – еластичні волокна в стінці артерії.

Відносна площа, яку займають колагенові та еластичні волокна в міокарді експериментальних щурів, яким у внутрішньоутробному періоді вводили дексаметазон, становить  $2,380 \pm 0,316$  % та  $0,594 \pm 0,093$  % відповідно. В структурі колагенових волокон в цій групі 74,9 % складають волокна III типу.

**На третю добу** постнатального розвитку у контрольних тварин відносна площа, яку займають колагенові та еластичні волокна збільшується на 19,79 % та 14,52 % відповідно. Вміст колагенових волокон III типу зменшується на 9,1 %. Відносна площа, яку займає сполучна тканина в міокарді експериментальних тварин достовірно не відрізняється від показників контрольних щурів. В групі тварин після внутрішньоплідного введення стафілококового анатоксину приріст колагенових та еластичних волокон становить 16,16 % та 21,14 % відповідно. Відносна площа, яку займають колагенові волокна III типу зменшується на 15,73 %. В групі експериментальних щурів, яким у внутрішньоутробному періоді вводили дексаметазон, вміст колагенових волокон збільшується на 18,9 %, зокрема

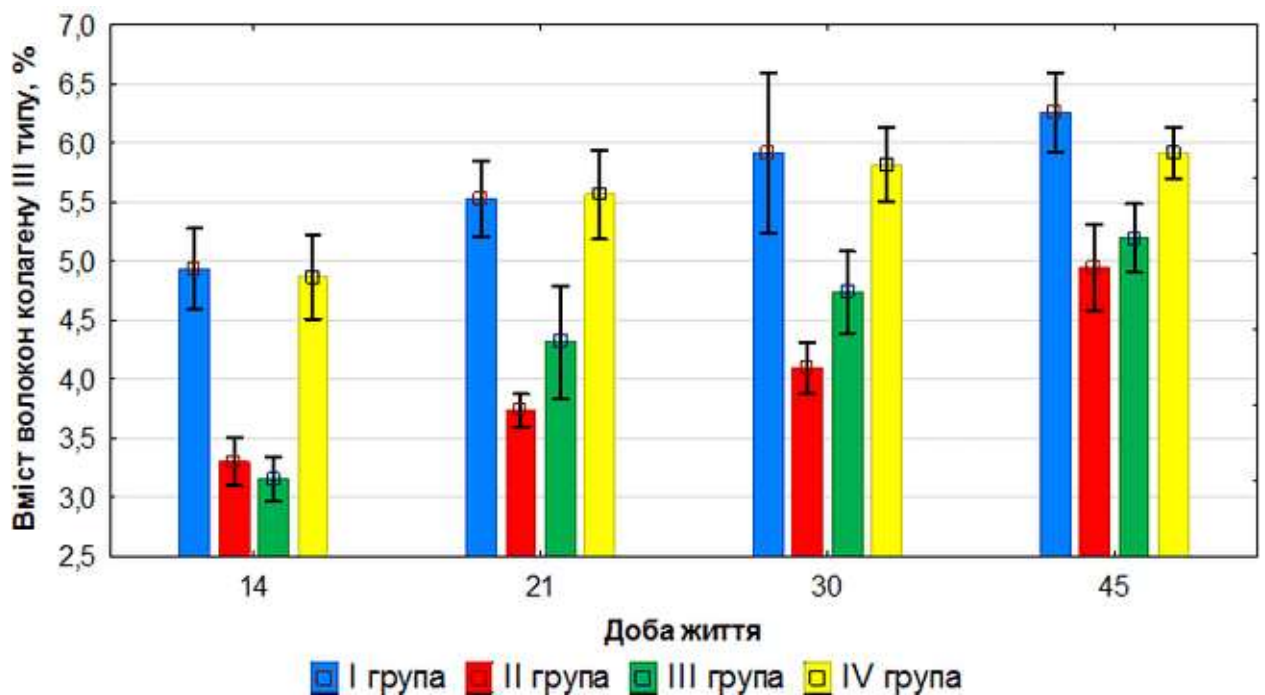
волокна III типу – на 13,8 %, а відносна площа, яку займають еластичні волокна збільшується на 9,86 % (див. табл. 3.3.1).

**На п'яту добу** спостереження у всіх групах спостереження збільшується відносна площа, яку займає сполучна тканина в міокарді серця щурів. Приріст колагенових, еластичних та колагенових волокон III типу в контрольній групі становить 13,3 %, 8,22 % та 25,31 % відповідно. Значення досліджуваних показників в експериментальних групах тварин дещо відрізняється від контрольних, але не набуває статистично значимих відмінностей. У щурів після внутрішньоутробного введення стафілококового анатоксину, відносна площа, яку займають колагенові та еластичні волокна збільшується на 28,28 % та 13,94 % відповідно. Вміст колагенових волокон III типу в цій групі збільшується у 2,16 разів порівняно із попереднім терміном спостереження. В групі тварин, яким у внутрішньоутробному періоді вводили глюкокортикоїд, приріст відносної площі, що займають еластичні волокна складає 9,72 %, вміст колагену збільшується на 3,61 %, а саме волокон III типу – на 28,7 % (див. табл. 3.3.1).

**На дев'яту добу** життя зберігається тенденція до зростання вмісту сполучної тканини в міокарді шлуночків щурів як контрольної, так і експериментальної груп. Вміст колагенових волокон в серці контрольних тварин збільшується на 14,21 %, еластичних – на 12,74 %. Приріст колагенових волокон III типу складає 29,05 %. Відносна площа, яку займають еластичні, колагенові та, зокрема, колагенові волокна III типу в групі експериментальних тварин після внутрішньоутробного впливу антигену, збільшується відповідно на 7,94 %, 0,31 % та 7,38 % у порівнянні із попереднім строком спостереження та не відрізняється від показників контрольної групи. У щурів після внутрішньоутробного введення дексаметазону вміст сполучної тканини в міокарді шлуночків не має статистично значимих відмінностей від контрольних тварин, а приріст колагенових та еластичних волокон складає 11,43 % та 9,87 % відповідно. Відносна площа, яку займали колагенові волокна саме III типу дещо

знижується у порівнянні із попереднім терміном дослідження – на 0,82 % (див. табл. 3.3.1).

На чотирнадцяту добу спостереження вміст сполучної тканини продовжує збільшуватись у досліджуваних групах. У контрольних щурів приріст еластичних, всіх колагенових та колагенових волокон III типу становить 18,8 %, 15,62 % та 26,09 % відповідно. В групі тварин, котрим у внутрішньоутробному періоді вводили стафілококовий анатоксин, вміст колагенових та еластичних волокон в міокарді шлуночків збільшується відповідно на 5 % та 35,59 %. Зокрема, відносна площа, яку займають колагенові волокна III типу ( $3,301 \pm 0,202$  %) дещо зменшується та стає достовірно меншою порівняно із показниками контрольної групи ( $4,867 \pm 0,356$  %) (рис. 3.3.3).



Примітка. I група – інтактні щури, II група – щури після внутрішньоплідного введення стафілококового анатоксину, III група – щури після внутрішньоплідного введення дексаметазону, IV група – контрольні щури.

Рисунок 3.3.3 – Динаміка відносної площі, яку займають колагенові волокна III типу в міокарді лівого шлуночка щурів.

В групі щурів після внутрішньоплідного введення дексаметазону відносна площа, зайнята колагеновими та еластичними волокнами збільшується відповідно на 16,39 % та 7,11 % порівняно із попереднім терміном спостереження. Вміст колагенових волокон III типу є достовірно нижчим, ніж у контрольних щурів, та складає  $3,159 \pm 0,187$  %, а його приріст становить 8,89 % (рис. 3.3.4).

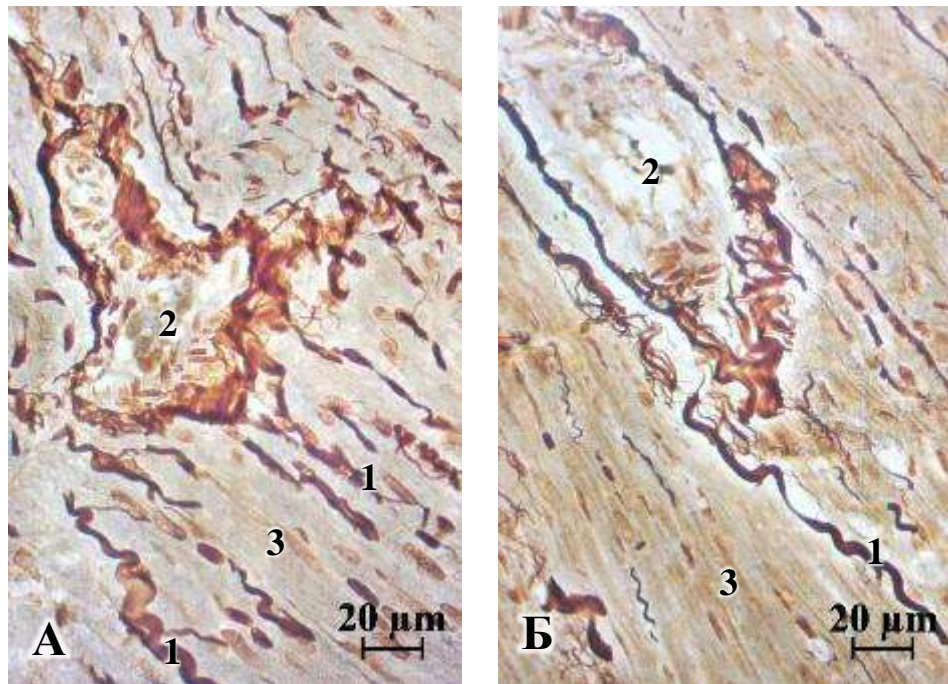


Рисунок 3.3.4 – Міокард лівого шлуночка щурів на 14-ту добу життя.

Імпрегнація сріблом за Лейдлоу. **А** - контрольні щури; **Б** - щури після внутрішньоплідного введення дексаметазону. 1 - колагенові волокна III типу; 2 - порожнина артеріальної судини; 3 - міокард.

**На двадцять першу добу** після народження приріст колагенових та еластичних волокон в серці контрольних тварин складає 9,1 % та 3,76 % відповідно. Разом з тим, вміст колагенових волокон III типу збільшується на 12,55 %. В групі щурів після внутрішньоплідного введення стафілококового анатоксину відносна площа, яку займає колаген збільшується на 6,87 % та становить  $4,334 \pm 0,375$  %, що достовірно менше порівняно із досліджуваним показником в контрольній групі ( $5,688 \pm 0,428$  %) (рис. 3.3.5).

Зокрема, вміст волокон колагену III типу також є достовірно меншим, ніж в контрольних тварин, та збільшується на 11,71 % у порівнянні із попереднім строком.

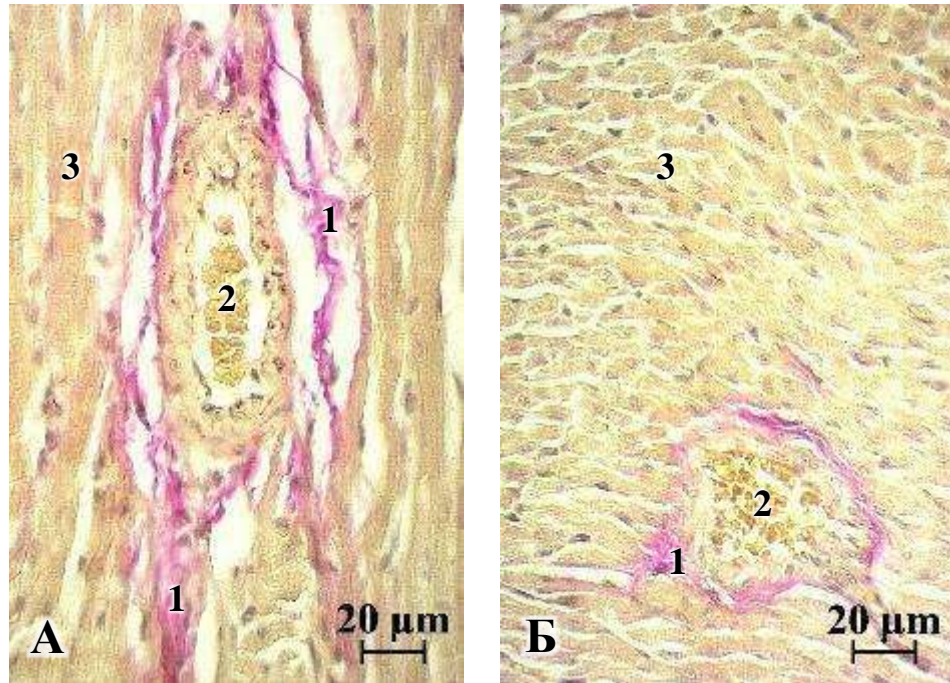


Рисунок 3.3.5 – Міокард лівого шлуночка щурів на 21-шу добу життя. Забарвлення за Ван Гізоном. **А** - контрольні щури; **Б** - щури після внутрішньоплідного введення стафілококового анатоксину. 1 - колагенові волокна; 2 - порожнина артеріальної судини; 3 - міокард.

Вміст еластичних волокон у цій групі не має статистичних відмінностей від контрольної, а їх приріст становить 10,5 %.

В групі тварин, котрим у внутрішньоутробному періоді вводили дексаметазон, вміст колагенових та еластичних волокон не відрізняється від показників контрольних щурів, а їх приріст становить відповідно 13,04 % та 18,42 %. Водночас відносна площа, яку займають волокна колагену III типу збільшується на 26,84 % та дорівнює  $4,318 \pm 0,477$  %, що достовірно нижче за значення показника в контрольній групі (див. табл. 3.3.1).

**На тридцять добу** спостереження вміст всіх колагенових, колагенових волокон III типу та еластичних волокон в міокарді контрольних щурів

збільшується на 16,31 %, 4,33 % та 27,92 % відповідно. Відносна площа, яку займають колагенові волокна ( $4,844 \pm 0,388$  %) та, зокрема, волокна III типу ( $4,098 \pm 0,218$  %), у групі тварин після внутрішньоплідного введення стафілококового анатоксину збільшується на 10,52 % та 8,76 % відповідно та є достовірно нижче порівняно із показниками контрольної групи ( $6,797 \pm 0,907$  % та  $5,818 \pm 0,314$  % відповідно). Приріст еластичних волокон становить 13,36 % та не відрізняється від значень контрольних тварин. В III групі спостереження – після внутрішньоплідного введення дексаметазону – відносна площа, яку займають колагенові та еластичні волокна, збільшується відповідно на 8,19 % і 11,79 % та не має статистичних відмінностей від контрольної групи, але вміст колагену III типу достовірно нижче за показник контрольної групи, а його приріст становить 8,88 % (рис. 3.3.6).

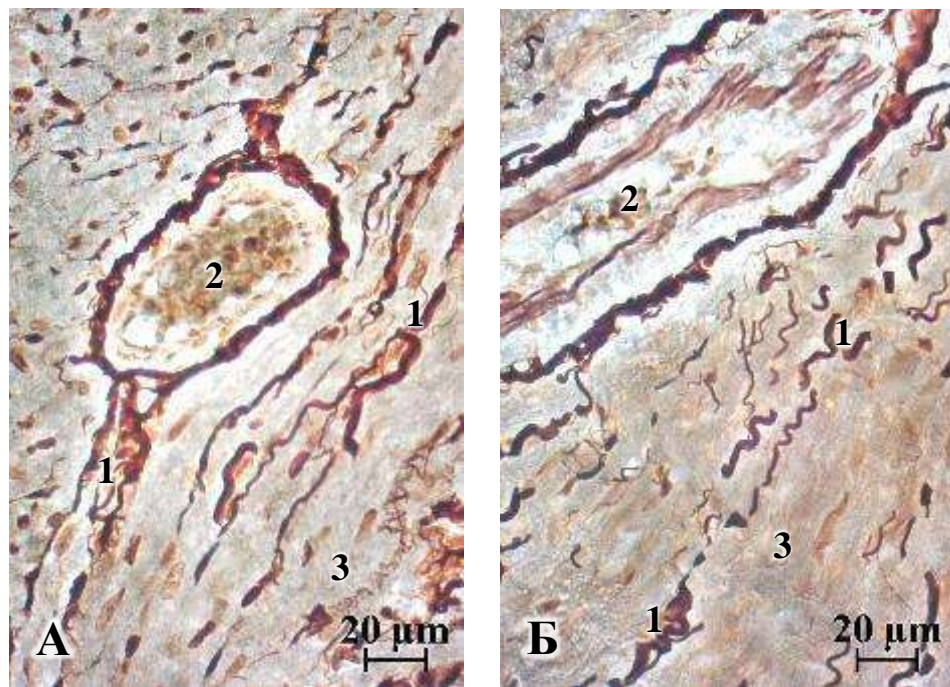


Рисунок 3.3.6 – Міокард лівого шлуночка щурів на 30-ту добу життя. Імпрегнація сріблом за Лейдлоу. А - контрольні щури; Б - щури після внутрішньоплідного введення дексаметазону. 1 - колагенові волокна; 2 - порожнина артеріальної судини; 3 - міокард.



На сорок п'яту добу постнатального життя відмічається найінтенсивніше збільшення площі, яку займає сполучна тканина в міокарді шлуночків інтактних та контрольних щурів: приріст колагенових волокон складає 13,73 %, еластичних – 16,99 %, а волокон колагену III типу – 1,65 %. Зберігається достовірно нижчий вміст як всіх колагенових, так і волокон колагену III типу у групі тварин після внутрішньоплідного введення стафілококового анатоксину порівняно із показниками контрольної та інтактної груп щурів. Збільшення цих показників у порівнянні із попереднім терміном дослідження складає відповідно 9,33 % та 17,14 %. Приріст еластичних волокон становить 13,01 %. В групі тварин, котрим у внутрішньоутробному періоді вводили дексаметазон, площа, яку займають колагенові волокна ( $5,583 \pm 0,485$  %) достовірно менша, ніж в контрольній групі ( $7,879 \pm 0,337$  %) (рис. 3.3.7).

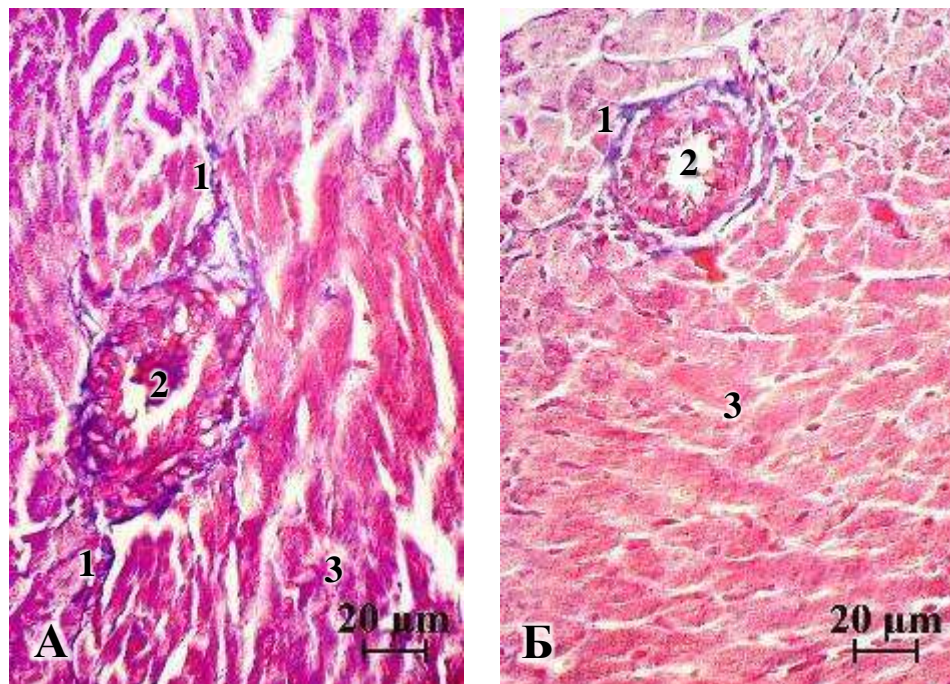
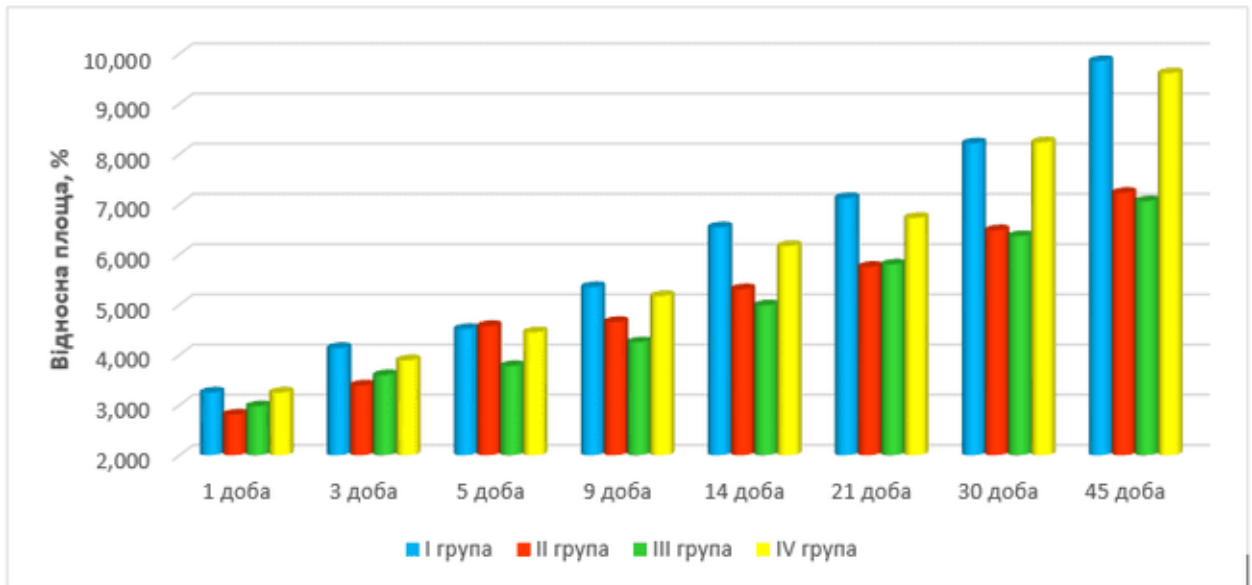


Рисунок 3.3.7 – Міокард лівого шлуночка щурів на 45-ту добу життя. Зabarвлення за Масоном. А - контрольні щури; Б - щури після внутрішньоплідного введення дексаметазону. 1- колагенові волокна; 2 – порожнина артеріальної судини; 3 - міокард.

Вміст еластичних, колагенових та колагенових волокон III типу збільшується відповідно на 17,83 %, 7,73 % та 8,83 % порівняно із попереднім строком спостереження (див. табл. 3.3.1).

Динаміка вмісту сполучної тканини в міокарді шлуночків інтактних та експериментальних тварин наведена нижче на рисунку 3.3.8



Примітка. I група – інтактні щури, II група – щури після внутрішньоплідного введення стафілококового анатоксину, III група – щури після внутрішньоплідного введення дексаметазону, IV група – контрольні щури.

Рисунок 3.3.8 – Динаміка відносної площі, яку займає сполучна тканина в міокарді лівого шлуночка щурів.

Таким чином, в міокарді шлуночків тварин після внутрішньоутробного введення стафілококового анатоксину спостерігається тенденція до меншого вмісту сполучної тканини (окрім п'ятої доби) протягом перших двох тижнів після народження, а, починаючи з двадцять першої доби життя, відносна площа, яку займають колагенові волокна стає достовірно меншою, ніж в контрольній групі. Зокрема, вміст колагенових волокон III типу є достовірно меншим протягом останніх трьох тижнів спостереження.

В групі щурів, яким у внутрішньоутробному періоді вводили дексаметазон відзначається тенденція до меншого вмісту сполучної тканини в міокарді шлуночків серця (головним чином – за рахунок зниження вмісту

колагенових волокон III типу) у порівнянні із показниками контрольної групи, причому на сорок п'яту добу ці відмінності набувають статистичної значимості.

### 3.4 Динаміка товщини стінки артеріальних судин та відносної площі, яку вони займають в серці щурів в нормі та експерименті

При оглядовій мікроскопії артерій серця щурів, які відносяться до артерій м'язового типу, звертає на себе увагу, що їх стінка складається з трьох оболонок: внутрішньої (інтими), середньої (медії) та зовнішньої (адвентиції) (рис. 3.4.1).

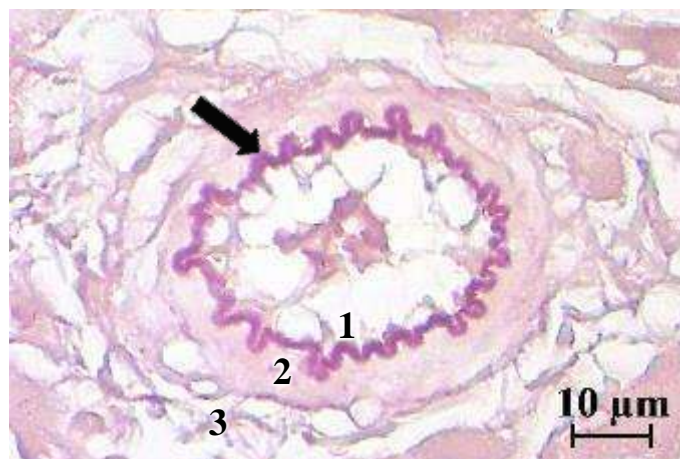


Рисунок 3.4.1 – Артерія в міокарді лівого шлуночка інтактних щурів на 30-ту добу життя. Забарвлення: орсеїн. 1 - інтима; 2 –медія; 3 – адвентиція; чорна стрілка - внутрішня еластична мембрана.

Внутрішня оболонка представлена одним шаром плоских ендотеліальних клітин, підендотеліальний шар у щурів розвинутий дуже слабо або зовсім не спостерігається. На межі інтими та медії розташована внутрішня еластична мембрана, яка має вигляд хвилястої стрічки. Середня оболонка представлена переважно гладкими міоцитами з невеликою кількістю еластичних волокон. В медії виявляється велика кількість гладких міоцитів, що експресують антиген  $\alpha$ -SMA (рис. 3.4.2).

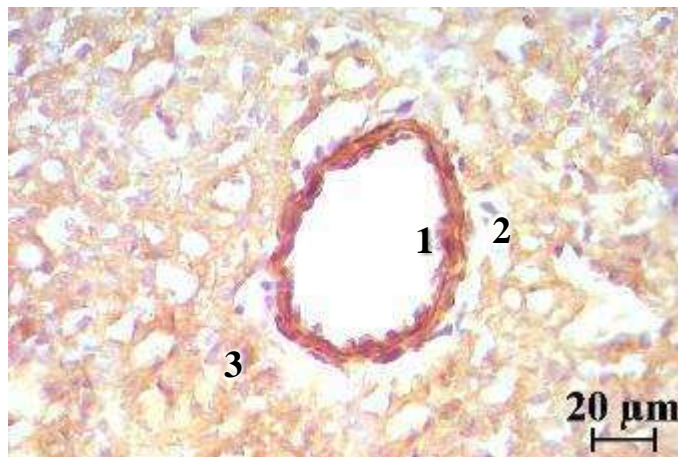


Рисунок 3.4.2 – Артерія в міокарді лівого шлуночка інтактних щурів на п'яту добу життя. Експресія  $\alpha$ -SMA гладкими міоцитами середньої оболонки судини. 1 - порожнина артерії; 2 -  $\alpha$ -SMA<sup>+</sup>-гладкі міоцити середньої оболонки артерії; 3 - міокард.

Зовнішня оболонка складається з пухкої волокнистої тканини, волокна якої часто продовжуються у оточуючі тканини. Ознак зовнішньої еластичної мембрани, яка в артеріях мішаного типу знаходиться між адвентицією та медією, в артеріях серця щурів виявлено не було. Артеріальні судини у щурів розташовуються інтраміокардіально, а їх гілки спостерігаються переважно у середньому шарі міокарда шлуночків та за діаметром відповідають артеріям середнього калібру. У просвітах судин відмічаються формені елементи крові.

**На першу добу** життя відносна площа, яку займають артеріальні судини в міокарді шлуночків інтактних та контрольних тварин, складає  $1,32 \pm 0,49$  % та  $1,41 \pm 0,49$  % відповідно (табл. 3.4.1).

Достовірних змін досліджуваного показника в цих групах на всіх строках спостереження виявлено не було. Після внутрішньоплідного введення стафілококового анатоксину відносна площа, яку займають артерії становить  $1,80 \pm 0,79$  %, а в групі після внутрішньоутробного введення дексаметазону –  $2,19 \pm 1,13$  %, але показники в обох експериментальних групах достовірно не відрізняються від значень контрольних та інтактних щурів.

Таблиця 3.4.1 – Відносна площа ( $M \pm m, \%$ ), яку займають артерії в міокарді інтактних та експериментальних щурів

Група Доба життя	I	II	III	IV
1	1,32±0,49	1,80±0,79	2,19±1,13	1,41±0,49
3	1,77±0,54	2,20±0,82	2,73±0,75	1,98±0,74
5	3,68±1,09	3,08±1,06	3,19±1,04	3,30±0,92
9	4,51±1,75	4,63±1,45	3,70±0,97	4,44±1,25
14	4,77±1,61	4,74±1,24	4,28±1,26	5,04±1,22
21	5,37±1,36	4,00±1,35	3,79±1,20	5,48±1,84
30	6,92±2,21	3,73±1,15*	3,34±1,18*	7,05±1,67
45	4,10±1,18	3,77±1,46	3,24±1,18	4,47±0,83

Примітка 1. I – група інтактних щурів;

Примітка 2. II – група щурів після внутрішньоплідного введення стафілококового анатоксину;

Примітка 3. III – група щурів після внутрішньоплідного введення дексаметазону;

Примітка 4. IV – група контрольних щурів;

Примітка 5. \* – достовірна відмінність у порівнянні з показниками контрольних тварин,  $p < 0,05$ .

Просвіт артерій серця щурів на першу добу після народження має овальну форму з нерівними краями, внутрішня еластична мембрана має форму тонкої хвилеподібної стрічки. Товщина комплексу інтима-медіа в інтактній та контрольній групах складає  $3,31 \pm 0,51$  мкм та  $3,45 \pm 0,69$  мкм відповідно. Значення показника достовірно не відрізняються в цих групах на всіх строках спостереження. Товщина стінки артерій серця в експериментальних групах достовірно нижче у порівнянні із контрольними тваринами. В групі експериментальних щурів, яким під час внутрішньоутробного розвитку вводили стафілококовий анатоксин товщина середньої та внутрішньої оболонки артеріальних судин міокарда шлуночків становить  $2,80 \pm 0,08$  мкм, а у тварин після внутрішньоплідного введення дексаметазону -  $3,13 \pm 0,53$  мкм (табл. 3.4.2).

Таблиця 3.4.2 – Товщина комплексу інтима-медіа ( $M \pm m$ , мкм) в артеріях міокарда інтактних та експериментальних щурів

Група Доба життя	I	II	III	IV
1	3,31±0,51	2,80±0,08*	3,13±0,53*	3,46±0,69
3	4,84±0,82	3,35±0,09*	3,75±0,80*	4,95±1,03
5	5,51±1,41	4,07±0,10*	4,82±0,85*	5,66±0,98
9	6,52±1,08	5,63±0,14*	6,47±1,35	6,27±1,21
14	7,50±1,14	6,18±0,14*	6,54±1,13*	7,13±1,49
21	9,31±1,57	7,57±0,25*	7,66±1,71*	9,51±1,62
30	9,71±1,80	8,49±0,16*	8,16±0,96*	9,96±1,37
45	9,78±1,56	8,15±0,16*	8,06±1,24*	9,94±1,62

Примітка 1. I – група інтактних щурів;

Примітка 2. II – група щурів після внутрішньоплідного введення стафілококового анатоксину;

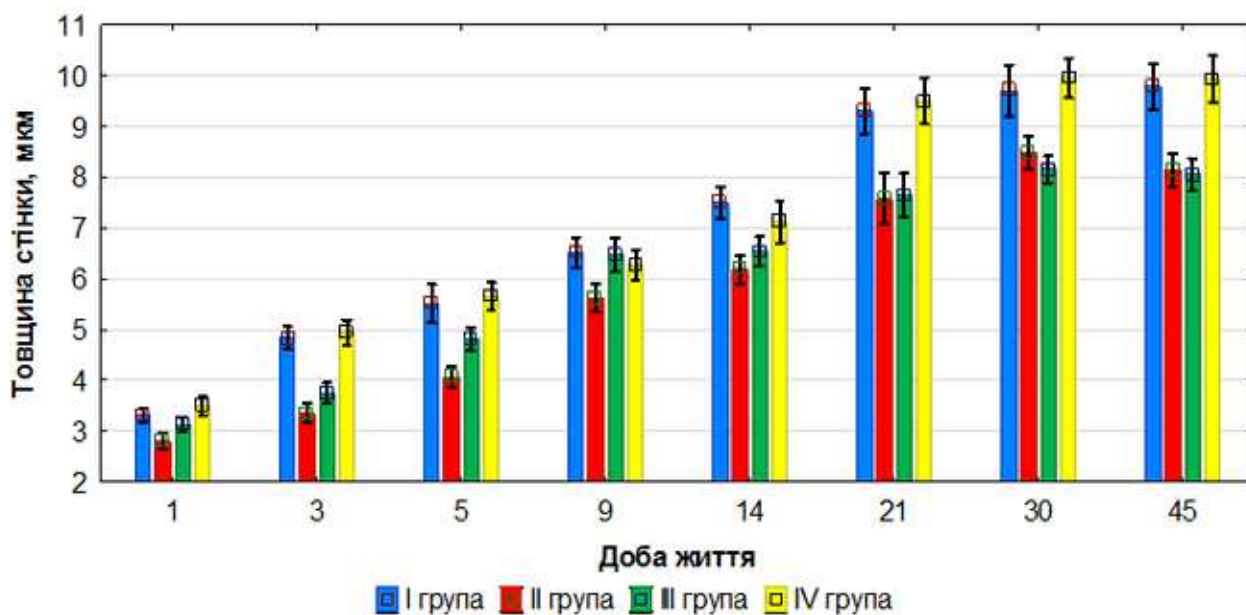
Примітка 3. III – група щурів після внутрішньоплідного введення дексаметазону;

Примітка 4. IV – група контрольних щурів;

Примітка 5. \* – достовірна відмінність у порівнянні з показниками контрольних тварин,  $p < 0,05$ .

**На третю добу** спостереження відносна площа, яку займають артерії в міокарді шлуночків інтактних та контрольних тварин збільшується відповідно на 33,8 % та 41 %, порівняно із попереднім строком спостереження. Значення показника в обох експериментальних групах достовірно не відрізняється від контрольних тварин, а приріст складає 22,1 % в групі щурів, яким у внутрішньоутробному періоді вводили антиген та 22,4 % - в групі після введення дексаметазону (див. табл. 3.4.1).

Просвіт артерій стає більш округлим, його краї стають рівнішими, хід внутрішньої еластичної мембрани стає більш звивистим. Товщина середньої та внутрішньої оболонки артеріальних судин шлуночків інтактних та контрольних щурів збільшується відповідно на 31,52 % та 30,13 % у порівнянні із попереднім терміном дослідження (рис 3.4.3).



Примітка. I група – інтактні щури, II група – щури після внутрішньоплідного введення стафілококового анатоксину, III група – щури після внутрішньоплідного введення дексаметазону, IV група – контрольні щури.

Рисунок 3.4.3 – Товщина комплексу інтима-медіа в артеріях шлуночків серця щурів.

Динаміка збільшення товщини оболонок судин в експериментальних групах характеризується меншою інтенсивністю та достовірно нижчими значеннями, ніж у контрольній групі. Так, в групі тварин, яким у внутрішньоутробному періоді вводили стафілококовий анатоксин, приріст становить 16,36 %, а у щурів після внутрішньоутробного введення дексаметазону – 16,53 % (див. табл. 3.4.2).

На п'яту добу після народження приріст відносної площі, яку займають артерії в серці контрольних тварин, складає 66,5 % та є найбільшим в цій групі. В групі щурів після внутрішньоутробного введення стафілококового анатоксину показник збільшується на 39,8 %, в групі після введення глюкокортикоїду – на 16,8 % (див. табл. 3.4.1).

Товщина стінки артерій продовжує рівномірно збільшуватись у всіх групах спостереження, також збільшується товщина внутрішньої еластичної мембрани. В інтактних та контрольних щурів приріст товщини комплексу інтима-медіа артеріальних судин становить 12,27 % та 12,55 % відповідно. В

обох експериментальних групах значення досліджуваних показників залишаються, як і раніше, достовірно меншими у порівнянні із контрольними тваринами (рис. 3.4.4).

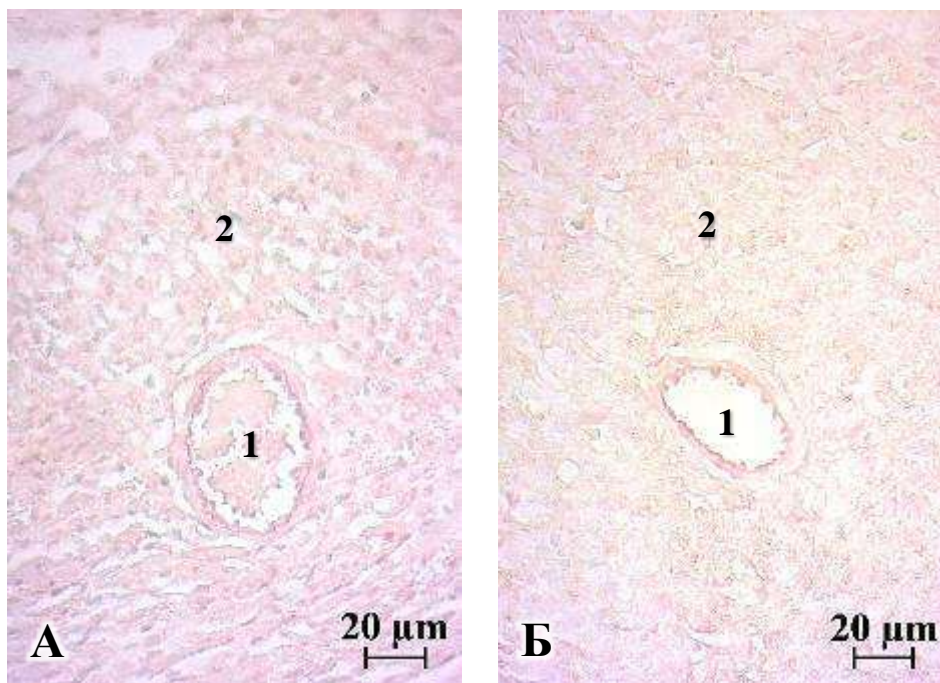


Рисунок 3.4.4 – Артерії в міокарді лівого шлуночка щурів на п'яту добу життя. Забарвлення: орсеїн. А - контрольні щури; Б - щури після внутрішньоплідного введення стафілококового анатоксину. 1 - порожнина артеріальної судини; 2 - міокард.

Товщина середньої та внутрішньої оболонок артеріальних судин в групі тварин після внутрішньоутробного введення стафілококового анатоксину збільшується на 17,67 %. В групі щурів, яким у внутрішньоутробному періоді вводили дексаметазон, значення товщини досліджуваного показника є на 22,15 % більше, ніж у попередньому терміні спостереження (див. табл. 3.4.2).

На дев'яту добу життя спостерігається інтенсивне збільшення відносної площі, яку займають артерії в міокарді серця щурів. Значення показника в контрольній групі зростає на 34,6 %, порівняно із попереднім строком дослідження. Достовірних відмінностей між значеннями



контрольної та експериментальних груп виявлено не було. В групі після внутрішньоплідного введення стафілококового анатоксину приріст показника становить 50,3 % та є максимальним для цієї групи. Збільшення відносної площі, яку займають артерії в міокарді серця щурів, яким внутрішньоутробно вводили дексаметазон, складає 15,9 % (див. табл. 3.4.1).

Продовжується поступове зростання товщини стінки артеріальних судин серця тварин у всіх групах дослідження. Більшою мірою це зростання відбувається за рахунок збільшення середньої оболонки артерій. Приріст товщини внутрішньої та середньої оболонок артеріальних судин в групах інтактних та контрольних щурів становить 15,45 % та 9,86 % відповідно, порівняно із попереднім терміном спостереження. Збільшення досліджуваного показника у тварин після внутрішньоплідного введення антигену складає 27,7 %, але стінка артерій залишається достовірно тоншою, ніж в контрольних щурів. В групі тварин, які у внутрішньоутробному періоді отримали дексаметазон, хід внутрішньої еластичної мембрани у стінці артерій набуває інтенсивної звивистості, товщина комплексу інтима-медіа збільшується на 25,59 %, а її значення не має статистичних відмінностей від показників контрольної групи (див. табл. 3.4.2).

В гістологічних зрізах серця щурів виявляються тканинні базофіли, які мають альціанофільні гранули. Серед клітин виявляються як дегранульовані, так і недегранульовані. Вони розташовані периваскулярно, менша кількість знаходиться в міокарді безпосередньо під ендо- та епікардом (рис. 3.4.5).

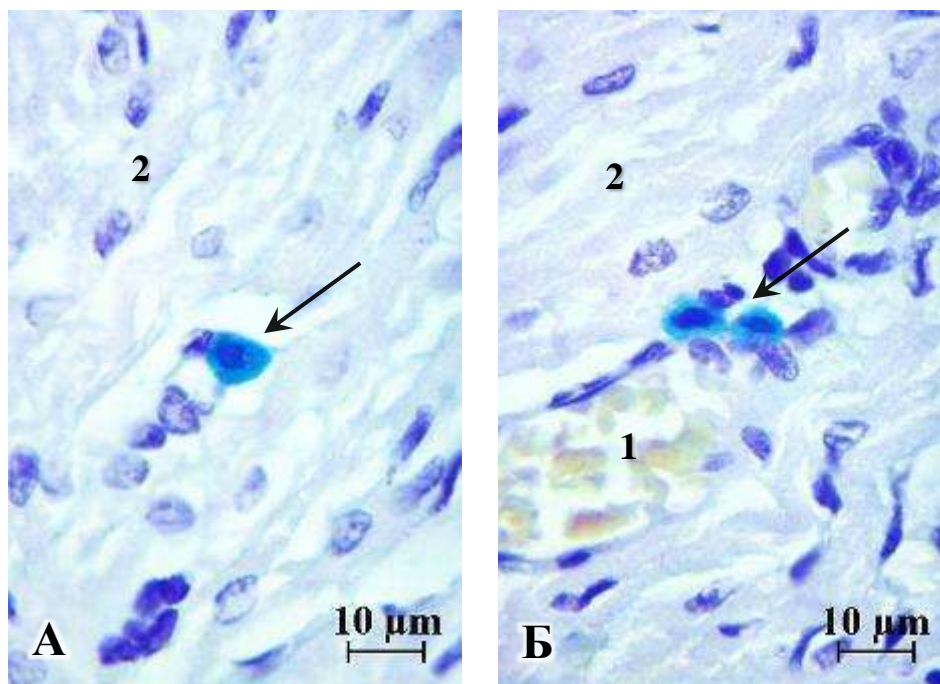


Рисунок 3.4.5 – Міокард лівого шлуночка контрольних щурів на дев'яту добу життя. Забарвлення: альциановий синій. **А** - тканинний базофіл (позначений стрілкою) у субендокардіальному шарі міокарда; **Б** - периваскулярно розташована пара тканинних базофілів (позначені стрілкою) у субепікардіальному шарі міокарда. 1 - порожнина судини; 2 - міокард.

Щільність розташування тканинних базофілів в субепікардіальному шарі міокарда шлуночків серця інтактних та контрольних щурів становить відповідно  $2,8 \pm 1,2$  та  $2,5 \pm 1,0$  клітин на  $\text{мм}^2$ , в субендокардіальному шарі -  $1,5 \pm 1,1$  клітин на  $\text{мм}^2$  – в перших – та  $1,6 \pm 1,1$  клітин на  $\text{мм}^2$  - в других. Надалі кількість тканинних базофілів в цих групах статистично не відрізняється. В групах експериментальних тварин ці показники мають дещо менші значення, але не набувають статистичних відмінностей, порівняно із контрольною групою.

**На чотирнадцяту добу** постнатального життя спостерігається зниження темпів приросту відносної площі, яку займають артерії в міокарді серця щурів. Так, в контрольній групі досліджуваний показник збільшився на 13,4 %, в групі після внутрішньоплідного введення стафілококового анатоксину – на 2,4 %, а в групі тварин, яким вводили дексаметазон, – на

15,9 %. Відмінності між значеннями показника в групах порівняння не набувають статистичної достовірності (див. табл. 3.4.1).

В інтактній та контрольній групах щурів товщина внутрішньої та середньої оболонок артеріальних судин шлуночків серця збільшується відповідно на 13,07 % та 11,96 %, порівняно із попереднім терміном спостереження. Товщина та звивистість внутрішньої еластичної мембрани також збільшуються в цих групах дослідження. Значення товщини стінки артерій в експериментальних групах є достовірно нижчими, ніж в контрольній групі тварин. В групі щурів після внутрішньоутробного введення стафілококового анатоксину приріст досліджуваного показника складає 9 %. У тварин, яким у внутрішньоутробному періоді вводили глюкокортикостероїд, товщина комплексу інтима-медіа збільшується на 1,08 % (див. табл. 3.4.2).

Кількість тканинних базофілів в зовнішньому повздожньому шарі міокарда серця контрольних щурів збільшується до  $3,4 \pm 1,1$  на  $\text{мм}^2$ , у внутрішньому повздожньому – до  $3,0 \pm 1,3$  на  $\text{мм}^2$ . В групі експериментальних тварин, які у внутрішньоутробному періоді отримали стафілококовий анатоксин, щільність розташування тканинних базофілів в субепікардіальному шарі міокарда ( $1,6 \pm 0,9$  на  $\text{мм}^2$ ) стає достовірно нижче, ніж в контрольних тварин. У тварин, яким у внутрішньоутробному періоді вводили дексаметазон, досліджувані показники статистично не відрізняються від значень контрольної групи.

**Двадцять перша доба** життя характеризується зміною динаміки відносної площі, яку займають артерії в міокарді серця щурів. Так, в контрольній групі показник, хоч і не стрімко, але зростає (на 8,8 %), а в експериментальних групах, навпаки, починає знижуватись. В групі тварин після внутрішньоплідного введення антигену частка артеріальних судин в міокарді серця знижується на 15,5 %, а в групі після введення дексаметазону – на 11,6 % (див. табл. 3.4.1).

Даний термін спостереження характеризується найінтенсивнішим збільшенням товщини стінки артеріальних судин серця щурів I та IV груп спостереження. Внутрішня еластична мембрана має вигляд товстої звивистої стрічки. Приріст товщини комплексу інтима-медіа в інтактних та контрольних тварин сягає свого найбільшого значення – 1,80 мкм та 2,38 мкм відповідно. Значення показника щурів після внутрішньоплідного введення стафілококового анатоксину ( $7,57 \pm 0,25$  мкм) залишається достовірно меншим, ніж у контрольних тварин ( $9,51 \pm 1,62$  мкм), а збільшення становить 18,35 %. Порівняно із значенням показника контрольної групи, в експериментальній групі тварин, після внутрішньоутробного введення дексаметазону, товщина внутрішньої та середньої оболонок артерій ( $7,66 \pm 1,71$  мкм) також достовірно менше, а її приріст становить 14,53 % (рис. 3.4.6).

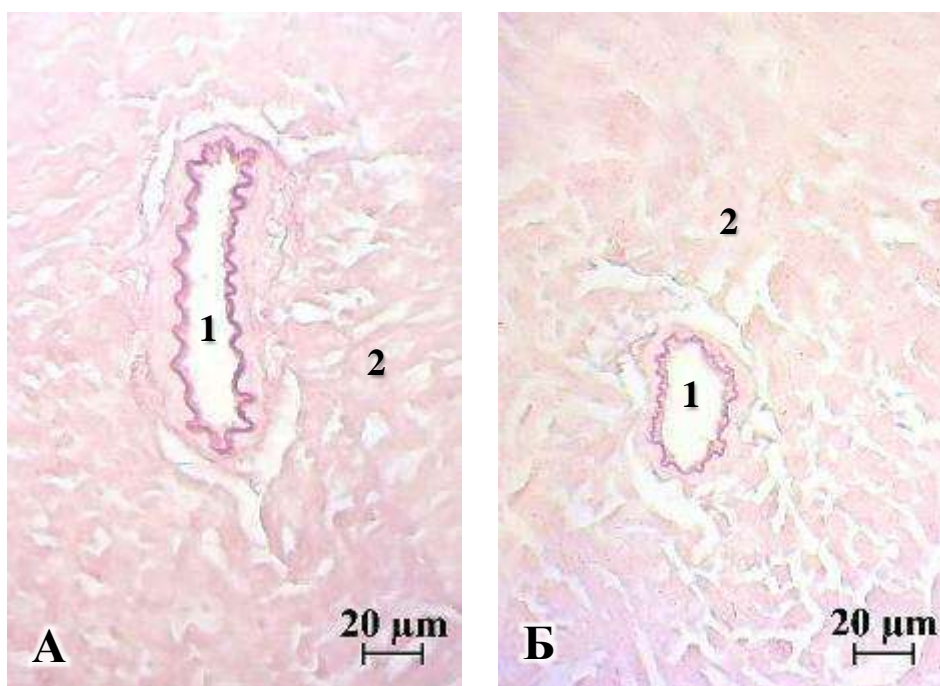
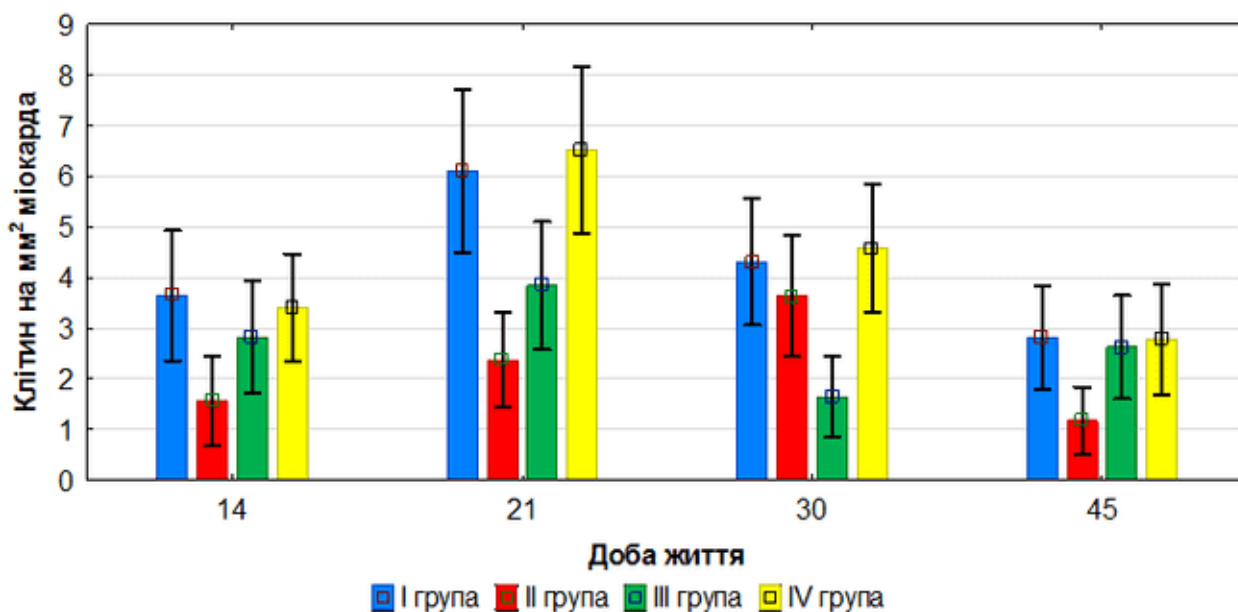


Рисунок 3.4.6 – Артерії в міокарді лівого шлуночка щурів на 21-шу добу життя. Зabarвлення: орсеїн. А - контрольні щури; Б - щури після внутрішньоплідного введення дексаметазону. 1 - порожнина артеріальної судини; 2 - міокард.

Вміст тканинних базофілів у міокарді шлуночків серця контрольних тварин досягає свого максимального значення: у внутрішньому повздовжньому шарі –  $6,5 \pm 1,6$  клітин на  $\text{мм}^2$ , у зовнішньому повздовжньому –  $5,1 \pm 1,6$  клітин на  $\text{мм}^2$ . Щільність розташування цих клітин в субепікардіальному шарі міокарда серця щурів, яким у внутрішньоутробному періоді вводили стафілококовий анатоксин, залишається достовірно меншою –  $2,4 \pm 0,9$  на  $\text{мм}^2$  (рис. 3.4.7).



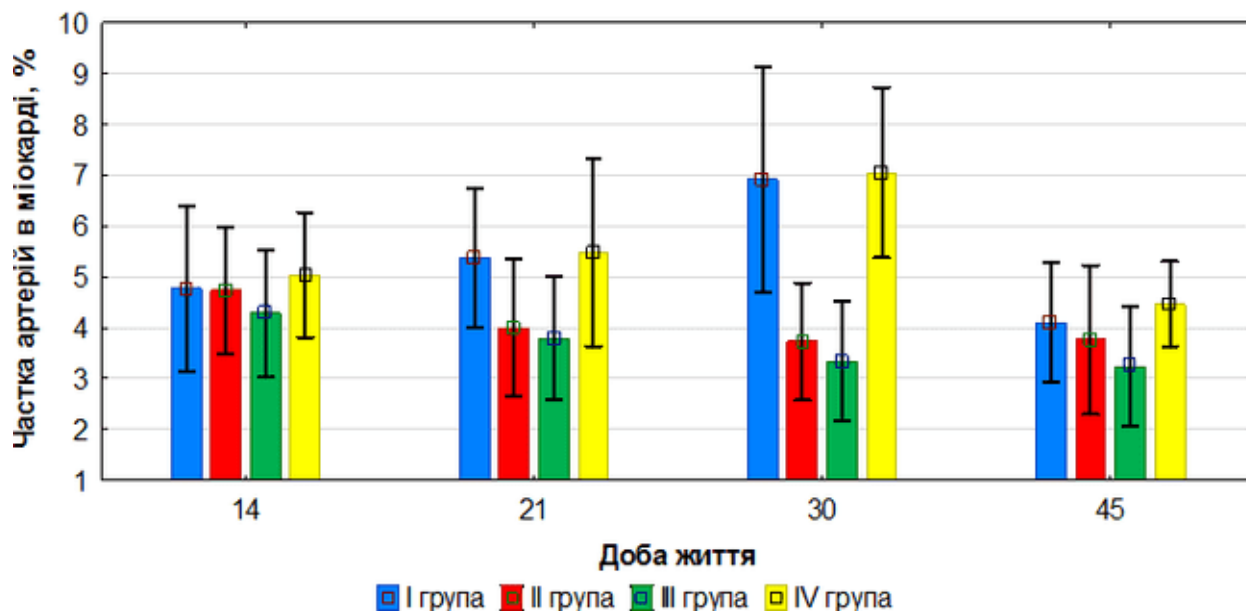
Примітка. I група – інтактні щури, II група – щури після внутрішньоплідного введення стафілококового анатоксину, III група – щури після внутрішньоплідного введення дексаметазону, IV група – контрольні щури.

Рисунок 3.4.7 – Динаміка вмісту тканинних базофілів у  $1 \text{ мм}^2$  зовнішнього шару міокарда шлуночків серця щурів.

Значення показників в групі тварин після внутрішньоплідного введення глюкокортикоїду не мають статистично значимих розбіжностей із контрольною групою (див. табл. 3.4.2).

**На тридцятую добу** після народження відносна площа, яку займають артерії в міокарді серця контрольних щурів, збільшується на 28,6 % порівняно із попереднім строком. Показник в експериментальних групах продовжує знижуватись (на 6,8 % – в групі після внутрішньоутробного

введення стафілококового анатоксину та на 11,9 % – у тварин після внутрішньоплідного введення глікокортикоїду) та стає достовірно меншим, ніж в контрольній групі (рис. 3.4.8).



Примітка. I група – інтактні щури, II група – щури після внутрішньоплідного введення стафілококового анатоксину, III група – щури після внутрішньоплідного введення дексаметазону, IV група – контрольні щури.

Рисунок 3.4.8 – Динаміка відносної площі, яку займають артерії в міокарді серця щурів.

Спостерігається помірне збільшення товщини стінки артерій серця у всіх групах дослідження. В стінці артерій спостерігається добре розвинута м'язова частина середньої оболонки та внутрішня еластична мембрана. В інтактних тварин приріст товщини комплексу інтима-медіа складає 4,12 %, в контрольних – 4,52 %. Товщини стінок артеріальних судин в серці щурів після внутрішньоплідного введення стафілококового анатоксину ( $8,50 \pm 0,16$  мкм) та дексаметазону ( $8,16 \pm 0,96$  мкм) збільшуються на 10,84 % та 6,19 % відповідно порівняно із попереднім терміном дослідження та є достовірно тоншими, ніж у тварин контрольної групи ( $9,96 \pm 1,37$  мкм) (див. табл. 3.4.2).

У всіх групах спостереження змінюється динаміка вмісту тканинних базофілів: їх кількість зменшується, порівняно із попереднім терміном дослідження. Вміст клітин в субепікардіальному шарі міокарда експериментальних щурів після внутрішньоплідного введення антигену становить  $3,6 \pm 1,2$  на  $\text{мм}^2$  та достовірно не відрізняється від показника контрольних тварин ( $4,6 \pm 1,3$  клітин на  $\text{мм}^2$ ). Натомість, щільність розташування тканинних базофілів в зовнішньому повздожньому шарі міокарда тварин, яким у внутрішньоутробному періоді вводили дексаметазон, стає достовірно меншою, ніж в контрольних щурів –  $1,6 \pm 0,8$  клітин на  $\text{мм}^2$  міокарда (див. рис. 3.4.7).

**На сорок п'яту добу** спостереження змінюється динаміка відносної площі, яку займають артерії в міокарді серця щурів і в контрольній групі: значення зменшується на 36,6 %, порівняно із попереднім строком (див. рис. 3.4.6). Досліджуваний показник в II та III експериментальних групах незначно змінюється та достовірно не відрізняється від контрольних щурів.

На загал, відносна площа, яку займають артерії в міокарді серця контрольних щурів, зростає з першої ( $1,41 \pm 0,49$  %) до сорок п'ятої доби ( $4,47 \pm 0,83$  %) у 3,17 рази. У II та III експериментальних групах показник протягом всього строку спостереження збільшується відповідно у 2,08 та 1,47 рази (див. табл. 3.4.1).

Динаміка товщини стінки артеріальних судин змінюється у всіх досліджуваних групах. Так, в групі інтактних щурів середня товщина внутрішньої та середньої оболонки майже не змінюється, а в групі контрольних навіть дещо зменшується – на 0,18 %. Значення досліджуваного показника в II ( $8,15 \pm 0,16$  мкм) та III ( $8,06 \pm 1,24$  мкм) експериментальних групах залишаються достовірно меншими, ніж у контрольних тварин ( $9,94 \pm 1,62$  мкм), а товщина комплексу інтима-медіа артерій в шлуночках серця щурів після внутрішньоутробного введення стафілококового анатоксину та дексаметазону зменшується відповідно на 4,1 % та 1,31 %

порівняно із попереднім строком спостереження. Внутрішня еластична мембрана зберігає свій хвилеподібний хід та має чіткі краї (рис. 3.4.9).

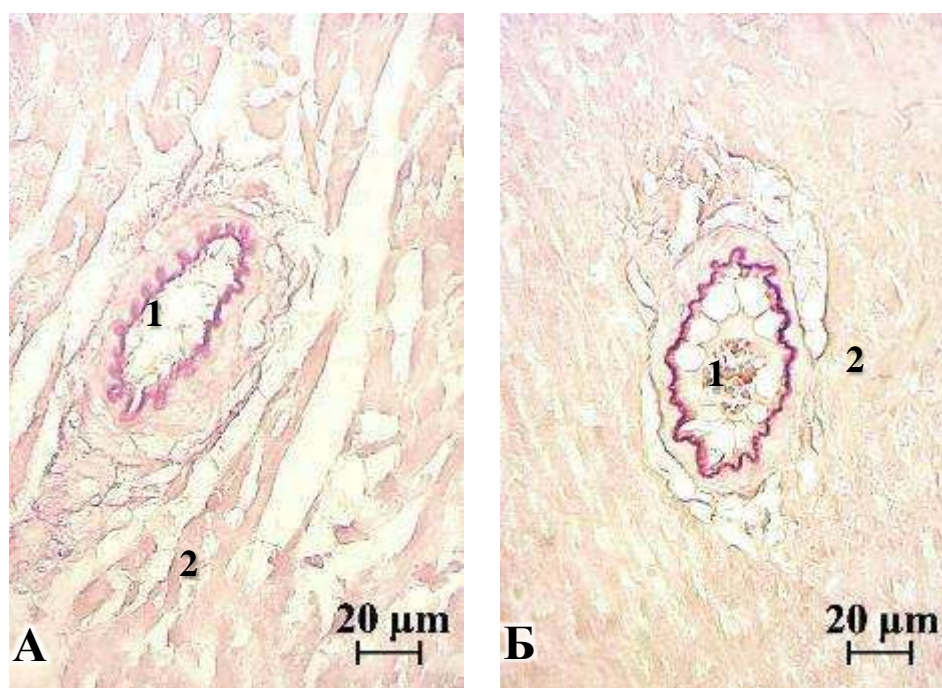


Рисунок 3.4.9 – Артерії в міокарді лівого шлуночка щурів на 45-ту добу життя. Зabarвлення: орсеїн. **А** - контрольні щури; **Б** - щури після внутрішньоплідного введення стафілококового анатоксину. 1 – порожнина артеріальної судини; 2 - міокард.

Щільність розташування тканинних базофілів в субепікардіальному шарі міокарда серця контрольних щурів знижується до  $2,8 \pm 1,1$  клітин  $\text{мм}^2$ , в субендокардіальному – підвищується до  $3,6 \pm 1,4$  клітин  $\text{мм}^2$ . Вміст цих клітин в міокарді шлуночків експериментальних тварин має подібну динаміку, а розбіжності в значеннях не набувають статистичної достовірності.

Таким чином, товщина комплексу інтима-медіа артеріальних судин серця тварин після внутрішньоплідного введення стафілококового анатоксину є достовірно меншою за показники контрольної групи на всіх строках спостереження. Разом з тим, щільність розташування тканинних базофілів в субепікардіальному шарі міокарда на чотирнадцяту та двадцять першу добу також є меншою порівняно із значеннями контрольних тварин.



В експериментальній групі щурів після внутрішньоутробного введення дексаметазону товщина стінок артерій шлуночків стає достовірно меншою (головним чином, за рахунок зменшення товщини середньої оболонки), ніж в контрольній групі на всіх термінах дослідження, окрім дев'ятої доби життя. Також спостерігається тенденція до меншого вмісту тканинних базофілів в зовнішньому повздожньому шарі міокарда, яка на тридцяті добу після народження набуває достовірної відмінності у порівнянні з показниками контрольних тварин.

### **3.5 Особливості розподілу PNA<sup>+</sup>-лімфоцитів в серці щурів в нормі та експерименті**

PNA<sup>+</sup>-лімфоцити розташовуються переважно у зовнішньому та внутрішньому повздожньому шарах міокарда шлуночків щурів частіше по одному, іноді розташовуються групами по 2-3 клітини. Мають округлу форму, середній діаметр в середньому складає 3,3 мкм.

**На першу добу** після народження кількість PNA<sup>+</sup>-лімфоцитів у субепікардіальному та субендокардіальному шарах міокарда серця інтактних щурів в середньому становить  $7,7 \pm 3,7$  та  $14,5 \pm 4,8$  на мм<sup>2</sup>, а в контрольних тварин –  $10,3 \pm 4,6$  та  $14,2 \pm 4,8$  на мм<sup>2</sup> відповідно (табл. 3.5.1).

В групі тварин, яким у внутрішньоутробному періоді вводили стафілококовий анатоксин, щільність розташування PNA<sup>+</sup>-лімфоцитів у зовнішньому та внутрішньому повздожньому шарах міокарда складає  $16,9 \pm 5,5$  та  $23,7 \pm 6,3$  клітин на мм<sup>2</sup> відповідно.

В субепікардіальному шарі міокарда серця щурів після внутрішньоутробного введення дексаметазону кількість досліджуваних клітин становить  $3,6 \pm 2,5$  на мм<sup>2</sup>, а в субендокардіальному –  $11,5 \pm 4,2$  клітин на мм<sup>2</sup> міокарда. Вміст PNA<sup>+</sup>-лімфоцитів в міокарді серця експериментальних тварин достовірно не відрізняється від показника контрольної групи.

На третю добу спостереження кількість досліджуваних клітин в міокарді шлуночків інтактних та контрольних тварин істотно не змінюється та достовірно не відрізняється одна від одної. В групі контрольних щурів вміст PNA<sup>+</sup>-лімфоцитів збільшується на 8,88 % в зовнішньому шарі міокарда та на 1,14 % – у внутрішньому. В інтактних тварин досліджуваний показник в субепікардіальному шарі зменшується на 2,43 %, а в субендокардіальному – на 5,77 %.

Таблиця 3.5.1 – Кількість PNA<sup>+</sup>-лімфоцитів (M±m) на мм<sup>2</sup> міокарда шлуночків серця інтактних та експериментальних щурів

Доба життя	Локалізація	Група			
		I	II	III	IV
1	Під епікардом	7,7±3,7	16,9±5,5	3,6±2,5	10,3±4,6
	Під ендокардом	14,5±4,8	23,7±6,3	11,5±4,2	14,2±4,8
3	Під епікардом	7,5±3,5	16,5±5,1	14,3±4,8	11,3±4,3
	Під ендокардом	13,7±4,6	22,9±6,3	17,1±5,1	14,3±5,4
5	Під епікардом	14,0±4,6	20,5±5,5	14,0±4,6	15,4±5,4
	Під ендокардом	20,5±5,5	34,2±6,8*	18,1±5,4	17,3±5,1
9	Під епікардом	10,0±3,9	30,5±6,5*	13,7±4,6	13,1±4,8
	Під ендокардом	15,1±4,8	23,2±5,9	17,1±5,1	17,7±5,2
14	Під епікардом	10,7±4,2	20,7±5,5	8,4±3,7	12,5±4,5
	Під ендокардом	12,6±4,2	22,0±5,9*	12,3±4,5	7,8±3,7
21	Під епікардом	5,4±2,9	12,3±4,4	6,2±3,4	8,9±3,9
	Під ендокардом	9,4±4,0	16,7±4,9*	6,5±3,1	5,1±2,9
30	Під епікардом	6,2±3,4	8,0±3,9	6,6±3,2	5,6±3,1
	Під ендокардом	5,9±3,2	12,0±4,3	6,0±3,4	6,1±3,4
45	Під епікардом	3,0±2,0	5,9±3,2	2,6±2,0	3,2±2,2
	Під ендокардом	2,7±1,9	5,7±3,2	5,9±2,8	3,2±2,2

Примітка 1. I – група інтактних щурів;

Примітка 2. II – група щурів після внутрішньоплідного введення стафілококового анатоксину;

Примітка 3. III – група щурів після внутрішньоплідного введення дексаметазону;  
Примітка 4. IV – група контрольних щурів;  
Примітка 5. \* – достовірна відмінність у порівнянні з показниками контрольних тварин,  $p < 0,05$ .

Щільність розташування лімфоцитів в міокарді шлуночків тварин обох експериментальних груп не набуває достовірної відмінності від показників контрольної групи. Кількість PNA<sup>+</sup>-лімфоцитів в серці тварин після внутрішньоутробного введення стафілококового анатоксину дещо зменшується: на 2,5 % у зовнішньому повздожньому, та на 3,19 % – у внутрішньому повздожньому шарі міокарда. Вміст досліджуваних клітин в субепікардіальному шарі міокарда серця щурів, яким у внутрішньоутробному періоді вводили глюкокортикоїд, збільшується в 4 рази, порівняно із попереднім терміном дослідження та набуває свого найбільшого значення ( $14,3 \pm 4,8$  на  $\text{мм}^2$  міокарда). Приріст показника в субендокардіальному шарі міокарда становить 32,5 % (див. табл. 3.5.1).

**На п'яту добу** постнатального розвитку відбувається найінтенсивніше збільшення кількості PNA<sup>+</sup>-лімфоцитів в зовнішньому шарі міокарда шлуночків контрольних щурів – на 26,86 %, а вміст клітин сягає свого найбільшого значення ( $15,4 \pm 5,4$  на  $\text{мм}^2$ ). Приріст показника у внутрішньому шарі міокарда становить 17,21 %. В субендокардіальному шарі міокарда серця щурів після внутрішньоутробного введення стафілококового анатоксину вміст досліджуваних клітин ( $34,2 \pm 6,8$  на  $\text{мм}^2$ ) достовірно вище порівняно із значенням контрольної групи ( $17,3 \pm 5,1$  на  $\text{мм}^2$ ), а приріст складає 32,92 % (рис. 3.5.1, 3.5.2). В субепікардіальному шарі міокарда вміст PNA<sup>+</sup>-лімфоцитів збільшується на 19,65 % та достовірно не відрізняється від показника контрольної групи (рис. 3.5.3).

В групі тварин, яким у внутрішньоутробному періоді вводили глюкокортикоїдний гормон кількість PNA<sup>+</sup>-лімфоцитів у зовнішньому шарі міокарда шлуночків серця зменшується на 2,27 %, а у внутрішньому, навпаки, збільшується на 5,88 % та не набуває статистичних відмінностей від значень показника в контрольній групі.

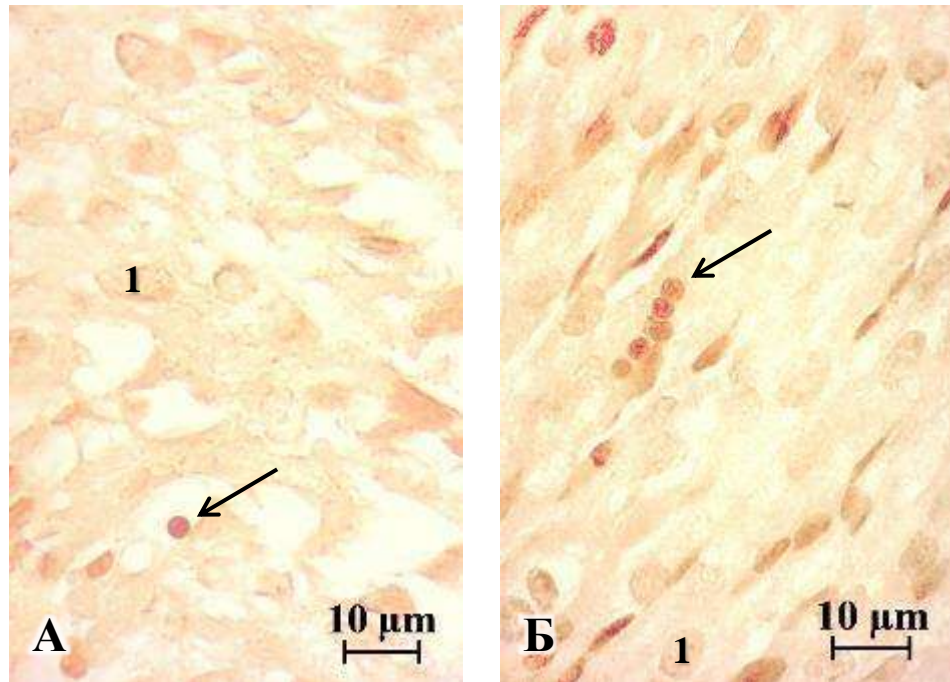
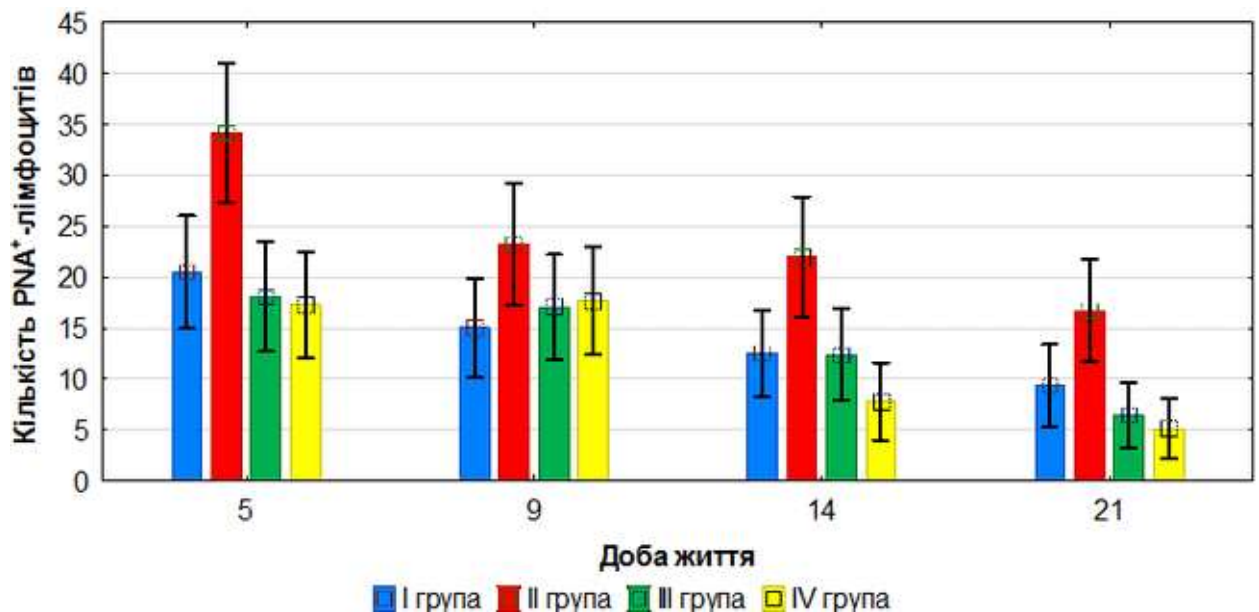
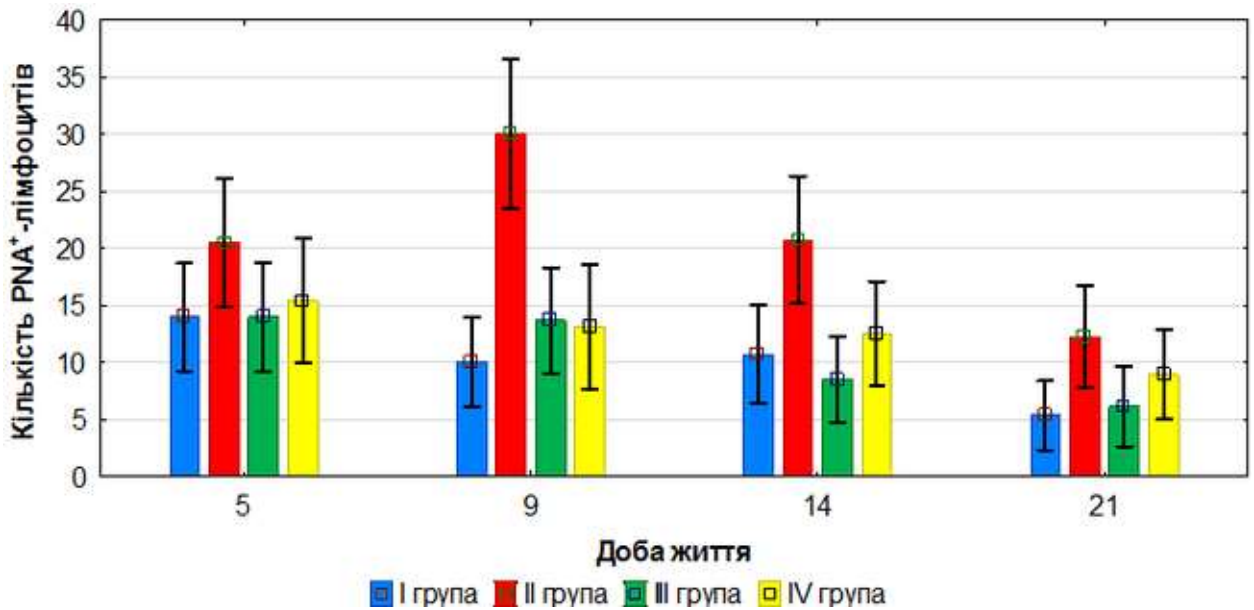


Рисунок 3.5.1 – Розташування PNA<sup>+</sup>-лімфоцитів (показано стрілкою) в субендокардіальному шарі міокарда лівого шлуночка щурів на п'яту добу життя. А - контрольні щури; Б - щури після внутрішньоплідного введення стафілококового анатоксину. 1 – ядро кадріоміоцита.



Примітка. I група – інтактні щури, II група – щури після внутрішньоплідного введення стафілококового анатоксину, III група – щури після внутрішньоплідного введення дексаметазону, IV група – контрольні щури.

Рисунок 3.5.2 – Динаміка вмісту PNA<sup>+</sup>-лімфоцитів у 1 мм<sup>2</sup> внутрішнього шару міокарда шлуночків щурів.



Примітка. I група – інтактні щури, II група – щури після внутрішньоплідного введення стафілококового анатоксину, III група – щури після внутрішньоплідного введення дексаметазону, IV група – контрольні щури.

Рисунок 3.5.3 – Динаміка вмісту PNA<sup>+</sup>-лімфоцитів у 1 мм<sup>2</sup> зовнішнього шару міокарда шлуночків щурів.

На дев'яту добу життя змінюється динаміка вмісту PNA<sup>+</sup>-лімфоцитів в субепікардіальному шарі міокарда контрольних щурів: кількість клітин знижується на 14,63 %, а в субендокардіальному шарі дещо збільшується – на 2,24 %. В групі тварин, яким у внутрішньоутробному періоді вводили стафілококовий анатоксин, приріст досліджуваного показника в зовнішньому шарі міокарда складає 31,76 %, а вміст клітин ( $30,1 \pm 6,5$  на мм<sup>2</sup>) стає достовірно вищим за значення контрольних тварин ( $13,1 \pm 4,8$  на мм<sup>2</sup>) (рис. 3.5.4).

Щільність розташування PNA<sup>+</sup>-лімфоцитів у внутрішньому шарі міокарда починає знижуватися – на 32,07 % та не відрізняється від показника контрольної групи. Кількість досліджуваних клітин в субепікардіальному та субендокардіальному шарах міокарда шлуночків серця щурів після внутрішньоутробного введення дексаметазону знижується відповідно 2,22 %

і 5,55 % та достовірно не відрізняється від значень контрольних тварин. (див. табл. 3.5.1).

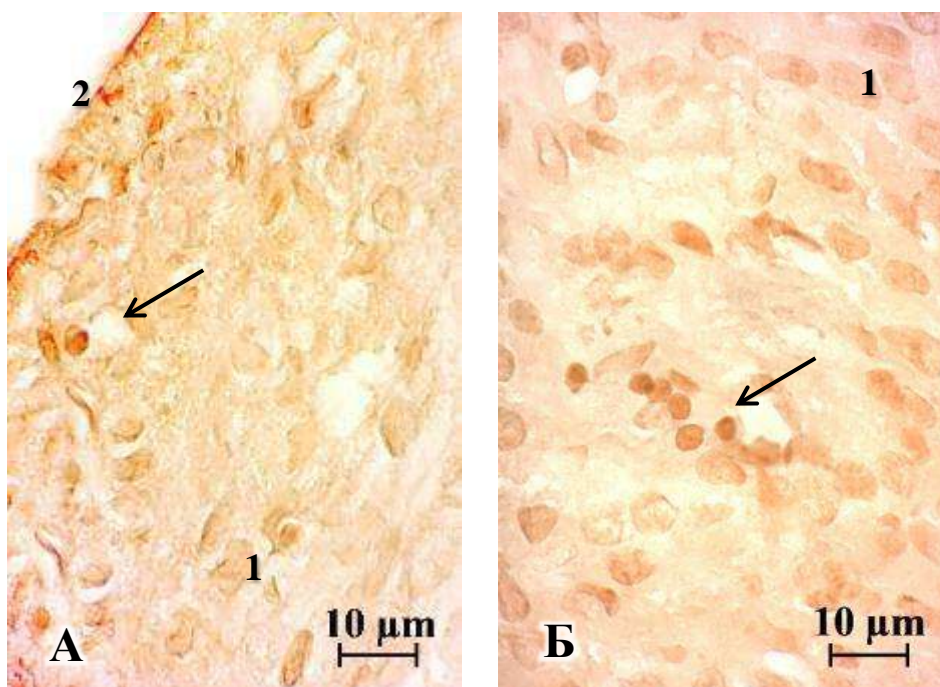


Рисунок 3.5.4 – Розташування PNA<sup>+</sup>-лімфоцитів (показано стрілкою) в субепікардіальному шарі міокарда лівого шлуночка щурів на дев'яту добу життя. А - контрольні щури; Б - щури після внутрішньоплідного введення стафілококового анатоксину. 1 – ядро кадріоміоцита. 2 – епікард.

На чотирнадцяту добу спостереження продовжує зменшуватись вміст PNA<sup>+</sup>-лімфоцитів в міокарді шлуночків всіх досліджуваних груп. Так в зовнішньому шарі міокарда шлуночків контрольних тварин кількість клітин зменшується на 4,65 %, а у внутрішньому – в 2,27 рази, порівняно із попереднім строком спостереження. Щільність розташування досліджуваних клітин в субепікардіальному шарі міокарда серця щурів після внутрішньоутробного введення стафілококового анатоксину достовірно не відрізняється від показника контрольної групи та зменшується на 31,1 %, в той час як вміст PNA<sup>+</sup>-лімфоцитів в субендокардіальному шарі є достовірно вищим ( $22,0 \pm 5,9$  на  $\text{мм}^2$ ), ніж в контрольних щурів ( $7,8 \pm 3,7$  на  $\text{мм}^2$ ), а їх зниження становить 5,35 %. В групі тварин, яким у внутрішньоутробному періоді вводили дексаметазон, зниження кількості досліджуваних клітин у

зовнішньому та внутрішньому повздожніх шарах міокарда складає 38,63 % та 28 % відповідно (див. табл. 3.5.1).

**На двадцять першу добу** після народження зберігається тенденція до зниження кількості лімфоцитів в шлуночках серця щурів всіх груп спостереження. В міокарді шлуночків контрольних щурів зниження вмісту клітин у зовнішньому та внутрішньому шарах міокарда становить відповідно 28,57 % та 34,16 %. Щільність розташування PNA<sup>+</sup>-лімфоцитів в субендокардіальному шарі міокарда експериментальних щурів, яким у внутрішньоутробному періоді вводили антиген залишається достовірно вищою ( $16,7 \pm 4,9$  на  $\text{мм}^2$ ) порівняно із значенням контрольних тварин ( $5,1 \pm 2,9$  на  $\text{мм}^2$ ), а зниження становить 23,9 %. В субепікардіальному шарі досліджуваній показник знижується на 40,57 %. Кількість клітин в зовнішньому та внутрішньому шарах міокарда серця щурів після внутрішньоутробного введення дексаметазону знижується на 26,66 % та 47,36 % відповідно, а розбіжності в значеннях, порівняно із контрольною групою, не набувають статистичної достовірності (див. табл. 3.5.1).

**На тридцять добу** постнатального розвитку в субепікардіальному шарі міокарда шлуночків серця контрольних тварин кількість PNA<sup>+</sup>-лімфоцитів зменшується на 37,83 %, а в субендокардіальному, навпаки, дещо підвищується – на 15,55 %. Середні значення вмісту досліджуваних клітин в серцях експериментальних щурів достовірно не відрізняються від показників контрольної групи. У зовнішньому та внутрішньому шарах міокарда сердець тварин після внутрішньоутробного введення стафілококового анатоксину кількість досліджуваних клітин знижується відповідно на 35,34 % та 27,84 % порівняно із попереднім терміном спостереження. В міокарді шлуночків щурів, яким у внутрішньоутробному періоді вводили глюкокортикоїдний гормон, вміст PNA<sup>+</sup>-лімфоцитів у зовнішньому повздожньому шарі збільшується на 6 %, а у внутрішньому повздожньому – зменшується на 6,86 % (див. табл. 3.5.1).

**На сорок п'яту добу** життя щільність розташування PNA<sup>+</sup>-лімфоцитів у шлуночках сердець щурів всіх груп спостереження знижується, а достовірної відмінності між їх середніми значеннями не відзначається. В контрольних тварин кількості клітин в субепікардіальному та субендокардіальному шарах міокарда шлуночків серця знижується відповідно в 1,71 та 1,89 рази у порівнянні із попереднім строком дослідження. Після внутрішньоплідного введення стафілококового анатоксину у зовнішньому шарі міокарда шлуночків тварин вміст досліджуваних клітин зменшується на 25,64 %, водночас у внутрішньому шарі міокарда цей показник знижується у 2,11 рази. В групі щурів після внутрішньоутробного введення дексаметазону зменшення кількості PNA<sup>+</sup>-лімфоцитів у зовнішньому та внутрішньому повздожних шарах міокарда складає 58,03 % та 1,92 % відповідно (див. табл. 3.5.1).

Таким чином, розподіл PNA<sup>+</sup>-лімфоцитів в інтактній та контрольній групах має подібну динаміку та хвилеподібний хід: в субепікардіальному та субендокардіальному шарах міокарда кількість клітин інтенсивно збільшується з моменту народження до п'ятої доби спостереження, після чого поступово знижується до сорок п'ятої доби життя.

Після внутрішньоутробного введення стафілококового анатоксину в міокарді серця щурів спостерігається більша кількість PNA<sup>+</sup>-лімфоцитів, яка на п'яту, чотирнадцяту та двадцять першу добу після народження набуває статистичної відмінності від значень контрольної групи у субендокардіальному шарі міокарда, та на дев'яту добу – у субепікардіальному.

В групі тварин, яким у внутрішньоутробному періоді вводили дексаметазон, вміст PNA<sup>+</sup>-лімфоцитів у міокарді шлуночків достовірно не відрізняється від показників контрольної групи, але розподіл клітин має дещо іншу динаміку: кількість PNA<sup>+</sup>-лімфоцитів досягає свого найбільшого значення вже на третю добу спостереження та тримається майже без змін до дев'ятої доби, після чого поступово знижується до сорок п'ятої.



Основні положення цього розділу опубліковані в 6-ти статтях [30, 32-34, 100,101] та 9-ти тезах [31, 35, 93-99].

## РОЗДІЛ 4

### УЗАГАЛЬНЕННЯ ТА ОБГОВОРЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Аналіз літературних джерел показав, що морфогенез серця після дії несприятливих факторів різної природи під час внутрішньоутробного розвитку є актуальною, але до кінця не вивченою проблемою. В роботі встановлені особливості будови стінки шлуночків серця, сполучної тканини, артеріальних судин та кардіоміоцитів міокарда серця щурів в постнатальному періоді після внутрішньоплідної дії стафілококового анатоксину та дексаметазону.

За даними літератури, вплив несприятливих факторів різної природи у пренатальному періоді на тканини та органи плода можуть сприяти програмуванню захворювань дорослого віку [80, 90, 196, 215]. Зокрема, доведено внутрішньоутробне програмування патології серцево-судинної системи при антенатальному впливі чинників різної природи [5, 49, 155, 181, 186]. Однак, морфологічні зміни, які відбуваються в серці під час цих процесів, висвітлені недостатньо. У зв'язку із неможливістю дослідити їх на прикладі людини, було проведено анатоμο-експериментальне дослідження морфогенезу серця щурів після внутрішньоутробної дії антигену та глюкокортикоїду. В експерименті, з метою моделювання проходження препарату через плаценту та отримання кожною експериментальною твариною однакової його кількості, було здійснено введення розчинів безпосередньо кожному плоду. У якості антигену використовували стафілококовий анатоксин, який вводили безпосередньо внутрішньоплідно для моделювання випадків порушення бар'єрної функції плаценти у людини, а вибір саме цього антигену обумовлений частим знаходженням його у родових шляхах матері, навколоплідних водах та плаценті [84]. У якості

гомону було використано синтетичний глюкокортикоїд дексаметазон, котрий в Україні за клінічними протоколами призначається вагітним при ризику передчасних пологів та у третьому триместрі вагітності здатен вільно проникати через гемато-плацентарний бар'єр до плоду [152]. Кількість тварин в експерименті та строки дослідження з 1-ї по 45-ту добу після народження обумовлені особливостями постнатального розвитку гризунів та екстраполяцією на вік людини [66].

В процесі аналізу отриманих результатів було встановлено, що маса тіла інтактних та контрольних щурів збільшується з моменту народження до сорок п'ятої доби життя відповідно у 8,04 та 8,35 рази, а момент найінтенсивнішого приросту показника припадає на період з двадцять першої до тридцятьої доби, коли значення показника зростає у 2,07 та 2,05 рази відповідно. Динаміка абсолютної маси серця носить схожий характер: за весь термін спостереження показник в інтактній групі збільшується в 8,52 рази, а в контрольній – в 7,73, причому максимальній приріст значення показника також припадає на останній тиждень першого місяця життя. Динаміка відносної маси серця носить хвилеподібний характер та коливається протягом всього періоду спостереження в межах 0,597 % – 0,672 %.

За результатами дослідження встановлено, що товщина стінки ЛШ та ПШ серця інтактних і контрольних тварин інтенсивно збільшується протягом першого тижня життя та від народження до дев'ятої доби в середньому збільшується у 1,56 та 1,59 рази відповідно, після чого зростання товщин стінок уповільнюється, а приріст товщини ЛШ та ПШ з чотирнадцятої до сорок п'ятої доби після народження становить всього 13,5 % та 3,5 % відповідно. Зростання товщини МШП відбувається більш рівномірно: найбільший приріст спостерігається з третьої до п'ятої доби життя (в 1,55 рази), а на інших термінах спостереження приріст був майже однаковий. На загал, з першої до сорок п'ятої доби життя товщина ЛШ, ПШ та МШП серця інтактних тварин збільшується у 1,83, 1,66 та 2,41 рази відповідно. На сорок п'яту добу спостереження середня товщина стінки ЛШ ( $890,87 \pm 9,71$  мкм)

майже втричі перевищує товщину ПШ ( $369,24 \pm 4,34$  мкм) в контрольних та інтактних щурів, що узгоджується з даними літератури [231].

Відомо, що стінка кожного шлуночка серця щурів складається з трьох оболонок: зовнішньої – епікарда, представленого плоскими мезотеліальними клітинами, середньої – міокарда, який складається зі скорочувальних кардіоміоцитів та внутрішньої – ендокарда, ендотеліальні клітини якого розташовуються на базальній мембрані та вистилають порожнини шлуночків із середини [103]. В міокарді шлуночків, в свою чергу, виділяють 3 шари, за орієнтацією м'язових волокон до поздовжньої вісі шлуночка: зовнішній косий – субепікардіальний, середній горизонтальний – циркулярний та внутрішній повздовжній – субендокардіальний [162]. Однак, поширена морфологія шлуночків серця виражена на різних термінах не однаково. Так, в групі інтактних та контрольних щурів чітка стратифікація шарів міокарда лівого шлуночка відмічається тільки на двадцять першу добу після народження.

Аналіз динаміки ЯЦВ в міокарді лівого шлуночка інтактних та контрольних щурів показав, що поступове збільшення показника триває з народження до чотирнадцятої доби, після чого спостерігається різке його зниження в 1,92 рази на двадцять першу добу з подальшим поступовим зменшенням до сорок п'ятої доби життя. На думку М. С. Гнатюка (2016), ядерно-цитоплазматичне відношення в кардіоміоцитах є наглядним показником, за яким можна судити про структуру та функціональний стан міокарда серця, в тому числі, про проліферативну активність КМЦ [23]. Динаміка ЯЦВ свідчить про збільшення кількості ядер і, відповідно, кількості КМЦ протягом двох тижнів після народження, а різке падіння показника вказує на збільшення розмірів КМЦ. Отримані дані описують зміну гіперпластичного зростання міокарда на гіпертрофічний, яка у людей відбувається ще у пренатальному періоді, а у щурів продовжується протягом 14 діб після народження та збігаються з літературними даними [157, 188, 207]. За думкою інших авторів, поділ КМЦ зупиняється між 3 та 4 днями

після народження, що суперечить отриманим результатам [24, 150]. Однак, більшість дослідників погоджується, що основою таких змін морфогенезу серця є термінальна бінуклеація КМЦ – неповний клітинний цикл, під час якого відбувається каріокінез без цитокінезу з формуванням бінуклеарних КМЦ, які втрачають здібність мітотично ділитися, а можуть лише збільшуватись в розмірах [155, 171, 188].

Сполучнотканинний компонент міокарда серця щурів представлений головним чином колагеновими та еластичними волокнами. Відносна площа, яку займають колагенові та еластичні волокна в міокарді лівого шлуночка інтактних та контрольних тварин, збільшується від народження до сорок п'ятої доби в 3 рази та досягає 9,61 %, що погоджується із даними І. А. Дем'яненко (2014) [37]. У складі колагенових волокон важливе місце посідають волокна III типу, адже саме вони формують сполучнотканинний матрикс, що оточує КМЦ та забезпечує підтримку форми та пружності міокарда при його скороченнях. Відносна площа, яку займають колагенові волокна III типу в міокарді лівого шлуночка інтактних та контрольних щурів має подібну динаміку до всіх колагенових і еластичних волокон та протягом перших 45-ти діб після народження збільшується у 2,82 рази. Найбільший приріст показника спостерігається на чотирнадцяту добу життя – 26,1 %. Однак, частка колагенових волокон III типу у структурі всіх колагенів збільшується тільки до двадцять першої доби спостереження, після чого поступово знижується. Отримані зміни пов'язані із віковим заміщенням ембріональних колагенових волокон III типу, характерних для зростаючих тканин, на колагени I типу, що узгоджується з літературними даними [26, 204].

Аналіз динаміки відносної площі, яку займають артерії в міокарді серця щурів показав хвилеподібний її характер з інтенсивним зростанням з моменту народження до 30-ї доби, коли показник набуває свого найбільшого значення, та подальшим незначним зменшенням до 45-ї доби. Максимальній

приріст частки артерій припадав на термін з 3-ї до 5-ї доби, коли показник виріс на 66,5 %.

Артеріальні судини мають округлий просвіт, а стінка складається з трьох оболонок: внутрішньої – інтими, представленої ендотеліоцитами, розташованими на базальній мембрані; середньої – медії, найбільше вираженої, яка складається із гладких міоцитів та сполучної тканини; та зовнішньої – адвентиції, утвореною пухкою сполучною тканиною [38]. На межі внутрішньої та середньої оболонок розташована добре помітна внутрішня еластична мембрана. За даними Г. А. Тулегенової (2017), кровопостачання серця щурів забезпечується двома вінцевими артеріями: правою та лівою, гілки яких не мають численних колатералей та локалізуються інтраміокардіально – у середньому та зовнішньому шарах міокарда [85]. Аналіз динаміки товщини внутрішньої та середньої оболонок артерій шлуночків серця контрольних щурів показав, що інтенсивне збільшення показника відбувається з моменту народження до двадцять першої доби життя – в 2,75 рази, а до сорок п'ятої доби приріст склав всього 4,35 %. Отримані дані співпадають з думкою К. W. New (2003), що морфогенез коронарних артерій та їхніх гілок у щурів продовжується ще протягом місяця після народження шляхом потовщення медії за рахунок проліферації сполучної тканини та гіпертрофії гладких міоцитів [159].

Поруч із судинами, починаючи з дев'ятої доби після народження, спостерігаються тканинні базофіли. Вони розташовуються переважно під ендокардом та епікардом, але більша їх кількість знаходиться періартеріально, по одній або по дві клітини. Динаміка вмісту тканинних базофілів в міокарді шлуночків серця контрольних тварин має хвилеподібну форму: з дев'ятої по двадцять першу добу їх кількість збільшується (з  $2,5 \pm 1,1$  до  $6,5 \pm 1,6$  клітин на  $\text{мм}^2$ ), після чого знижується до сорок п'ятої доби до  $2,8 \pm 1,1$  клітин на  $\text{мм}^2$  міокарда. Описана динаміка щільності розподілу тканинних базофілів збігається з даними літератури про те, що в ранньому періоді постнатального життя в серці щурів тучні клітини присутні в дуже

малих кількостях, а починаючи з третього тижня після народження їхня популяція починає істотно збільшуватись [159]. Схожа динаміка вмісту тканинних базофілів та товщини стінки артерій (інтенсивно збільшуються, досягаючи найбільшого значення на двадцять першу добу) пояснюється активною участю перших в ангиогенезі [63, 159].

Аналіз вмісту PNA<sup>+</sup>-лімфоцитів в міокарді лівого шлуночка серця інтактних та контрольних щурів показав, що щільність розташування клітин в субепікардіальному шарі міокарда має хвилеподібну динаміку: з моменту народження до третьої доби кількість PNA<sup>+</sup>-лімфоцитів достовірно не змінюється, після чого інтенсивно зростає на п'яту добу, тримається на такому рівні до чотирнадцятої, а потім починає поступово знижуватись. Щільність розташування PNA<sup>+</sup>-лімфоцитів в субендокардіальному шарі міокарда має схожу динаміку: дещо знижується до третьої доби, максимально збільшується на п'яту, а починаючи з дев'ятої доби спостереження поступово знижується. Основним спільним для динаміки вмісту PNA<sup>+</sup>-лімфоцитів в різних шарах міокарда є найбільша їх кількість на п'яту добу, незважаючи на те, що у внутрішньому повздовжньому їхня кількість (20,5±5,5 на мм<sup>2</sup> міокарда) більше, ніж у зовнішньому (14,0±4,6 на мм<sup>2</sup> міокарда). Згідно концепції «Лімфоцит – фактор морфогенезу», сформованої М. А. Волошиним (2005), клітини імунної системи відіграють одну з ключових ролей у внутрішньоутробному розвитку тканин та органів плода, що знаходить підтвердження у чисельних роботах [10, 12, 16]. Одними з таких клітин можуть виступати  $\gamma\delta^+$ T-лімфоцити, які на своїй поверхні експресують термінальні залишки D-галактози, з котрими, за даними В. О. Антонюка (2005), здатен специфічно зв'язуватись лектин арахісу - Peanut agglutinin (PNA) [3]. Найбільший вміст PNA<sup>+</sup>-лімфоцитів в міокарді шлуночків щурів протягом першого тижня після народження співпадає з періодом інтенсивних морфологічних змін у серці, що дає право стверджувати про участь наївних PNA<sup>+</sup>-лімфоцитів в нормальному морфогенезі серця щурів в ранньому постнатальному періоді.

Відсутність достовірних змін в значеннях показників інтактної та контрольної груп дозволяє виключити вплив оперативного втручання на результати експериментальних груп.

В групі щурів після внутрішньоплідного введення стафілококового анатоксину спостерігається достовірно менша маса тіла при народженні та на п'яту, дев'яту і тридцять добу після народження, однак на сорок п'яту дещо перевищує значення контрольної групи. Також відзначаються зміни в товщині стінок серця. Так, товщина стінки ЛШ була достовірно меншою за показники контрольної групи на першу, дев'яту, чотирнадцяту, двадцять першу добу та тридцять добу, однак на сорок п'яту стала достовірно більшою. Товщина стінки ПШ була достовірно меншою порівняно із значеннями контрольних тварин на першу, п'яту, дев'яту та чотирнадцяту добу, після чого показник наздоганяв, а на сорок п'яту перевищував значення щурів контрольної групи. Товщина МШП тварин після внутрішньоутробної дії антигену також була достовірно меншою на першу, п'яту, дев'яту та чотирнадцяту добу порівняно із значеннями контрольних щурів, а на сорок п'яту достовірно перевищувала їх. Морфометричні показники товщин стінок серця після внутрішньоутробного введення антигену мають спільну динаміку: залишаються меншими протягом перших трьох тижнів після народження, після чого наздоганяють значення контрольних тварин, а на сорок п'яту достовірно їх перевищують. Такі зміни свідчать про нерівномірне зростання стінок серця в постнатальному періоді та є проявом порушення нормального морфогенезу серця після внутрішньоутробного введення стафілококового анатоксину. Разом з тим, спостерігається зміна періодів стратифікації міокарда шлуночків серця: чітка візуалізація шарів міокарда спостерігається на тридцять добу постнатального розвитку, на відміну від контрольних тварин, де морфологія шарів відмічається вже на двадцять першу добу життя. Аналогічний диспропорційний розвиток серця щурів в період з сьомої до шістдесятої доби після народження спостерігав Ю. Г. Резніченко (2013) в експерименті з внутрішньоутробним впливом

антигенів різної природи [76, 77]. За думкою ряда авторів, дезорієнтація та гіпертрофія КМЦ, що супроводжується збільшенням товщин стінок шлуночків та міжшлуночкової перегородки, можуть бути проявами гіпертрофічної кардіоміопатії, яка пов'язана із розвитком недиференційованої дисплазії сполучної тканини [22, 51].

Динаміка змін ЯЦВ в міокарді лівого шлуночка експериментальних тварин після внутрішньоплідного введення стафілококового анатоксину була аналогічною контрольній та інтактній групам – зростання до чотирнадцятої доби, після чого різке зниження. Однак, спостерігалась тенденція до менших значень показника протягом перших двох тижнів після народження, зокрема, на дев'яту та чотирнадцяту добу життя зміни набували статистичної відмінності. Отримані результати свідчать про зменшення площі та кількості ядер КМЦ в міокарді серця щурів після внутрішньоутробного проникнення антигенів до плоду, що збігається з даними інших дослідників [211]. Порушення морфогенезу серця та моделі зростання КМЦ, викликаних інфікуванням плоду в третьому триместрі може обмежувати потенціал росту і призводити до компенсаторних змін, таких як гіпертрофія КМЦ у майбутньому, що було продемонстровано у експерименті з приматами [146]. Таким чином, після внутрішньоплідного введення стафілококового анатоксину спостерігаються зміни морфогенезу серця щурів, які у дорослому віці можуть підвищувати ризик розвитку патології серцево-судинної системи.

Відносна площа, яку займають еластичні волокна в міокарді шлуночків щурів після внутрішньоутробного введення стафілококового анатоксину, демонструють тенденцію до менших значень протягом перших двох тижнів життя, після чого спостерігається їх більший вміст до сорок п'ятої доби, однак описані відмінності не набувають достовірної значущості.

Після внутрішньоутробного введення стафілококового анатоксину, відносна площа, яку займали колагенові волокна в міокарді шлуночків щурів інтенсивно збільшувалась до п'ятої доби життя в 1,6 рази, після чого її приріст до сорок п'ятої доби склав всього 28,4 %. Починаючи з двадцять



першої доби вміст колагенових волокон в міокарді експериментальних щурів був достовірно менше, порівняно із показниками контрольної групи. Водночас аналіз відносної площі, яку займали колагенові волокна III типу показав нерівномірну динаміку розподілу цих волокон в міокарді шлуночків та достовірно менші значення, починаючи з чотирнадцятої доби після народження у порівнянні із показниками контрольних щурів. Отримані дані свідчать про диспропорційне зростання та менший, порівняно із контролем вміст колагенових волокон в міокарді шлуночків серця щурів після внутрішньоутробного введення стафілококового анатоксину, що суперечить результатам О. М. Лебединець та співавт. (2011), в роботі яких спостерігалось підвищення частки сполучнотканинного компоненту в серці щурів після внутрішньоутробного введення антигенів різної природи [77]. Втім, О. А. Григор'євою та співавт. (2011) запропоновано модель внутрішньоплідного введення антигену для моделювання недиференційованої дисплазії сполучної тканини. Дійсно, серед причин розвитку дисплазії сполучної тканини ряд авторів виділяють патологічний перебіг вагітності з екстрагенітальною патологією вірусного та бактеріального генезу [10, 13, 48, 86]. Дисплазія сполучної тканини серця проявляється так званими малими аномаліями серця, до яких відносять пролапс мітрального клапану, несправжні сухожилкові струни, підвищена трабекулярність шлуночків серця та порушення функціонування провідної системи серця [51, 57, 88]. Морфологічною основою патологічних змін при дисплазії сполучної тканини, за даними літератури, є дефекти структури та будови сполучної тканини, до яких відносять порушення синтезу колагену III типу внаслідок генетичних дефектів та утворення антитіл до колагену I, як наслідок, зменшення вмісту колагенів III типу в міокарді серця, а, отже, і всіх колагенів також [17, 22, 55, 57, 70]. Саме зниження вмісту колагену, за думкою В. А. Кузнецова (2018) може бути причиною порушень серцевого ритму внаслідок аномального проведення збудження по сухожилкових струнах із підвищеним вмістом м'язових клітин [51]. Нині наявність

дисплазії сполучної тканини у дорослому віці підвищує тяжкість клінічного перебігу супутніх захворювань та виступає додатковим чинником ризику виникнення ішемічної хвороби, а також систолічної і діастолічної дисфункції шлуночків серця [43, 89, 121].

Динаміка відносної площі, яку займають артеріальні судини в міокарді шлуночків щурів після внутрішньоутробного введення стафілококового анатоксину носить хвилеподібний характер з піковим значенням на 14-ту добу, на відміну від контрольної групи, де цей момент припадає на 30-ту добу життя, та саме на цей термін спостереження відмінності між значеннями цих груп набувають статистичної значимості.

Товщина комплексу інтима-медіа артерій серця щурів після внутрішньоплідного введення стафілококового анатоксину мала схожу динаміку із змінами показника у контрольних тварин, але її значення були достовірно меншими протягом всього терміну спостереження. Зокрема, на двадцять першу добу після народження спостерігались найбільш виражені зміни товщини стінки артерій в експериментальній групі: вона була на 19,44 % меншою, ніж в групі контрольних тварин. Найбільших змін зазнавала внутрішня еластична мембрана та середня оболонка артерій. Разом з тим була встановлена тенденція до меншого вмісту тканинних базофілів у внутрішньому та зовнішньому шарах міокарда серця експериментальних тварин у порівнянні із показниками контрольних щурів, причому на чотирнадцяту та двадцять першу добу після народження ці зміни у субепікардіальному шарі міокарда набували статистичної відмінності. Слід звернути увагу, що на двадцять першу добу життя кількість тканинних базофілів у зовнішньому повздожньому шарі міокарда експериментальних тварин була в 2,5 рази меншою, ніж в контрольних щурів, що співпадає з періодом найбільш виражених змін товщини стінки артеріальних. Все вищеописане свідчить про те, що після внутрішньоплідного введення стафілококового анатоксину спостерігається зміна морфогенезу артеріальних судин шляхом зменшення кількості періартеріально розташованих тканинних

базофілів, які грають одну з головних ролей у процесах ангиогенезу. Отримані результати збігаються з даними дослідження Т. Mitchell (2019), які спостерігали порушення ангиогенезу в серці приматів у експериментальній моделі передчасних пологів, асоційованих з інфекцією. Описані зміни судин серця можуть підвищувати ризик розвитку ішемічної хвороби серця у дорослому віці [189, 146].

Більша кількість лімфоцитів, що знаходяться у серці є частиною лімфоїдної тканини, асоційованої із судинами (vascular-associated lymphoid tissue, VALT) та розташовуються переважно у середній оболонці артеріальних судин та периартеріально, частіше – скупченнями по 3-4 клітини [115].

Динаміка вмісту PNA<sup>+</sup>-лімфоцитів у зовнішньому шарі міокарда шлуночків серця щурів після внутрішньоутробного введення стафілококового анатоксину має хвилеподібний характер з поступовим збільшенням їхньої кількості з першої до дев'ятої доби (в 1,77 рази) та наступним зниженням до сорок п'ятої, причому вміст PNA<sup>+</sup>-лімфоцитів в субепікардіальному шарі міокарда експериментальних тварин на дев'яту добу життя є достовірно більшим за показник контрольних тварин та перевищує його у 2,28 рази. Динаміка щільності розташування PNA<sup>+</sup>-лімфоцитів у внутрішньому шарі міокарда серця експериментальних щурів має схожу динаміку, але найбільшого свого значення набуває вже на п'яту добу після народження ( $34,2 \pm 6,8$  клітин на  $\text{мм}^2$  міокарда) з поступовим зниженням його до сорок п'ятої. Вміст PNA<sup>+</sup>-лімфоцитів в субендокардіальному шарі тварин, яким у внутрішньоутробному періоді вводили антиген, виявився достовірно більшим у порівнянні із показниками контрольних щурів на п'яту, чотирнадцяту та двадцять першу добу життя. Отримані дані підтверджують концепцію М. А. Волошина (2005) про те, що внутрішньоутробне проникнення антигенів різної природи до плоду призводить до передчасного виходу лімфоцитів (у тому числі і  $\gamma\delta$ -лімфоцитів) з тимусу, які впливають на процеси проліферації, диференціації

та дозрівання клітин, тим самим змінюють темпи та терміни морфогенезу внутрішніх органів (рис. 4.1) [12, 16].

Аналогічні результати були отримані при дослідженні внутрішньоплідного впливу антигенів і на інші органи щурів [4, 11, 14, 28, 52, 53]. Таким чином, після внутрішньоутробного введення стафілококового анатоксину підвищується вміст PNA<sup>+</sup>-лімфоцитів в міокарді шлуночків щурів, що може змінювати нормальний морфогенез та знижувати адаптаційні можливості серця в майбутньому [16].

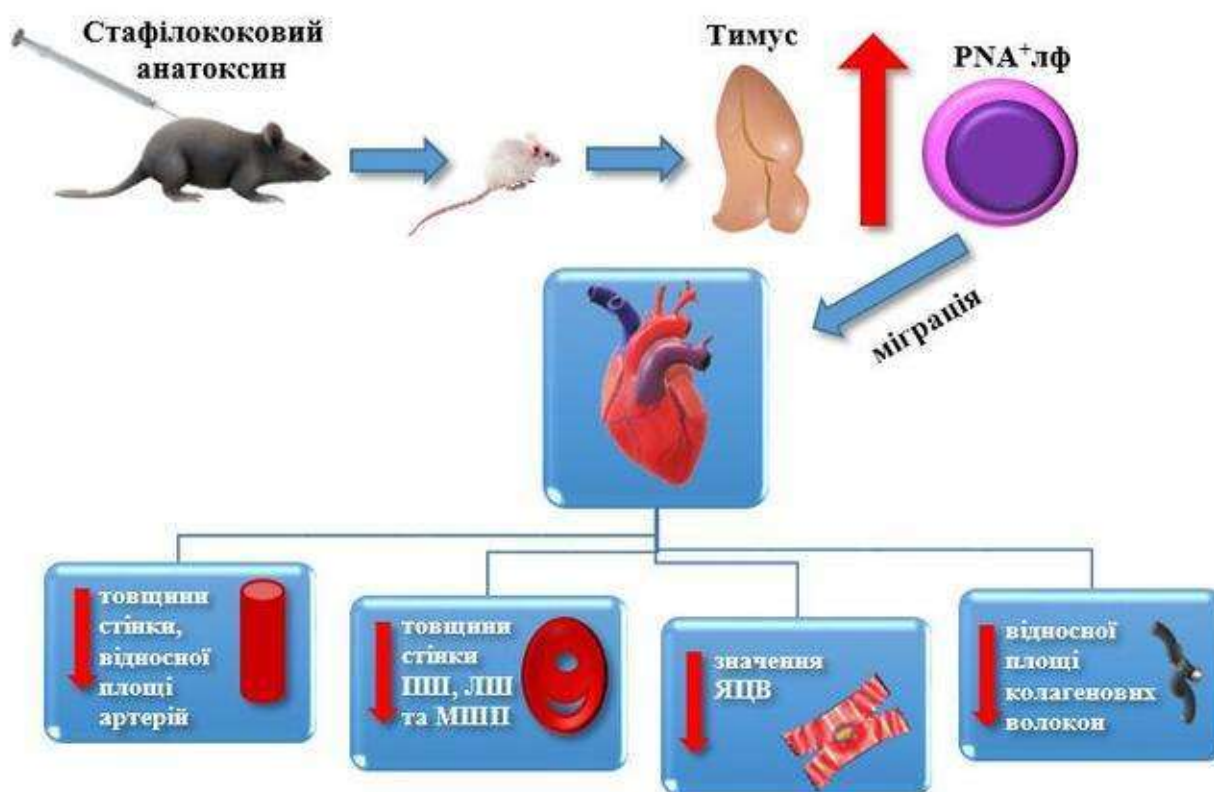


Рисунок 4.1 – Схема морфологічних змін міокарда після пренатального впливу стафілококового анатоксину.

В експериментальній групі тварин після внутрішньоплідного введення дексаметазону спостерігається достовірно менша маса тіла при народженні, на дев'яту добу життя та з двадцятої по тридцяту. Разом з тим, абсолютна маса серця є достовірно меншою порівняно із контрольною групою на третю, та з дев'ятої по двадцять першу добу життя. Слід відзначити, що відносна маса серця на першу та тридцяту добу життя є достовірно більшою в





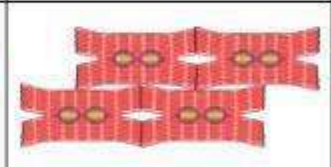


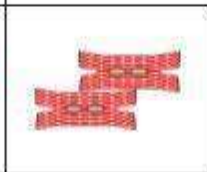

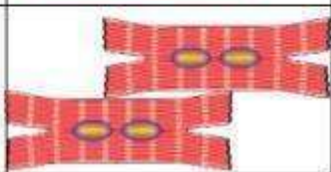
експериментальній групі, порівняно із контролем, що пояснюється низькою масою тіла на цих строках. Отримані результати збігаються з літературними даними щодо зв'язку пренатального введення синтетичних глюкокортикоїдів вагітним та малою масою тіла та серця при народженні у потомства [126, 138, 197]. Низька маса тіла при народженні, в свою чергу, в літературі пов'язується із підвищеним ризиком серцево-судинних захворювань та зниженням адаптаційних можливостей серця в майбутньому [67, 118]

Приріст товщин стінок серця експериментальних щурів протягом раннього постнатального періоду має характерні особливості. Товщина стінки ЛШ на першу та третю добу є достовірно більшою, ніж в контрольних щурів, на п'яту добу відмінностей не спостерігається, з дев'ятої по двадцять першу показники стають достовірно меншими, після чого відмінності нівелюються. Аналогічну динаміку демонструє товщина МШП: протягом перших трьох діб після народження її товщина достовірно більше порівняно із контрольною групою, з п'ятої по двадцять першу стає достовірно меншою, а вже з тридцятої по сорок п'яту відмінностей не спостерігалось. Зміни товщини стінки ПШ мають дещо іншу характеристику: на першу та п'яту добу життя показник в експериментальній групі достовірно більше за значення контрольних тварин, до тридцятої відмінностей не спостерігається, а на сорок п'яту стає достовірно меншим порівняно із групою контролю. Отримані зміни морфометричних показників серця експериментальних щурів мають спільні риси: достовірне підвищення товщин протягом першого тижня, потім стінки стають достовірно тоншими, ніж в контрольних тварин, залишаються такими протягом наступних трьох тижнів, а після тридцятої доби достовірних відмінностей не відзначається, хоча зберігається тенденція до менших значень в експериментальній групі. Отримані дані збігаються з результатами іншого дослідження, у якому після внутрішньоочеревинного введення дексаметазону новонародженим щурам спостерігали зниження товщини стінки шлуночків на 20 % на четвертому тижні життя [161].

Динаміка змін ЯЦВ в міокарді шлуночків серця щурів після внутрішньоплідного введення дексаметазону має хвилеподібний характер. Показник інтенсивно збільшується з першої по п'яту добу на 23,75 %, після чого знижується до сорок п'ятої на 52,5 %. У порівнянні із показниками контрольних тварин, значення ЯЦВ в експериментальній групі достовірно більше на першу, третю, п'яту, двадцять першу, тридцять та сорок п'яту добу життя, але достовірно менше на чотирнадцяту. Аналіз динаміки ЯЦВ показав, що найбільшого значення в експериментальній групі показник досягнув на п'яту добу, в той час як в контрольній групі – на чотирнадцяту. Електронномікроскопічне дослідження ядер КМЦ міокарда шлуночків експериментальних щурів виявило значно більшу кількість гетерохроматину на чотирнадцяту добу після народження, в той час як в ядрах КМЦ контрольних тварин спостерігалась більша кількість еухроматину, тобто після антенатального впливу дексаметазону КМЦ нездатні до мітотичного поділу на другому тижні життя, тоді як в кардіоміоцитів контрольної групи така можливість ще залишається. Отримані результати свідчать про більш інтенсивне збільшення кількості ядер КМЦ протягом перших п'яти діб в експериментальній групі, після чого міокард зростає за рахунок збільшення розміру КМЦ, а не їхньої кількості. Аналогічні результати були отримані в дослідженні із підшкірним введенням дексаметазону вагітним щурам, де у плодів на 21-шу добу внутрішньоутробного розвитку спостерігали достовірне підвищення активно проліферуючих Ki-67<sup>+</sup>-кардіоміоцитів у порівнянні з контролем, що свідчить про передчасне структурне дозрівання серця після антенатального впливу дексаметазону [147]. Однак, таке передчасне дозрівання серця, як виявилось, не є сприятливим для подальшого зростання та функціонування органу. M. S. Gay та співавт. (2016) були детально описані молекулярні особливості впливу дексаметазону на проліферативну активність КМЦ щурів [135]. Було встановлено, що і вплив дексаметазону на культуру КМЦ другого дня постнатального розвитку, і внутрішньоочеревинне введення глюкокортикоїду новонародженим щурам

призводило до однакового результату – передчасного підвищення кількості бінклеарних та зменшення кількості Ki-67<sup>+</sup>-позитивних КМЦ, а молекулярний механізм такої зміни морфогенезу полягав у зменненні експресії активатора клітинного циклу цикліну D2 та підвищенні експресії інгібіторів циклін-залежної кінази p21 і p27 [135]. Таким чином, дексаметазон, який взаємодіє з глюкокортикоїдними рецепторами на ядерній мембрані кардіоміоцитів, впливає на процеси їх каріокінеза, що призводить до передчасної бінклеації КМЦ. Як наслідок, відбувається зменшення загальної кількості кардіоміоцитів, або функціональних одиниць серця, з подальшим збільшенням їх розмірів за рахунок цитоплазми, що на світло-оптичному рівні проявляється зменшенням ядерно-цитоплазматичного відношення (табл. 4.1).

Таблиця 4.1 – Схема строків термінальної диференціації кардіоміоцитів серця щурів на прикладі одного кардіоміоцита

Доба життя	3	5	14	21	30
Група					
IV					
III					

Примітка 1. III – група щурів після внутрішньоплідного введення дексаметазону;

Примітка 2. IV – група контрольних щурів.

Ці зміни в кардіоміоцитах відбуваються компенсаторно для розвитку достатньої сили скорочення внаслідок збільшення навантаження, що припадає на кожен окремий кардіоміоцит [154]. Це призведе до компенсаторної гіпертрофії та зниження адаптаційних можливостей міокарда в цілому, що у майбутньому може підвищувати ризик розвитку ішемічної хвороби серця.

Отримані результати узгоджуються з описаною в літературі концепцією програмування серцево-судинної патології в дорослому віці внаслідок пренатального впливу як ендогенних, так і екзогенних глюкокортикоїдів [111, 152, 186, 193, 223]. Отже, після внутрішньоутробного введення дексаметазону спостерігається передчасне дозрівання КМЦ шлуночків серця щурів, і, як наслідок, зменшення їхньої популяції, що в майбутньому підвищуватиме ризик розвитку серцево-судинних захворювань.

Відносна площа, яку займають еластичні волокна в міокарді шлуночків серця щурів після внутрішньоплідного введення дексаметазону, рівномірно зростає після народження. На загал, з першої по сорок п'яту добу цей показник збільшується в 2,5 рази та достовірно не відрізняється від значень контрольних тварин на всіх строках спостереження.

Відносна площа, яку займають колагенові волокна в міокарді шлуночків серця щурів після внутрішньоплідного введення дексаметазону поступово збільшується в постнатальному періоді з першої ( $2,38 \pm 0,32$  %) до сорок п'ятої доби життя ( $5,58 \pm 0,48$  %) та має тенденцію до менших значень відносно показників контрольних тварин протягом першого місяця після народження, а на сорок п'яту добу ці відмінності стають статистично достовірними. Аналіз відносної площі, яку займають колагенові волокна III типу показав більш виражені відмінності. Приріст показника був інтенсивним протягом перших п'яти діб ( $38,55$  %), після чого до сорок п'ятої доби вміст колагенових волокон III типу збільшувався повільніше. Порівняно із значеннями контрольної групи, відносна площа, яку займають колагенові волокна III типу в міокарді серця експериментальних щурів була достовірно меншою з чотирнадцятої по тридцять добу. Змінюється також і динаміка: після внутрішньоутробного введення дексаметазону інтенсивне зростання кількості колагенових волокон III типу відбувається раніше (п'ята доба), ніж в контрольній групі (чотирнадцята доба). Зміни цих волокон в експериментальній групі носять не тільки кількісний, але й якісний характер: при мікроскопії спостерігались невідповідно короткі, товсті та звивисті



колагенові волокна III типу, в той час як в міокарді контрольних тварин вони мали вигляд тонких, довгих хвилястих стрічок, розташованих уздовж м'язових волокон. Таким чином, після внутрішньоплідного введення дексаметазону спостерігається менша, порівняно із контролем, відносна площа, яку займають колагенові волокна, головним чином за рахунок кількісних (достовірно менший вміст на чотирнадцяту, двадцять першу та тридцяту добу життя) та якісних (зміна розмірів та форми) змін колагенових волокон III типу. Здатність глюкокортикоїдів пригнічувати синтез колагену I та III типу в літературі описана давно [130, 217]. Отримані результати збігаються з даними інших авторів, які після підшкірного введення дексаметазону щурам спостерігали зменшення вмісту колагену в серці та нирках [205]. Крім того, за даними літератури, глюкокортикоїди також пригнічують функції фібробластів та зменшують об'єм позаклітинного матриксу [139, 159].

Динаміка відносної площі, яку займають артерії в міокарді серця щурів, яким у внутрішньоутробному періоді вводили глюкокортикостероїд носить хвилеподібний характер зі зростанням до 14-ї доби та подальшим зниженням до 45-ї, причому, на 30-ту добу життя значення показника в експериментальній групі є достовірно меншим, ніж в контрольній.

Аналіз товщини стінки артеріальних судин серця щурів після внутрішньоплідного введення дексаметазону показав, що інтенсивне збільшення товщини комплексу інтима-медіа відбувається з першої до дев'ятої доби – в 2 рази, після чого продовжує збільшуватися, але її приріст до сорок п'ятої доби складає всього 19,64 %. При порівнянні показника із значеннями контрольної групи звертає на себе увагу достовірно менша товщина комплексу інтима-медіа в експериментальній групі на всіх строках спостереження, окрім дев'ятої доби, що може бути пов'язано із зміною динаміки зростання товщини стінки артерій (найбільший приріст в експериментальних щурах спостерігався на дев'яту добу, в контрольних – на двадцять першу). Менша товщина стінки артеріальних судин, порівняно із

контролем, обумовлюється стоншенням середньої оболонки артерій – медії, яка складається з гладких м'язових волокон та сполучної тканини. Такі зміни узгоджуються з даними літератури про те, що дексаметазон здатен пригнічувати проліферацію гладкої м'язової мускулатури, зупиняючи клітинний цикл у фазі G1 [159, 206]. Аналогічні результати були отримані в дослідженні впливу підвищеного рівня глюкокортикоїдів протягом останнього тижня внутрішньоутробного розвитку ягнят. Було встановлено, що внутрішньоутробний вплив дексаметазону змінює структуру волокон позаклітинного матриксу, а гладкі міоцити в стінці судин залишає в дедиференційованому стані [129, 137]. Все це призводить до розвитку артеріальної дисфункції, яка у майбутньому потенціально підвищуватиме ризик розвитку артеріальної гіпертензії та ішемічної хвороби серця [164]. Таким чином, після внутрішньоутробного введення дексаметазону спостерігається менша, порівняно із контролем, товщина стінки артерій серця за рахунок інгібування проліферації гладких міоцитів, що в майбутньому призводитиме до дисфункції судин, тобто пренатальний вплив дексаметазону може програмувати розвиток серцево-судинної патології у майбутньому.

Кількість тканинних базофілів в міокарді шлуночків щурів після внутрішньоплідного введення дексаметазону збільшувалась з дев'ятої доби життя, досягаючи найбільшого свого значення на двадцять першу добу у внутрішньому ( $4,0 \pm 1,5$  клітин на  $\text{мм}^2$ ) та зовнішньому ( $3,9 \pm 1,3$  клітин на  $\text{мм}^2$ ) шарах міокарда, після чого дещо знижувалась до сорок п'ятої доби після народження. Вміст тканинних базофілів ( $1,6 \pm 0,8$  клітин на  $\text{мм}^2$  міокарда) в субепікардіальному шарі міокарда експериментальних щурів на 30 добу життя був достовірно меншим порівняно із значенням контрольних тварин ( $4,6 \pm 1,3$  клітин на  $\text{мм}^2$  міокарда), а на всіх інших термінах дослідження відзначалась тенденція до менших значень показника. Отримані результати мають схожий характер із змінами відносної площі, яку займають артерії в міокарді шлуночків та товщиною їх стінок, описаними вище, що вказує на

участь тканинних базофілів в морфогенезі артерій серця, а зниження їхньої кількості може сприяти розвитку артеріальної дисфункції в дорослому віці. Інші результати були отримані в експерименті із внутрішньоочеревинним введенням дексаметазону новонародженим щурам, де на п'ятдесятому тижні після народження спостерігали підвищення кількості тканинних базофілів та стимулювання ними продукції фібробластами колагену [161]. Описані зміни суперечать результатам нашого дослідження, однак вони спостерігались на більш віддалених термінах, тому існує думка, що такий інтерстиціальний фіброз може розвинути і після внутрішньоплідного введення дексаметазону, як наслідок декомпенсації гіпертрофії КМЦ, але на значно пізніших строках постнатального життя [111].

Кількість PNA<sup>+</sup>-лімфоцитів в зовнішньому повздожньому шарі міокарда серця щурів після внутрішньоплідного введення дексаметазону інтенсивно збільшується протягом перших трьох діб після народження (в 4 рази), після чого тримається на високому рівні до дев'ятої доби та починає знижуватися. Аналогічну динаміку демонструє вміст PNA<sup>+</sup>-лімфоцитів у внутрішньому шарі міокарда, однак досягає більших значень (18,1±5,4 на мм<sup>2</sup> міокарда на п'яту добу після народження), ніж в субепікардіальному шарі (14,3±4,8 на мм<sup>2</sup> міокарда на третю добу життя). Щільність розподілу PNA<sup>+</sup>-лімфоцитів достовірно не відрізняється від значень контрольної групи на всіх термінах спостереження, однак у новонароджених тварин відмічається тенденція до менших значень і у внутрішньому, і у зовнішньому шарах міокарда серця тварин експериментальної групи. За даними ряда авторів, пренатальний вплив глюкокортикоїдів призводить до пригнічення проліферації  $\gamma\delta^+$ T-лімфоцитів та апоптозу тимоцитів шляхом епігенетичного програмування глюкокортикоїдних рецепторів у новонароджених гризунів та овець [178, 180, 195, 196]. Однак, в іншій роботі описано дослідження внутрішньоутробного впливу високих доз дексаметазону на стан T-клітинної ланки імунітету людини та не знайдено достовірних відмінностей в проліферації та кількості T-лімфоцитів [123]. Отже, вплив глюкокортикоїдів

на дозрівання та міграцію Т-лімфоцитів залишається суперечливим питанням. Тим не менш, після внутрішньоутробного введення дексаметазону в міокарді серця щурів в постнатальному періоді достовірних змін вмісту PNA<sup>+</sup>-лімфоцитів не відзначалось.

Підсумовуючи вищесказане, можна зробити висновок, що після внутрішньооплідного введення, дексаметазон впливає на строки та темпи проліферації гладких міоцитів, кардіоміоцитів та волокон сполучної тканини міокарда шлуночків, що проявляється морфологічними змінами певних структур серця щурів (рис. 4.2).

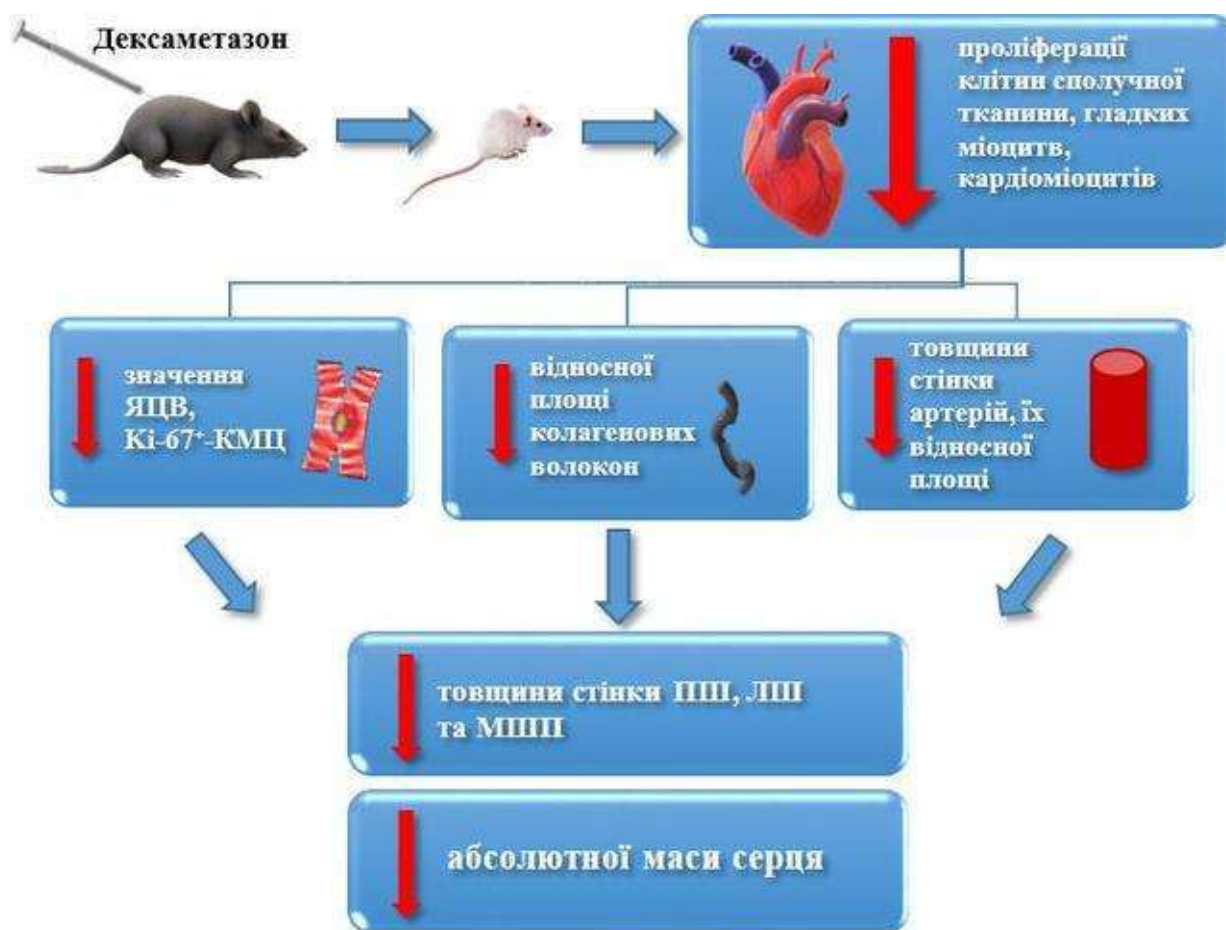


Рисунок 4.2 – Схема морфологічних змін у міокарді шлуночків щурів після пренатального введення дексаметазону.

Таким чином, встановлено, що після внутрішньооплідного введення як стафілококового анатоксину, так і дексаметазону спостерігаються низька

маса тіла та серця при народженні, морфологічні зміни в шлуночках серця щурів протягом шести тижнів після народження, які проявляються змінами товщини стінок шлуночків та міжшлуночкової перегородки, товщини стінки артеріальних судин, строків стратифікації шарів міокарда, а також динаміки та значень ядерно-цитоплазматичного відношення кардіоміоцитів шлуночків. Виявляються кількісні та якісні зміни сполучної тканини, а саме – колагенових волокон в міокарді шлуночків серця. В експериментальних групах відмічаються зміни вмісту тканинних базофілів в різних шарах міокарда. Після пренатального введення стафілококового анатоксину спостерігається збільшення вмісту PNA<sup>+</sup>-лімфоцитів в міокарді серця щурів. В групі тварин, яким у внутрішньоутробному періоді вводили дексаметазон виявляються ознаки передчасного дозрівання кардіоміоцитів та зміни формування сполучної тканини серця.

Таблиця 4.2 – Узагальнення морфологічних змін в серці щурів після внутрішньоплідного введення антигену та дексаметазону

Показник \ Група		після внутрішньоплідного введення стафілококового анатоксину	після внутрішньоплідного введення дексаметазону
абсолютна маса серця		достовірно не відрізняється	менше
товщина стінки	правого шлуночка	менше (у подальшому - більше)	більше (у подальшому - менше)
	лівого шлуночка	менше (у подальшому - більше)	більше (у подальшому - менше)
	міжшлуночкової перегородки	менше (у подальшому - більше)	більше (у подальшому - менше)
	артерій	менше	менше
стратифікація шарів міокарда		пізня	рання
ядерно-цитоплазматичне відношення		менше	передчасне збільшення
відносна площа	всіх колагенових волокон	менше	менше
	колагенових волокон III типу	менше	менше
	артерій	менше	менше
абсолютна кількість клітин	тканинні базофіли	менше	менше
	PNA <sup>+</sup> -лімфоцити	більше	достовірно не відрізняється
	Ki-67 <sup>+</sup> -кардіоміоцитів	достовірно не відрізняється	менше

## ВИСНОВКИ

Питання внутрішньоутробного програмування серцево-судинних захворювань дорослого віку є однією з найактуальніших проблем сучасної експериментальної морфології та медицини в цілому. Останніми роками в літературі активно досліджуються особливості пренатального впливу факторів різної природи на стан здоров'я і, зокрема, серця. В дисертаційній роботі комплексним анатоמו-експериментальним дослідженням вирішено актуальне проблемне питання нормальної анатомії, що полягає у встановленні особливостей морфогенезу серця в постнатальному періоді після внутрішньоплідної дії стафілококового анатоксину та дексаметазону.

1. У новонароджених щурів після внутрішньоутробного введення стафілококового анатоксину маса тіла ( $4,42 \pm 0,08$  г) достовірно менша, ніж у тварин контрольної групи ( $5,38 \pm 0,22$  г),  $p < 0,01$ . У подальшому спостерігається нівелювання відмінностей цього показника у експериментальних тварин від значень контрольної групи. Від народження до 45-ї доби має місце стоншення стінок правого і лівого шлуночків та міжшлуночкової перегородки у порівнянні з контролем, що найбільш виражено на 1-шу та 9-ту добу життя.

2. В групі щурів після внутрішньоплідного введення дексаметазону на 1-шу добу життя маса тіла достовірно менше, порівняно із контрольною групою ( $4,48 \pm 0,27$  г проти  $5,38 \pm 0,22$  г),  $p < 0,01$ . Протягом перших двох тижнів після народження спостерігається достовірно менша маса серця у щурів після внутрішньоутробного введення дексаметазону. Протягом першого тижня після народження у експериментальних щурів встановлено потовщення стінок правого і лівого шлуночків та міжшлуночкової перегородки у порівнянні з контролем. У подальшому відбувається стоншення стінок серця, найбільш виражена для стінки правого шлуночка, яка на 45-ту добу стає достовірно тоншою ( $348,54 \pm 8,10$  – в експерименті та  $369,24 \pm 4,34$  мкм – в контролі),  $p < 0,01$ .

3. В міокарді шлуночків щурів після внутрішньоутробного введення стафілококового анатоксину поступово збільшується ядерно-цитоплазматичне відношення кардіоміоцитів міокарда шлуночків від народження до 14-ї доби, після чого значення цього показника різко знижується, так само, як і в контрольній групі, але значення показника на 9-ту та 14-ту добу (відповідно  $0,254 \pm 0,012$  та  $0,317 \pm 0,012$ ) є достовірно меншим порівняно із контролем ( $0,346 \pm 0,012$  та  $0,375 \pm 0,015$  відповідно),  $p < 0,05$ . В групі тварин після внутрішньоутробного введення дексаметазону значення ядерно-цитоплазматичного відношення кардіоміоцитів має хвилеподібну динаміку з піком на 5-ту добу ( $0,4 \pm 0,013$ ), на відміну від контрольних тварин, у яких максимальне значення визначається на 14-ту добу ( $0,375 \pm 0,015$ ),  $p < 0,01$ . В експериментальній групі після внутрішньоутробного введення дексаметазону абсолютна кількість Ki-67<sup>+</sup>-кардіоміоцитів на 9-ту та 14-ту добу життя ( $200,0 \pm 12,8$  та  $126,4 \pm 3,2$  клітин на  $10^5$  мкм<sup>2</sup>) є достовірно меншою, ніж в контролі (відповідно  $248,0 \pm 14,4$  та  $297,1 \pm 22,4$  клітин на  $10^5$  мкм<sup>2</sup>),  $p < 0,01$ . В ядрах кардіоміоцитів щурів після внутрішньоутробного введення дексаметазону на ультрамікроскопічному рівні виявляється більша кількість гетерохроматину, а в ядрах кардіоміоцитів контрольної групи – еухроматину.

4. В експериментальній групі щурів після внутрішньоплідного введення стафілококового анатоксину, у порівнянні з контрольними тваринами, починаючи з 4-го тижня та до кінця терміну спостереження відзначається менша відносна площа, яку займають волокна сполучної тканини. Відбувається це головним чином за рахунок меншої частки колагенових волокон III типу з 14-ї до 45-ї доби. Найбільш виражені зміни визначаються на 21-шу добу ( $3,74 \pm 0,14$  % – в експериментальній групі та  $5,57 \pm 0,38$  % – в контрольній),  $p < 0,01$ . У щурів, яким у внутрішньоутробному періоді вводили дексаметазон встановлено менше значення частки колагенових волокон у порівнянні з контролем. Найбільш виражені відмінності значень спостерігаються на 45-ту добу життя ( $5,58 \pm 0,48$  % проти



7,88±0,34 % – в контрольній групі),  $p<0,01$ . Ці зміни відбуваються переважно за рахунок колагенових волокон III типу, найбільш виражена різниця у вмісті яких припадає на 14-ту добу (3,16±0,19 % – в експериментальній групі, 4,87±0,36 % – в контрольній групі),  $p<0,01$ .

5. Відносна площа, яку займають артеріальні судини в міокарді шлуночків щурів обох експериментальних груп є достовірно меншою, ніж в контрольній групі на 30-ту добу після народження (3,73±1,15 % – у тварин після введення антигену та 3,34±1,18 % – після введення дексаметазону проти 7,05±1,67 % – у контролі),  $p<0,05$ . Достовірне стоншення комплексу інтима-медіа артерій серця щурів після внутрішньоутробного введення стафілококового анатоксину спостерігається на всіх термінах спостереження з найбільш вираженими змінами на 3-тю (3,35±0,09 мкм проти 4,95±1,03 мкм в контролі) та 21-шу (7,57±0,25 мкм проти 9,5±1,62 мкм в контролі) добу життя,  $p<0,01$ . На 21-шу добу після народження спостерігається достовірно менший вміст тканинних базофілів у зовнішньому шарі міокарда шлуночків експериментальних тварин (2,4±0,9 клітин на мм<sup>2</sup> міокарда), ніж контрольних щурів (6,5±1,6 клітин на мм<sup>2</sup> міокарда),  $p<0,05$ . В групі тварин після внутрішньоплідного введення дексаметазону товщина стінки артерій серця також була достовірно меншою за значення контрольних щурів майже на всіх строках дослідження,  $p<0,05$ . Кількість тканинних базофілів в субепікардіальному шарі міокарда характеризується меншими значеннями, порівняно із показником контрольних тварин, які на 30-ту добу набувають статистичної відмінності (1,6±0,8 проти 4,6±1,3 клітин на мм<sup>2</sup> міокарда),  $p<0,05$ .

6. У тварин після внутрішньоутробного введення стафілококового анатоксину спостерігається достовірно більша кількість PNA<sup>+</sup>-лімфоцитів як у зовнішньому шарі міокарда шлуночків, так і у внутрішньому, де ці зміни більш виражені протягом третього тижня після народження у порівнянні з контролем: вміст PNA<sup>+</sup>-лімфоцитів на 14-ту та 21-шу добу після народження в експериментальній групі (відповідно 22±5,9 та 16,7±4,9 клітин на мм<sup>2</sup>

міокарда) достовірно вище за показники контрольної групи ( $7,8 \pm 3,7$  та  $5,1 \pm 2,9$  клітин на  $\text{мм}^2$  міокарда відповідно на 14-ту та 21-шу добу),  $p < 0,05$ . В серці новонароджених щурів, яким внутрішньоплідно вводили дексаметазон, спостерігається тенденція до зменшення кількості PNA<sup>+</sup>-лімфоцитів, порівняно із значеннями контрольних щурів, однак статистичних відмінностей між показниками цих груп на всіх строках спостереження не виявлено.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Авцын А. П., Струков А. И., Фукс Б. Б. Принципы и методы гистохимического анализа в патологии. Л. : Медицина, 1971. 368 с.
2. Аллостатическая нагрузка на беременных крыс и особенности регуляции тонуса коронарных сосудов их половозрелого потомства / А. Н. Федченко, Е. И. Ковзова, Л. Е. Беляева и др. *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. 2015. Т. 14 (5). С. 32–38.
3. Антонюк В. О. Лектини та їх сировинні джерела: монографія. Львів : Кварт, 2005. 554 с.
4. Апт О. А., Таланова О. С. Особливості морфогенезу білої пульпи селезінки щурів у ранньому післянатальному періоді онтогенезу в нормі та після внутрішньоплідного введення антигенів різної природи. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2011. Вип. XXIV, № 1. С. 18–21.
5. Беременность и лекарства / Е. У. Куандыков, Р. Т. Джумашева, С. К. Альмухамбетова, М. Ж. Жумагул. *Вестник Казахского Национального медицинского университета*. 2018. № 1. С. 462–469
6. Богданова М. А., Костарева А. А., Малашичева А. Б. Роль сигнального пути Notch в дифференцировке мезенхимных стволовых клеток жировой ткани человека. *Biological Communications*. 2014. Т. 2. С. 94–104.
7. Бондаренко В. С., Кулик Н. А., Евсеев М. Е. Ремоделирование миокарда под влиянием преднизолона и возможности превентивного действия преднизолона при моделировании различных вариантов острого стресса в эксперименте. *Вестник Новгородского государственного университета им. Ярослава Мудрого*. 2012. Т. 66. С. 78–83.

8. Боярчук О. Р. Прояви дисплазії сполучної тканини в дітей із гострою ревматичною лихоманкою та хронічною ревматичною хворобою серця. *Проблеми остеології*. 2014. Т. 17, № 1. С. 9–12.
9. Булавина Л. В., Жданович В. Н. Морфогенез соединительнотканного матрикса сердечно-сосудистой системы. *Проблемы здоровья и экологии*. 2007. Т. 4. С. 70–73.
10. Внутриутробное введение антигенов—модель для изучения роли лимфоцитов в процессах морфогенеза внутренних органов / Н. А. Волошин, Е. А. Григорьева, О. Г. Куш и др. *Запорожский медицинский журнал*. 2005. № 3-С. С. 120
11. Волошин М. А., Матвейшина Т. М. Динаміка PNA+ та-SBA+—лімфоцитів в слизовій оболонці глотки щурів в постнатальному періоді після внутрішньоутробної дії антигена. *Укр. Мед. альманах*. 2012. Т. 15 (5). С. 60–62.
12. Волошин Н. А. Лимфоцит - фактор морфогенеза. *Запорож. мед. журн*. 2005. № 2. С. 122.
13. Волошин Н. А., Григорьева Е. А. Экспериментальная модель развития синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани. *Патология*. 2009. Т. 6, № 1. С. 39–42.
14. Волошин М. А., Абросімов Ю. Ю., Захарцова Л.Б. Вплив внутрішньоплідного введення стафілококового анатоксину на показники маси внутрішніх органів щурів у постнатальному періоді. *Мир медицины и биологии*. 2014. Т. 10, № 4-2 (47). С. 90–93.
15. Волошин М. А., Богданов П. В. Динаміка відносної площі структур печінки щурів у ранньому післянатальному періоді в нормі та після внутрішньоутробної дії антигену та глюкокортикоїдів. *Morphologia*. 2016. Т. 10, № 3. С. 86–88.
16. Волошин Н. А., Григорьева Е. А., Щербаков М. С. Внутриутробная антигенная стимуляция как модель для изучения морфогенеза органов. *Морфологические ведомости*. 2006. № 1-2. С. 57–59.

17. Волошин А. Н., Чумак О. Ю. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани и респираторные заболевания у детей и подростков (обзор литературы). *Здоровье ребенка*. 2017. Т. 12 (6). С. 720–727.
18. Гелашвили О. А. Вариант периодизации биологически сходных стадий онтогенеза человека и крысы. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2008. Т. 4, № 4. С. 125–126.
19. Гандзюк В. А., Дячук Д. Д., Кондратюк Н. Ю. Динаміка захворюваності та смертності внаслідок хвороб системи кровообігу в Україні (регіональний аспект). *Вісник проблем біології і медицини*. 2017. Т. 2. С. 319–323.
20. Геномные и негеномные эффекты глюкокортикоидов / Н. М. Тодосенко, Ю. А. Королева, О. Г. Хазиахматова и др. *Гены и клетки*. 2017. Т. 12 (1). С. 27–33. DOI : 10.23868/201703003.
21. Гипертрофическая кардиомиопатия и синдром дисплазии соединительной ткани, варианты сочетанной патологии / Ю. Н. Беленков, Е. В. Привалова, В. Ю Каплунова и др. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2016. Т. 12 (5). С. 522-527. DOI : 10.20996/1819-6446-2016-12-5-522–527.
22. Гистологическая интерпретация степени тяжести дисплазии соединительной ткани в клинической практике / Ю. И. Ухов, И. С. Собенников, С. Я. Котанс, А. А. Черенков. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2014. Т. 4. С. 29–34.
23. Гнатюк М. С., Слабий О. Б., Татарчук Л. В. Ядерно-цитоплазматичні відношення у кардіоміоцитах та ендотеліоцитах шлуночків легеневого серця. *Клінічна анатомія та оперативна хірургія*. 2016. Т. 15 (1). С. 67–70. DOI : 10.24061/1727-0847.15.1.2016.16.

24. Голованова Т. А., Белостоцкая Г. Б. Способность миокарда крыс к самообновлению в экспериментах *in vitro*: пролиферативная активность неонатальных кардиомиоцитов. *Гены и клетки*. 2011. Т. 6 (4). С. 66–70.
25. Горбач Т. В., Губина-Вакулик Г. И., Юнусов, В. Ю. Показатели функции эндотелия у новорожденных крысят потомков «Курящих» родителей. *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация*. 2014. Т. 26, № 11 (182). С. 150–154.
26. Горбунов А. А. Соединительнотканый компонент миокарда: новый этап изучения давней проблемы. *Морфология*. 2007. Т. 1, №4. С. 6–12.
27. Гржибовский А. М., Иванов С. В., Горбатова М. А. Сравнение количественных данных двух парных выборок с использованием программного обеспечения Statistica и SPSS: параметрические и непараметрические критерии. *Наука и здравоохранение*. 2016. Т. 3. С. 5–25.
28. Григор'єва О. А., Скаковський Е. Р. Морфологічна характеристика формування капсули суглобу щурів у післянатальному періоді у нормі та експерименті. *Вісник проблем біології і медицини*. 2017. Т. 2. С. 279–286.
29. Григор'єва О. А., Волошин М. А. Експериментальне моделювання синдрому недиференційованої дисплазії сполучної тканини шляхом порушення антигенного гомеостазу в системі мати-плацента-плід. *Патологія*. 2011. Т. 8 (2). С. 39–42.
30. Григор'єва О. А., Чернявський А. В. Динаміка товщини стінок шлуночків та міжшлуночкової перегородки серця щурів в ранньому післянатальному періоді в нормі та після внутрішньоплідного впливу дексаметазону. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2018. Т. 3, № 3 (12). С. 12-15. DOI : 10.26693/jmbs03.03.012.
31. Григор'єва О. А., Чернявський А. В. Зміни ядерно-цитоплазматичного відношення кардіоміоцитів в серці щурів в постнатальному періоді

- після внутрішньоутробного введення антигену. *International Trends in Science and Technology* : сб. науч. ст. XII міжнар. наук.-практ. конф. (м. Варшава, 30 квіт. 2019 р.). Варшава, 2019. Т. 2. С. 24-27.
32. Григор'єва О. А., Чернявський А. В. Морфометрична характеристика вінцевих артерій серця щурів в постнатальному періоді в нормі та після внутрішньоутробного введення глюкокортикоїдів. *Вісник проблем біології і медицини*. 2019. Вип. 1, Т. 2 (149). С. 282-285. DOI : 10.29254/2077-4214-2019-1-2-149-282-285.
33. Григор'єва О. А., Чернявський А. В. Морфометричні особливості стінок шлуночків та міжшлуночкової перегородки серця щурів в нормі та після внутрішньоплідної дії антигену. *Вісник наукових досліджень*. 2018. № 2 (91). С. 129 – 132. DOI : 10.11603/2415-8798.2018.2.8981.
34. Григор'єва О. А., Чернявський А. В. Особливості вмісту волокон сполучної тканини у міокарді шлуночків щурів в нормі та після внутрішньоплідного введення анатоксину. *Вісник проблем біології і медицини*. 2018. Вип. 4, Т. 2 (147). С. 262-265. DOI : 10.29254/2077-4214-2018-4-2-147-262-265.
35. Григор'єва О. А., Чернявський А. В. Товщина стінок шлуночків та міжшлуночкової перегородки серця щурів в нормі та після внутрішньоутробної дії антигену. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини : матеріали підсумкової LXI наук.-практ. конф.* (м. Тернопіль, 7 черв. 2018 р.). Тернопіль, 2018. С. 222-223.
36. Данильченко Л. І. Наукове обґрунтування пріоритетних напрямків розвитку медичної допомоги кардіологічним хворим в умовах міста. *Світ Медицини та Біології*. 2017. Т. 13, № 2 (60). С. 34–39.
37. Демьяненко И. А. Морфологические особенности становления сердца человека в пренатальном онтогенезе. *Вісник проблем біології і медицини*. 2014. Т. 1 (106). С. 242–246.
38. Джалілова Е. А., Кривко Ю. Я. Серце: гістологічна будова та гемомікроциркуляторне русло щура в нормі та на ранніх етапах

- стрептозотоцинового цукрового діабету. *Український морфологічний альманах*. 2012. Т. 10, № 2. С. 35–38.
39. Жук С. І., Щуревська О. Д. Стрес-програмування плода. *Здоровье женщины*. 2017. №1 (117). С. 116–119.
40. Загоруйко Г. Е., Загоруйко Ю. В. Возрастные изменения размеров и числа кардиомиоцитов, их ядер в процессе пренатального и раннего постнатального развития сердца крыс. *Вісник проблем біології і медицини*. 2017. Вип. 3. Т. 4 (141). С. 304–311.
41. Загоруйко Г. Е., Загоруйко Ю. В. Морфометрический анализ пренатального и постнатального созревания кардиомиоцитов крыс. *Вісник проблем біології і медицини*. 2017. Вип. 2 (136). С. 290–294.
42. Заднипрный И. В., Третьякова О. С., Сатаева Т. П. Изменения сократительных кардиомиоцитов и гемомикроциркуляторного русла миокарда у беременных и новорожденных крыс в условиях гемической гипоксии. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2015. № 2. С. 19–25.
43. Заремба Є. Х., Рак Н. О. Зміни артерій і вен у хворих на артеріальну гіпертензію при недиференційованій дисплазії сполучної тканини. *Семейная медицина*. 2017. № 1 (69). С. 69–71.
44. Земцовский Э. В., Тимофеев Е. В., Малев Э. Г. Наследственные нарушения (дисплазии) соединительной ткани. Какая из двух действующих национальных рекомендаций предпочтительна? *Педиатр*. 2017. Т. 8, № 4. С. 6–18. DOI : 10.17816/PED846-18.
45. Иванченко М. В., Твердохлеб И. В. Влияние внутриутробной гипоксии на гетерогенитет митохондрий и пути его реализации при альтерации желудочкового миокарда крыс. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2014. Вып. 4 (52). С. 101–106.
46. Іванченко М. В. Вплив внутрішньоутробної гіпоксії на формування мітохондріального апарату кардіоміоцитів шлуночків щурів протягом



- першого тижня постнатального онтогенезу. *Світ медицини та біології*. 2014. № 1 (43). С. 122–126.
47. К вопросу о факторах, влияющих на нормальный рост плода в антенатальном периоде / С. И. Исмаилов, Ю. М. Урманова, У. Х. Мавлонов, Ф. С. Ходжаева. *Международный эндокринологический журнал*. 2011. № 4 (36). С. 149–153.
48. Клинико-инструментальная характеристика малой аномалии развития сердца (марс) у детей г. Полтавы / М. Є. Фесенко, В. К. Козакевич, Л. С. Зюзіна та ін. *Современная педиатрия*. 2017. Т. 4 (84). С. 82–85. DOI : 10.15574/SP.2017.84.82.
49. Ковтун О. П., Цывьян П. Б., Соловьева О. Э. Перинатальное программирование и старение кардиомиоцитов. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2017. Т. 62 (1). С. 33–39. DOI : 10.21508/1027-4065-2017-62-1-33-39.
50. Корольчук О. Л. Динаміка смертності в Україні: вимога завершення трансформацій системи охорони здоров'я. *Інвестиції: практика та досвід*. 2015. № 18. С. 115–120.
51. Кузнецов В. А., Солдатова А. М., Фанаков А. В. Взаимосвязь малых аномалий развития соединительной ткани сердца с риском внезапной сердечной смерти. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2018. Т. 22 (1). С. 16–21. DOI : 10.21688-1681-3472-2018-1-16-21.
52. Куш О. Г. Морфофункціональна характеристика PNA+-антигенпрезентуючих клітин медіастинального лімфатичного вузла щурів в ранньому післянатальному періоді в нормі та після внутрішньоплідної дії антигену. *Український медичний альманах*. 2012. Т. 15 (5). С. 164–167.
53. Лазарик О. Л., Григор'єва О. А. Лектингістохічна характеристика реактивності дванадцятипалої кишки щурів у експерименті. *Клінічна анатомія та оперативна хірургія*. 2016. Т. 15, № 1. С. 36–38. DOI : 10.24061/1727-0847.15.1.2016.8.

54. Лилли Р. Патогистологическая техника и практическая гистохимия : пер. с англ. М. : Мир, 1974. 957 с.
55. Лук'яненко Н. С., Петріца Н. А., Кенс К. А. Місце недиференційованої дисплазії сполучної тканини в патології дитячого віку (огляд літератури). *Здоровье ребенка*. 2015. № 2 (61). С. 80–85.
56. Лысов Н. А., Гелашвили П. А., Супильников А. А. Методологические основы объективизации морфологических исследований. *Вестник медицинского института «Реавиз»: реабилитация, врач и здоровье*. 2011. № 2. С. 53–65.
57. Масловская М. В., Лоллини В. А. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани и малые аномалии сердца как предиктор развития нарушений ритма у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. 2014. Т. 13, № 3. С. 68–76.
58. Міц І. Р., Денефіль О. В. Особливості пошкоджувальної дії хронічного стресу на серце щурів різної статі. *Медична та клінічна хімія*. 2016. Т. 18, № 1. С. 80–84. DOI : 10.11603/mcch.2410-681X.2016.v0.i1.6277.
59. Морфологічні особливості артерій середнього калібру міокарда дослідних щурів різної статі при дії на них нітриту натрію / А. М., Пришляк, І. О., Стахурська, Б. Я., Ремінецький, О. М. Щур. *Вісник проблем біології і медицини*. 2016. Вип. 2. Т. 2 (129). С. 272–274.
60. Морфометрия и микроэлементный состав миокарда у поздних выкидышей и детей, погибших в первые месяцы жизни / Г. Н. Окунева, Е. Н. Левичева, И. Ю. Логинова и др. *Педиатрия*. 2009. Т. 87, № 1. С. 29–33.
61. Морфофункциональные особенности миокарда потомков при экспериментальном родительском табакокурении / А. Ф. Яковцова, В. В. Гаргин, Г. И. Губина-Вакулик, М. С. Мирошниченко. *Світ медицини та біології*. 2008. № 4 (4-2). С. 93–95.

62. Нагаева Е. В., Ширяева Т. Ю. "Внутриутробное программирование" гормонально-метабо-лических процессов и синдром задержки внутриутробного развития. *Проблемы эндокринологии*. 2010. Т. 56 (6). С. 32–40.
63. Надеин, К. А. Тучные клетки как фактор развития воспалительных процессов в соединительной ткани. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2012. Т. 10, № 1. С. 22–27.
64. Нестерцова Н. С. Особенности перинатального развития как основа программирования заболеваний взрослых. *Збірник наукових праць Асоціації кушерів-гінекологів України*. 2018. Вип. 2 (42). С.113–119.
65. Нетребенко О.К. Метаболическое программирование в антенатальном периоде. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2012. Т. 11, № 6. С. 58–64.
66. Опыт организации и проведения экспериментальных исследований в фгбу «НМИЦ ТИО имени акад. В.И. Шумакова» / М. Ю. Шагидулин, Е. А. Волкова, С. Т. Метельский, В. И. Севастьянов. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2017. Т. 19 (4). С. 104–112. DOI : 10.15825/1995-1191-2017-4-104-112.
67. Особенности морфофункционального состояния сердца у недоношенных детей (обзор литературы) / М. Н. Филюшкина, А. А. Тарасова, М. С. Ефимов и др. *Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России*. 2014. Вып. 3.
68. Особенности нарушений NO-зависимых механизмов регуляции тонуса сосудов сердца крыс, перенесших действие стрессоров в пренатальном периоде / Л. Е. Беляева, А. Н. Федченко, С. С. Лазуко и др. *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. 2017. Т. 16, № 2. С. 58–69. DOI : 10.22263/2312-4156.2017.2.58.
69. Островская С. С. Пренатальное и постнатальное воздействие свинца (обзор литературы). *Вісник проблем біології і медицини*. 2016. Вип. 4, Т. 1 (133). С.52–56.

70. Ошлянська О. А., Вовк В. М. Особливості захворюваності на гостру респіраторну патологію у дітей з недиференційованою дисплазією сполучної тканини. *Перинатологія і педіатрія*. 2017. Т. 1 (69). С. 115–120.
71. Патент на корисну модель 112288 Україна, МПК G 09 В 23/28, А 61 К 38/22, А 61 Р 37/02. Спосіб моделювання внутрішньоплідної дії глюкокортикоїдів / Волошин М. А., Аравіцький Є. О., Богданов П. В., Чернявський А. В.; Власники Запорізький державний медичний університет, Волошин М. А., Аравіцький Є. О., Богданов П. В., Чернявський А. В. – № и 2016 06118; заявл. 06.06.2016; опубл. 12.12.2016, Бюл. №23.
72. Перепелица С. А. Этиологические и патогенетические перинатальные факторы развития внутриутробных инфекций у новорожденных (обзор). *Общая реаниматология*. 2018. Т. 14 (3). С. 54–67. DOI : 10.15360/1813-9779-2018-3-54-67.
73. Петрук Н. С. Вплив хронічної пренатальної гіпоксії на спеціалізований контактний апарат шлуночків серця щурів в онтогенезі. *Патологія*. 2014. № 2 (31). С. 30–33.
74. Разумов В. В., Бондарев О. И., Задорожная М. П. Пролиферация кардиомиоцитов как забытый механизм ремоделирования сердца (аналитический обзор и собственные наблюдения). *Фундаментальные исследования*. 2015. № 1. С. 1268–1274.
75. Резников А. Г., Носенко Н. Д. Экспериментальное изучение отдаленных последствий перинатального применения лекарственных средств для здоровья потомков. *Неонатология, хирургия та перинатальна медицина*. 2014. Т. 4, № 1 (11). С. 70–78.
76. Резниченко Ю. Г., Лебединец А. Н., Волошин Н. А. Роль внутриутробного антигенного влияния в морфогенезе сердечнососудистой системы. *Здоровье ребенка*. 2013. № 5 (48). С. 68–72.

77. Резніченко Ю. Г., Лебединець О. М., Волошин М. А. Вплив патології антенатального періоду на морфогенез та функціонування серцево-судинної системи. *Перинатология и педиатрия*. 2013. № 1 (53). С. 82–86.
78. Решетько О. В., Луцевич К. А., Клименченко Н. И. Фармакологическая безопасность при беременности: принципы тератогенеза и тератогенность лекарственных средств. *Педиатрическая фармакология*. 2016. Т. 13, № 2. С. 105–115. DOI : 10.15690/pf.v13i2.1551.
79. Роль алиментарных факторов и ожирения у беременных женщин в развитии акушерской и перинатальной патологии / Н. Б. Чабанова, С. И. Матаев, Т. Н. Василькова и др. *Вопросы питания*. 2017. Т. 86, № 4. С. 6–21. DOI : 10.24411/0042-8833-2017-00055.
80. Рыбалкина Л. Д., Самигуллина А. Э., Торегельдиева Ч. Б. Особенности клинического течения беременности и родов, их исходы для матери, плода и новорожденного в условиях экологического неблагополучия (обзор литературы). *Наука, новые технологии и инновации Кыргызстана*. 2019. № 3. С. 158–167. DOI : 10.26104/NNTIK.2019.45.557.
81. Сікора В. З., Ярмоленко О. С. Вікові особливості морфофункціональних перетворень міокарда в нормі та в умовах впливу ушкоджувальних чинників (огляд літератури). *Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень*. 2013. Т. 1, № 3. С. 263–274.
82. Состояние иммунитета у потомства крыс, подвергавшихся воздействию антигенов *Toxoplasma gondii* / Т. Ф. Соколова, Д. Г. Новиков, А. В. Индутный и др. *Бюллетень сибирской медицины*. 2014. Т. 13, № 5. С. 93–101.
83. Суслонова О. В., Рощевская И. М., Распутина А. А. Морфометрия желудочков сердца крыс линии НИСАГ в период раннего

- постнатального развития. *Известия Коми научного центра УРО РАН*. 2016. № 1 (25). С. 45–50.
84. Ткаченко А. К., Романова О. Н., Марочкина Е. М. К понятию "внутриутробное инфицирование и внутриутробная инфекция". *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2017. № 1. С. 103–109.
85. Тулегенова Г. А. Патоморфология миокарда крыс. *Universum: Медицина и фармакология: электрон. научн. журн*. 2017. № 3 (37).
86. Тябут Т. Д., Каратыш О. М. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани. *Современная ревматология*. 2009. Т. 3, № 2. С. 19–23. DOI : 10.14412/1996-7012-2009-534
87. Федченко А. Н., Беляева Л. Е. Сердечно-сосудистая система половозрелого потомства крыс, перенесшего действие стрессоров в пренатальном периоде. *Наука молодых – Eruditio Juvenium*. 2015. №. 3. С. 11–16.
88. Хаит Г. Я., Нечаева В. Э., Гусев, С. Структурно-функциональное remodelирование левого желудочка при дисплазии соединительной ткани сердца. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2006. № 4. С. 35–40.
89. Характер ураження вінцевих артерій у пацієнтів з хронічною ішемічною хворобою серця на тлі недиференційованої дисплазії сполучної тканини / О. В. Солейко, В. В. Качан, С. С. Сухань, М. О. Черних. *Вісник проблем біології і медицини*. 2016. Вип. 2. Т. 1 (128). С. 112–115.
90. Цыбульская И. С. Влияние средовых факторов в антенатальном периоде на развитие плода и фенотипические особенности ребенка (ретроспективное обобщение). *Социальные аспекты здоровья населения*. 2015. Т. 41, № 1 (9).

91. Чадаев В. Е. Этические принципы при работе с лабораторными животными. *Вісник проблем біології і медицини*. 2012. Вип. 2. Т. 1. С. 113–115.
92. Чеботар Л. Д., Гаркович О. Л., Лабенко В. В. Гістологічна структура міокарда в умовах довготривалого впливу мелатоніну. *Науковий вісник Миколаївського державного університету імені ВО Сухомлинського. Серія: Біологічні науки*. 2014. Вип. 3 (113). С. 115–119.
93. Чернявський А. В., Волошин М. А. Динаміка відносної маси серця щурів в нормі та після внутрішньоплідного впливу антигену. *Актуальні питання теоретичної та клінічної медицини* : зб. тез доп. V Міжнар. наук.-прак. конф. студентів та молодих вчених. (м. Суми, 20–21 квіт. 2017 р.). Суми, 2017. С. 85-86.
94. Чернявський А. В., Волошин Н. А. Динамика массы тела и сердца крыс в норме и после внутриутробного воздействия гормона. *Сучасні аспекти медицини та фармації-2016* : зб. тез Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів з міжнар. участю, присвяч. Дню науки. (м. Запоріжжя, 12-13 трав. 2016 р.). Запоріжжя, 2016. С. 51.
95. Чернявський А. В., Григор'єва О. А. Динаміка товщин стінок шлуночків та міжшлуночкової перегородки серця щурів в нормі та після внутрішньоплідного впливу гормону. *Перспективи розвитку медичної науки і освіти* : зб. тез доп. Всеукр. наук.-метод. конф., що присвячена 25-річчю медичного інституту Сумського державного університету. (м. Суми, 16-17 листоп. 2017 р.). Суми, 2017. С. 24-25.
96. Чернявський А. В., Григор'єва О. А. Морфометричні особливості міокарда серця щурів після дії дексаметазону у внутрішньоутробному періоді. *VIII конгрес наукового товариства анатомів, гістологів, ембріологів, топографоанатомів України* : зб. тез конгресу. (м. Одеса, 2-4 жовт. 2019 р.). Одеса, 2019. С. 322-323.
97. Чернявський А. В., Григор'єва О. А. Товщина стінок артерій серця щурів в нормі та після внутрішньоутробного впливу антигену. *XXIII*

- Міжнародний медичний конгрес студентів і молодих вчених* : зб. матеріалів конгресу. (м. Тернопіль, 15-17 квіт. 2019 р.). Тернопіль, 2019. С. 306.
98. Чернявський А. В. Динаміка вмісту PNA<sup>+</sup>-лімфоцитів в міокарді серця щурів у постнатальному періоді в нормі та після внутрішньоутробного введення антигену. *Актуальні проблеми морфології в теоретичній та практичній медицині* : матеріали наук.-прак. конф. з міжнар. участю, приуроченої 75-річчю з дня заснування Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет». (м. Чернівці, 24-25 жовт. 2019 р.). Чернівці, 2019. С. 110-111.
99. Чернявський А. В. Динаміка ядерно-цитоплазматичного відношення кардіоміоцитів в серці щурів в постнатальному періоді в нормі та після внутрішньоутробного введення дексаметазону. *Актуальні питання сучасної медицини і фармації 2019* : зб. тез наук.-прак. конф. з міжнар. участю молодих вчених та студентів. (м. Запоріжжя, 13-17 трав. 2019 р.). Запоріжжя, 2019. С. 27.
100. Чернявський А. В. Динаміка ядерно-цитоплазматичного відношення кардіоміоцитів у серці щурів в ранньому постнатальному періоді в нормі та експерименті. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2019. Т. 23, № 1. С. 89-93. DOI : 10.31393/reports-vnmedical-2019-23(1)-14.
101. Чернявський А. В. Особливості розподілу та динаміки волокон сполучної тканини міокарда шлуночків щурів в нормі та після внутрішньоутробного впливу дексаметазону. *Морфологія*. 2018. Т. 12, № 4. С. 99-103. DOI : 10.26641/1997-9665.2018.4.99-103.
102. Шайтарова А. В., Храмова Е. Б., Суплотова, Л. А. Дискуссионные вопросы влияния глюкокортикоидной терапии беременных на здоровье детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2011. Т. 10, № 2. С. 82–85.



103. Шевченко І. В. Морфологічні основи морфогенезу серця у ранньому постнатальному розвитку в нормі. *Вісник проблем біології і медицини*. 2018. Вип. 3 (145). С. 340–344.
104. Шнитков А. М., Конкина Е. А., Шниткова, Е. В. Структурно-функциональные особенности сердечнососудистой системы плодов и новорожденных при хронической плацентарной недостаточности. *Вестник новых медицинских технологий*. 2013. Т. 20, № 4. С. 154–160.
105. Щербина Н. А., Выговская Л. А. Пренатальная диагностика внутриутробного инфицирования плода и факторы риска его реализации у серопозитивных беременных при обострении генитальной герпетической инфекции. *Експериментальна і клінічна медицина*. 2017. № 2 (75). С. 84–91.
106. Щербина М. О., Вигівська Л. А., Капустник Н. В. Внутрішньоутробні інфекції — причина патологічних станів перинатального періоду. *Перинатология и педиатрия*. 2016. № 2. С. 65–69.
107. Яковець О. О., Козлов С. В., Юрченко О. М. Регіональні особливості мікроциркуляторного русла серця на етапах індивідуального розвитку людини та при раптовій серцевій смерті. *Вісник проблем біології і медицини*. 2011. Вип. 2. Т. 2. С. 322–324.
108. A detailed comparison of mouse and human cardiac development / A. Krishnan, R. Samtani, P. Dhanantwari et al. *Pediatr. Res.* 2014. Vol. 76 (6). P. 500–507. DOI : 10.1038/pr.2014.128.
109. A rat model to study maternal depression during pregnancy and postpartum periods, its comorbidity with cardiovascular diseases and neurodevelopmental impact in the offspring / K. Czarzasta, M. Makowska-Zubrycka, K. Kasarello et al. *Physiol. Behav.* 2019. Vol. 199. P. 258–264. DOI : 10.1016/j.physbeh.2018.11.024.
110. Agoston D. V. How to Translate Time? The Temporal Aspect of Human and Rodent Biology. *Front. Neurol.* 2017. Vol. 8, Article number: 92. DOI : 10.3389/fneur.2017.00092.

111. Alterations in adult rat heart after neonatal dexamethasone therapy / W. B. de Vries, F. R. van der Leij, J. M. Bakker et al. *Pediatr. Res.* 2002. Vol. 52 (6). P. 900-906.
112. Antenatal endogenous and exogenous glucocorticoids and their impact on immune ontogeny and long-term immunity / M. E. Solano, M. C. Holmes, P. R. Mittelstadt et al. *Semin. Immunopathol.* 2016. Vol. 38. P. 739–763. DOI : 10.1007/s00281-016-0575-z.
113. Antenatal glucocorticoid therapy accelerates ATP production with creatine kinase increase in the growth-enhanced fetal rat heart / M. Mizuno, Y. Takeba, N. Matsumoto et al. *Circ. J.* 2010. Vol. 74 (1). P. 171–180.
114. Arai M. Antenatal glucocorticoid therapy for fetal heart development. *Circ. J.* 2010. Vol. 74. P. 47-48. DOI : 10.1253/circj.CJ-09-0827.
115. Artery tertiary lymphoid organs contribute to innate and adaptive immune responses in advanced mouse atherosclerosis / S. K. Mohanta, C. Yin, L. Peng et al. *Circ. Res.* 2014. Vol. 114 (11). P. 1772-1787. DOI : 10.1161/CIRCRESAHA.114.301137.
116. Berridge B. R., Van Vleet J. F., Herman E. Cardiovascular System. *Fundamentals of Toxicologic Pathology* / eds. M. A. Wallig, W. M. Haschek, C. G. Rousseaux, B. Bolon. *Academic Press*, 2018. P. 153-194. DOI : 10.1016/B978-0-12-809841-7.00009-5.
117. Biological features of placental programming / K. L. Thornburg, K. Kolahi, M. Pierce et al. *Placenta.* 2016. Vol. 48, Suppl. 1. P. 47–53. DOI : 10.1016/j.placenta.2016.10.012.
118. Birth Weight and Cardiorespiratory Fitness Among Young Men Born at Term: The Role of Genetic and Environmental Factors. / V. H. Ahlqvist, M. Persson, F. B. Ortega et al. *J. Am. Heart Assoc.* 2020. Vol. 9 (3): e014290. Doi : 10.1161/JAHA.119.014290.
119. Briceño-Pérez C., Reyna-Villasmil E., Vigil-De-Gracia P. Antenatal corticosteroid therapy: Historical and scientific basis to improve preterm

- birth management. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2019. Vol. 234. P. 32–37. DOI : 10.1016/j.ejogrb.2018.12.025.
120. Busada J. T., Cidlowski J. A. Mechanisms of Glucocorticoid Action During Development. *Current Topics in Developmental Biology* / eds. D. Forrest, S. Tsai. *Academic Press*, 2017. Vol. 125, P. 147–170. DOI : 10.1016/bs.ctdb.2016.12.004
121. Cardiac involvement in undifferentiated connective tissue disease at risk for systemic sclerosis (otherwise referred to as very early–early systemic sclerosis): a TDI study / M. D’Alto, A. Riccardi, P. Argiento et al. *Clin. Exp. Med.* 2018. Vol. 18 (2). P. 237–243. DOI : 10.1007/s10238-017-0477-y.
122. Carpinello O. J., DeCherney A. H., Hill M. J. Developmental Origins of Health and Disease: The History of the Barker Hypothesis and Assisted Reproductive Technology. *Semin. Reprod. Med.* 2018. Vol. 36 (3-4). P. 177–182. DOI : 10.1055/s-0038-1675779.
123. Characterization of T-cell population in children with prolonged fetal exposure to dexamethasone for anti-Ro/SS-A antibodies associated congenital heart block / P. Airo, M. Scarsi, A. Brucato et al. *Lupus*. 2006. Vol. 15 (9). P. 553–561. DOI : 10.1177/0961203306071869.
124. Chou H. C., Chen C. M. Maternal nicotine exposure during gestation and lactation induces cardiac remodeling in rat offspring. *Reprod. Toxicol.* 2014. Vol. 50. P. 4–10. DOI : 10.1016/j.reprotox.2014.09.013.
125. Chronic maternal cortisol excess during late gestation leads to metabolic alterations in the newborn heart / J. M. Walejko, A. Antolic, J. P. Koelmel et al. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2019. Vol. 316 (3). P. 546–556. DOI : 10.1152/ajpendo.00386.2018
126. Combined antenatal and postnatal steroid effects on fetal and postnatal growth, and neurological outcomes in neonatal rats. / M. A. Abrantes, A. M. Valencia, F. Bany-Mohammed et al. *Am. J. Transl. Res.* 2019. Vol. 11 (3). P. 1697–1710.

127. Complete cardiac regeneration in a mouse model of myocardial infarction / B. J. Haubner, M. Adamowicz-Brice, S. Khadayate et al. *Aging*. 2012. Vol. 4 (12). P. 966–977. DOI : 10.18632/aging.100526.
128. Cooke R. F. Effects on Animal Health and Immune Function. *Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract.* 2019. Vol. 35 (2). P. 331–341. DOI : 10.1016/j.cvfa.2019.02.004.
129. Coronary endothelial function and vascular smooth muscle proliferation are programmed by early-gestation dexamethasone exposure in sheep / K. A. Volk, R. D. Roghair, F. Jung et al. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2010. Vol. 298 (6). P. 1607–1614. DOI : 10.1152/ajpregu.00824.2009.
130. Cutroneo K. R., Rokowski R., Counts D. F. Glucocorticoids and collagen synthesis: comparison of in vivo and cell culture studies. *Coll. Relat. Res.* 1981. Vol. 1 (6). P. 557–568.
131. De Carvalho C. A. M., Thomazini J. A. Study of Wistar rats heart at different stages in the evolutionary cycle. *Int. J. Morphol.* 2014. Vol. 32 (2). P. 614–617.
132. Deregulated Cardiac Specific MicroRNAs in Postnatal Heart Growth / P. Yu, H. Wang, Y. Xie et al. *Biomed. Res. Int.* 2016. Vol. 2016, Article ID 6241763, 6 p. DOI : 10.1155/2016/6241763.
133. Determination of cell types and numbers during cardiac development in the neonatal and adult rat and mouse / I. Banerjee, J. W. Fuseler, R. L. Price et al. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2007. Vol. 293 (3). P. 1883–1891. DOI : 10.1152/ajpheart.00514.2007
134. Developmental Programming of Fetal Growth and Development / L. P. Reynolds, P. P. Borowicz, J. S. Caton et al. *Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract.* 2019. Vol. 35 (2). P. 229–247. DOI : 10.1016/j.cvfa.2019.02.006.
135. Dexamethasone Induces Cardiomyocyte Terminal Differentiation via Epigenetic Repression of Cyclin D2 Gene / M. S. Gay, C. Dasgupta, Y. Li et

- al. *Pharmacol. Exp. Ther.* 2016. Vol. 358 (2). P. 190–198. DOI : 10.1124/jpet.116.234104.
136. Dexamethasone Treatment of Newborn Rats Decreases Cardiomyocyte Endowment in the Developing Heart through Epigenetic Modifications / M. S. Gay, Y. Li, F. Xiong et al. *PLoS One*. 2015. Vol. 10 (4). e0125033. DOI : 10.1371/journal.pone.0125033.
137. Early gestation dexamethasone programs enhanced postnatal ovine coronary artery vascular reactivity / R. D. Roghair, F. S. Lamb, F. J. Miller Jr. et al. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2005. Vol. 288 (1). P. 46–53. DOI : 10.1152/ajpregu.00165.2004.
138. Effects of glucocorticoid treatment given in early or late gestation on growth and development in sheep. / S. Li, D. M. Sloboda, T. J. Moss et al. *J. Dev. Orig. Health Dis.* 2013. Vol. 4 (2). P. 146–56. DOI : 10.1017/S204017441200075X.
139. Effects of Intracordal Estradiol and Dexamethasone Injection on Wound Healing in Vocal Fold Injuries / M. Yildiz, O. Yigit, A. V. Sünter et al. *J. Voice*. 2019. Vol. 33 (5). P. 759–766. DOI : 10.1016/j.jvoice.2018.01.020.
140. Effects of pre- and postnatal exposure to 1880-1900MHz DECT base radiation on development in the rat / M. Stasinopoulou, A. F. Fragopoulou, A. Stamatakis et al. *Reprod. Toxicol.* 2016. Vol. 65. P. 248–262. DOI : 10.1016/j.reprotox.2016.08.008.
141. Effects of repeat prenatal corticosteroids given to women at risk of preterm birth: An individual participant data meta-analysis / C. A. Crowther, P. F. Middleton, M. Voysey et al. *PLoS Med.* 2019. Vol. 16 (4). e1002771. DOI : 10.1371/journal.pmed.1002771.
142. Elevated cardiac oxidative stress in newborn rats from mothers treated with atosiban / Y. Simsek, O. Celik, A. Karaer et al. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2012 Vol. 285 (3). P. 655–661. DOI : 10.1007/s00404-011-2069-5.

143. Endocardial Hippo signaling regulates myocardial growth and cardiogenesis / S. Artap, L. J. Manderfield, C. L. Smith et al. *Dev. Biol.* 2018 Vol. 440 (1). P. 22–30. DOI : 10.1016/j.ydbio.2018.04.026.
144. Epigenetic Alterations Associated With Early Prenatal Dexamethasone Treatment / L. Karlsson, M. Barbaro, E. Ewing et al. *J. Endocr. Soc.* 2018. Vol. 3 (1). P. 250–263. DOI : 10.1210/js.2018-00377.
145. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome - 2019 Update / D. G. Sweet, V. Carnielli, G. Greisen et al. *Neonatology.* 2019. Vol. 115 (4). P. 432–450. DOI :
146. Evidence of cardiac involvement in the fetal inflammatory response syndrome: disruption of gene networks programming cardiac development in nonhuman primates / T. Mitchell, J. W. MacDonald, S. Srinouanpranchanh et al. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2018. Vol. 218 (4). P. 438.e1–438.e16. DOI : 10.1016/j.ajog.2018.01.009.
147. Exposure of immature rat heart to antenatal glucocorticoid results in cardiac proliferation / K. Sakurai, Y. Osada, Y. Takeba et al. *Pediatr. Int.* 2019. Vol. 61 (1). P. 31–42 DOI : 10.1111/ped.13725.
148. Fetal programming as a predictor of adult health or disease: the need to reevaluate fetal heart function / J. O. Miranda, C. Ramalho, T. Henriques-Coelho, J. C. Areias. *Heart Fail Rev.* 2017. Vol. 22 (6). P. 861–877. DOI : 10.1007/s10741-017-9638-z.
149. Genetic and epigenetic regulation of cardiomyocytes in development, regeneration and disease / M. Cui, Z. Wang, R. Bassel-Duby, E. N. Olson. *Development.* 2018. Vol. 145 (24). dev171983. DOI : 10.1242/dev.171983.
150. Gestational hyperglycemia reprograms cardiac gene expression in rat offspring / L. Lehtoranta, A. Koskinen, O. Vuolteenaho et al. *Pediatr. Res.* 2017. Vol. 82 (2). P. 356–361. DOI : 10.1038/pr.2017.42.
151. Glucocorticoid programming of intrauterine development / A. L. Fowden, O. A. Valenzuela, O. R. Vaughan, et al. *Domest. Anim. Endocrinol.* 2016. Vol. 56. P. 121–132. DOI : 10.1016/j.domaniend.2016.02.014.

152. Glucocorticoids and foetal heart maturation; implications for prematurity and foetal programming / E. A. Rog-Zielinska, R. V. Richardson, M. A. Denvir, K. E. Chapman. *J. Mol. Endocrinol.* 2014. Vol. 52 (2). P. 125–135. DOI : 10.1530/JME-13-0204.
153. Glucocorticoids promote structural and functional maturation of foetal cardiomyocytes: a role for PGC-1 $\alpha$  / E. A. Rog-Zielinska, M. A. Craig, J. R. Manning, et al. *Cell. Death Differ.* 2015. Vol. 22 (7). P. 1106–1116. DOI : 10.1038/cdd.2014.181.
154. Glucocorticoids, antenatal corticosteroid therapy and fetal heart maturation / E. J. Agnew, J. R. Ivy, S. J. Stock, K. E. Chapman. *J. Mol. Endocrinol.* 2018. Vol. 61 (1). P. 61–73. DOI : 10.1530/JME-18-0077.
155. Govindsamy A., Naidoo S., Cerf M. E. Cardiac Development and Transcription Factors: Insulin Signalling, Insulin Resistance, and Intrauterine Nutritional Programming of Cardiovascular Disease. *J. Nutr. Metab.* 2018. Vol. 2018, Article ID 8547976, 12 p. DOI : 10.1155/2018/8547976.
156. Gumbiner B. M., Kim N. G. The Hippo-YAP signaling pathway and contact inhibition of growth. *J. Cell Sci.* 201. Vol. 127 (4). P. 709–717. DOI : 10.1242/jcs.140103.
157. Günthel M., Barnett P., Christoffels V. M. Development, Proliferation, and Growth of the Mammalian Heart. *Mol. Ther.* 2018. Vol. 26 (7). P. 1599–1609. DOI : 10.1016/j.ymthe.2018.05.022.
158. Heterocellularity and Cellular Cross-Talk in the Cardiovascular System / F. Perbellini, S. A. Watson, I. Bardi, C. M. Terracciano. *Front. Cardiovasc. Med.* 2018. Vol. 5 (143). DOI : 10.3389/fcvm.2018.00143.
159. Hew K. W., Keller K. A. Postnatal anatomical and functional development of the heart: a species comparison. *Birth Defects Res. B.* 2003. Vol. 68 (4). P. 309–320.

160. Histopathologic alterations following local delivery of dexamethasone to inhibit restenosis in murine arteries / N. M. Pires, A. Schepers, B. L. van der Hoeven et al. *Cardiovasc. Res.* 2005. Vol. 68 (3). P. 415–424.
161. Histopathological changes of the heart after neonatal dexamethasone treatment: studies in 4-, 8-, and 50-week-old rats / M. P. Bal, W. B. de Vries, P. Steendijk et al. *Pediatr. Res.* 2009. Vol. 66 (1). P. 74–79. DOI : 10.1203/PDR.0b013e3181a283a0.
162. Ho S. Y. Anatomy and myoarchitecture of the left ventricular wall in normal and in disease. *Eur. J. Echocardiogr.* 2009. Vol. 10 (8). P. iii3–iii7. DOI : 10.1093/ejechocard/jep159.
163. Hudlicka O., Brown M. D. Postnatal growth of the heart and its blood vessels. *J. Vasc. Res.* 1996. Vol. 33 (4). P.266–287.
164. Impact of maternal dexamethasone on coronary PGE(2) production and prostaglandin-dependent coronary reactivity / R. D. Roghair, K. A. Volk, F. S. Lamb, J. L. Segar. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2012. Vol. 303 (5). P. 513–519. DOI : 10.1152/ajpregu.00658.2011.
165. In utero dimethadione exposure causes postnatal disruption in cardiac structure and function in the rat / K. L. Aasa, E. Purssell, M. A. Adams, T. R. Ozolinš. *Toxicol. Sci.* 2014. Vol. 142 (2). P. 350–360. DOI : 10.1093/toxsci/kfu190.
166. In Utero Exposure to a Cardiac Teratogen Causes Reversible Deficits in Postnatal Cardiovascular Function, But Altered Adaptation to the Burden of Pregnancy / K. L. Aasa, R. D. Maciver, S. Ramchandani et al. *Toxicol. Sci.* 2015. Vol. 148 (1). P. 155–166. DOI : 10.1093/toxsci/kfv169.
167. In utero exposure to venlafaxine, a serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor, increases cardiac anomalies and alters placental and heart serotonin signaling in the rat / L. Laurent, C. Huang, S. R. Ernest et al. *Birth Defects Res. A.* 2016. Vol. 106 (12). P. 1044–1055. DOI: 10.1002/bdra.23537.



168. Incorporating epigenetic mechanisms to advance fetal programming theories / E. Conradt, D. E. Adkins, S. E. Crowell et al. *Dev. Psychopathol.* 2018. Vol. 30 (3). P. 807–824. DOI : 10.1017/S0954579418000469.
169. Intermittent hypoxia in utero damages postnatal growth and cardiovascular function in rats / L. Chen, Z. H. Zadi, J. Zhang et al. *J. Appl. Physiol.* 2018. Vol. 124 (4). P. 821–830. DOI : 10.1152/jappphysiol.01066.2016.
170. Investigation into the role of the germline epigenome in the transmission of glucocorticoid-programmed effects across generations / J. Cartier, T. Smith, J. P. Thomson et al. *Genome Biol.* 2018. Vol. 19 (1). 50. DOI : 10.1186/s13059-018-1422-4.
171. Jonker S. S., Louey S. Endocrine and other physiologic modulators of perinatal cardiomyocyte endowment. *J. Endocrinol.* 2016. Vol. 228 (1). P. 1–18. DOI : 10.1530/JOE-15-0309.
172. Knockdown of cyclin-dependent kinase inhibitors induces cardiomyocyte re-entry in the cell cycle / V. Di Stefano, M. Giacca, M. C. Capogrossi et al. *J. Biol. Chem.* 2011. Vol. 286 (10). P. 8644–8654. DOI : 10.1074/jbc.M110.184549.
173. Kumaran K., Osmond C., Fall C. H. D. Early Origins of Cardiometabolic Disease. *Cardiovascular, Respiratory, and Related Disorders* / eds. D. Prabhakaran, S. Anand, T. A. Gaziano, et al. 2017. URL : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK525166/> doi: 10.1596/978-1-4648-0518-9/ch3
174. Lesseur C., Chen J. Adverse Maternal Metabolic Intrauterine Environment and Placental Epigenetics: Implications for Fetal Metabolic Programming. *Curr. Environ. Health Rep.* 2018. Vol. 5 (4). P. 531–543. DOI : 10.1007/s40572-018-0217-9.
175. Long term effects of fetal undernutrition on rat heart. Role of hypertension and oxidative stress / P. Rodríguez-Rodríguez, A. L. López de Pablo, C. F. García-Prieto et al. *PLoS One.* 2017. Vol. 12 (2). e0171544. DOI : 10.1371/journal.pone.0171544.

176. Low-dose maternal alcohol consumption: effects in the hearts of offspring in early life and adulthood / V. B. Nguyen, M. E. Probyn, F. Campbell et al. *Physiol. Rep.* 2014. Vol. 2 (7). e12087. DOI : 10.14814/phy2.12087.
177. Maillet M., van Berlo J. H., Molkenin J. D. Molecular basis of physiological heart growth: fundamental concepts and new players. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2013. Vol. 14 (1). P. 38–48. DOI : 10.1038/nrm3495.
178. Maślanka T., Jaroszewski J. J. In vitro studies on the influence of dexamethasone and meloxicam on bovine WC1+  $\gamma\delta$  T cells. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 2013 Vol. 151 (3-4). P. 248–262. DOI : 10.1016/j.vetimm.2012.11.015.
179. Maternal exposure to cadmium during gestation perturbs the vascular system of the adult rat offspring / A. M. Ronco, M. Montenegro, P. Castillo et al. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2011. Vol. 251 (2). P. 137–145. DOI : 10.1016/j.taap.2011.01.001.
180. Maternal Glucocorticoid Elevation and Associated Fetal Thymocyte Apoptosis are Involved in Immune Disorders of Prenatal Caffeine Exposed Offspring Mice / H. Liu, T. Chen, X. Wen et al. *Sci. Rep.* 2017. Vol. 7, Article number: 13746. DOI : 10.1038/s41598-017-14103-7.
181. Maternal high-salt intake during pregnancy reprogrammed renin-angiotensin system-mediated cardiomyocyte apoptosis in the adult offspring heart / J. Lv, P. Zhang, Y. Zhang et al. *Reprod. Sci.* 2014. Vol. 21 (1). P. 52–62. DOI : 10.1177/1933719113488447.
182. Maternal Hyperglycemia Directly and Rapidly Induces Cardiac Septal Overgrowth in Fetal Rats / E. E. Gordon, B. E. Reinking, Sh. Hu et al. *Journal of Diabetes Research.* 2015. Vol. 2015, Article ID 479565, 11 p. DOI : 10.1155/2015/479565.
183. Maternal vitamin D deficiency leads to cardiac hypertrophy in rat offspring / O. Gezmish, M. Tare, H. C. Parkington et al. *Reprod. Sci.* 2010. Vol. 17 (2). P. 168–176. DOI : 10.1177/1933719109349536.

184. Menendez-Castro C., Rascher W., Hartner A. Intrauterine growth restriction - impact on cardiovascular diseases later in life. *Mol. Cell. Pediatr.* 2018. Vol. 5 (1). 4. DOI : 10.1186/s40348-018-0082-5.
185. Morphological and functional effects on cardiac tissue induced by moderate zinc deficiency during prenatal and postnatal life in male and female rats / A. L. Tomat, L. V. Juriol, M. N. Gobetto et al. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2013. Vol. 305 (11). P. 1574–1583. DOI : 10.1152/ajpheart.00578.2013.
186. Murphy M. O., Cohn D. M., Loria A. S. Developmental origins of cardiovascular disease: Impact of early life stress in humans and rodents. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2017. Vol. 74 (Pt B). P. 453–465. DOI : 10.1016/j.neubiorev.2016.07.018.
187. Origin of cardiomyocytes in the adult heart / A. Leri, M. Rota, F. S. Pasqualini et al. *Circ. Res.* 2015. Vol. 116 (1). P. 150–166. DOI : 10.1161/CIRCRESAHA.116.303595.
188. Paradis A. N., Gay M. S., Zhang L. Binucleation of cardiomyocytes: the transition from a proliferative to a terminally differentiated state. *Drug Discov. Today.* 2014. Vol. 19 (5). P. 602–609. DOI : 10.1016/j.drudis.2013.10.019.
189. Pesonen E., Johnsson J., Berg A. Intimal thickness of the coronary arteries in low-birthweight infants. *Acta Paediatrica.* 2006. Vol. 95. P. 1234–1238. DOI : 10.1080/08035250600602992.
190. Placental Responses to Changes in the Maternal Environment Determine Fetal Growth / K. G. Dimasuay, P. Boeuf, T. L. Powell, T. Jansson. *Front Physiol.* 2016. Vol. 7, 12. DOI : 10.3389/fphys.2016.00012.
191. Ponnusamy M., Li P. F., Wang K. Understanding cardiomyocyte proliferation: an insight into cell cycle activity. *Cell Mol. Life Sci.* 2017. Vol. 74 (6). P. 1019–1034. DOI : 10.1007/s00018-016-2375-y.
192. Postnatal Cardiovascular Consequences in the Offspring of Pregnant Rats Exposed to Smoking and Smoking Cessation Pharmacotherapies / K.

- Gopalakrishnan, A. S. More, G. D. Hankins et al. *Reprod. Sci.* 2017. Vol. 24 (6). P. 919–933. DOI : 10.1177/1933719116673199.
193. Pravastatin ameliorates placental vascular defects, fetal growth, and cardiac function in a model of glucocorticoid excess / C. S. Wyrwoll, J. Noble, A. Thomson et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 2016. Vol. 113 (22). P. 6265–6270. DOI : 10.1073/pnas.1520356113.
194. Pregnancy outcomes following the administration of high doses of dexamethasone in early pregnancy / N. H. Ahmadabad, K. S. Jafari, N. M. Firizi et al. *Clin. Exp. Reprod. Med.* 2016. Vol. 43 (1). P. 15–25. DOI : 10.5653/cerm.2016.43.1.15.
195. Prenatal Betamethasone interferes with immune system development and alters target cells in autoimmune diabetes / D. Perna-Barrull, S. Rodriguez-Fernandez, I. Pujol-Autonell et al. *Sci. Rep.* 2019. Vol. 9. 1235. DOI : 10.1038/s41598-018-37878-9.
196. Prenatal Dexamethasone Exposure Increases the Susceptibility to Autoimmunity in Offspring Rats by Epigenetic Programing of Glucocorticoid Receptor / Y. Sun, X. Wan, J. Ouyang et al. *Biomed. Res. Int.* 2016. Vol. 2016, Article ID 9409452, 9 p. DOI : 10.1155/2016/9409452.
197. Prenatal dexamethasone exposure-induced a gender-difference and sustainable multi-organ damage in offspring rats via serum metabolic profile analysis / G. Chen, H. Xiao, J. Zhang et al. *Toxicology Letters.* 2019. Vol. 316. P. 136–146. DOI : 10.1016/j.toxlet.2019.09.007.
198. Prenatal Exposure to a Maternal High-Fat Diet Affects Histone Modification of Cardiometabolic Genes in Newborn Rats / B. Upadhyaya, T. Larsen, S. Barwari et al. *Nutrients.* 2017. Vol. 9 (4). 407. DOI : 10.3390/nu9040407.
199. Prenatal exposure to angiotensin II increases blood pressure and decreases salt sensitivity in rats / P. Svitok, T. Senko, Z. Panakova et al. *Clin. Exp. Hypertens.* 2017. Vol. 39 (6). P. 489–494. DOI : 10.1080/10641963.2016.1226887.

200. Prenatal exposure to bisphenol A at the reference dose impairs mitochondria in the heart of neonatal rats / Y. Jiang, J. Liu, Y. Li et al. *J. Appl. Toxicol.* 2014. Vol. 34 (9). P. 1012–1022. DOI : 10.1002/jat.2924.
201. Prenatal exposure to carbon monoxide delays postnatal cardiac maturation / L. Sartiani, F. Stillitano, C. Luceri et al. *Lab. Invest.* 2010. Vol. 90 (11). P. 1582–1593. DOI : 10.1038/labinvest.2010.122.
202. Prenatal exposure to dexamethasone in the mouse alters cardiac growth patterns and increases pulse pressure in aged male offspring / L. O'Sullivan, J. S. Cuffe, T. M. Paravicini et al. *PLoS One.* 2013. Vol. 8 (7). e69149. DOI : 10.1371/journal.pone.0069149.
203. Prenatal nicotine exposure results in the myocardial fibrosis in the adult male offspring rats / F. Yu, A. Zheng, J. Qian et al. *Exp. Toxicol. Pathol.* 2016. Vol. 68 (8). P. 445–450. DOI : 10.1016/j.etp.2016.07.002.
204. Quantification of left ventricular myocardial collagen system in children, young adults, and the elderly / A. B. Mendes, M. Ferro, B. Rodrigues et al. *Medicina (B Aires).* 2012. Vol. 72 (3). P. 216–220.
205. Rajashree S., Puvanakrishnan R. Alterations in collagen metabolism in heart and kidney on dexamethasone administration in rats. *Indian J. Exp. Biol.* 2000. Vol. 38 (11). P. 1117–1123.
206. Reciprocal regulation of 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase 1 and glucocorticoid receptor expression by dexamethasone inhibits human coronary artery smooth muscle cell proliferation in vitro / G. Michas, M. Liberman, K. C. Becker et al. *Mol. Cell Biochem.* 2011. Vol. 346 (1-2). P. 69–79. DOI : 10.1007/s11010-010-0592-5.
207. Regulation of the cardiomyocyte population in the developing heart / K. Thornburg, S. Jonker, P. O'Tierney et al. *Prog. Biophys. Mol. Biol.* 2011. Vol. 106 (1). P. 289–299. DOI : 10.1016/j.pbiomolbio.2010.11.010.
208. Resident fibroblast expansion during cardiac growth and remodeling / M. J. Ivey, J. T. Kuwabara, J. T. Pai et al. *J. Mol. Cell Cardiol.* 2018. Vol. 114. P. 161–174. DOI : 10.1016/j.yjmcc.2017.11.012.

209. Resolving the True Ventricular Mural Architecture / R. S. Stephenson, P. Agger, C. Omann et al. *J. Cardiovasc. Dev. Dis.* 2018. Vol. 5 (2). 34. DOI :10.3390/jcdd5020034.
210. Rodriguez-Caro H., Williams S. Strategies to reduce non-communicable diseases in the offspring: Negative and positive in utero programming. *J. Dev. Orig. Health Dis.* 2018. Vol. 9 (6). P. 642–652. DOI : 10.1017/S2040174418000569.
211. Role of moxifloxacin-dexamethasone in cardiac histomorphometric findings among Wistar rats from infected mothers / G. I. S. Maior, G. V. Mascena, V. W. P. B. Marquis et al. *Acta Cir. Bras.* 2018. Vol. 33 (9). P. 744–752. DOI : 10.1590/s0102-865020180090000002.
212. Salt intake during pregnancy alters offspring's myocardial structure / E. N. Alves-Rodrigues, M. M. Veras, K. T. Rosa et al. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2013. Vol. 23 (5). P. 481–486. DOI : 10.1016/j.numecd.2011.10.006.
213. Sayed A., Valente M., Sassoon D. Does cardiac development provide heart research with novel therapeutic approaches? *F1000Res.* 2018. Vol. 7. F1000 Faculty Rev-1756. DOI : 10.12688/f1000research.15609.1.
214. Scuderi G. J., Butcher J. Naturally Engineered Maturation of Cardiomyocytes. *Front. Cell Dev. Biol.* 2017. Vol. 5. 50. DOI : 10.3389/fcell.2017.00050.
215. Seckl J.R. Glucocorticoids and Fetal Programming; Necessary and Sufficient? *Hormones, Intrauterine Health and Programming. Research and Perspectives in Endocrine Interactions, vol. 12* / eds. Seckl J., Christen Y. Cham : Springer, 2014. P. 1–14. DOI : 10.1007/978-3-319-02591-9\_1.
216. Sengupta P. The Laboratory Rat: Relating Its Age With Human's. *Int. J. Prev. Med.* 2013. Vol. 4 (6). P. 624–630.
217. Shull S., Cutroneo K. R. Glucocorticoids coordinately regulate procollagens type I and type III synthesis. *J. Biol. Chem.* 1983. Vol. 258 (5). P. 3364–3369.

218. Song R., Hu X. Q., Zhang L. Glucocorticoids and programming of the microenvironment in heart. *J. Endocrinol.* 2019. Vol. 242 (1). P. 121–133. DOI : 10.1530/JOE-18-0672.
219. Stereological and histological analysis of the developing rat heart / M. E. Altunkaynak, B. Z. Altunkaynak, D. Unal et al. *Anat. Histol. Embryol.* 2011. Vol. 40 (6). P. 402–410. DOI : 10.1111/j.1439-0264.2011.01085.x.
220. Swirski F. K., Nahrendorf M. Cardioimmunology: the immune system in cardiac homeostasis and disease. *Nat. Rev. Immunol.* 2018. Vol. 18 (12). P. 733–744. DOI : 10.1038/s41577-018-0065-8.
221. The anatomical arrangement of the myocardial cells making up the ventricular mass / R. H. Anderson, S. Y. Ho, K. Redmann et al. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2005. Vol. 28 (4). P. 517–525.
222. The cytoskeleton of the cardiac muscle cell / I Sarantitis, P Papanastasopoulos, M Manousi et al. *Hellenic J. Cardiol.* 2012. Vol. 53 (5). P. 367–379.
223. The detrimental effects of glucocorticoids exposure during pregnancy on offspring's cardiac functions mediated by hypermethylation of bone morphogenetic protein-4 / J. Peng, Y. Zhou, Z. Zhang et al. *Cell Death Dis.* 2018. Vol. 9, Article number: 834. DOI :10.1038/s41419-018-0841-1.
224. The effect of maternal hypothyroidism on cardiac function and tolerance to ischemia-reperfusion injury in offspring male and female rats / M. Ghanbari, S. Jeddi, F. Bagheripuor, A. Ghasemi *J. Endocrinol. Invest.* 2015. Vol. 38 (8). P. 915–922. DOI : 10.1007/s40618-015-0267-x.
225. The effects of prenatal exposure to a 900-MHz electromagnetic field on the 21-day-old male rat heart / S. Türedi, H. Hancı, Z. Topal et al. *Electromagn. Biol. Med.* 2015. Vol. 34 (4). P. 390–397. DOI : 10.3109/15368378.2014.952742.
226. The functional architecture of skeletal compared to cardiac musculature: Myocyte orientation, lamellar unit morphology, and the helical ventricular

- myocardial band / R. S. Stephenson, P. Agger, P. P. Lunkenheimer et al. *Clin. Anat.* 2016. Vol. 29. P. 316–332. DOI : 10.1002/ca.22661.
227. The role of miRNA regulation in fetal cardiomyocytes, cardiac maturation and the risk of heart disease in adults / M. C. Lock, R. L. Tellam, K. J. Botting et al. *J. Physiol.* 2018. Vol. 596 (23). P. 5625–5640. DOI : 10.1113/JP276072.
228. Three-dimensional direct measurement of cardiomyocyte volume, nuclearity, and ploidy in thick histological sections / J. Bensley, R. De Matteo, R. Harding et al. *Sci. Rep.* 2016. Vol. 6. 23756 DOI : 10.1038/srep23756.
229. Tomaszewska E., Dobrowolski P. Prenatal glucocorticoids can programme postnatal development. *Journal of Pre-Clinical and Clinical Research.* 2011. Vol. 5 (1). P. 7–11.
230. Valiente-Alandi I., Schafer A. E., Blaxall B. C. Extracellular matrix-mediated cellular communication in the heart. *J. Mol. Cell Cardiol.* 2016. Vol. 91. P. 228–237. DOI : 10.1016/j.yjmcc.2016.01.011.
231. Walker L. A., Buttrick P. M. The right ventricle: biologic insights and response to disease: updated. *Curr. Cardiol. Rev.* 2013. Vol. 9 (1). P. 73–81. DOI : 10.2174/157340313805076296.
232. Wessels A, Sedmera D. Developmental anatomy of the heart: a tale of mice and man. *Physiol. Genomics.* 2003. Vol. 15 (3). P. 165–176.
233. World health statistics 2018: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. Geneva: World Health Organization; 2018 URL : [www.who.int/gho/publications/world\\_health\\_statistics/2018/en/](http://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/2018/en/)
234. Wulfsohn D., Nyengaard J. R., Tang Y. Postnatal growth of cardiomyocytes in the left ventricle of the rat. *Anat. Rec. A. Discov. Mol. Cell Evol. Biol.* 2004. Vol. 277 (1). P. 236-247.
235. Yester J. W., Kühn B. Mechanisms of Cardiomyocyte Proliferation and Differentiation in Development and Regeneration. *Curr. Cardiol. Rep.* 2017. Vol. 19 (2). 13. DOI : 10.1007/s11886-017-0826-1.



## ДОДАТОК А1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної роботи,  
міжнародних зв'язків та аспірантури  
Національного медичного університету  
імені О.О. Богомольця  
професор

Р.Л. Скрипник

2019 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції до впровадження: матеріали дисертаційного дослідження «Особливості морфогенезу серця в постнатальному періоді після внутрішньоплідної дії антигену та дексаметазону (анатоμο-експериментальне дослідження)».
2. Установа-розробник, автор: Запорізький державний медичний університет (пр. Маяковського, 26, 69035, м. Запоріжжя, Україна); асистент кафедри анатомії людини, оперативної хірургії та топографічної анатомії Чернявський Артур Валерійович.
3. Джерело інформації - наукові роботи у фахових виданнях України:
  - 3.1. Григор'єва О. А. Динаміка товщини стінок шлуночків та міжшлуночкової перегородки серця щурів в ранньому післянатальному періоді в нормі та після внутрішньоплідного впливу дексаметазону / О. А. Григор'єва, А. В. Чернявський // Український журнал медицини, біології та спорту. – 2018. – Т. 3 (12). – С. 12-15. DOI: 10.26693/jmbs 03.03.012.
  - 3.2. Григор'єва О. А. Морфометричні особливості стінок шлуночків та міжшлуночкової перегородки серця щурів в нормі та після внутрішньоплідної дії антигену / О. А. Григор'єва, А. В. Чернявський // Вісник наукових досліджень. – 2018. – № 2. – С. 129 – 132. DOI: 10.11603/2415-8798.2018.2.8981.
  - 3.3. Пат. 112288 України МПК G 09 B 23/28, A 61 K 38/22, A 61 P 37/02. Спосіб моделювання внутрішньоплідної дії глюкокортикоїдів / Волошин М.А., Аравіцький Є.О., Богданов П.В., Чернявський А.В.; Власники Запорізький державний медичний університет, Волошин М.А., Аравіцький Є.О., Богданов П.В., Чернявський А.В. – № u 2016 06118; заявл. 06.06.2016; опубл. 12.12.2016, Бюл. №23.
4. Базова установа, яка проводить провадження: Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, кафедра анатомії людини.  
Протокол засідання кафедри № 23 від 12 лютого 2019 р.
5. Термін провадження: лютий 2019 року – березень 2019 року.
6. Форма провадження: в навчальний процес при підготовці студентів медичних факультетів та наукову роботу кафедри.

Завідувач кафедри анатомії людини  
Національного медичного університету  
імені О.О. Богомольця МОЗ України,  
Заслужений діяч науки і техніки України,  
д. мед. н., професор

В.Г. Черкасов

## ДОДАТОК А2

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

В. о. ректора  
Української медичної стоматологічної академії

д.мед.н., професор В. М. Дворник

«15» квітня 2019 року



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

результатів, отриманих у дисертаційній роботі, в наукову роботу та навчальний процес

1. **Пропозиція для впровадження:** особливості морфогенезу серця в постнатальному періоді онтогенезу після внутрішньооплідної дії антигену та дексаметазону (анатомо-експериментальне дослідження).
2. **Установа-розробник:** Запорізький державний медичний університет (пр. Маяковського, 26, 69035, м. Запоріжжя, Україна). Розробник – асистент кафедри анатомії людини, оперативної хірургії та топографічної анатомії Чернявський Артур Валерійович  
**Джерела інформації:**
  - Григор'єва О. А. Динаміка товщини стінок шлуночків та міжшлуночкової перегородки серця шурів в ранньому післянатальному періоді в нормі та після внутрішньооплідного впливу дексаметазону / О. А. Григор'єва, А. В. Чернявський // Український журнал медицини, біології та спорту. - 2018. - Т. 3 (12). - С. 12-15. БОІ: 10.26693/itb303.03.012.
  - Григор'єва О. А. Морфометричні особливості стінок шлуночків та міжшлуночкової перегородки серця шурів в нормі та після внутрішньооплідної дії антигену / О. А. Григор'єва, А. В. Чернявський // Вісник наукових досліджень. - 2018. - № 2. - С. 129- 132. ЕЮІ: 10.11603/2415-8798.2018.2.8981.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра клінічної анатомії і оперативної хірургії Української медичної стоматологічної академії.
5. **Термін впровадження:** січень 2019 року - березень 2019 року.
6. **Форми впровадження:** у навчальну роботу кафедри клінічної анатомії і оперативної хірургії Української медичної стоматологічної академії в матеріали лекцій та практичних занять при вивченні циклу: «Клінічна анатомія органів грудної клітки», «Оперативні втручання на серці» в науково-дослідну роботу кафедри.
7. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелах інформації (п. 3):** використання результатів наукових досліджень у навчальному процесі дозволяє розширити знання студентів щодо морфології і топографії серця при його антигенній стимуляції і корекції морфологічних змін глюкокортикоїдами.
8. **Зауваження і пропозиції:** не вносилися.
9. **Матеріали для впровадження** обговорені і схвалені для впровадження на засіданні кафедри клінічної анатомії і оперативної хірургії Української медичної стоматологічної академії, (протокол № 16 від 03 квітня 2019 року).

Завідувач кафедри клінічної анатомії і  
оперативної хірургії Української медичної  
стоматологічної академії

д.б.н., професор



С. М. Білаш

## ДОДАТОК АЗ

**«ЗАТВЕРДЖУЮ»**

Проректор з наукової та лікувальної роботи  
ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»  
професор В.Й. Мамчур  
«02» 04 2019 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції до впровадження: матеріали дисертаційного дослідження «Особливості морфогенезу серця в постнатальному періоді після внутрішньоплідної дії антигену та дексаметазону (анатомо-експериментальне дослідження)».
2. Установа-розробник, автор: Запорізький державний медичний університет (пр. Маяковського, 26, 69035, м. Запоріжжя, Україна); асистент кафедри анатомії людини, оперативної хірургії та топографічної анатомії Чернявський Артур Валерійович.
3. Джерело інформації - наукові роботи у фахових виданнях України:
  - 3.1. Григор'єва О. А. Динаміка товщини стінок шлуночків та міжшлуночкової перегородки серця щурів в ранньому післянатальному періоді в нормі та після внутрішньоплідного впливу дексаметазону / О. А. Григор'єва, А. В. Чернявський // Український журнал медицини, біології та спорту. – 2018. – Т. 3 (12). – С. 12-15. DOI: 10.26693/jmbs03.03.012.
  - 3.2. Григор'єва О. А. Морфометричні особливості стінок шлуночків та міжшлуночкової перегородки серця щурів в нормі та після внутрішньоплідної дії антигену / О. А. Григор'єва, А. В. Чернявський // Вісник наукових досліджень. – 2018. – № 2. – С. 129 – 132. DOI: 10.11603/2415-8798.2018.2.8981.
  - 3.3. Пат. 112288 України МПК G 09 B 23/28, A 61 K 38/22, A 61 P 37/02. Спосіб моделювання внутрішньоплідної дії глюкокортикоїдів / Волошин М.А., Аравіцький Є.О., Богданов П.В., Чернявський А.В.; Власники Запорізький державний медичний університет, Волошин М.А., Аравіцький Є.О., Богданов П.В., Чернявський А.В. – № у 2016 06118; заявл. 06.06.2016; опубл. 12.12.2016, Бюл. №23.
4. Базова установа, яка проводить провадження: ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», кафедра анатомії людини.
5. Термін провадження: лютий 2019 року – березень 2019 року.
6. Форма провадження: в навчальний процес при підготовці студентів медичних факультетів та наукову роботу кафедри.

Завідувач кафедри анатомії людини,  
доктор медичних наук, професор



Г.В. Довгаль

## ДОДАТОК А4

**«ЗАТВЕРДЖУЮ»**

Проректор науково-педагогічної  
роботи ВДНЗ України «Буковинський  
державний медичний університет»  
дочент  І.В. Геруш  
«04»  2019р.

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

1. Найменування пропозиції до впровадження: матеріали дисертаційного дослідження «Особливості морфогенезу серця в постнатальному періоді після внутрішньоплідної дії антигену та дексаметазону (анатомо-експериментальне дослідження)».

2. Установа-розробник, автор: Запорізький державний медичний університет (пр. Маяковського, 26, 69035, м. Запоріжжя, Україна); асистент кафедри анатомії людини, оперативної хірургії та топографічної анатомії Чернявський Артур Валерійович.

3. Джерело інформації - наукові роботи у фахових виданнях України:

3.1. Григор'єва О. А. Динаміка товщини стінок шлуночків та міжшлуночкової перегородки серця щурів в ранньому післянатальному періоді в нормі та після внутрішньоплідного впливу дексаметазону / О. А. Григор'єва, А. В. Чернявський // Український журнал медицини, біології та спорту. – 2018. – Т. 3 (12). – С. 12-15. DOI: 10.26693/jmbs03.03.012.

3.2. Григор'єва О. А. Морфометричні особливості стінок шлуночків та міжшлуночкової перегородки серця щурів в нормі та після внутрішньоплідної дії антигену / О. А. Григор'єва, А. В. Чернявський // Вісник наукових досліджень. – 2018. – № 2. – С. 129 – 132. DOI: 10.11603/2415-8798.2018.2.8981.

3.3. Пат. 112288 України МПК G 09 B 23/28, A 61 K 38/22, A 61 P 37/02. Спосіб моделювання внутрішньоплідної дії глюкокортикоїдів / Волошин М.А., Аравіцький С.О., Богданов П.В., Чернявський А.В.; Власники Запорізький державний медичний університет, Волошин М.А., Аравіцький С.О., Богданов П.В., Чернявський А.В. – № u 2016 06118; заявл. 06.06.2016; опубл. 12.12.2016, Бюл. №23.

4. Базова установа, яка проводить провадження: Буковинський державний медичний університет, кафедра анатомії людини імені М.Г. Туркевича.

5. Термін провадження: лютий 2019 року – березень 2019 року.

6. Форма провадження: в навчальний процес при підготовці студентів медичних факультетів та наукову роботу кафедри.

Завідувач кафедри анатомії людини  
імені М.Г. Туркевича ВДНЗ України  
«Буковинський державний  
медичний університет»  
доктор медичних наук, професор



В.В. Кривецький

## ДОДАТОК А5

«ЗАТВЕРДЖУЮ»



Проректор з науко-педагогічної роботи  
Вінницького національного медичного  
університету ім. М.І. Пирогова  
професор Ю.І. Гумінський  
«04» \_\_\_\_\_ 2019 р.

## АРТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції до впровадження: матеріали дисертаційного дослідження «Особливості морфогенезу серця в постнатальному періоді після внутрішньоплідної дії антигену та дексаметазону (анатомо-експериментальне дослідження)».

2. Установа-розробник, автор: Запорізький державний медичний університет (пр. Маяковського, 26, 69035, м. Запоріжжя, Україна); асистент кафедри анатомії людини, оперативної хірургії та топографічної анатомії Чернявський Артур Валерійович.

3. Джерело інформації - наукові роботи у фахових виданнях України:

3.1. Григор'єва О. А. Динаміка товщини стінок шлуночків та міжшлуночкової перегородки серця щурів в ранньому післянатальному періоді в нормі та після внутрішньоплідного впливу дексаметазону / О. А. Григор'єва, А. В. Чернявський // Український журнал медицини, біології та спорту. – 2018. – Т. 3 (12). – С. 12-15. DOI: 10.26693/jmbs03.03.012.

3.2. Григор'єва О. А. Морфометричні особливості стінок шлуночків та міжшлуночкової перегородки серця щурів в нормі та після внутрішньоплідної дії антигену / О. А. Григор'єва, А. В. Чернявський // Вісник наукових досліджень. – 2018. – № 2. – С. 129 – 132. DOI: 10.11603/2415-8798.2018.2.8981.

3.3. Пат. 112288 України МПК G 09 B 23/28, A 61 K 38/22, A 61 P 37/02. Спосіб моделювання внутрішньоплідної дії глюкокортикоїдів / Волошин М.А., Аравіцький Є.О., Богданов П.В., Чернявський А.В.; Власники Запорізький державний медичний університет, Волошин М.А., Аравіцький Є.О., Богданов П.В., Чернявський А.В. – № u 2016 06118; заявл. 06.06.2016; опубл. 12.12.2016, Бюл. №23.

4. Базова установа, яка проводить провадження: Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, кафедра анатомії людини.

5. Термін провадження: лютий 2019 року – березень 2019 року.

6. Форма провадження: в навчальний процес при підготовці студентів медичних факультетів та наукову роботу кафедри.

Завідувач кафедри анатомії людини  
Вінницького національного  
медичного університету  
ім. М.І. Пирогова, д.мед.н.

В.О. Тихолаз

## ДОДАТОК А6



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Професор з науково-педагогічної  
роботи Запорізького державного  
медичного університету

проф. В.А. Візір

03 / 2019 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції до впровадження: матеріали дисертаційного дослідження «Особливості морфогенезу серця в постнатальному періоді після внутрішньоплідної дії антигену та дексаметазону (анатомо-експериментальне дослідження)».

2. Установа-розробник, автор: Запорізький державний медичний університет (пр. Маяковського, 26, 69035, м. Запоріжжя, Україна); асистент кафедри анатомії людини, оперативної хірургії та топографічної анатомії Чернявський Артур Валерійович.

3. Джерело інформації - наукові роботи у фахових виданнях України:

3.1. Григор'єва О. А. Динаміка товщини стінок шлуночків та міжшлуночкової перегородки серця щурів в ранньому післянатальному періоді в нормі та після внутрішньоплідного впливу дексаметазону / О. А. Григор'єва, А. В. Чернявський // Український журнал медицини, біології та спорту. – 2018. – Т. 3 (12). – С. 12-15. DOI: 10.26693/jmbs03.03.012.

3.2. Григор'єва О. А. Морфометричні особливості стінок шлуночків та міжшлуночкової перегородки серця щурів в нормі та після внутрішньоплідної дії антигену / О. А. Григор'єва, А. В. Чернявський // Вісник наукових досліджень. – 2018. – № 2. – С. 129 – 132. DOI: 10.11603/2415-8798.2018.2.8981.


3.3. Пат. 112288 України МПК G 09 B 23/28, A 61 K 38/22, A 61 P 37/02. Спосіб моделювання внутрішньоплідної дії глюкокортикоїдів / Волошин М.А., Аравіцький Є.О., Богданов П.В., Чернявський А.В.; Власники Запорізький державний медичний університет, Волошин М.А., Аравіцький Є.О., Богданов П.В., Чернявський А.В. – № u 2016 06118; заявл. 06.06.2016; опубл. 12.12.2016, Бюл. №23.

4. Базова установа, яка проводить провадження: кафедра анатомії людини, оперативної хірургії та топографічної анатомії Запорізького державного медичного університету.

5. Термін провадження: листопад 2018 року – лютий 2019 року.

6. Форма провадження: в навчальний процес при підготовці студентів медичних факультетів та наукову роботу кафедри.

Завідувач кафедри анатомії людини, оперативної хірургії та топографічної анатомії Запорізького державного медичного університету,  
д.мед.н., професор

 О.А. Григор'єва

**ДОДАТОК Б**  
**СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ АВТОРОМ НАУКОВИХ ПРАЦЬ ЗА**  
**ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Григор'єва О. А., Чернявський А. В. Динаміка товщини стінок шлуночків та міжшлуночкової перегородки серця щурів в ранньому післянатальному періоді в нормі та після внутрішньоплідного впливу дексаметазону. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2018. Т. 3, № 3 (12). С. 12-15. DOI : 10.26693/jmbs03.03.012. *(Дисертант самостійно виконав дослідження та аналіз отриманих результатів)*.
2. Григор'єва О. А., Чернявський А. В. Особливості вмісту волокон сполучної тканини у міокарді шлуночків щурів в нормі та після внутрішньоплідного введення анатоксину. *Вісник проблем біології і медицини*. 2018. Вип. 4, Т. 2 (147). С. 262-265. DOI : 10.29254/2077-4214-2018-4-2-147-262-265. *(Дисертант самостійно виконав дослідження, статистичну обробку даних та підготовку матеріалу до друку)*.
3. Чернявський А. В. Особливості розподілу та динаміки волокон сполучної тканини міокарда шлуночків щурів в нормі та після внутрішньоутробного впливу дексаметазону. *Морфологія*. 2018. Т. 12, № 4. С. 99-103. DOI : 10.26641/1997-9665.2018.4.99-103.
4. Григор'єва О. А., Чернявський А. В. Морфометрична характеристика вінцевих артерій серця щурів в постнатальному періоді в нормі та після внутрішньоутробного введення глюкокортикоїдів. *Вісник проблем біології і медицини*. 2019. Вип. 1, Т. 2 (149). С. 282-285. DOI : 10.29254/2077-4214-2019-1-2-149-282-285. *(Дисертант самостійно виконав дослідження, аналіз отриманих результатів та підготовку матеріалу до друку)*.
5. Чернявський А. В. Динаміка ядерно-цитоплазматичного відношення кардіоміоцитів у серці щурів в ранньому постнатальному періоді в

- нормі та експерименті. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2019. Т. 23, № 1. С. 89-93. DOI : 10.31393/reports-vnmedical-2019-23(1)-14.
6. Григор'єва О. А., Чернявський А. В. Морфометричні особливості стінок шлуночків та міжшлуночкової перегородки серця щурів в нормі та після внутрішньоплідної дії антигену. *Вісник наукових досліджень*. 2018. № 2 (91). С. 129 – 132. DOI : 10.11603/2415-8798.2018.2.8981. *(Дисертант самостійно виконав дослідження, статистичну обробку даних та підготовку матеріалу до друку)*.
  7. Чернявський А. В., Волошин Н. А. Динамика массы тела и сердца крыс в норме и после внутриутробного воздействия гормона. *Сучасні аспекти медицини та фармації-2016* : зб. тез Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів з міжнар. участю, присвяч. Дню науки. (м. Запоріжжя, 12-13 трав. 2016 р.). Запоріжжя, 2016. С. 51. *(Дисертант самостійно виконав набір матеріалу, аналіз даних)*.
  8. Чернявський А. В., Волошин М. А. Динаміка відносної маси серця щурів в нормі та після внутрішньоплідного впливу антигену. *Актуальні питання теоретичної та клінічної медицини* : зб. тез доп. V Міжнар. наук.-практ. конф. студентів та молодих вчених. (м. Суми, 20–21 квіт. 2017 р.). Суми, 2017. С. 85-86. *(Дисертант самостійно виконав дослідження та аналіз отриманих результатів)*.
  9. Чернявський А. В., Григор'єва О. А. Динаміка товщин стінок шлуночків та міжшлуночкової перегородки серця щурів в нормі та після внутрішньоплідного впливу гормону. *Перспективи розвитку медичної науки і освіти* : зб. тез доп. Всеукр. наук.-метод. конф., що присвячена 25-річчю медичного інституту Сумського державного університету. (м. Суми, 16-17 листоп. 2017 р.). Суми, 2017. С. 24-25. *(Дисертант самостійно виконав дослідження та аналіз отриманих результатів)*.



10. Григор'єва О. А., Чернявський А. В. Товщина стінок шлуночків та міжшлуночкової перегородки серця щурів в нормі та після внутрішньоутробної дії антигену. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини* : матеріали підсумкової LXI наук.-практ. конф. (м. Тернопіль, 7 черв. 2018 р.). Тернопіль, 2018. С. 222-223. *(Дисертант самостійно виконав дослідження та аналіз отриманих результатів)*.
11. Чернявський А. В., Григор'єва О. А. Товщина стінок артерій серця щурів в нормі та після внутрішньоутробного впливу антигену. *XXIII Міжнародний медичний конгрес студентів і молодих вчених* : зб. матеріалів конгресу. (м. Тернопіль, 15-17 квіт. 2019 р.). Тернопіль, 2019. С. 306. *(Дисертант самостійно виконав дослідження та аналіз отриманих результатів)*.
12. Григор'єва О. А., Чернявський А. В. Зміни ядерно-цитоплазматичного відношення кардіоміоцитів в серці щурів в постнатальному періоді після внутрішньоутробного введення антигену. *International Trends in Science and Technology* : зб. науч. ст. XII міжнар. наук.-практ. конф. (м. Варшава, 30 квіт. 2019 р.). Варшава, 2019. Т. 2. С. 24-27. *(Дисертант самостійно виконав дослідження та аналіз отриманих результатів)*.
13. Чернявський А. В. Динаміка ядерно-цитоплазматичного відношення кардіоміоцитів в серці щурів в постнатальному періоді в нормі та після внутрішньоутробного введення дексаметазону. *Актуальні питання сучасної медицини і фармації 2019* : зб. тез наук.-практ. конф. з міжнар. участю молодих вчених та студентів. (м. Запоріжжя, 13-17 трав. 2019 р.). Запоріжжя, 2019. С. 27.
14. Чернявський А. В., Григор'єва О. А. Морфометричні особливості міокарда серця щурів після дії дексаметазону у внутрішньоутробному періоді. *VII конгрес наукового товариства анатомів, гістологів, ембріологів, топографоанатомів України* : зб. тез конгресу. (м. Одеса,

- 2-4 жовт. 2019 р.). Одеса, 2019. С. 322-323. *(Дисертант самостійно виконав дослідження та аналіз отриманих результатів).*
15. Чернявський А. В. Динаміка вмісту PNA<sup>+</sup>-лімфоцитів в міокарді серця щурів у постнатальному періоді в нормі та після внутрішньоутробного введення антигену. *Актуальні проблеми морфології в теоретичній та практичній медицині* : матеріали наук.-прак. конф. з міжнар. участю, приуроченої 75-річчю з дня заснування Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет». (м. Чернівці, 24-25 жовт. 2019 р.). Чернівці, 2019. С. 110-111.
16. Патент на корисну модель 112288 Україна, МПК G 09 В 23/28, А 61 К 38/22, А 61 Р 37/02. Спосіб моделювання внутрішньоплідної дії глюкокортикоїдів / Волошин М.А., Аравіцький Є.О., Богданов П.В., Чернявський А.В.; Власники Запорізький державний медичний університет, Волошин М.А., Аравіцький Є.О., Богданов П.В., Чернявський А.В. – № и 2016 06118; заявл. 06.06.2016; опубл. 12.12.2016, Бюл. №23 *(Дисертант експериментальним шляхом підтвердив спроможність експериментальної моделі).*

## ДОДАТОК В

### ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених та студентів з міжнародною участю, присвячена Дню науки «Сучасні аспекти медицини та фармації-2016», Запоріжжя – 2016. – публікація тез, усна доповідь.
2. V Міжнародна науково-практична конференція студентів та молодих вчених, Суми – 2017. – публікація тез.
3. Всеукраїнська науково-методична конференція, присвячена 25-річчю Медичного інституту Сумського Державного університету, Суми – 2017. – публікація тез, усна доповідь.
4. Підсумкова LXI науково-практична конференція «Здобутки клінічної та експериментальної медицини», Тернопіль – 2018. – публікація тез.
5. XXIII Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених, Тернопіль, 2019. – публікація тез, усна доповідь.
6. XII International Scientific and Practical Conference «International Trends in Science and Technology», Варшава – 2019. – публікація тез.
7. Науково-практична конференція з міжнародною участю молодих вчених та студентів «Актуальні питання сучасної медицини і фармації 2019», Запоріжжя – 2019. – публікація тез, усна доповідь.
8. VII конгрес наукового товариства анатомів, гістологів, ембріологів, топографоанатомів України, Одеса – 2019. – публікація тез, усна доповідь.
9. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні проблеми морфології в теоретичній та практичній медицині», приурочена 75-річчю з дня заснування Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет», Чернівці – 2019. – публікація тез, усна доповідь.