

Міністерство охорони здоров'я України  
Запорізький державний медико-фармацевтичний університет

Факультет: ІІ медичний

УДК 611.12.018.16+612.172]-02:616-053.31-001.8

Крушельницька Марія Василівна

Група 1 мл

«Зміна показників серця після пренатальної гіпоксії»

**КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА МАГІСТРА**

зі спеціальності

224 «Технології медичної діагностики та лікування»

Галузь знань 22 «Охорона здоров'я»

Освітня програма «Лабораторна діагностика»

**Наукові керівники:**

к.б.н., доцент кафедри

гістології, цитології

та ембріології

Потоцька Олена Іванівна

асистент кафедри

гістології, цитології

та ембріології

Попазова Олена Олександрівна

Запоріжжя 2024 р.

**Міністерство охорони здоров'я України****Запорізький державний медико-фармацевтичний університет**Факультет II медичнийКафедра гістології, цитології та ембріологіїГалузь знань 22 «Охорона здоров'я»Спеціальність 224 «Технології медичної діагностики та лікування»Освітня програма «Лабораторна діагностика»Освітня програма вищої освіти України Другий магістерський рівеньКваліфікація освіти, що присвоюється МАГІСТР**КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА**

на тему

**«Зміна показників серця після пренатальної гіпоксії»**

Студентка Крушельницька Марія Василівна Група 1мл  
**КЕРІВНИКИ РОБОТИ** к.б.н., доцент кафедри гістології, цитології та ембріології

Потоцька Олена Іванівна

\_\_\_\_\_  
(підпис)

асистент кафедри гістології, цитології та ембріології

Попазова Олена Олександрівна

\_\_\_\_\_  
(підпис)

**РЕЦЕНЗЕНТ** в.о. завідувача кафедрою анатомії людини, оперативної хірургії та топографічної анатомії, к.мед.н, доцент

Щербаков Максим Степанович

\_\_\_\_\_  
(підпис)

Робота розглянута на засіданні кафедри (протокол від «\_29\_» січня 2024 р. №\_7\_) і допущена до захисту.

**ЗАВІДУВАЧ КАФЕДРИ** гістології, цитології та ембріології, к.б.н., доцент  
Алієва Олена Геннадіївна

\_\_\_\_\_  
(підпис)

## РЕФЕРАТ

Магістерська робота: 66 с., 4 мал. та 4 таб., 69 джерел.

**Актуальність.** Кисневий дефіцит визначається як один із ключових патологічних факторів, у системі взаємодії «мати — плід», що посилюють негативний вплив на організм, який розвивається. Більшість ускладнень вагітності буде супроводжуватися синдромом кисневого дефіциту і може виникати при соматичних та інфекційних захворюваннях вагітної жінки, а також при впливі негативних зовнішніх факторів. У структурі причин перинатальної смертності внутрішньоутробна гіпоксія (ВУГ) та асфіксія під час пологів становлять провідну позицію, їхню частоту виявляють на першому місці (46,6%). У середньому, частота виникнення гіпоксії плода становить 4-6%. ВУГ є найбільш поширеною причиною, що призводить до порушення розвитку плода. Серцево-судинна система (ССС) – одна з найуразливіших для ВУГ. Частота народження постгіпоксичних ускладнень з боку системи кровообігу у новонароджених становить більше 40%. Перинатальні ушкодження міокарда гіпоксичного генезу становлять 43,5% всіх кардіопатій дитячого віку. Наслідки постгіпоксичних порушень мають місце не тільки у перинатальному періоді, а й у пізніші терміни онтогенезу. Для здорового розвитку плоду необхідний спокійний перебіг вагітності та пологів. Таким чином, обмежене надходження кисню (гіпоксія) під час вагітності залишається найбільшою загрозою для плода під час розвитку. Профілактика наслідків гіпоксичних ушкоджень міокарда тісно пов'язана з раннім виявленням патологічних змін у серці.

**Мета дослідження.** Дослідити, як внутрішньоутробна гіпоксія впливає на зміни показників серця білих щурів на ранніх стадіях постнатального онтогенезу.

**Задачі дослідження:**

1. Провести аналіз наявних даних та літературних джерел для визначення нормальних показників оксигенації плоду та виконати систематичний аналіз цієї інформації.

2. Надати визначення гіпоксії плоду та систематизованим метаболічним змінам, що відбуваються в організмі плоду під впливом гіпоксії. Зокрема, розкрити взаємозв'язки між гіпоксією та змінами у метаболізмі, а також вказати можливі наслідки для розвитку плоду.

3. Провести аналіз морфо-функціональні особливості серцево-судинної системи та визначити взаємозв'язок між внутрішньоутробною гіпоксією та можливими змінами у структурі та функції серцево-судинної системи.

4. Навести оцінку можливості корекції порушень показників серця та навести результати дослідження зміни показників серця після пренатальної гіпоксії.

**Об'єкт дослідження.** Зміни у структурі та функціонуванні серця у білих щурів, що викликані впливом внутрішньоутробною гіпоксії.

**Методи дослідження:** гістологічні, морфометричні, статистичні.

**Результати.** У ході дослідження було встановлено, які структурні зміни відбулися у серці внаслідок пренатальної гіпоксії. Також були проведені детальні дослідження показників кардіоміоцитів та їх ядер. Доповненням до цього стало проведення оцінку гемомікроциркуляторного русла в міокарді у групі тварин, які мали зміни внаслідок пренатальної гіпоксії. Результати наших досліджень значно поглибили розуміння про патологічні зміни в міокарді новонароджених щурів в умовах гіпоксії, а також у щурів в віці 2 місяців.

**Галузь застосувань.** Отримані результати можуть бути використані в роботі неанатомів, педіатрів та при вивченні захворювань серцево-судинних захворюваннях. Отримані результати можуть бути використані при читанні лекцій і проведенні практичних занять на кафедрах анатомії, гістології, цитології та ембріології, патологічної анатомії, загальної хірургії і спеціалізованими лабораторіями НДІ, також можуть використовуватись у гістологічних, анатомічних посібниках.

**Перелік ключових слів:** КАРДІОМІОЦИТИ, ПРЕНАТАЛЬНА ГІПОКСІЯ, МІОКАРД, АРТЕРІОЛИ, СЕРЦЕ.

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АТ –	Артеріальний тиск
АТФ –	Аденозинтрифосфор
ВУГ –	Внутрішньоутробна гіпоксія
ГАМК –	Гаммааміномасляна кислота
ДВЗ –	Дисеміноване внутрішньо-судинне згортання
ЕКГ –	Електрокардіограма
КМЦ –	Карбоксиметилцелюлоза
НГІЕ –	Неонатальна гіпоксично-ішемічна енцефалопатія
ПОЛ –	Перекисне окислення ліпідів
ПНФ –	Пропіріоцептивна нейром’язова фасилітація
ССС –	Серцево-судинна система
УЗД –	Ультразвукове дослідження
ФКТГ –	Фонокардіотокографія
ХВУГ –	Хронічна ВУГ
ЦНС –	Центральна нервова система
ЧСС –	Частота серцевих скорочень

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	5
ВСТУП	7
РОЗДІЛ 1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	10
1.1. Нормальна оксигенація плоду	10
1.2. Мікроциркуляторне русло, система кровообігу.	12
1.3. Визначення гіпоксії плоду та метаболічні зміни, пов'язані з гіпоксією	14
1.4. Морфо-функціональні особливості серцево-судинної системи новонародженого	22
1.5. Морфо-функціональні особливості кардіоміоцитів їх структура, та електрофізіологічні властивості	26
1.6. М'язові компоненти міокарду, розміщення кардіоміоцитів	31
1.7. Гістологічна будова міокарда, його функції.	32
1.8. Вплив внутрішньоутробної гіпоксії на серцево- судинну систему плоду і новонародженого	36
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	40
РОЗДІЛ 3 РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ	42
РОЗДІЛ 4 ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ	52
Висновки	57
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	59

## ВСТУП

**Актуальність.** У системі взаємодії «мати — плід» кисневий дефіцит визначається як один із ключових патологічних факторів, що посилюють негативний вплив на організм, який розвивається. Синдром кисневого дефіциту плоду супроводжує більшість ускладнень вагітності і може виникати при соматичних та інфекційних захворюваннях вагітної жінки, а також при впливі негативних зовнішніх факторів. У структурі причин перинатальної смертності внутрішньоутробна гіпоксія (ВУГ) та асфіксія під час пологів становлять провідну позицію, їхню частоту виявляють на першому місці (46,6%). У середньому, частота виникнення гіпоксії плода становить 4-6% [1]. ВУГ є найбільш поширеною причиною, що призводить до порушення розвитку плода. Серцево-судинна система (ССС) – одна з найуразливіших для ВУГ. Частота народження постгіпоксичних ускладнень з боку системи кровообігу у новонароджених становить більше 40%. Перинатальні ушкодження міокарда гіпоксичного генезу становлять 43,5% всіх кардіопатій дитячого віку. Наслідки постгіпоксичних порушень мають місце не тільки у перинатальному періоді, а й у пізніші терміни онтогенезу [2].

Для здорового розвитку плоду необхідний спокійний перебіг вагітності та пологів. Таким чином, обмежене надходження кисню (гіпоксія) під час вагітності залишається найбільшою загрозою для плода під час розвитку. Гіпоксія викликає збільшення утворення активних форм кисню, що може викликати довгострокові зміни в моделях експресії генів. Ці епігенетичні зміни можуть вплинути на ферменти, що беруть участь у виробленні гормонів стресу, потенційно схилиючи плід до хронічних серцево-судинних і метаболічних захворювань. Пренатальна гіпоксія також пов'язана зі зниженням серцевої діяльності, що може призвести до кардіоміопатій. Кілька авторів підтвердили важливість кисневого балансу під час вагітності для правильного розвитку серцево-судинної системи тварини та її реактивності в подальшому житті [3].

Профілактика наслідків гіпоксичних ушкоджень міокарда тісно пов'язана з раннім виявленням патологічних змін у серці.

**Мета дослідження.** Дослідити, як внутрішньоутробна гіпоксія впливає на зміни показників серця білих щурів на ранніх стадіях постнатального онтогенезу.

**Завдання дослідження:**

1. Провести аналіз наявних даних та літературних джерел для визначення нормальних показників оксигенації плоду та виконати систематичний аналіз цієї інформації.

2. Надати визначення гіпоксії плоду та систематизованим метаболічним змінам, що відбуваються в організмі плоду під впливом гіпоксії. Зокрема, розкрити взаємозв'язки між гіпоксією та змінами у метаболізмі, а також вказати можливі наслідки для розвитку плоду.

3. Провести аналіз морфо-функціональні особливості серцево-судинної системи та визначити взаємозв'язок між внутрішньоутробною гіпоксією та можливими змінами у структурі та функції серцево-судинної системи

4. Навести оцінку можливості корекції порушень показників серця та навести результати дослідження зміни показників серця після пренатальної гіпоксії.

**Об'єкт дослідження.** Зміни у структурі та функціонуванні серця у білих щурів, що викликані впливом внутрішньоутробною гіпоксії.

**Предметом дослідження** були структурні зміни серця після пренатальної гіпоксії на світлооптичному рівні при забарвленні гематоксиліном з еозином.

**Методи дослідження.** Для аналізу впливу пренатальної гіпоксії на показники серця використовувались різноманітні методи, що дозволили глибоко дослідити цю проблему та отримати різнобічні дані:

Гістологічний аналіз: Проведено вивчення тонких зрізів тканин під мікроскопом, що дозволило оцінити структурні зміни на рівні клітин та структур міокарду.

Морфометричні методи. Були оцінені морфометричні показники серця.

Статистичний аналіз: Використання статистичних методів дозволило оцінити ступінь змін у різних параметрах тканинних компонентів міокарда. Це



важливий етап для кількісної оцінки та порівняння отриманих результатів між групами.

**Новизна дослідження.** У ході дослідження було встановлено, які структурні зміни відбулися у серці внаслідок пренатальної гіпоксії. Також були проведені детальні дослідження показників кардіоміоцитів та їх ядер. Доповненням до цього стало проведення оцінку гемомікроциркуляторного русла в міокарді у групі тварин, які мали зміни внаслідок пренатальної гіпоксії.

**Практичне значення.** Результати наших досліджень значно поглибили розуміння про патологічні зміни в міокарді новонароджених щурів в умовах гіпоксії, а також у щурів в віці 2 місяців. Отримані результати можуть бути використані в роботі неанатомів, педіатрів та при вивченні захворювань серцево-судинних захворюваннях. Отримані результати можуть бути використані при читанні лекцій і проведенні практичних занять на кафедрах анатомії, гістології, цитології та ембріології, патологічної анатомії, загальної хірургії і спеціалізованими лабораторіями НДІ, також можуть використовуватись у гістологічних, анатомічних посібниках.

## РОЗДІЛ I

### ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

#### 1.1. Нормальна оксигенація плоду

Ембріон і плід живуть у фізіологічно гіпоксичному середовищі (так званий *Everest in utero*), хоча внутрішньоутробне середовище характеризується змінним рівнем гіпоксії протягом усієї вагітності. На перших стадіях вагітності концентрації кисню дуже низькі, подібні до тих, які можна виміряти в невагітній матці. Протягом перших тижнів вагітності розвиток плаценти сприяє збільшенню доступності кисню до фетоплацентарної одиниці, а на початку другого триместру вагітності оксигенація плаценти потроює доступність кисню, досягаючи максимуму приблизно на 16-му тижні вагітності. Починаючи з цього тижня, спостерігається повільне, поступове зниження рівня кисню в плаценті, і ця тенденція узгоджується з прогресуючим зниженням статусу оксигенації плода [4].

Насправді серія досліджень, проведених шляхом аналізу зразків венозної та артеріальної крові пуповини людини, отриманих за допомогою кордоцентезу, продемонструвала зниження парціального тиску кисню ( $pO_2$ ) і насичення киснем ( $SaO_2$ ) у плода, які починаються з 16–18-го тижня вагітності і збільшуються з прогресуванням вагітності. Однак деякі міркування привели до уявлення про зміну тенденції оксигенації на останніх стадіях вагітності. Цю гіпотезу надихнуло спостереження, що у багатьох тварин судинна система все ще незріла при народженні і, що її дозрівання відбувається після народження. Це особливо очевидно в мозку гризунів, чия відповідна гліально-судинна взаємодія встановлюється після народження, і в сітківці мишей, яка є безсудинною при народженні, але починає васкуляризуватися протягом першого тижня після народження або навіть пізніше, демонструючи, принаймні хронологічно, тісний зв'язок між дозріванням судин і збільшенням впливу кисню. Якщо зрілість судин потребує підвищення рівня кисню, правомірно уявити, що у людей, чия

васкуляризація завершена протягом останніх тижнів внутрішньоутробного життя, спостерігається прогресивне збільшення напруги кисню на більш пізніх стадіях вагітності [5].

У внутрішньоутробному житті спонукання до ефективного газообміну плода значно відрізняються від дорослих. Нормальна фізіологія плода включає кілька адаптивних механізмів, багато з яких подібні до тих, що відомі під час акліматизації на великій висоті. Ці адаптивні механізми дозволяють плоду досягти рівня споживання кисню, подібного до позаутробного життя, фактично перевищуючи його потреби в нормальних умовах. Важливим механізмом підтримки адекватної оксигенації плода є підтримка високої швидкості кровотоку в тканинах плода. Це результат високого серцевого викиду, в основному через швидке серцебиття плода. Оптимізований газообмін через велику респіраторну поверхню є надзвичайно важливим [6].

Газообмін плода здійснюється через плаценту. Легені як орган не функціонують. Вони починають розвиватися на 3-му тижні внутрішньоутробного життя. У перші місяці швидко формуються бронхіальне дерево і судинна мережа, пізніше диференціюються альвеолярні протоки та альвеоли. З 20-24-го тижня альвеолоцити II типу продукують сурфактант - тонку ліпопротеїдну плівку, яка сприяє розправленню легень після народження. Легеневий секрет поєднується з амніотичною рідиною дуже повільно, тому що цьому перешкоджає зімкнута голосова щілина. З 11-го тижня вагітності у плода з'являються дихальні рухи. Наприкінці вагітності дихальні рухи займають 30-70% всього часу. Розрізняють два типи дихальних рухів плода:

- 1) короткі, з високою частотою (30-100 за 1 хв), з неправильним ритмом і
- 2) більш глибокі та рідкісні, з частотою 1-4 за 1 хв, типу «зітхань», які спостерігаються рідше. Частота дихальних рухів збільшується вночі та вранці.

Комбіноване збільшення як ємності, так і спорідненості забезпечує плід високими запасами кисню в крові, що може відтермінувати анаеробіоз у періоди зниженого постачання киснем. Певною мірою це також компенсує незначне порушення оксигенації тканин внаслідок зсуву кривої дисоціації гемоглобіну.

Щоб забезпечити достатню оксигенацію життєво важливих органів плода, у тканинах також відбуваються метаболічні зміни, що призводять до зниження потреби в кисні. Швидкість метаболізму незрілого мозку плода особливо низька порівняно з тканинами дорослої людини. Це частково пов'язано з нижчою проникністю клітинної мембрани, що призводить до затримки деполяризації, але також спричинено зниженим вивільненням збуджуючих амінокислот із нервових закінчень [7].

## **1.2. Мікроциркуляторне русло, система кровообігу.**

Мікроциркуляторне русло - це система дрібних кровоносних судин, що включає мікросудини, капіляри, вени та артеріовенозні анастомози. Цей функціональний судинний комплекс, оточений лімфатичними капілярами і кровоносними судинами, разом з оточуючою сполучною тканиною виконує такі важливі функції, як регуляція кровотоку до органів, капілярно-опосередкований метаболізм, дренаж і зберігання крові. Кожен орган має специфічні особливості в будові та розташуванні судин мікроциркуляторного русла, залежно від його функції. У мікроциркуляторному руслі судини дуже пластичні і реагують на зміни у кровотоці. Вони можуть накопичувати клітини крові, спазмуватися і пропускати тільки плазму або змінювати свою проникність для тканинних рідин.

Кровообіг починається в тканинах, а обмін речовин відбувається через стінки капілярів (кровоносних і лімфатичних).

Капіляри утворюють основну частину мікроциркуляторного русла, де відбувається циркуляція крові та лімфи. До мікроциркуляторного русла також належать лімфатичні капіляри та інтерстицій.

Мікроциркуляція - це рух крові та лімфи в мікроскопічних частинах судинного русла; за В. В. Купріяновим, у мікроциркуляторному руслі виділяють п'ять ланок 1) мікросудини, найвіддаленіша ланка артеріальної системи; 2) передні капіляри, які є проміжною ланкою між мікросудинами і справжніми капілярами; 3) капіляри; 4) задні капіляри, або задні капілярні вени, 5) вени, які є коренями венозної системи [8].

Наявність артеріовенозних анастомозів поділяє термінальний кровотік на два шляхи: 1) кровотік у капілярах, який обслуговує метаболізм, і 2) кровотік у капілярах, який необхідний для регуляції гемодинамічної рівноваги (походить від латинського слова *juxta* (близький, впорядкований)). Останнє відбувається завдяки наявності прямих з'єднань (шунтів) між артеріями і венами (артеріовенозні анастомози) та мікросудинами і мікросудинами (артеріовенозні анастомози).

Екстракапілярний кровотік розслаблює капілярне русло і полегшує транспортування крові до органів або певних ділянок тіла, коли це необхідно. Це особлива форма колатерального кровообігу (Купріянов В. В., 1964).

Мікроциркуляторне русло - це не механічне зібрання різних кровоносних судин, а анатомо-фізіологічний комплекс із семи зв'язків (кров, лімфа та інтерстицій), що відповідають за основний життєзабезпечувальний процес організму - обмін речовин. Саме тому В. В. Купріянов вважає її мікроциркуляторною системою [9].

Будова мікроциркуляторного русла є органоспецифічною, відповідає будові та функції органів. Так, печінка має великі капіляри - печінкові синусоїди, які отримують артеріальну кров і венозну (з ворітної вени). Нирки мають артеріально-капілярні клубочки. Кістковий мозок та інші органи мають спеціальні синуси.

Мікроциркуляція рідин в організмі не обмежується дрібними кровоносними судинами. Людське тіло на 70 відсотків складається з води; ця вода присутня в клітинах і тканинах і становить основну частину крові та лімфи. Лише одна третина всієї рідини в організмі міститься в кровоносних судинах, а решта чотири п'ятих - у клітинній плазмі та міжклітинному середовищі. Крім кровоносної системи, мікроциркуляція рідини в організмі відбувається всередині тканин, у серозних та інших просвітних просторах і в лімфатичних транспортних шляхах.

З мікроциркуляторного русла кров потрапляє у вени, лімфа - в лімфатичні судини і, нарешті, в передсердні вени. Венозна кров, що містить лімфу,

потрапляє в серце, спочатку в праве передсердя, а потім у правий шлуночок. З останнього венозна кров потрапляє в легені через мікроциркуляцію кровоносного русла (легеневий кровообіг) [10].

### **1.3. Визначення гіпоксії плоду та метаболічні зміни, пов'язані з гіпоксією**

Гіпоксія плода - патологічний стан, що виникає у плода при недостатньому постачанні киснем його тканин та органів або неадекватної утилізації ними кисню. Перинатальна гіпоксія залишається основною причиною ушкоджень ЦНС плода і новонародженого, що, у свою чергу, призводить до порушення соматичного та нервово психічного розвитку дітей. Встановлено, що вираженість цих патологічних змін залежить від тривалості і тяжкості внутрішньоутробної гіпоксії плода. Крім того, гіпоксія є одним з основних факторів формування дитячої церебральної патології. Це, перш за все, формування затримки розвитку рухових функцій, потім затримка розв'язання пізнавальних завдань, що в подальшому стає основою труднощів навчання, особливо читання та письма, порушення поведінки, соціальної та професійної адаптації [11].

ВУГ або гіпоксія плода розглядається як первинна патологія. Натомість, може бути антенатальною, тобто мати місце до початку родової діяльності, та інтранатальною, коли киснева недостатність плода виникає в період родового акту, а також перинатальною. ВУГ обумовлена двома основними причинами: недостатність фетоплацентарного комплексу та хвороба самого плода, виділяють ще 3-ю групу етіологічних факторів – захворювання вагітної, що супроводжуються гіпоксією та гіпоксемією. По тривалості розрізняють хронічну ВУГ плода (ХВУГ), яка охоплює період від декількох днів до декількох тижнів, і гостру, яка триває від кількох хвилин до декількох годин і зазвичай розвивається під час пологів [12;13].

Газообмін плода залежить від наступних факторів: вміст кисню та вуглекислого газу в крові матері, стан маткового, матково-плацентарного і фетоплацентарного кровоотоків, стан кровообігу самого плода. Недостатність будь-якого з цих факторів або кількох з них викликає ряд компенсаторно пристосувальних реакцій, найважливішими з яких є підвищення швидкості плацентарного кровотоку, гіперплазія плаценти, зростання ємності капілярного русла фетальної зони плаценти та прискорення кровотоку плода. Недостатність фетоплацентарного комплексу є провідною причиною як гострої, так і хронічної внутрішньоутробної гіпоксії плода. Розрізняють первинну та вторинну фетоплацентарну недостатність. До первинної фетоплацентарної недостатності призводять аномалії розвитку плаценти, в т.ч. аномальне її прикріплення, відшарування плаценти, запальні та інші хвороби плаценти, петрифікація, аномалія та патологія пуповини. Виникає вона до 16-го тижня гестації, в період імплантації, раннього еїбриогенезу та плацентації [14].

До вторинної фетоплацентарної недостатності призводять токсикози вагітності, екстрагенітальні захворювання матері, особливо цукровий діабет та захворювання ССС, нефропатії на фоні вже сформованої плаценти, після 16-го тижня гестації. Киснева недостатність є відправним фактором патогенезу ХВУГ та гострої гіпоксії плода. Подальший розвиток патологічного процесу визначається тимчасовим фактором. При ХВУГ киснева недостатність, як правило, помірна, але зберігається тривало, що дозволяє плоду поступово пристосовуватися до умов існування, що змінюються. В першу чергу, відзначається посилення процесів тканинного дихання і підвищення анаеробного гліколізу, що призводить до втрати з клітин так званої збудливої амінокислоти – глутамату, а також інших амінокислот – гліцину, бурштинової та ін. Крім того, спостерігається активація еритропоезу, що призводить до зростання числа еритроцитів у крові (еритроцитоз) і збільшення в'язкості крові [15].

Нарешті, у відповідь на гіпоксію відзначається активація функціональної активності надниркових залоз, підвищення вироблення та екскреції їх гормонів, що призводить до перерозподілу крові за типом централізації кровообігу.

Підвищення в'язкості крові та її перерозподіл істотно змінюють мікрогемодинаміку. Відбувається повільність кровотоку в капілярному руслі паренхіматозних органів, згладження формених елементів крові, їх секвестрація з локальним, місцевим підвищенням потенціалу згортаючої крові і розвитком локального мікротромбоутворення. Це, у свою чергу, підвищує газообмін у тканинах, посилює гіпоксію, порушує васкуляризацію паренхіматозних органів, створює ситуацію їх мікроциркуляторної блокади, з подальшим порушенням функції. У першу чергу, патологічні зміни розгортаються в речовині головного мозку, де найслабше виражені механізми анаеробного гліколізу і тому гіпоксія розвивається раніше та інтенсивніше [16].

Порушення дихального метаболізму клітин паренхіматозних органів і, перш за все, клітин мозку зумовлює перехід іонів натрію і молекул води всередину клітин в обмін на втрату клітинами іонів калію. Відбувається відкриття повільних кальцієвих каналів, знижується вихід вільного кальцію з ендоплазматичного ретикулу. Ослаблення активності кальцієвого насоса викликає аномальне, надмірне накопичення іонів кальцію в клітинах ЦНС. Це, своєю чергою, призводить до низки патологічних зрушень. Зокрема, відзначається підвищення активності протеаз, ліпаз, протеїнази С у клітинах, посилюються процеси вільно радикального окиснення, підвищується концентрація токсичного синклітного іону кисню. Ці метаболіти мають безпосередній руйнівний вплив на компоненти клітин, призводячи до їх загибелі – некрозу [17].

Іншим важливим механізмом, що лежить в основі порушень електрогенезу нервової тканини, є розлад метаболізму нейротрансмітерів, який виникає вже при незначній нестачі кисню. При гіпоксії показано порушення синтезу ацетилхоліну, дофаміну, норадреналіну і серотоніну. Гострий та віддалений ефекти гіпоксії різні. Відомо, що негайний ефект полягає у придушенні продукції норадреналіну та суперечливому, іноді мінливому за хвилинами, рівні синтезу дофаміну. Віддалений ефект полягає в селективному підвищенні синтезу норадреналіну в середньому мозку і підвищенні синтезу дофаміну. Поряд з цим



доведено, що антенатальна гіпоксія спричиняє затримку вrostання холінергічних і серотонерергічних волокон у гіпокамп та кору головного мозку, і збільшує дегенерацію серотонерергічних аксонів у міру еволюції організму. Порушення формування та розгалуження холінергічних і серотонінергічних волокон є однією з причин не тільки неонатальної гіпоксично-ішемічної енцефалопатії (НГІЕ), а й подальших поведінкових розладів (можливо, синдрому дефіциту уваги) [18].

Гемодинамічні та метаболічні зміни при ХВУГ на тканинному рівні викликають два основні пошкодження: геморагічний інфаркт внаслідок мікроциркуляторної блокади, місцевої активації процесів згортання крові з мікротромбоутворенням та розвитком (місцево) споживання факторів згортання і споживання тромбоцитів, та розвиток ішемічних паренхіматозних органів. Геморагічному та ішемічному ураженню речовини мозку (особливо геморагічному) сприяють коливання артеріального тиску в судинах мозку і, перш за все, його падіння при зниженні серцевого викиду, гострої судинної недостатності або зниженні об'єму циркулюючої крові [19].

При розвитку плоду в несприятливих антенатальних умовах, у матерів зменшено вміст адаптивних гормонів і енергетичних субстратів, виражений змішаний респіраторно метаболічний ацидоз. Це зумовлює зниження компенсаторно захисної функції материнського організму на користь плоду і призводить до незвичайно ранньої, ще до його народження, активізації компенсаторно захисних механізмів дитячого організму. Одним із наслідків раннього включення нейроендокринних механізмів захисту в організмі плода, що розвивається в умовах хронічної гіпоксії, є зміна неспецифічної реактивності дитячого організму. Розвиток дистресу та зрив адаптації у дітей даної групи особливо часто виникають на 2-3 добу, на висоті фази суперкомпенсації, коли особливо високі вимоги до функціональних та енергетичних ресурсів організму. Вивчаючи протягом багатьох років етіологію та патогенез захворювань нервової системи у дітей, дослідники одностайно дійшли висновку, що більша частина з

них зумовлена гіпоксично-ішемічними ушкодженнями мозку в перинатальному періоді [20].

Багато авторів відзначають, що більше половини всіх розладів функцій ЦНС у дітей раннього віку обумовлені не гострою гіпоксією під час пологів, а тривалою, хронічною гіпоксією плода і новонародженого. Акцентуючи основну увагу на структурних ушкодженнях мозку, що призводять до летальності, виражених психоневрологічним розладам або інвалідності з дитинства, більшість авторів як би ігнорували значну групу дітей з функціональними порушеннями нервової системи. У порівнянні з важкими формами церебральних розладів, вони здавалися настільки незначними, що їх корекція найчастіше надавалася самій природі. Однак відома і широко поширена формула «з віком все пройде» не виправдала себе. Саме з віком ці, здавалося б, незначні розлади посилювалися, призводячи до порушень малої локомоції, розвитку мови, змін поведінки та труднощів навчання [21].

Безумовно, досить високі показники за шкалою Апгар, 6-8 балів, свідчать про достатньо благополучний стан здоров'я новонародженого, про порівняно не важкий кисневий дефіцит. Однак вони практично не відображають шкоди, яку завдає тимчасовий фактор тривалого кисневого голодування. Про це з більшим ступенем достовірності можна судити за характером метаболічних та регуляторних зрушень, морфологічної та функціональної зрілості організму плода та новонародженого. Але саме ця сторона часто залишається поза межами уваги дослідників і лікарів, і може стати причиною як неблагополучної адаптації новонародженого до позаутробного існування, так і тривалих змін функції ЦНС дитини, і, зрештою, порушення її розвитку [22].

Легкі ступені гіпоксії плоду і новонародженого, на думку ряду авторів, прогностично більш несприятливі, ніж середній ступінь тяжкості. Це, очевидно, відсутністю реабілітаційної терапії при легких формах відразу після народження. Новонароджені, які перенесли ХВУГ легкого ступеня, не можуть розглядатися як здорові діти, незважаючи на порівняно високу оцінку стану їх здоров'я при народженні, оскільки вони, мабуть, схильні до дизадаптаційних процесів. У цих

дітей виявляються ознаки морфо-функціональної незрілості, період ранньої неонатальної адаптації характеризується рядом особливостей, що зближують їх з недоношеними новонародженими, в 6 разів частіше зустрічаються неврологічні розлади [23].

Функціональні порушення перинатального генезу можуть маніфестувати в різні терміни, їх декомпенсація відбувається лише в міру зростання вимог до тих чи інших нервово-психічних функцій у процесі розвитку []. ХВУГ веде до розвитку різноманітної палітри наслідків ураження ЦНС – від незначних дизгенезій, що не проявляються клінічно, до груп аномалій розвитку нервової системи. Існують суперечливі думки з приводу впливу хронічної внутрішньоутробної гіпоксії на можливості подальшого психомоторного розвитку дитини, особливості формування ранніх і пізніх неврологічних порушень, здатності дитини компенсувати перенесене ураження ЦНС [24].

Більшість дослідників вважають, що характер і ступінь виразності неврологічних наслідків не залежить від типу неврологічних симптомів, що спостерігаються у дитини в ранньому неонатальному періоді. Легкий ступінь ураження ЦНС внаслідок хронічної фетоплацентарної недостатності призводить не тільки до формування функціональних змін з боку мозку, але й до структурних морфологічних змін, що потребують досить інтенсивної та тривалої терапії та реабілітації. ХВУГ плода, пов'язана із захворюваннями матері, обтяженим акушерсько-гінекологічним анамнезом, інфекційним ураженням та іншими причинами, призводить до незрілості та порушень адаптивних процесів у внутрішніх органах ще під час вагітності. Виникаючи під впливом гіпоксії, ці порушення зберігаються протягом тривалого часу після народження. Вплив несприятливих факторів у перинатальному періоді розглядається як передумова до уповільненого та асинхронного дозрівання ССС, що сприяє порушенню морфогенезу, функції провідної системи серця та вегетативної нервової системи, зумовлюючи формування ряду аритмій у постнатальному періоді. Відповідно порушення ритму можуть зустрічатися як в гострому періоді перинатального ураження нервової системи, так і в якості пізніх, відстрочених ускладнень [25].

Однією з можливих причин розвитку порушень ритму у дітей є порушення регулюючого впливу центральної та периферичної нервової системи на ритм серця. Вегетативну дизрегуляцію вважають можливим ініціювальним фактором кардіального механізму синдрому раптової дитячої смерті. За даними ряду авторів, можливою причиною подібних розладів є пошкодження регуляторних центрів стовбура головного мозку в результаті перенесеної гіпоксії. Перинатальну гостру та хронічну гіпоксію позначають патогенетично значущим фактором розвитку аритмій у новонароджених. Автори відзначають переважання тахізалежних форм у поєднанні з порушеннями процесів реполяризації у структурі порушень ритму, а також суттєве підвищення тону симпатичного відділу вегетативної нервової системи. Дисбаланс симпатичних і парасимпатичних впливів на серце, що зберігається протягом перших місяців життя, є одним з аритмогенних факторів [26].

Хронічна гіпоксія плода, що не призводить до клінічно значущої патології у доношених новонароджених, впливає на перебіг адаптаційного процесу, сприяючи зниженню ефективності та укороченню періоду компенсації, подовженню періоду спаду функціональної активності з наростанням симпатикотонії. Наявність гіпоксичного компонента передбачають у генезі розвитку електричної нестабільності міокарда у дітей 2-4 місяців, зниження скорочувальної здатності міокарда, зміни морфо-функціонального стану серця, порушення діастолічної функції міокарда. Зниження функціональних можливостей скорочувального міокарда у новонароджених затримує реалізацію неонатальної перебудови внутрішньо-серцевої та загальної гемодинаміки. Суттєве значення в організмі новонародженого має зниження загального кровотоку, яке негативно позначається на харчуванні пошкоджених відділів ЦНС і відновленні їх функціональної активності [27].

Таким чином, багатьма дослідниками отримано дані, що свідчать про тривале порушення процесів адаптації у дітей, які перенесли ВУГ. Рання діагностика подібних прикордонних станів дозволить, шляхом своєчасної їх корекції, попередити можливий подальший розвиток захворювань.

Ознаки гіпоксії плода при вагітності можуть визначатися за допомогою аускультації, доплерометрії (ультразвукової оцінки кровотоку) та оцінки біофізичного профілю. Аускультативними ознаками гіпоксії є зміна частоти серцевих скорочень плода. У нормі вони мають бути в діапазоні 110-170 ударів за хвилину. Частіша (більше 170 ударів на хвилину) та урідження (менше 110 ударів на хвилину) можуть свідчити про порушення кисневого забезпечення організму плоду. Аускультативні критерії діагностики гіпоксії можуть бути застосовані у клінічній практиці, починаючи з 20-го тижня гестації.

Біофізичний профіль плода передбачає комплексну (бальну) оцінку основних життєвих показників (дихання, тонусу, серцевої діяльності, рухової активності та обсягу навколоплідних вод). Визначення цих параметрів проводиться за допомогою УЗД та фонокардіотокографії (ФКТГ). Для діагностики гіпоксії плода біофізичний профіль може застосовуватися не раніше 30-го тижня гестації [28].

Доплерометрична оцінка кровотоку в пуповинній артерії дозволяє опосередковано оцінити плодову гемодинаміку. На початкову гіпоксію може вказувати уповільнений кровотік (у фазу розслаблення серця кров повільно рухається судинами), а також нульовий та негативний. При нульовому – перекачування крові в останній момент серцевого розслаблення (в діастолу) зупиняється, а при негативному – кров рухається не до органів плоду, а в зворотному напрямку. Це критично впливає на його стан.

Гіпоксія плода поділяється на 2 види:

- що виникла під час вагітності;
- що розвинулася під час пологів.

За активністю патологічного процесу виділяють гостру та хронічну кисневу недостатність. Залежно від активності адаптаційних механізмів гіпоксія буває компенсованою, субкомпенсованою та декомпенсованою.

Симптоми гіпоксії плода під час вагітності насамперед проявляються зміною рухової активності дитини. У відповідь на дефіцит кисню спочатку відбувається посилення рухів, та буде їх уповільнення. При задовільному стані

плода рухова активність відновлюється до рівня. Якщо ситуація протягом декількох хвилин не змінюється, рекомендується негайно відвідати акушера-гінеколога. Додаткові методи діагностики допоможуть розібратися у клінічній ситуації [29;30].

Гіпоксія плода під час пологів насамперед виявляється зі зміни частоти серцевих скорочень, що виходять за межі встановлених нормативів. У сучасних клініках пологи проводять під постійним кардіотокографічним моніторингом, що дозволяє виявляти можливий дистрес плода на ранніх стадіях. За допомогою КТГ здійснюється комплексна оцінка стану плода – враховується реакція серцевої діяльності в момент бою, після її закінчення та у проміжку між черговими матковими скороченнями. Після розриву плодового міхура на гіпоксію може вказувати зелене забарвлення навколоплідних вод. Воно обумовлено домішкою меконію, що виділяється з кишечника плода внаслідок розслаблення анального сфінктера у відповідь на кисневе голодування.

Причини гіпоксії плода поділяються на 3 категорії.

1. До материнських факторів належать будь-які соматичні захворювання, анемія, значна втрата крові та падіння артеріального тиску внаслідок шоку різної природи.

2. Факторами плода вважаються гемолітична хвороба плода, внутрішньоутробні вади серця, здавлення пуповини.

3. Плацентарна природа гіпоксії найчастіше зустрічається у клінічній практиці. Різні варіанти плацентарної недостатності, зокрема при передчасному відшаруванні плаценти на певному етапі можуть призводити до гострого або хронічного дефіциту кисню в організмі плода [31;32].

#### **1.4. Морфо-функціональні особливості серцево-судинної системи новонародженого**

ССС - одна з найбільш зрілих на момент народження. Внутрішньоутробно вона закладається на 3-му тижні розвитку. На 6-му тижні вже реєструються

ритмічні серцебиття. ССС плода включає механізми трансплацентарного газообміну між матір'ю і дитиною. При цьому кров плода та вагітної не змішується. Оксигенована в плаценті артеріальна кров по венозній протоці потрапляє в нижню порожнисту вену плода, потім у велике коло кровообігу, де кров поєднується з венозною. Через фетальні комунікації (артеріальна протока) кров з легеневого стовбура замість практично не функціонуючих судин малого кола надходить у низхідну частину аорти. Через мале коло протікає лише близько 10% крові [33].

Після народження та перетискання пуповини плацентарний кровообіг припиняється, на тлі так званого «респіраторного вибуху» (початку самостійного дихання) відбувається перебудова фізіології кровообігу. Внаслідок припинення плацентарного кровотоку периферичний опір судинного русла дитини наростає. Це призводить до збільшення АТ і одночасного зниження опору судин малого кола, збільшення об'єму циркулюючої крові через нього і зниження тиску в легеневій артерії та правих відділах серця. У зв'язку із цими змінами гемодинаміки поступово закривається овальний отвір між передсердями. Воно стає функціонально неактивним у перші години життя, але анатомічне закриття може наступати у віці 5-7 місяців. Вважається, що овальне вікно анатомічно зберігається у 50% дітей віком до 1 року, а протягом усього життя – у 30% людей.

Артеріальна протока стає нефункціонуючою в перші 7-8 діб життя дитини, але її анатомічне закриття може відбутися у віці від 2 до 6 міс. У міокарді практично відсутні еластичні волокна; м'язові волокна тонкі. Поздовжня фібрилярність м'язових волокон виражена слабо, поперечна смугастість відсутня. Міокард пронизаний судинами. Маса серця новонародженого щодо маси його тіла майже вдвічі більша, ніж у дорослої людини. До моменту народження маса вільної стінки лівого та правого шлуночків однакова. На цій стадії розвитку міокард має більшу стійкість до гіпоксії, ніж у наступні періоди [34].

Чутливість міокарда до гуморальних стимулів має особливості. Характерний для дорослих набір мембранних рецепторів набувається

кардіоміоцитами поступово. Так, чутливість до катехоламінів у плода та новонародженого не тільки знижена, але може бути й змінена, зокрема, через слабкий розвиток  $\beta$ -адренорецепторів. Наприклад, адреналін може як впливати на серце новонародженого, та і діяти парадоксально, знижуючи частоту серцевих скорочень. Загалом у дітей у нервовій регуляції серця адренергічні механізми переважають над холінергічними, а з віком це співвідношення змінюється. Рефлекторна регуляція діяльності серця у новонароджених можлива, але її прояви слабкі та непостійні. Частота серцевих скорочень збільшується при дії холоду, під час руху, але крововтрата у перші дві доби після народження не призводить до тахікардії, що доводить недостатній розвиток барорефлексу.

Серце новонародженого має ряд структурних особливостей, які забезпечують різкий функціональний перехід від плацентарного кровообігу плода до кровообігу, характерного для постнатального онтогенезу. Серце новонародженого займає значний обсяг грудної порожнини і розташовується вище, ніж у дорослого. Верхня межа серця визначається найчастіше на рівні другого міжребер'я, нижня — V ребра, верхівка — у IV міжреберному проміжку. Верхівка серця заокруглена. Довжина серця спереду становить - 2,7-3,1 см, ззаду - 2,5-2,8 см, ширина - 2,7-3,9 см, передньо-задній розмір - 1,7-2,6 см. Місткість порожнин - 25-35 см<sup>3</sup>. Просвіт правого передсердя має діаметр 4-4,6 см, лівого - 3,5-4 см, правого шлуночка - 5,5-6,6 см, лівого - 3,7-4,3 см. Маса серця коливається від 20 до 50 г (у середньому – 25,2 г). Міжпередсердна тонка перегородка — близько 2 мм. Перепончаста частина міжшлуночкової перегородки має висоту 2-3 мм, товщину - до 1 мм, м'язова частина - відповідно до 0,3 см і 0,5-0,7 см [35].

Внутрішня поверхня передсердь і шлуночків покрита рівномірною трабекулярною мережею. Гребінчасті м'язи дрібні, сосочкові — різноманітної форми, частіше циліндричної. Кількість сосочкових м'язів у правому шлуночку варіює від 2 до 9, у лівому - від 2 до 6. Шлуночки серця новонародженого недорозвинені, при цьому правий шлуночок має більший обсяг, ніж лівий. Товщина стінок шлуночків однакова. Проте вже до кінця 1-го тижня після



народження функціонально починає переважати лівий шлуночок. Овальний отвір розташований у передній площині. Після народження у зв'язку з включенням малого кола кровообігу приплив крові в ліве передсердя різко збільшується, тиск зростає, заслінка овального отвору притискається до краю овальної ямки і струм крові з правого передсердя в ліве припиняється, зрощення заслінки з краєм овального отвору відбувається через 2 тижні після народження.

Артеріальна протока відходить від легеневого стовбура до місця його поділу на праву та ліву легеневі артерії та впадає у початковий відділ низхідної частини аорти. Для протоки — від 1 до 15 мм (частіше 5–9 мм), ширина — від 3 до 7 мм (частіше 4–6 мм). Після народження просвіт протоки звужується, через 1,5-2 міс у 90% дітей облітерується. Отвори аорти та легеневого стовбура новонародженого відносно широкі. Коло отвору аорти на рівні півмісячних клапанів — від 1,8 до 2,1 см, легеневого стовбура — від 2,1 до 2,6 см [36].

До моменту народження артеріальна система в основному сформована. Артерії серця новонародженого мають добре виражені анастомози в товщі міокарда, венозні анастомози розвинені слабше. Дуга аорти проектується лише на рівні другого лівого міжребер'я. Всі відділи та гілки аорти диференційовані та розвинені добре. Артерії шиї – підключична, загальна сонна, зовнішня сонна, внутрішня сонна – дещо більшого діаметра, ніж у дорослих. Загальні сонні та підключичні артерії новонародженого більші за клубові. Діаметр пупкових артерій дорівнює 3-4 мм. Безпосередньо після народження артерії спадаються, тромбуються, потім літеруються. Венозна система новонародженого менш диференційована, ніж артеріальна.

У всій судинній системі після народження продовжуються зміни, насамперед пов'язані зі зростанням та розвитком організму. Верхня та нижня порожнисті вени дещо великого калібру. Верхня порожниста вена коротка, діаметр її в 2 рази більше діаметра нижньої. Основний стовбур ворітної вени має довжину від 16 до 44 мм. Пупкова вена діаметром 5–7 мм облітерується після народження повільніше, ніж пупкові артерії, і не на всій довжині, а лише в окремих місцях. Венозна протока впадає в нижню порожню вену. Вона

починається, як правило, від лівої гілки пупкової вени, облітерується протягом 2 місяців після народження. Печінкові вени у новонародженого впадають у нижню порожнисту вену краніальніше, ніж у дорослого. Вени нижніх кінцівок, як поверхневі, так і глибокі, розвинені достатньо, містять велику кількість клапанів, 1/3 яких поступово редукується [37].

Добре розвинена капілярна мережа, причому капіляри кишечника, нирок, легенів та шкіри не тільки відносно, а й абсолютно ширші, ніж у дорослих. Кровоносні судини мають тонкі стінки, в них недостатньо розвинені м'язові та еластичні волокна. Мікроциркуляторне русло до народження зазнає значної перебудови, після народження воно продовжує спеціалізуватися, диференціація капілярних мереж триває до 11–13 років. У новонароджених значно менший ударний об'єм серця. Він становить 2,5-3 мл (60-80 мл у дорослих), хвилиний об'єм - 340 мл (2100-5200 мл у дорослих). У той же час відносний ударний об'єм серця (на 1 кг маси тіла) у новонародженого не є меншим, а відносний хвилиний об'єм навіть перевищує дані показники у дорослих. Фізіологічна суть цього полягає в тому, що завдяки високому хвилинному об'єму серця забезпечується потреба тканин організму в кисні і поживних речовинах [38].

### **1.5. Морфо-функціональні особливості кардіоміоцитів їх структура, та електрофізіологічні властивості.**

Серцева стінка складається з трьох шарів: міокарда, ендокарда та епікарда. З м'язових окремих волокон, утворюється міокард, які складаються з послідовно з'єднаних (кінець в кінець) клітин- кардіоміоцитів, що мають нексуси, це так звана спільну мембрана. Нексусами забезпечується функціональна однорідність або, як кажуть «функціональний синцитій».

Міокард передсердь містить два шари, це поздовжний та циркулярний.

Також виділяють три шари в міокарді шлуночків. Внутрішній та зовнішній шари мають спіралеподібну форму та є спільними для обох шлуночків. Середній шаром, називають шар циркулярних волокон, який є окремим в кожному

шлуночку. В порівнянні із лівим шлуночком, у правому шлуночку цей шар слабо розвинутий.

Більшою своєю частиною, серце (2/3) лежить у лівій половині грудної порожнини, а меншою частиною (1/3) у правій порожнині. Спрямована косо поздовжня вісь серця, а саме: справа наліво, зверху вниз, і ззаду наперед. Непостійною є форма серця, також вона залежить від конституції та віку.

У серці будуть розрізнятися три основних положення : верикальне, косе і поперечне. Встановленою є корелятивна залежність ступеня нахилу серця від конституції. Також, якщо в людини широка грудна клітка (брахіморфна будова тіла) серце буде розміщено здебільшого поперечно, а якщо з вузька і довга грудна клітка (доліхоморфна будова тіла) тоді воно буде розташоване більш вертикально.

Серцевий м'яз або міокард, складається із прошарків пухкої сполучної тканини та серцевої м'язової тканини, з судинами та нервами. За будовою поперечнопосмуговою тканиною є серцева м'язова тканина. Поперечна смугастість має ту ж особливість, як і в скелетних м'язах, тобто вона є зумовлена оптичною неоднорідністю міофібрил, які, в свою чергу, будуються з двох типів міофіламентів. Серцевий м'яз побудований з волокон, які анастомозують між собою, внаслідок чого буде утворюватися сітка. Пухка сполучна тканина буде розташована між волокнами, та буде багатою на судини та нерви. Всі м'язові волокна серцевого м'яза будуть утворені окремими дво- або одноядерними м'язовими клітинами, які розташовуються ланцюжком і мають у розрізі форму прямокутника. Цих клітин називають кардіоміоцити. Вони бувають двох видів: скоротливі, або типові, серцеві міоцити, які є робочою мускулатурою серця, і провідні, або атипові, серцеві міоцити, що належать до так званої провідної системи серця [39;40].

Скоротливі кардіоміоцити будуть мають довжину від 50 до 120 мкм, та ширину від 15 до 20 мкм. Ядро буде розташоване у центрі клітини, на відміну від крайової локалізації ядер у м'язових скелетних волокнах. Багато саркоплазми міститься у серцевих міоцитах і відносно мало міофібрил в порівнянні зі

скелетними м'язовими волокнами. Також, велика кількість мітохондрій міститься у саркоплазмі серцевих міоцитів. Не надто сильно розвиненою є саркоплазматична сітка, як у скелетних м'язах, а отже і не утворює великих термінальних цистерн. Т-трубочки у клітинах серцевого м'язу заходять всередину на рівні Z-пластинок, тому їх кількість співпадає з числом саркомерів. Т-трубочки виявляються у два рази ширші, аніж у скелетних м'язах, також, крім того, вони відрізняються тим, що вистелені базальною мембраною, яка лежить назовні від сарколеми. До відома, є відсутня типова картина тріад, через те, що цистерни саркоплазматичної сітки, які контактують з Т-трубочками не утворюють повних кілець навколо міофібрил та є малі за розміром. Функцією Т-трубочок серцевого м'язу є забезпечення одночасного скорочення усіх міофібрил, та проведення імпульсів у клітину, як і у скелетних м'язах.

Передсердні міоцити досить часто мають відростки, у них менше міофібрил, мітохондрій, саркоплазматичної сітки, в порівнянні із шлуночковими кардіоміоцитами, які мають циліндричну форму. Великою відмінністю цих міоцитів є також досить добре розвинена гранулярна ендоплазматична сітка та комплекс Гольджі, які є задіяними у синтезі специфічних передсердних гранул діаметром 300—400 нм. Гранули містять передсердний натрійуретичний фактор (АНФ, ПНФ, НУФ), який має діуретичну дію (тобто він підвищує виведення з організму солей і води), здатний понижувати артеріальний тиск та збільшувати показник гематокриту. ПНФ — це поліпептидний гормон, який являється антагоністом або модулятором системи ренін-ангіотензин-альдостерон (гормони надниркових залоз і нирок) [41;42].

Беручи до уваги атипіві кардіоміоцити, можна зробити висновок, що за функціональними та морфологічними особливостями можна визначити три типи клітин. Першого типу клітини мають назву пейсмейкерних клітин (Р-клітин), або водіїв ритму. Клітини другого типу міоцитів міокарду звать кардіоміоцити провідної системи серця. Пейсмейкерні клітини зазвичай локалізуються у центральній частині синусно-передсердного вузла. Т-система є відсутньою, а саркоплазматична сітка дуже слабо розвинена.

Клітинами другого типу називають перехідні клітини, яких функціональне значення полягає у передачі збудження від Р-клітин до скоротливих елементів міокарду і клітин пучка. Ці клітини локалізуються на периферії синусно-передсердного вузла і являють собою більшу частину передсердно-шлуночкового вузла. За морфологією - це тонкі витягнуті клітини, менші за діаметром, ніж типові серцеві міоцити. Ці клітини містять значно більшу кількість міофібрил, ніж у Р-клітинах, але менше, ніж у скоротливих кардіоміоцитах, також їх розташування є менш впорядкованим.

Третього типу клітини — це клітини пучка провідної системи та його ніжок (також їх звать волокна Пуркінє). Вони передають збудження від перехідних клітин до скоротливих серцевих міоцитів шлуночків. В них мало міофібрил, одже вони розташовуються на периферії волокна, орієнтовуючись у різні напрямки.

Електрофізіологічні властивості скоротливого міокарда.

В скоротливих кардіоміоцитів рівень потенціалу спокою знаходиться в межах (-90) – (-95) мВ та є стабільним. Потенціал спокою клітин скоротливого міокарда є створений іонами  $K^+$  і  $Cl^-$ , але в порівнянні із фазними поперечно посмугованими м'язами, хлорна проникність мембрани порівняно з калієвою досить мала.

Потенціал дії скоротливих кардіоміоцитів є поділений на такі фази: швидкої початкової реполяризації, швидкої депольаризації, повільної реполяризації (плато) і швидкої кінцевої реполяризації.

Механізми формування потенціалу дії скоротливих кардіоміоцитів.

- фаза 0 – швидке відкриття  $Na^+$  –каналів, лавиноподібний вхід  $Na^+$  в клітину;
- фаза 1 – зниження проникності для  $Na^+$ , з одночасним її підвищенням для  $K^+$  і  $Cl^-$ ,
- фаза 2 – в клітину входить  $Ca^{2+}$  через повільні  $Ca^{2+}$ -канали, що буде зумовлювати тривалу реполяризацію,

- фаза 3 – поступове закриття  $\text{Ca}^{2+}$ -каналів, при відкритті кальційзбудливих  $\text{K}^{+}$ -каналів, що зумовлює вихід  $\text{K}^{+}$  з клітини,
- фаза 4 – відбувається відновлення вихідних концентрацій іонів зовні і у клітині.

Структура актинових і міозинових ниток саркомера кардіоміоцита.

З двох скручених у спіраль ланцюгів молекул актину, будуть складатися тонкі нитки саркомера, які тісно пов'язані з регуляторними білками - тропоміозином і тропоніном. Актин може утворювати з'єднання з міозином в присутності іонів магнію та АТФ, які активують АТФ-азу міозину. Регулювання даного з'єднання забезпечується насамперед тропоніном С, який має дуже високу спорідненість до іонів  $\text{Ca}^{2+}$ . Коли в стані спокою знаходиться м'язове, а тропонін С позбавлений іонів  $\text{Ca}^{2+}$ , тоді весь тропоніновий комплекс буде набувати такої конформаційної структури, яка перешкоджатиме взаємодії міозину і актину, і скорочення м'язового волокна не відбуватиметься [43;44].

Під впливом потенціалу дії  $\text{Ca}^{2+}$  з цистерн саркоплазматичного ретикулуму, а також із міжклітинного простору, поступатиме в міоплазму, де під його впливом конформуватиметься білок тропонін, який відсоває тропоміозин від активних центрів білка актину, внаслідок чого між актином і міозином будуть утворюватися мостики. При цьому буде відбуватися розщеплення АТФ, енергія якого буде використана для ковзання актинових ниток. Чим більше іонів кальцію зв'язалось із білком тропоніном, тим більше буде утворено актоміозинових мостиків, і тим більшою буде сила скорочення м'яза.

Отже внаслідок цього буде йти розщеплення АТФ, енергія якого буде покладена на ковзання актинових ниток. Отож потрібно відмітити, що  $\text{Ca}^{2+}$ , який входить у клітину буде збільшувати тривалість потенціалу дії, і в результаті чого збільшить тривалість рефрактерного періоду. Крім того, видалення  $\text{Ca}^{2+}$  з міжклітинного простору буде супроводжуватися повним розщепленням збудження і скорочення міокарда. Тому  $\text{Ca}^{2+}$ , що входить у клітину матиме завжди першорядне значення.

Розслаблення кардіоміоцита відбуватиметься внаслідок реполяризації мембрани. Дане явище ґрунтуватиметься на тому, що під дією реполяризації відбуватиметься видалення  $Ca^{2+}$  від скоротливих білків (тропоніну) з наступним його захопленням саркоплазматичним ретикуломом. Також  $Ca^{2+}$  буде виведений у міжклітинну рідину внаслідок роботи pomp клітинних мембран. Основним процесом, який визначатиме розслаблення кардіоміоцитів, буде видалення іонів кальцію з саркоплазми, внаслідок чого концентрація  $Ca^{2+}$  в ній зменшуватиметься. При даному етапі комплекси  $Ca^{2+}$  з тропоніном С розпадатимуться, тропоміозин зміщуватиметься по відношенню до актинових філаментів і закриватиме їх активні центри, в результаті чого скорочення припинятиметься.

#### **1.6. М'язові компоненти міокарду, розміщення кардіоміоцитів.**

М'язовий компонент міокарда правого і лівого передсердь представлений кардіоміоцитами, які в просторі формують складно організовані волокна. Також вчені встановили, що за допомогою вставних дисків численні кардіоміоцити об'єднуються між собою, в складі яких виявляються щілинні контакти і десмосоми. Також в області торцевих поверхонь кардіоміоцитів, які контактують, виявляються вставні диски. З десмосомами чергуються щілинні контакти та визначаються поміж бічних поверхонь передсердних кардіоміоцитів. З сторони інтерстицію, виявляються тонкі, численні фібрили, вздовж бічної поверхні м'язових клітин, де один кінець вплітається в базальну мембрану кардіоміоцита, а другий – в базальну мембрану ендотеліоцита капіляра або сусіднього кардіоміоцита. Вони виконують функцію прикріплення клітин одної до іншої. Між м'язовими волокнами міокарда, у просторах, визначаються колагенові фібрили, які виконують функції розмежування цих волокон і опори. На поверхні кардіоміоцитів були визначені дрібні, численні везикули, які забезпечують трансмембранний транспорт рідини і речовин в саркоплазму клітин, а в зворотному напрямку – в інтерстиціальний простір. В передсердних

кардіоміоцитах є велика кількість міофібрил і мітохондрій, які забезпечують виконання функції «розслаблення» та «скорочення». Найбільш щільне розташування міофібрил виявляється на периферії кардіоміоцитів, де в центральній зоні буде локалізуватися ядро, комплекс Гольджі, каналці ендоплазматичної сітки, секреторні гранули та мітохондрії. Ядра зазвичай овальної та округлої форми, містять 1-2 ядерця і три різних види хроматину у вигляді: великих грудочок, дрібнодисперсних і оптично щільних інтерхроматинових гранул. Округлої форми мітохондрії з світлим матриксом та численними кристами. Поміж мітохондріями, у просторах, розташовані елементи гранулярної ендоплазматичної сітки, численні секреторні гранули та сітчастий апарат Гольджі. В залежності від електронної щільності та розмірів були виявлені гранули: великі з гомогенним вмістом, перехідні та дрібні темні. Великі гранули будуть частіше локалізуватися поблизу ядра, а дрібні зазвичай поблизу сарколеми в області контакту ендотеліоцита капіляра з кардіоміоцитом. У саркоплазмі виявляються поодинокі ліпідні включення та незначна кількість глікогенових гранул [45;46].

### **1.7. Гістологічна будова міокарда, та його функції.**

Міокард – це найтовстіший середній шар стінки серця, який також називають серцевим м'язом, оскільки він складається з м'язової міокардіальної тканини.

Міокард складається з двох типів м'язових клітин - кардіоміоцитів. Типові кардіоміоцити (скоротливі кардіоміоцити) та атипові кардіоміоцити (провідні кардіоміоцити) ,які утворюють комплекс серцевої стимуляції, що забезпечує автономне функціонування серця (див.нижче). Серцевий м'яз складається з міофібрил, які анастомозують між собою, утворюючи своєрідну багатовимірну сітку. Між міофібрами знаходиться пухкий шар сполучної тканини, що містить кровоносні судини і нерви. Така будова серцевого м'яза гарантує його функцію. Волокна міокарда складаються зі скоротливих (типових) кардіоміоцитів. Ці клітини мають прямокутну форму (з бічними виступами),



довжину 50-120 мкм і діаметр 15-20 мкм, а структурна організація скоротливих елементів по суті така ж, як і поперечних волокон скелетних м'язів. Скоротливі кардіоміоцити мають так і структурні особливості: вони містять одне або два ядра в центрі клітини; при з'єднанні кардіоміоцити утворюють вставні диски, які на гістологічних зрізах виглядають як темні поперечні смуги. Ці міжклітинні з'єднання мають схожий профіль і складаються з десмосомних контактів, нексусів та адгезії.

Найтоншою частиною є міокард передсердь, товщина якого становить 2-3 мм. Товщина міокарда правого шлуночка у дорослих зазвичай становить 5-8 мм, тоді як товщина лівого шлуночка, включаючи міжшлуночковий простір, -10-20 мм. Це пов'язано з тим, що м'язи лівого шлуночка виконують більшу роботу і забезпечують кровотік у більшому колі кровообігу [47].

Анатомія міокарда характеризується наявністю щільної волокнистої сполучнотканинної пластинки між фасцією передсердь і шлуночків, яка є ніби "м'яким (фіброзним) скелетом" серця, де м'язові волокна передсердь і шлуночків виникають окремо. На вигляд висота цієї пластинки відповідає коронарній борозні. Через цю сполучнотканинну пластинку м'язи передсердь і шлуночків скорочуються окремо.

Права фіброзна борозна (*annulus fibrosus dexter*) оточує правий передсердно-шлуночковий вузол і підтримує клапан правого передсердя в овальній формі.

Ліве фіброзне кільце (*annulus fibrosus sinister*) оточує лівий передсердний відросток з обох боків у формі підкови і підтримує клапан лівого передсердя.

Лівий фіброзний трикутник (*trigonum fibrosum sinistrum*) - це ліва частина єдиної трикутної сполучнотканинної пластинки, яка з'єднує передньолатеральну частину лівого фіброзного кільця з задньою лівою частиною фіброзного кільця, що оточує вхід аорти [48;49].

Правий фіброзний трикутник (*trigonum fibrosum dextrum*) значно більший і з'єднує передню праву частину лівого фіброзного кільця із задньою правою частиною фіброзного кільця, що оточує вхід аорти, і лівою частиною правого

фіброзного кільця, сполучнотканинні волокна якого переплітаються з перетинчастою частиною міжшлуночкової перетинки. Правий фіброзний трикутник має невеликий отвір, через який проходять волокна атріовентрикулярного пучка (пучка Гіса) провідної системи серця.

Міокард шлуночків складається з трьох шарів: поверхневого, середнього і внутрішнього (глибокого). Волокна тонкого поверхневого шару орієнтовані поздовжньо. М'язові пучки виходять з волоконних петель і йдуть косо вниз. На передній поверхні серця м'язові пучки йдуть косо справа наліво, а на нижній поверхні (діафрагмі) - зліва направо. У верхній частині серця ці пучки скручуються, утворюючи шнуроподібну криву, заходять у внутрішній (глибокий) поздовжній шар і з'єднуються з верхнім волокнистим кільцем. Середній шар знаходиться між поздовжніми зовнішнім і внутрішнім м'язовими шарами, циркулярні м'язові пучки якого оточують кожен шлуночок окремо.

М'язові пучки внутрішнього шару мають круглу або овальну форму, розгалужуються і знову з'єднуються, утворюючи м'ясисту вистилку шлуночків (*trabeculae carneae*). Сосочкові м'язи (*mm. papillares*) також утворені з м'язових пучків внутрішнього шару міокарда.

Міокард передсердь має два м'язові шари: поверхневий і глибокий. Поверхневий шар складається з кругових поперечних м'язових пучків і повністю покриває обидва передсердя. Глибокий шар має поздовжні м'язові пучки і розділений на окремі передсердя. Кардіоміоцити утворюють циркулярні пучки навколо отворів кровоносних вен, таких як порожниста вена і легенева вена, які впадають в передсердя. Коронарні м'язи передсердь також складаються з глибоких м'язових пучків [50].

Комплекси збудження в серці:

Серцевий м'яз, як і скелетні м'язи, є збудливою мускулатурою. Завдяки особливостям будови вставного диска, збудження передається до сусідніх серцевих міоцитів. Важливо, що збудження кардіоміоцитів, яке виникає в будь-якій ділянці серця, охоплює всі міоцити.

Окрім типових скоротливих кардіоміоцитів, міокард містить спеціалізовані провідні кардіоміоцити, які утворюють комплекс серцевого збудження, провідну систему серця (*complexus stimulans cordis; systema conducente cordis*), що забезпечує ритмічне скорочення міокарда передсердь і шлуночків (систоли) та розслаблення (діастоли).

Збудливий комплекс серця (провідна система серця) складається з таких структурних елементів:

- Синусовий вузол (*nodus sinuatrialis*) або вузол Кіса - Флека
- Атріовентрикулярний вузол (*nodus atrio-ventricularis*) або вузол Ашоффа - Тавара;

-Передсердно – шлуночковий пучок (*fasciculus atrioventricularis*) або пучок Гіса складається з правої ніжки (*crus dextrum*) і лівої ніжки (*crus sinistrum*). Кожна ніжка розгалужується на численні субендокардіальні гілки (*rami subendocardiales*) або волокна Пуркін'є, які передають збуджувальні імпульси безпосередньо до скоротливих клітин міокарда шлуночків.

Ліва ніжка (*crus sinistrum*) атріовентрикулярно гопучка (пучка Гіса) довша і ширша за праву і проходить через міжшлуночковий простір у напрямку до верхньої частини серця (ближче до ендокарда лівого шлуночка) до основи заднього сосочкового м'яза, де розгалужується на численні субендокардіальні пучки або волокна Пуркін'є, утворюючи передній, середній і задній пучки, які передають збуджувальні імпульси до скоротливих міоцитів лівого шлуночка.

Права ніжка (*crus dextrum*) атріовентрикулярного пучка (пучка Гіса) коротша і тонша за ліву і проходить через міжшлуночковий простір у напрямку до верхньої частини серця (ближче до ендокарду правого шлуночка), де біля основи переднього сосочкового м'яза розгалужується на численні субендокардіальні гілки (*rami subendocardiales*) або волокна Пуркін'є. Ці волокна передають збуджувальні імпульси до скоротливих кардіоміоцитів правого шлуночка.

Атріовентрикулярний пучок (*fasciculus atrioventricularis*) відносно короткий і після виходу з АВ-вузла проходить через отвір у правому фіброзному

трикутнику в задню частину міжшлуночкового простору, де ділиться на праву і ліву ніжки.

Передсердно - шлуночковий пучок (пучок Гіса), його права і ліва ніжки, а також субендокардіальні гілки побудовані з провідних кардіоміоцитів третього типу – волокон Пуркіньє. Це великі клітини (на гістологічних препаратах вони найсвітліші) довжиною приблизно 100 мкм і діаметром до 50 мкм, міофібрил мало, розміщені вони на периферії. Кожне волокно Пуркіньє огорнуте базальною мембраною і укріплене сіточкою сполучнотканинних волокон, бічні поверхні цих клітин з'єднуються між собою десмосомами і нексусами [51].

Таким чином, комплекс серцевої стимуляції (система серцевої провідності) гарантує автономну ритмічну функцію серця. Під час загального розслаблення передсердь (діастоли) кров надходить з порожнистих і легеневих вен у праве і ліве передсердя відповідно. Потім передсердя скорочуються (систола). Процес скорочення починається там, де верхня порожниста вена входить у праве передсердя, і поширюється на обидва передсердя, що призводить до перекачування крові із передсердь через атріовентрикулярні отвори у шлуночки. Систолічні хвилі (систола) обох шлуночків починаються в стінці серця, і кров з обох шлуночків перекачується в легеневу артерію та аортальний отвір. У цей час передсердно-шлуночкові клапани закриваються. Поверненню крові з легеневої та аортальної артерій до шлуночків перешкоджають відповідно легеневий та аортальний клапани. Ці цикли повторюються так часто, як це необхідно для підтримки гемодинаміки [52].

### **1.8. Вплив внутрішньоутробної гіпоксії на серцево-судинну систему плоду і новонародженого**

Гіпоксія плоду — термін, що використовується при виявленні у плоду змін, вторинних до гіпоксемії, гіперкапнії та різкого зниження перфузії, оксигенації тканин, вторинного метаболічного ацидозу через порушення дихальної функції плаценти до або під час пологів, незалежно від етіології патологічного процесу.

Факторами високого ризику розвитку антенатальної гіпоксії плода є: переношена вагітність, тривалі (більше 4 тижнів) гестози вагітних, багатоплідна вагітність, загрози переривання вагітності, цукровий діабет у вагітної, кровотечі та інфекційні захворювання у II–III триместрі вагітності, тяжкі соматичні захворювання у вагітної, куріння чи наркоманія, захворювання плода [53].

Прийнято виділяти основні типи кисневої недостатності:

- гіпоксичний (при зниженому насиченні крові киснем),
- циркуляторний (при достатньому насиченні крові киснем, але порушенні його доставки до тканин),
- гемічний (обумовлений порушенням зв'язування кисню гемоглобіном або зниженням кількості гемоглобіну).

При гіпоксичних станах у матері як компенсаторний механізм збільшується маса плаценти з утворенням більшої поверхні газообміну. В організмі матері зростає здатність до перенесення кисню внаслідок посилення інтенсивності матково-плацентарного кровотоку за рахунок збільшення поверхні плацентарної мембрани та ємності капілярної мережі плодової частини плаценти. При тривалій гіпоксії компенсаторні реакції проявляються гіперплазією плаценти (збільшення кількості ворсинок та посилення їх васкуляризації). Зниження доставки кисню до плоду сприяє зменшенню маткового кровотоку [54].

Гіпоксія плоду буває короткочасною помірною (функціональна гіпоксія), триваючою (метаболічна гіпоксія), тяжкою та/або тривалою (деструктивна гіпоксія). Короткочасна помірна внутрішньоутробна гіпоксія викликає включення механізмів компенсації, спрямованих на підтримку адекватної оксигенації тканин плода: збільшуються викид глюкокортикоїдів, кількість циркулюючих еритроцитів та об'єм циркулюючої крові. Виникає тахікардія і, можливо, деяке підвищення систолічного тиску без збільшення серцевого викиду. Підвищуються рухова активність плода та частота «дихальних» рухів грудної клітки при закритій голосовій щілині, що сприяє компенсації гемодинамічних порушень [55].

Триваюча гіпоксія сприяє активації анаеробного гліколізу. Дефіцит кисню, що наростає, призводить до перерозподілу кровообігу з переважним кровопостачанням головного мозку, серця, надниркових залоз і зниження оксигенації кишечника, шкіри, печінки, нирок. Централізація кровообігу посилює тканинний метаболізм, що спричиняє розвиток метаболічного ацидозу плода. Знижується рухова активність плода, зменшується кількість дихальних рухів, з'являється брадикардія. При кисневій недостатності змінюється життєдіяльність плода, починають діяти компенсаторно пристосувальні механізми, що підвищують адаптацію плоду до нестачі кисню [56].

В даний час відомі три шляхи пристосування (адаптації, реакції захисту) плода до наростаючої гіпоксії:

1) фізіологічний - підвищення симпатичної активності (активація синтезу норадреналіну та адреналіну парагангіями та мозковим шаром надниркових плодів);

2) метаболічний - активація анаеробного гліколізу;

3) фармакологічний — підвищення синтезу гальмівного медіатора в головному мозку — гаммааміномасляної кислоти (ГАМК), а також ендогенних опіатів, аденозину [57].

Тяжка та/або тривала гіпоксія плода призводить до зриву механізмів компенсації, виснажуються симпато-адреналова система та кора надниркових залоз, у плода розвивається гіпотензія, брадикардія, колапс. Ацидоз збільшує проникність стінок судин і клітинних мембран, що веде до концентрації крові, згладжування еритроцитів, утворення внутрішньо-судинних тромбів, міжклітинного набряку, гіповолемії, порушення електролітного балансу (гіперкаліємія, гіпомагніємія, гіпокальціємія). Може розвинути синдром дисемінованого внутрішньо-судинного згортання (ДВЗ). У головному мозку плода виникають ділянки ішемії поряд з розвитком дрібних крововиливів у тканину мозку та його оболонки. Найчастіше геморагічний інфаркт та ішемія (лейкомаляція) трапляються в перивентрикулярній ділянці та судинних сплетеннях бічних шлуночків мозку [58].

Найдоступніший і найточніший показник функціонального стану плода під час вагітності — серцева діяльність, тому аускультация тонів серця плода була і залишається найпоширенішим методом оцінки його стану. Аускультацию серцевих тонів плода проводять за допомогою акушерського стетоскопа. Відзначають такі параметри: частоту серцевих скорочень (ЧСС), ритмічність серцевих тонів та особливість їх тембру, наявність серцевих шумів. Однак дані, що отримуються за допомогою аускультации, не є достатньо точними. Для реєстрації серцебиття плода використовується ультразвукова діагностична апаратура. Один з методів діагностики заснований на феномені Допплера і полягає в тому, що зміна частоти ультразвукових хвиль, що випускаються і відбитих від серця, за допомогою відповідних пристроїв можна перетворити в чутні звукові сигнали [59;60].

Серцева діяльність плоду може стати чутною за допомогою осцилоскопа або осцилографа її можна зареєструвати. Цей ультразвуковий метод дозволяє виявити серцебиття плоду з 10-12 тижневого терміну вагітності, а при введенні датчика в піхву - з 7-8 тижня. Інший ультразвуковий метод реєстрації серцебиття плоду — ехографічна діагностика. Сутність ехографічної діагностики полягає у перетворенні відбитих хвиль у видиме двовимірне зображення плаценти та плода, що дає можливість спостерігати скорочення серця плода в реальному масштабі часу. Цей метод особливо цінний, коли обмежені можливості аускультации і навіть непрямой ЕКГ плода (при ожирінні матері, багатоводдя) [61].

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Під час виконання експериментів з тваринами враховувалися та дотримувалися визначених норм та стандартів, зокрема "Міжнародних рекомендацій для проведення медико-біологічних досліджень з використанням тварин". Крім того, додержувалися основних принципів, викладених у «Правилах проведення робіт з використанням експериментальних тварин», затверджених указом МОЗ України №753 від 12 серпня 1997 року.

Наша робота також відповідала стандартам і вимогам Європейської конвенції про захист хребетних тварин, використовуваних для експериментальних та інших наукових задач (Страсбург, 18.03.1986). Дотримання вказаних норм і правил було визначено в Указі МОЗ України № 281 від 01.11.2000 року "Про заходи по подальшому удосконаленню організаційних норм роботи з використанням експериментальних тварин".

Усі процедури та підходи в експериментах також відповідали вимогам Закону України № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження», який був ухвалений 21.02.2006 року та переглянутий відповідно до поправок від 09.12.2015 року за підставою 766-19.

Експериментальні тварини були утримані відповідно до встановлених стандартів санітарних умов. Протягом проведення експерименту тварини перебували в спеціальному виварії, де температура підтримувалася на рівні 22 °С, вологість не перевищувала норми, і вони були піддані природному світловому режиму, при вільному доступі до води та їжі.

На певний термін щурів-самців поміщали до щурів-самиць. Самиць, які були обрані для проведення експерименту, після 2тижнів вагітності відокремлювали і подальше їх утримання проводилося в аналогічних умовах. Пологи настали в кінці третього тижня вагітності та проходили без будь-яких особливостей. При народженні дитинчата залишилися з матір'ю. Після відлучення у віці 4 тижнів, тварин розділили за статтю та помістили в групи



окремо. В експерименті були взяті білі щури лінії Вістар [62].

В даному дослідженні використовувалася модель хронічної гіпоксії [63]. Моделювання внутрішньоутробної гіпоксії здійснювалося пренатально за допомогою щоденного внутрішньоочеревинного введення розчину нітриту натрію вагітним самкам щурів від 16 до 21 дня вагітності у дозі 50 мг/кг (доза, яка викликає помірну гіпоксію). Інтактні тварини вагітних щурів отримували фізіологічний розчин за таким же графіком. Тварини були поділені на 2 групи по 7 тварин: 1 – інтактні тварини, 2 – тварини після внутрішньоутробної гіпоксії. Матеріалом для даного експерименту послужили серця білих щурів лінії Вістар новонароджених та на другий місяць життя.

У інтактних тварин спостерігався нормальний перебіг вагітності. Дитинчата народилися живими та жвавими, що свідчить про здоровий розвиток та нормальний курс вагітності в цих тварин. Важливо відзначити, що у цієї групи тварин не виявлено аномалій чи відхилень. У той час, коли самки щурів, які перенесли пренатальну гіпоксію, народжували свої дитинчата, спостерігалась відмінність. Новонароджені дитинчата виявлялись слабкими, а також відзначалась підвищена смертність серед них. Це вказує на те, що ефекти гіпоксії під час вагітності можуть призводити до значних проблем у розвитку плоду та його життєздатності. Середній розмір посліду для щурів становив 9 дитинчат (діапазон 2–15).

Для проведення аналізу структурно-функціонального стану міокарда досліджували лівий шлуночок. Зразки тканини міокарда фіксували в 10% розчині нейтрального формаліну і заливали в парафін. Зрізи товщиною 5-7 мкм готували на мікротомі Thermo Scientific HM 325. Для отримання загальної оцінки структури міокарда фарбувалися гематоксилином та еозином. Морфометричні дослідження проводили безпосередньо на гістологічних препаратах за допомогою мікроскопа Carl Zeiss Primo Star. Мікрофотографії підготували за допомогою мікроскопа PrimoStar iLED та камери Axio CamERc5s (ZEISS, Німеччина), які проаналізували програмою мікроскопії ZEISS ZEN 2011. Було проведено визначення відсоткового співвідношення площі, займаної сполучною

тканиною, включаючи зрілі колагенові волокна, та кардіоміоцитами на мікрофотографіях. Роздільна здатність фотографій становила 2560x1920 пікселів при масштабуванні 1 піксель на 1 мікромметр у масштабі 400X, і використовувалася масштабна сітка з кроком 70 мікромметрів. Аналіз проводився за допомогою підрахунку кількості осередків масштабної сітки, що покривали певну площу на фотографії. Визначалася підсумовуванням кількості таких осередків та подальшим розрахунком відсоткового співвідношення між різними структурами. У кожній серії експерименту було взято не менше 30 полів зору для об'єктивного аналізу та надійної статистичної інтерпретації отриманих даних.

Опис та аналіз змін у структурі міокарда щурів у всіх етапах експерименту були складені на основі комбінованої оцінки характеристик, визначених під час дослідження гістологічних препаратів. Ця оцінка враховувала отримані кількісні морфометричні дані на поздовжніх і поперечних зрізах міокарда. Під час аналізу гістологічних зрізів, які були забарвлені гематоксиліном і еозином, використовуючи програмне забезпечення Image J та QuPath, вимірювали діаметр і довжину основних структурно-функціональних компонентів міокарда. Під час проведення морфометрії кардіоміоцитів на зрізах встановлювали їх довжину, діаметр, обчислювали їх площу та діаметр ядер. Крім цього під час морфометричного аналізу елементів гемомікроциркуляторного русла визначали такі параметри як зовнішній діаметр артеріол, вимірюваний в мікромметрах (мкм); внутрішній діаметр артеріол, вимірюваний також в мікромметрах (мкм); та визначали товщину стінки у мікромметрах.

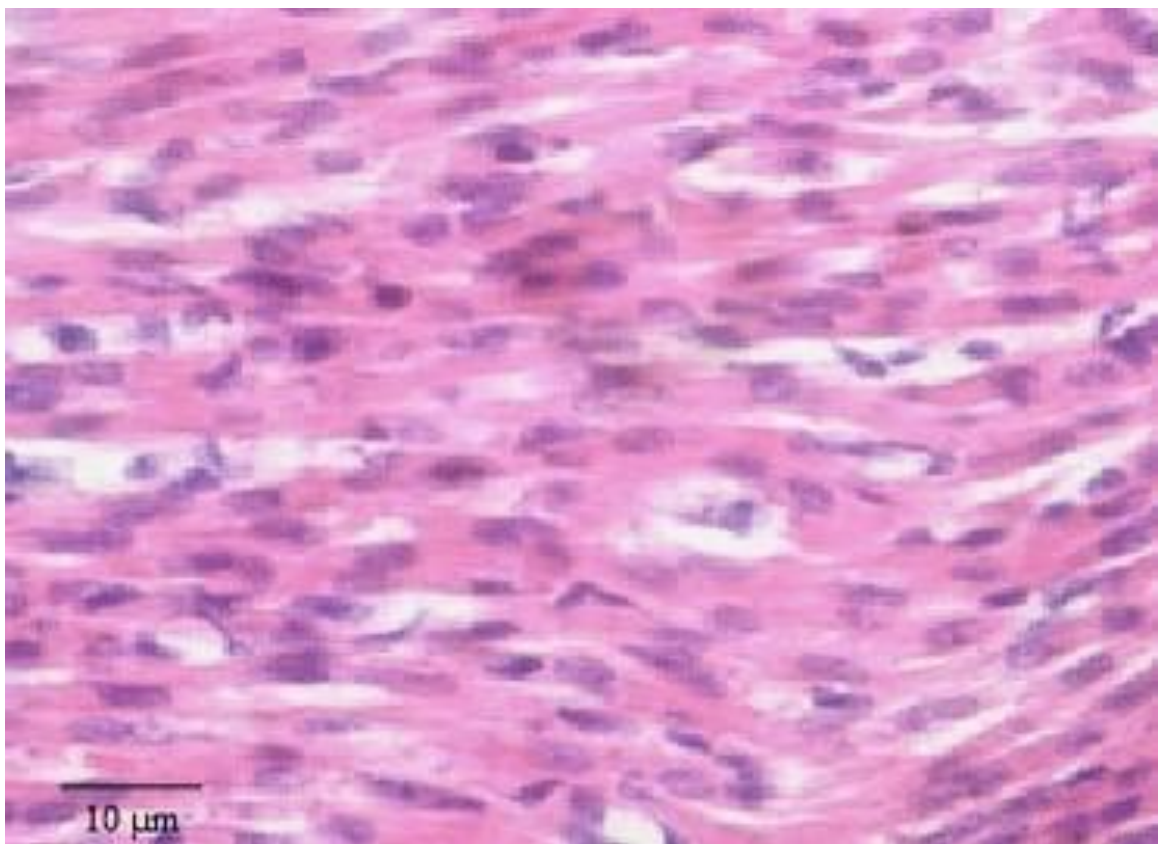
Методи статистичної обробки результатів застосовувалися для об'єктивного аналізу досліджуваних явищ і процесів і забезпечили збір, обробку даних, а також достовірність інтерпретації отриманих результатів. Статистичне оброблення одержаних даних проводилося на персональному комп'ютері з використанням операційної системи Windows XP. Для цього використовувалися програма Excel (Microsoft Office, США) і ліцензійний статистичний пакет "Statistica for Windows 6.0" (StatSoft Inc., №AXXR712D833214FAN5). Для всіх показників оцінювали розподіл ознаки, розраховували середнє арифметичне

значення вибірки ( $M$ ) і похибку арифметичного середнього ( $m$ ), а також стандартне квадратичне відхилення ( $s$ ). У випадку порівняння даних при наявності нормального розподілу використовувався параметричний  $t$ -критерій Стьюдента ( $p < 0,05$ ), в інших випадках достовірність різниці визначалася за допомогою  $U$ -критерію Манна-Уїтні. Під час проведення аналізу керувалися загальними положеннями, викладеними у посібниках з математичної статистики. [64].

### РОЗДІЛ 3

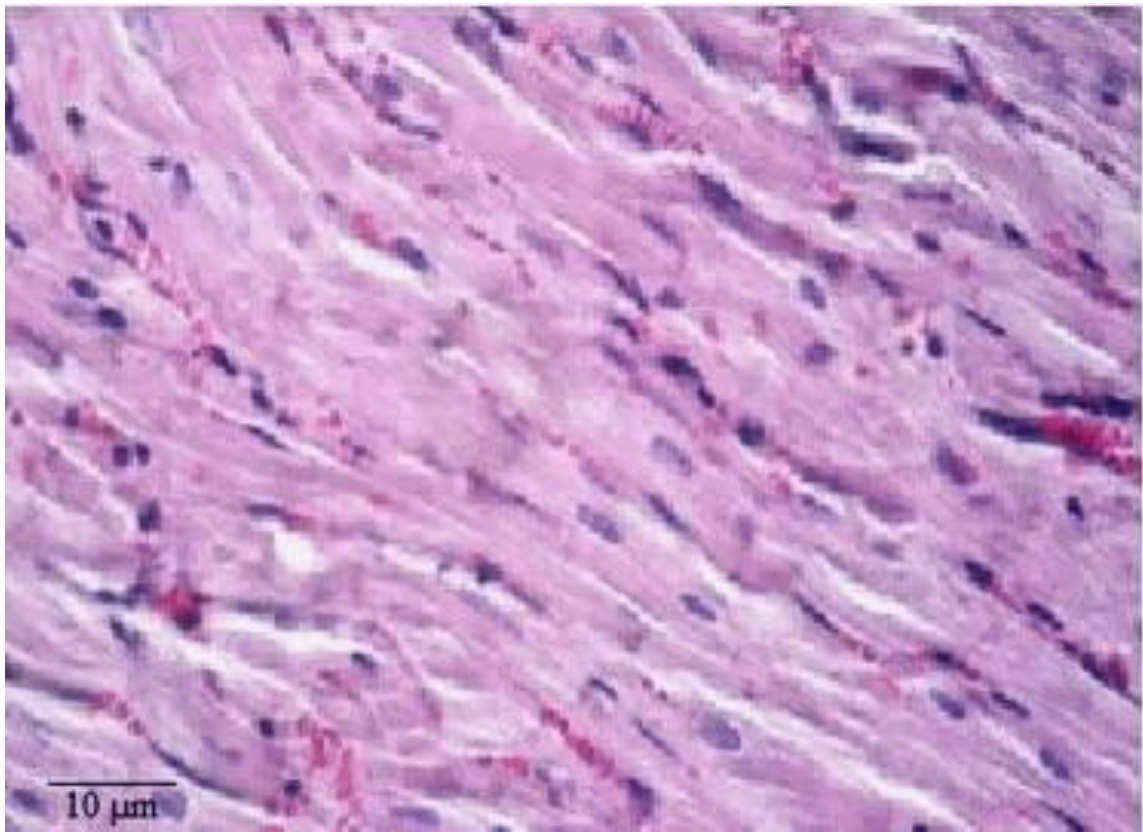
#### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Для більш детального вивчення структурної організації серця та порівняння між інтактними та експериментальними тваринами, проведено дослідження міокарда. З метою загальної візуальної оцінки структурного стану міокарда використовували фарбування гематоксиліном та еозином. В інтактному серці виявлено рівномірно забарвлені кардіоміоцити із центрально розташованими ядрами округлої форми. Кардіоміоцити розділені вставними дисками, що свідчить про нормальну структурну організацію серцевих клітин (див. мал. 3.1). У сполучній тканині спостерігаються судини мікроциркуляторного русла та ядра фібробластів. Це вказує на наявність елементів сполучної тканини, які підтримують структурну цілісність серця.



Мал. 3.1. Міокард новонароджених здорових тварин. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення X400.

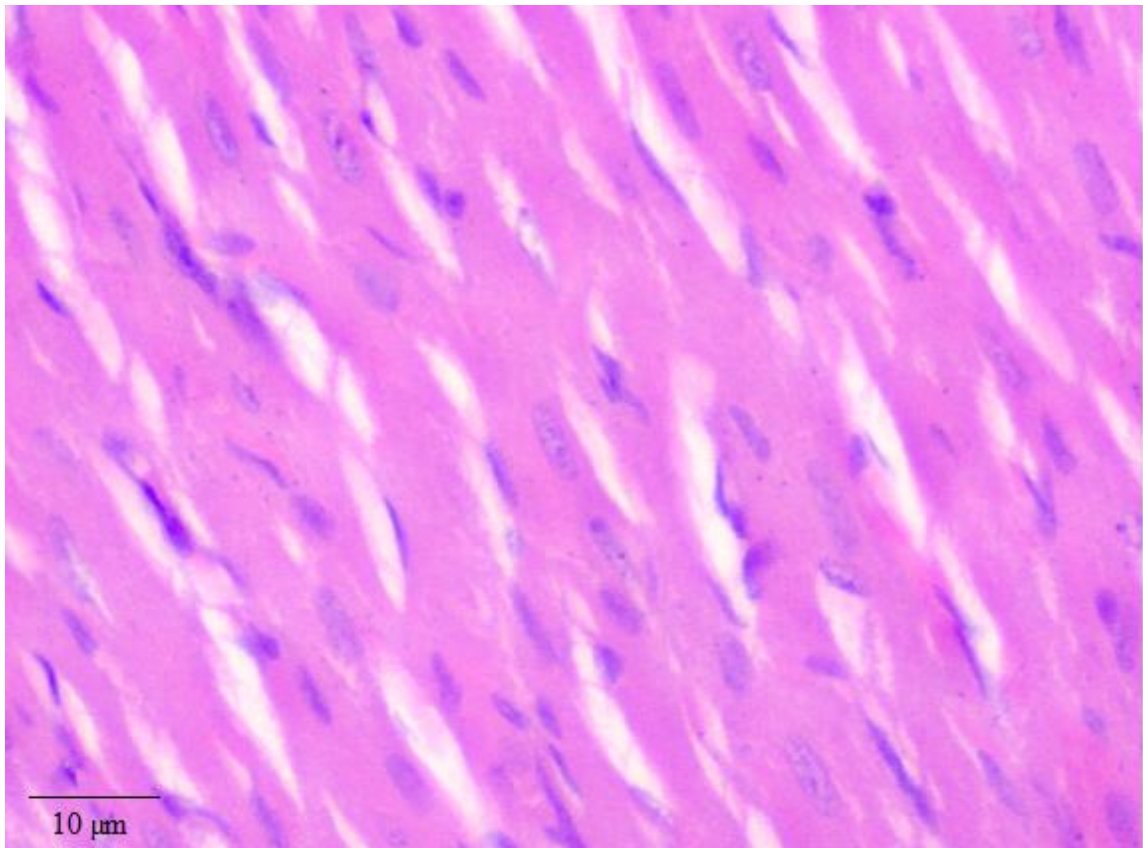
На зображенні новонароджених щурів (мал.3.2.), котрі перенесли внутрішньоутробну гіпоксію можна побачити кровоносні судини та більшу частку сполучної тканини, якщо порівняти із інтактними тваринами. Ядра кардіоміоцитів відзначається на малюнку, проте їх кількість менше у порівнянні з першою групою щурят. Крім того двоядерні клітини рідше зустрічались в цій групі піддослідних. Ознаками гіпоксичного пошкодження, було виявлено зсув ядер, що майже повністю перебувають під сарколемою, особливо виражено на поздовжніх зрізах міокарда.



Мал. 3.2. Міокард новонароджених тварин, що перенесли внутрішньоутробну гіпоксію. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення Х400.

Структура вказує на наявність інтерстиціальної сполучної тканини, яка забезпечує певну міцність та структурну організацію серцевого м'яза. За результатами дослідження виявляється невелика кількість зрілих колагенових

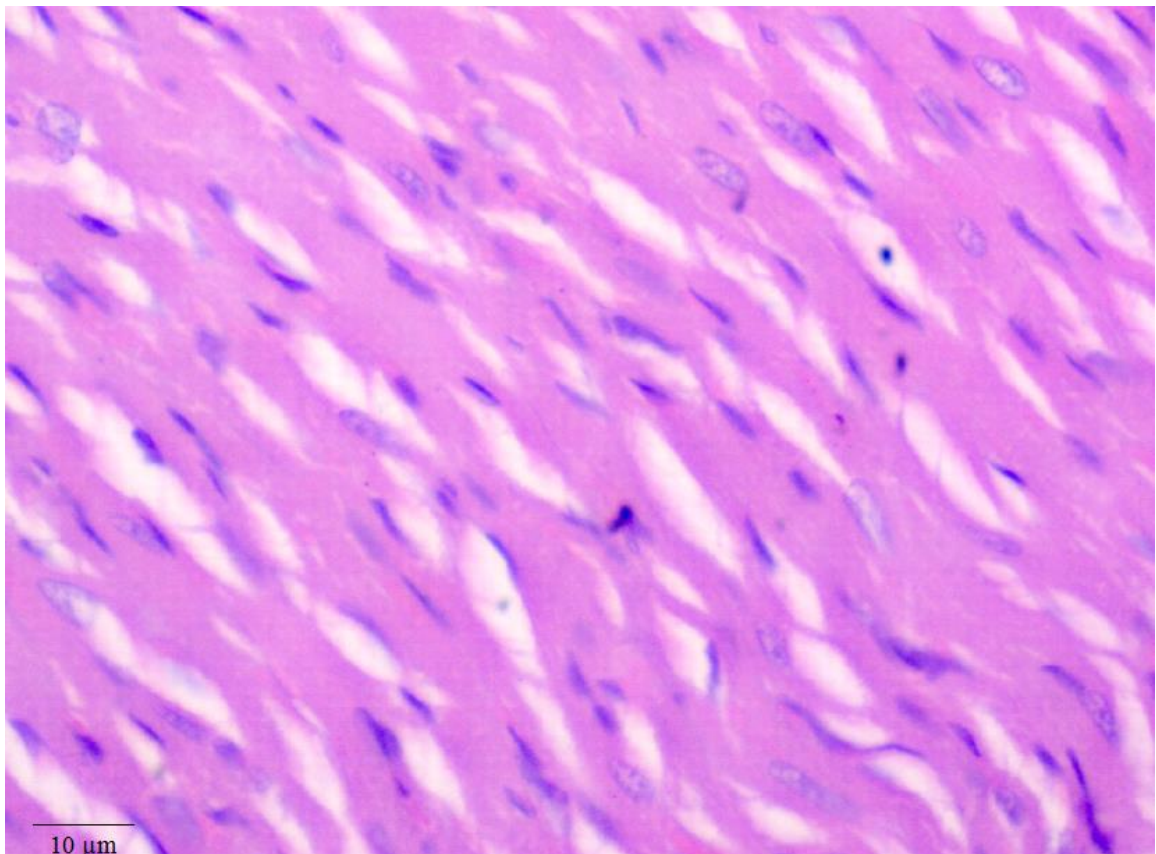
волокон у сполучній тканині. Колаген виступає як важливий структурний компонент, забезпечуючи пружність та витривалість тканини. Присутність цих волокон свідчить про функціональні властивості сполучної тканини, спрямовані на підтримку структури серця (мал. 3.3). На малюнку інтактної групи видно межі клітин та чіткі ядра, структури, відзначається нормальний розвиток серцевої поперечно-посмугової м'язової тканини, проте посмугованість в даному забарвленні погано відзначається. Клітини з гіпертрофією не виявлено, кардіоміоцити зустрічались витягнутої форми. Візуально тканина міокарда відповідає інтактній серії.



Мал. 3.3. Міокард інтактних двох місячних тварин. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення X400.

Під час мікроскопічного дослідження міокарда, який був забарвлений гематоксиліном та еозином, виявлено виразні деструктивні зміни у тканині порівняно з інтактними показниками (малюнок 3.4). Особливу увагу привертає

мозаїчність фарбування частини кардіоміоцитів. Спостерігається, що центральна частина клітин має світле забарвлення, тоді як їхні краї виявляють інтенсивне забарвлення, що свідчить про зміни в їхніх тинкторіальних властивостях. Ця мозаїчність фарбування може вказувати на різні ступені патологічних змін в окремих частинах міокарда. Ймовірно, виникають різні механізми пошкодження кардіоміоцитів або реакції на стресові впливи. Така різноманітність фарбування також може відображати гетерогенність захворювання та його вплив на різні клітини міокарда. Додатково, виявлено розбіжність вставних дисків (мал. 3.4). Це може свідчити про порушення структури та організації міофібрил, що може виникнути внаслідок дегенеративних процесів чи порушень міокардіального обміну речовин.



Мал. 3.4. Міокард двох місячних щурів після перенесеної пренатальної гіпоксії. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення X400

Під час проведення світлового мікроскопічного дослідження виявлено, що у кардіоміоцитів спостерігається втрата поперечної посмугованості. В ряді препаратів спостерігалися також ділянки хвилеподібної деформації м'язових волокон, а в окремих випадках зафіксовано їхні розриви, які викликали розвиток виразного стромального набряку.

На фоні пренатальної гіпоксії було виявлено суттєві зміни параметрів скоротливих кардіоміоцитів піддослідних згідно з результатами морфометричного аналізу. Показники новонароджених щурів були достовірно меншими від двох місячних щурят. Таким чином, відповідно до таблиці 3.1. довжина новонароджених щурів була меншою від групи, що перенесли внутрішньоутробну гіпоксію на 10,9%, діаметр у свою чергу був на 15,6% менший, а діаметр ядер був знижений на 3,09%, при ( $p > 0,05$ ).

Таблиця 3.1.

Група / Показник	Довжина кардіоміоцитів, мкм	Діаметр кардіоміоцитів, мкм	Діаметр ядер кардіоміоцитів, мкм
Інтактна група	21,10 ± 0,43	11,74 ± 0,20	4,85 ± 0,15
Щури після перенесеної внутрішньо-утробної гіпоксії	18,80 ± 0,30*	9,90 ± 0,27*	4,70 ± 0,42*

Вплив внутрішньоутробної гіпоксії на морфометричні параметри скоротливих кардіоміоцитів новонароджених щурів.

\*- зміни статистично значимі у порівнянні із інтактною групою ( $p \leq 0,05$ ).

Динаміка показників відслідковувалась і у більш дорослому віці щурів. Зокрема, як показують результати на таблиці 3.2. довжина кардіоміоцитів у міокарді досліджених особин 2 місячного віку була достовірно меншою на



14,89% порівняно із першою групою, котра не мала проблем в внутрішньоутробний період, їхній діаметр зменшувався на 17,22%, ( $p < 0,05$ ). У той же час, середній діаметр ядер зменшувалися на 3,34% ( $p > 0,05$ ).

Таблиця 3.2.

Група / Показник	Довжина кардіоміоцитів, мкм	Діаметр кардіоміоцитів, мкм	Діаметр ядер кардіоміоцитів, мкм
Інтактна група	$84,10 \pm 0,65$	$41,98 \pm 0,24$	$6,87 \pm 0,35$
Щури після перенесеної внутрішньо-утробної гіпоксії	$71,57 \pm 1,43^*$	$34,75 \pm 1,12^*$	$6,64 \pm 0,42^*$

Вплив внутрішньоутробної гіпоксії на морфометричні параметри скоротливих кардіоміоцитів 2 місячних щурів.

\*- зміни статистично значимі у порівнянні із інтактною групою ( $p \leq 0,05$ ).

Внутрішньоутробна гіпоксія вплинула і на гемомікроциркуляторне русло також. Відзначалась зміна зовнішнього та внутрішнього діаметра артеріол на 21% та на 31% ( $p \leq 0,001$ ) відповідно до інтактної групи (Табл. 3.3).

Таблиця 3.3.

Група / Показник	Зовнішній діаметр артеріол, мкм	Внутрішній діаметр артеріол, мкм	Товщина стінки артеріол, мкм
Інтактна група (щури, що не мали внутрішньоутробну гіпоксію)	$10,82 \pm 0,35$	$8,2 \pm 0,10$	$2,62 \pm 0,07$

Продовження таблиці 3.3

гіпоксію)			
Щури після перенесеної внутрішньо-утробної гіпоксії	13,10 ± 0,21*	10,75 ± 0,16	2.35 ± 0,06

Вплив внутрішньоутробної гіпоксії на морфометричні показники гемоциркуляторного русла новонароджених щурів.

\*- зміни статистично значимі у порівнянні із інтактною групою ( $p \leq 0.05$ ).

У двох місячних щурів також відзначались зміни між групами тварин, що пренесли внутрішньоутробну гіпоксію та ті, що її не мали. За результатами морфометричних показників гемоциркуляторного русла можна визначити, що зовнішній та внутрішній діаметр артеріол змінився у 2 місячних щурів на 20% та 38 % ( $p \leq 0.001$ ) відповідно.

Таблиця 3.4.

Група / Показник	Зовнішній діаметр артеріол, мкм	Внутрішній діаметр артеріол, мкм	Товщина стінки артеріол, мкм
Інтактна група (щури, що не мали внутрішньоутробну гіпоксію)	23,58 ± 0,47	16,16 ± 0,68	7,42 ± 0,24
Щури після перенесеної внутрішньо-утробної гіпоксії	28,30 ± 0,55*	22,43 ± 0,25*	5,87 ± 0,15*

Вплив внутрішньоутробної гіпоксії на морфометричні показники гемоциркуляторного русла 2 місячних щурів.

\*- зміни статистично значимі у порівнянні із інтактною групою ( $p \leq 0.05$ ).

## РОЗДІЛ 4. ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

Безперечно, вплив гіпоксії на організм плода внаслідок перенесеної материнської гіпоксії виявляє негативну динаміку стану серцево-судинної системи. Зміни у міокарді внаслідок цього у новонародженого та в подальшому розвитку неодмінно призводить до порушень у енергозалежних процесах, таких як функціонування скорочувального апарату та іонтранспортних систем. Це викликає активацію ендогенних фосфоліпаз і, відповідно, розпад і втрату мембранних фосфоліпідів, підвищення плинності мембран та розвиток їхньої патологічної проникності [65].

Під час морфометричних аналізів міокарда білих щурів виявлено зменшення як довжини, так і діаметра скоротливих кардіоміоцитів у особин, що перенесли внутрішньоутробну гіпоксію. У новонароджених щурів, які мали внутрішньоутробну гіпоксію, виявлено статистично значимо зменшення показників довжини кардіоміоциту, що складала  $18,80 \pm 0,30$  мкм, його діаметр  $9,90 \pm 0,27$  мкм та діаметр ядер становив  $4,70 \pm 0,42$  мкм. Це зумовило подальше зменшення площі клітин, що свідчить про фактичне стоншення їх структури. Виявлені ознаки свідчать про присутність дистрофічних та атрофічних процесів, контрактурних змін, а також вказують на здавлення кардіоміоцитів через виражений набряк.

Структурний аналіз міокарда збільшення сумарної площі сполучної тканини щодо інтактних показників, площа, зайнята колагеновими волокнами, у її складі зростає. Площа, зайнята кардіоміоцитами, при цьому зменшилася. Таким чином, у тварин після пренатальної гіпоксії у міокарді правого передсердя та лівого шлуночка спостерігаються структурні порушення. Деструктивні зміни проявляються у збільшенні площі сполучної тканини міокарда та пошкодженні внутрішньоклітинних структур ендокринних кардіоміоцитів. Отримані дані свідчать про те, що порушення кровопостачання серця після пренатальної

гіпоксії є істотним ушкоджуючим фактором, ефект від якого проявляється у віддалені терміни.

Розвиток гіпоксії обумовляє зміни в міокарді та його потребу в кисні, доставку його та утилізацію. Це все в подальшому відображає на метаболізмі кардіоміоцитів та порушення функціонування мітохондрій [66;67].

Для серцевих міоцитів збільшується зрілість окисної здатності мітохондрій та окислення жирних кислот, це стає основним джерелом енергії для серця. В енергетичному обміні ці зміни мають великий вплив на проліферативну активність Кмц у період раннього постнатального онтогенезу серця та під час ембріонального розвитку. Коли відбувається збільшення мітохондріального окислювального потенціалу, дані будуть збігатися зі зменшенням здатності Кмц до поділу [68;69]. Також за даними працями виявлено, що розвиток скоротливих Кмц напряму залежить від інтенсивності обміну кисню в мітохондріях. Враховуючи, зменшення проникності мітохондріальної пори, яка часто призводить до зниження рівня активних форм кисню в цитозолі, викликаючи диференціювання клітин серця на ранніх етапах пренатального онтогенезу. У пізньому пренатальному онтогенезі серцеві міоцити вже мають статичну систему мітохондріального ретикулума, яка в свою чергу буде знаходитись між міофібрилами – міжміофібрилярні, популяція субсарколемальних мітохондрій та мітохондрій, які розташовуються парануклеарно, а формування гетерогенітету мітохондрій буде знаходитись на етапі активного становлення. Суттєвим фактором є гіпоксія, що викликає ланцюжок різноманітних реакцій з боку мітохондрій, яка є однією із найбільш чутливих до неї органел [59;41]. Під час вчення про вплив гіпоксії на ультраструктуру міокарда, вчені відмічають характерні ультраструктурні зміни мітохондріальної морфології, посеред яких передують, руйнування внутрішньої мітохондріальної мембрани, набряк, а на більш пізніх стадіях процесу – збереження тільки зовнішньої мітохондріальної мембрани [42;44].

У серцевій тканині резистентність до нестачі кисню (гіпоксії) у пренатальному серці набагато вища, ніж у зрілому міокарді. Також враховуючи,

що механізми більш високої стійкості були ще не достатньо вивчені, отож досі залишається не зрозумілим у толерантності серця роль мітохондрій до кисневого голодування. Не дивлячись, що швидке ембріональне серце цілком здатне споживати кисень, його низький рівень, можливо, перешкоджатиме аеробному диханню і зумовлюватиме залежність від анаеробного гліколізу [49;66].

Також під час врахування даних перинатальна гіпоксія може призвести до структурної перебудови міокарда [41]. Є вказаним те, що ультраструктурні порушення мітохондрій щурів, які тільки народились, характеризувалися вакуолярно-літичними змінами. Були різними за розмірами та зосереджувалися парануклеарно мітохондрії, субсарколемально та в саркоплазмі поміж міофібрил, де практично не утворювалися поздовжньо орієнтовані стовпчики.

Під час гістологічних досліджень було виявлено, що як у дорослих щурів, так і у новонароджених, які перенесли внутрішньоутробну гіпоксію, спостерігаються схожі оборотні та, в більш частому випадку, необоротні зміни в кардіоміоцитах та судинах мікроциркуляторного русла. Низька щільність судин не забезпечувала розвиток компенсаторної гіпертрофії скорочувальних клітин. У міокардіальному шарі серцевого м'яза кровоносні судини прокладені вздовж пучків кардіоміоцитів. Навколо цих міоцитів і судин розташовані структури з колагенових та еластичних волокон. Діаметри внутрішньоорганних судин у лівому та правому шлуночках серця практично однакові. Артеріоли мають тонку внутрішню оболонку та чітко виражені середню та зовнішню оболонки. Зовнішній діаметр артеріоли новонародженого інтактної групи відповідав  $10,82 \pm 0,35$  мкм, внутрішній діаметр артеріоли  $8,2 \pm 0,10$  мкм, в той час як у іншої групи дитинчат, що пережили внутрішньоутробну гіпоксію становило для зовнішнього діаметру артеріоли  $13,10 \pm 0,21$  мкм та для внутрішнього діаметру артеріоли  $10,75 \pm 0,16$  мкм, що було статистично значимо [65;67].

Загальна площа сполучної тканини в міокарді збільшилася в порівнянні з інтактними показниками. Дослідження також показує, що площа, яку займають колагенові волокна у свою чергу також значно збільшилася, перевищуючи нормальні показники. Ці важливі зміни в структурі міокарда свідчать про

інтенсивну реакцію сполучної тканини на певні патологічні фактори. Особливо слід відзначити, що найбільше збільшення виявлено в адвентиції судин, що може свідчити про спрямовану реакцію на зовнішні впливи чи зміни в гемодинаміці. Це може свідчити про інтенсивний синтез колагену або збільшену депозицію вже синтезованого матеріалу, що вказує на розвиток фіброзу в міокарді. У той час як сполучна тканина претерпіває ці патологічні зміни, площа, зайнята кардіоміоцитами, зменшилася. Це може вказувати на зменшену масу та функціональність кардіоміоцитів, що є певним показником патологічного процесу у міокарді. Враховуючи ці результати, можна визначити ключові аспекти структурних змін у міокарді, які відіграють значущу роль у розвитку та прогресу патологічних станів серця. В просторі між клітинами виявлено збільшення кількості тонких колагенових волокон, які розташовані без чіткого порядку. Це може бути результатом замісної репарації, спричиненої загибеллю кардіоміоцитів [66;49].

Розвиток фібрилогенезу при гіпоксії може мати два основних типи: репаративний, який спрямований на заміщення некротичних ділянок кардіоміоцитів, та реактивний, який виявляється в дифузному відкладенні колагенових волокон у областях без явних ознак некрозу. Колагеногенез є ключовим процесом для серцевої тканини, оскільки швидке утворення позаклітинного матриксу, основного складника якого становить жорсткий колаген типу I, може призводити до збільшення механічної жорсткості та сприяти розвитку дисфункції серця, як у діастолічному, так і у систолічному варіантах [14].

Пренатальна гіпоксія призвела до посилення розвиненого тиску та скорочувальної здатності в ізольованому перфузованому серці. Супутнє зниження епікардіальної та ендокардіальної щільності капілярів може відображати зміни в механізмах, що контролюють ангиогенез, викликані ранньою депривацією кисню або посиленням алометричним ростом гестаційного маленького серця. Крім того, зниження капілярного постачання міокарда може мати наслідки для розвитку серцевої гіпертрофії в дорослому віці [68].

У тварин після пренатальної гіпоксії спостерігається відновлення мікроциркуляції у міокарді, що підтверджується переважно вільним розташуванням формених елементів крові у просвіті гемокапілярів. Разом з цим у сполучній тканині навколо гемокапілярів виявлялася велика кількість волокон колагену. Можна припустити, що збільшення площі сполучної тканини, незважаючи на відновлення мікроциркуляції тварин після пренатальної гіпоксії, знижувало ефективність транспортування речовин та кисню до кардіоміоцитів. Як зазначається в літературі, одним із ушкоджувальних факторів є посилення перекисного окислення ліпідів (ПОЛ). Встановлено, що цей процес зокрема призводить до пошкодження структури мітохондрій та порушення їхньої енергоутворюючої функції. Відомо, що набухання мітохондрій сприяє збільшенню їхньої функції, але тільки доти, поки не порушені гранично допустимі просторові взаємини її структурних елементів. Набухання та збільшення числа мітохондрій у нашому дослідженні стало наслідком пристосувальних реакцій кардіоміоцитів в умовах дефіциту кисню. Цей процес був зумовлений порушенням транспорту з судин мікроциркуляторного русла до клітин внаслідок збільшення площі сполучної тканини в міокарді [69;15].



## ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

У магістерській роботі представлені зміни міокарда після перенесеної внутрішньоутробної гіпоксії.

1. Був проведений аналіз наявних даних та літературних джерел для визначення нормальних показників оксигенації плоду. Приведені показники в нормі, інтактні тварини, що не зазнали гіпоксичних порушень у віці 2 місяців та новонародженні.

2. Гіпоксія плоду - це стан, коли постачання кисню до тканин плоду зменшується нижче нормального рівня. Це може бути наслідком різних факторів, таких як ускладнення вагітності, проблеми з плацентою, аномалії в кровообігу матері або плода, а також інші медичні стани. Під впливом гіпоксії може збільшуватися вироблення вільних радикалів кисню та інших оксидантів, що може призвести до пошкодження клітин та тканин плоду. Окрім того, гіпоксія може призвести до зменшення вироблення антиоксидантів, що загострює окиснювальний стрес. Наслідки гіпоксії для розвитку плоду можуть включати недостатній приріст ваги, недорозвиненість органів та тканин, порушення функцій нервової та імунної систем, а також ризик розвитку різних хронічних захворювань у подальшому житті.

3. Наведено показники нормальної оксигенації плоду. Вказано морфофункціональні особливості серцево-судинної системи та вплив внутрішньоутробної гіпоксії. Наведено оцінку можливості корекції порушень показників серця та навести результати дослідження зміни показників серця після пренатальної гіпоксії.

Довжина новонароджених щурів була меншою від групи, що перенесли внутрішньоутробну гіпоксію на 10,9%, діаметр у свою чергу був на 15,6% менший, а діаметр ядер був знижений на 3,09%, при ( $p > 0,05$ ). Таким чином, результати цієї групи складали на 12,03% менше від результатів довжина інтактною групи.. Крім того в порівнянні із контрольною групою діаметр

кардіоміоцитів зменшувався на 11,66%. У той же час, середній діаметр ядер зменшувалися на 3,34% ( $p > 0,05$ ).

4. Внутрішньоутробна гіпоксія вплинула і на гемомікроциркуляторне русло також. Відзначалась зміна зовнішнього та внутрішнього діаметра артеріол на 21% та на 31% ( $p \leq 0.001$ ) відповідно до інтактної групи У двох місячних щурів також відзначались зміни між групами тварин, що пренесли внутрішньоутробну гіпоксію та ті, що її не мали. За результатами морфометричних показників гемоциркуляторного русла можна визначити, що зовнішній та внутрішній діаметр артеріол змінився у 2 місячних щурів на 20% та 38 % ( $p \leq 0.001$ ) відповідно.

Внаслідок гіпоксії, що виникає внутрьоутробно, спостерігаються значні дистрофічні та некробіотичні зміни в скорочувальних кардіоміоцитах та структурах сполучної тканини. Ці зміни викликають розвиток виражених патогістологічних ознак кардіоміопатії у експериментальних тварин.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Zhuravin I.A., Dubrovskaya N.M., Vasilev D.S., Postnikova T.Y., Zaitsev A.V., Prenatal hypoxia produces memory deficits associated with impairment of long-term synaptic plasticity in young rats. *Neurobiol Learn Mem.* 2019;164:1095–9564
2. Wedgwood S., Lakshminrusimha S., Farrow K., et al. Apocynin improves oxygenation and increases eNOS in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2012;302(6):L616–26
3. Filippi, L.; Pascarella, F.; Pini, A.; Cammalleri, M.; Bagnoli, P.; Morganti, R.; Innocenti, F.; Castagnini, N.; Melosi, A.; Scaramuzza, R., Fetal Oxygenation from the 23rd to the 36th Week of Gestation Evaluated through the Umbilical Cord Blood Gas Analysis. *Int. J. Mol. Sci.* 2023, 24, 12487. <https://doi.org/10.3390/ijms241512487>
4. Cornfield DN. Delevelopmental of oxygen sensing and ion channels in the pulmonary vasculature. *Adv Exp Med Biol.* 2010;661:201-20
5. Bierer R., Nitta C., Friedman J., et al. NFATc3 Is Required for Chronic Hypoxia-induced Pulmonary Hypertension in Adult and Neonatal Mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2011;301(6):L872–80
6. Sanchez I. Tracheal and lung sounds repeatability in normal adults / I. Sanchez, C. Vizcaya // *Respir. Med.* 2003.- Vol. 97, N 12. – P. 1257–1260.
7. Mori M. Lung sound analysis and pulmonary function studies / M. Mori // *Rinsho Byori.* – 1994. – Vol. 42, N 4. – P. 396–400
8. Головацький А.С., Черкасов В.Г., Сапін М.Р., Парахін А.І. *Анатомія людини. У трьох томах. Том третій.* Вінниця: Нова книга, 2009. 376 с
9. *Анатомія людини»,* Свіридов О.І., Київ: Вища школа, 2001.
10. Василівський В.Ю. Особливості мікроциркуляції при краніоцеребральній гіпотермії / Василівський В.Ю., Козлов А.В., Бабійчук Г.А. // *Вплив охолодження на біологічні об'єкти.* -Харків. – 1990. – С.15-18.
11. *Внутрішня медицина : модуль 1, змістовий модуль 1 «Основи діагностики, лікування та профілактики основних хвороб ендокринної системи»*

: навч. посіб. для студентів 4 курсу медичних факультетів в галузі знань 22 «Охорона здоров'я», спеціальностей 222 «Медицина» , 228 «Педіатрія» / Кисельов С.М., [та ін.]. – Запоріжжя : ЗДМУ, 2021. - 137 с.

12. Знаменська Т. К., Похилько В. І., Подольський В. В., Ципкун А. Г., Ковальова О. М., Мироненко К. Є., Шевченко Л. І., Костюкова К. О. Гіпоксія плода та асфіксія новонародженого. Київ-2010. 451 с.

13. Патолофізіологія : підручник / Биць Ю.В., Бутенко Г.М.,[та ін.]; за ред.: Зайка М.Н., Биць Ю.В., Кришталя М.В., 6-е вид., перероб. і допов. Київ : Медицина, 2017. 737 с.

14. Сиволап В. Д. Невідкладні стани в кардіології : навчально-методичний посібник для здобувачів ступеня доктора філософії за третім освітньо-науковим рівнем в галузі знань 22 "Охорона здоров'я" спеціальності 222 "Медицина" навчальна дисципліна "Сучасна кардіологія" / Сиволап В.Д., Кисельов С.М., Лашкул Д.А. – Запоріжжя : ЗДМУ, 2020. – 137 с.

15. Almendros I., Martinez-Ros P., Farre N., Rubio-Zaragoza M., Torres M., Gutierrez-Bautista A., et al. Placental oxygen transfer reduces hypoxia-reoxygenation swings in fetal blood in a sheep model of gestational sleep apnea. *J Appl Physiol* (1985). 2019;127(3):745–52.

16. Belenichev I. F., The ThiolDisulfide Balance and the Nitric Oxide System in the Brain Tissue of Rats Subjected to Experimental Acute Impairment of Cerebral Blood Flow: The Therapeutic Effects of Nootropic Drugs / I. F. Belenichev I.F., Gorbachova S.V., Bukhtiyarova N.V. // *Neurochemical Journal*. – 2014. – Vol. 8, N 1. – P. 24–27.

17. Evans N., Bellingham M., Robinson J., Prenatal programming of neuroendocrine reproductive function. *Theriogenology*. 2016;86(1):340–8

18. General and clinical pathophysiology : textbook for students of higher educational institutions, of IV th level of accreditation / A. V. Kubyshkin [et al.]; ed. by.: A. V. Kubyshkin, A. I. Gozhenko ; рец.: N. V. Krishtal, N. K. Kazimirko. 2nd ed. Vinnytsya : Nova Knyha Publishers, 2016. 656 p.

19. Goyal R, Papamatheakis D., Loftin M., et al. Long-term maternal hypoxia: the role of extracellular Ca<sup>2+</sup> entry during serotonin-mediated contractility in fetal ovine pulmonary arteries. *Reprod Sci.* 2011;18(10):948–62
20. Hauton, D., Ousley, V. Prenatal hypoxia induces increased cardiac contractility on a background of decreased capillary density. *BMC Cardiovasc Disord* 9, 1 (2009). <https://doi.org/10.1186/1471-2261-9-1>
21. Jang E., Longo L., Goyal R., Antenatal maternal hypoxia: criterion for fetal growth restriction in rodents. *Front Physiol.* 2015;6:176.
22. Papamatheakis D.G., Blood A.B., Kim J.H., Wilson S.M.. Antenatal hypoxia and pulmonary vascular function and remodeling. *Curr Vasc Pharmacol.* 2013 Sep;11(5):616-40.
23. Papamatheakis D., Vemulakonda S., Patel J., et al. Depolarization-dependent contraction increase after birth and preservation following long-term hypoxia in sheep pulmonary arteries. *Pulm Circ.* 2012;2:41–53
24. Jang E., Longo L., Goyal R., Antenatal maternal hypoxia: criterion for fetal growth restriction in rodents. *Front Physiol.* 2015;6:176.
25. Shimoda L.A., Semenza G.L. HIF and the lung: role of hypoxia-inducible factors in pulmonary development and disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(2):152–6.
26. Wedgwood S., Lakshminrusimha S., Fukai T., Russell J., Schumacker P., Steinhorn R. Hydrogen peroxide regulates extracellular superoxide dismutase activity and expression in neonatal pulmonary hypertension. *Antioxid Redox Signal.* 2011;15(6):1497–506
27. Wilson, E., Mabry, S., Bradshaw, J., et al. Gestational hypoxia in late pregnancy differentially programs subcortical brain maturation in male and female rat offspring. *Biol Sex Differ* 13, 54 (2022). <https://doi.org/10.1186/s13293-022-00463-x>
28. Суліма Є. Р., Тишкевич В. Н., Бургал С. М. та ін. Використання лазолвану в комплексному лікуванні РДС у новонароджених з дуже низькою масою тіла. – Матеріали IV конгресу неонатологів України «Актуальні питання неонатології». – Київ. – 2006. –

29. Ng gyt, da silva o, ohlsos a bronhodilators for the prevention and treatment of chonic lung disease in preterm infants. // Cochrane review in the cochrane library 2003, issue 3.

30. New classification and analysis of lung sounds / Kikuchi K., Watanabe M., Hashizume T., Kawamura M., [et al.] // Nippon Kyobu Geka Gakkai Zasshi. – 1989. – Vol. 37, N 12. – P. 2532–2532.

31. Загальні етичні принципи роботи з експериментальними тваринами під час проведення медичних та біологічних досліджень / Національний конгрес з біоетики (Київ 17—20 вересня 2001 р.) // Ж.АМН України. -2001. - Т. 7, №4. – С. 814-816.

32. Huang A., Sun D., Shesely E., Levee E., Koller A., Kaley G.: Neuronal NOS-dependent dilation to flow in coronary arteries of male eNOS-KO mice. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2002, 282(2):H429-H436

33. Chekman I., Belenichev I., Yakovleva I., Gorchakova N., Buhtiyarova N., Morguntsova S., Brazhko O., Levich S.. Influence of mexidol on early genomic response and morphofunctional parameters of the brain cortex sensorimotor zone neurons after arteria carotis communis occlusion. Oxidants and Antioxidants in Medical Science. 2015. Vol 4. Issue 1. P.33-38

34. Jang E., Longo L., Goyal R., Antenatal maternal hypoxia: criterion for fetal growth restriction in rodents. Front Physiol. 2015;6:176.

35. Kayar S.R., Weiss H.R. : Capillary recruitment and heterogeneity of perfused capillary distribution in dog myocardium. Microcirc Endothelium Lymphatics 1991, 7(1-3):77

36. Kyslyi V. F. Usage of mexidol as a nephroprotector in acute stress reaction [Electronic resource] : [PowerPoint presentation] / Kyslyi V.F., Torubara O.O.; Ukrainian medical stomatological academy. – Poltava 2020. – 19 slide.

37. Piešová M., Koprdoová R., Ujházy E., Kršková L., Olexová L., Morová M., Senko T., Mojmír Mach Impact of Prenatal Hypoxia on the Development and Behavior of the Rat Offspring. Physiol. Res. 69 (Suppl. 4): S649-S659, 2020 3 8 i  
дальше

38. Giddini, S.S., & Allen, N.B. (2019). Cholesterol and atherosclerotic cardiovascular disease: a lifelong problem. *J. Am. Heart Asso*
39. Yao, Y.S., Li, T.D. & Zeng, Z.H. (2020). Mechanisms underlying direct actions of hyperlipidemia on myocardium: an updated review. *Lipids. Health Dis.*, 19, 23 DOI: [https:// doi.org/10.1186/s12944-019-1171-8](https://doi.org/10.1186/s12944-019-1171-8)
40. Rienks, E.M., Papageorgiou, A.P., Frangogiannis, N.G., & Heymans, S. (2014). The myocardial extracellular matrix: an ever-changing and diverse. *Circ. Re*
41. De Bold A.J. Tissue tradishionations studies on the relationship between on atrial natriurebic factor and specific granules // *Con. J. Physiol.Phannaco\*. - 1982. - v. 66. - P. 324-330.
42. Bahrii, M.M., & Dibrova, V.A. (Eds.). (2016). *Metodyky morfolohichnykh doslidzhen: monohrafiia* [Methods of morphological research: a monograph]. Vinnytsia: Nova knyha [in Ukrainian].
43. Haiduk, T.A., Shostakovych-Koretska, L.R., & Haiduk, O.I. (2020). *Vzaiemozviazok hipertrofii miokarda livoho shlunochka ta dyslipidemii u ditei ta pidlitkiv z arterialnoiu hipertenziieiu* [Relationship between left ventricular myocardial hypertrophy and dyslipidemia in children and adolescents with arterial hypertension]. *Zdobutky klinich. i eksperym. medytsyny – Achievements of Clinical and Experimental Medicine*, 3, 61-65. DOI: 10.11603/1811- 2471.2020.v.i3.11584 [in Ukrainian].
44. Гуськова Т. А. Концепція розвитку лікарської токсикології/Гуськова Т.А.// *Хім. фарм. журн.* - 2001. - Т. 35, № 10. - С. 3-8.
45. Серцево-судинні захворювання – головна причина смерті українців. Висновки з дослідження глобального тягаря хвороб у 2019 р. [Електронний ресурс] / Центр громадського здоров'я МОЗ України. – Режим доступу: <https://phc.org.ua/news/sercevo-sudinni-zakhvoryuvannyagolovna-prichina-smerti-ukrainciv-visnovki-z-doslidzhennya>.
46. The myocardial extracellular matrix: an everchanging and diverse [Electronic resource] / Rienks E., Papageorgiou A., Frangogiannis ,Heymans S. // *Circ. Res.* – 2014. – Vol. 114. – P. 872–888.

47. Морфогенетичні аспекти змін міокарда в умовах гострої та хронічної ішемії / Дякую В.Н., Данилишина М.В., Лагода Н.Н., Рудницька О.Г. // Запоріжж. мед. журн. - 2011. - Т. 13, № 6. - С. 10-13.
48. Schwartz D., Katsube N., Needleman P. Atriopeptins in fluid and electrolyte homeostasis // Fed. Proc. - 1986. - v. 45, N 5. - P. 2361-2363.
49. Методики морфологічних досліджень : монографія / за ред. Багрія М.М., Діброви В.А. – Вінниця : Нова книга, 2016. – 328 с.
50. Піскун Р. П. Особливості мікроморфометричних змін структур серця при експериментальному атеросклерозі та його генній корекції / Піскун Р.П., Гринчак Н.М. // Вісник пробле
51. Wedgwood S., Lakshminrusimha S., Farrow K., et al. Apocynin improves oxygenation and increases eNOS in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2012;302(6):L616–26
52. Wedgwood S., Lakshminrusimha S., Fukai T., Russell J., Schumacker P., Steinhorn R. Hydrogen peroxide regulates extracellular superoxide dismutase activity and expression in neonatal pulmonary hypertension. *Antioxid Redox Signal.* 2011;15(6):1497–506
53. Weissmann N., Nollen M., Gerigk B., et al. Downregulation of hypoxic vasoconstriction by chronic hypoxia in rabbits: effects of nitric oxide. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2003;284(3):H931–8
54. Wilson, E., Mabry, S., Bradshaw, J., et al. Gestational hypoxia in late pregnancy differentially programs subcortical brain maturation in male and female rat offspring. *Biol Sex Differ* 13, 54 (2022). <https://doi.org/10.1186/s13293-022-00463-x>
55. Zhang P., et al., Long-term exposure to high altitude hypoxia during pregnancy increases fetal heart susceptibility to ischemia/reperfusion injury a..., *Int J Cardiol* (2018), <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.07.046>
56. Zhuravin I.A., Dubrovskaya N.M., Vasilev D.S., Postnikova T.Y., Zaitsev A.V., Prenatal hypoxia produces memory deficits associated with impairment of long-term synaptic plasticity in young rats. *Neurobiol Learn Mem.* 2019;164:1095–9564



57. Sirenko, Y.M. (2022). Stan problemy sertsevosudynnoyi zakhvoryuvanosti ta smertnosti v Ukrayini [The state of the problem of cardiovascular morbidity and mortality in Ukraine]. *Liky Ukrayiny – Medicines of Ukraine*, 2(258), 11-14 [in Ukrainian].
58. Ivanchenko, M.V., & Tverdokhlib, I.V. (2012). Ultrastrukturna kharakterystyka mitokhondriy kardiomiotsytiv u rannomu kardiohenezi shchuriv [Ultrastructural characteristics of cardiomyocyte mitochondria in early rat cardiogenesis]. *Morfolohiya – Morphology*, 4(3), 19-25 [in Ukrainian].
59. Shepitko, V.I., Lysachenko, O.D., & Donets, I.M. (2016). Strukturna orhanizatsiya miokardu peredserd u intaktnykh shchuriv [Structural organization of atrial myocardium in intact rats]. *Visnyk problem biolohiyi i medytsyny – Bulletin of Problems of Biology and Medicine*, 2-2(129), 392- 395 [in Ukrainian].
60. Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації) За редакцією: член-кор. АМН України Стефанова О.В. - К.: Авіцена, 2001 р., - 528 с.
61. Goyal R., Paramatheakis D., Loftin M., et al. Long-term maternal hypoxia: the role of extracellular Ca<sup>2+</sup> entry during serotonin-mediated contractility in fetal ovine pulmonary arteries. *Reprod Sci*. 2011;18(10):948–62
62. Paulus W.J., Shah A.M. : NO and cardiac diastolic function. *Cardiovasc Res* 1999, 43:595-606
63. Doshi H.H., Giudici M.C. The EKG in hypothermia and hyperthermia. *J Electrocardiol*. 2015 Mar-Apr; 48(2): 203-9. PMID: 25537312. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2014.12.001.
64. Evans N., Bellingham M., Robinson J. Prenatal programming of neuroendocrine reproductive function. *Theriogenology*. 2016;86(1):340–8
65. Прилуцький Ю.І., Статистичні методи в біології./ Прилуцький Ю.І., Ільченко О.В., Цимбалюк О.В., Костерін С.О. // Наукова думка, 2018. – С.216.
66. Знаменська Т. К., Похилько В. І., Подольський В. В., Ципкун А. Г., Ковальова О. М., Мироненко К. Є., Шевченко Л. І., Костюкова К. О. Гіпоксія плода та асфіксія новонародженого. Київ-2010. 451 с.

67. Pathophysiology = Патофізіологія : підручник. За ред. Кришталя М.В., Міхньова В.А. Київ : Медицина, 2017. 656 с.
68. Wedgwood S., Lakshminrusimha S., Fukai T., Russell J., Schumacker P., Steinhorn R. Hydrogen peroxide regulates extracellular superoxide dismutase activity and expression in neonatal
69. Музика Ф. В. Анатомія людини : навч. посіб. / Музика Ф.В., Гриньків М.Я., Куцериб Т.М. – Львів : ЛДУФК, 2014. – 360 с.