

ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Сибирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Иванова Вера Владимировна

**ИЗУЧЕНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ ПОСТНАТАЛЬНОГО МОРФОГЕНЕЗА
СЕРДЦА У ПРЕЖДЕВРЕМЕННО РОЖДЁННЫХ ЖИВОТНЫХ
(ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)**

1.5.22 Клеточная биология

Диссертация на соискание учёной степени
доктора биологических наук

Научный консультант: Мильто Иван Васильевич,
доктор биологических наук, доцент

Томск – 2024

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	6
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	13
1.1. Структура пре- и постнатального периодов онтогенеза у крыс.....	13
1.2. Морфофункциональная характеристика сердца крыс.....	16
1.2.1. Морфофункциональная характеристика закладки сердца крыс в пренатальном периоде онтогенеза.....	16
1.2.2. Морфофункциональная характеристика сердца крыс в постнатальном периоде онтогенеза.....	20
1.3. Экспериментальные модели для изучения влияния недоношенности на морфофункциональное состояние сердца крыс в постнатальном периоде онтогенеза.....	28
1.3.1. Механизм естественных родов у крыс.....	28
1.3.2. Модели преждевременных родов у крыс.....	31
1.4. Морфофункциональные особенности сердца крысы при недоношенности.....	34
1.4.1. Ранние морфофункциональные особенности сердца преждевременно рождённых крыс.....	35
1.4.2. Отдалённые морфофункциональные особенности сердца преждевременно рождённых крыс.....	36
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.....	41
2.1. Дизайн эксперимента.....	41
2.2. Датирование беременности и индукция преждевременных родов у крыс.....	42
2.3. Оценка физического развития крыс.....	44
2.4. Гистологическое исследование.....	45
2.5. Иммуногистохимическое исследование.....	46
2.6. Ультраструктурное исследование.....	48
2.7. Морфометрическое исследование.....	49

2.8. Статистический анализ.....	52
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	53
3.1. Оценка общего физического развития преждевременного рождённых и доношенных крыс.....	53
3.2. Гистологическое исследование стенки левого желудочка сердца преждевременно рождённых и доношенных крыс.....	59
3.2.1. Характеристика структуры стенки левого желудочка сердца преждевременно рождённых и доношенных крыс.....	59
3.2.2. Выявление коллагеновых волокон в стенке левого желудочка сердца преждевременно рождённых и доношенных крыс.....	66
3.2.3. Выявление тучных клеток в стенке левого желудочка сердца преждевременно рождённых и доношенных крыс.....	71
3.3. Иммуногистохимическое исследование стенки левого желудочка сердца преждевременно рождённых и доношенных крыс.....	74
3.3.1. Выявление Ki67 в стенке левого желудочка сердца преждевременно рождённых и доношенных крыс.....	74
3.3.2. Выявление Mklp2 в стенке левого желудочка сердца преждевременно рождённых и доношенных крыс.....	78
3.3.3. Выявление активированной каспазы 3 в стенке левого желудочка сердца преждевременно рождённых и доношенных крыс.....	81
3.3.4. Выявление CD31 в стенке левого желудочка сердца преждевременно рождённых и доношенных крыс.....	84
3.3.5. Выявление коллагена I типа в стенке левого желудочка сердца преждевременно рождённых и доношенных крыс.....	91
3.3.6. Выявление коллагена III типа в стенке левого желудочка сердца преждевременно рождённых и доношенных крыс.....	94
3.3.7. Выявление матриксной металлопротеиназы 2 в стенке левого желудочка сердца преждевременно рождённых и доношенных крыс.....	98

крыс.....	
3.3.8. Выявление матриксной металлопротеиназы 9 в стенке левого желудочка сердца преждевременно рождённых и доношенных крыс.....	102
3.3.9. Выявление тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ 1 в стенке левого желудочка сердца преждевременно рождённых и доношенных крыс.....	107
3.4. Ультраструктурное исследование стенки левого желудочка сердца преждевременно рождённых и доношенных крыс.....	112
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	122
4.1 Влияние преждевременного рождения на общее физическое развитие крыс.....	122
4.2 Влияние преждевременного рождения на гиперплазию, гипертрофию и клеточную гибель кардиомиоцитов левого желудочка сердца крыс	125
4.3 Влияние преждевременного рождения на ультраструктуру кардиомиоцитов стенки левого желудочка сердца крыс	131
4.4 Влияние преждевременного рождения на васкуляризацию миокарда левого желудочка сердца крыс.....	138
4.5 Влияние преждевременного рождения на ремоделирование стромы левого желудочка сердца крыс.....	143
4.6 Эффекты преждевременного рождения в зависимости от пола и степени недоношенности.....	153
ВЫВОДЫ.....	164
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....	166
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	167
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	219
Приложение А.....	219
Приложение Б.....	220

Приложение В.....	221
Приложение Г.....	222
Приложение Д.....	223
Приложение Е.....	224
Приложение Ж.....	225
Приложение З.....	226
Приложение И.....	227
Приложение К.....	228
Приложение Л.....	229
Приложение М.....	230
Приложение Н.....	231
Приложение О.....	232
Приложение П.....	233
Приложение Р.....	234
Приложение С.....	235
Приложение Т.....	236
Приложение У.....	237
Приложение Ф.....	238
Приложение Х.....	239
Приложение Ч.....	240
Благодарности.....	241

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования. За последние 10 лет накоплен достаточный массив клинических данных, убедительно доказывающих наличие у человека связи между недоношенностью и повышенным риском развития заболеваний сердца во взрослом возрасте. Так, у преждевременно рождённых людей в возрасте 22-23 лет наблюдается нарушение физиологической адаптации сердца к физическим нагрузкам, а в возрасте 18-43 лет риск инфаркта миокарда и развития сердечной недостаточности достоверно выше, чем у людей, рождённых в срок [114, 169, 202, 333]. Однако, механизм структурно-функциональных нарушений в сердце преждевременно рождённых людей мало изучен.

Вероятно, у недоношенных новорождённых нарушен или осложнён процесс постнатальной адаптации сердечно-сосудистой системы, что может приводить к развитию функциональных и структурных особенностей сердца [31]. Известно, что у недоношенных детей чаще, чем у рождённых в срок, наблюдается реверсивный тип скручивания сердца [64]. Уже в возрасте 6 лет у детей, рождённых экстремально недоношенными, наблюдаются уменьшение размеров и увеличение жёсткости стенки левого желудочка сердца (ЛЖС), а также нарушение систолической и диастолической функции сердца, по сравнению с таковыми у детей, рождённых в срок [418]. По-видимому, наблюдаемые у недоношенных детей структурно-функциональные изменения сердца сохраняются и в дальнейшем служат предпосылками для раннего развития заболеваний сердца [115, 417].

Известно о положительном влиянии грудного вскармливания детей, рождённых преждевременно, на строение и функционирование сердца во взрослом возрасте [130]. В 2023 году для формирования групп риска раннего

развития заболеваний сердца предложено оценивать контрактильные нарушения сердца у недоношенных детей [64]. Однако специфических патогенетически обоснованных подходов к профилактике и коррекции отдалённых негативных эффектов недоношенности на здоровье и продолжительность жизни людей на сегодняшний день не существует. Для определения клеточных и тканевых механизмов развития структурных особенностей сердца преждевременно рождённых детей клинических данных недостаточно [376]. Следовательно, актуальными являются экспериментальные морфофункциональные исследования сердца преждевременно рождённых животных в постнатальном периоде онтогенеза (постПО).

Степень разработанности. На сегодняшний день проведён ряд экспериментов, направленных на изучение особенностей строения сердца у преждевременно рождённых животных. Bensley et al. в качестве возможных механизмов развития структурных изменений сердца у преждевременно рождённых животных в раннем постПО предполагают интенсификацию гибели и ускорение гипертрофии кардиомиоцитов [144]. Продemonстрировано увеличение объёма соединительной ткани миокарда вследствие преждевременного рождения [300, 349]. Вышеупомянутые исследования проведены на преждевременно рождённых овцах и рассматривают ранние последствия недоношенности. Преждевременное рождение овец приводит в препубертатном периоде и периоде половой зрелости к нарушению вегетативной регуляции сердца, более выраженному у самцов [347]. Наличие единичных исследований отдалённых последствий недоношенности на строение и функционирование сердца овец объясняется тем, что крупные экспериментальные животные с большой продолжительностью жизни неудобны для изучения долгосрочных эффектов преждевременного рождения.

Популярной моделью недоношенности является содержание рождённых в срок крыс в неонатальном периоде в гипероксических условиях. Продemonстрировано угнетение пролиферации кардиомиоцитов, а также повреждение митохондрий кардиомиоцитов у крыс, подвергшихся гипероксии в

неонатальном периоде [138, 316]. Показано, что отдалёнными последствиями неонатальной гипероксии являются гипертрофия и фиброз миокарда [315, 429]. Однако, вышеописанная модель позволяет оценить, в первую очередь, влияние окислительного стресса на постнатальное развитие органов животных и не учитывает структурную незрелость органов, регуляторных систем, а также метаболические особенности преждевременно рождённого организма. В контексте вышесказанного примечательно, что именно модель гипероксического воздействия на новорождённых грызунов используется для поиска профилактических, диагностических и терапевтических мер, направленных на предотвращение развития или коррекцию заболеваний сердечно-сосудистой системы преждевременно рождённых людей [242, 370].

Таким образом, отмечается дефицит экспериментальных исследований, направленных на изучение формирования отдалённых последствий недоношенности в динамике. Дискутабельно, в какой мере процессы, установленные на модели содержания рождённых в срок грызунов в неонатальном периоде в гипероксических условиях, аналогичны протекающим в сердце недоношенных животных. Отсутствуют экспериментальные исследования, позволяющие сравнить вклад различной степени недоношенности в нарушение структуры сердца.

Настоящее исследование призвано оценить влияние преждевременного рождения на морфофункциональное состояние сердца у крыс в раннем и отдалённом постПО при различной степени недоношенности.

Цель исследования. Выявить структурно-функциональные особенности сердца у преждевременно рождённых крыс в течение 6 месяцев постПО.

Задачи исследования:

1. Оценить общее физическое развитие преждевременно рождённых (недоношенность на 12 и 24 ч) крыс.
2. Дать морфологическую характеристику стенки ЛЖС преждевременно рождённых крыс на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 14, 21, 28, 42, 56 и 180 сутки постПО.

3. Оценить процессы пролиферации, гипертрофии и клеточной гибели в стенке ЛЖС преждевременно рождённых крыс на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 14, 21, 28, 42, 56 и 180 сутки постПО.
4. Охарактеризовать состав межклеточного вещества стенки ЛЖС и его ремоделирование у преждевременно рождённых крыс на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 14, 21, 28, 42, 56 и 180 сутки постПО.
5. Сравнить структурно-функциональное состояние сердца крыс в зависимости от степени недоношенности (недоношенность на 12 и 24 ч) на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 14, 21, 28, 42, 56 и 180 сутки постПО.
6. Определить наличие связанных с полом особенностей строения сердца преждевременно рождённых крыс на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 14, 21, 28, 42, 56 и 180 сутки постПО.

Научная новизна. Впервые в раннем и отдалённом постПО установлен характер морфофункциональных изменений стенки ЛЖС крыс, рождённых преждевременно. Впервые проведена комплексная оценка эндомитоза, митоза и клеточной гибели кардиомиоцитов ЛЖС преждевременно рождённых крыс. Впервые проведено исследование васкуляризации стенки ЛЖС преждевременно рождённых крыс. Впервые проанализировано участие тучных клеток в развитии фиброза стенки ЛЖС, изучено соотношение коллагена I и III типов в соединительной ткани, а также установлено участие матриксных металлопротеиназ (ММР) 2 и 9 и тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ (TIMP) 1 типа в ремоделировании стенки ЛЖС преждевременно рождённых крыс. Впервые выполнен ультраструктурный анализ кардиомиоцитов преждевременно рождённых крыс. Впервые изучено влияние преждевременного рождения на строение сердца крыс в зависимости от пола и степени недоношенности.

Теоретическая и практическая значимость. Результаты исследования расширяют представления о механизмах ремоделирования сердца преждевременно рождённых животных в постПО и могут послужить основой для

разработки мер предупреждения развития или коррекции отдалённых неблагоприятных последствий недоношенности.

В неонатальном уходе преждевременно рождённых детей можно рекомендовать минимизировать терапевтическое воздействие, ускоряющее гипертрофию и индуцирующее окислительный стресс и гибель кардиомиоцитов. В частности, рекомендуется ответственно подходить к назначению продолжительной глюкокортикостероидной терапии, искусственной вентиляции лёгких как факторов, усугубляющих начальные структурно-функциональные изменения сердца детей, рождённых преждевременно.

Необходимо осведомлять родителей о необходимости периодического мониторинга структурно-функционального состояния сердца рождённых преждевременно детей. Рекомендуется контроль и коррекция повышенного артериального давления и метаболических нарушений как факторов, способствующих развитию фиброза и нарушений кровоснабжения миокарда.

Методология и методы исследования. Многоуровневый подход к изучению проблемы, дизайн эксперимента, достаточная выборка экспериментальных животных призваны обеспечить достижение поставленных задач. В работе использован комплекс гистологических методов, иммуногистохимический, ультраструктурный, морфометрический, а также статистический анализ. Набор использованных методов позволяет получить результаты, отвечающие цели и задачам исследования, а также полностью соответствующие принципам доказательной медицины.

Положения, выносимые на защиту.

1. Индукция мифепристоном преждевременного (на 12 и 24 ч) рождения крыс может быть использована для изучения ранних и отдалённых эффектов недоношенности в эксперименте.

2. Вызванные преждевременным рождением в ЛЖС крыс интенсификация гипертрофии кардиомиоцитов в раннем постПО, а также увеличение количества гибнущих по механизму апоптоза кардиомиоцитов в

отдалённом постПО вносят вклад в снижение компенсаторных возможностей миокарда.

3. Преждевременное рождение крыс (на 12 и 24 ч ранее срока) приводит к более раннему, чем у доношенных животных, прогрессированию интерстициального фиброза стенки ЛЖС, которое может быть причиной изменения его биомеханических свойств.

4. Наибольшая выраженность морфофункциональных изменений стенки ЛЖС при преждевременном рождении крыс наблюдается у самцов крыс при большей степени недоношенности.

Степень достоверности и апробация результатов. В работе использованы современные методы клеточной биологии (иммуногистохимия, трансмиссионная электронная микроскопия), обработка количественных данных проведена статистическими методами. Научные положения и выводы сформулированы на основе результатов собственных исследований. Основные результаты работы доложены и обсуждены на Всероссийской научно-практической конференции «Морфология в XXI веке: теория, методология, практика», (Москва, 2021); VI Всероссийской научной конференции с международным участием «Актуальные вопросы спортивной, возрастной и экспериментальной морфологии» (Малаховка, 2021); Всероссийской научной конференции с международным участием «Однораловские морфологические чтения – 2021» (Воронеж, 2021); III Международной научно-практической конференции «Бородинские чтения» (Новосибирск, 2022); Российской научно-практической конференции с международным участием: «Вопросы теоретической и прикладной морфологии» (Уфа, 2022); Международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы фундаментальной и клинической морфологии» (Тверь, 2022); Всероссийской конференции с международным участием «Молодые лидеры в медицинской науке» (Томск, 2023); конференции GLP-planet V, проведенной совместно с Ассоциацией специалистов по лабораторным животным Rus-LASA (Санкт-Петербург, 2024).

Внедрение результатов. Результаты исследования внедрены в учебный процесс на кафедре морфологии и общей патологии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России.

Публикации. Результаты исследования представлены в 22 публикациях, из них 14 публикаций в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК РФ (10 из них входят в базы Scopus или Web of science).

Объём и структура диссертации. Диссертация изложена на 242 страницах, состоит из введения, четырёх глав («Обзор литературы», «Материал и методы», «Результаты собственных исследований», «Обсуждение результатов собственных исследований»), выводов и списка литературы, включающего 447 источников, из которых 81 отечественный и 366 зарубежный. Работа иллюстрирована 46 рисунками, 8 таблицами, 22 приложениями.

Личный вклад соискателя. Автором самостоятельно проведён обзор научной литературы, разработан дизайн эксперимента и поставлен эксперимент. Автором в полном объёме проведены исследования, результаты которых представлены в диссертации. Автором проведены анализ и интерпретация полученных результатов, а также их представление в виде научных публикаций и выступлений на конференциях.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Структура пре- и постнатального периодов онтогенеза у крыс

Выявление фундаментальных биологических закономерностей, расширение представлений о строении и функционировании органов человека в норме и при патологии возможно при использовании адекватной экспериментальной модели и критическом анализе полученных результатов. Крысы являются самым распространённым видом лабораторных животных, строение и функционирование органов которых принципиально схожи с таковыми у человека [132, 150]. Для корректного планирования и интерпретации результатов экспериментальных исследований, необходимо иметь чёткое представление о соответствии продолжительности периодов онтогенеза крысы и человека.

Продолжительность пренатального периода онтогенеза (преПО) для крыс разных линий различна и составляет 19-22 суток (22 суток для крыс линии Вистар) [369, 388]. Так же как у человека, преПО у крысы включает в себя эмбриональный (раннюю и позднюю фазы) и плодный этапы.

Ранняя фаза эмбрионального этапа преПО крысы соответствует 1-6 суткам после оплодотворения. Концептус крысы на 0-3 сутки преПО состоит из 1-12 бластомеров и перемещается по маточной трубе. На 4 сутки преПО крысы концептус (на стадии морулы) достигает матки. На 5 сутки преПО крысы свободные бластулы определяются в просвете матки. На 5,5-6 сутки преПО крысы бластулы имплантируются в эндометрий [442].

Поздняя фаза эмбрионального этапа преПО крысы соответствует 7-17 суткам преПО. На 7-8 сутки преПО зародыш крысы проходит гастрюляцию, на 9-11 сутки преПО – нейруляцию. Сомиты в зародыше крыс появляются на 10 сутки преПО, их количество увеличивается в кранио-каудальном направлении до 16 суток преПО. На 10 сутки преПО у зародыша крысы определяется первая

жаберная дуга, на 11 сутки преПО обнаруживаются 4 жаберные дуги, хвостовая почка и закладки конечностей. На 12 сутки преПО у зародыша крысы определяются обонятельные ямки, на 13 сутки преПО – наружный слуховой проход и закладки молочных желёз. На 15 сутки преПО у крыс наблюдается замыкание лицевых расщелин, завершается формирование диафрагмы. На 16 сутки преПО крысы голова отделяется от груди зародыша [442].

Плодный этап преПО крысы соответствует 18-22 суткам преПО крысы. На 18 сутки преПО у крысы наблюдается формирование век, замыкание нёба, ушная раковина закрывает наружный слуховой проход. На 19-22 сутки преПО крысы наблюдается значительный рост плода и созревание органов [161].

Соотношение этапов преПО крысы и человека представлено в таблице 1.

Таблица 1

Соотношение этапов пренатального периода онтогенеза крысы и человека

Пренатальный период онтогенеза	Срок беременности крысы, сутки	Срок беременности человека, недели
Ранняя фаза эмбрионального этапа	1-6	1
Поздняя фаза эмбрионального этапа	7-17	2-8
Плодный этап	18-22	9-40

ПостПО крысы включает период новорождённости, подсосный период, препубертатный период, пубертатный период, период зрелости, а также период старческих изменений.

Период новорождённости составляет 1-16 сутки постПО крыс и подразделяется на предсосный период и период грудного вскармливания. Период новорождённости характеризуется интенсивным ростом крыс [69].

Предсосный период у крыс длится 5-6 часов от момента рождения до начала питания материнским молоком. Период заключается в направленной на поддержание гомеостаза адаптации органов сердечно-сосудистой и дыхательной систем, а также метаболизма животных [324].

В период грудного вскармливания (1-16 сутки постПО) крысы питаются исключительно материнским молоком. В этот период у крыс отливает ушная раковина, появляется шёрстный покров, прорезываются зубы и открываются глаза

[69]. Поглощение грудного молока максимально на 15 сутки постПО, после чего начинает снижаться [324].

Подсосный период длится с 17 по 28 сутки постПО крыс и отличается смешанным характером питания: материнским молоком и твёрдой пищей. Крысы начинают поглощать твёрдую пищу на 17 сутки постПО, воду – на 19 сутки постПО, прекращают питаться материнским молоком и полностью переходят на питание твёрдой пищей – на 28 сутки постПО. Подсосный период также характеризуется интенсивным ростом крыс [324, 377].

Препубертатный период длится с 29 по 42 сутки постПО крыс. Крысы больше не нуждаются в материнском уходе. У самок наблюдается вагинальное раскрытие, а у самцов – опускание семенников в мошонку. Рост крыс в данный период несколько замедляется, самцы становятся крупнее самок [69, 377].

Пубертатный период соответствует 43-62 суткам постПО крыс. Животные половозрелые, однако, характеризуются социальной незрелостью. Пубертатный период характеризуется медленным ростом крыс [377].

Период зрелости у крыс соответствует 2-15 месяцам постПО, на протяжении которых животные активно размножаются [69]. Социальной зрелости крысы достигают к 5-6 месяцу постПО, что соответствует 18-летнему возрасту человека [360]. Рост животных в период зрелости медленный.

Период старческих изменений начинается с 16-20 месяца постПО. У самок в данный период нарушается регулярность полового цикла [377]. Вес тела крыс прогрессивно уменьшается, функции внутренних органов снижаются [69]. Продолжительность жизни лабораторных крыс достигает 2,5-3 лет.

Соответствие этапов постПО крысы и человека приведено в таблице 2.

Таблица 2

Соотношение этапов постнатального периода онтогенеза крысы и человека

Постнатальный период онтогенеза крысы	Возраст крысы, сутки	Соответствующий возраст человека, годы
Период новорождённости	0-16	0-1
Подсосный период	17-28	2-8
Период препубертата	29-42	9-11
Период полового созревания	43-62	12-15
Период зрелости	63-480	16-55
Период старческих изменений	свыше 480	свыше 56

1.2. Морфофункциональная характеристика сердца крыс

Сердце – первый орган, начинающий функционировать в преПО [147]. ПреПО у крыс короткий, чем объясняется стремительность морфологических преобразований закладки сердца [69]. Значительные морфофункциональные перестройки сердца крыс наблюдаются при переходе из преПО в постПО. Структурные и функциональные изменения сердца у крыс продолжаются до периода полового созревания и связаны, в основном, с ростом животных и увеличением гемодинамической нагрузки. Известен модулирующий эффект половых гормонов на морфофункциональное состояние сердца [22, 380, 446]. Старение крыс также сопровождается морфофункциональными перестройками сердца [75, 99, 142, 337]. Для верной интерпретации изменений, вызванных в сердце крыс различными экспериментальными воздействиями, необходимо знать особенности строения сердца крыс в норме в различные периоды онтогенеза.

1.2.1. Морфофункциональная характеристика закладки сердца крыс в пренатальном периоде онтогенеза

Формирование закладки сердца у крысы начинается на 9 сутки преПО [161]. Источниками формирования сердца у крыс являются первичное и вторичное сердечные поля (зародышевая мезодерма), а также нервный гребень (нейроэктодерма). Клетки зародышевой мезодермы вносят наибольший вклад в

образование закладки сердца. Клетки-предшественники первичного сердечного поля дают начало закладке эндокарда и миокарда ЛЖС и предсердий, в том числе, секреторным кардиомиоцитам, кардиомиоцитам атрио-вентрикулярного (АВ) узла и АВ пучка проводящей системы сердца [62, 211, 226]. Клетки-предшественники вторичного сердечного поля дают начало закладке эндокарда и миокарда предсердий, правого желудочка сердца (ПЖС) и артериального конуса, а также закладке эпикарда [297]. Клетки нервного гребня вносят вклад в формирование фиброзного скелета сердца, стромы артериальных клапанов сердца, кардиомиоцитов синоатриального узла проводящей системы сердца, а также стенок сосудов основания сердца и клеток вегетативных узлов сердца [143, 154].

Закладка сердца крысы последовательно проходит стадии прямой сердечной трубки, С-образной сердечной трубки и S-образной сердечной трубки [181]. На 13 сутки преПО у крысы закладки камер сердца занимают дефинитивное взаиморасположение. На 16 сутки преПО у крысы завершается разделение закладки сердца на камеры [171].

Предсердия у плодов крыс расширены, причём объём правого предсердия превышает объём левого предсердия. Ушко левого предсердия практически достигает верхушки сердца, сформированной обоими желудочками [236, 245]. До 17 суток преПО у крыс объём ПЖС превосходит объём ЛЖС, площадь правого АВ клапана и площадь клапана лёгочного ствола превышает площадь левого АВ клапана и аортального клапана, соответственно [263]. У плодов крыс толщина стенок желудочков и межжелудочковой перегородки одинакова и в несколько раз превышает толщину предсердий [43, 236]. С 18 по 22 сутки преПО у крыс стремительно увеличиваются масса желудочков, а также площадь АВ и артериальных отверстий и клапанов сердца [263, 309].

Эндокард сердца плодов крыс представляет собой тонкую оболочку, образованную слоем уплощённых клеток – эндотелиоцитов и подлежащей рыхлой соединительной тканью – субэндотелиальным слоем. Субэндотелиальный слой в

сердце плодов крыс выражен незначительно, наибольшая его толщина характерна для предсердий.

АВ клапаны, клапан аорты и клапан лёгочного ствола к 19,5 суткам преПО у крысы отличаются от таковых у новорождённых и половозрелых животных не только формой и размером, но также плотностью распределения клеток и организацией коллагеновых волокон межклеточного вещества [236].

Миокард предсердий плодов крыс образован несколькими рядами кардиомиоцитов, миокард желудочков – 3-мя слоями кардиомиоцитов: косо-продольным наружным, циркулярным средним и косо-продольным внутренним [43]. Миокард желудочков плодов крыс образован трабекулярным (внутренним) и компактным (наружным) слоями [236]. В плодном этапе преПО утолщение стенки желудочков происходит за счёт пролиферации кардиомиоцитов компактного слоя, максимальная пролиферативная активность кардиомиоцитов установлена на 18 сутки преПО крыс. [17, 19, 43]. Кардиомиоциты плодов крыс являются веретеновидными одноядерными клетками, с высоким ядерно-цитоплазматическим отношением [208]. До трети объёма цитоплазмы кардиомиоцитов занимает неупорядоченно расположенные миофибриллы [174, 236]. Удельные объёмы миофибрилл и митохондрий кардиомиоцитов крыс на протяжении плодного этапа преПО возрастают [43].

Секреторные кардиомиоциты у плодов крыс выявляются в миокарде предсердий (субэндокардиально в области ушек) и желудочков (в составе сосочковых мышц, межжелудочковой перегородки) [192]. Содержание секреторных везикул в секреторных кардиомиоцитах предсердий превышает таковое в секреторных кардиомиоцитах желудочков плодов крыс. Количество секреторных везикул в цитоплазме кардиомиоцитов достигает максимального значения перед рождением животных [30, 131, 272, 387].

Все компоненты проводящей системы сердца крыс определяются на 17,5 сутки преПО [278]. В ходе преПО у крыс увеличивается плотность расположения нексусов между сократительными кардиомиоцитами, что коррелирует с увеличением скорости проводимости миокарда [392].

Показано, что в последние сутки преПО активность сердечной гуанилатциклазы выше, чем у новорождённых животных, и соответствует периоду быстрого роста сердца. Активность гликолитических ферментов кардиомиоцитов плодов крыс высока и снижается к моменту рождения [162, 439]. Напротив, в последние сутки преПО в кардиомиоцитах крыс возрастает активность креатинкиназы, α -глицерофосфатдегидрогеназы, цитратсинтазы, сукцинатдегидрогеназы и АТФазы [104].

У плодов крыс в кардиомиоцитах экспрессируются преимущественно β -МНС (β -myosin heavy chain – β -тяжёлая цепь миозина) [104, 272]. На 20 сутки преПО у крысы менее 15% приходится на α -МНС (α -myosin heavy chain – α -тяжёлая цепь миозина), тогда как на 1 сутки постПО доля α -МНС составляет 35% [221]. На 18 сутки преПО у крыс в кардиомиоцитах экспрессируется исключительно тропонин I медленных скелетных мышц (ssTnI – slow skeletal muscle troponin I), замещение на изоформу тропонина I сердечной мышцы (cTnI – cardiac troponin I) наблюдается во время и после рождения крысы. Кроме того, в кардиомиоцитах у крыс на 1 сутки постПО показано снижение экспрессии N2BA-1 изоформы титина до 5% и увеличение экспрессии N2BA-2 и N2B изоформ титина до 40% и 60%, соответственно [269].

После 19 суток преПО крыс наблюдается выраженное изменение электрофизиологических свойств кардиомиоцитов [168]. В кардиомиоцитах плодов крыс $\text{Na}^+, \text{Ca}^{2+}$ -обменник вносит больший вклад в регуляцию цитоплазматической концентрации Ca^{2+} , чем у новорождённых и половозрелых крыс. Наибольшая экспрессия $\text{Na}^+, \text{Ca}^{2+}$ -обменника зарегистрирована на 18 сутки преПО крыс. После рождения крыс экспрессия $\text{Na}^+, \text{Ca}^{2+}$ -обменника быстро снижается (в 4,6 раза), достигая к 20 суткам постПО уровня в кардиомиоцитах половозрелых крыс [204]. Продукция Ca^{2+} -АТФазы в кардиомиоцитах плодов крыс ниже, чем у новорождённых и половозрелых животных. После рождения у крыс наблюдается значительное увеличение экспрессии Ca^{2+} -АТФазы в кардиомиоцитах, достигающее максимума к 20 суткам постПО [374].

Эпикард плодов крыс образован слоем уплощённых мезотелиоцитов, лежащих на выраженном рыхлом субмезотелиальном слое. Последний на 18 сутки преПО беден коллагеновыми волокнами, их количество увеличивается к 22 суткам преПО. В субмезотелиальном слое эпикарда крыс на всём протяжении плодного этапа преПО локализованы кровеносные сосуды. Наибольшая толщина эпикарда характерна для области венечной и межжелудочковой борозд сердца.

Наибольшая экспрессия коллагеназ, связанная, в том числе, с ангиогенезом, отмечается в миокарде и эпикарде на 16-18 сутки преПО крыс [361]. С 18 по 22 сутки преПО у крыс кровеносные сосуды, ранее формирующие сосудистое сплетение только на поверхности сердца, погружаются вглубь миокарда [43, 362]. С 18 по 21 сутки преПО крыс просвет проксимального отдела коронарных артерий увеличивается в 4 раза, длина коронарных артерий возрастает в 14 раз [363]. С 16 по 21 сутки преПО у крыс отмечается созревание кровеносных капилляров миокарда: формируется сплошная базальная мембрана, дифференцируются эндотелиоциты [335].

На сократительную функцию кардиомиоцитов влияет степень развития миофибрилл, упорядоченность их расположения, а также изоформный состав образующих их белков. В частности, различные изоформы миозина отличаются по АТФ-азной активности. Таким образом, с 17 по 22 сутки преПО происходит подготовка сердечно-сосудистой системы плода к гемодинамическим перестройкам, связанным с рождением [309]. К концу преПО у крыс масса и сердечный выброс ЛЖС возрастает [124].

1.2.2. Морфофункциональная характеристика сердца крыс в постнатальном периоде онтогенеза

В первые часы-сутки после рождения у крыс происходит функциональное закрытие артериального и венозного протоков, овального отверстия [224, 305]. В раннем постПО желудочки сердца крыс быстро увеличиваются, поэтому, начиная со 2 суток постПО, предсердия занимают меньший относительный объём, чем в

сердце плодов крыс. В первую неделю после рождения крыс ЛЖС увеличивается в большей степени, чем ПЖС [107]. На 7 сутки постПО толщина стенки ЛЖС в 3 раза превосходит толщину стенки ПЖС, а верхушка сердца образована исключительно ЛЖС [245]. В постПО максимальные темпы роста сердца крыс наблюдаются в ходе первых 2-х недель после рождения. Дальнейший рост протекает медленнее, что соответствует замедлению темпов роста животных в целом.

У новорождённых крыс эндотелиоциты эндокарда характеризуются слабой иммуногистохимической реакцией на фактор Виллебранда, что свидетельствует о функциональной незрелости этих клеток [76]. Субэндотелиальный слой эндокарда новорождённых крыс представлен слоем соединительной ткани, плотность расположения волокон которого увеличивается в направлении от эндотелия к миокарду. Толщина слоя и степень упорядоченности волокон субэндотелиального слоя эндокарда увеличиваются от 1 до 22 суток постПО крыс в 2 раза [24]. У половозрелых крыс эндотелиоциты характеризуются умеренной реакцией на фактор Виллебранда. Субэндотелиальный слой эндокарда у половозрелых крыс незначителен по объёму, образован рыхлой соединительной тканью и более выражен в предсердиях, чем в желудочках [132, 298].

АВ и артериальные клапаны сердца крыс образованы стромой, покрытой слоем эндотелиоцитов. Строма створок и заслонок в раннем постПО содержит множество низкодифференцированных клеток, окружённых базофильным межклеточным веществом, в котором практически отсутствуют волокна. На 14 сутки постПО в межклеточном веществе клапанов сердца крыс появляются коллагеновые и эластические волокна, в последующем их количество и плотность возрастает, тогда как клеточность снижается [224]. Дефинитивное строение клапаны сердца крыс приобретают к концу 1 месяца постПО. Строма створок и заслонок клапанов сердца половозрелых крыс в основании (фиксированная часть) построена плотной оформленной соединительной тканью, в апикальной части (свободная часть) характеризуется большим содержанием аморфного компонента межклеточного вещества. У половозрелых крыс эндотелиоциты клапанов сердца

характеризуются высокой функциональной активностью, о чем свидетельствует интенсивная иммунопозитивная реакция на фактор Виллебранда [78]. Сухожильные нити, прикрепляющиеся к створкам АВ клапанов, следуют не только от сосочковых мышц, но и от трабекул миокарда [132].

В постПО крыс рост миокарда протекает по гиперпластическому и гипертрофическому типам [163, 359]. Увеличение размеров сердца сопровождается активным течением ангиогенеза [73, 76, 322].

У крыс гиперпластический тип роста миокарда, за время которого численность кардиомиоцитов в результате деления возрастает на 70%, протекает с 1 по 3 сутки постПО. В последующем количество кардиомиоцитов не увеличивается [359]. Кардиомиоциты на 1-3 сутки постПО преимущественно одноядерные [20, 124]. Несмотря на то, что общий план строения кардиомиоцитов плодов и новорождённых крыс схож, размеры клеток, а также степень развития сократительного и энергетического аппаратов в их цитоплазме больше у новорождённых животных, чем у плодов [339]. На протяжении 1-3 суток постПО значительно увеличивается количество контактов между кардиомиоцитами [43]. Секреторные кардиомиоциты в постПО определяются исключительно в составе предсердий [387]. Количество секреторных везикул в секреторных кардиомиоцитах непосредственно после рождения несколько снижается [314].

У крыс переход миокарда с гиперпластического типа роста на гипертрофический тип протекает быстро, между 3 и 4 сутками постПО [359], поэтому автор не разделяет точку зрения исследователей, выделяющих переходный тип роста миокарда [163].

Гипертрофический тип роста миокарда у крыс начинается с 4 суток постПО. Индикатором перехода сердца крыс от гиперпластического типа роста миокарда к гипертрофическому типу является появление двуядерных кардиомиоцитов [163]. Единичные двуядерные кардиомиоциты в сердце крыс появляются уже на 18-19 сутки преПО [19], однако, стремительное увеличение их количества определяется с 4 суток постПО. Появление двуядерных кардиомиоцитов является следствием перехода клеток от митоза к эндомитозу. При эндомитозе кардиомиоциты не

проходят цитокинез вследствие интенсивного развития сократительного аппарата в их цитоплазме [209]. Саркомерный α -актинин полностью дезорганизуется в ходе деления кардиомиоцитов в сердце 2-х дневных крыс, тогда как у 4-х дневных крыс в ходе эндомиоза сохраняется типичная поперечная исчерченность цитоплазмы кардиомиоцитов [282, 359]. К концу первой недели постПО доля двуядерных кардиомиоцитов достигает 90% [359] и в последующем не меняется [19, 173].

Существуют единичные свидетельства о добавочном пике пролиферативной активности кардиомиоцитов у грызунов на 14-16 сутки постПО [89], не находящие, однако, подтверждения в аналогичных исследованиях [320]. Вероятно, увеличение сердца в данный период онтогенеза у грызунов обусловлено исключительно полиплоидизацией и гипертрофией кардиомиоцитов [173, 320].

В цитоплазме секреторных кардиомиоцитов в ходе первых недель постПО увеличивается количество секреторных везикул, в цитоплазме сократительных кардиомиоцитов предсердий и желудочков возрастает количество миофибрилл [30]. На 14 сутки постПО в саркомерах начинает определяться мезофрагма, что служит признаком функциональной зрелости миофибрилл [339]. Большинство митохондрий имеют перинуклеарную локализацию, однако постепенно нарастает количество митохондрий межмиофибриллярной локализации. Перинуклеарные митохондрии – сферические, с неупорядоченно ориентированными кристами – продуцируют АТФ для метаболических процессов клетки, тогда как межмиофибриллярные митохондрии характеризуются большой площадью, упорядоченным расположением крист и специализируются на продукции креатинфосфата, обеспечивающего сократительную активность кардиомиоцитов [20]. Короткие Т-трубочки появляются в кардиомиоцитах на 7 сутки постПО, значительно удлиняясь к концу 2 недели постПО [208]. К 21 суткам постПО ультраструктура, а также метаболизм кардиомиоцитов достигают уровня, характерного для клеток половозрелых крыс [43, 104, 272, 279]. Размеры кардиомиоцитов и их ядер продолжают увеличиваться до 45 суток постПО в

результате полиплоидизации и гипертрофии [17, 82]. Сократительные кардиомиоциты половозрелых крыс двоядерные, их ядра локализованы центрально, в цитоплазме развит сократительный аппарат, энергетический аппарат, система сопряжения возбуждения и сокращения [19, 424]. Энергетический аппарат сократительных кардиомиоцитов половозрелых крыс представлен кластерами митохондрий [20].

Проводящая система сердца крыс представлена синоатриальным узлом, правым и левым кольцами проводящей системы сердца, ретроаортальным узлом, АВ узлом, АВ пучком, ножками АВ пучка и субэндокардиальной проводящей сетью. Синоатриальный узел у крыс локализован в месте впадения верхней полой вены в правое предсердие, вдоль артерии синоатриального узла [132, 398]. АВ узел расположен в межпредсердной перегородке, АВ пучок и ножки АВ пучка – в межжелудочковой перегородке. Субэндокардиальная проводящая сеть локализована в стенке ЛЖС и ПЖС субэндокардиально [326, 421]. В области АВ соединения сердца крыс расположены кольца проводящей системы сердца. Ретроаортальный узел локализован в области межпредсердной перегородки [211].

На основании морфофункциональных особенностей в проводящей системе сердца крыс различают нодальные проводящие кардиомиоциты (пейсмекерные клетки, Р-клетки), переходные проводящие кардиомиоциты, а также проводящие кардиомиоциты АВ пучка и субэндокардиальной проводящей сети (миоциты Пуркинье). Проводящие кардиомиоциты, в отличие от сократительных, одноядерные.

Нодальные кардиомиоциты крыс представляют собой мелкие вытянутые клетки, лишённые поперечной исчерченности цитоплазмы и системы Т-трубочек [71]. Переходные проводящие кардиомиоциты – более крупные клетки полигональной формы, в их цитоплазме определяются отдельные миофибриллы, а плазмолемма формирует широкие инвагинации [421]. Миоциты Пуркинье у крыс – это цилиндрические клетки, по размеру соответствующие сократительным кардиомиоцитам желудочков [310]. В цитоплазме миоцитов Пуркинье

определяются немногочисленные неупорядоченно расположенные миофибриллы [50].

Строма миокарда половозрелых крыс представлена соединительной тканью, окружающей отдельные кардиомиоциты или группы кардиомиоцитов. Удельный объём клеток и волокон соединительной ткани в предсердиях преобладает над таковым в желудочках [48, 49].

Эпикард крыс в постПО представлен слоем мезотелиоцитов, лежащих на базальной мембране, а также незначительным по объёму субмезотелиальным слоем. У новорождённых крыс мезотелиоциты более разнородны по форме и размеру, чем у половозрелых животных [73].

Формирование нервного аппарата сердца крыс продолжается в постПО. У новорождённых крыс нервы и нервные узлы сердца определяются исключительно субэпикардially, тогда как у половозрелых животных нервные сплетения локализованы во всех оболочках сердца [21]. Наибольшая плотность расположения окончаний симпатических и парасимпатических нервных волокон определяется в основании сердца, а также в миокарде предсердий, передней и задней стенок желудочков [74].

Продемонстрированы функциональные отличия сердца самцов и самок крыс. В частности, для сердца самок крыс характерно большее фракционное укорочение желудочков, а также более длительный период расслабления кардиомиоцитов [428]. Эстрогены и прогестины обуславливают полоспецифичную экспрессию генов сократительных, метаболических и регуляторных белков в клетках сердца. У крыс экспрессия более 600 генов в сократительных кардиомиоцитах желудочков зависит от пола [428].

Лучше всего изучены эффекты эстрогенов на сердце. Эстрогены реализуют свой эффект через рецепторы $ER\alpha$ (estrogen receptor, эстрогеновый рецептор), $ER\beta$, а также GPER1 (G protein coupled estrogen receptor 1 – эстрогеновый рецептор, связанный с G белком). Все вышеперечисленные рецепторы определяются в сердце животных и человека [198, 223, 404]. Эстрогеновые рецепторы в миокарде определяются в кардиомиоцитах, а также в фибробластах и

эндотелиоцитах кровеносных сосудов [223, 384]. ER α и ER β при взаимодействии с лигандом образуют гомо- или гетеродимеры, способные связываться с транскрипционными факторами или взаимодействовать с ДНК непосредственно. Фосфорилирование ER делает возможным их связывание с ДНК в отсутствии лиганда. Известно, что ER β влияет, в том числе, на экспрессию генов митохондриальной ДНК. Таким образом, эстрогены через ядерные рецепторы напрямую изменяют экспрессию генов. Кроме того, модифицированный ER, а также GPER1 являются мембранными рецепторами, активация которых приводит к появлению вторичных посредников.

В сердце мышей, нокаутных по *Esr1* (ген, кодирующий ER α), продемонстрировано снижение концентрации VEGF (vascular endothelial growth factor – фактор роста эндотелия сосудов) и плотности кровеносных капилляров [435]. Напротив, повышенный уровень ER α способствует усилению ангиогенеза в перинфарктной зоне миокарда самцов и самок мышей [149]. После ишемическо-реперфузионного повреждения у *Esr1*-нокаутных мышей показана интенсификация митохондриального повреждения и гибели кардиомиоцитов [312]. Антиапоптотический эффект на кардиомиоциты при ишемическо-реперфузионном повреждении оказывает также ER β . Показано, что ER β приводит к уменьшению количества каспаз 3 и 8 и увеличению количества Bcl-2 в кардиомиоцитах [199].

Интересно, что эффект эстрогенов и ER на миокард зависит от пола животного. *In vitro* показано, что воздействие одинаковой дозы эстрогенов приводит к угнетению продукции коллагенов I и III типов фибробластами миокарда самок крыс, но увеличению их продукции фибробластами миокарда самцов [384]. У мышей с повышенной экспрессией ER α при моделировании инфаркта миокарда развитие фиброза было ограничено исключительно у самок [149]. Также известно, что при моделировании перегрузки сердца давлением ER β ограничивает развитие гипертрофии кардиомиоцитов исключительно у самок мышей [200].

Кардиопротективный эффект эстрогенов заключается также в регуляции антиоксидантной защиты. В элегантном исследовании Wang et al. на модели мышей с кардиомиоцит-специфичным нокаутом GPER1 продемонстрировано усиление окислительного стресса и повреждения в сердце [214]. Системное усиление окислительного стресса продемонстрировано также у женщин в постменопаузальный период, по сравнению с периодом репродуктивной активности [399].

Установлен также кардиопротективный эффект прогестерона, однако изучению влияния на сердце прогестинов уделяется гораздо меньше внимания, чем изучению действия эстрогенов. Известны изоформы А и В прогестеронового рецептора – PR (progesterone receptor). Связывание PR с лигандом вызывает его димеризацию и последующее непосредственное связывание с промоторной областью контролируемых генов или взаимодействие с транскрипционными факторами. Показано присутствие PR в миокарде человека и животных [222, 353].

Показано, что не эстрогены, а прогестерон предотвращает доксорубицин-индуцированную апоптотическую гибель кардиомиоцитов. Вероятно, прогестерон реализует антиапоптотический эффект посредством усиления экспрессии Bcl-xL [257]. Введение прогестерона увеличивает количество Ki67-позитивных кардиомиоцитов и способствует улучшению функционирования сердца после инфаркта миокарда [354].

Старение миокарда заключается в уменьшении количества кардиомиоцитов в результате клеточной гибели (некроз, апоптоз), а также в компенсаторной гипертрофии оставшихся кардиомиоцитов и развитии интерстициального фиброза [53, 142, 170, 337, 394]. В артериях и кровеносных капиллярах предсердий и желудочков у крыс в возрасте 18-23 месяцев обнаруживаются десквамация эндотелиоцитов, а также повышение секреции эндотелиоцитами фактора Виллебранда [77]. У крыс в возрасте 18-23 месяцев наблюдается гибель нейронов околосердечных вегетативных узлов, а также признаки демиелинизации нервных волокон стенок сердца [21]. Плотность расположения вегетативных нервных сплетений сердца крыс при старении снижается, наиболее заметно уменьшение

количества симпатических нервных волокон [75]. В стенке предсердий и желудочков сердца крыс на 18-23 месяце постПО определяются признаки нейрогенного воспаления [75]. Морфологические изменения сердца у крыс, связанные со старением, наиболее выражены в ЛЖС и имеют гендерные различия [142, 337]. В частности, показано, что в возрасте 24-25 месяцев постПО гипертрофия кардиомиоцитов и фиброз миокарда ЛЖС более выражен у самцов крыс [142].

1.3. Экспериментальные модели для изучения влияния недоношенности на морфофункциональное состояние сердца крыс в постнатальном периоде онтогенеза

Влияние неблагоприятных факторов на организм самки во время беременности вызывает нарушение пластичности миокарда у потомства в постПО [285], что подтверждает теорию фетального программирования [271]. Влияние преждевременного рождения на развитие сердца может быть изучено с помощью экспериментальных моделей.

1.3.1. Механизм естественных родов у крыс

К концу беременности в организме крыс происходят метаболические и структурные изменения, приводящие к подготовке родовых путей к рождению потомства и к индукции родов. В частности, к концу беременности у крыс наблюдается увеличение массы и линейных размеров (внутренняя окружность) шейки матки, а также изменение её механических свойств: она становится более мягкой и эластичной [295]. Изменение механических свойств шейки матки не связано с разрушением коллагеновых волокон [331]. Напротив, содержание коллагена III типа в соединительной ткани шейки матки крысы увеличивается к концу беременности [28]. Однако, в последние сутки перед родами коллагеновые волокна соединительной ткани шейки матки становятся более короткими и

утрачивают параллельную ориентацию [164]. Дезорганизацию коллагеновых волокон соединительной ткани шейки матки связывают с увеличением содержания в ней декорина – основного протеогликана межклеточного вещества соединительной ткани шейки матки [213, 365]. Изменение соотношения декорина и коллагеновых волокон приводит к менее плотной укладке последних в пучки и к увеличению гидратации основного аморфного компонента межклеточного вещества соединительной ткани шейки матки [213, 239]. Помимо этого, в ходе беременности у крысы увеличивается количество макрофагов в собственной пластинке эндометрия, достигающее максимальных значений перед родами [306]. Макрофаги являются источниками провоспалительных цитокинов, простагландинов и NO. Кроме того, показано увеличение плотности расположения нервных волокон в строме шейки матки в течение беременности у крыс [155]. Вышеупомянутые морфофункциональные изменения называют «созреванием» шейки матки, биологический смысл которого заключается в её подготовке к родам [44].

С 19 суток беременности в плазме крови беременных крыс наблюдается снижение концентрации прогестерона, продолжающееся вплоть до родов (22 сутки беременности) [284]. Изменение концентрации прогестерона в плазме крови беременных крыс связано с обратным развитием жёлтого тела яичника под влиянием $\text{PGF}_{2\alpha}$ (простагландина $\text{F}_{2\alpha}$) [319]. Напротив, концентрация эстрогенов в плазме крови беременных крыс, низкая на всём протяжении беременности, начинает увеличиваться с 19 суток беременности, достигая максимальных значений к началу родов [356]. Уменьшение концентрации прогестерона и увеличение концентрации эстрогенов в плазме крови беременных крыс ассоциировано с изменением в миометрии экспрессии коннексина 43, рецептора окситоцина, рецептора $\text{PGF}_{2\alpha}$ (FP-рецептор), рецептора PGE_2 (EP_2 -рецептор), а также синтеза NO.

У крыс на протяжении беременности NO и PGE_2 участвуют в расслаблении гладких миоцитов миометрия и вынашивании беременности. К концу

беременности у крыс показано снижение экспрессии EP_2 -рецептора и угнетение синтеза NO в эндометрии и миометрии рогов матки [176, 356].

$PGF_{2\alpha}$ и окситоцин стимулируют сократительную активность гладких миоцитов миометрия. Показано значительное увеличение концентрации $PGF_{2\alpha}$ в плазме крови беременных крыс после 20 суток беременности. Экспрессия EP -рецептора в миометрии беременных крыс максимальна в день родов (22 сутки беременности) [356]. Экспрессия рецепторов к окситоцину в клетках эндометрия и миометрия беременных крыс и, как следствие, чувствительность к окситоцину, увеличивается на поздних сроках беременности, достигая максимума перед началом родов [205].

Таким образом, на 22 сутки беременности крысы угнетение действия релаксантов (NO и PGE_2) и усиление сократительной активности гладких миоцитов миометрия (под влиянием окситоцина и $PGF_{2\alpha}$) приводят к индукции родов [131]. Наблюдаемое на 21-22 сутки беременности крысы увеличение количества и удельной площади нексусов между гладкими миоцитами миометрия рогов матки обеспечивает координацию их сократительной функции в ходе родов [356]. Напротив, гладкие миоциты циркулярного слоя миометрия шейки матки округляются и обособляются друг от друга, что приводит к разобщению их активности [14]. Кроме того, в шейке матки у крыс во время родов возрастает продукция NO [176].

Рождению потомства у крыс предшествует период непрерывной сократительной активности матки, длящийся в среднем 2,5 часа. Затем после потуг продолжительностью 5-30 минут рождается первый крысёнок. Появление на свет последующих крысят также происходит на фоне непрерывной сократительной активности матки, перед рождением очередного крысёнка крыса осуществляет несколько потуг. Последующие крысята (10-15 в помёте) рождаются в среднем в течение 1,5 часов. После рождения последнего крысёнка сократительная активность матки быстро угнетается. Регулярная ритмическая сократительная активность гладких миоцитов миометрия у крыс возобновляется через 8-12 часов после родов [210].

Перед родами крысы могут беспокойно перемещаться по клетке, периодически отдыхая, лёжа на животе. Потуги внешне проявляются волнообразным сокращением мышц живота в нисходящем направлении. Во время потуг крысы лежат на животе, упираясь задними лапами в пол клетки, периодически меняют положение для того, чтобы вылизывать преддверие влагалища. При прохождении крысёнка по родовым путям крысы помогают ему передними лапами и зубами. После рождения очередного крысёнка крыса освобождает его от околоплодных оболочек, перегрызает пуповину и съедает плаценту. После рождения всех крысят, крыса собирает их и садится сверху [210].

1.3.2. Модели преждевременных родов у крыс

Индуктировать преждевременные роды крысы возможно на любом сроке беременности. Однако крысята, недоношенные на 2 и более суток, погибают в первые минуты/часы после рождения по причине морфофункциональной незрелости висцеральных систем, а также отсутствия некоторых рефлексов, в частности, рефлекса сосания. Крысы, рождённые на 1 сутки ранее срока, характеризуются определённой морфофункциональной незрелостью, а также высокой выживаемостью, что делает их перспективным объектом для исследований, связанных с изучением явления преждевременного рождения. В частности, морфофункциональные особенности иммунной системы рождённых на 1 сутки раньше срока крыс аналогичны наблюдаемым у недоношенных детей [88]. Рождённые на 1 сутки раньше срока крысы используются в качестве модели острой и хронической болезни лёгких новорождённых детей [419].

Для изучения влияния преждевременного рождения на морфофункциональные особенности органов потомства на грызунах разработаны различные экспериментальные модели.

Недоношенные крысы могут быть получены с помощью кесарева сечения [229, 416, 419]. Беременных крыс анестезируют и выводят из эксперимента методом цервикальной дислокации, после чего потомство быстро извлекают из

матки крысы (лапаротомия) и подсаживают к суррогатным матерям. Суррогатная мать представляет собой крысу, родившую естественным образом 1 сутки назад. Это лактирующая самка, которая может принять и выкормить чужое потомство, близкое по возрасту к её собственному. Недостатками данной модели являются необходимость проведения анестезии беременной самке, что может оказать дополнительное влияние на потомство. Кроме того, несмотря на наличие множества разработанных методик подсаживания крысят, существует риск, что суррогатная мать отвергнет чужое потомство [88].

Внутриматочное инфицирование является распространённой моделью индукции преждевременных родов у мышей. Однако, применение данной модели оказалось намного менее эффективным для индукции преждевременных родов у крыс [153, 260]. Hirsch et al. свидетельствуют, что внутриматочное введение на 17 сутки беременности самкам крыс Sprague-Dawley инаktivированных (10^{10}) или живых (10^8) *E. coli* не вызывает преждевременные роды. Эффект данной модели не зависит от способа инокуляции (трансцервикально или непосредственно инъецированием при лапаротомии) [238].

Преждевременные роды у грызунов можно индуцировать, подвергая беременных самок хроническому стрессу. Среди недостатков данной модели важными являются низкая эффективность и воспроизводимость, а также высокий разброс по времени начала родов [344].

Применение окситоцина не нашло широкого распространения для индукции преждевременных родов у крыс. Порог чувствительности гладких миоцитов миометрия беременной крысы к окситоцину высок и начинает снижаться за 2 суток до родов. В течение последних 48 часов беременности крысы порог чувствительности к окситоцину гладких миоцитов миометрия снижается в 100 раз, достигая наименьшего значения в последние часы перед родами. Таким образом, окситоцин является эффективным индуктором преждевременных родов у крыс при его введении за 10 часов до начала естественных родов. При необходимости вызвать роды у крыс на более раннем сроке беременности,

требуется значительно увеличить дозу вводимого окситоцина или комбинировать введение окситоцина с другими индукторами родов [210].

Преждевременно рождённые дети характеризуются незрелостью антиоксидантных систем, поэтому в большей степени, чем доношенные дети, подвержены окислительному стрессу [423]. В связи с этим, одной из моделей, воссоздающей условия преждевременного рождения, является содержание крыс в раннем постПО в гипероксических условиях (парциальное давление кислорода во вдыхаемом воздухе – 80-100%) [315, 317, 429]. Упомянутая модель позволяет оценить влияние окислительного стресса на развитие морфофункциональных особенностей органов, и не рассматривает другие возможные патогенетические механизмы, связанные с преждевременным рождением [159, 343].

Преждевременное начало родов может быть стимулировано путём снижения концентрации прогестерона в крови беременных крыс. Одной из моделей, приводящих к снижению концентрации прогестерона в плазме крови у беременных крыс, является проведение овариэктомии с последующей заместительной терапией эстрогенами. Роды у крыс начинаются менее чем через 48 часов после удаления яичников [217]. Применение данной модели нежелательно в исследованиях, целью которых является изучение структурных и функциональных особенностей потомства, так как проведение операции беременным животным требует использования наркоза [254].

Введение беременным крысам с 12 по 21 сутки беременности в ликвор антител, блокирующих релаксин, является надёжной моделью индукции преждевременных родов [397]. Нейтрализация действия релаксина в центральном отделе нервной системы сопровождается снижением концентрации прогестерона в плазме крови беременных крыс и началом родов на сутки раньше, чем у интактных животных. Потомство крыс, полученное при нейтрализации релаксина в центральном отделе нервной системы, является нормальным и жизнеспособным. Однако, исполнение данной модели сложно и сопряжено с определёнными рисками: ежедневное введение в ликвор антител к релаксину требует установление канюли в желудочки головного мозга. Напротив, введение

крысам во второй половине беременности антител против периферического релаксина не только не приводит к преждевременным родам, но и негативно влияет на выживаемость потомства [397].

Симулировать снижение концентрации прогестерона можно введением беременным крысам антипрогестинов (антигестагенов). Конкурентный антагонизм антипрогестинов и прогестерона приводит к снижению эффектов последнего. При введении антипрогестинов в шейке матки крыс развиваются морфофункциональные изменения, аналогичные таковым у беременных крыс перед родами [205, 365, 371]. Индукция преждевременных родов может быть стимулирована при пероральном [32] и подкожном введении антипрогестинов, однако роды не индуцировались при интраперитонеальном введении препарата [251]. Подкожное введение мифепристона беременным мышам и крысам стимулирует начало родов через 18-24 часов у 84% животных [216, 251]. Эффективность данной модели возрастает при совместном введении антипрогестинов с простагландинами, окситоцином или ингибитором NO [348, 365, 395, 422]. При индукции преждевременных родов антипрогестинами не развиваются плацентарные инфаркты и не наблюдается гибель потомства [83, 251]. Немаловажно, что антипрогестины не угнетают у самок крыс лактацию [32]. Автор считает введение антипрогестинов оптимальной моделью для индукции преждевременных родов у крыс в исследованиях, посвящённых изучению морфофункциональных аспектов недоношенности потомства.

1.4. Морфофункциональные особенности сердца крысы при недоношенности

Период с 18 по 22 сутки преПО у крыс соответствует периоду с 9 по 40 неделю преПО у человека [389]. С 18 по 22 сутки преПО вес плодов крыс увеличивается в 4 раза [307]. Масса сердца у плодов крыс за последние сутки преПО увеличивается с 15,8 мг до 25,9 мг [162]. С 21 по 22 сутки преПО у крыс показано существенное увеличение объёма и массы ЛЖС, массы ПЖС, а также площадей АВ и артериальных клапанов сердца [263, 309]. Таким образом,

высокие темпы роста сердца крыс наблюдаются на всём протяжении плодного этапа преПО. Преждевременные роды приводят к рождению животных со структурной незрелостью сердца. Ниже приведены сведения о ранних и отдалённых эффектах преждевременного рождения на морфофункциональное состояние сердца крыс.

1.4.1. Ранние морфофункциональные особенности сердца преждевременно рождённых крыс

Показано отсутствие различий в физическом развитии и формировании сенсомоторных рефлексов доношенных и недоношенных на 1 сутки крыс в течение 14 суток постПО [32]. Однако, с 1 по 10 сутки постПО вес сердца у недоношенных крыс (кесарево сечение на 1 сутки раньше срока) снижен, по сравнению с таковым у крыс, рождённых в срок. С 15 суток постПО различий массы сердца у недоношенных и доношенных крыс не наблюдается [416]. Неонатальная гипероксия доношенных крыс приводит к изменению размеров и формы сердца на 10 суток постПО. У крыс, подвергшихся в раннем постПО действию неонатальной гипероксии, размер сердца снижен, а форма сердца более сферическая из-за укорочения желудочков. При этом установлено развитие гипертрофии ЛЖС, о чём свидетельствует увеличение площади кардиомиоцитов [370]. Аналогично, Cohen et al. показали, что неонатальная гипероксия мышей приводит к ускорению переключения миокарда с гиперпластического типа роста на гипертрофический тип: в левом предсердии на 4 сутки постПО наблюдается компенсаторная гипертрофия кардиомиоцитов, по сравнению с интактными мышами [316]. Напротив, de Visser et al. свидетельствует о том, что у подвергшихся неонатальной гипероксии крыс на 10 суток постПО масса ЛЖС и толщина его латеральной стенки не отличается от таковой у интактных животных [109]. Интересно, что вышеупомянутые противоречивые данные получены авторами при использовании одной и той же экспериментальной модели недоношенности.

Влияние преждевременного рождения крыс на динамику митоза и эндомитоза, а также клеточной гибели кардиомиоцитов представляется интересным, однако исследовано не было. Преждевременное переключение типа роста миокарда с гиперпластического на гипертрофический тип, а также ускорение темпов гибели кардиомиоцитов в раннем постПО может быть причиной уменьшения пула кардиомиоцитов.

Показано, что неонатальная гипероксия самцов крыс приводит к увеличению экспрессии TLR4 (toll-like receptor 4 – toll-подобный рецептор 4), IL (interleukin – интерлейкин) 18 и IL 1 β в сердце на 10 сутки постПО, по сравнению с интактными животными [427]. Дисбаланс провоспалительных цитокинов в миокарде может быть предпосылкой к развитию фиброза в отдалённом постПО [127].

Несмотря на небольшое количество работ, посвящённых изучению сердечно-сосудистой системы у преждевременно рождённых крыс, можно сделать вывод о влиянии недоношенности на морфогенез и функционирование сердца крыс в раннем постПО. Адаптивное ремоделирование сердца в раннем постПО может приводить к формированию морфофункциональных изменений, которые могут прогрессировать и манифестировать в отдалённом постПО.

1.4.2. Отдалённые морфофункциональные особенности сердца у преждевременно рождённых крыс

На 28 сутки постПО в миокарде крыс, подвергшихся неонатальной гипероксии, площадь кардиомиоцитов ЛЖС и ПЖС увеличена [194]. У мышей, подверженных неонатальной гипероксии, на 56 сутки постПО определяется ремоделирование камер сердца, заключающееся в дилатации левого предсердия, а также умеренном утолщении стенок правого предсердия и обоих желудочков [316]. Показано, что гипертрофия ПЖС у крыс, подвергшихся неонатальной гипероксии, сохраняется в возрасте 1 года [341].

У крыс, подвергшихся неонатальной гипероксии, на 21 сутки постПО удельный объём соединительной ткани стенки ЛЖС не отличается, а ПЖС – снижен, по сравнению с таковым у животных, не подверженных гипероксическому воздействию [129]. Однако, Bertagnolli et al. и Girard-Bock et al. продемонстрировали, что содержание крыс в период новорождённости в гипероксических условиях приводит к развитию на 28 сутки постПО интерстициального фиброза миокарда обоих желудочков [97, 194]. Развитие под влиянием неонатальной гипероксии гипертрофии и фиброза ЛЖС крыс в отдалённом постПО сочетается с повышенной экспрессией трансформирующего фактора роста β , белков p53 и Rb, рецептора ангиотензина II первого типа и снижением экспрессии рецептора ангиотензина II второго типа [429]. У крыс, подверженных неонатальной гипероксии, на 3 месяце постПО показана макрофагальная инфильтрация ЛЖС. Продemonстрировано, что блокирование TLR4 предотвращает вызванные содержанием крыс в раннем постПО в гипероксических условиях развитие фиброза миокарда и гипертрофию кардиомиоцитов [427]. Применение блокатора рецептора ангиотензина II первого типа предотвращает развитие гипертрофии и фиброза миокарда в раннем постПО, но не влияет на формирование отдалённых морфофункциональных изменений в сердце [97, 242].

На 28 сутки постПО экспрессия CD31 в ЛЖС крыс, подвергшихся в период новорождённости влиянию гипероксии, не отличается от таковой у контрольных животных [194]. Стоит отметить, что на модели недоношенности у крыс изучения особенностей васкуляризации миокарда в более отдалённые сроки постПО не проводилось.

Единичны сведения об ультраструктурных особенностях кардиомиоцитов крыс при моделировании недоношенности. У самцов крыс, содержащихся в раннем постПО в гипероксических условиях, в возрасте 28 суток обнаружены морфофункциональные изменения митохондрий кардиомиоцитов ЛЖС: нарушение целостности внутренней и наружной мембран, фрагментация, набухание и уменьшение размеров митохондрий. Ультраструктурные изменения

кардиомиоцитов крыс сопровождаются метаболическими особенностями: угнетением окислительного фосфорилирования, увеличением концентрации продуктов гликолиза. У крыс, подвергшихся неонатальной гипероксии, на 28 сутки постПО показано нарушение экспрессии белков, участвующих в слиянии и делении митохондрий, таких как митофузины 1 и 2, митохондриальный динамин-подобный белок 1 (Drp1 – dynamin-related protein 1), а также митохондриальный белок деления 1 (Fis1 – mitochondrial fission 1 protein) [138]. В кардиомиоцитах желудочков годовалых крыс, подвергшихся неонатальной гипероксии, обнаружены признаки дисрегуляции и дисфункции митохондрий, связанные с повреждением митохондриальной ДНК [123, 341]. Данные исследования демонстрируют развитие ультраструктурных изменений митохондрий кардиомиоцитов в ответ на гипероксическое воздействие у доношенных животных и не позволяют оценить ультраструктурные особенности митохондрий у недоношенных животных с определённой степенью морфофункциональной незрелости клеток, органов и систем организма.

Неонатальная гипероксия у мышей не приводит к изменениям систолической функции ЛЖС на 56 сутки постПО [316]. Функциональные изменения сердца, заключающиеся в снижении фракции выброса, повышении артериального давления и ригидности сосудистой стенки, а также нарушении функционирования ренин-ангиотензиновой системы обнаруживаются у крыс, подвергшихся неонатальной гипероксии, на 12-16 неделе постПО [427, 429].

Таким образом, на сегодняшний день данные о ранних и отдалённых эффектах недоношенности на строение и функционирование сердца крыс получены на модели содержания доношенных животных в период новорождённости в условиях гипероксии. Насколько полно данная модель отражает все аспекты недоношенности, представляется дискуссионным. Группой сравнения в данных исследованиях являются доношенные животные, содержащиеся в неонатальном периоде в нормоксических условиях [97, 123, 194, 316, 427, 429]. Таким образом, исследуются не особенности постнатального ремоделирования структурно незрелых органов недоношенных животных, а

влияние на организм исключительно гипероксии (парциальное давление кислорода 80-100%). Действительно, для преждевременно рождённых животных нормоксическая среда является относительно гипероксической. Более того, в ходе выхаживания преждевременно рождённых детей применяется вспомогательная кислородная терапия, необходимая для поддержания нормального уровня сатурации крови [265, 425]. Однако, недопустимо при изучении эффектов недоношенности на сердце учитывать исключительно влияние гипоксического или гипероксического повреждения, пренебрегая фактором морфологической и функциональной незрелости самого сердца.

Исследования строения и функционирования органов преждевременно рождённых крыс (на 1 сутки ранее срока) не единичны [88, 280, 416, 419], однако среди них нет работ, направленных на изучение тканевой, клеточной и молекулярной адаптации сердца в постПО. Представляется необходимым рассмотрение гистологического строения сердца преждевременно рождённых крыс в различные этапы постПО. Более того, современный методический уровень гистологии и клеточной биологии позволяет не только констатировать морфофункциональные особенности сердца преждевременно рождённых животных, такие как гипертрофия и фиброз, но и пролить свет на механизм их развития. Так, необходимо по отдельности исследовать влияние преждевременного рождения на гиперпластический и гипертрофический тип роста миокарда в постПО. Небезынтересным представляется исследование клеточной гибели кардиомиоцитов в сердце преждевременно рождённых крыс в постПО. В миокарде преждевременно рождённых животных необходимо не только определение удельного объёма коллагеновых волокон, но и изучение соотношения коллагенов разного типа, выявление экспрессии ММР и их ингибиторов, а также определение количества и активности тучных клеток, как возможных модуляторов развития фиброза.

Стоит отметить недостаток исследований, посвящённых изучению эффектов недоношенности на морфофункциональное состояние сердца в отдалённом постПО. Мало уделяется внимания гендерным особенностям

постнатальной адаптации сердца преждевременно рождённых животных, тогда как доказано наличие связанных с полом особенностей строения и функционирования сердечно-сосудистой системы, а также полоспецифичных факторов риска развития заболеваний сердца и сосудов [11, 35, 79, 407].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

2.1. Дизайн эксперимента

В работе использовано 286 крыс Вистар обоего пола, которые были разделены на три группы (табл. 3):

- 1-ая группа – преждевременно рождённые крысы, недоношенные на 12 ч (продолжительность беременности 21,5 суток);
- 2-ая группа – преждевременно рождённые крысы, недоношенные на 24 ч (продолжительность беременности 21 сутки);
- контрольная группа – доношенные крысы (продолжительность беременности 22 суток) [157, 280, 369, 388].

Таблица 3

Дизайн исследования по изучению влияния преждевременного рождения на морфофункциональные особенности сердца крыс

Сутки постнатального периода онтогенеза	Количество крыс, особи					
	Контрольная группа		1 группа		2 группа	
	самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки
1	3	3	4	4	4	4
2	3	3	4	4	4	4
3	3	3	4	4	4	4
4	3	3	4	4	4	4
5	3	3	4	4	4	4
6	3	3	4	4	4	4
7	3	3	4	4	4	4
14	3	3	4	4	4	4
21	3	3	4	4	4	4
28	3	3	4	4	4	4
42	3	3	4	4	4	4
56	3	3	4	4	4	4
180	3	3	4	4	4	4
Итого	39	39	52	52	52	52
	78		104		104	
	286					

Выведение крыс из эксперимента осуществляли асфиксией углекислым газом на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 14, 21, 28, 42, 56 и 180 сутки постПО. За сутки до выведения из эксперимента производили пищевую депривацию крыс при свободном доступе животных к воде. Всех животных выводили из эксперимента в одно и то же время суток (10:00-11:00). Сердце преждевременно рождённых и рождённых в срок животных фиксировали для последующего гистологического, иммуногистохимического и ультраструктурного исследований.

При организации эксперимента руководствовались Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных (приказ № 755 от 12.08.1987). Содержание, уход и выведение животных из эксперимента проведены в соответствии с Федеральным Законом РФ «О защите животных от жестокого обращения» от 01.01.1997 г. Экспериментальное исследование одобрено Этическим комитетом ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (протокол № 8475/1 от 30.11.2020).

2.2. Датирование беременности и индукция преждевременных родов у крыс

Преждевременно рождённое и доношенное потомство получено от интактных самцов (2 месяца, 180 ± 20 г, $n=10$) и первородящих самок (3 месяца, 180 ± 20 г, $n=30$) крыс Вистар. Для точного датирования наступления беременности, самкам крыс, находящимся на стадии проэструса (рис. 1А), в 19:00 подсаживали на ночь крысу-самца Вистар [332, 396]. Утром следующего дня, в 7:00, крысу-самца отсаживали от крысы-самки и для верификации коитуса анализировали её влагалищный мазок. При обнаружении сперматозоидов во влагалищном мазке (рис. 1Б), считали этот день первыми сутками беременности.

Для определения стадии эстрального цикла ежедневно в 11:00-12:00 ч самкам крыс Вистар проводили цитологический анализ влагалищных мазков. Взятие влагалищного материала осуществляли ватной палочкой, которую осторожно вводили во влагалище животного на глубину 5 мм. Цитологический материал переносили на обезжиренное в смеси Никифорова предметное стекло.

Мазки фиксировали в 95% этаноле в течение 30 с, после чего окрашивали метиленовым синим (1 мин) и промывали дистиллированной водой [12]. После полного высушивания влагалищные мазки просматривали на световом микроскопе Axioscope 40 (Zeiss, Германия) [100]. Аналогичным образом изготавливали и исследовали влагалищные мазки для верификации коитуса крыс.

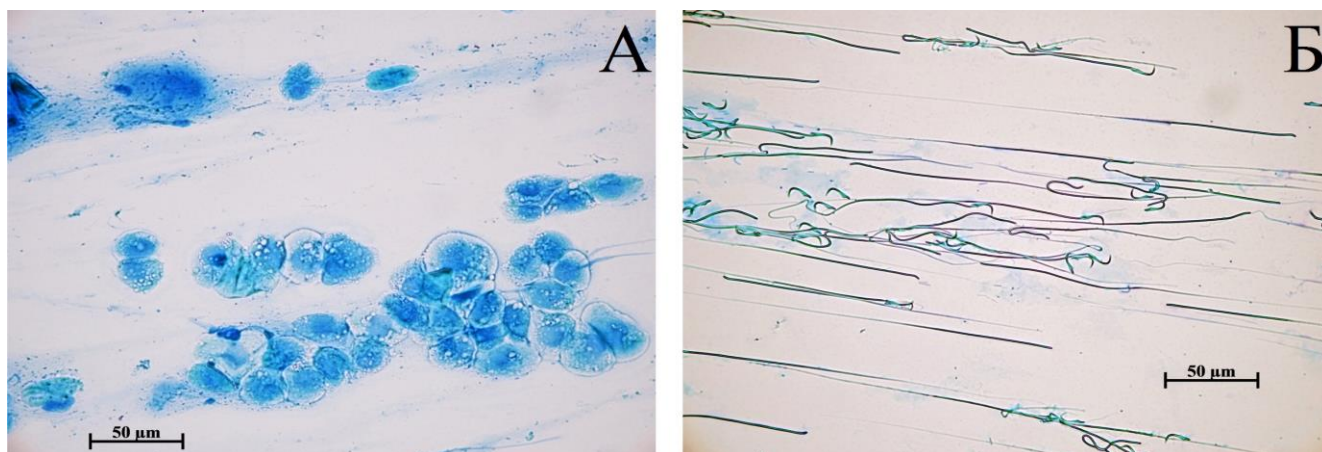


Рис. 1. (А) Влагалищный мазок крысы в стадии проэструса эстрального цикла: в мазке обнаруживаются пласты парабазальных эпителиоцитов. (Б) Посткоитальный влагалищный мазок крысы: в мазке определяются сперматозоиды. Окраска метиленовым синим. Ув. 400.

Беременные самки случайным образом были разделены на группы: крысы с естественными родами ($n=10$) и крысы со стимулированными преждевременными родами ($n=20$). Все беременные животные содержались в идентичных условиях: в индивидуальных клетках, при 12-часовом световом режиме, получали корм ЛБК 120 Р-22 (Дельта Фидс, Россия) для беременных лабораторных грызунов.

Преждевременные роды индуцировали подкожным введением беременной крысе мифепристона (1 мл, 10 мг/кг массы тела, Sigma-Aldrich, США) за 24 часа до начала планируемых родов (табл. 4) [133, 284]. Навеску мифепристона растворяли в 125 мкл этанола 95%, после чего добавляли 875 мкл абрикосового масла. Подкожную инъекцию мифепристона беременной крысе осуществляли в область между лопаток.

Крысы, которым не вводили мифепристон, рожали в срок. Крысы, рождённые в срок (доношенное потомство), составили контрольную группу.

Таблица 4

Характеристика экспериментальных групп

Наименование экспериментальной группы	Время инъекции мифепристона самкам, сутки беременности	Продолжительность внутриутробного периода развития потомства, сутки	Степень недоношенности, ч
Контрольная группа	–	22,0	0
1 группа	20,5	21,5	12
2 группа	20,0	21,0	24

У каждой беременной крысы фиксировали время начала родов (день и время), численность помёта, отмечали гибель новорождённых. Известно, что размер помёта влияет на прирост массы тела потомства: чем больше особей в помёте, тем медленнее прирост массы тела в период грудного вскармливания. Различия массы тела доношенных крыс при рождении, вызванные различной численностью особей в помёте, влияют на структуру и функцию внутренних органов в постПО [16, 58, 59]. Средняя численность помёта в данном эксперименте составила 10-13 особей и не отличалась между группами. Для предотвращения ошибочной оценки прироста массы тела потомства в период грудного вскармливания в помёте каждой крысы оставляли 9-10 крысят.

Преждевременно рождённое и доношенное потомство отсаживали от матерей на 28 суток постПО в разные клетки с учётом половой принадлежности.

2.3. Оценка физического развития крыс

Для оценки физического развития преждевременно рождённых и доношенных крыс с 1 по 14 сутки постПО ежедневно осматривали и регистрировали по дням следующие показатели: отлипание ушной раковины, появление первичного волосяного покрова, прорезывание резцов и открытие глаз. Длину тела (с учётом хвоста) преждевременно рождённых и доношенных крыс фиксировали с помощью миллиметровой бумаги.

Массу тела крыс измеряли с помощью лабораторных весов (NL-100, Япония) на момент рождения и на момент выведения из эксперимента. При

некропсии из грудной клетки крыс извлекали сердце, которое также взвешивали на лабораторных весах (HL-100, Япония).

2.4. Гистологическое исследование

Для гистологического исследования сердце крыс фиксировали в 10% забуференном (pH 7,4) формалине (БиоВитрум, Россия). После 24 ч фиксации в формалине, сердца крыс промывали в проточной воде, затем обезвоживали в 8 сменах Isorger (БиоВитрум, Россия) возрастающей чистоты, пропитывали и заливали в парафиновую смесь Histomix (БиоВитрум, Россия). Парафиновые срезы толщиной 5 мкм готовили на автоматическом микротоме (HM355S, Thermo Fisher Scientific, Китай). Изготавливали поперечные срезы сердца на уровне сосочковых мышц. В случае малого размера образца, на предметное стекло помещали серийные срезы.

Проведено комплексное гистологическое исследование стенки ЛЖС: для обзорной микроскопии срезы окрашивали гематоксилином Джилла (БиоВитрум, Россия) и эозином (БиоВитрум, Россия); для выявления коллагеновых волокон срезы окрашивали по Массону с анилиновым синим (БиоВитрум, Россия); для выявления тучных клеток применялась окраска метиленовым синим (БиоВитрум, Россия).

Срезы депарафинизировали в орто-ксилоле (ЭКОС-1, Россия), регидратировали в трёх сменах абсолютного этилового спирта и дистиллированной воде, после чего окрашивали в соответствии с рекомендациями производителей красителей.

Окрашенные препараты дегидратировали в абсолютном этиловом спирте, просветляли в орто-ксилоле (ЭКОС-1, Россия) и заключали в канадский бальзам (Pancreas, Испания) [60].

Иммуногистохимическое исследование

Материал для иммуногистохимического исследования фиксировали в 10% забуференном (pH 7,4) формалине (БиоВитрум, Россия,) в течение 24 ч при температуре +4°C, после чего промывали в воде, проводили через Isoprep (БиоВитрум, Россия) и помещали в парафиновую смесь Histomix (БиоВитрум, Россия) [60]. Срезы толщиной 5 мкм, приготовленные на автоматическом микротоме (HM355S, Thermo Fisher Scientific, Китай), монтировали на предметные стекла с полилизинным покрытием (Thermo Fisher Scientific, Китай).

После депарафинизации срезов в орто-ксилоле (ЭКОС-1, Россия) их отмывали в абсолютном этиловом спирте и переносили в дистиллированную воду, затем демаскировали антигены, согласно протоколам производителей первичных антител.

В качестве первичных антител использовали ab16667 (Abcam, Великобритания), bs-7750r (Bioss, США), #9961 (Cell Signaling Technology, США), ab182981 (Abcam, Великобритания), ab254113 (Abcam, Великобритания), ab6310 (Abcam, Великобритания), NCL-MMP 2-507 (Novocastra, Великобритания), NCL-MMP 9-439 (Novocastra, Великобритания), # PA5-94976 (Invitrogen, США), подробная характеристика которых приведена в таблице 5.

Для выявления на срезах сердца Ki67, Mklp2 (mitotic kinesin-like protein 2 - митотический кинезин-подобный белок 2), активированной каспазы 3, CD31, коллагена I типа, коллагена III типа, MMP 2 и MMP 9 проводили высокотемпературную демаскировку антигенов в Antigen Retrieval Buffer (цитратный буфер 0,01 M; pH 6,0) (Abcam, Великобритания).

Для выявления на срезах сердца TIMP 1 выполняли демаскировку антигенов с использованием протеиназы К (Leica Biosystems Newcastle Ltd, Великобритания). На срезы наносили по 50 мкл рабочего раствора протеиназы К (Leica Biosystems Newcastle Ltd, Великобритания) и инкубировали 5 минут при 25°C.

Таблица 5

Характеристика первичных антител, использованных в исследовании

№	Название антитела	Мишень для визуализации	Характеристика антитела	Используемое разведение
1.	ab16667 (Anti-Ki67 antibody [SP6])	Ki67	Моноклональные кроличьи	1:300
2.	bs-7750r (Anti-mklp2 antibody)	Mklp2	Поликлональные кроличьи	1:500
3.	#9961 (Cleaved Caspase-3 (Asp175) Antibody)	Активированная каспаза-3	Поликлональные кроличьи	1:1000
4.	ab182981 (Anti-CD31 [EPR17259])	CD31	Моноклональные кроличьи	1:1000
5.	ab254113 (Anti-Collagen I antibody)	Коллаген I типа	Поликлональные кроличьи	1:500
6.	ab6310 (Anti-Collagen III antibody [FH-7A])	Коллаген III типа	Моноклональные мышинные	1:500
7.	NCL-MMP2-507 (Antibody Matrix Metalloproteinase 2)	MMP 2	Моноклональные мышинные	1:500
8.	NCL-MMP9-439 (Antibody Matrix Metalloproteinase 9)	MMP 9	Моноклональные мышинные	1:500
9.	# PA5-94976 (TIMP 1 polyclonal antibody)	TIMP 1	Поликлональные кроличьи	1:100

После демаскировки антигенов срезы промывали в двух порциях фосфатно-солевого буфера (pH 7,4) (Росмедбио, Россия), затем на срезах блокировали эндогенную пероксидазу, используя Hydrogen Peroxide Block (Abcam, Великобритания) в течение 10 мин при 25°C. После блокирования эндогенной пероксидазы, срезы промывали в двух порциях фосфатно-солевого буфера (pH 7,4). Неспецифическое окрашивание минимизировали с помощью инкубации срезов с Protein Block (Abcam, Великобритания) в течение 10 мин при 25°C. После удаления со срезов излишков Protein Block, на срезы наносили по 50 мкл предварительно разведённых (Ab Diluent, Thermo Scientific, США) в соответствии с рекомендациями производителей первичных антител (табл. 5). Инкубировали срезы с первичными антителами во влажной камере в течение 45 мин при 25°C, после чего срезы промывали двумя порциями фосфатно-солевого буфера (pH 7,4). В случае использования мышинных первичных антител, срезы инкубировали со вторичными антителами Mouse Specifying Reagent (Abcam, Великобритания) в течение 30 мин при 25°C. После инкубации со вторичными антителами, срезы промывали двумя порциями фосфатно-солевого буфера (pH 7,4).

Для визуализации иммуногистохимической реакции, срезы обрабатывали полимерной системой Goat anti-rabbit HRT-conjugate (Abcam, Великобритания) в течение 30 мин при 25°C, затем, после промывки в фосфатно-солевом буфере (pH 7,4), наносили на срезы рабочий раствор диаминобензида (Abcam, Великобритания) на 3-5 мин. Под визуальным контролем отслеживали развитие коричневого окрашивания. Иммуногистохимическую реакцию останавливали, промывая срезы в фосфатно-солевом буфере (pH 7,4). Ядра клеток докрашивали гематоксилином Джилла (БиоВитрум, Россия), после чего срезы дегидратировали, просветляли в орто-ксилоле (ЭКОС-1, Россия) и заключали в канадский бальзам (Pancreas, Испания).

В качестве отрицательного контроля на срезы вместо первичных антител наносили 50 мкл раствора для разведения антител (Ab Diluent, Abcam, Великобритания). При положительной реакции на препаратах отрицательного контроля результаты всей серии окрашивания не учитывали [29].

Гистологические и иммуногистохимические препараты просматривали в проходящем свете на микроскопе Axioscope 40 (Zeiss, Германия). Фотографии препаратов для последующей компьютерной морфометрии получали с помощью цифровой камеры CanonG5 (Canon, Япония) с использованием программного обеспечения AxioVision 4.3 (Zeiss, Германия).

2.5. Ультраструктурное исследование

Для электронномикроскопического исследования использовали фрагменты средней трети латеральной стенки ЛЖС крыс объёмом 2-4 мм³. Материал фиксировали в 4% забуференном (pH 7,4) параформальдегиде (Serva, Германия) в течение 24 ч при 4°C, после чего переносили в 1% забуференный (pH 7,4) OsO₄ (SPI, США) на 3 ч при 4°C. Фрагменты стенки ЛЖС крыс обезвоживали сначала в шести сменах этилового спирта восходящей концентрации, затем в двух сменах абсолютного ацетона (ЭКОС-1, Россия). После обезвоживания образцы по 12 ч пропитывали смесью эпоксидных смол (соотношение Epon 812 : Araldite 502 :

DDSA, равное 4:2:9) с ацетоном в соотношении 1:3, 1:1 и 3:1. Затем образцы заливали в смесь эпоксидных смол без добавления ацетона и оставляли на 24 ч при 37°C, после чего переносили на 24 ч в 60°C до полной полимеризации смол. Блоки использовали для получения на ультратоме Leica EM UC 7 (Leica, Австрия) полутонких (1 мкм) и ультратонких (60-80 нм) срезов. Полутонкие срезы окрашивали 0,2% водным раствором азура II на 2% буре в течение 5 с и использовали для выбора участка для получения ультратонких срезов. Ультратонкие срезы помещали на гексагональные медные сетки (D=3 мм, 200 mesh) (EMS, США), контрастировали 2% раствором уранил ацетата на 50% этаноле в течение 5 мин (в темноте) и 0,6% цитратом свинца (pH 10,0) в течение 4 мин.

Контрастированные ультратонкие срезы просматривали на электронном микроскопе JEM-1400 (JEOL, Япония) и фотографировали при увеличениях от 3000 до 60000. На электронограммах оценивали ультраструктуру кардиомиоцитов, эндотелиоцитов кровеносных сосудов, а также фибробластов миокарда ЛЖС крыс.

2.6. Морфометрическое исследование

Относительная масса сердца подсчитана как отношение абсолютной массы сердца к массе тела крысы, выраженное в процентах.

На гистологических и иммуногистохимических препаратах морфометрический анализ проведён относительно средней трети латеральной стенки ЛЖС, не менее, чем в 5 полях зрения. Компьютерная морфометрия проведена на фотографиях не менее, чем 5 полей зрения стенки ЛЖС крыс.

На гистологических препаратах сердца, окрашенных гематоксилином и эозином, проведено измерение толщины стенки ЛЖС, а также диаметра сократительных кардиомиоцитов с помощью программы для компьютерной морфометрии изображений ImageJ 1.48 (NIH, США). Диаметр сократительных кардиомиоцитов определяли на продольно срезанных на уровне ядра клетках. В

каждом поле зрения измеряли диаметр не менее, чем 5 сократительных кардиомиоцитов.

На гистологических препаратах сердца крыс, окрашенных по методу Массона, определяли удельные объёмы кардиомиоцитов и коллагеновых волокон в стенке ЛЖС. На иммуногистохимических препаратах определяли удельные объёмы коллагена I типа, коллагена III типа, CD31 в стенке ЛЖС. Удельные объёмы определяли на фотографиях методом точечного счёта с применением программы ImageJ 1.48 (NIH, США) [2]. На изображение произвольным образом накладывали 100 равноудалённых точек и подсчитывали процент точек, наложившихся на область интереса. Соотношение коллагенов I и III типов подсчитывали как отношение удельного объёма коллагена I типа к удельному объёму коллагена III типа.

Иммуногистохимические препараты, на которых выявляли CD31, использовали также для измерения диаметра кровеносных капилляров в миокарде ЛЖС. Диаметр определяли на поперечных срезах кровеносных капилляров с помощью ImageJ 1.48 (NIH, США). В каждом поле зрения измеряли диаметр не менее, чем 5 кровеносных капилляров.

На основе анализа гистологических и иммуногистохимических препаратов осуществляли подсчёт трофического индекса и зоны перикапиллярной диффузии в миокарде ЛЖС крыс. Трофический индекс определяли как отношение удельного объёма капилляров миокарда к удельному объёму кардиомиоцитов [37]. Зона перикапиллярной диффузии представляет собой отношение диаметра кровеносных капилляров к их удельному объёму [70].

На окрашенных метиленовым синим препаратах сердца крыс подсчитывали количество тучных клеток в 1 мм^2 площади среза стенки ЛЖС. Диаметр поля зрения определяли с помощью объекта-микрометра. Количество клеток в площади поля зрения пересчитывали на 1 мм^2 площади среза согласно пропорции. Аналогично на иммуногистохимических препаратах подсчитывали количество иммунопозитивных по Ki67, Mclp2, активированной каспазе 3 кардиомиоцитов в 1 мм^2 площади среза стенки ЛЖС крыс.

Коэффициент дегрануляции тучных клеток находили как отношение количества тучных клеток с явными признаками дегрануляции к общему количеству подсчитанных тучных клеток на препарате, выраженное в процентах [67].

Для оценки в стенке ЛЖС крыс интенсивности иммуногистохимической реакции на MMP 2, MMP 9 и TIMP 1 использовали полуколичественную (балльную) характеристику. Визуально в 5 полях зрения латеральной стенки ЛЖС каждого животного оценивали интенсивность иммуногистохимической реакции по шкале от 0 до 3, где 0 баллов – отсутствие иммуногистохимической реакции; 1 балл – слабая реакция (иммунопозитивно менее 20% площади среза); 2 балла – умеренная реакция (иммунопозитивно более 20%, но менее 70% площади среза); 3 балла – иммуногистохимическая реакция высокой интенсивности (иммунопозитивно более 70% площади среза).

На трансмиссионных электронограммах определяли относительные площади ядер, цитоплазмы, митохондрий, миофибрилл кардиомиоцитов ЛЖС. Для определения относительных площадей ультраструктур в клетке на трансмиссионных электронограммах с помощью ImageJ 1.48 (NIH, США) измеряли абсолютные площади кардиомиоцита и его ультраструктур. Относительную площадь ультраструктуры определяли как отношение площади ультраструктуры к площади кардиомиоцита, выраженное в процентах. Определение площадей ядер, цитоплазмы, митохондрий и миофибрилл проводили исключительно в продольно срезанных кардиомиоцитах, при условии, что клетка полностью входит в поле зрения, срез проходит через ядро. У каждого животного анализировали не менее 5 кардиомиоцитов. В кардиомиоцитах, в которых визуально определялись субсегментарные контрактуры, проведено измерение длины саркомеров внутри и вне локуса пересокращения миофибрилл с помощью ImageJ 1.48 (NIH, США).

2.7. Статистический анализ

Статистическую обработку морфометрических показателей проводили с помощью статистического пакета SPSS 16.0 (IBM, США). Проверку распределения количественных параметров на нормальность осуществляли с помощью критерия Шапиро–Уилка. Поскольку выборки не соответствовали нормальному закону распределения, для установления различий между группами применяли однофакторный дисперсионный анализ (критерий Краскела–Уоллиса). При выявлении в ходе такого анализа межгрупповых различий проводили попарное сравнение с помощью критерия Манна–Уитни с поправкой Бонферрони. Результаты представлены в виде медианы и квартилей – Me (Q₁; Q₃). Уровень статистической значимости различий принят $p < 0,01$.

В отдельных случаях применен критерий Стьюдента (для выборок, соответствующих нормальному закону распределения, а именно: сутки, на которые наблюдается отлипание ушной раковины, появление первичного волосяного покрова, прорезывание резцов и открытие глаз животных). Данные результаты представлены в виде среднего и среднеквадратичного отклонения – $M \pm \sigma$ [72]. Уровень статистической значимости различий принят $p < 0,01$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Оценка общего физического развития преждевременного рождённых и доношенных крыс

В настоящей работе во всех случаях подкожное введение беременным крысам мифепристона в дозе 10 мг/кг массы тела приводило к началу родов через 20-24 ч после инъекции. На протяжении эксперимента гибели крыс контрольной и 1-ой групп не зафиксировано. Среди крыс, рождённых на 24 ч раньше срока (2-ая группа), в каждом помёте в течение первых 3 суток постПО наблюдалась гибель 1-2 крысят. В последующие исследуемые сроки постПО гибели крыс 2-ой группы не наблюдалось. Стоит отметить, что крысы, рождённые на 36 ч до срока, нежизнеспособны и погибают через несколько часов после рождения.

Длина и масса тела крыс исследуемых групп на протяжении эксперимента увеличивается. Установлено, что размеры и масса тела преждевременно рождённых животных на момент рождения меньше соответствующих показателей животных контрольной группы. Так, у самцов и самок крыс 2-ой группы на 1 сутки постПО длина тела в 1,2 раза, а масса тела в 1,4 раза меньше, чем у крыс контрольной группы. Длина тела крыс 1-ой и 2-ой групп меньше, чем у крыс контрольной группы, с 1 по 7 сутки постПО, отличия нивелируются, начиная с 14 суток постПО (табл. 6).

Отличия массы тела у крыс разного пола, наблюдаемые на 1 неделе постПО, вероятно, являются результатом малого объёма выборки. Масса тела самцов крыс превышает таковую у самок крыс контрольной группы, начиная с 28 суток постПО, в 1-ой и 2-ой группах – начиная с 42 суток постПО (рис. 2, прил. А).

Таблица 6

Длина тела преждевременно рождённых и доношенных крыс, см, Me(Q₁;Q₃)

Группа	Срок эксперимента, сутки									
	1		3		5		7		14	
Пол	самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки
контрольная группа	6,2 (5,9; 6,5)	5,9 (5,8; 6,2) a	7,8 (7,6; 8,0) b	7,4 (6,8; 7,7) b	8,9 (8,8; 9,2) b	8,7 (8,3; 8,9) b	10,3 (9,5; 10,9) b	9,9 (9,8; 10,4) b	13,2 (12,2; 13,9) b	12,2 (11,6; 12,7) b
1 группа	5,7 (5,6; 6,1)	5,3 (5,1; 5,6) c	7,1 (6,9; 7,3) bc	6,4 (6,2; 6,9) bc	8,2 (7,9; 8,5) bc	8,1 (8,0; 8,2) bc	9,2 (9,1; 9,7) bc	8,2 (8,1; 8,7) c	13,0 (12,7; 13,3) b	11,6 (11,1; 12,1) ab
2 группа	5,1 (4,9; 5,4) cd	5,0 (4,9; 5,3) c	6,8 (6,6; 7,0) bc	5,9 (5,7; 6,1) abcd	7,9 (7,7; 8,2) bc	7,9 (7,5; 8,0) bc	8,3 (8,0; 8,6) bcd	7,7 (7,4; 8,1) cd	13,0 (12,7; 13,5) b	12,5 (11,8; 13,0) ab

Примечание: a – отличие от аналогичного показателя самцов крыс; b – отличие от показателя на предыдущий срок; c – отличие от соответствующего показателя крыс контрольной группы; d – отличие от соответствующего показателя 1 группы; p<0,01.

Масса тела самцов и самок крыс 1-ой группы ниже, чем у крыс контрольной группы, с 1 по 14 сутки постПО. Напротив, на 21, 42 и 56 сутки постПО масса тела крыс-самцов 1-ой группы превышает соответствующий показатель самцов крыс контрольной группы. У самок крыс 1-ой группы данный показатель выше, чем у самок крыс контрольной группы, на 28 и 42 сутки постПО (рис. 2, прил. А).

Масса тела крыс-самцов 2-ой группы с 1 по 28 сутки постПО ниже, чем у крыс-самцов контрольной группы, тогда как в последующие сроки отличий не наблюдается. Масса тела самок крыс 2-ой группы с 1 по 21 сутки постПО меньше, а на 28 сутки постПО – больше, чем у самок крыс контрольной группы. Масса тела крыс-самцов 2-ой группы меньше аналогичного показателя крыс-самцов 1-ой группы на 1, 2, 4, 5, 14, 21 и 56 сутки постПО. Масса тела самок крыс 2-ой группы ниже, чем у самок крыс 1-ой группы на 1, 14 и 42 сутки постПО (рис. 2, прил. А).

самцы



самки



Рис. 2. Масса тела преждевременно рождённых крыс.

а – отличие от аналогичного показателя самцов крыс; b – отличие от показателя на предыдущий срок; c – отличие от соответствующего показателя крыс контрольной группы; d – отличие от соответствующего показателя крыс 1 группы; $p < 0,01$.

Не наблюдается различия между временем появления таких признаков, как отлипание ушной раковины, появление первичного волосяного покрова, прорезывание резцов и открытие глаз между самцами и самками крыс в исследуемых группах, в связи с чем данные приведены без учёта пола животных.

Отлипание ушной раковины и открытие наружного слухового прохода у крыс 2-ой группы происходит позднее, чем у животных контрольной группы (рис. 3). Появление первичного волосяного покрова, прорезывание резцов и открытие глаз у крыс 1-ой и 2-ой групп наблюдается позднее, чем у животных контрольной группы. Нет различий между временем появления вышеперечисленных признаков у крыс 1-ой и 2-ой групп (табл. 7).

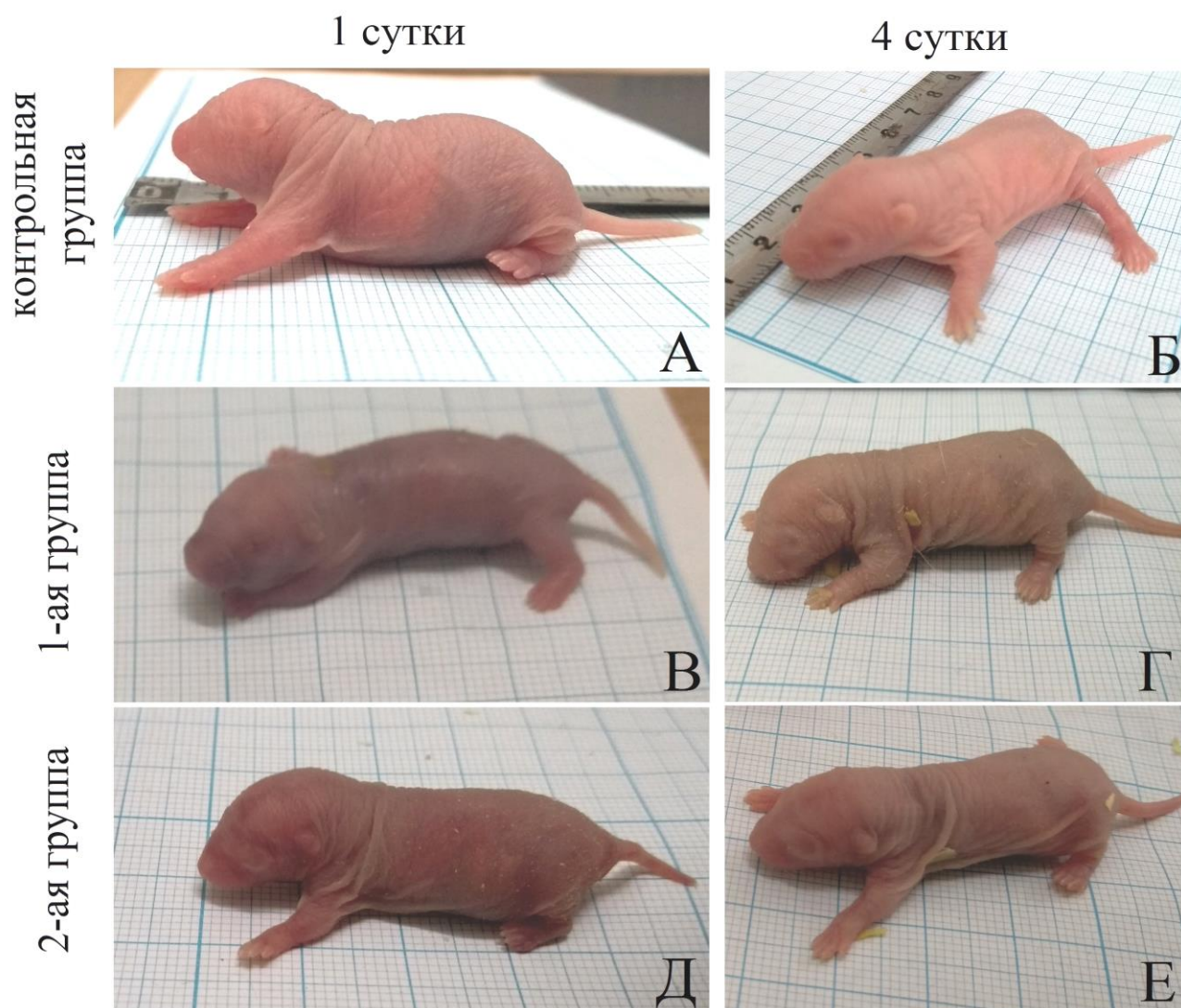


Рис. 3. Внешнее строение крыс контрольной группы, 1-ой группы (рождённые на 12 ч ранее срока) и 2-ой группы (рождённые на 24 ч ранее срока). 1 сутки постнатального периода онтогенеза: у крыс всех групп отсутствует шёрстный покров, глаза закрыты, ушная раковина закрывает наружный слуховой проход (А, В, Д). 4 сутки постнатального периода онтогенеза: отлипание ушной раковины наблюдается только у крыс контрольной группы (Б) и отсутствует у крыс 1-ой (Г) и 2-ой групп (Е).

Таблица 7

Внешние признаки преждевременно рождённых и доношенных крыс

Признак	Время появления признака, сутки постнатального периода онтогенеза, М±σ		
	контрольная группа	1 группа	2 группа
отлипание ушной раковины	3,4±0,5	4,2±0,4	4,8±0,4 с
появление первичного волосяного покрова	5,0±0,0	6,6±0,9 с	7,0±0,0 с
прорезывание резцов	8,2±0,4	9,8±0,4 с	9,8±0,4 с
открытие глаз	15,0±0,0	16,6±0,5 с	16,8±0,4 с

Примечание: с – отличие от соответствующего показателя крыс контрольной группы; d – отличие от соответствующего показателя крыс 1 группы; $p < 0,01$.

Абсолютная масса сердца у крыс исследуемых групп возрастает, достигая максимальных значений к концу эксперимента. Среди крыс контрольной группы абсолютная масса сердца самцов превышает аналогичный показатель самок на 42 и 56 сутки постПО (рис. 4, прил. Б).

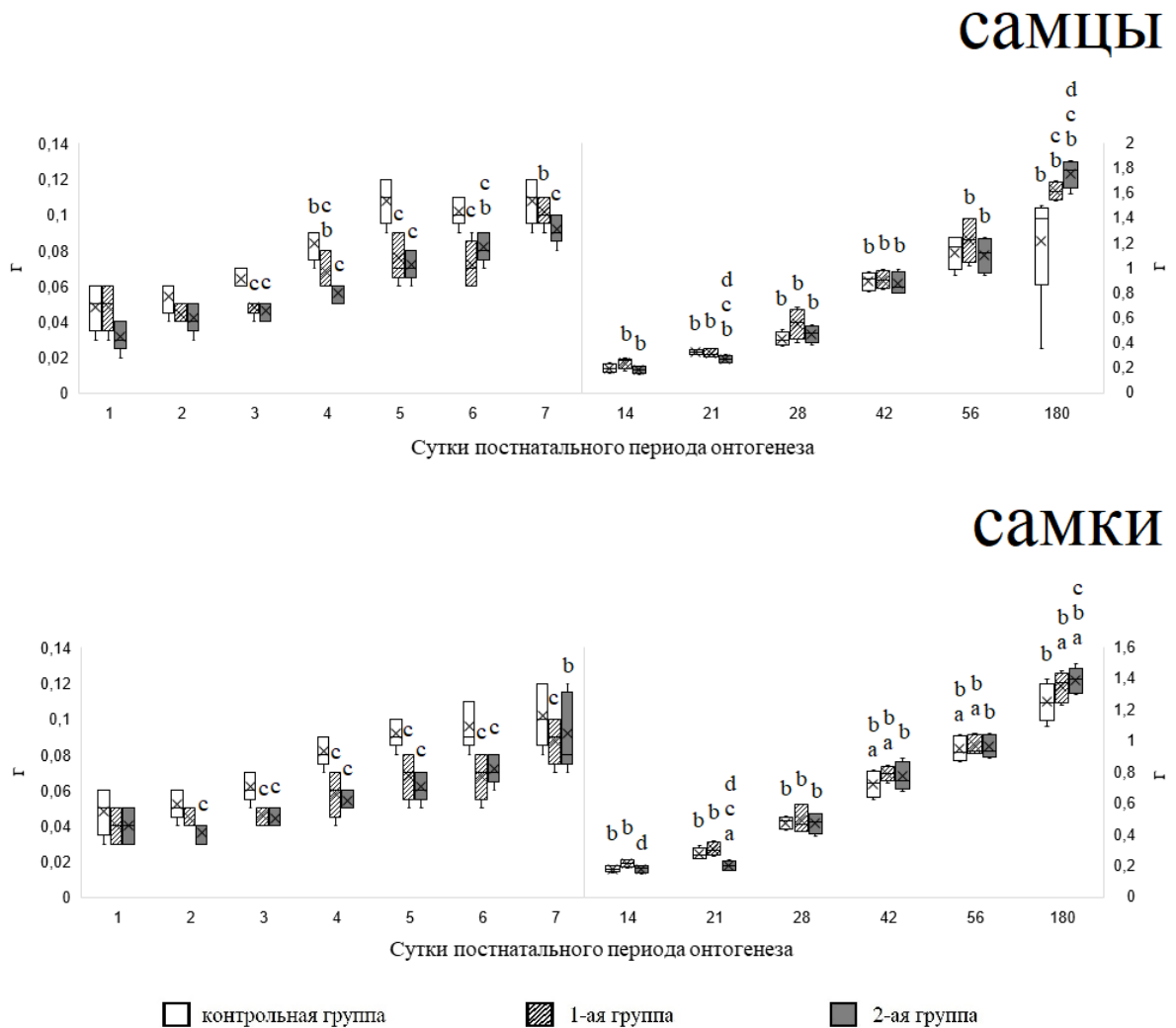


Рис. 4. Абсолютная масса сердца преждевременно рождённых и доношенных крыс.

а – отличие от аналогичного показателя самцов крыс; b – отличие от соответствующего показателя на предыдущий срок; c – отличие от соответствующего показателя крыс контрольной группы; d – отличие от соответствующего показателя крыс 1 группы; $p < 0,01$.

У крыс 1-ой группы абсолютная масса сердца самцов выше, чем самок, на 42, 56 и 180 сутки постПО. Данный показатель самцов и самок крыс 1-ой группы ниже, чем у крыс контрольной группы, с 3 по 7 сутки постПО. У самцов крыс 1-ой группы на 180 сутки постПО абсолютная масса сердца выше, чем у контрольных крыс-самцов (рис. 4, прил. Б).

У крыс 2-ой группы абсолютная масса сердца самцов выше, чем у самок, на 180 сутки постПО. Исследуемый показатель самцов и самок крыс 2-ой группы меньше, чем у контрольных животных, на 2-7 и 21 сутки постПО, а также меньше, чем у крыс 1-ой группы, на 14 и 21 сутки постПО. На 180 сутки постПО абсолютная масса сердца самцов и самок крыс 2-ой группы превышает таковую крыс контрольной группы. Абсолютная масса сердца самцов крыс 2-ой группы также превышает показатель крыс-самцов 1-ой группы на 180 сутки постПО (рис. 4, прил. Б).

У самцов и самок крыс всех групп в постПО продемонстрировано снижение относительной массы сердца. Так, у новорождённых крыс относительная масса сердца составляет 0,90%, тогда как к 180 суткам постПО снижается до 0,40%. Вышеупомянутый показатель не зависит от пола крыс (рис. 5, прил. В).

Относительная масса сердца самцов крыс 1-ой группы на 3, 5, 6 и 42 сутки постПО ниже, на 14 и 28 сутки постПО выше, чем у самцов крыс контрольной группы. Данный показатель самок крыс 1-ой группы на 3 сутки постПО ниже, на 14 и 21 сутки постПО выше, чем у крыс контрольной группы (рис. 5, прил. В).

У самцов и самок крыс 2-ой группы на 4 сутки постПО относительная масса сердца ниже, а на 14 сутки постПО выше, чем у крыс контрольной группы. Исследуемый показатель самцов крыс 2-ой группы выше, чем у самцов крыс 1-ой группы, на 6, 42 и 56 сутки постПО. У самок крыс 2-ой группы относительная масса сердца на 21 сутки постПО ниже, на 42 сутки постПО выше, чем у крыс 1-ой группы (рис. 5, прил. В).

Таким образом, рождённые на 12 ч (1-ая группа) и 24 ч (2-ая группа) ранее срока крысы жизнеспособны. Преждевременное рождение приводит к более позднему отлипанию ушной раковины, появлению шёрстного покрова и открытию глаз, чем у рождённых в срок животных. В первую неделю постПО у крыс 1-ой и 2-ой групп длина и масса тела, абсолютная и относительная масса сердца ниже, чем у крыс контрольной группы; наблюдаемые отличия нивелируются с течением времени.

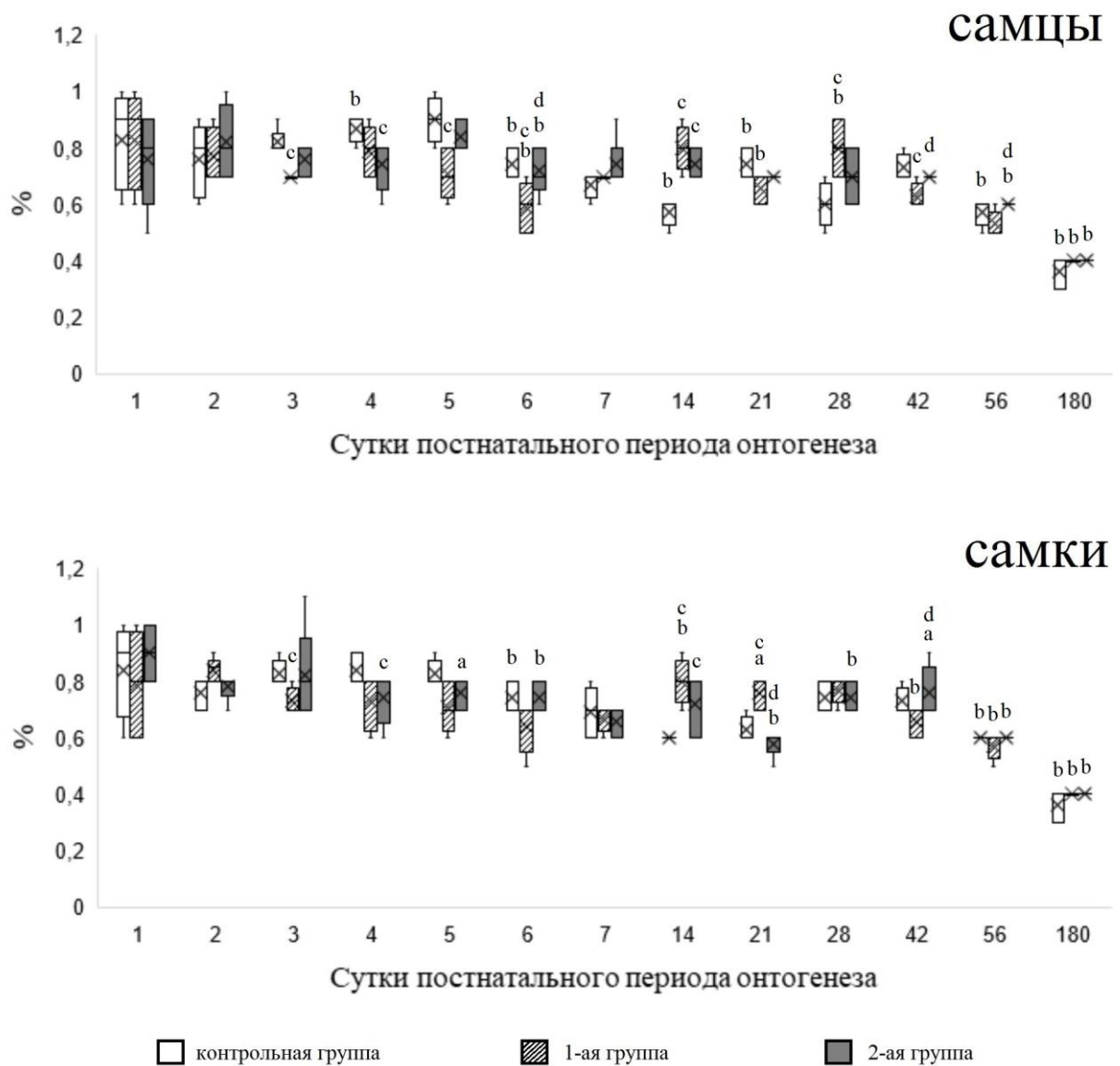


Рис. 5. Относительная масса сердца преждевременно рождённых и доношенных крыс.

а – отличие от аналогичного показателя самцов крыс; б – отличие от соответствующего показателя на предыдущий срок; с – отличие от соответствующего показателя крыс контрольной группы; d – отличие от соответствующего показателя крыс 1 группы; $p < 0,01$.

3.2. Гистологическое исследование стенки левого желудочка сердца преждевременно рождённых и доношенных крыс

3.2.1. Характеристика структуры стенки левого желудочка сердца преждевременно рождённых и доношенных крыс

На всём протяжении эксперимента латеральная стенка ЛЖС крыс контрольной, 1-ой и 2-ой групп имеет типичное строение. Эндокард образован

эндотелиоцитами и тонким субэндотелиальным слоем рыхлой соединительной ткани. Миокард представлен кардиомиоцитами, окружёнными прослойками соединительной ткани, выраженность которых возрастает в ходе постПО. Кардиомиоциты ЛЖС крыс контрольной, 1-ой и 2-ой групп формируют три разнонаправленных слоя. Эпикард сформирован слоем мезотелиоцитов и слоем подлежащей рыхлой соединительной ткани. Толщина стенки ЛЖС самцов и самок крыс исследуемых групп в продолжении постПО увеличивается. С 1 по 180 сутки постПО толщина стенки ЛЖС возрастает у самцов и самок крыс контрольной группы в 4,8 и 3,7 раз, у самцов и самок крыс 1-ой группы в 4,7 и 4,8, у самцов и самок крыс 2-ой группы в 6,6 и 6,3 раз, соответственно.

Толщина стенки ЛЖС самцов крыс контрольной группы на 42 сутки постПО ниже, а на 14 и 56 сутки постПО выше, чем у самок крыс контрольной группы (рис. 6, прил. Г).

В 1-ой группе толщина стенки ЛЖС самцов крыс больше, чем у самок, на 21 и 42 сутки постПО. На 4 сутки постПО толщина стенки ЛЖС самцов и самок крыс 1-ой группы превышает данный показатель крыс контрольной группы. Позднее, на 21 сутки постПО, изучаемый показатель самок крыс 1-ой группы меньше, чем у самок контрольной группы (рис. 6, прил. Г).

Во 2-ой группе толщина стенки ЛЖС самцов крыс на 1 сутки постПО выше, а на 6 сутки постПО – ниже, чем у самок. На 1 и 2 сутки постПО толщина стенки ЛЖС самок крыс 2-ой группы меньше, чем у самок крыс контрольной группы. На 4 и 5 сутки постПО толщина стенки ЛЖС самцов и самок крыс 2-ой группы выше, чем у животных контрольной группы. На 21 сутки постПО данный показатель самок крыс 2-ой группы ниже, чем у животных контрольной группы (рис. 6, прил. Г).

Стоит отметить, что толщина стенки ЛЖС самцов и самок крыс 2-ой группы на 1 и 2 сутки постПО ниже аналогичных показателей крыс 1-ой группы. Толщина стенки ЛЖС самок крыс 2-ой группы выше, чем у животных 1-ой группы, на 6 и 180 сутки постПО (рис. 6, прил. Г).

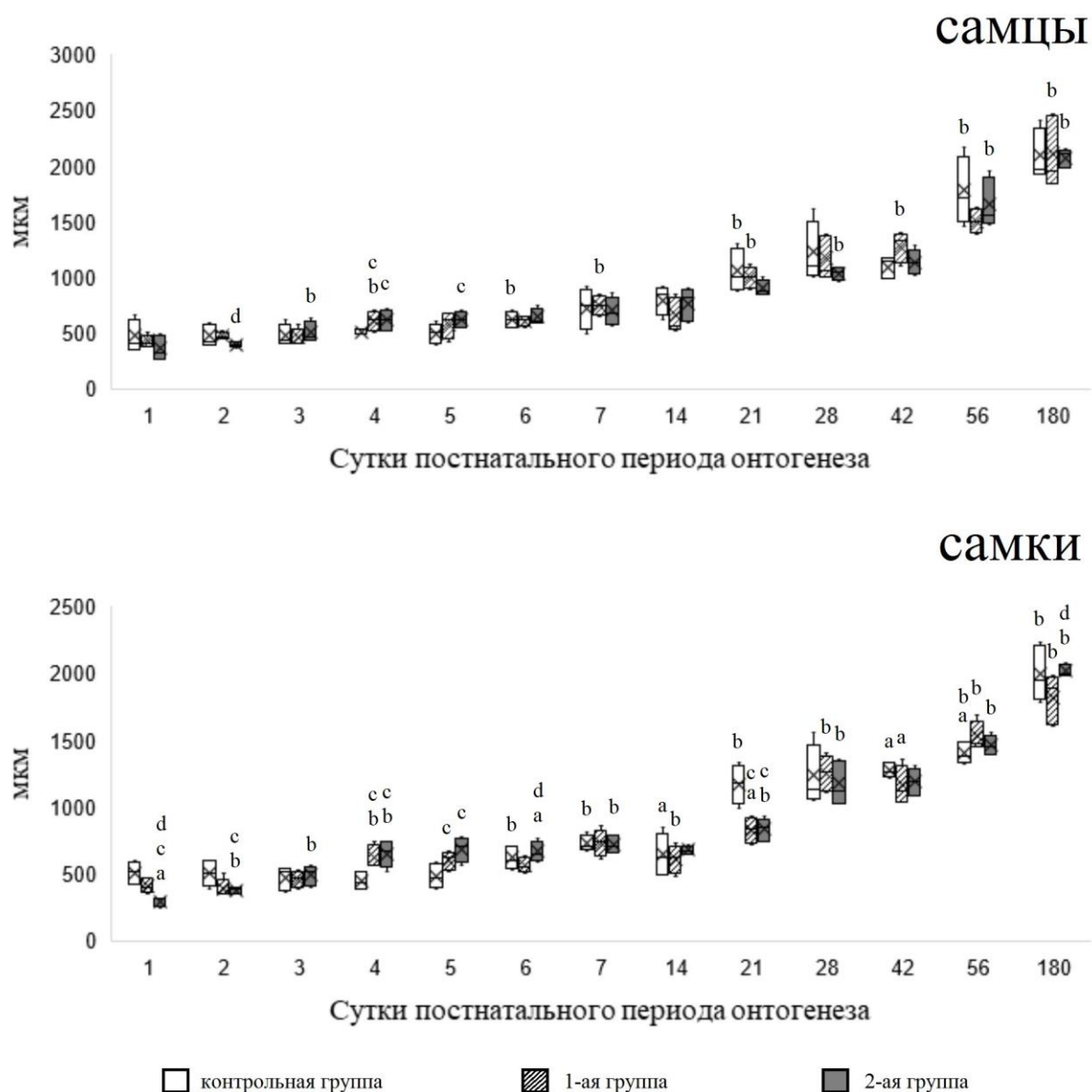


Рис. 6. Толщина стенки левого желудочка сердца преждевременно рождённых и доношенных крыс.

а – отличие от аналогичного показателя самцов крыс; b – отличие от соответствующего показателя на предыдущий срок; c – отличие от соответствующего показателя крыс контрольной группы; d – отличие от соответствующего показателя крыс 1 группы; $p < 0,01$.

Следовательно, толщина стенки ЛЖС на момент рождения тем меньше, чем больше степень недоношенности. Однако, у крыс 1-ой и 2-ой групп наблюдается увеличение толщины стенки ЛЖС на 4-5 сутки постПО, по сравнению с таковым животных контрольной группы. В отдалённом постПО толщина стенки ЛЖС крыс 1-ой и 2-ой групп не отличается от соответствующих показателей животных контрольной группы.

Миокард новорождённых крыс контрольной, 1-ой и 2-ой групп образован веретеновидными кардиомиоцитами, которые приобретают цилиндрическую форму к 3-4 суткам постПО (рис. 7).

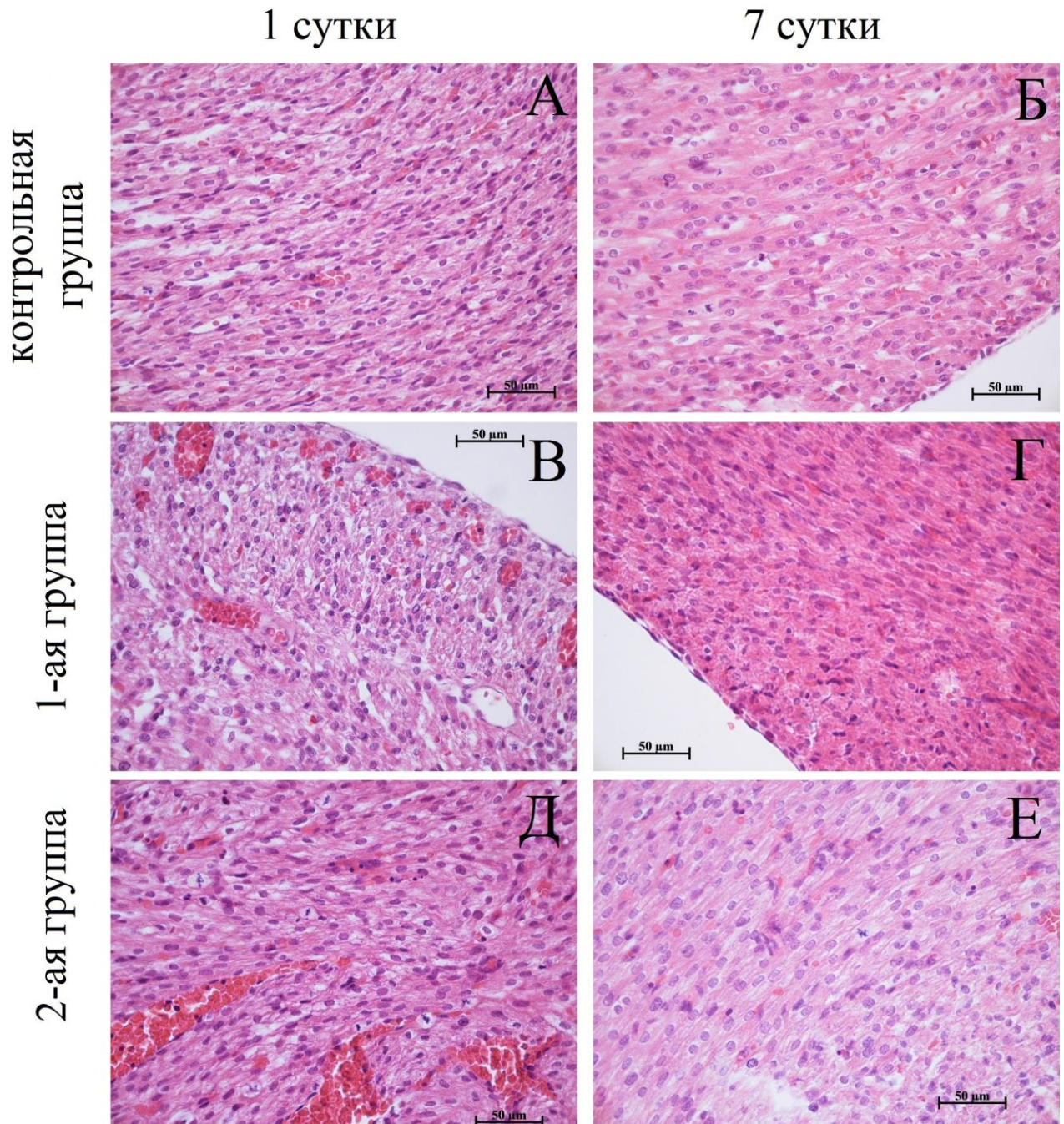


Рис. 7. Стенка левого желудочка сердца самцов (А-В, Д, Е) и самок (Г) крыс контрольной группы, 1-ой группы (рождённые на 12 ч ранее срока) и 2-ой группы (рождённые на 24 ч ранее срока), 1 и 7 сутки постнатального периода онтогенеза. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400.

С 1 по 3 сутки постПО в цитоплазме кардиомиоцитов ЛЖС крыс всех групп поперечная исчерченность слабо определяется, перинуклеарные участки

цитоплазмы не окрашиваются эозином. С 1 по 7 сутки постПО в ЛЖС крыс всех групп определяются митотические фигуры кардиомиоцитов. С 3 суток постПО количество двуядерных кардиомиоцитов в ЛЖС крыс всех групп визуально увеличивается. Выраженность поперечной исчерченности цитоплазмы кардиомиоцитов постепенно возрастает к 21 суткам постПО. С 28 по 180 сутки постПО примерно в трети кардиомиоцитов ЛЖС крыс 2-ой группы определяется перинуклеарное просветление (рис. 8).

Диаметр кардиомиоцитов ЛЖС животных исследуемых групп возрастает в ходе эксперимента в 1,5-1,8 раз. Не обнаружено зависимости исследуемого показателя от пола крыс в контрольной и 2-ой группах. У крыс 1-ой группы диаметр кардиомиоцитов ЛЖС самцов ниже, чем у самок, исключительно на 21 сутки постПО (рис. 9, прил. Д).

Диаметр кардиомиоцитов ЛЖС самцов крыс 1-ой группы на 2 и 6 сутки постПО ниже, чем у крыс контрольной группы. Диаметр кардиомиоцитов ЛЖС самок крыс 1-ой группы на 2, 3 и 14 сутки постПО ниже, на 21 сутки постПО – выше такового животных контрольной группы (рис. 9, прил. Д).

Диаметр кардиомиоцитов ЛЖС самцов крыс 2-ой группы превышает аналогичный показатель крыс контрольной группы на 1 сутки постПО, а также крыс 1-ой группы – на 2 сутки постПО. Диаметр кардиомиоцитов ЛЖС самок крыс 2-ой группы выше соответствующего показателя крыс контрольной группы на 4 и 5 сутки постПО, а также крыс 1-ой группы – на 2 сутки постПО. В последующем, диаметр кардиомиоцитов ЛЖС крыс 2-ой группы увеличивается медленнее, чем у крыс контрольной и 1-ой групп. Более того, диаметр кардиомиоцитов ЛЖС самцов крыс 2-ой группы ниже, чем у самцов крыс контрольной группы, на 6 сутки постПО. Диаметр кардиомиоцитов ЛЖС самок крыс 2-ой группы ниже соответствующего показателя крыс контрольной группы на 7 и 14 сутки постПО, показателя крыс 1-ой группы – на 21 сутки постПО. Диаметр кардиомиоцитов ЛЖС крыс 2-ой группы не отличается от показателя контрольных животных, начиная с 21 суток постПО (рис. 9, прил. Д).

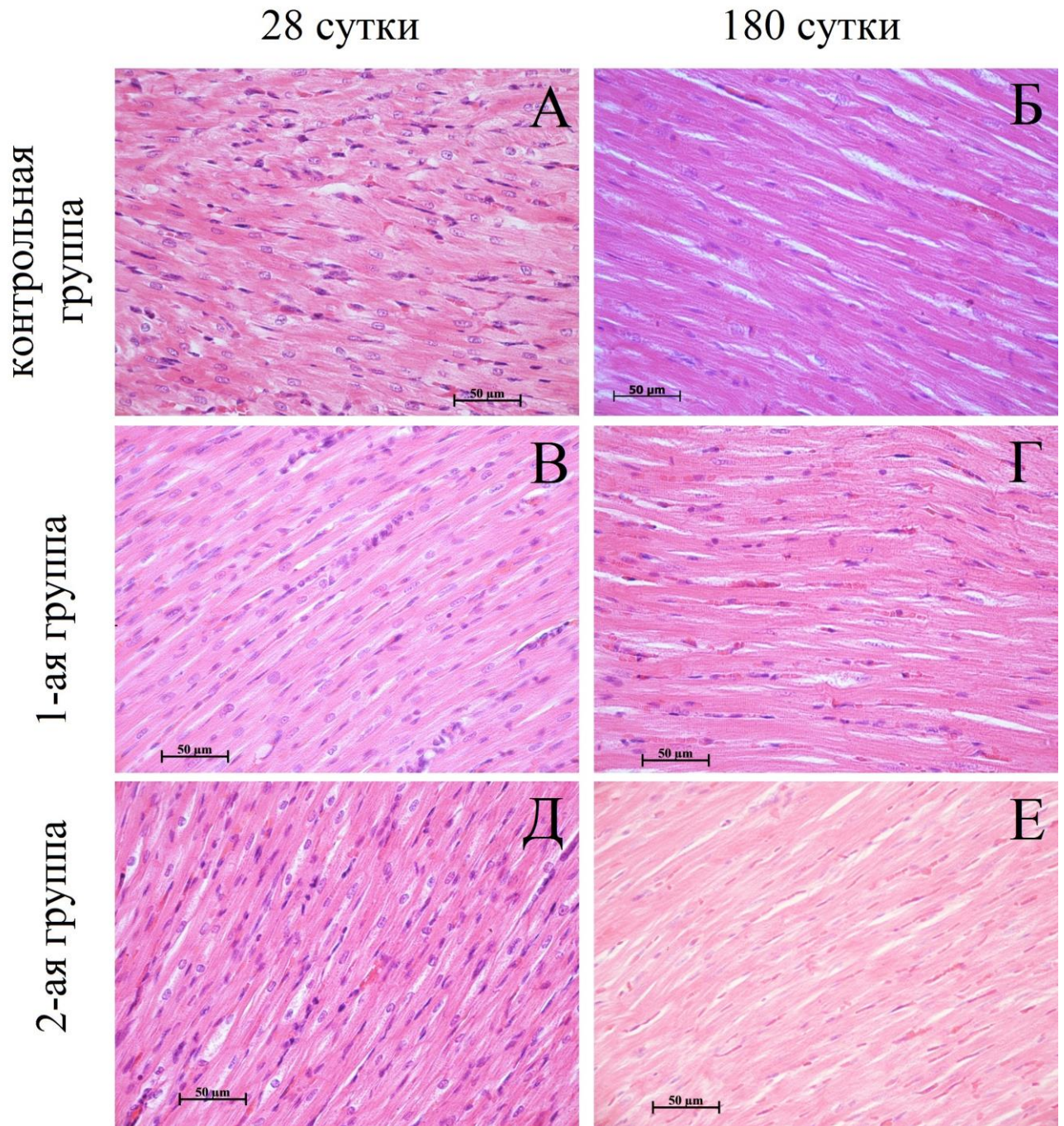
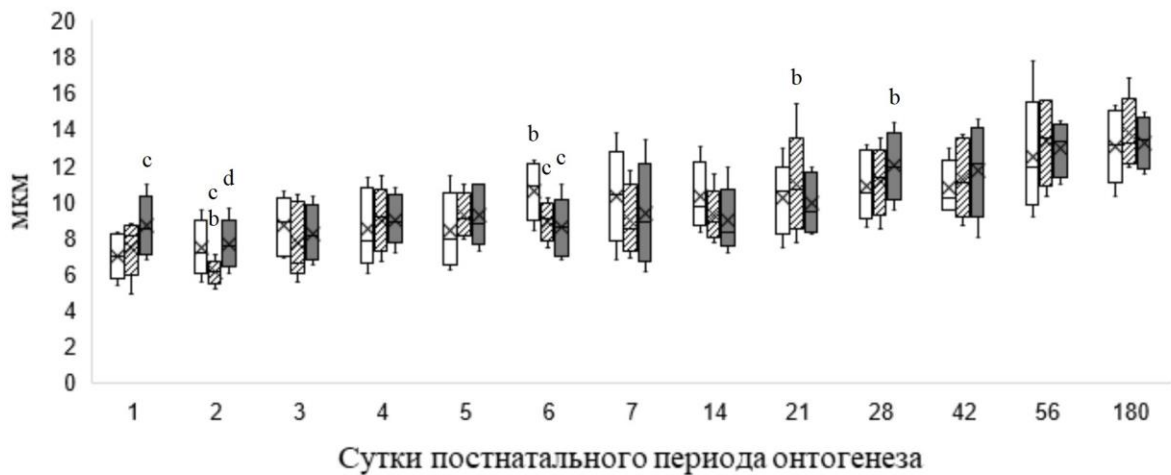


Рис. 8. Стенка левого желудочка сердца самцов (Б-Г, Е) и самок (А, Д) крыс контрольной группы, 1-ой группы (рождённые на 12 ч ранее срока) и 2-ой группы (рождённые на 24 ч ранее срока), 28 и 180 сутки постнатального периода онтогенеза. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400. Перинуклеарное просветление цитоплазмы кардиомиоцитов (Д).

Таким образом, на 1 сутки постПО диаметр сократительных кардиомиоцитов ЛЖС повышен исключительно у самцов крыс 2-ой группы. Напротив, у самцов и самок крыс 1-ой группы на 2 сутки постПО исследуемый показатель ниже, чем у животных контрольной группы.

самцы



самки

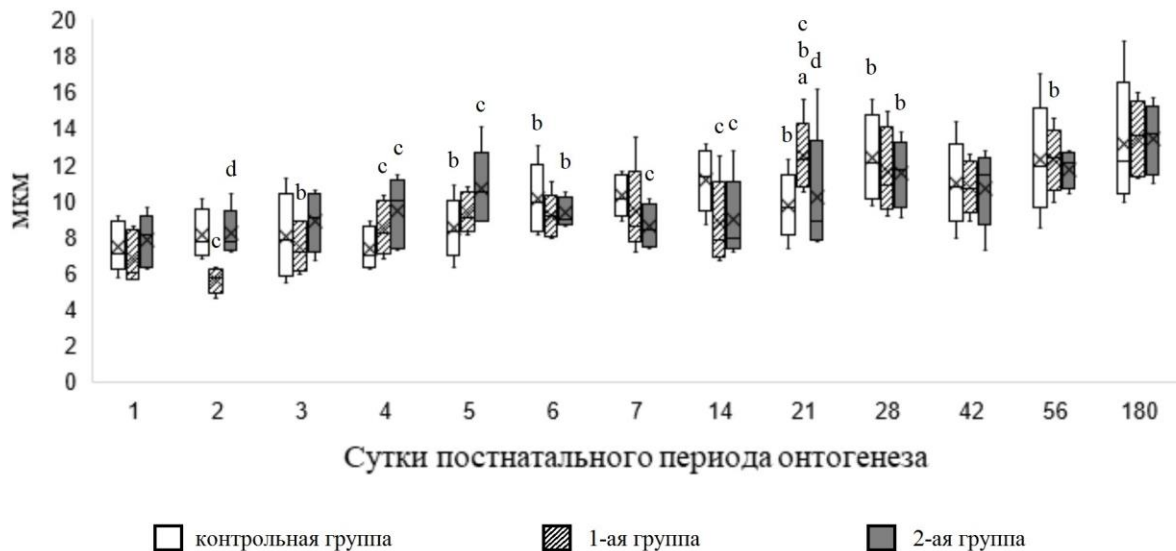


Рис. 9. Диаметр сократительных кардиомиоцитов левого желудочка сердца преждевременно рождённых и доношенных крыс.

а – отличие от аналогичного показателя самцов крыс; b – отличие от соответствующего показателя на предыдущий срок; c – отличие от соответствующего показателя крыс контрольной группы; d – отличие от соответствующего показателя крыс 1 группы; $p < 0,01$.

Диаметр сократительных кардиомиоцитов ЛЖС крыс 1-ой и 2-ой групп на 4-5 сутки постПО выше, на 6-14 сутки постПО – ниже соответствующих показателей контрольных животных. В отдалённом постПО не наблюдается отличий диаметра кардиомиоцитов ЛЖС крыс 1-ой, 2-ой и контрольной групп.

3.2.2. Выявление коллагеновых волокон в стенке левого желудочка сердца преждевременно рождённых и доношенных крыс

В течение эксперимента прослеживается тенденция к снижению удельного объёма кардиомиоцитов ЛЖС животных всех групп (рис. 10, прил. Е).

В стенке ЛЖС самцов крыс контрольной группы удельный объём кардиомиоцитов выше, чем у самок крыс этой же группы, исключительно на 4 сутки постПО (рис. 10, прил. Е).

Удельный объём кардиомиоцитов в стенке ЛЖС самок крыс 1-ой группы превышает соответствующий показатель самцов крыс этой же группы на 14 сутки постПО. Удельный объём кардиомиоцитов ЛЖС крыс-самцов 1-ой группы на 5, 14, 21, 28, 42 и 56 сутки постПО ниже, чем у крыс-самцов контрольной группы. Установлено снижение исследуемого параметра в стенке ЛЖС самок крыс 1-ой группы, в сравнении с таковым у самок крыс контрольной группы, на 14, 21, 28, 42 и 180 сутки постПО (рис. 10, прил. Е).

Удельный объём кардиомиоцитов в стенке ЛЖС самок крыс 2-ой группы превышает соответствующий показатель самцов крыс этой же группы на 14 и 28 сутки постПО. Показано снижение удельного объёма кардиомиоцитов в ЛЖС самцов крыс 2-ой группы, относительно такового у самцов крыс контрольной группы, на 3, 5, 6, 7, 14, 21, 28 и 42 сутки постПО. Удельный объём кардиомиоцитов в ЛЖС самок крыс 2-ой группы ниже, чем у самок крыс контрольной группы, на 5, 21, 28 и 42 сутки постПО. Исследуемый показатель у самцов и самок крыс 2-ой группы ниже, чем у животных 1-ой группы, на 5 и 7 сутки постПО. Удельный объём кардиомиоцитов в стенке ЛЖС самцов крыс 2-ой группы выше, чем у самцов 1-ой группы, на 180 сутки постПО (рис. 10, прил. Е).

Соединительная ткань в стенке ЛЖС определяется во всех оболочках сердца, однако наибольший вклад в удельный объём коллагеновых волокон вносит соединительная ткань миокарда. Коллагеновые волокна в миокарде ЛЖС крыс всех групп выявляются периваскулярно и интерстициально (рис. 11, 12).

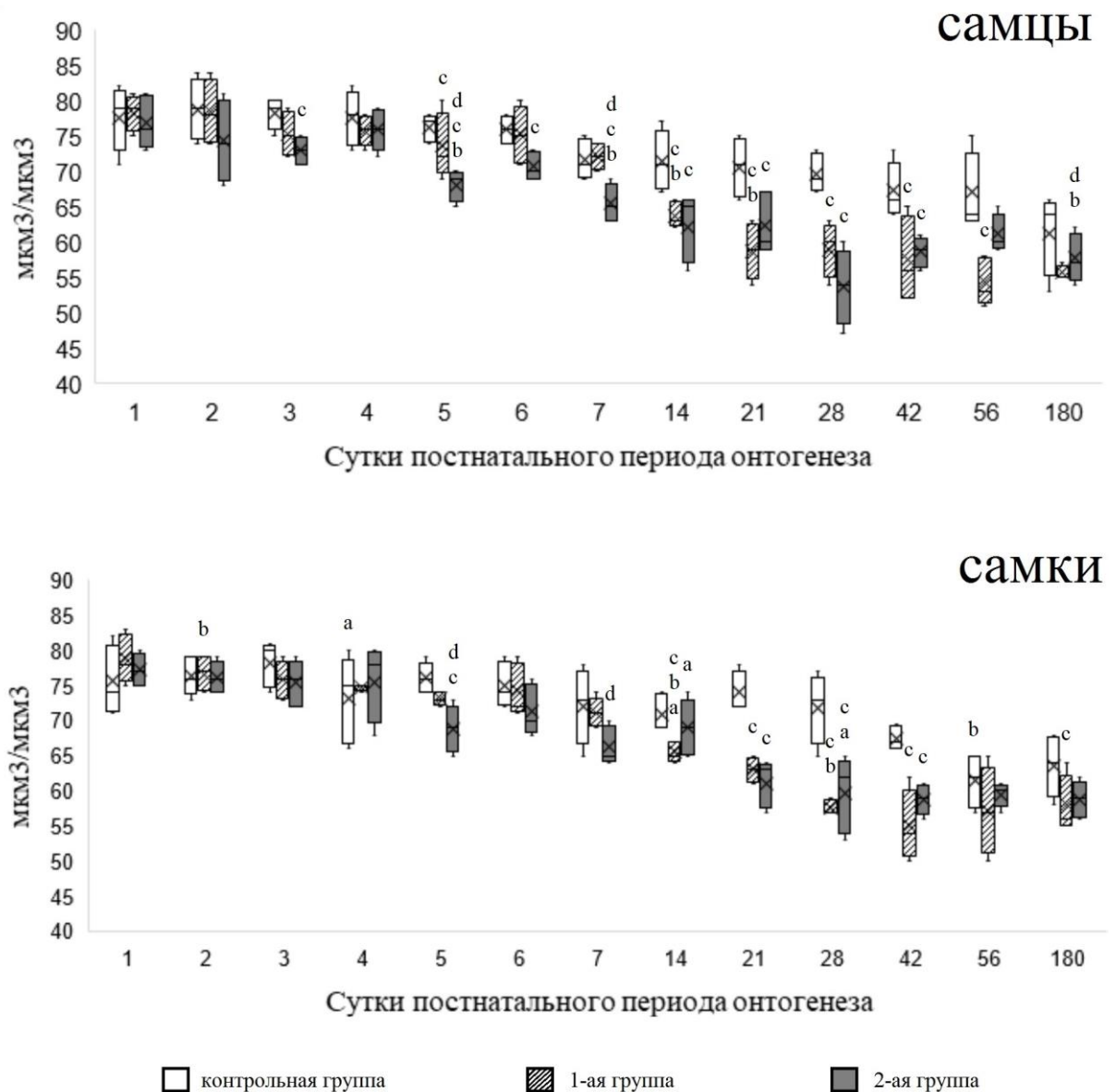


Рис. 10. Удельный объём кардиомиоцитов в стенке левого желудочка преждевременно рождённых и доношенных крыс.

а – отличие от аналогичного показателя самцов крыс; б – отличие от соответствующего показателя на предыдущий срок; с – отличие от соответствующего показателя крыс контрольной группы; d – отличие от соответствующего показателя крыс 1 группы; $p < 0,01$.

Удельный объём коллагеновых волокон в стенке ЛЖС увеличивается с возрастом крыс всех исследуемых групп. У новорождённых крыс данный показатель не превышает $2,5 \text{ мкм}^3/\text{мкм}^3$, а на 180 сутки постПО среднее значение удельного объёма коллагеновых волокон в ЛЖС достигает $12,0\text{--}18,0 \text{ мкм}^3/\text{мкм}^3$ у животных контрольной группы, $20,0\text{--}21,0 \text{ мкм}^3/\text{мкм}^3$ у животных 1-ой группы, $23,5\text{--}28,5 \text{ мкм}^3/\text{мкм}^3$ у животных 2-ой группы (прил. Ж).

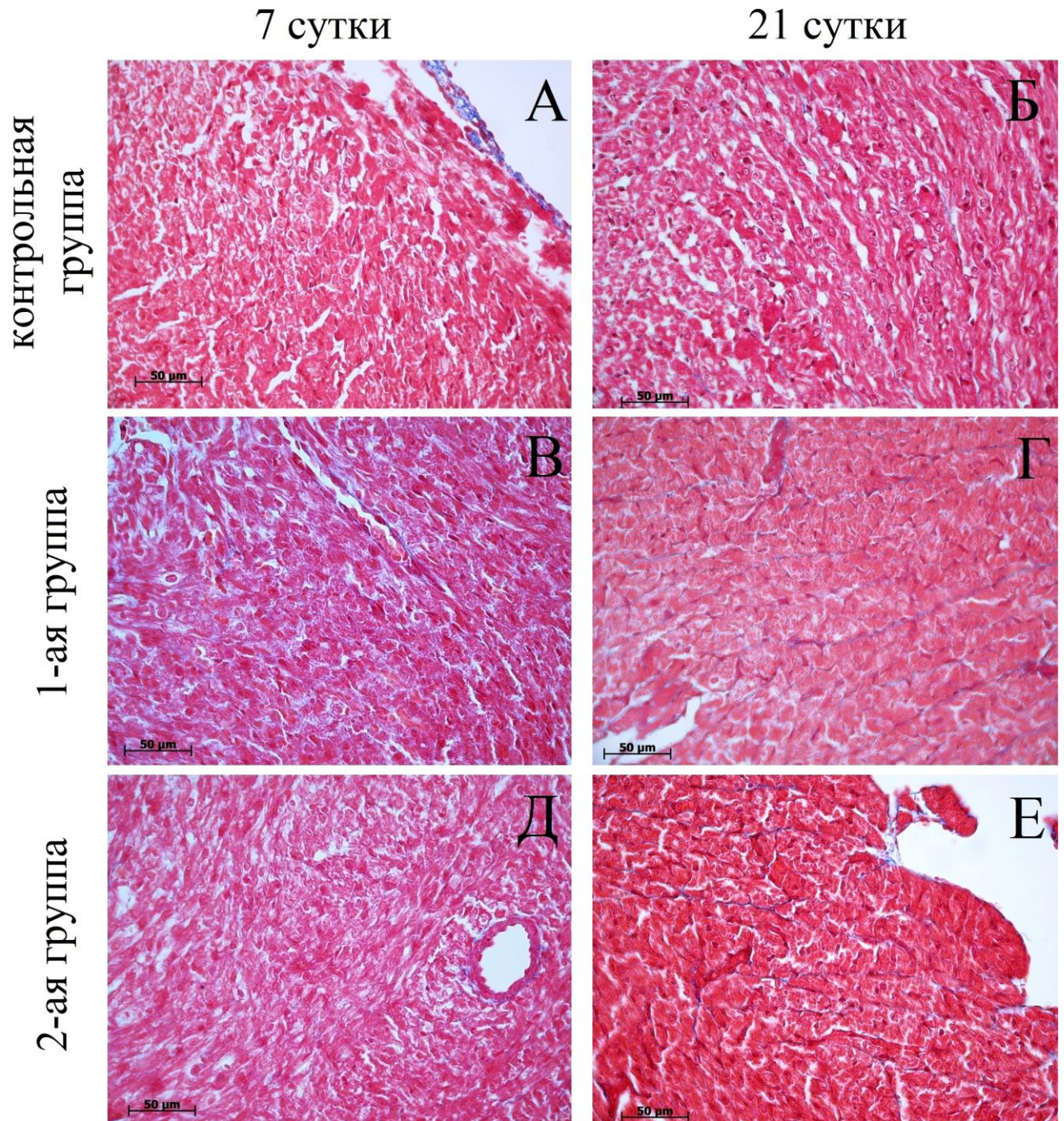


Рис. 11. Стенка левого желудочка сердца самцов (А-Г, Е) и самок (Д) крыс контрольной группы, 1-ой группы (рождённые на 12 ч ранее срока) и 2-ой группы (рождённые на 24 ч ранее срока), 7 и 21 сутки постнатального периода онтогенеза. Окраска по методу Массона. Ув. 400. Анилиновый синий окрашивает коллагеновые волокна в составе субэпикардального слоя (А), периваскулярной (В, Д) и интерстициальной стромы (Б, Г, Е) миокарда левого желудочка.

У крыс контрольной и 1-ой групп связанных с полом отличий данного показателя не обнаружено. Однако, во 2-ой группе исследуемый показатель самцов крыс на 14 сутки постПО выше, на 56 сутки постПО – ниже, чем у самок (рис. 13, прил. Ж).

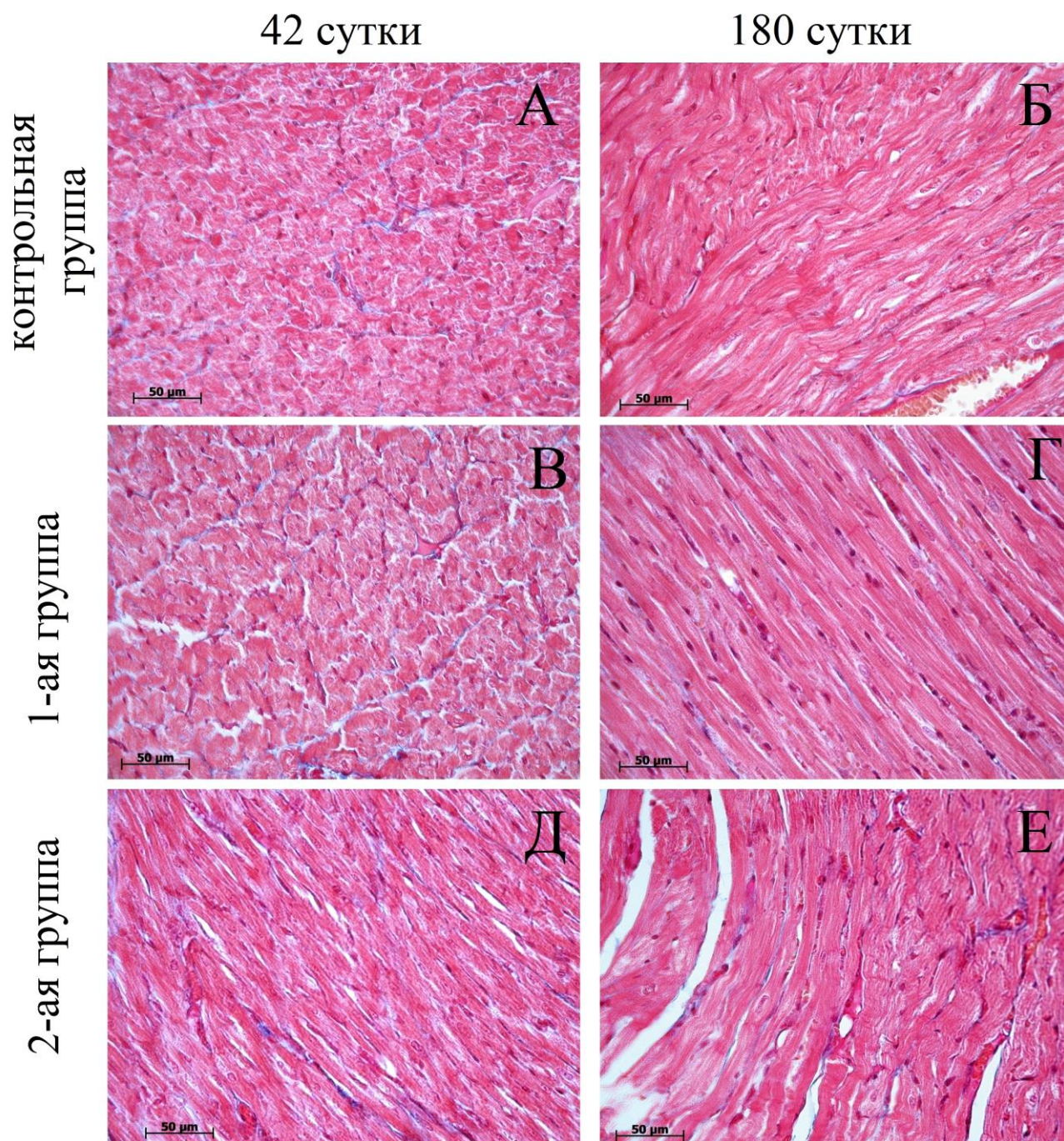


Рис. 12. Стенка левого желудочка сердца самцов (Б, Г-Е) и самок (А, В) крыс контрольной группы, 1-ой группы (рождённые на 12 ч ранее срока) и 2-ой группы (рождённые на 24 ч ранее срока), 42 и 180 сутки постнатального периода онтогенеза. Окраска по методу Массона. Ув. 400. Анилиновый синий окрашивает коллагеновые волокна в составе интерстициальной соединительной ткани (А-Е) стенки левого желудочка.

У крыс 1-ой группы удельный объём коллагеновых волокон в стенке ЛЖС выше аналогичного показателя контрольных животных с 14 по 56 сутки постПО, отличия нивелируются к 180 суткам постПО (рис. 13, прил. Ж).

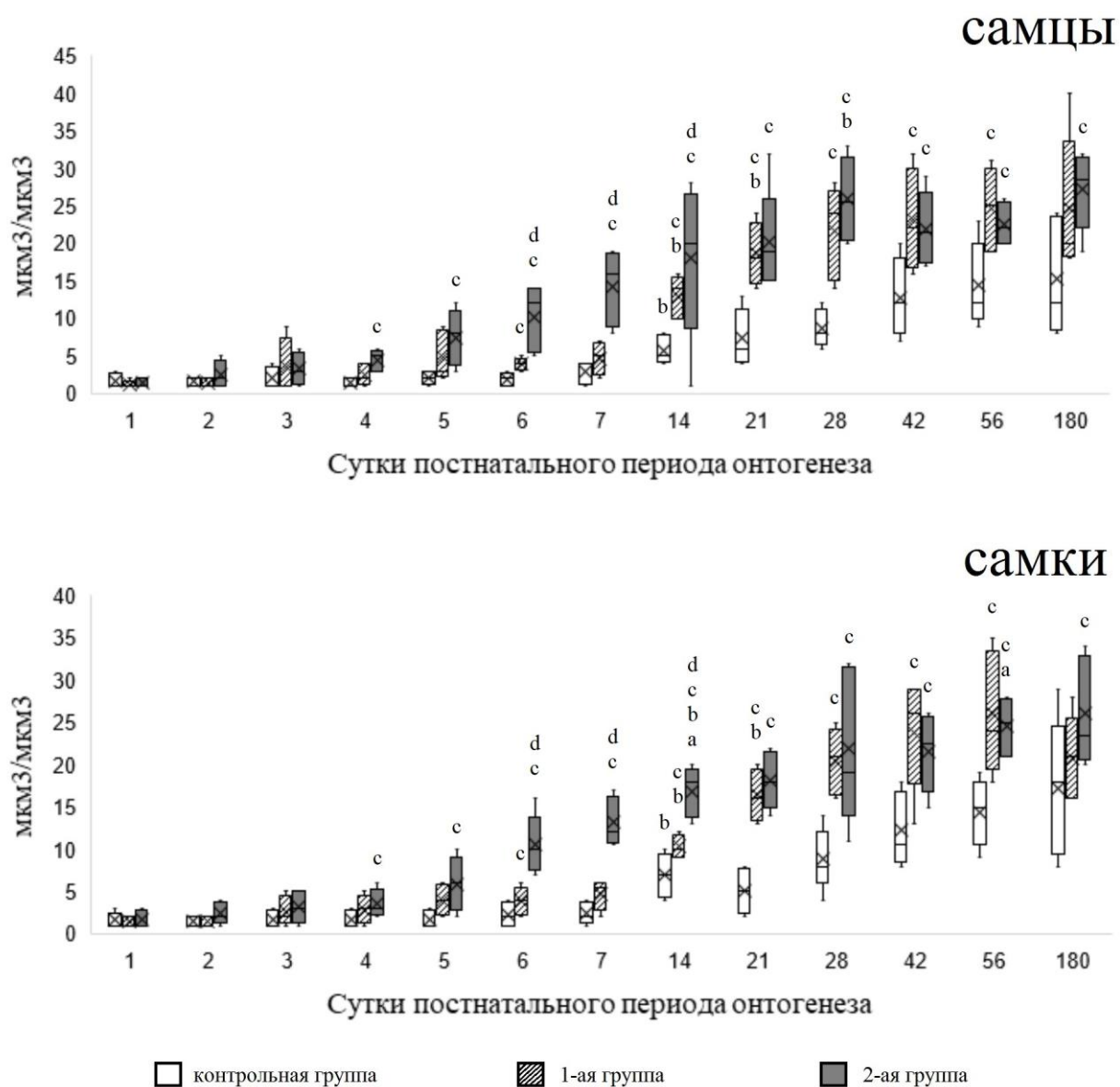


Рис. 13. Удельный объём коллагеновых волокон в стенке левого желудочка преждевременно рождённых и доношенных крыс.

а – отличие от аналогичного показателя самцов крыс; b – отличие от соответствующего показателя на предыдущий срок; c – отличие от соответствующего показателя крыс контрольной группы; d – отличие от соответствующего показателя крыс 1 группы; $p < 0,01$.

У крыс 2-ой группы удельный объём коллагеновых волокон в стенке ЛЖС превышает данный показатель животных контрольной группы с 4 суток постПО, отличия сохраняются до конца эксперимента. Изучаемый показатель самцов и самок крыс 2-ой группы выше, чем у крыс 1-ой группы, на 6, 7 и 14 сутки постПО (рис. 13, прил. Ж).

Таким образом, преждевременное рождение крыс сопровождается снижением удельного объёма кардиомиоцитов и увеличением удельного объёма

коллагеновых волокон в стенке ЛЖС в постПО, по сравнению с таковыми у контрольных животных. Преждевременное рождение приводит к более раннему, чем у рождённых в срок животных, увеличению удельного объёма коллагеновых волокон в ЛЖС, которое тем выраженнее, чем больше степень недоношенности животных.

3.2.3. Выявление тучных клеток в стенке левого желудочка сердца преждевременно рождённых и доношенных крыс

Окрашивание гистологических препаратов метиленовым синим позволяет выявить тучные клетки, благодаря метахромазии их секреторных гранул. Тучные клетки в стенке ЛЖС крыс исследуемых групп визуализируются в соединительной ткани эпикарда, а также в периваскулярной и интерстициальной соединительной ткани миокарда (рис. 14). В ЛЖС крыс исследуемых групп с 1 по 7 сутки постПО обнаруживаются единичные тучные клетки, их количество возрастает, начиная с 14 суток постПО. В исследуемые сроки не обнаружено связанных с полом отличий количества тучных клеток в стенке ЛЖС крыс контрольной, 1-ой и 2-ой групп (рис. 15, прил. 3).

Продemonстрировано, что на 56 сутки постПО у животных 1-ой группы количество тучных клеток в стенке ЛЖС ниже, чем у животных контрольной группы (рис. 15, прил. 3).

Количество тучных клеток в стенке ЛЖС крыс 2-ой группы ниже, чем у животных контрольной группы, на 42 сутки постПО (рис. 15, прил. 3). Отличий количества тучных клеток в стенке ЛЖС крыс 1-ой и 2-ой групп в исследуемые сроки не выявлено (рис. 15, прил. 3).

Ввиду низкого количества тучных клеток в стенке ЛЖС крыс на 1-7 сутки постПО, подсчёт коэффициента дегрануляции тучных клеток для этих экспериментальных сроков не проводился. Коэффициент дегрануляции тучных клеток в стенке ЛЖС с 14 по 180 сутки постПО крыс не зависит от пола и не изменяется в результате преждевременного рождения (рис. 16, прил. II).

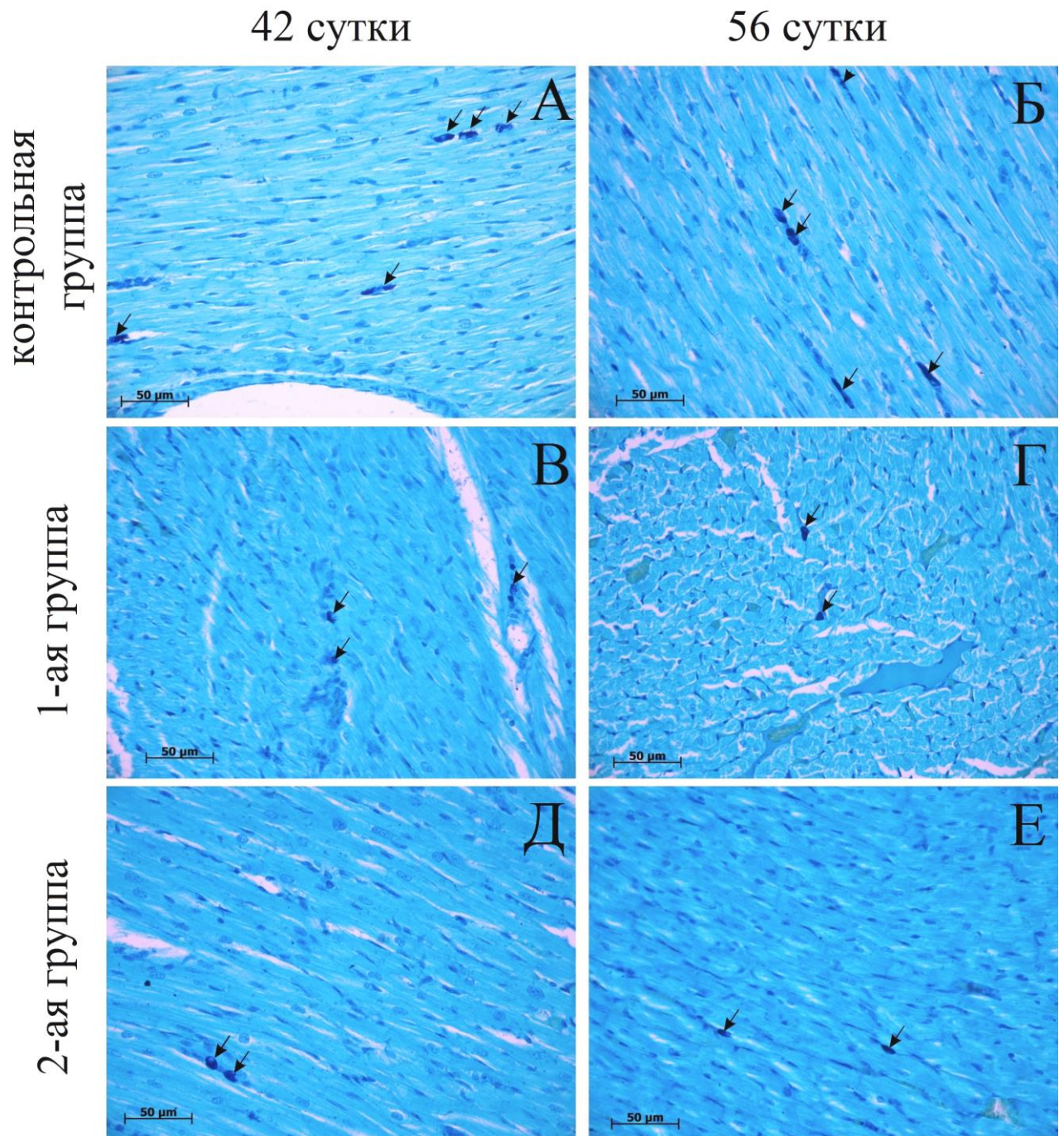


Рис. 14. Стенка левого желудочка сердца самцов (А, Д, Е) и самок (Б-Г) крыс контрольной группы, 1-ой группы (рождённые на 12 ч ранее срока) и 2-ой группы (рождённые на 24 ч ранее срока), 42 и 56 сутки постнатального периода онтогенеза. Окраска метиленовым синим. Ув. 400. Стрелки указывают на тучные клетки.

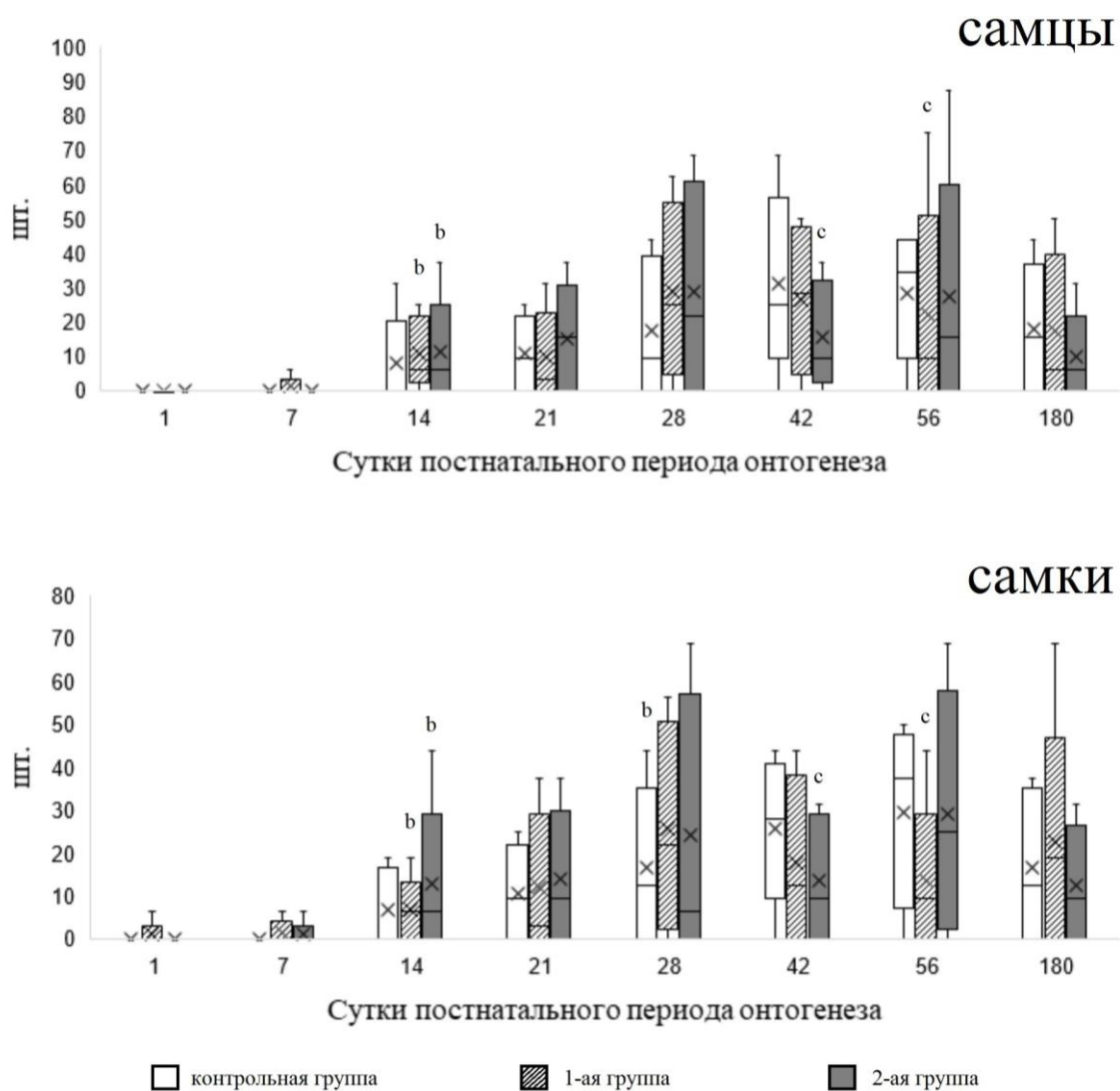


Рис. 15 Количество тучных клеток в 1 мм² среза стенки левого желудочка преждевременно рождённых и доношенных крыс.

а – отличие от аналогичного показателя самцов крыс; b – отличие от соответствующего показателя на предыдущий срок; c – отличие от соответствующего показателя крыс контрольной группы; d – отличие от соответствующего показателя крыс 1 группы; $p < 0,01$.

Итак, преждевременное рождение приводит к преходящему снижению количества тучных клеток в стенке ЛЖС как у самцов, так и у самок крыс, однако не сопровождается изменением коэффициента дегрануляции тучных клеток. Снижение количества тучных клеток в стенке ЛЖС крыс наблюдается тем раньше, чем больше степень недоношенности.

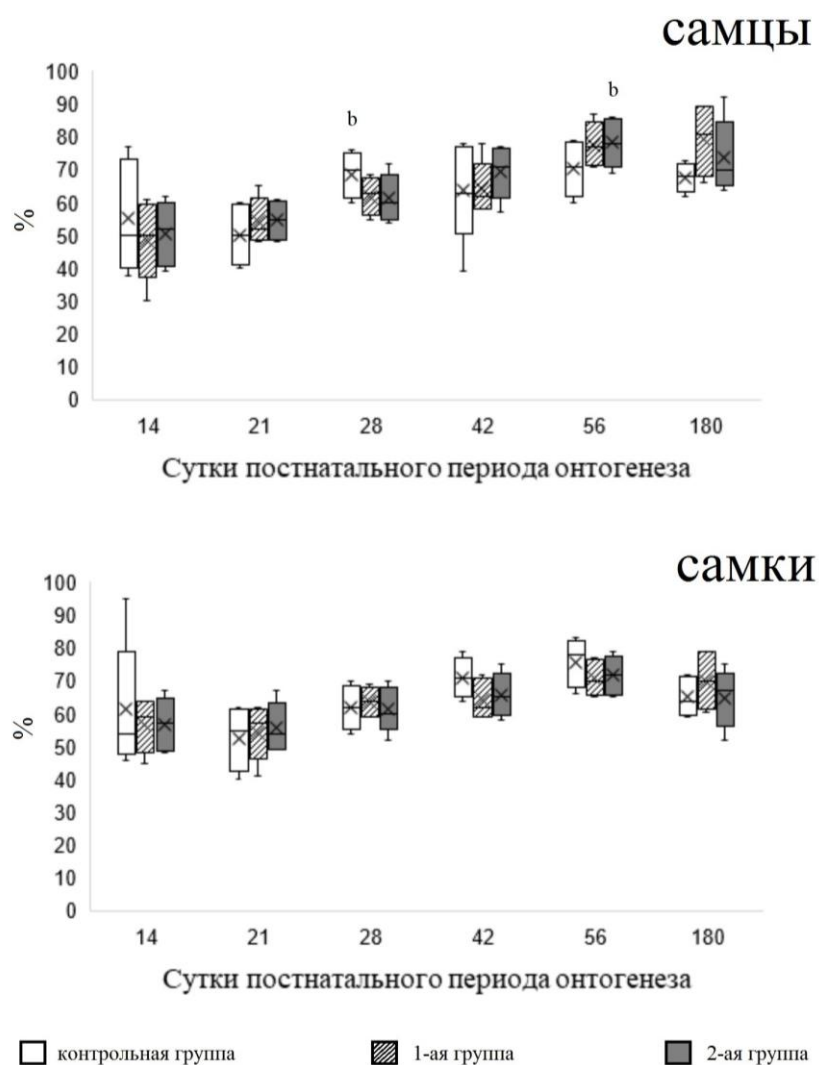


Рис. 16. Коэффициент дегрануляции тучных клеток стенки левого желудочка сердца преждевременно рождённых и доношенных крыс.

а – отличие от аналогичного показателя самцов крыс; b – отличие от соответствующего показателя на предыдущий срок; c – отличие от соответствующего показателя крыс контрольной группы; d – отличие от соответствующего показателя крыс 1 группы; $p < 0,01$.

3.3. Иммуногистохимическое исследование стенки левого желудочка сердца преждевременно рождённых и доношенных крыс

3.3.1. Выявление Ki67 в стенке левого желудочка сердца преждевременно рождённых и доношенных крыс

Цитоплазматическое Ki67-позитивное окрашивание в стенке ЛЖС крыс характерно для делящихся клеток эндокарда, миокарда и эпикарда. Ki67-позитивные клетки диффузно распределены в стенке ЛЖС крыс исследуемых

групп (рис. 17, 18). В данной работе проведён подсчёт исключительно Ki67-позитивных кардиомиоцитов в 1 мм² среза стенки ЛЖС.

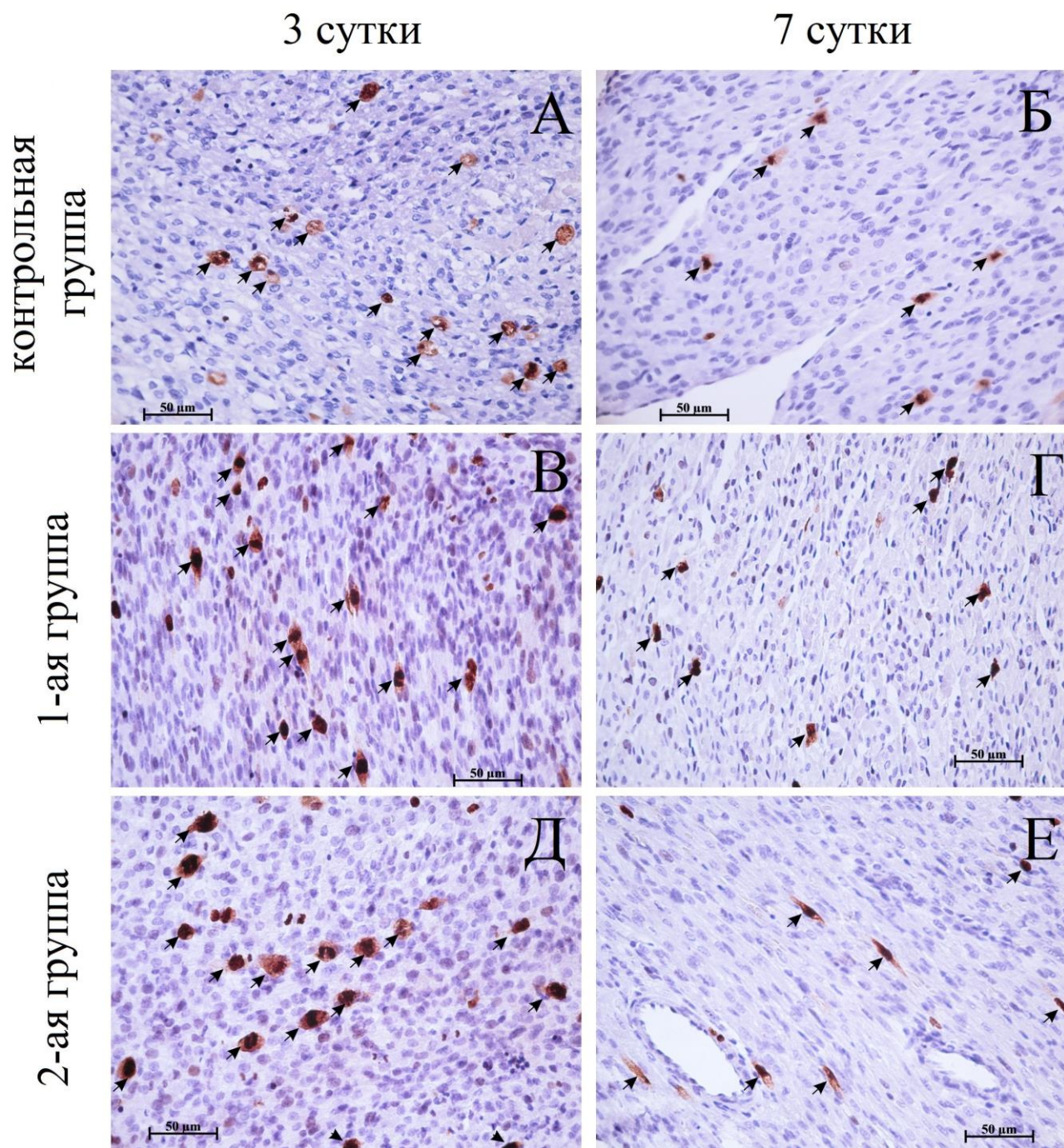


Рис. 17. Стенка левого желудочка сердца самцов (А-Е) крыс контрольной группы, 1-ой группы (рождённые на 12 ч ранее срока) и 2-ой группы (рождённые на 24 ч ранее срока), 3 и 7 сутки постнатального периода онтогенеза. Иммуногистохимическая реакция на Ki67 с докраской гематоксилином Джилла. Ув. 400. Ki67-позитивные кардиомиоциты указаны стрелкой.

На протяжении эксперимента не выявлено связанных с полом различий количества Ki67-позитивных кардиомиоцитов ЛЖС крыс исследуемых групп.

Единичные отличия количества Ki67-позитивных кардиомиоцитов ЛЖС самцов и самок крыс на 1 неделе постПО могут быть следствием малого объёма выборки.

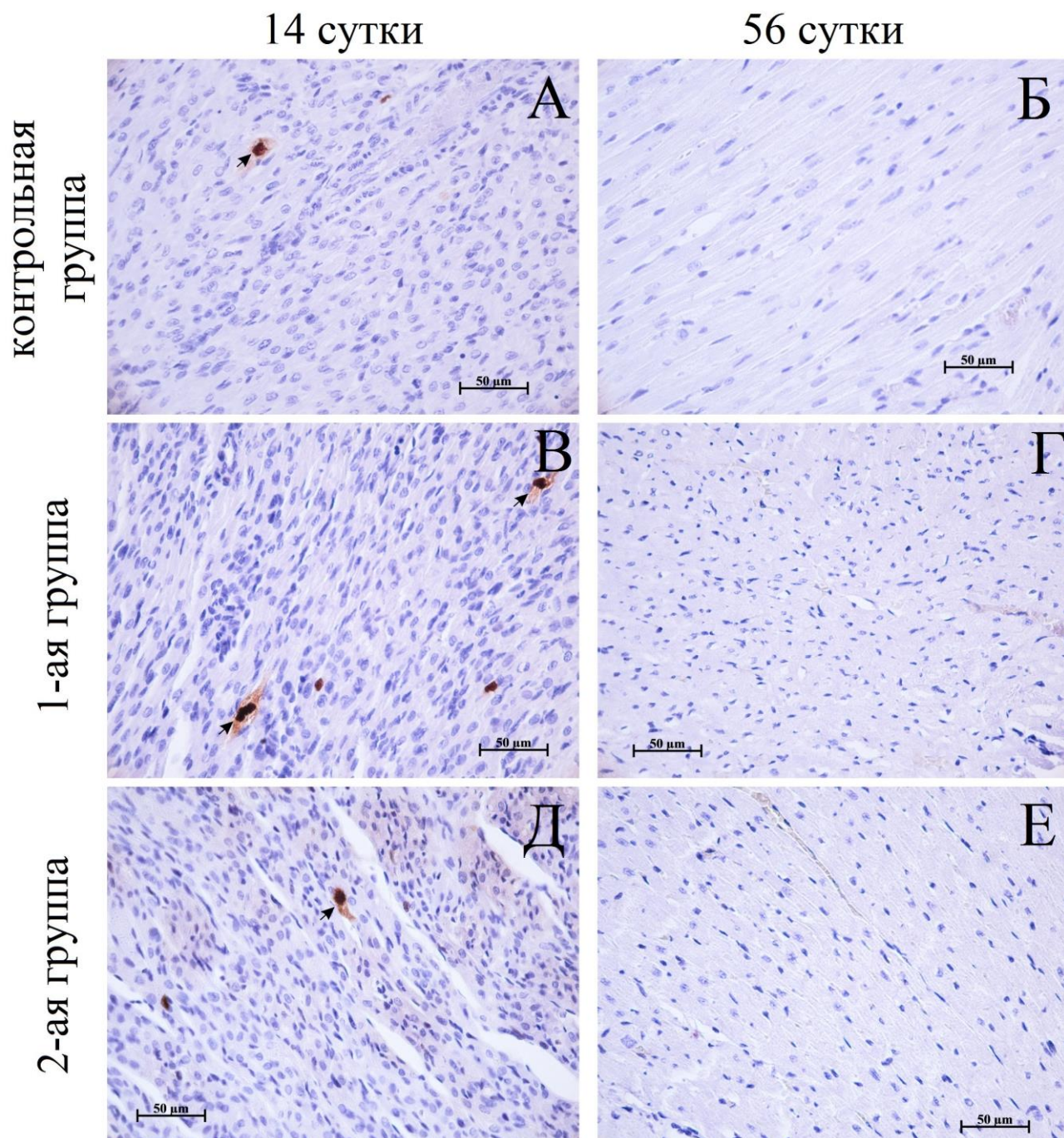


Рис. 18. Стенка левого желудочка сердца самцов (А, В, Д, Е) и самок (Б, Г) крыс контрольной группы, 1-ой группы (рождённые на 12 ч ранее срока) и 2-ой группы (рождённые на 24 ч ранее срока), 14 и 56 сутки постнатального периода онтогенеза. Иммуногистохимическая реакция на Ki67 с докраской гематоксилином Джилла. Ув. 400. Ki67-позитивные кардиомиоциты указаны стрелкой.

Ki67-позитивные кардиомиоциты ЛЖС крыс контрольной и 1-ой групп обнаруживаются с 1 по 28 сутки постПО. Количество Ki67-позитивных

кардиомиоцитов ЛЖС крыс контрольной и 1-ой групп максимально на 2-3 сутки постПО, после чего снижается (рис. 19, прил. К).

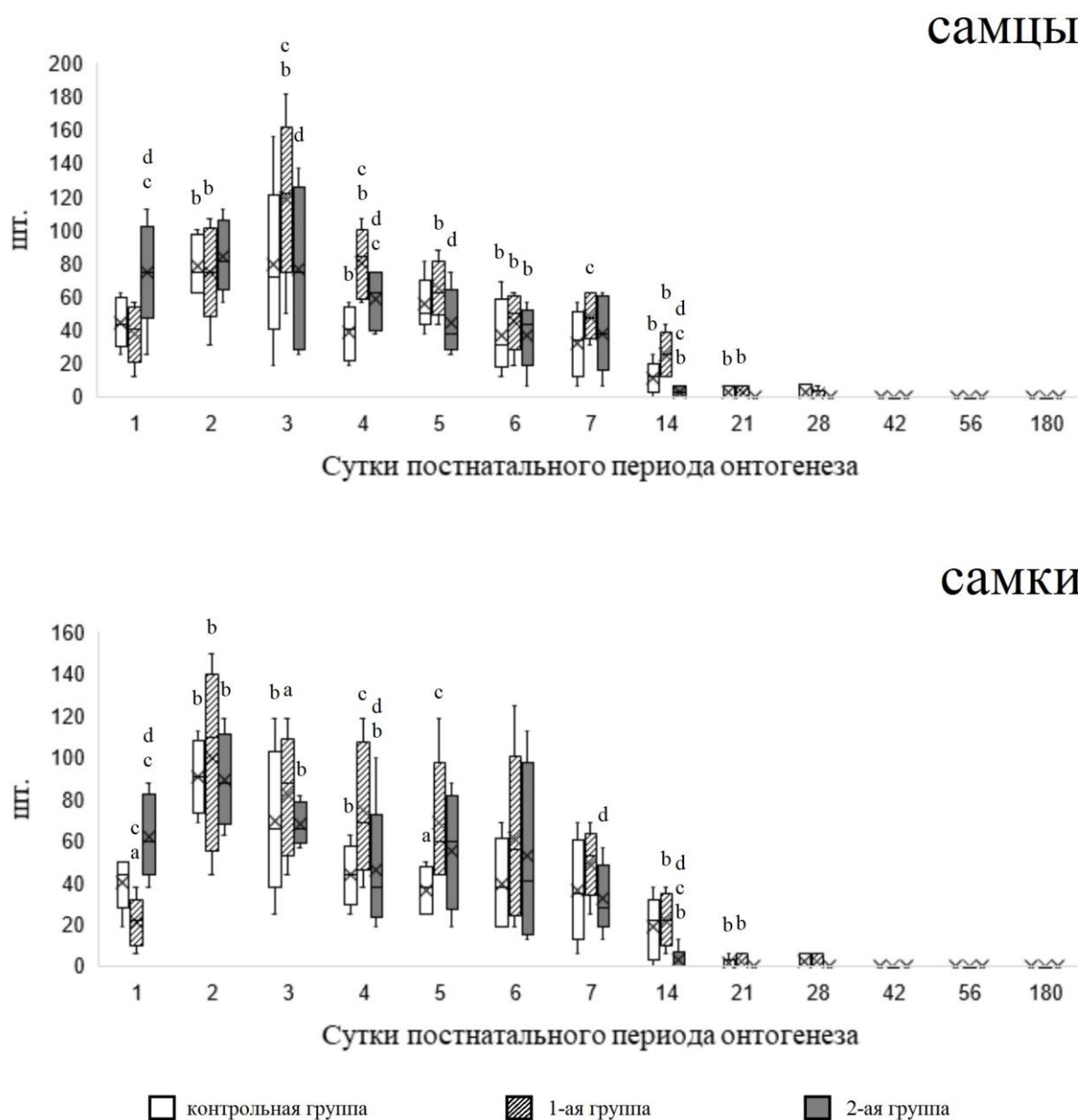


Рис. 19. Количество Ki67-позитивных кардиомиоцитов в 1 мм² среза стенки левого желудочка преждевременно рождённых и доношенных крыс.

а – отличие от аналогичного показателя самцов крыс; б – отличие от соответствующего показателя на предыдущий срок; с – отличие от соответствующего показателя крыс контрольной группы; d – отличие от соответствующего показателя крыс 1 группы; $p < 0,01$.

Стоит отметить более позднее уменьшение количества Ki67-позитивных кардиомиоцитов ЛЖС у крыс 1-ой группы: исследуемый показатель крыс 1-ой группы выше, чем у крыс контрольной группы, на 3, 4, 5 и 7 сутки постПО. В

стенке ЛЖС крыс контрольной и 1-ой групп Ki67-позитивные кардиомиоциты не обнаруживаются, начиная с 42 суток постПО (рис. 19, прил. К.).

В ЛЖС крыс 2-ой группы Ki67-позитивные кардиомиоциты определяются с 1 по 14 сутки постПО (рис. 17, 18), их количество максимально на 2 сутки постПО, после чего снижается. Количество Ki67-позитивных кардиомиоцитов в ЛЖС крыс 2-ой группы на 1 сутки постПО выше соответствующего показателя крыс контрольной и 1-ой групп. Изучаемый показатель крыс 2-ой группы ниже, чем у крыс 1-ой группы, на 3, 4, 5 и 7 сутки постПО. В отличие от крыс контрольной и 1-ой групп, у крыс 2-ой группы на 14 сутки постПО в ЛЖС определяются единичные Ki67-позитивные кардиомиоциты. Начиная с 21 суток постПО, Ki67-позитивные кардиомиоциты в ЛЖС крыс 2-ой группы отсутствуют (рис. 19, прил. К.).

Таким образом, наибольшее количество Ki67-позитивных кардиомиоцитов обнаруживается в ЛЖС крыс исследуемых групп в период новорожденности. При большей степени недоношенности (крысы 2-ой группы) наблюдается повышение количества Ki67-позитивных кардиомиоцитов ЛЖС на 1 сутки постПО, однако иммунопозитивные кардиомиоциты перестают определяться раньше, чем у крыс контрольной и 1-ой групп.

3.3.2. Выявление Mklp2 в стенке левого желудочка сердца преждевременно рождённых и доношенных крыс

Цитоплазматическое Mklp2-позитивное окрашивание в стенке ЛЖС крыс исследуемых групп характерно для проходящих цитотомии кардиомиоцитов, эндотелиоцитов, фибробластов и мезотелиоцитов (рис. 20).

Mklp2-позитивные кардиомиоциты ЛЖС крыс контрольной, 1-ой и 2-ой групп локализованы, преимущественно, субэндокардиально и определяются исключительно в первую неделю постПО. Начиная с 14 суток постПО, Mklp2-позитивных кардиомиоцитов в стенке ЛЖС крыс 1-ой, 2-ой и контрольной групп не обнаружено (рис. 21, прил. Л).

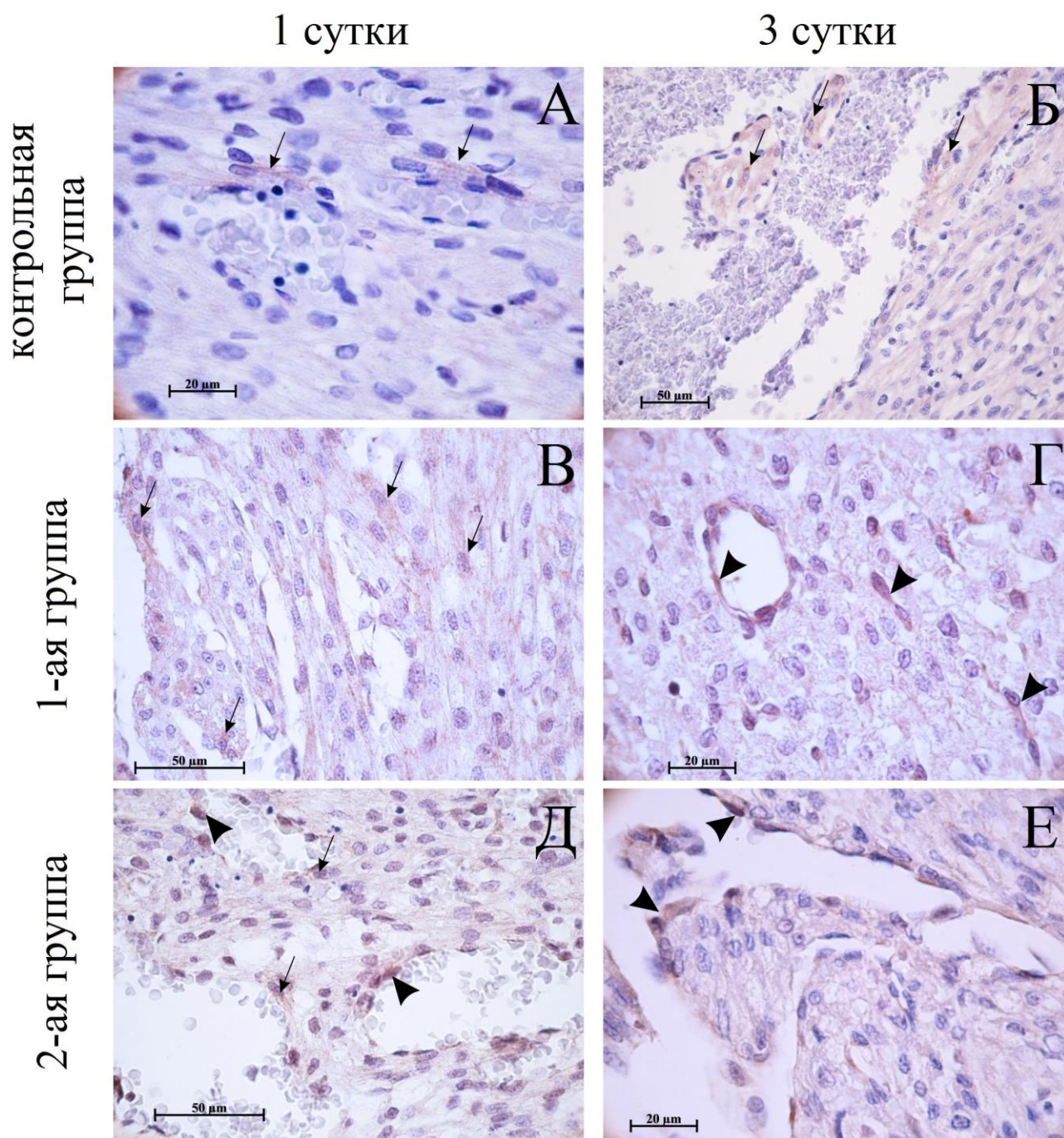


Рис. 20. Стенка левого желудочка сердца самцов (А, Б, Г, Е) и самок (В, Д) крыс контрольной группы, 1-ой группы (рождённые на 12 ч ранее срока) и 2-ой группы (рождённые на 24 ч ранее срока), 1 и 3 сутки постнатального периода онтогенеза. Иммуногистохимическая реакция на Mklp2 с докраской гематоксилином Джилла. Ув. 630 (А, В-Е). Ув. 400 (Б). Mklp2-позитивные кардиомиоциты указаны стрелкой. Головка стрелки указывает на Mklp2-позитивные эндотелиоциты.

Исследуемый показатель не зависит от пола животных. Количество Mklp2-позитивных кардиомиоцитов в ЛЖС крыс 1-ой, 2-ой и контрольной групп в исследуемые сроки не отличается (рис. 21, прил. Л).

Следовательно, преждевременное рождение не изменяет пространственный и временной характер выявления Mklp2 в кардиомиоцитах ЛЖС крыс.

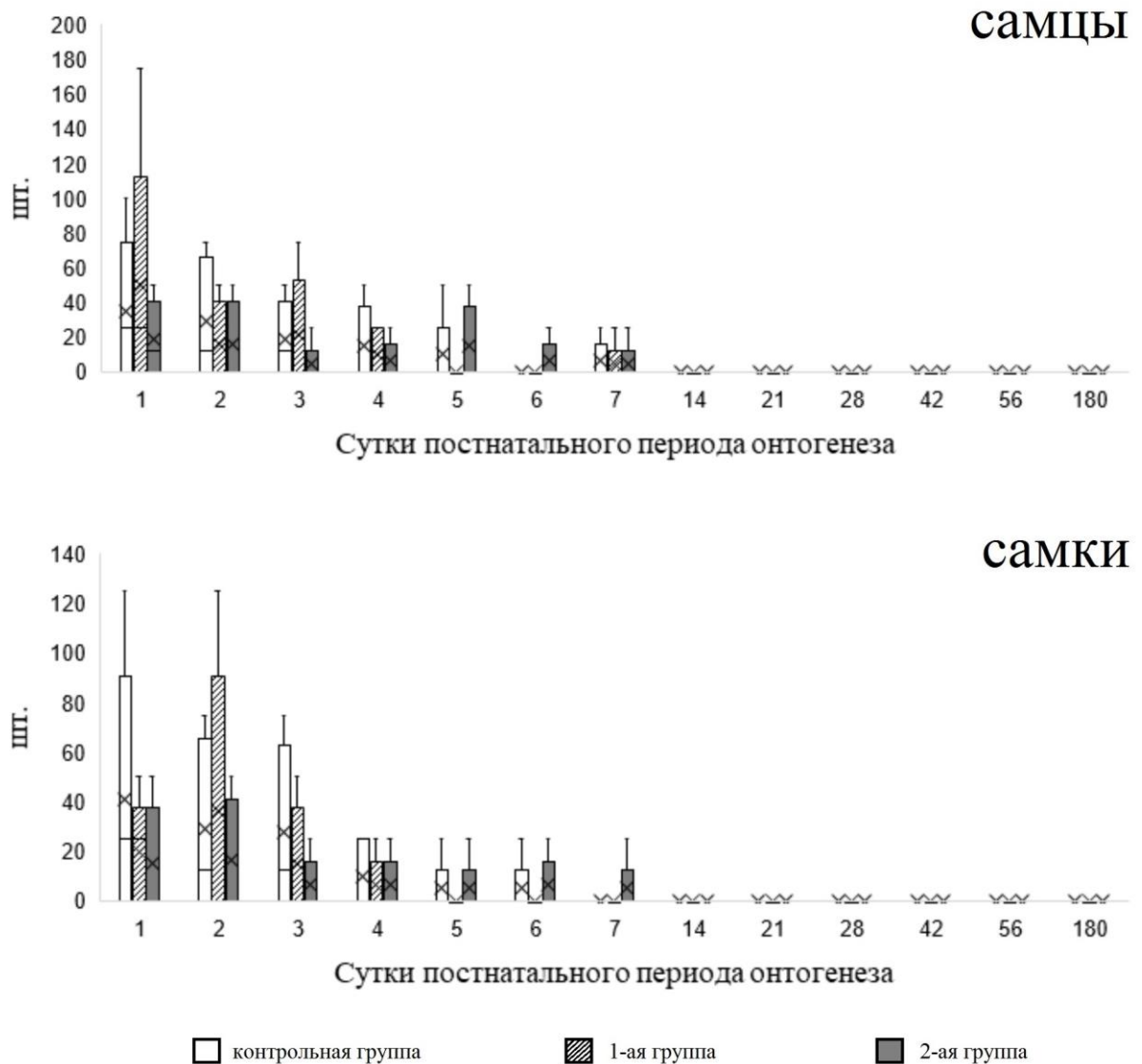


Рис. 21. Количество Mklp2-позитивных кардиомиоцитов в 1 мм² среза стенки левого желудочка преждевременно рождённых и доношенных крыс.

а – отличие от аналогичного показателя самцов крыс; б – отличие от соответствующего показателя на предыдущий срок; с – отличие от соответствующего показателя крыс контрольной группы; д – отличие от соответствующего показателя крыс 1 группы; $p < 0,01$.

3.3.3. Выявление активированной каспазы 3 в стенке левого желудочка сердца преждевременно рождённых и доношенных крыс

Активированная каспаза 3 определяется в цитоплазме клеток, гибнущих по механизму апоптоза. В исследуемые сроки в ЛЖС крыс контрольной, 1-ой и 2-ой групп позитивное иммуногистохимическое окрашивание на активированную каспазу 3 наблюдали в цитоплазме отдельных эндотелиоцитов эндокарда и кровеносных сосудов, фибробластов, а также кардиомиоцитов. Каспаза 3-позитивные кардиомиоциты в стенке ЛЖС крыс исследуемых групп локализуются диффузно (рис. 22).

Полового диморфизма количества каспаза 3-позитивных кардиомиоцитов ЛЖС крыс контрольной и 1-ой групп с 1 по 180 сутки постПО не наблюдается. Динамика количества каспаза 3-позитивных кардиомиоцитов ЛЖС крыс 1-ой и контрольной группы не отличается. В стенке ЛЖС крыс контрольной и 1-ой групп с 1 по 7 сутки постПО определяются единичные каспаза 3-позитивные кардиомиоциты (рис. 22), их количество в ходе 1-ой недели постПО снижается. Каспаза 3-позитивные кардиомиоциты в стенке ЛЖС крыс контрольной и 1-ой групп с 14 по 56 сутки постПО не обнаруживаются. Единичные каспаза 3-позитивные кардиомиоциты выявляются в ЛЖС крыс контрольной и 1-ой групп на 180 сутки постПО (рис. 23, прил. М).

Каспаза 3-позитивные кардиомиоциты определяются в ЛЖС самцов и самок крыс 2-ой группы в первую неделю постПО, а также на 56 и 180 сутки постПО (рис. 22). Во 2-ой группе исследуемый показатель у самцов превышает аналогичный показатель самок исключительно на 56 сутки постПО (рис. 23, прил. М). На 56 сутки постПО количество каспаза 3-позитивных кардиомиоцитов в 1 мм² стенки ЛЖС у самцов крыс 2-ой группы достигает 6,25 (0; 12,50) клеток, тогда как у животных контрольной и 1-ой групп каспаза 3-позитивные кардиомиоциты в аналогичные сроки не визуализируются вовсе. В ЛЖС самок крыс 2-ой группы на 56 сутки постПО определяются единичные иммунопозитивные кардиомиоциты, однако их количество статистически не

отличается от аналогичного параметра крыс контрольной и 1-ой групп (рис. 23, прил. М).

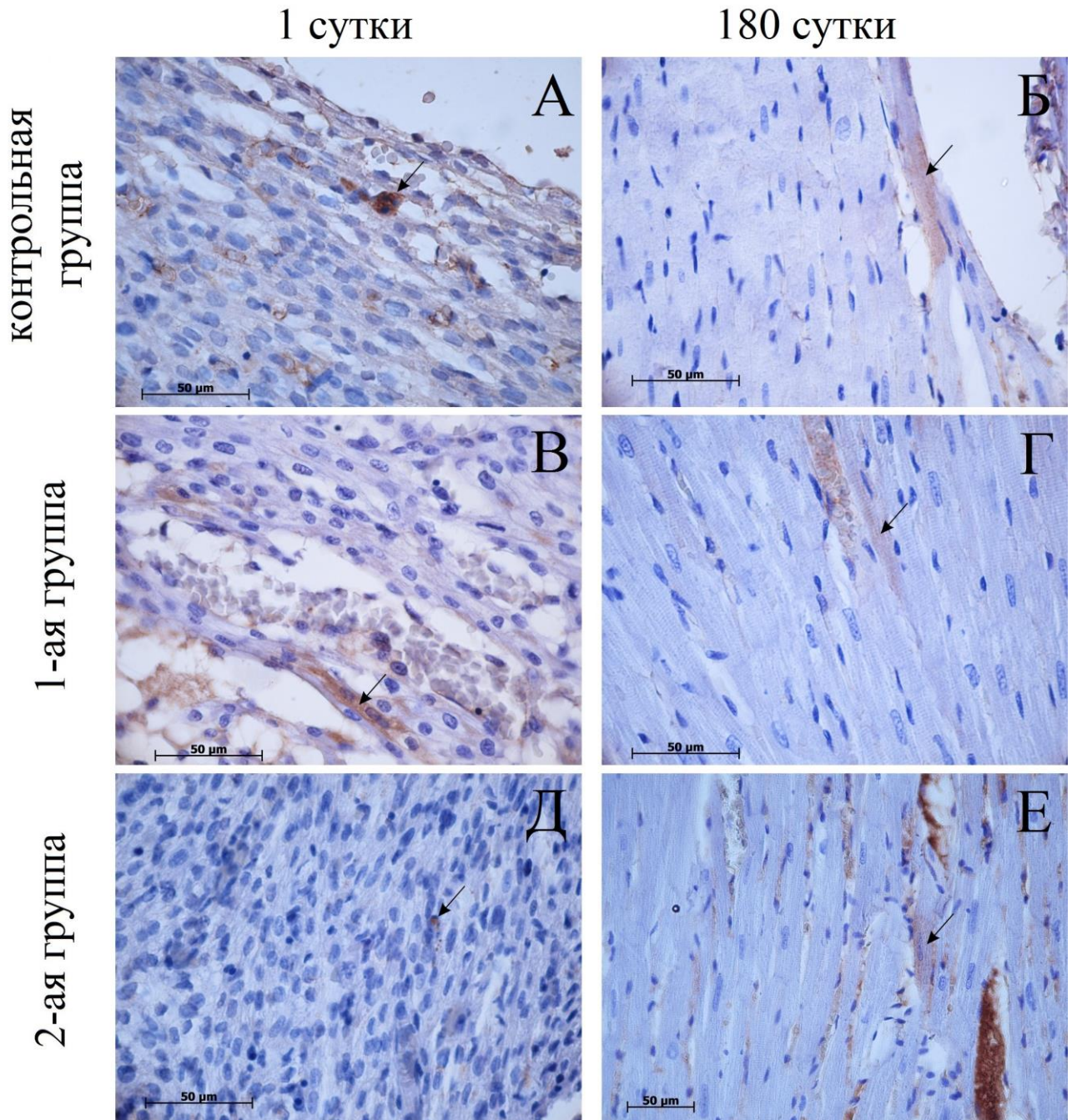


Рис. 22. Стенка левого желудочка сердца самцов (А-В, Д) и самок (Г, Е) крыс контрольной группы, 1-ой группы (рождённые на 12 ч ранее срока) и 2-ой группы (рождённые на 24 ч ранее срока), 1 и 180 сутки постнатального периода онтогенеза. Иммуногистохимическая реакция на активированную каспазу 3 с докраской гематоксилином Джилла. Ув. 630 (А-Д). Ув. 400 (Е). Стрелкой указаны каспаза 3-позитивные кардиомиоциты.

Таким образом, преждевременное рождение не приводит к увеличению количества каспаза 3-позитивных кардиомиоцитов в ЛЖС крыс в раннем постПО.

Отдалённые эффекты преждевременного рождения на количество каспаза 3-позитивных кардиомиоцитов ЛЖС зависят от степени недоношенности и носят полоспецифичный характер.

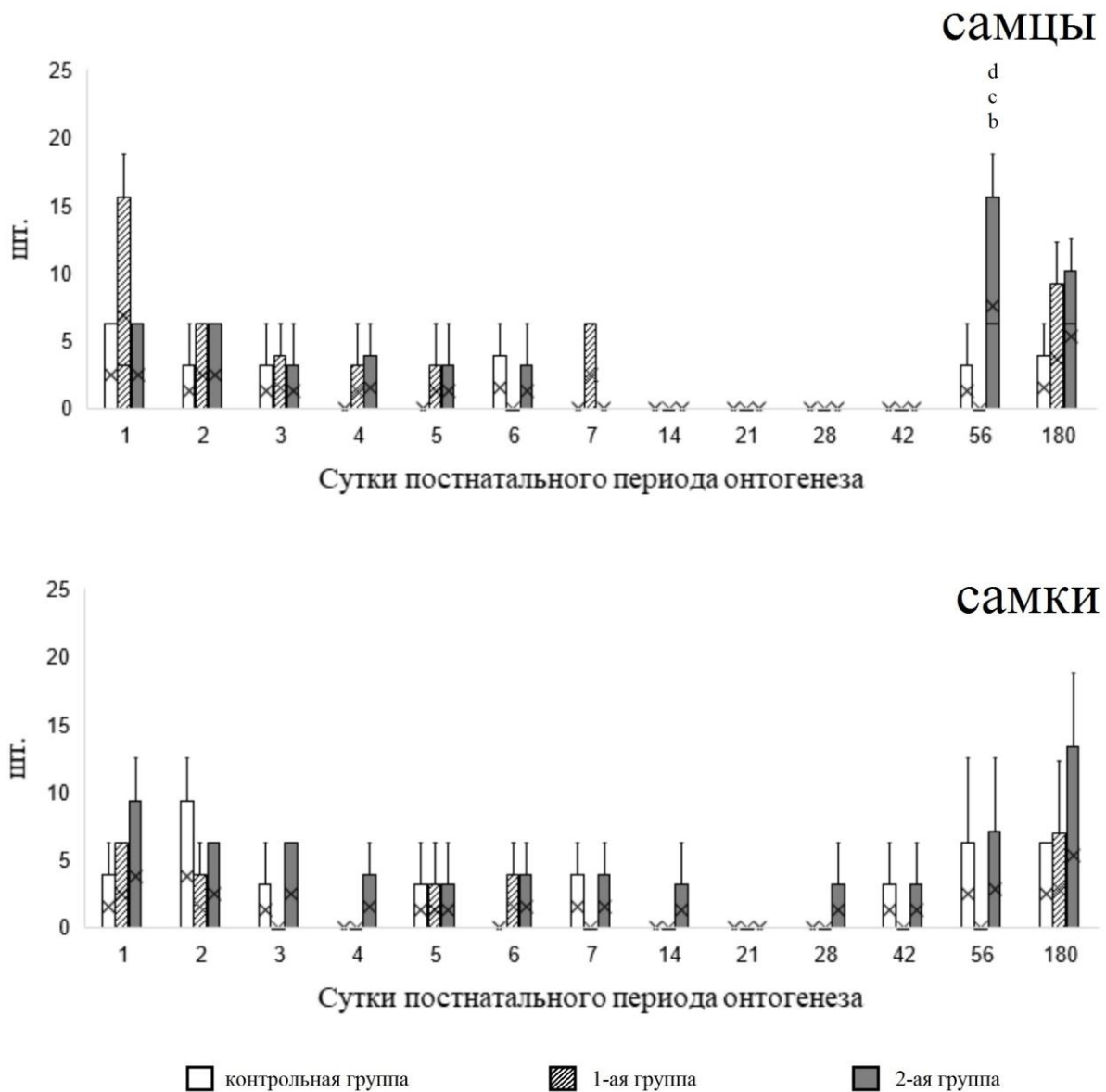


Рис. 23. Количество каспаза 3-позитивных кардиомиоцитов в 1 мм² среза стенки левого желудочка преждевременно рождённых и доношенных крыс.

а – отличие от аналогичного показателя самцов крыс; b – отличие от соответствующего показателя на предыдущий срок; c – отличие от соответствующего показателя крыс контрольной группы; d – отличие от соответствующего показателя крыс 1 группы; $p < 0,01$.

3.3.4. Выявление CD31 в стенке левого желудочка сердца преждевременно рождённых и доношенных крыс

В ходе эксперимента CD31 определяется в плазмолемме эндотелиоцитов эндокарда и кровеносных сосудов ЛЖС крыс всех групп (рис. 24, 25).

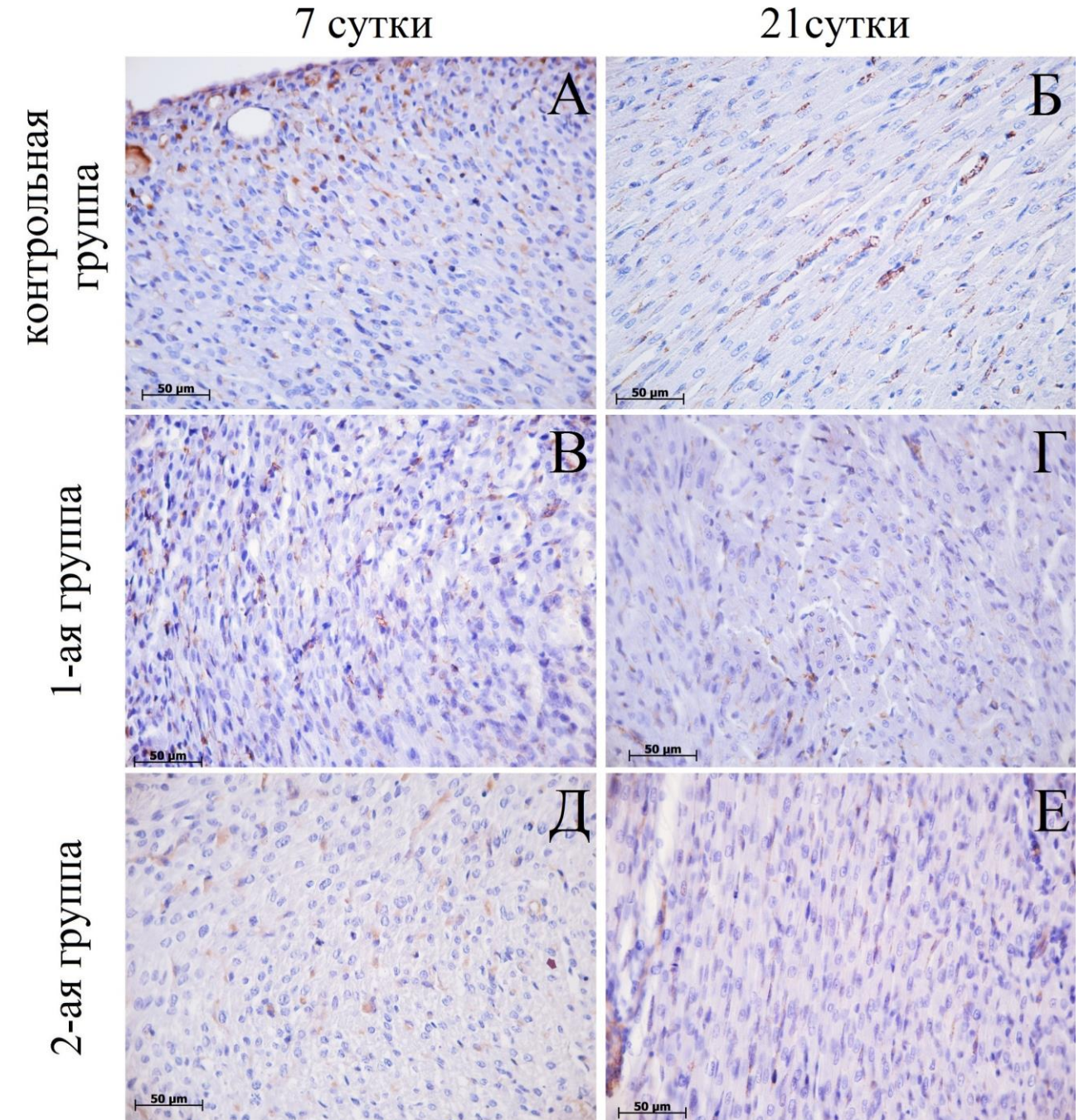


Рис. 24. Стенка левого желудочка сердца самцов (Б, Г-Е) и самок (А, В) крыс контрольной группы, 1-ой группы (рождённые на 12 ч ранее срока) и 2-ой группы (рождённые на 24 ч ранее срока), 7 и 21 сутки постнатального периода онтогенеза. Иммуногистохимическое выявление CD31 с докраской гематоксилином Джилла. Ув. 400. Иммунопозитивное окрашивание эндотелиоцитов кровеносных сосудов.

В данном исследовании определение CD31 использовали для идентификации в ЛЖС кровеносных капилляров с целью облегчения последующего измерения их удельного объёма и диаметра.

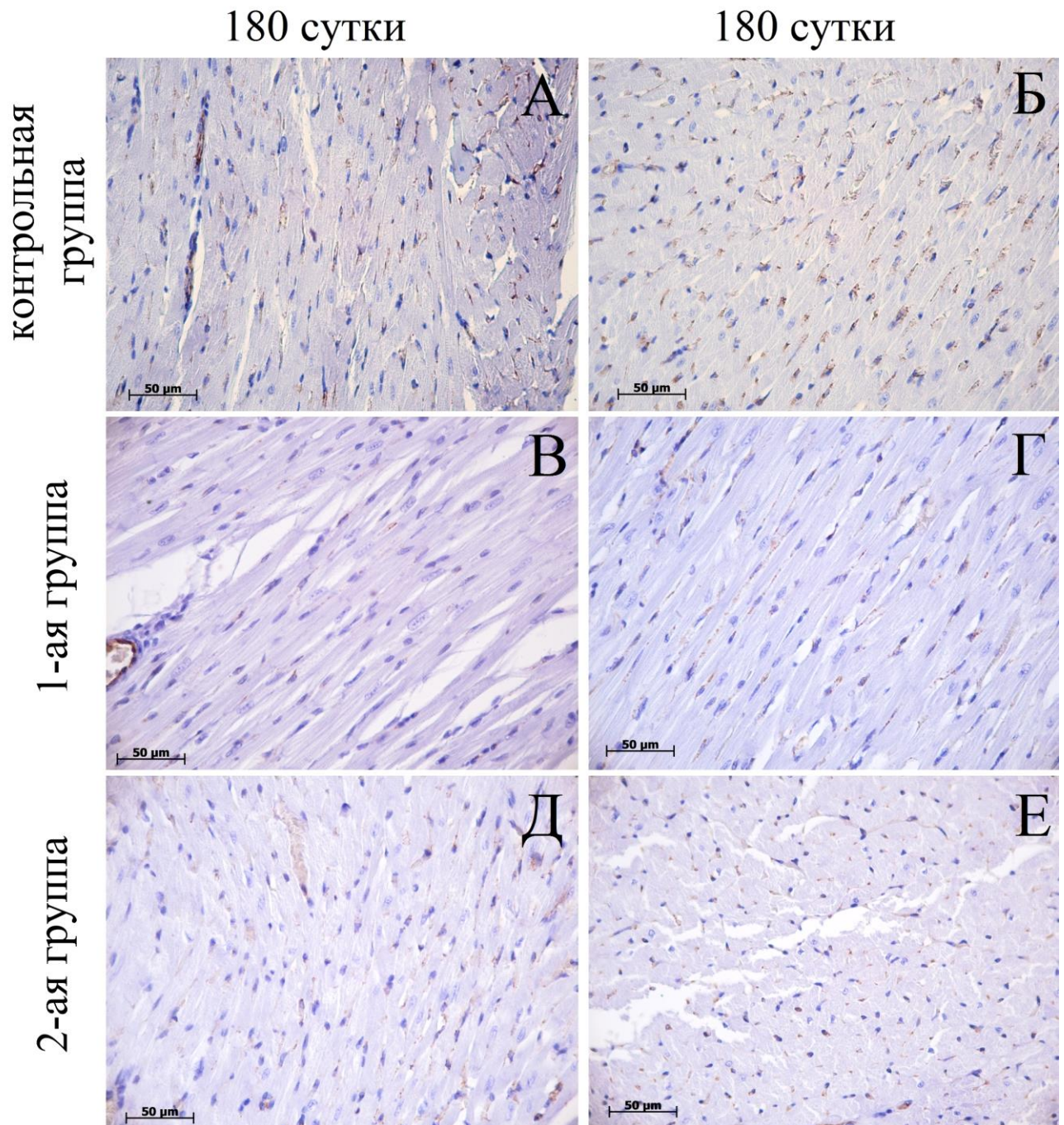


Рис. 25. Стенка левого желудочка сердца самцов (А, В, Д) и самок (Б, Г, Е) крыс контрольной группы, 1-ой группы (рождённые на 12 ч ранее срока) и 2-ой группы (рождённые на 24 ч ранее срока), 180 сутки постнатального периода онтогенеза. Иммуногистохимическое выявление CD31 с докраской гематоксилином Джилла. Ув. 400. Иммунопозитивное окрашивание эндотелиоцитов кровеносных сосудов.

Удельный объём кровеносных капилляров ЛЖС крыс всех групп не зависит от пола и не изменяется с 1 по 180 сутки постПО. В исследуемые сроки нет отличий данного показателя крыс контрольной и 1-ой групп. Изучаемый показатель у самцов и самок крыс 2-ой группы ниже, чем у животных контрольной и 1-ой групп, на 56 и 180 сутки постПО (рис. 25, 26, прил. Н).

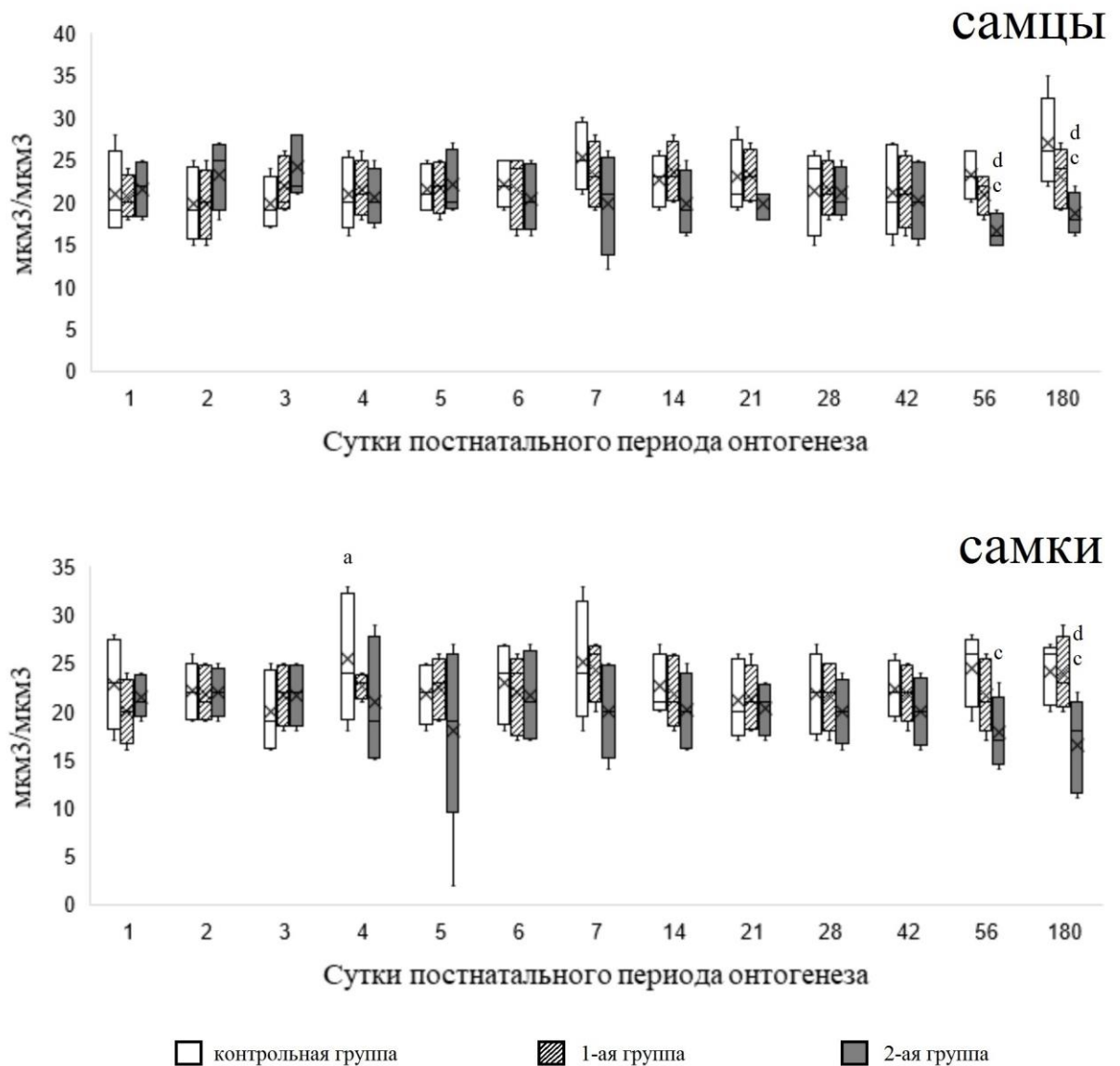


Рис. 26. Удельный объём кровеносных капилляров в миокарде левого желудочка преждевременно рождённых и доношенных крыс.

а – отличие от аналогичного показателя самцов крыс; б – отличие от соответствующего показателя на предыдущий срок; с – отличие от соответствующего показателя крыс контрольной группы; d – отличие от соответствующего показателя крыс 1 группы; $p < 0,01$.

Связанные с полом отличия диаметра кровеносных капилляров в миокарде ЛЖС наблюдались исключительно у крыс контрольной группы на 1 сутки

постПО, что может быть результатом небольшого объёма выборки. Исследуемый показатель крыс контрольной, 1-ой и 2-ой групп с 1 по 180 сутки постПО снижается в 1,2-2,0 раза (рис. 27, прил. О).

У самцов крыс 1-ой группы диаметр кровеносных капилляров миокарда ЛЖС ниже, чем у животных контрольной группы, на 6 и 42 сутки постПО. У самок крыс 1-ой группы исследуемый показатель ниже такового у самок крыс контрольной группы на 21 сутки постПО (рис. 27, прил. О).

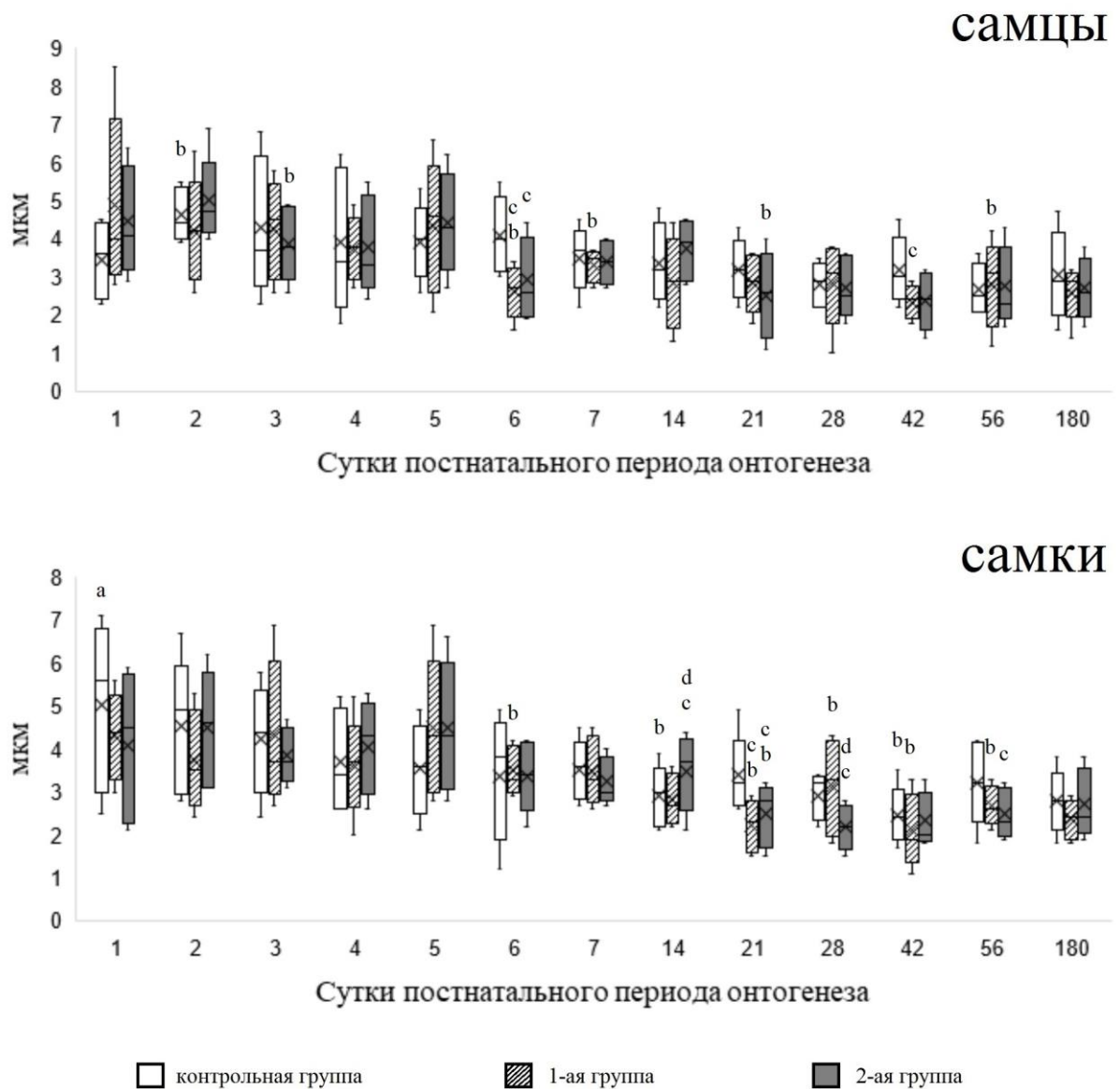


Рис. 27. Диаметр кровеносных капилляров в миокарде левого желудочка преждевременно рождённых и доношенных крыс.

а – отличие от аналогичного показателя самцов крыс; b – отличие от соответствующего показателя на предыдущий срок; c – отличие от соответствующего показателя крыс контрольной группы; d – отличие от соответствующего показателя крыс 1 группы; $p < 0,01$.

Диаметр кровеносных капилляров в стенке ЛЖС у самцов крыс 2-ой группы ниже, чем у крыс-самцов контрольной группы, на 6 сутки постПО. Данный показатель самок крыс 2-ой группы на 14 сутки выше, тогда как на 21, 28 и 56 сутки постПО ниже, чем у крыс контрольной группы. Диаметр кровеносных капилляров в миокарде ЛЖС самок крыс 2-ой группы выше такового самок крыс 1-ой группы на 14 сутки, ниже – на 28 сутки постПО (рис. 27, прил. О).

Зона перикапиллярной диффузии в миокарде ЛЖС самцов крыс контрольной группы на 2, 4, 6 и 42 сутки выше, а на 56 сутки постПО ниже, чем у самок крыс. Показано уменьшение зоны перикапиллярной диффузии в миокарде ЛЖС самцов крыс контрольной группы на 56 сутки постПО. У самок крыс контрольной группы продемонстрировано снижение данного показателя на 4, 14 и 42 сутки и увеличение на 21 и 56 сутки постПО (рис. 28, прил. П).

Зона перикапиллярной диффузии в миокарде ЛЖС самцов крыс 1-ой группы превышает данный показатель самок крыс 1-ой группы на 2, 21, 56 и 180 сутки постПО. Зона перикапиллярной диффузии в миокарде ЛЖС самцов крыс 1-ой группы снижается на 42 сутки и возрастает на 7 и 56 сутки постПО. Исследуемый показатель у самок крыс 1-ой группы снижается на 2, 4, 6 и 180 сутки постПО. Зона перикапиллярной диффузии в миокарде ЛЖС самцов крыс 1-ой группы ниже соответствующего показателя у самцов крыс контрольной группы на 6 и 42 сутки, выше – на 56 сутки постПО. Зона перикапиллярной диффузии в миокарде ЛЖС самок крыс 1-ой группы на 5 сутки постПО выше, на 21 сутки постПО ниже аналогичного показателя крыс контрольной группы (рис. 28, прил. П).

В исследуемые сроки не обнаружено связанных с полом отличий показателей зоны перикапиллярной диффузии в миокарде ЛЖС крыс 2-ой группы. У крыс 2-ой группы продемонстрировано снижение значения данного показателя в ходе постПО. Зона перикапиллярной диффузии в миокарде ЛЖС самцов крыс 2-ой группы на 3 и 6 сутки ниже, а на 56 сутки постПО выше, чем у крыс контрольной группы. Вышеупомянутый показатель у самцов крыс 2-ой группы на 28 сутки ниже, а на 14 и 42 сутки постПО выше, чем у крыс 1-ой

группы. Зона перикапиллярной диффузии в миокарде ЛЖС самок крыс 2-ой группы превышает соответствующий показатель у крыс контрольной группы на 4, 5, 14, 42 и 180 сутки, а также выше аналогичного показателя у крыс 1-ой группы на 14 и 180 сутки постПО (рис. 28, прил. П).

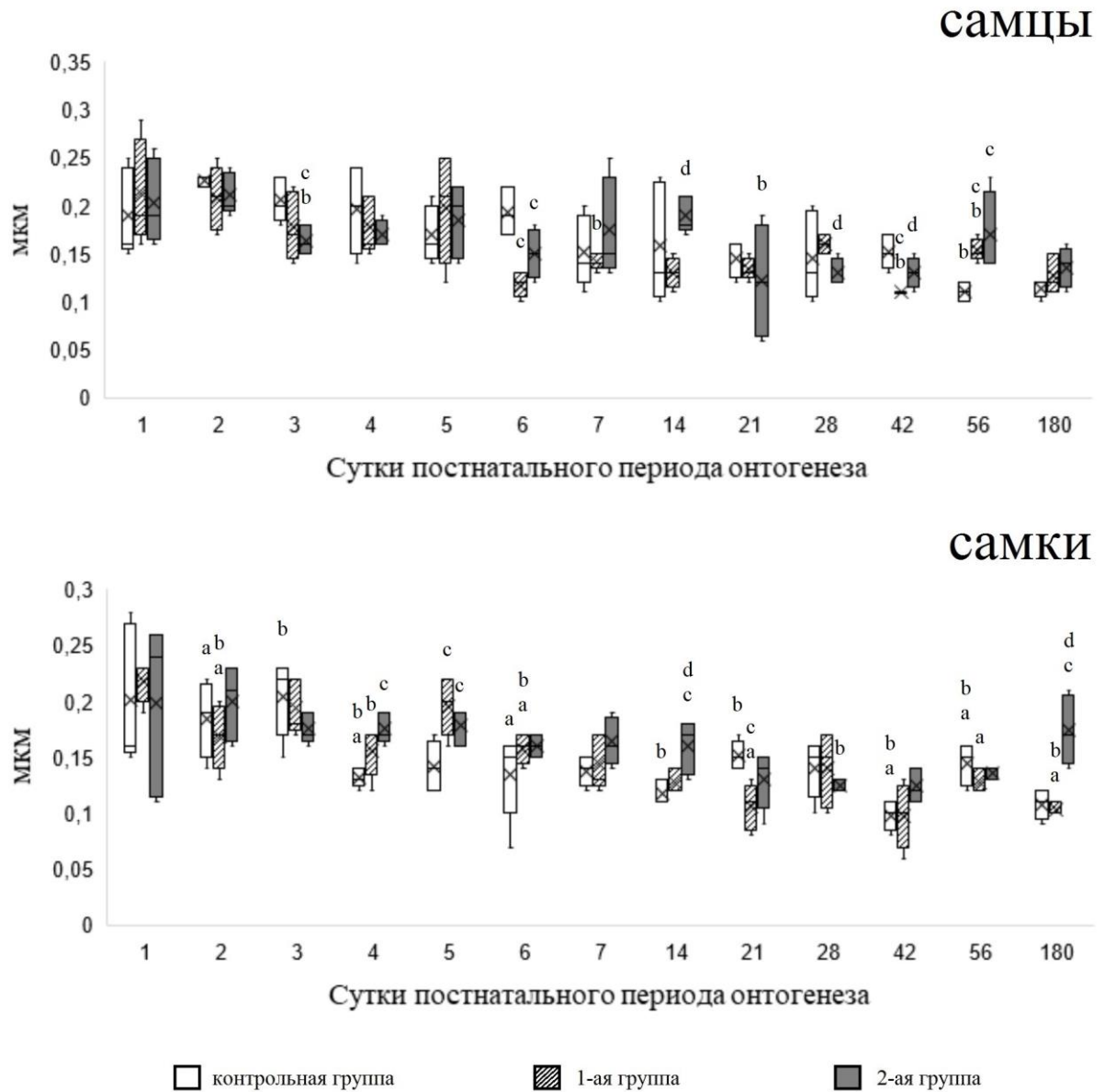


Рис. 28. Зона перикапиллярной диффузии в миокарде левого желудочка преждевременно рождённых и доношенных крыс.

а – отличие от аналогичного показателя самцов крыс; b – отличие от соответствующего показателя на предыдущий срок; c – отличие от соответствующего показателя крыс контрольной группы; d – отличие от соответствующего показателя крыс 1 группы; $p < 0,01$.

Трофический индекс в миокарде ЛЖС животных контрольной и 1-ой групп не изменяется с 1 по 180 сутки постПО. В контрольной группе данный показатель

у самок крыс выше, чем у самцов, на 4 сутки постПО (рис. 29, прил. Р), что может быть результатом малого объёма выборки.

Полового диморфизма трофического индекса в миокарде ЛЖС крыс 1-ой и 2-ой групп на протяжении эксперимента не выявлено.

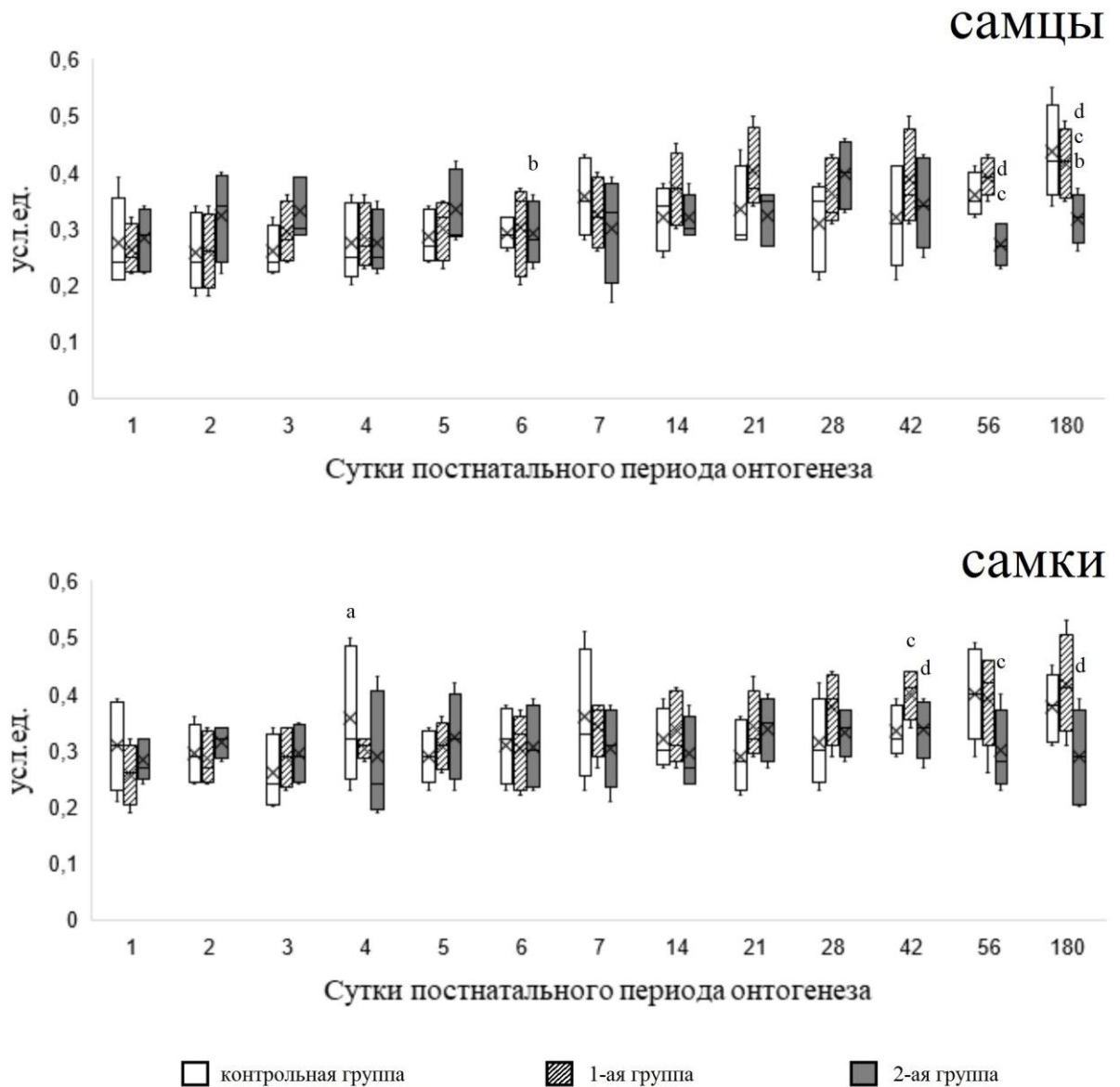


Рис. 29. Трофический индекс в миокарде левого желудочка преждевременно рождённых и доношенных крыс.

а – отличие от аналогичного показателя самцов крыс; б – отличие от соответствующего показателя на предыдущий срок; с – отличие от соответствующего показателя крыс контрольной группы; d – отличие от соответствующего показателя крыс 1 группы; $p < 0,01$.

Трофический индекс в миокарде ЛЖС самцов крыс контрольной и 1-ой групп в наблюдаемые сроки не отличается. В миокарде ЛЖС самок крыс 1-ой

группы изучаемый показатель выше, чем у самок крыс контрольной группы, на 42 сутки постПО (рис. 29, прил. Р).

У самцов крыс 2-ой группы продемонстрировано снижение трофического индекса в миокарде ЛЖС на 6 сутки и увеличение – на 180 сутки постПО. Трофический индекс в миокарде ЛЖС самок крыс 2-ой группы на протяжении эксперимента является стабильным показателем. Установлено, что в миокарде ЛЖС самцов крыс 2-ой группы трофический индекс ниже, чем у самцов крыс контрольной и 1-ой групп, на 56 и 180 сутки постПО. У самок крыс 2-ой группы данный показатель ниже, чем у самок крыс контрольной и 1-ой групп, на 56 сутки и на 42 и 180 сутки постПО, соответственно (рис. 29, прил. Р).

Таким образом, в миокарде ЛЖС крыс 2-ой группы диаметр кровеносных капилляров в постПО снижается медленнее, чем у рождённых в срок крыс. Преждевременное рождение приводит к снижению удельного объёма кровеносных капилляров в ЛЖС в отдалённом постПО, следствием которого являются увеличение зоны перикапиллярной диффузии и снижение трофического индекса. Выраженность сосудистых и трофических изменений миокарда ЛЖС крыс возрастает при большей степени недоношенности.

3.3.5. Выявление коллагена I типа в стенке левого желудочка сердца преждевременно рождённых и доношенных крыс

Позитивное окрашивание на коллаген I типа в ЛЖС крыс исследуемых групп определяется в составе соединительной ткани эпикарда, эндокарда и миокарда. В миокарде крыс исследуемых групп коллаген I типа выявляется преимущественно, периваскулярно, а также интерстициально (рис. 30).

У новорождённых крыс контрольной, 1-ой и 2-ой групп в стенке ЛЖС выявляется минимальное количество коллагена I типа, которое на протяжении эксперимента 10-кратно увеличивается. У крыс исследуемых групп не обнаружено связанных с полом отличий удельного объёма коллагена I типа в стенке ЛЖС с 1 по 180 сутки постПО (рис. 31, прил. С).

С 1 по 180 сутки постПО удельный объём коллагена I типа в стенке ЛЖС самцов крыс 1-ой и контрольной групп не отличается. Исследуемый показатель самок крыс 1-ой группы выше, чем у животных контрольной группы, на 28 сутки постПО (рис. 31, прил. С).

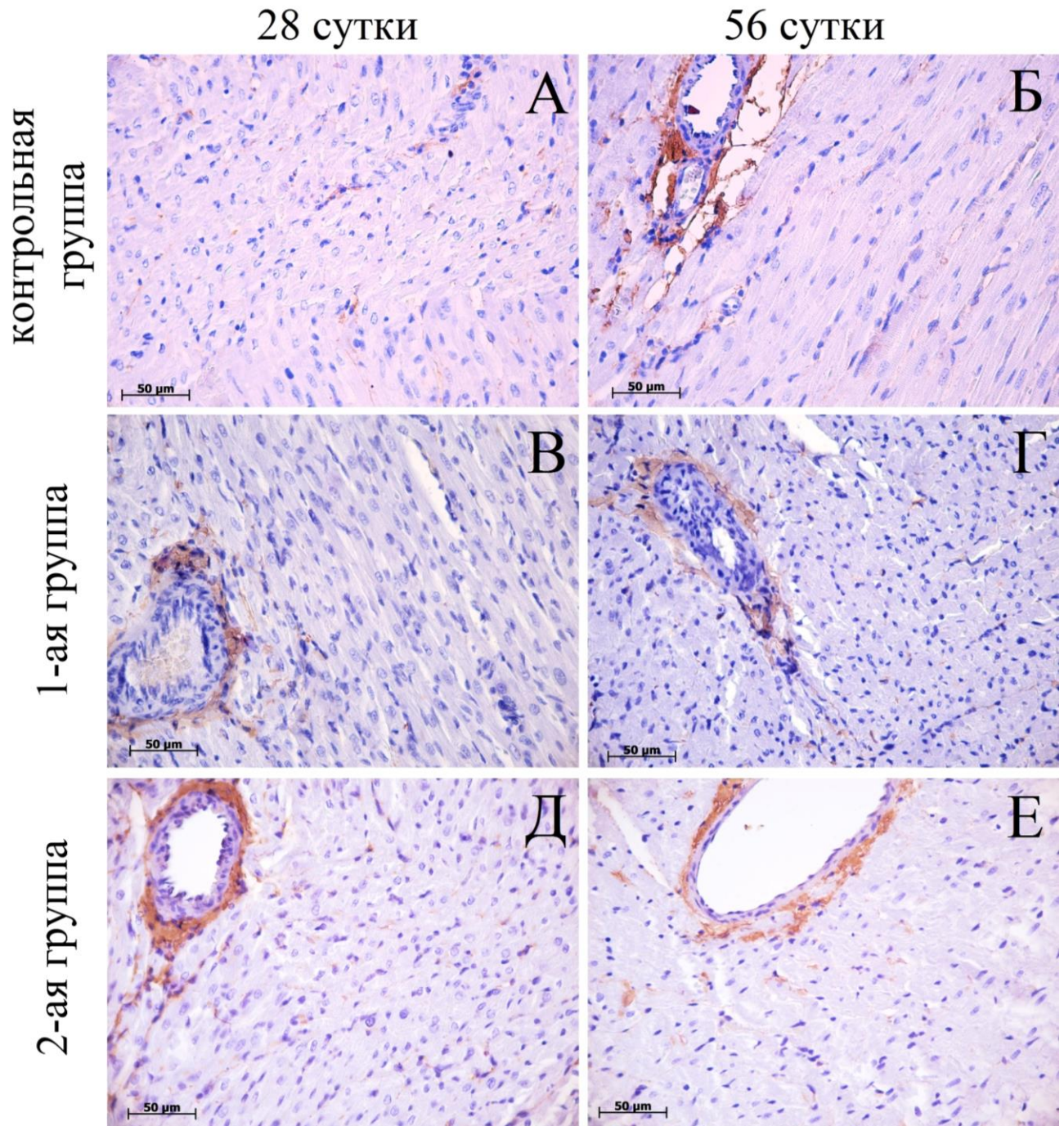


Рис. 30. Стенка левого желудочка сердца самцов (А, В, Д, Е) и самок (Б, Г) крыс контрольной группы, 1-ой группы (рождённые на 12 ч ранее срока) и 2-ой группы (рождённые на 24 ч ранее срока), 28 и 56 сутки постнатального периода онтогенеза. Иммуногистохимическое выявление коллагена I типа с докраской гематоксилином Джилла. Ув. 400. Периваскулярное и интерстициальное иммунопозитивное окрашивание соединительной ткани миокарда.

Удельный объём коллагена I типа в стенке ЛЖС самцов крыс 2-ой группы выше, чем у самцов крыс контрольной группы, на 42 сутки постПО. У самок крыс 2-ой группы данный показатель выше, чем у самок крыс контрольной группы, на 28 и 42 сутки постПО. Исследуемый показатель самок крыс 2-ой группы также выше, чем у крыс 1-ой группы, на 42 сутки постПО (рис. 31, прил. С).

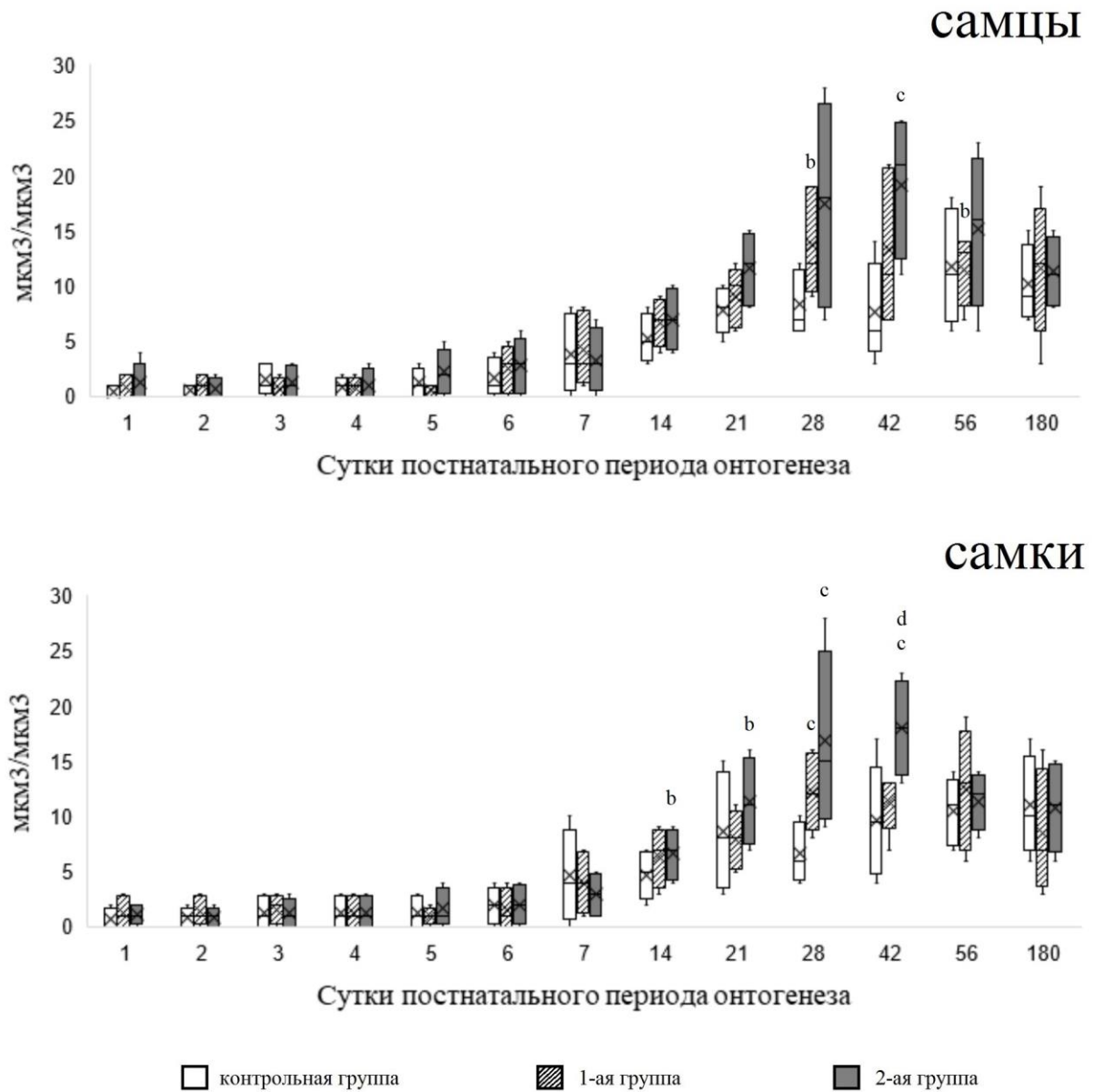


Рис. 31. Удельный объём коллагена I типа в стенке левого желудочка сердца преждевременно рождённых и доношенных крыс.

a – отличие от аналогичного показателя самцов крыс; b – отличие от соответствующего показателя на предыдущий срок; c – отличие от соответствующего показателя крыс контрольной группы; d – отличие от соответствующего показателя крыс 1 группы; $p < 0,01$.

Итак, преждевременное рождение приводит к увеличению удельного объёма коллагена I типа в стенке ЛЖС на 28-42 сутки постПО, отличия

нивелируются к 42 (у крыс 1-ой группы) и 56 (у крыс 2-ой группы) суткам постПО. Выраженность наблюдаемых изменений возрастает с увеличением степени недоношенности.

3.3.6. Выявление коллагена III типа в стенке левого желудочка сердца преждевременно рождённых и доношенных крыс

В стенке ЛЖС самцов и самок крыс контрольной, 1-ой и 2-ой групп коллаген III типа обнаруживается в составе соединительной ткани эндокарда, эпикарда, а также миокарда, в последнем коллаген III типа определяется, главным образом, периваскулярно (рис. 32). Удельный объём коллагена III типа в стенке ЛЖС крыс контрольной и 1-ой групп не зависит от пола. Во 2-ой группе вышеупомянутый показатель самцов выше, чем у самок, на 14 сутки постПО. Удельный объём коллагена III типа в стенке ЛЖС животных всех групп увеличивается в ходе эксперимента. В частности, у крыс контрольной группы с 1 по 180 сутки постПО данный показатель увеличивается с 0 до 8,0-9,0 мкм³/мкм³ (рис. 33, прил. Т).

У крыс 1-ой и контрольной групп удельный объём коллагена III типа в стенке ЛЖС на протяжении эксперимента не различается (рис. 33, прил. Т).

Продemonстрировано увеличение удельного объёма коллагена III типа в стенке ЛЖС самцов крыс 2-ой группы, по сравнению с аналогичными показателями крыс контрольной группы, с 14 по 180 сутки постПО. Удельный объём коллагена III типа в стенке ЛЖС самок крыс 2-ой группы выше, чем у самок крыс контрольной группы, на 21 и 180 сутки постПО. Изучаемый показатель животных 2-ой и 1-ой групп с 1 по 180 сутки постПО не отличается (рис. 33, прил. Т).

Таким образом, при большей степени недоношенности в отдалённом постПО у самцов и самок крыс в стенке ЛЖС наблюдается увеличение удельного объёма коллагена III типа.

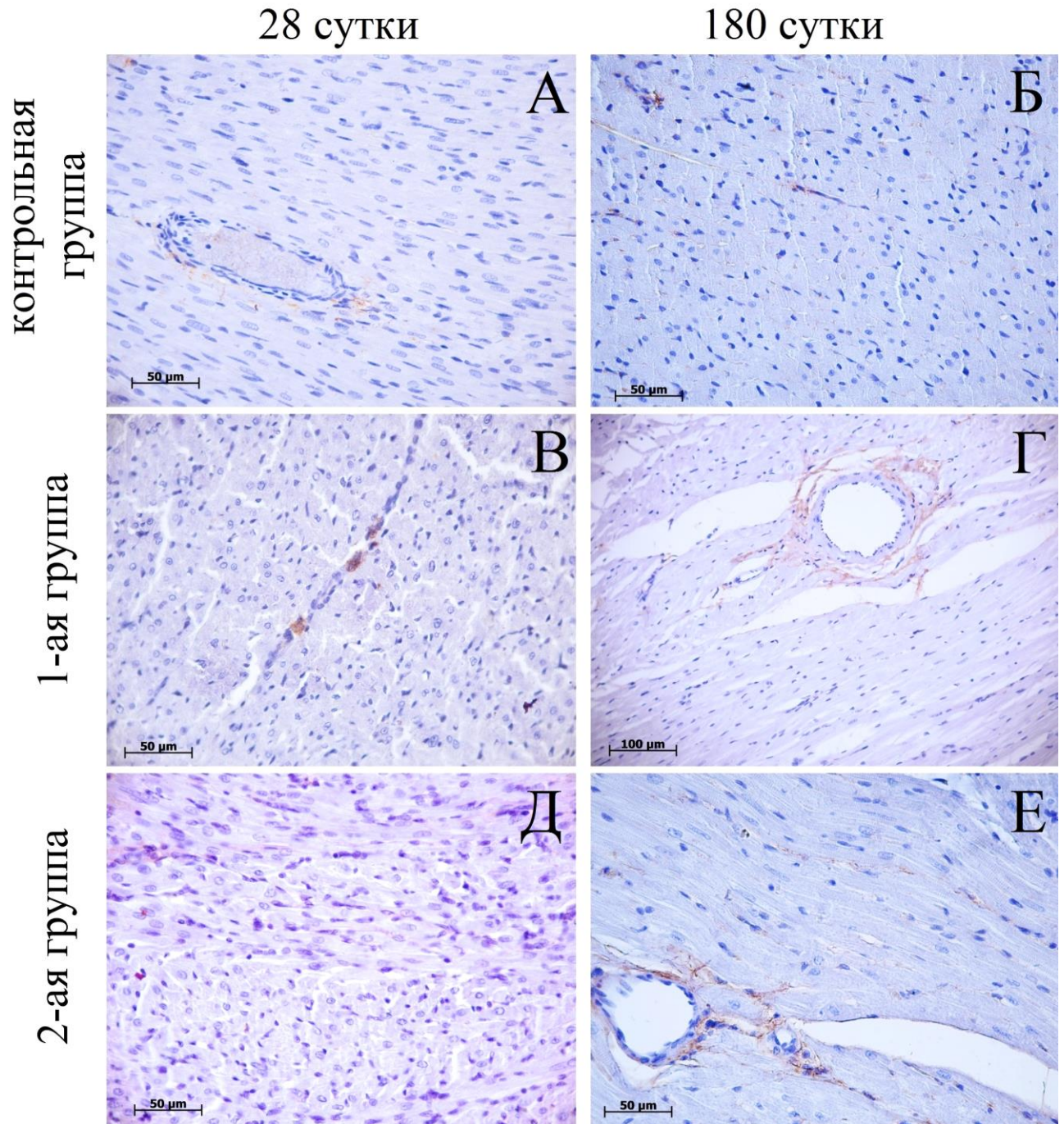


Рис. 32. Стенка левого желудочка сердца самцов (А, В, Д) и самок (Б, Г, Е) крыс контрольной группы, 1-ой группы (рождённые на 12 ч ранее срока) и 2-ой группы (рождённые на 24 ч ранее срока), 28 и 180 сутки постнатального периода онтогенеза. Иммуногистохимическое выявление коллагена III типа с докраской гематоксилином Джилла. Ув. 400 (А-В, Д, Е), ув. 200 (Г). Периваскулярное и интерстициальное иммунопозитивное окрашивание соединительной ткани миокарда.

Ввиду низких значений удельных объёмов коллагенов I и III типов в стенке ЛЖС крыс, их соотношение с 1 по 6 сутки постПО не анализировали.

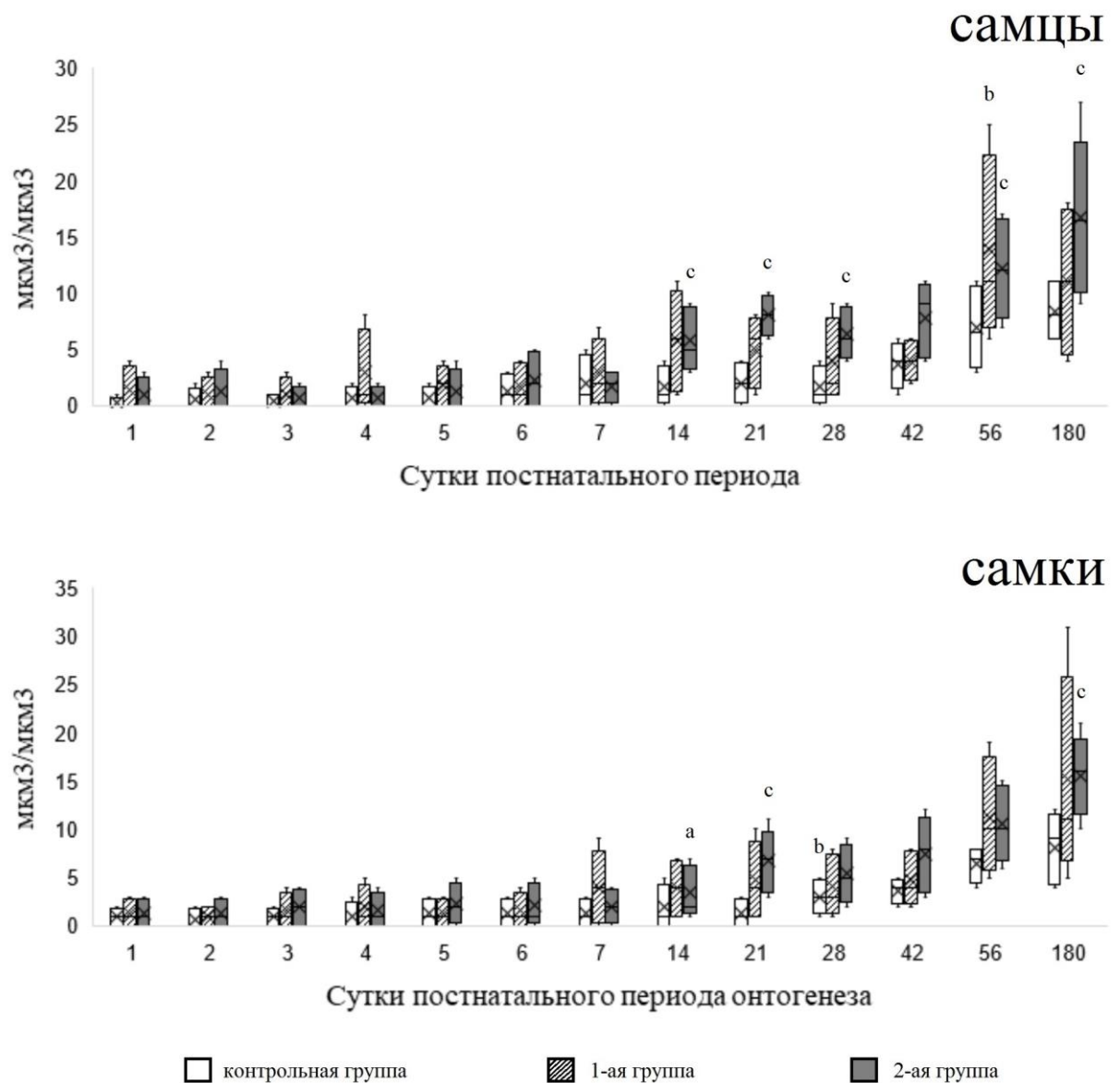


Рис. 33. Удельный объём коллагена III типа в стенке левого желудочка сердца преждевременно рождённых и доношенных крыс.

а – отличие от аналогичного показателя самцов крыс; б – отличие от соответствующего показателя на предыдущий срок; с – отличие от соответствующего показателя крыс контрольной группы; d – отличие от соответствующего показателя крыс 1 группы; $p < 0,01$.

Соотношение коллагенов I и III типов в стенке ЛЖС самцов крыс контрольной группы стабильно с 7 по 56 сутки и снижается к 180 суткам постПО. Данный показатель у самок крыс контрольной группы достигает максимальных значений на 21-28 сутки, после чего снижается. В контрольной группе соотношение коллагенов I и III типов в стенке ЛЖС самок крыс ниже, чем у самцов, на 28 и 56 сутки постПО. Минимальное значение соотношения коллагенов I и III типов в стенке ЛЖС самцов и самок крыс контрольной группы

наблюдается на 180 сутки постПО и составляет 1,1 (1,1; 1,3) и 1,4 (1,1; 1,8) усл.ед., соответственно (рис. 34, прил. У).

У самцов и самок крыс 1-ой группы соотношение коллагенов I и III типов в стенке ЛЖС не изменяется с 7 по 42 сутки постПО, а затем снижается на 56 сутки постПО. В 1-ой группе крыс исследуемый показатель самок ниже, чем у самцов, на 28 и 180 сутки постПО. Соотношение коллагенов I и III типов в стенке ЛЖС самцов крыс 1-ой группы ниже, чем у самцов крыс контрольной группы, на 56 сутки постПО. Исследуемый показатель самок крыс 1-ой группы ниже, чем у самок крыс контрольной группы, на 7, 56 и 180 сутки постПО (рис. 34, прил. У).

Соотношение коллагенов I и III типов в стенке ЛЖС крыс-самцов 2-ой группы с 7 по 42 сутки не изменяется, а затем снижается на 56 сутки постПО. У самок крыс 2-ой группы соотношение коллагенов I и III типов в стенке ЛЖС возрастает на 28 сутки постПО, а в последующем снижается на 56 и 180 сутки постПО. Во 2-ой группе крыс у самок исследуемый показатель выше, чем у самцов, на 14 сутки постПО. Продемонстрировано снижение соотношения коллагенов I и III типов в стенке ЛЖС самцов крыс 2-ой группы, в сравнении с аналогичным показателем самцов крыс контрольной группы, на 14, 21, 56 и 180 сутки постПО. Соотношение коллагенов I и III типов в стенке ЛЖС самок крыс 2-ой группы ниже показателя самок крыс контрольной группы на 7, 21, 56 и 180 сутки постПО. Отличий исследуемого показателя у самцов и самок крыс 1-ой и 2-ой групп с 7 по 180 сутки постПО не обнаружено (рис. 34, прил. У).

Таким образом, преждевременное рождение крыс приводит к снижению соотношения коллагенов I и III типов в стенке ЛЖС в отдалённом постПО. Половой диморфизм соотношения коллагенов I и III типов в стенке ЛЖС наблюдается у крыс контрольной группы, а также при меньшей степени недоношенности (у крыс 1-ой группы) и отсутствует при большей степени недоношенности (у крыс 2-ой группы).

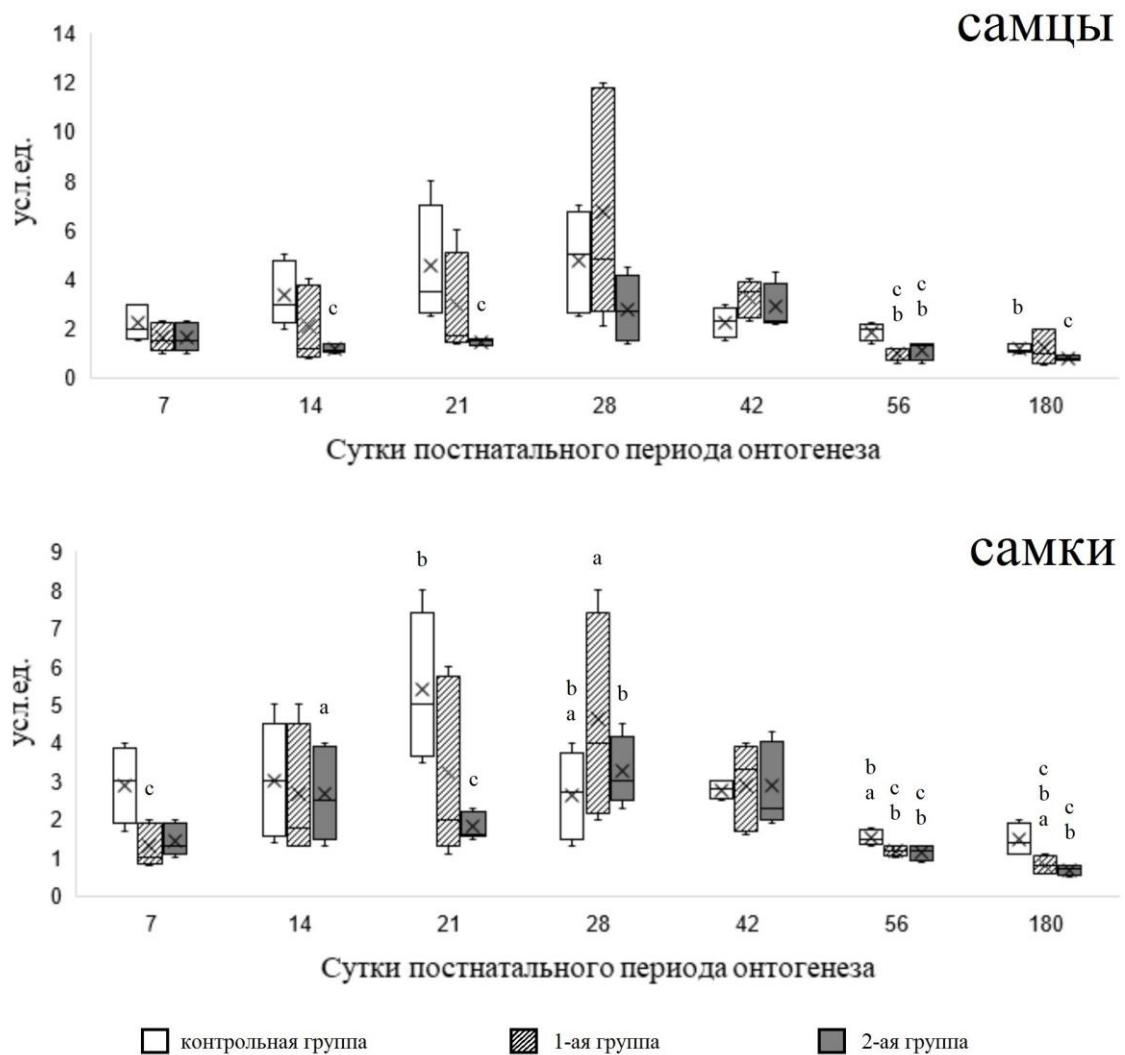


Рис. 34. Соотношение коллагенов I и III типов в стенке левого желудочка сердца преждевременно рождённых и доношенных крыс.

а – отличие от аналогичного показателя самцов крыс; b – отличие от соответствующего показателя на предыдущий срок; c – отличие от соответствующего показателя крыс контрольной группы; d – отличие от соответствующего показателя крыс 1 группы; $p < 0,01$.

3.3.7. Выявление матриксной металлопротеиназы 2 в стенке левого желудочка сердца преждевременно рождённых и доношенных крыс

На всём протяжении эксперимента у самцов и самок крыс контрольной, 1-ой и 2-ой групп ММР 2-позитивное окрашивание в стенке ЛЖС характерно для цитоплазмы мезотелиоцитов, эндотелиоцитов эндокарда, а также эндотелиоцитов кровеносных сосудов и фибробластов миокарда. На 14-21 сутки постПО впервые определяется ММР 2-позитивная реакция межклеточного вещества периваскулярной стромы и локализованных в ней тучных клеток. С 28 суток

постПО позитивное по ММР 2 окрашивание характерно также для межклеточного вещества интерстициальной соединительной ткани миокарда (рис. 35).

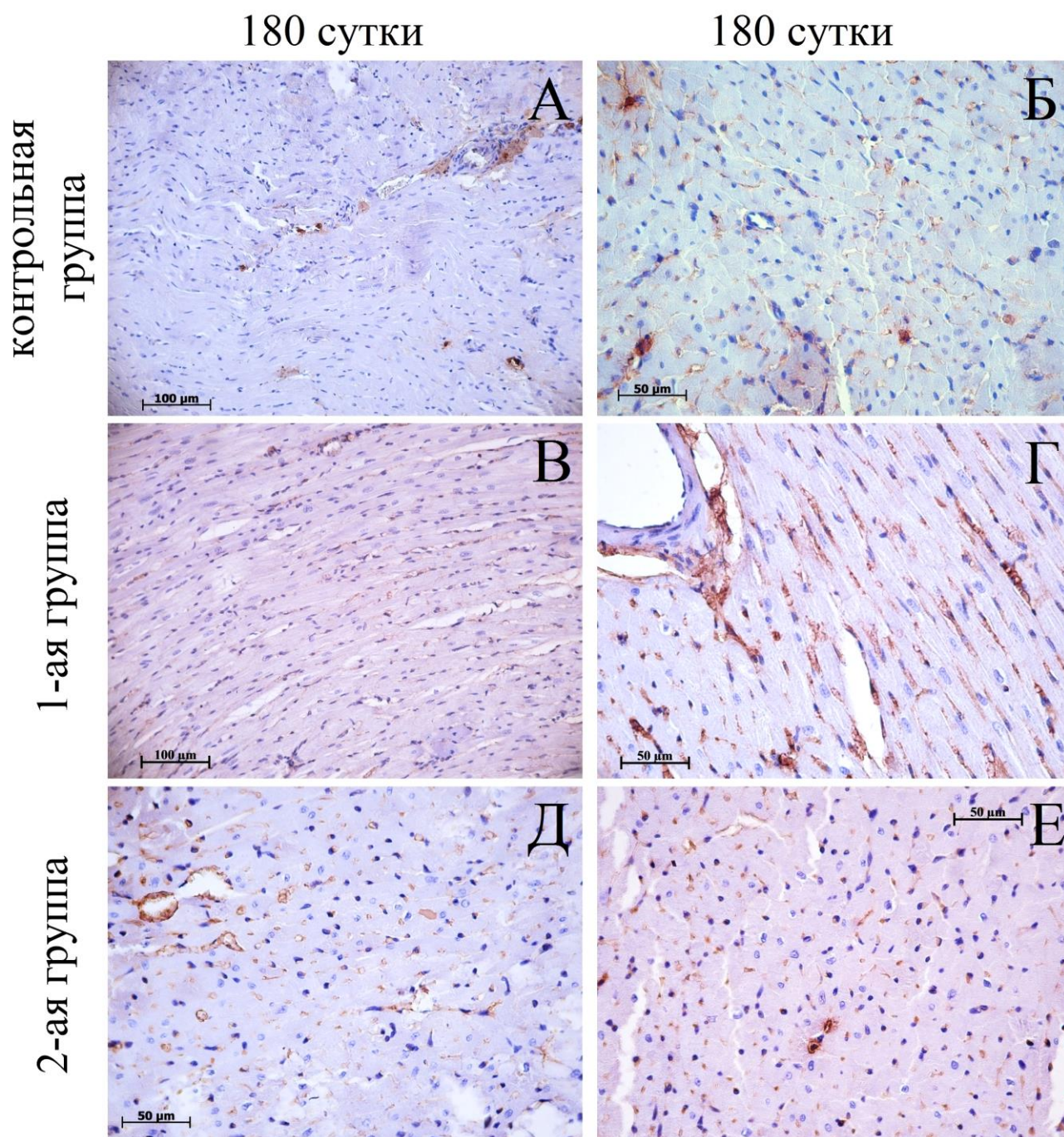


Рис. 35. Стенка левого желудочка сердца самцов (А, В, Д) и самок (Б, Г, Е) крыс контрольной группы, 1-ой группы (рождённые на 12 ч ранее срока) и 2-ой группы (рождённые на 24 ч ранее срока), 180 сутки постнатального периода онтогенеза. Иммуногистохимическая реакция на ММР 2 с докраской гематоксилином Джилла. Ув. 200 (А, В), ув. 400 (Б, Г-Е). Иммунопозитивны эндотелиоциты кровеносных сосудов, периваскулярная соединительная ткань миокарда.

В стенке ЛЖС крыс всех экспериментальных групп на 1-7 сутки постПО ММР 2-позитивное окрашивание определяется в составе эпикарда, эндокарда и субэпикардиальных участков миокарда ЛЖС. На 14-180 сутки постПО иммунопозитивные структуры распределены в стенке ЛЖС диффузно, наиболее интенсивная реакция наблюдается субэпикардиально, а также в сосочковых мышцах и трабекулах миокарда.

На 1, 2 и 180 сутки постПО в миокарде крыс 1-ой группы иммунопозитивными по ММР 2 являются также отдельные кардиомиоциты.

В стенке ЛЖС животных 2-ой группы на 1 сутки постПО наблюдается диффузное ММР 2-позитивное окрашивание, ММР 2-позитивны, в том числе, кардиомиоциты. На 2 сутки постПО в субэндокардиальных участках миокарда ЛЖС крыс 2-ой группы определяются отдельные ММР 2-позитивные кардиомиоциты.

У самцов и самок крыс контрольной группы интенсивность ММР 2-позитивной реакции стенки ЛЖС увеличивается на 5 сутки, достигая максимальных значений на 7-21 сутки и снижаясь на 28 сутки постПО. Исследуемый показатель у самцов крыс контрольной группы до конца эксперимента остаётся стабильным, тогда как у самок крыс контрольной группы наблюдается увеличение интенсивности иммуногистохимической реакции стенки ЛЖС на ММР 2 на 180 сутки постПО. В контрольной группе интенсивность ММР 2-позитивной реакции стенки ЛЖС самок крыс выше, чем у самцов, на 180 сутки постПО (рис. 36, прил. Ф).

В 1-ой группе в продолжение эксперимента не выявлено связанных с полом отличий интенсивности иммуногистохимической реакции на ММР 2 в стенке ЛЖС. В стенке ЛЖС животных 1-ой группы интенсивность иммуногистохимической реакции на ММР 2 максимальна на 14-21 сутки, снижается на 28 сутки, после чего увеличивается на 180 сутки постПО. Интенсивность ММР 2-позитивной реакции в стенке ЛЖС самцов крыс 1-ой группы на 7 сутки ниже, а на 42 и 180 сутки постПО – выше, чем у крыс

контрольной группы. Исследуемый показатель у самок крыс 1-ой и контрольной групп не отличается с 1 по 180 сутки постПО (рис. 36, прил. Ф).

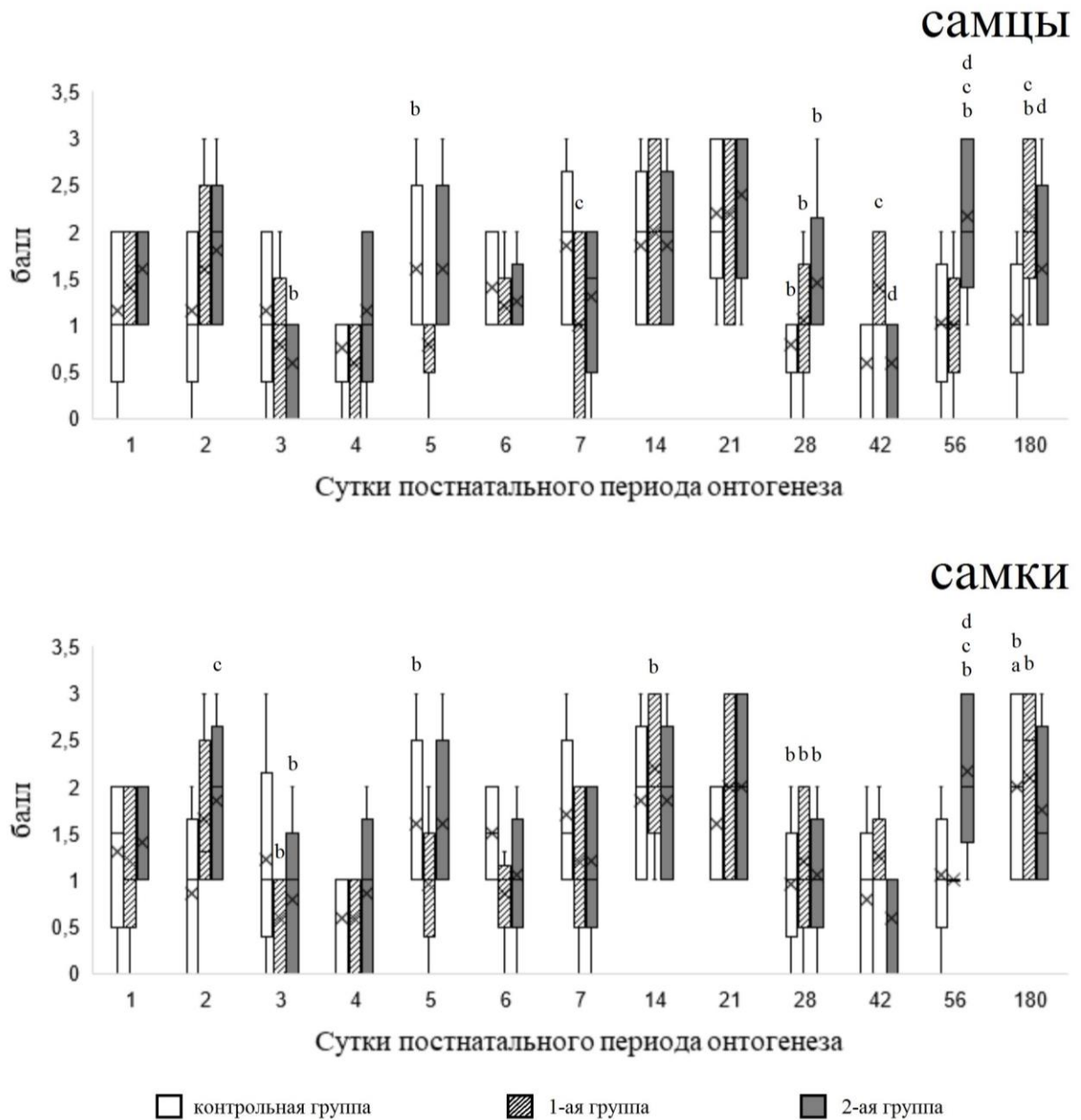


Рис. 36. Интенсивность иммуногистохимической реакции на ММР 2 в стенке левого желудочка сердца преждевременно рождённых и доношенных крыс.

а – отличие от аналогичного показателя самцов крыс; b – отличие от соответствующего показателя на предыдущий срок; c – отличие от соответствующего показателя крыс контрольной группы; d – отличие от соответствующего показателя крыс 1 группы; $p < 0,01$.

У крыс 2-ой группы с 1 по 180 сутки постПО полового диморфизма интенсивности иммуногистохимической реакции на ММР 2 в стенке ЛЖС не обнаружено. Исследуемый показатель у животных 2-ой группы снижается на 3 сутки, достигает максимума на 14-21 сутки постПО, после чего несколько

снижается, однако вновь возрастает на 56 сутки постПО. Интенсивность иммуногистохимической реакции на ММР 2 в стенке ЛЖС самцов крыс 2-ой группы выше, чем у крыс контрольной и 1-ой групп, на 56 сутки постПО. Интенсивность ММР 2-позитивной реакции стенки ЛЖС самцов крыс 2-ой группы ниже, чем у самцов крыс 1-ой группы, на 42 и 180 сутки постПО. Данный показатель в стенке ЛЖС самок крыс 2-ой группы выше, чем у самок крыс контрольной группы, на 2 и 56 сутки постПО, а также выше, чем у самок крыс 1-ой группы, на 56 сутки постПО (рис. 36, прил. Ф).

Итак, у животных всех групп продемонстрирована схожая динамика локализации и интенсивности ММР 2-позитивной реакции. В раннем постПО преждевременное рождение приводит к увеличению интенсивности иммуногистохимической реакции на ММР 2 в стенке ЛЖС только у крыс 2-ой группы (недоношенные на 24 ч). Преждевременное рождение крыс приводит к увеличению интенсивности ММР 2-позитивной реакции в стенке ЛЖС в отдалённом постПО (42-180 сутки).

3.3.8. Выявление матриксной металлопротеиназы 9 в стенке левого желудочка сердца преждевременно рождённых и доношенных крыс

В ЛЖС крыс контрольной группы с 1 по 21 сутки постПО цитоплазматическое ММР 9-позитивное окрашивание характерно для эндотелиоцитов эндокарда, мезотелиоцитов эпикарда, а также фибробластов и эндотелиоцитов кровеносных сосудов субэпикардальных и субэндокардиальных участков миокарда (рис. 37). Количество ММР 9-позитивных структур в сердце самцов и самок крыс контрольной группы с 1 по 4 сутки постПО представляется низким и визуально увеличивается, начиная с 5 суток постПО.

С 28 по 180 сутки постПО в стенке ЛЖС самцов и самок крыс контрольной группы, помимо фибробластов и эндотелиоцитов кровеносных сосудов, ММР 9-позитивное окрашивание характерно также для тучных клеток, макрофагов и межклеточного вещества периваскулярной соединительной ткани (рис. 38).

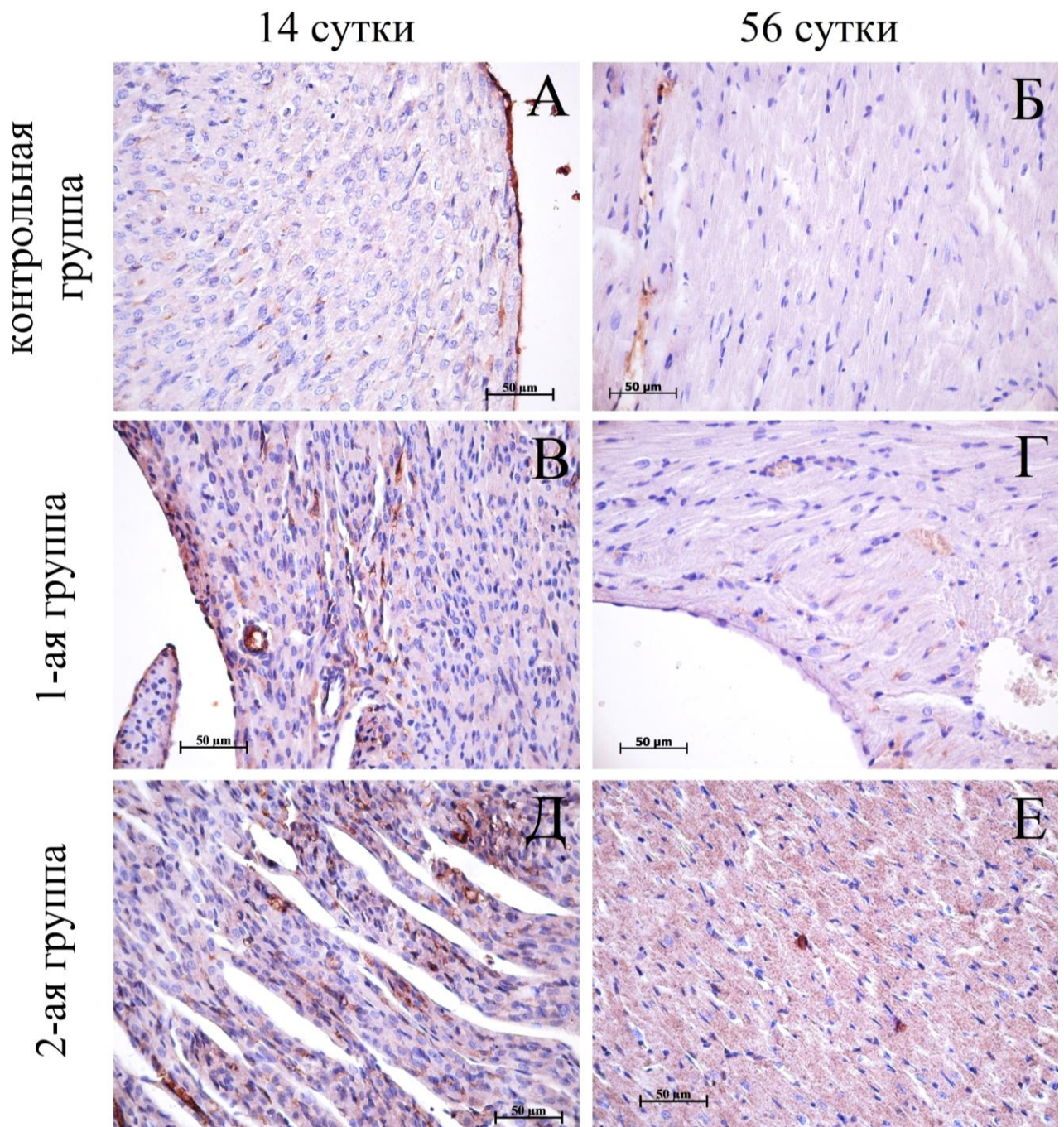


Рис. 37. Стенка левого желудочка сердца самцов (А-Е) крыс контрольной группы, 1-ой группы (рождённые на 12 ч ранее срока) и 2-ой группы (рождённые на 24 ч ранее срока), 14 и 56 сутки постнатального периода онтогенеза. Иммуногистохимическая реакция на ММР 9 с докраской гематоксилином Джилла. Ув. 400. Иммунопозитивны эндотелиоциты кровеносных сосудов, интерстициальная соединительная ткань миокарда. Диффузное ММР 9-позитивное окрашивание кардиомиоцитов левого желудочка крыс 2-ой группы (Е).

На 180 сутки постПО в сердце крыс контрольной группы обнаруживаются единичные ММР 9-позитивные кардиомиоциты. Иммунопозитивное окрашивание на ММР 9 в миокарде ЛЖС крыс контрольной группы с 28 по 180 сутки постПО

диффузно, однако количество окрашенных структур визуально больше в субэндокардиальных участках миокарда и сосочковых мышцах.

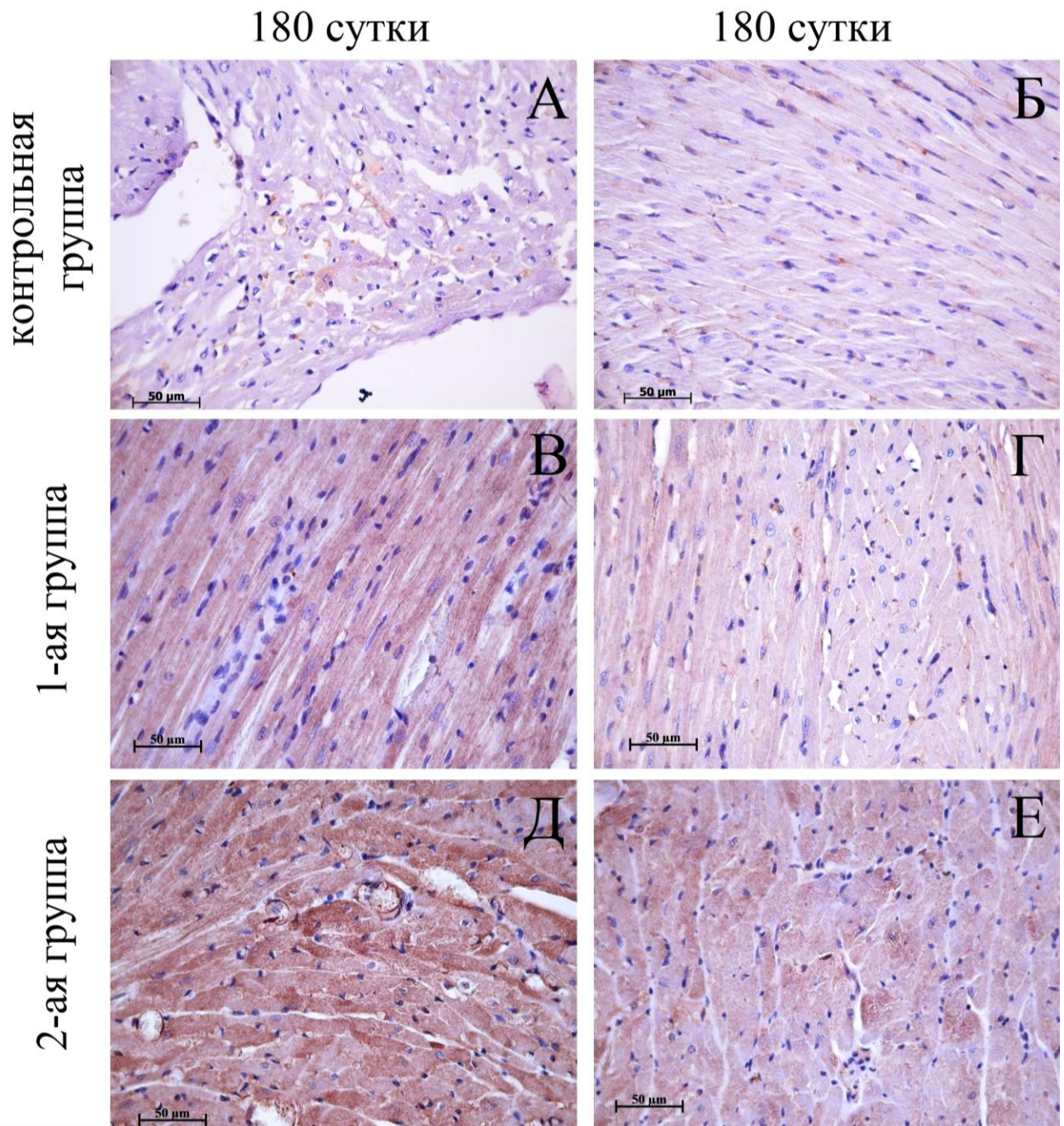


Рис. 38. Стенка левого желудочка сердца самцов (А, В, Д) и самок (Б, Г, Е) крыс контрольной группы, 1-ой группы (рождённые на 12 ч ранее срока) и 2-ой группы (рождённые на 24 ч ранее срока), 180 сутки постнатального периода онтогенеза. Иммуногистохимическая реакция на ММР 9 с докраской гематоксилином Джилла. Ув. 400. Единичные ММР 9-позитивные кардиомиоциты левого желудочка крыс контрольной группы. Диффузное иммуногистохимическое окрашивание кардиомиоцитов левого желудочка крыс 1-ой и 2-ой групп.

Не обнаружено полового диморфизма интенсивности ММР 9-позитивной реакции в ЛЖС крыс контрольной группы с 1 по 180 сутки постПО. Интенсивность ММР 9-позитивной реакции в ЛЖС самцов крыс контрольной группы возрастает на 3 сутки, затем, начиная с 42 суток постПО, снижается. Исследуемый показатель в ЛЖС самок крыс контрольной группы снижается на 28 сутки постПО (рис. 39, прил. X).

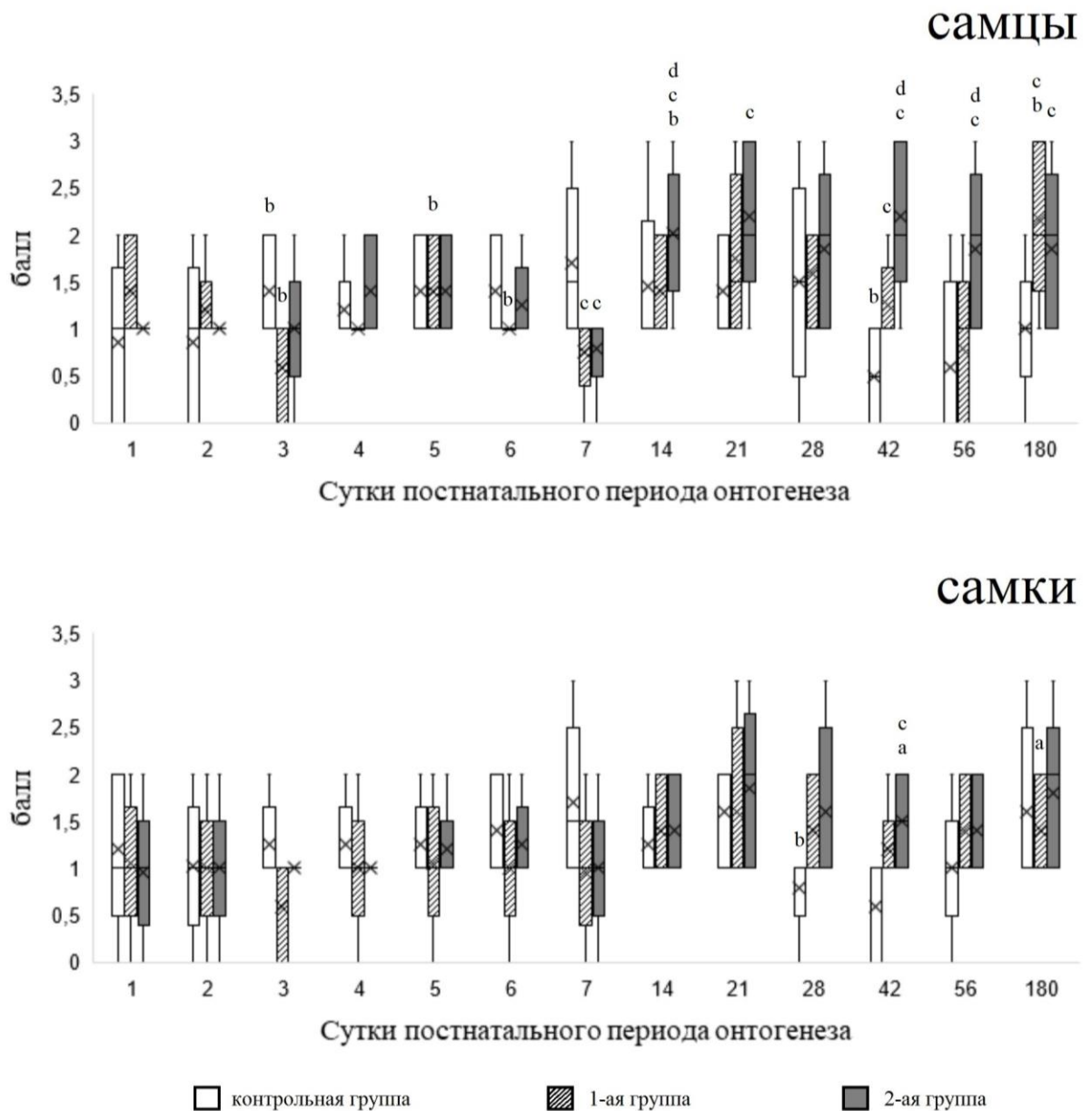


Рис. 39. Интенсивность иммуногистохимической реакции на ММР 9 в стенке левого желудочка сердца преждевременно рождённых и доношенных крыс.

а – отличие от аналогичного показателя самцов крыс; б – отличие от соответствующего показателя на предыдущий срок; с – отличие от соответствующего показателя крыс контрольной группы; d – отличие от соответствующего показателя крыс 1 группы; $p < 0,01$.

В стенке ЛЖС самцов и самок крыс 1-ой группы с 1 по 180 сутки постПО иммуногистохимически ММР 9 выявляется в тех же структурах, что и у животных контрольной группы. Кроме того, на 1 и 2, а также 42, 56 и 180 сутки постПО в ЛЖС крыс 1-ой группы диффузно локализованы ММР 9-позитивно окрашенные кардиомиоциты (рис. 37, 38). На 56 и 180 сутки постПО выраженность ММР 9-позитивного окрашивания цитоплазмы кардиомиоцитов ЛЖС у самцов крыс 1-ой группы представляется выше, чем у самок крыс этой же группы, а также выше таковой на предыдущие изучаемые сроки (рис. 38).

В стенке ЛЖС самцов крыс 1-ой группы интенсивность ММР 9-позитивной реакции снижается на 6 сутки, после чего возрастает на 180 сутки постПО. Интенсивность ММР 9-позитивной реакции в ЛЖС самок крыс 1-ой группы является стабильной с 1 по 180 сутки постПО. У крыс 1-ой группы исследуемый показатель самцов выше, чем у самок, на 180 сутки постПО. Показано, что у самцов крыс 1-ой группы интенсивность ММР 9-позитивной реакции в ЛЖС ниже на 7 сутки, но выше на 42 и 180 сутки постПО, по сравнению с таковой у самцов крыс контрольной группы. Интенсивность ММР 9-позитивной реакции в ЛЖС самок крыс 1-ой групп и контрольной групп на всём протяжении эксперимента не отличается (рис. 39, прил. X).

В стенке ЛЖС животных 2-ой группы в наблюдаемые сроки, так же как у крыс контрольной и 1-ой групп, ММР 9-позитивно окрашиваются эндотелиоциты эндокарда, мезотелиоциты эпикарда, эндотелиоциты кровеносных сосудов миокарда, фибробласты, тучные клетки и компоненты межклеточного вещества периваскулярной стромы. С 1 по 5 сутки, а также на 28, 42, 56 и 180 сутки постПО позитивное окрашивание на ММР 9 определяется также в цитоплазме кардиомиоцитов ЛЖС самцов и самок крыс 2-ой группы (рис. 37, 38).

У самцов крыс 2-ой группы интенсивность ММР 9-позитивной реакции в стенке ЛЖС возрастает на 14 сутки постПО. Интенсивность ММР 9-позитивной реакции в стенке ЛЖС самок крыс 2-ой группы стабильна на протяжении эксперимента. Во 2-ой группе данный показатель у самцов крыс выше, чем у самок крыс, на 42 сутки постПО. Интенсивность ММР 9-позитивной реакции в

стенке ЛЖС самцов крыс 2-ой группы на 7 сутки ниже, а на 14, 21, 42, 56 и 180 сутки постПО выше, чем у крыс контрольной группы, а также на 14, 42 и 56 сутки постПО выше, чем у животных 1-ой группы. Показано, что исследуемый показатель ЛЖС самок крыс 2-ой группы выше, чем у самок крыс контрольной группы, на 42 сутки постПО. Не наблюдается отличий интенсивности ММР 9-позитивной реакции в ЛЖС самок крыс 2-ой и 1-ой групп с 1 по 180 сутки постПО (рис. 39, прил. X).

Таким образом, преждевременное рождение крыс приводит к увеличению количества иммунопозитивных кардиомиоцитов и увеличению интенсивности ММР 9-позитивной реакции и в стенке ЛЖС в отдалённом постПО. Наблюдаемые изменения зависят от степени недоношенности и проявляются в большей степени у самцов крыс.

3.3.9. Выявление тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ 1 в стенке левого желудочка сердца преждевременно рождённых и доношенных крыс

В стенке ЛЖС крыс контрольной, 1-ой и 2-ой групп TIMP 1-позитивное окрашивание на протяжении эксперимента определяется в цитоплазме кардиомиоцитов, а также гладких миоцитов кровеносных сосудов (рис. 40, 41).

У крыс контрольной группы TIMP 1-позитивное окрашивание цитоплазмы кардиомиоцитов ЛЖС умеренной интенсивности определяется с 1 по 14 сутки постПО, после чего интенсивность окрашивания снижается. Гладкие миоциты кровеносных сосудов стенки ЛЖС крыс контрольной группы характеризуются высокой интенсивностью TIMP 1-позитивного окрашивания на всём протяжении эксперимента.

У крыс 1-ой и 2-ой групп интенсивность иммуногистохимического окрашивания кардиомиоцитов и гладких миоцитов кровеносных сосудов в стенке ЛЖС визуально ниже, чем у крыс контрольной группы, начиная с 5 суток постПО. Стоит отметить повышение интенсивности TIMP 1-позитивного окрашивания кардиомиоцитов и гладких миоцитов кровеносных сосудов в стенке

ЛЖС у самцов крыс 1-ой группы на 180 сутки постПО (рис. 41). У крыс 2-ой группы низкая интенсивность ТИМР 1-позитивного окрашивания кардиомиоцитов и гладких миоцитов кровеносных сосудов сохраняется до конца эксперимента.

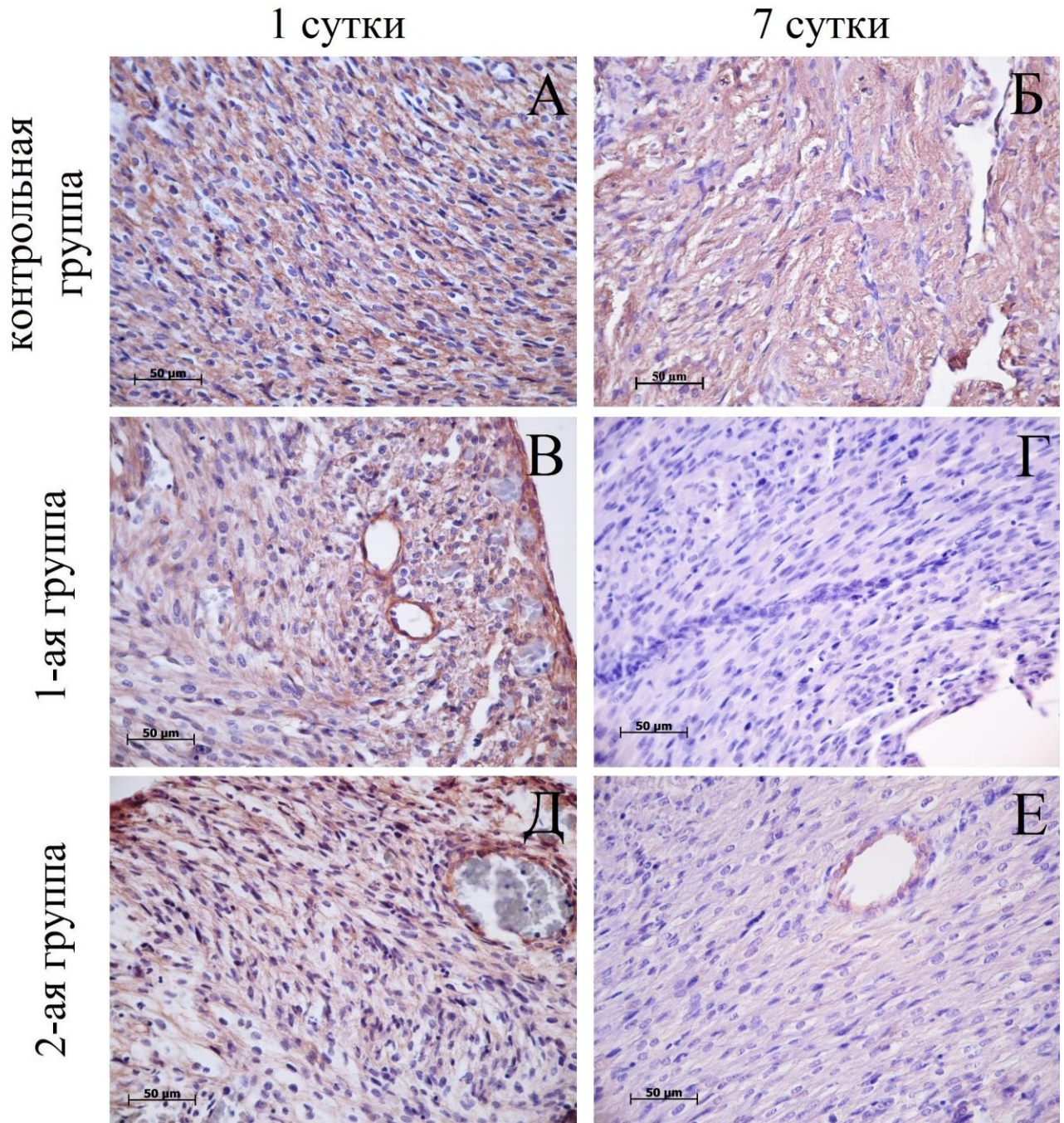


Рис. 40. Стенка левого желудочка сердца самцов (А, Д) и самок (Б-Г, Е) крыс контрольной группы, 1-ой группы (рождённые на 12 ч ранее срока) и 2-ой группы (рождённые на 24 ч ранее срока), 1 и 7 сутки постнатального периода онтогенеза. Иммуногистохимическое выявление ТИМР 1 с докраской гематоксилином Джилла. Ув. 400. ТИМР 1-позитивное окрашивание кардиомиоцитов (А-В, Д) и гладких миоцитов сосудов (В, Д, Е).

Среди крыс контрольной группы интенсивность ТИМР 1-позитивной реакции в стенке ЛЖС самцов выше, чем у самок, исключительно на 42 сутки постПО.

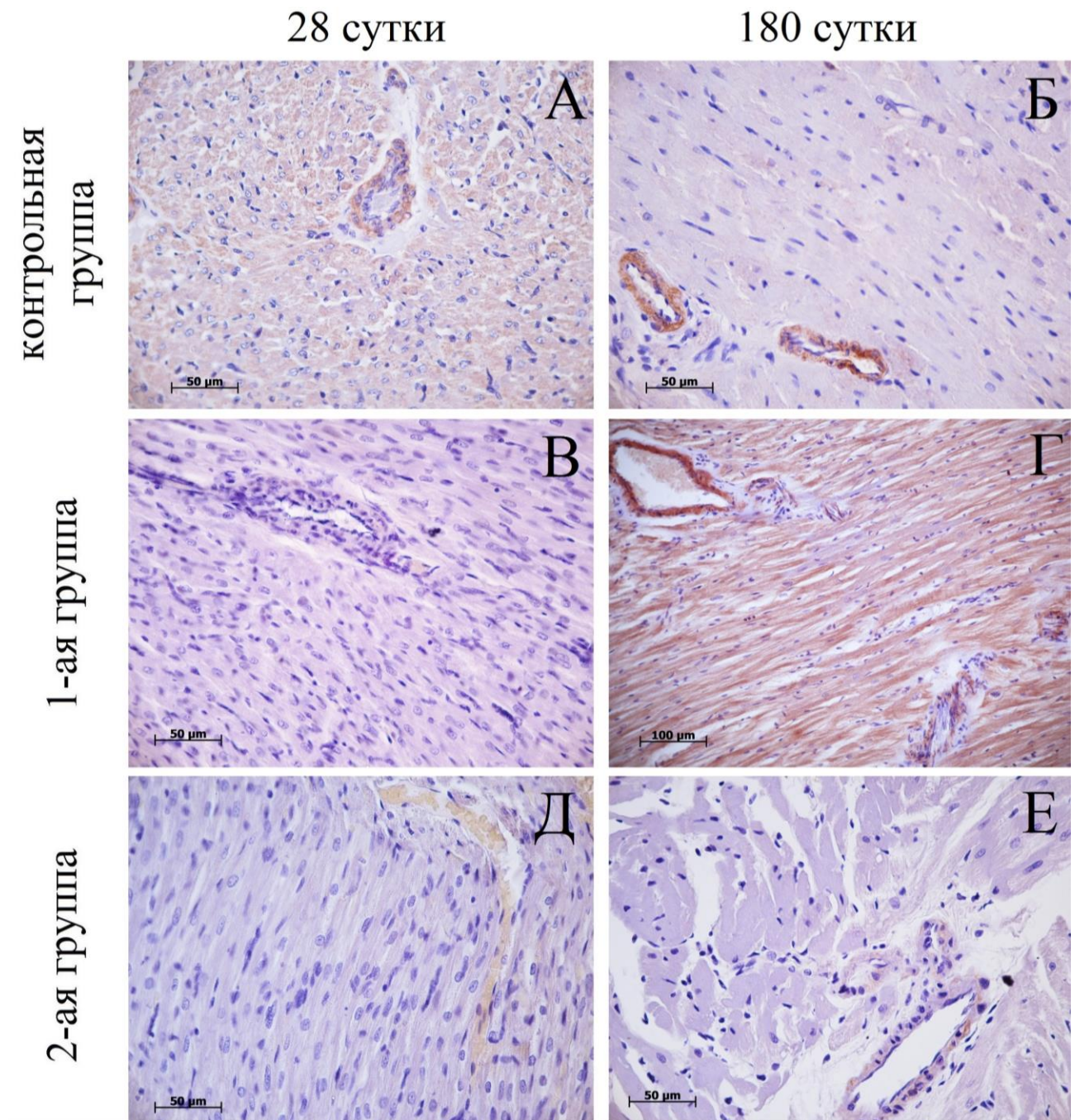


Рис. 41. Стенка левого желудочка сердца самцов (Б, Г, Е) и самок (А, В, Д) крыс контрольной группы, 1-ой группы (рождённые на 12 ч ранее срока) и 2-ой группы (рождённые на 24 ч ранее срока), 28 и 180 сутки постнатального периода онтогенеза. Иммуногистохимическое выявление ТИМР 1 с докраской гематоксилином Джилла. Ув. 400 (А-В, Д-Е), ув. 200 (Г). ТИМР 1-позитивное окрашивание кардиомиоцитов (А, Г) и гладких миоцитов сосудов (А-Г, Е).

Среди крыс 1-ой группы данный показатель у самцов ниже, чем у самок, на 2 сутки, и выше, чем у самок, на 6 и 180 сутки постПО. Не обнаружено связанных с полом отличий интенсивности ТИМР 1-позитивной реакции в стенке ЛЖС крыс 2-ой группы (рис. 42, прил. Ч).

В ЛЖС крыс-самцов контрольной группы интенсивность ТИМР 1-позитивной реакции снижается на 2 сутки, увеличивается на 6 суток и в последующем снижается на 14 и 21 сутки постПО. Интенсивность ТИМР 1-позитивной реакции в стенке ЛЖС самок крыс контрольной группы снижается на 2 и 14 сутки постПО (рис. 42, прил. Ч).

Интенсивность ТИМР 1-позитивной реакции в миокарде ЛЖС самцов крыс 1-ой группы снижается на 2 сутки и возрастает на 180 сутки постПО. В миокарде ЛЖС самок крыс 1-ой группы исследуемый показатель снижается на 2 и 28 суток, увеличивается на 42 сутки постПО (рис. 42, прил. Ч). В стенке ЛЖС самцов крыс 1-ой группы интенсивность ТИМР 1-позитивной реакции на 2, 6, 7 и 42 сутки ниже, а на 180 сутки постПО выше, чем у крыс контрольной группы. Интенсивность ТИМР 1-позитивной реакции в стенке ЛЖС самок крыс 1-ой группы ниже, чем у самок крыс контрольной группы, на 5, 6, 7 и 28 сутки постПО (рис. 42, прил. Ч).

У самцов крыс 2-ой группы интенсивность ТИМР 1-позитивной реакции в стенке ЛЖС снижается на 3 сутки постПО. У самок крыс 2-ой группы данный показатель снижается на 3 сутки и возрастает на 4 сутки постПО (рис. 42, прил. Ч). У самцов и самок крыс 2-ой группы исследуемый показатель ниже, чем у крыс контрольной группы, на 6 и 7 сутки постПО. Интенсивность ТИМР 1-позитивной реакции в стенке ЛЖС самцов крыс 2-ой группы на 1 сутки выше, а на 180 сутки постПО ниже, чем у животных 1-ой группы. В исследуемые сроки не обнаружено отличий исследуемого показателя самок крыс 1-ой и 2-ой групп.

Итак, снижение интенсивности ТИМР 1-позитивной реакции в стенке ЛЖС у крыс 1-ой и 2-ой групп на 5-7 сутки постПО обусловлено, главным образом, снижением интенсивности окрашивания гладких миоцитов кровеносных сосудов (рис. 41). Увеличение интенсивности ТИМР 1-позитивной реакции в стенке ЛЖС в

отдалённом постПО наблюдается исключительно у самцов крыс при меньшей степени недоношенности (рождение на 12 ч ранее срока) за счёт диффузного окрашивания цитоплазмы кардиомиоцитов.

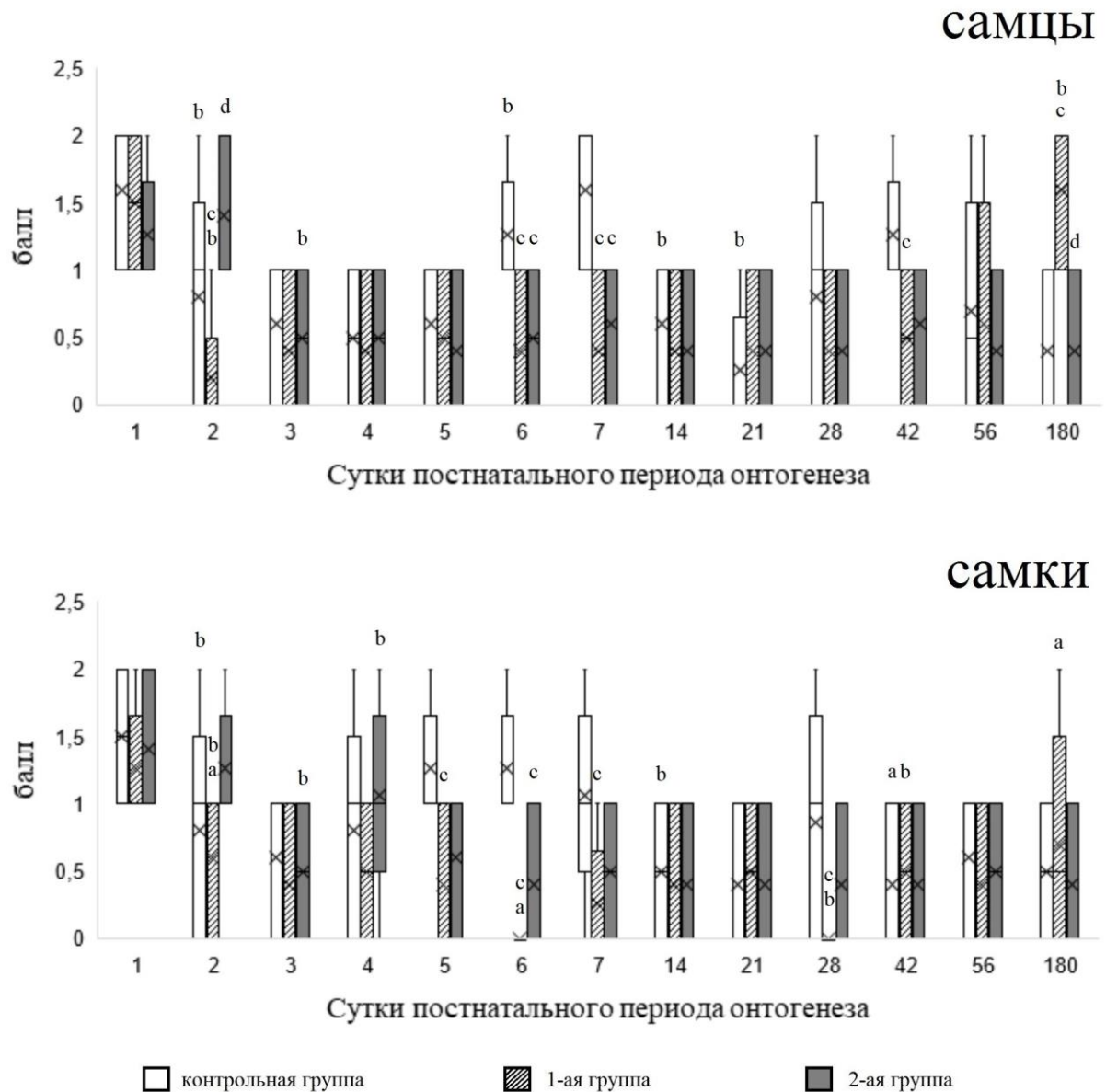


Рис. 42. Интенсивность иммуногистохимической реакции на TIMP 1 в стенке левого желудочка сердца преждевременно рождённых и доношенных крыс.

а – отличие от аналогичного показателя самцов крыс; б – отличие от соответствующего показателя на предыдущий срок; с – отличие от соответствующего показателя крыс контрольной группы; d – отличие от соответствующего показателя крыс 1 группы; $p < 0,01$.

3.4. Ультраструктурное исследование стенки левого желудочка сердца преждевременно рождённых и доношенных крыс

Поскольку наиболее выраженные отличия строения стенки ЛЖС от показателей контрольных животных установлены для крыс 2-ой группы, было решено проводить ультраструктурный анализ миокарда этих двух групп. Связанных с полом особенностей ультраструктурной организации кардиомиоцитов ЛЖС крыс контрольной и 2-ой групп с 1 по 180 сутки постПО не обнаружено, поэтому характеристика кардиомиоцитов дана без указания пола животных.

Кардиомиоциты крыс контрольной группы на 1 сутки постПО имеют вытянутую форму и содержат одно, реже два ядра. Ядра кардиомиоцитов светлые, овальные, локализованы центрально, зачастую в них обнаруживается ядрышко. Миофибриллы расположены на периферии цитоплазмы, вдоль длинной оси кардиомиоцита, однако не строго упорядоченно и занимают от 18% до 32% площади клетки. Длина миофибрилл в клетках варьирует от коротких до равняющихся длине кардиомиоцита, различается также толщина миофибрилл (рис. 43). Границы (Z-линии), изотропные и анизотропные диски саркомеров чётко определяются, тогда как М-линии не визуализируются. Перинуклеарная цитоплазма кардиомиоцитов более светлая, содержит умеренное количество органелл (преобладают митохондрии и рибосомы), а также многочисленные включения гликогена. Митохондрии разнообразны по форме (округлые, овальные, лентовидные), расположены перинуклеарно и перимиофибрилярно, занимая от 4,4 до 14,0% площади клетки. Митохондрии контактируют друг с другом с образованием межмитохондриальных контактов исключительно в кардиомиоцитах с большим количеством миофибрилл. Определяются как свободные, так и связанные с цистернами гранулярного эндоплазматического ретикулума рибосомы. Большинство рибосом локализовано вблизи формирующихся миофибрилл.

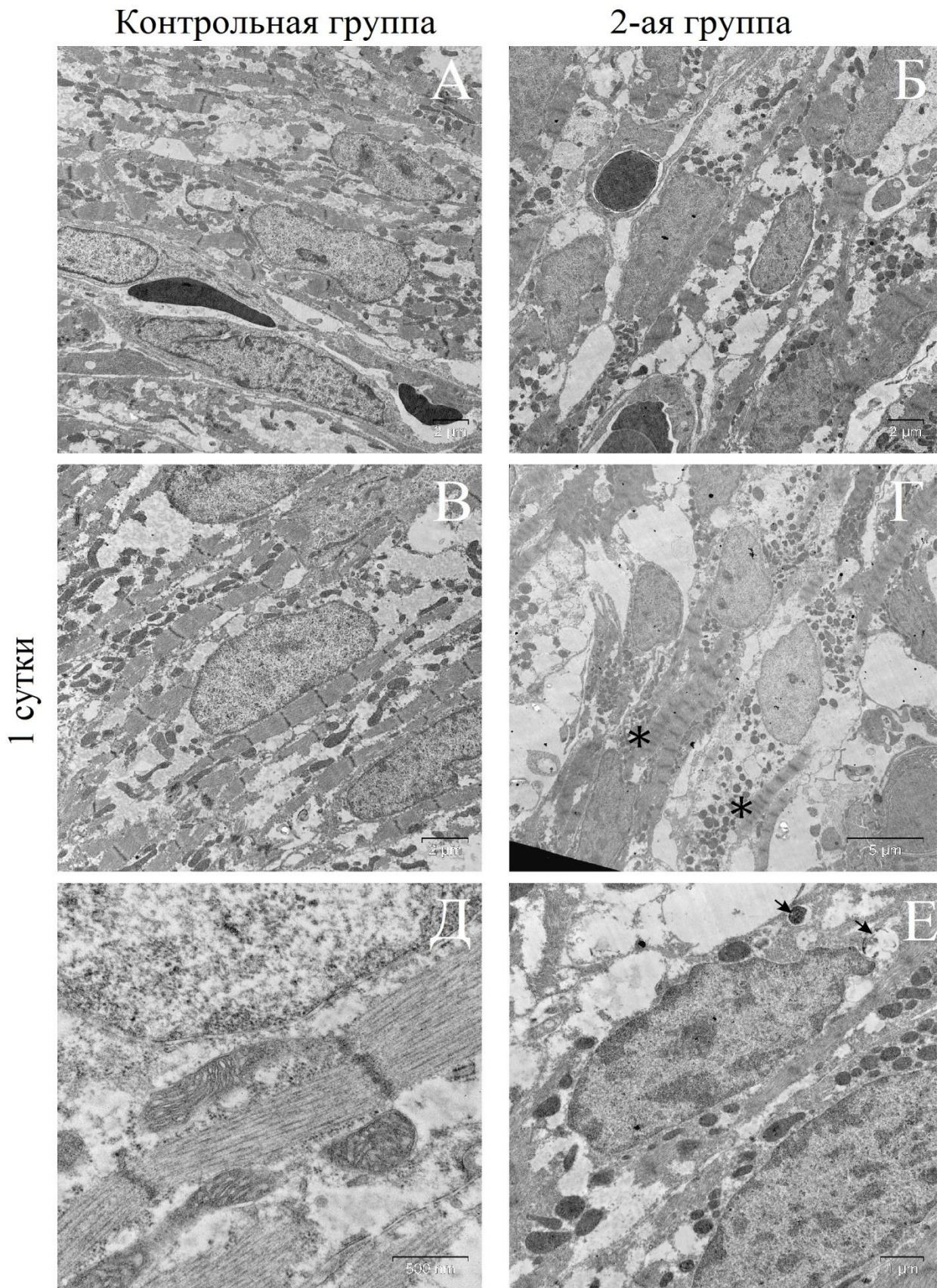


Рис.43. Стенка левого желудочка сердца самцов крыс контрольной группы (А, В, Д), и 2-ой группы (рождённые на 24 ч ранее срока) (Б, Г, Е), 1 сутки постнатального периода онтогенеза. Контрастирование уранил ацетатом и цитратом свинца. Ув. 8000 (Г), 12000 (А-В), 20000 (Е), 40000 (Д). Деструкция митохондрий отмечена стрелкой (Е). Звёздочкой отмечены субсегментарные контрактуры миофибрилл.

Саркоплазматический ретикулум слабо развит, система поперечных трубочек отсутствует. В цитоплазме отдельных кардиомиоцитов перинуклеарно обнаруживаются диплосомы. На 1 сутки постПО между кардиомиоцитами ЛЖС крыс контрольной группы визуализируются промежуточные соединения, десмосомы и нексусы. Области контактов между кардиомиоцитами локализованы не только на торцевых, но и на латеральных поверхностях клеток.

В миокарде определяются также фибробласты – клетки вытянутой формы с центрально расположенным округлым или вытянутым ядром. В ядрах фибробластов преобладает эухроматин и визуализируются крупные ядрышки. Цитоплазма фибробластов крыс контрольной группы на 1 сутки постПО характеризуется сильным развитием органелл белок-синтетического аппарата: полисом и цистерн гранулярного эндоплазматического ретикулума.

На 1 сутки постПО кровеносные капилляры миокарда крыс контрольной группы выстланы плоскими эндотелиоцитами, лежащими на непрерывной базальной мембране. Ядра эндотелиоцитов кровеносных капилляров крыс контрольной группы на 1 сутки постПО достаточно светлые, в цитоплазме обнаруживается развитый белок-синтетический аппарат. Эндотелиоциты активно участвуют в транспорте веществ, о чём можно судить по обилию эндоцитозных и транскитозных везикул. На люминальной поверхности эндотелиоцитов определяются цитоплазматические выпячивания. Периферические участки эндотелиоцитов черепицеобразно накладываются на смежные эндотелиоциты.

Общий план ультраструктуры кардиомиоцитов крыс 2-ой группы на 1 сутки постПО схож с таковым у крыс контрольной группы. В кардиомиоцитах крыс 2-ой группы установлена меньшая относительная площадь ядер и большая относительная площадь цитоплазмы, по сравнению с таковыми у животных контрольной группы (табл. 8). В ряде кардиомиоцитов ЛЖС животных 2-ой группы наблюдается набухание цитоплазмы, включения гликогена визуально менее многочисленны, чем у животных контрольной группы (рис. 43). Показано, что относительная площадь миофибрилл и митохондрий кардиомиоцитов крыс 2-

ой группы не отличается от соответствующих показателей крыс контрольной группы (табл. 8).

Таблица 8

Относительные площади ультраструктурных компонентов кардиомиоцитов левого желудочка сердца преждевременно рождённых и доношенных крыс

Группа	Срок эксперимента, сутки							
	1		28		56		180	
Пол	самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки
Относительная площадь ядер кардиомиоцитов, %, Me (Q ₁ ; Q ₃)								
контрольная группа	24,5 (19,5; 27,3)	24,0 (21,0; 26,0)	9,0 (7,3; 10,3) b	10,0 (6,5; 14,0) b	6,0 (5,0; 10,5)	9,0 (5,5; 12,0)	10,0 (9,0; 12,0)	11,0 (7,5; 12,0)
2 группа	19,5 (14,5; 22,0) с	18,0 (15,5; 22,0) с	7,0 (3,0; 9,5) b	8,0 (5,5; 10,5) b	8,0 (7,5; 9,5)	9,0 (6,5; 12,0)	4,0 (4,0; 8,0) с	6,0 (5,0; 8,5) с
Относительная площадь цитоплазмы кардиомиоцитов, %, Me (Q ₁ ; Q ₃)								
контрольная группа	75,5 (72,7; 80,5)	75,0 (74,0; 79,5)	91,0 (89,8; 92,7) b	90,0 (86,0; 93,5) b	94,0 (89,5; 95,0)	90,0 (87,5; 94,5)	90,0 (88,0; 91,0)	89,0 (88,0; 92,5)
2 группа	80,5 (77,8; 85,5) с	82,0 (78,0; 84,5)	93,0 (90,5; 97,0) b	92,0 (89,5; 94,5) b	92,0 (90,5; 92,5)	91,0 (88,0; 93,5)	96,0 (92,0; 96,0) с	94,0 (91,5; 95,0) с
Относительная площадь миофибрилл кардиомиоцитов, %, Me (Q ₁ ; Q ₃)								
контрольная группа	21,5 (19,9; 26,0)	27,0 (22,0; 29,0)	42,0 (38,8; 44,8) b	43,0 (36,5; 46,0) b	38,0 (35,5; 40,0)	37,0 (31,0; 40,5)	41,0 (33,0; 45,0)	37,0 (32,0; 44,0)
2 группа	30,5 (24,5;35, 8)	37,0 (24,5; 46,5)	44,0 (40,5; 48,0) b	47,0 (43,0; 49,5)	43,0 (35,0; 48,5)	43,0 (35,0; 46,0) b	36,0 (29,5; 43,5)	38,0 (31,0; 40,0)
Относительная площадь митохондрий кардиомиоцитов, %, Me (Q ₁ ; Q ₃)								
контрольная группа	7,3 (5,6; 9,9)	7,0 (5,5; 9,5)	23,0 (19,0; 26,0) b	21,0 (19,5; 23,5) b	23,0 (19,0; 25,0)	22,0 (19,5; 23,0)	21,0 (17,0; 23,0)	19,0 (18,5; 22,5)
2 группа	9,9 (8,0; 11,0)	10,0 (8,5; 10,5)	20,0 (18,5; 21,5) b	21,0 (17,5; 22,5) b	20,0 (16,5; 32,0)	21,0 (17,0; 28,0)	16,0 (14,5; 19,5)	17,0 (15,0; 19,5)

Примечание: а – отличие от аналогичного показателя самцов крыс; b – отличие от соответствующего показателя на предыдущий срок; с – отличие от соответствующего показателя крыс контрольной группы; p<0,01.

В саркомерах, также как у животных контрольной группы, не определяется М-линия. Однако, в кардиомиоцитах крыс 2-ой группы визуально в большей степени варьирует толщина миофибрилл. Обращают на себя внимание субсегментарные контрактуры миофибрилл в некоторых кардиомиоцитах (рис. 43Г). Длина пересокращённых саркомеров в 1,9-2,0 раза меньше, чем средняя длина саркомеров той же миофибриллы вне локуса контрактуры. В цитоплазме кардиомиоцитов крыс 2-ой группы визуально чаще, чем у животных контрольной группы, наблюдается деструкция митохондрий (рис. 43Е). Под признаками деструкции митохондрий автор понимает нарушение целостности внутренней или обеих мембран, вакуолизацию и митохондрий и формирование миелиноподобных структур. Деструкция митохондрий наиболее выражена в клетках с признаками набухания цитоплазмы. Саркоплазматический ретикулум развит в незначительной мере. Поперечные трубочки в кардиомиоцитах не определяются. В цитоплазме кардиомиоцитов обнаруживаются диплосомы. Области контактов между кардиомиоцитами локализованы на всех поверхностях клеток. Не выявлено нарушения клеточных контактов в составе вставочных дисков. Межклеточные щели между латеральными поверхностями кардиомиоцитов в ряде случаев расширены (рис. 43Б, Г).

Фибробласты миокарда крыс 2-ой группы визуально не отличаются от аналогичных клеток животных контрольной группы.

Ультраструктура кровеносных капилляров миокарда крыс 2-ой группы на 1 сутки постПО в целом аналогична наблюдаемой у контрольных животных. Однако, эндотелиоциты кровеносных капилляров характеризуются наличием большего количества выпячиваний и инвагинаций люминальной поверхности плазмолеммы. В эндотелиоцитах кровеносных капилляров миокарда крыс 2-ой группы обнаруживается развитый гранулярный эндоплазматический ретикулум, а также обилие трансцитозных везикул.

С 1 по 28 сутки постПО у животных контрольной группы относительная площадь ядер кардиомиоцитов уменьшается, а цитоплазмы, миофибрилл и митохондрий – увеличивается (табл. 8, рис. 44). В последующие сроки,

относительные площади ядер, цитоплазмы, митохондрий и миофибрилл кардиомиоцитов ЛЖС крыс контрольной группы не изменяются. На 28-180 сутки постПО миокард ЛЖС животных контрольной группы образован двуядерными кардиомиоцитами. Ядра кардиомиоцитов овальные, светлые, с ядрышком, локализованы центрально.

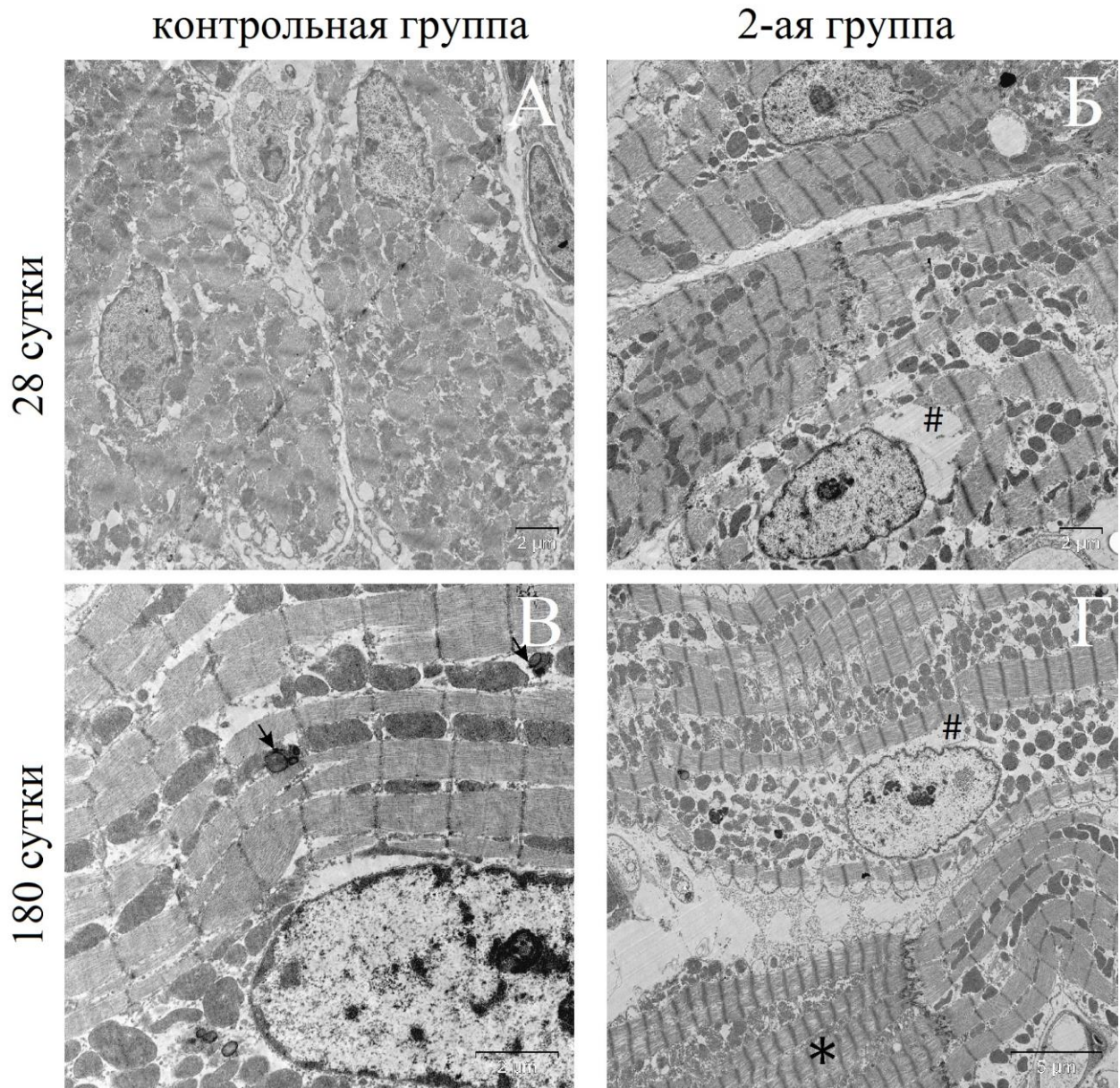


Рис. 44. Стенка левого желудочка сердца самцов крыс контрольной группы (А, В) и 2-ой группы (рождённые на 24 ч ранее срока) (Б, Г), 28 и 180 сутки постнатального периода онтогенеза. Контрастирование уранил ацетатом и цитратом свинца. Ув. 8000 (Г), 12000 (А, Б), 20000 (В). Стрелка указывает на липофусциновые включения. Звёздочкой отмечены субсегментарные контрактуры миофибрилл. Решёткой отмечено набухание цитоплазмы кардиомиоцита.

С 28 по 180 сутки постПО миофибриллы занимают чуть менее половины объёма кардиомиоцита. В саркомерах определимы все компоненты: Z-линии,

изотропные диски, анизотропный диск, Н-полоса, М-линия. На 180 сутки постПО у крыс наблюдается некоторое истончение миофибрилл кардиомиоцитов, по сравнению с предыдущими сроками.

Саркоплазматический ретикулум определяется как трубочки и везикулы, расположенные между миофибриллами. В области Z-линий саркомеров визуализируются терминальные цистерны саркоплазматического ретикулума, а также поперечные трубочки, вместе образующие диады. Митохондрии кардиомиоцитов крыс контрольной группы на 28-180 сутки постПО локализованы перинуклеарно, межмиофибрилярно, а также субсарколеммально. Межмиофибрилярные митохондрии овальные, их длина соответствует длине саркомера (рис. 44В). Они располагаются плотно друг к другу, обеспечивая межмитохондриальное взаимодействие. Субсарколеммальные и перинуклеарные митохондрии различны по форме, чаще всего округлые, также локализованы компактно. Перинуклеарные митохондрии визуальнее меньшего размера, чем субсарколеммальные митохондрии. Кристы митохондрий ламеллярные, расположены чаще всего параллельно друг другу. В цитоплазме кардиомиоцитов на 28-180 сутки постПО определяется намного меньшее количество включений гликогена, чем на более ранние сроки. В цитоплазме кардиомиоцитов крыс контрольной группы на 180 сутки постПО впервые определяются липофусциновые включения. С 28 по 180 сутки постПО контакты между кардиомиоцитами крыс контрольной группы определяются преимущественно в области вставочных дисков.

Фибробласты крыс контрольной группы с 28 по 180 сутки постПО характеризуются значительным развитием органелл белок-синтетического аппарата.

На 28-180 сутки постПО крыс контрольной группы кровеносные капилляры миокарда характеризуются наличием непрерывной базальной мембраны и эндотелиоцитов с ядрами с высоким содержанием гетерохроматина. Толщина эндотелиоцитов на 28-180 сутки постПО визуальнее меньше, белок-синтетический аппарат выражен слабее, чем на 1 сутки постПО. С 28 по 180 сутки постПО

эндотелиоциты кровеносных капилляров крыс содержат немногочисленные люминальные цитоплазматические выросты. Периваскулярно уже на 28 сутки постПО выявляются пучки коллагеновых волокон. Толщина пучков коллагеновых волокон возрастает к концу эксперимента.

В ходе постПО кардиомиоциты крыс 2-ой группы претерпевают изменения, аналогичные таковым у контрольных животных. В частности, кардиомиоциты становятся двуядерными, относительная площадь ядер с 1 по 28 сутки постПО уменьшается, относительная площадь цитоплазмы – увеличивается (табл. 8). Форма ядер кардиомиоцитов в основном эллипсоидная, однако, встречаются единичные кардиомиоциты с ядрами, имеющими глубокие инвагинации кариолеммы. Относительная площадь миофибрилл в кардиомиоцитах крыс 2-ой группы с 1 по 28 сутки постПО возрастает, после чего у самцов не изменяется, тогда как у самок несколько снижается на 56 сутки постПО. В кардиомиоцитах крыс 2-ой группы относительная площадь, занимаемая митохондриями, увеличивается на 28 сутки постПО, после чего остаётся стабильной (табл. 8).

На 28-180 сутки постПО у крыс 2-ой группы до 30% кардиомиоцитов характеризуются наличием в разной степени выраженного набухания цитоплазмы (рис. 44Б, Г). На 180 сутки постПО относительная площадь ядер кардиомиоцитов крыс 2-ой группы ниже, а цитоплазмы – выше, чем у животных контрольной группы (табл. 8). Стоит отметить, что относительные площади митохондрий и миофибрилл в кардиомиоцитах ЛЖС крыс 2-ой группы не отличаются от показателей животных контрольной группы с 28 по 180 сутки постПО. В цитоплазме отдельных кардиомиоцитов наблюдаются участки разволокнения и истончения миофибрилл (рис. 45). Вблизи миофибрилл с дегенеративными нарушениями определяются рибосомы и цистерны гранулярного эндоплазматического ретикулума. В некоторых кардиомиоцитах крыс 2-ой группы на 28-180 сутки постПО наблюдается пересокращение участков миофибрилл – субсегментарные контрактуры (рис. 44Г, 45А). В таких участках миофибрилл саркомеры укорочены за счёт укорочения изотропных дисков, Z-линия расширена, сарколемма и кариолемма деформированы, имеют фестончатый

вид. Пересокращение отдельных групп саркомеров сочетается с растяжением саркомеров остальной части миофибриллы.

Саркоплазматический ретикулум кардиомиоцитов крыс 2-ой группы на 28-180 сутки постПО представляет собой развитую систему трубочек, расположенных вблизи миофибрилл. Терминальные цистерны саркоплазматического ретикулума вместе с поперечными трубочками образуют диады. Канальцы саркоплазматического ретикулума в некоторых кардиомиоцитах расширены. Включения гликогена немногочисленны, располагаются вблизи митохондрий и элементов саркоплазматического ретикулума.

Локализация митохондрий в кардиомиоцитах крыс 2-ой группы на 28-180 сутки постПО аналогична таковой у крыс контрольной группы. В кардиомиоцитах с признаками набухания цитоплазмы митохондрии лежат разрозненно, не формируя межмитохондриальных контактов (рис.44Б, Г). Более того, в кардиомиоцитах крыс 2-ой группы определяются митохондрии с признаками деструкции (нарушение целостности внутренней, наружной или обеих мембран митохондрий) (рис. 45).

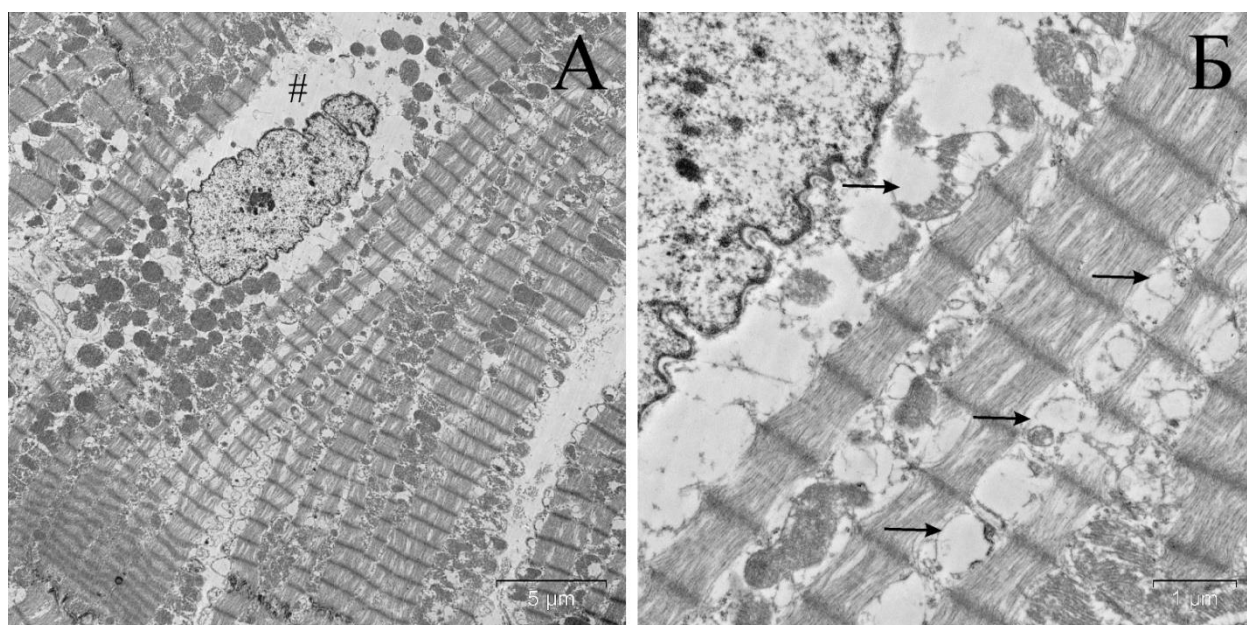


Рис. 45. Стенка левого желудочка сердца крысы-самца 2-ой группы (рождённые на 24 ч ранее срока), 180 сутки постнатального периода онтогенеза. Контрастирование уранил ацетатом и цитратом свинца. Ув. 8000 (А), 20000 (Б). Истончение и разволокнение миофибрилл. Решёткой отмечено набухание цитоплазмы. Деструкция митохондрий отмечена стрелкой.

В кардиомиоцитах крыс 2-ой группы на 28 и 56 сутки постПО обнаружены митохондрии с концентрическими кристами (рис. 46). Кристы плотно прилежат друг другу, ограниченный внутренней мембраной митохондрии компартмент визуально меньше, чем в митохондриях с типичным строением крист.

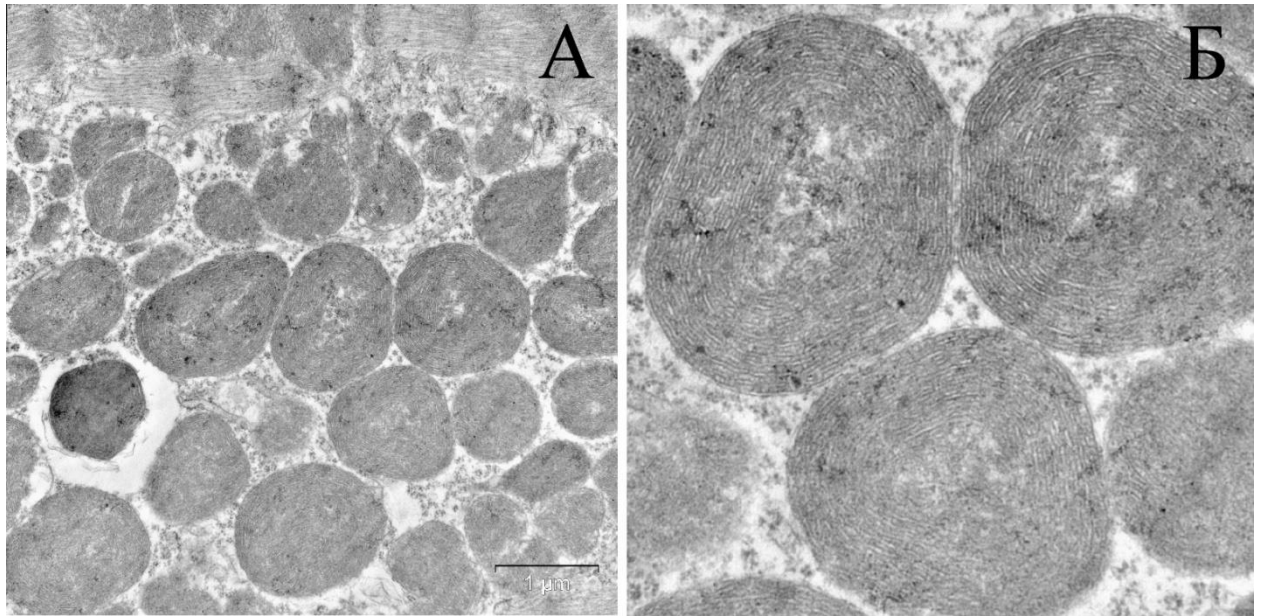


Рис. 46. Фрагмент кардиомиоцита крысы-самца 2-ой группы (рождённые на 24 ч ранее срока) 28 сутки постнатального периода онтогенеза. Контрастирование уранил ацетатом и цитратом свинца. Ув. 30000 (А), фрагмент увеличен (Б). Митохондрии с концентрически ориентированными кристами.

На 56 и 180 сутки постПО в кардиомиоцитах крыс 2-ой группы выявляются единичные кардиомиоциты с признаками клеточной гибели, такими как деструкция органелл, разрушение хроматина и набухание ядра.

В цитоплазме кардиомиоцитов крыс 2-ой группы на 180 сутки постПО присутствуют включения липофусцина. Клеточные контакты в области вставочных дисков визуально не изменены.

Ультраструктура фибробластов, а также кровеносных капилляров миокарда ЛЖС крыс 2-ой группы на 28-180 сутки постПО аналогична наблюдаемой у животных контрольной группы. Однако, в отдельных кровеносных капиллярах миокарда крыс 2-ой группы обнаружены скопления тромбоцитов.

Таким образом, преждевременное рождение сопровождается длительными ультраструктурными нарушениями кардиомиоцитов.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

4.1. Влияние преждевременного рождения на общее физическое развитие крыс

Общее физическое развитие крыс оценивали, в первую очередь, для верификации получения недоношенного потомства [311]. У преждевременно рождённых крыс продемонстрировано более позднее, по сравнению с доношенными сверстниками, отлипание ушной раковины, появление первичного волосяного покрова, прорезывание резцов и открытие глаз. В данном исследовании, преждевременное рождение сопровождается меньшими массой и размерами крыс при рождении, что согласуется с данными Bührdel et al. [338]. Масса недоношенных и доношенных крыс при рождении соответствует гестационному возрасту [307]. Стоит отметить, что размер новорождённых крыс может зависеть от размера помёта. Однако, в данном исследовании количество особей в помёте значимо не отличалось.

В первые недели постПО наблюдается так называемый догоняющий рост («catch-up growth») преждевременно рождённых животных. Длина тела преждевременно рождённых крыс, меньшая на момент рождения, перестаёт отличаться от аналогичных показателей доношенных крыс, начиная с 14 суток постПО. Аналогично, масса тела преждевременно рождённых крыс, на момент рождения сниженная, не отличается от массы доношенных животных, с 28 и 42 суток постПО. Догоняющий рост наблюдается и у преждевременно рождённых людей и заключается в акселерации роста в первые 6 месяцев постПО [151]. Существуют свидетельства ассоциации догоняющего роста с риском развития стабильных нарушений обмена веществ, приводящих в том числе, к ожирению и метаболическому синдрому [227, 340]. Стоит отметить, что масса тела

преждевременно рождённых крыс, сниженная в раннем постПО, превышает таковую у доношенных сверстников на 42 и 56 сутки постПО, несмотря на одинаковые условия содержания и режим кормления животных.

Таким образом, в ходе эксперимента получены преждевременно рождённые крысы, которые отличаются от доношенных меньшим размером и массой тела при рождении, а также более поздним отлипанием ушной раковины, появлением первичного волосяного покрова, прорезыванием резцов и открытием глаз.

Недоношенные на 1 сутки крысы используются для определения последствий преждевременного рождения [88, 189, 410, 417], хотя на сегодняшний день подобных исследований мало. Отчасти это можно объяснить сложностью сопоставления степеней недоношенности крысы и человека. Крысы, ввиду многоплодной беременности, рождаются менее зрелыми, чем человек [128, 323], поэтому прямое сопоставление степеней недоношенности крысы и человека невозможно [84]. Однако, использование крыс для изучения феномена постнатальной адаптации при недоношенности имеет и ряд преимуществ, связанных с короткой продолжительностью беременности и жизни животных, а также низкой частотой врождённых аномалий сердца [150].

В ходе сравнения пренатального кардиоморфогенеза установлено, что 22 сутки преПО крыс соответствуют третьему триместру беременности человека [389]. Таким образом, учитывая характер структурной незрелости органов, рождение крыс на 24 ч ранее срока сопоставимо с рождением ранее 28 недель беременности у человека (экстремально недоношенные); рождение крыс на 12 ч ранее срока сопоставимо с рождением на 28-32 неделе беременности у человека (глубоко недоношенные).

Индукция преждевременного рождения с помощью антипрогестинов широко применяется в эксперименте. В большинстве работ введение беременным животным антипрогестинов применяется для морфофункциональной характеристики органов женской репродуктивной системы в ходе преждевременных родов, а также для поиска путей предотвращения преждевременных родов [160, 218, 284, 345, 430]. В последние годы появляется

всё больше исследований постнатального морфогенеза внутренних органов недоношенных грызунов, рождение которых индуцировано введением мифепристона [32, 120, 410].

Механизм индукции антипрогестинами, к которым относится мифепристон, родов у крыс подробно охарактеризован. Через 24 ч после введения антипрогестинов наблюдается увеличение содержания декорина в соединительной ткани шейки матки [365, 393]. Введение антипрогестинов приводит к повышению синтеза рецепторов окситоцина в гладких миоцитах миометрия беременных крыс. Максимальная концентрация мРНК рецептора окситоцина обнаруживается в цитоплазме гладких миоцитов миометрия через 12 часов после инъекции мифепристона. Через 12-24 ч после введения мифепристона в матке беременных крыс повышается концентрация простагландинов E_2 и $F_{2\alpha}$ [205]. В результате введения мифепристона показана активация сигнального пути ERK2 (extracellular signal-regulated kinase 2 – киназа 2, регулируемая внеклеточными сигналами). ERK2 участвует в фосфорилировании кальдесмона – одного из основных регуляторов сократительной активности гладких миоцитов. Фосфорилирование кальдесмона приводит к активации киназы лёгких цепей миозина, что приводит к сборке миозиновых филаментов и формированию акто-миозиновых комплексов в гладких миоцитах [371]. В результате введения мифепристона увеличивается количество нексусов между гладкими миоцитами миометрия беременных крыс [216]. Введение антипрогестинов угнетает продукцию NO в миометрии рогов матки и повышает выработку NO в миометрии шейки матки [176]. Таким образом, мифепристон способствует увеличению эластичности шейки матки, что необходимо для обеспечения прохождения плодов по родовым путям, а также повышает сократительную активность гладких миоцитов миометрия рогов матки у беременных крыс. Стоит отметить, что преждевременные роды, индуцированные введением мифепристона, по биохимическим и морфологическим параметрам аналогичны естественным родам [205, 371].

Мифепристон способен проникать через гемато-плацентарный барьер, но данные о его влиянии на плод немногочисленны и противоречивы. Мифепристон широко применяется для подготовки родовых путей и индукции родов при доношенной беременности. На основании анализа перинатальных исходов и мониторинга сердечной деятельности плода, исследователи указывают на отсутствие негативного действия мифепристона на плод [38, 264, 327, 373, 415]. Hill et al. показали, что однократное пероральное введение женщине 600 мг мифепристона не влияет на концентрацию прогестерона, эстрогенов и кортизола, однако повышает концентрацию альдостерона в крови плода. Напротив, McKeown et al. и Byrne et al. продемонстрировали увеличение концентрации кортизола в крови плода после индукции родов (в дозе 10 мг/кг) или индукции созревания шейки матки (однократное пероральное введение женщине 200 мг антипрогестина) мифепристомом [102, 301]. При индукции родов мифепристомом анализа кардиоспецифичных биохимических маркеров в крови плода не проводили.

У крыс, рождённых на 12 и 24 ч ранее срока, наблюдали разные по выраженности изменения сердца, несмотря на то, что индукция родов вызвана введением одинаковой дозы мифепристона. Главным фактором, оказывающим эффект на морфофункциональное состояние стенки ЛЖС в данном эксперименте, автор считает преждевременное рождение. По мнению автора, индукция мифепристомом родов на 12 или 24 ч ранее срока может быть использована для изучения ранних и отдалённых эффектов недоношенности на морфофункциональное состояние стенки ЛЖС крыс.

4.2. Влияние преждевременного рождения на гиперплазию, гипертрофию и клеточную гибель кардиомиоцитов левого желудочка сердца крыс

Меньшая масса тела преждевременно рождённых крыс в первые недели после рождения сопровождается более низкими показателями абсолютной массы сердца, что подтверждается результатами Bührdel et al. [416]. Относительная

масса сердца является наибольшей у новорождённых крыс и в последующем снижается, что согласуется с данными Ахмедовой С.М. и Vandewoude et al. [6, 433]. Относительная масса сердца преждевременно рождённых крыс снижена, по сравнению с таковой у доношенных сверстников, в ходе первой недели постПО, однако с 14 по 28 сутки постПО – превышает показатель рождённых в срок животных. Аналогично, на момент рождения, у преждевременно рождённых людей (продолжительность преПО – менее 36 недель) продемонстрированы меньшая относительная масса сердца, а также изменение формы сердца в сторону более сферической. Однако, к 3 месяцу постПО относительная масса ЛЖС превышает таковую у доношенных сверстников [179, 180, 437]. Чем больше степень недоношенности, тем выраженнее увеличение размеров ЛЖС в период новорождённости [274]. Таким образом, ремоделирование сердца наблюдается у преждевременно рождённых детей и животных уже в период новорождённости, являясь компенсаторной реакцией [68], не обеспечивающей, тем не менее, полного восстановления структуры и функции стенки сердца.

Увеличение в постПО толщины стенки ЛЖС преждевременно рождённых и доношенных крыс происходит соответственно росту крыс и увеличению гемодинамических нагрузок на сердце, что согласуется с данными Anversa et al. и Пиев et al. [82, 107]. Увеличение у преждевременно рождённых крыс на 4-6 сутки постПО толщины стенки ЛЖС обусловлено увеличением диаметра сократительных кардиомиоцитов, являющимся отражением их гипертрофии.

Данные о размерах и форме сердца у преждевременно рождённых людей в отдалённом постПО довольно противоречивы. Некоторые авторы продемонстрировали увеличение массы и толщины стенки ЛЖС у людей, рождённых на $30,3 \pm 2,5$ неделе беременности в возрасте 23-28 лет, у рождённых на $32,8 \pm 3,2$ неделе беременности – в возрасте 22-23 лет [115, 350]. Mohamed et al. показали, что увеличение массы и снижение объёма ЛЖС у преждевременно рождённых людей (ранее 37 недель беременности) в возрасте 18-40 лет наблюдается как при повышенном артериальном давлении, так и без него [117]. При этом большая степень недоношенности ассоциирована с большей массой

ЛЖС [350]. Напротив, по данным ряда исследователей [112, 172], у подростков и молодых взрослых, рождённых недоношенными (ранее 32 недель беременности), размер и масса желудочков сердца снижена, по сравнению с таковыми у рождённых в срок сверстников. В настоящем исследовании в отдалённом постнатальном периоде онтогенеза относительная масса сердца и толщина стенки ЛЖС крыс, рождённых на 12 и 24 ч ранее срока, не отличаются от таковых у доношенных животных.

Максимум пролиферативной активности кардиомиоцитов у крыс и человека приходится на преПО [444]. Преждевременное рождение сокращает продолжительность преПО, что нарушает закономерное развитие миокарда. Для изучения динамики пролиферации и гипертрофии кардиомиоцитов у преждевременно рождённых крыс в постПО были выбраны маркеры Ki67 и Mklp2. Ki67 выявляется во все стадии клеточного цикла, кроме G_0 , поэтому изучение экспрессии Ki67 не позволяет изолированно оценить процессы пролиферации (обеспечивающей гиперпластический тип роста миокарда) и гипертрофии (обеспечивающей гипертрофический тип роста миокарда) кардиомиоцитов [146]. Напротив, Mklp2 является специфичным маркером заключительной стадии деления клетки – цитокинеза и позволяет оценить вклад кардиомиоцитов исключительно в гиперпластический тип роста миокарда [366].

У преждевременно рождённых и доношенных животных максимальное количество Mklp2-позитивных кардиомиоцитов определяется с 1 по 3 сутки постПО, что согласуется с данными Clubb et al. о времени перехода миокарда крыс с гиперпластического на гипертрофический тип роста [163]. Впервые показано, что преждевременное рождение у крыс не сопровождается компенсаторным увеличением количества Mklp2-позитивных кардиомиоцитов ЛЖС в постПО. Таким образом, в результате преждевременного рождения продолжительность гиперпластического роста миокарда в преПО сокращена, а в постПО не отличается от таковой у животных, рождённых в срок. Следовательно, преждевременное рождение крыс может быть причиной снижения пула кардиомиоцитов ЛЖС. Действительно, согласно Vranas et al., масса тела

животного при рождении положительно коррелирует с количеством кардиомиоцитов в стенке ЛЖС в половозрелом возрасте [391]. Однако, по данным Lê et al., у преждевременно рождённых овец (эквивалент рождения на 28 неделе беременности у человека) в возрасте 2 и 5 месяцев постПО количество кардиомиоцитов стенки ЛЖС не отличается от такового у доношенных животных [349].

В настоящем исследовании показано, что преждевременное рождение крыс приводит к преходящему увеличению количества Ki67-позитивных кардиомиоцитов ЛЖС в раннем постПО. Учитывая, что количество Mklp2-позитивных кардиомиоцитов стенки ЛЖС вследствие преждевременного рождения не изменяется, можно сделать вывод, что увеличение количества Ki67-позитивных кардиомиоцитов свидетельствует об интенсификации исключительно гипертрофического типа роста миокарда в раннем постПО. Акселерация гипертрофии кардиомиоцитов ЛЖС у преждевременно рождённых животных заключается также в более раннем снижении количества Ki67-позитивных кардиомиоцитов.

Известно, что регенераторный потенциал миокарда в раннем постПО высок и реализуется за счёт интенсификации гипертрофического типа роста [137]. Гипертрофия кардиомиоцитов является адаптивной реакцией миокарда преждевременно рождённых животных на повышенную гемодинамическую нагрузку. Переход сердечно-сосудистой системы от внутриутробного функционирования к работе в условиях *ex utero* сопряжён со значимыми гемодинамическими перестройками, такими как закрытие некоторых фетальных кровеносных сосудов, снижение сопротивления и давления в сосудах малого круга кровообращения, увеличение давления в сосудах большого круга кровообращения. Кроме того, продолжающийся рост организма требует увеличения ударного объёма ЛЖС [401]. У преждевременно рождённых животных структурно-функциональная незрелость сердца, нейрорегуляторных центров и органов дыхательной системы осложняет постнатальную адаптацию сердца к меняющимся гемодинамическим условиям [10, 15, 45, 46]. Гипертрофия

кардиомиоцитов, которая заключается в увеличении размеров клетки, увеличении количества и степени упорядоченности миофибрилл, способствует усилению их сократительной функции, однако является причиной потери пролиферативного потенциала [148]. Другим фактором, ускоряющим переход кардиомиоцитов от пролиферации к эндомитозу, является окислительный стресс. Плод развивается в условиях гипоксии, а при рождении происходит резкое увеличение парциального давления кислорода, что способствует формированию окислительного стресса. Увеличение количества активных форм кислорода способствует повреждению кардиомиоцитов, следствием которого является арест митотического цикла и переход к эндомитозу и гипертрофии [414]. Содержание животных в постПО в гипоксических условиях приводит к угнетению продукции активных форм кислорода и усилению пролиферации кардиомиоцитов в ответ на повреждение миокарда [266]. Ультраструктурный анализ также свидетельствует о гипертрофической адаптивной реакции кардиомиоцитов ЛЖС преждевременно рождённых детей, без признаков гиперплазии [51]. Известно, что полиплоидные кардиомиоциты у человека начинают определяться с 32 недели преПО [240]. Вероятно, рождение ранее 32 недели беременности может ограничивать гиперплазию и ускорять полиплоидизацию и гипертрофию кардиомиоцитов.

Поскольку каспаза 3 относится к эффекторным, выявление активированной каспазы 3 является надёжным методом идентификации клеток, гибнущих апоптозом [351]. Гибель кардиомиоцитов ЛЖС в раннем постПО животных может быть вызвана окислительным стрессом [252]. Действительно, в первую неделю постПО в стенке ЛЖС доношенных и преждевременно рождённых крыс определяются гибнущие апоптозом кардиомиоциты. Автором впервые показано, что преждевременное рождение не приводит к увеличению количества гибнущих по механизму апоптоза кардиомиоцитов ЛЖС в раннем постПО. Стоит отметить, что апоптоз не является единственным вариантом клеточной гибели кардиомиоцитов в раннем постПО. Известно, что в первые несколько суток постПО в плазме крови новорождённых детей определяется тропонин Т – маркер повреждения кардиомиоцитов. Концентрация тропонина Т в плазме крови выше и

определяется более длительно у недоношенных новорождённых, нежели у доношенных [233, 403].

В настоящем исследовании не наблюдается интенсификации апоптоза кардиомиоцитов ЛЖС у преждевременно рождённых крыс в подсосный и препубертатный периоды онтогенеза. Аналогично, Lê et al. продемонстрировали, что преждевременное рождение и механическая вентиляция лёгких не влияют на интенсивность апоптоза кардиомиоцитов ЛЖС овец на 2 и 5 месяце постПО [349].

Старение крыс сопровождается прогрессивной потерей кардиомиоцитов в результате их гибели, в том числе, по механизму апоптоза [337]. Действительно, у доношенных и преждевременно рождённых крыс наблюдается увеличение количества кардиомиоцитов, гибнущих апоптозом, в отдалённом постПО. При меньшей степени недоношенности (у крыс, рождённых на 12 ч ранее срока) интенсификации апоптоза в отдалённом постПО не наблюдается. Рождение крыс на 24 ч ранее срока приводит к более раннему увеличению количества гибнущих апоптозом кардиомиоцитов, чем у доношенных крыс и крыс, рождённых на 12 ч ранее срока. Электронномикроскопическое и иммуногистохимическое выявление гибнущих кардиомиоцитов в сердце недоношенных на 24 ч крыс совпадает по срокам.

Увеличение количества гибнущих апоптозом кардиомиоцитов стенки ЛЖС преждевременно рождённых (на 24 ч ранее срока) крыс совпадает по времени со снижением трофического индекса миокарда (56 сутки постПО). Нарушение кровоснабжения кардиомиоцитов может быть причиной интенсификации их гибели [207, 308, 329]. Активация апоптоза кардиомиоцитов у преждевременно рождённых крыс в постПО происходит одновременно с увеличением интенсивности иммунного окрашивания на ММР 2. Известны проапоптотические эффекты ММР 2 на кардиомиоциты крыс. Инактивация ММР 2 перед воздействием фактора некроза опухоли α приводит к снижению количества кардиомиоцитов с признаками апоптоза. Показано, что ингибирование ММР 2 приводит к снижению экспрессии Вах и активности каспазы 3, а также к увеличению экспрессии Bcl-2 [122, 299, 386]. Стоит отметить, что некоторые

продукты деградации компонентов межклеточного матрикса, образующиеся в результате протеолитической активности ММР 2, такие как канстатин, обладают, напротив, антиапоптотическим эффектом [134, 135].

Поскольку кардиомиоциты являются терминально дифференцированными клетками, их гибель приводит к снижению численности кардиомиоцитов. Гибель кардиомиоцитов в постПО приводит к замещению их волокнистой соединительной тканью и компенсаторной гипертрофии оставшихся кардиомиоцитов. Прогрессивное снижение количества кардиомиоцитов является причиной снижения миокардиального резерва, а также снижения сократительной функции миокарда. Показано, что даже невысокий, но стабильный уровень апоптоза кардиомиоцитов является ведущим механизмом в развитии сердечной недостаточности [85].

Согласно принятым протоколам, для ускорения морфогенеза лёгких плоды (при угрозе преждевременных родов) и недоношенные новорождённые получают глюкокортикостероидную терапию. Однако, продемонстрировано влияние глюкокортикостероидов на регуляцию гибели и гипертрофии кардиомиоцитов. Так, введение преднизолона беременным самкам вызывает некроз и интенсификацию апоптоза кардиомиоцитов у их потомства в преПО и постПО [80]. Терапия дексаметазоном новорождённых крыс приводит к развитию у них гипертрофии кардиомиоцитов во взрослом возрасте [237]. Таким образом, неонатальная терапия недоношенных детей может вносить вклад в формирование структурно-функциональных особенностей сердца.

4.3. Влияние преждевременного рождения на ультраструктуру кардиомиоцитов стенки левого желудочка сердца крыс

Преждевременные роды могут быть причиной ультраструктурной незрелости кардиомиоцитов новорождённых. Известно, что в кардиомиоцитах человека формирование миофибрилл продолжается на всём протяжении плодного периода онтогенеза [240]. Кулида и соавт. сравнили ультраструктуру

кардиомиоцитов экстремально и глубоко недоношенных детей на 3-3,5 сутки постПО. Продemonстрировано, что кардиомиоциты экстремально недоношенных детей менее дифференцированы, чем у глубоко недоношенных. В частности, количество и степень пространственной упорядоченности миофибрилл в кардиомиоцитах экстремально недоношенных детей ниже [34].

Однако, в настоящем исследовании показано, что ультраструктура кардиомиоцитов преждевременно рождённых и доношенных крыс на 1 сутки постПО аналогична. Не наблюдается отличия в форме кардиомиоцитов, локализации в них ядра и органелл. Ядра кардиомиоцитов крыс на 1 сутки постПО расположены центрально, в цитоплазме наиболее развиты органеллы сократительного и энергетического аппаратов, что согласуется с данными Загоруйко и соавт. [18]. В кардиомиоцитах преждевременно рождённых животных наблюдается субсарколеммальное расположение и отсутствие чёткой параллельной ориентации миофибрилл, характерное для кардиомиоцитов новорождённых доношенных крыс [436]. Многочисленные рибосомы, расположенные в непосредственной близости от миофибрилл, участвуют в их формировании. Митохондрии не образуют контактов между собой и со структурами саркоплазматического ретикулума. Слабое развитие саркоплазматического ретикулума и отсутствие поперечных трубочек, наблюдаемое в кардиомиоцитах преждевременно рождённых крыс на 1 сутки постПО, является характерным для кардиомиоцитов доношенных новорождённых крыс [225]. У крыс, рождённых на 24 ч ранее срока, относительные площади миофибрилл и митохондрий не отличаются от таковых у доношенных животных. Таким образом, морфологическая степень дифференцировки кардиомиоцитов у крыс, рождённых на 24 ч ранее срока, аналогична таковой у доношенных крыс. Тем не менее, преждевременное рождение вызывает ряд ультраструктурных нарушений кардиомиоцитов (набухание цитоплазмы, повреждение митохондрий, пересокращение миофибрилл) в раннем постПО, не характерных для доношенных животных.

Рождение млекопитающих сопровождается резким изменением метаболических условий и увеличением нагрузки на кардиомиоциты. По-видимому, кардиомиоциты преждевременно рождённых крыс менее устойчивы к действию факторов, связанных с рождением, чем у доношенных животных.

Известно, что постнатальная адаптация кровеносных сосудов у недоношенных отличается от таковой у доношенных. Так, податливость и коэффициент растяжимости брюшного отдела нисходящей части аорты недоношенных детей уже на 5 сутки постПО ниже, чем у доношенных детей. Показано, что изменения эластических свойств аорты сохраняются как минимум до 7 недели постПО [158]. Таким образом, кардиомиоциты недоношенных животных подвергаются большим гемодинамическим нагрузкам, чем у доношенных.

Кроме того, установлено, что интенсивность свободнорадикального окисления в крови у недоношенных новорождённых превышает таковую у доношенных новорождённых [47]. В частности, концентрация малонового диальдегида в плазме крови глубоко недоношенных детей в 1,5 раза выше, чем у доношенных новорождённых [105]. Напротив, активность ферментов системы антиоксидантной защиты, таких как супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза и каталаза у недоношенных новорождённых детей ниже, чем у доношенных [106, 196, 262, 431]. Безусловно, окислительный стресс является одной из причин повреждения митохондрий. Нарушение целостности внутренней мембраны митохондрий приводит к разобщению окисления и фосфорилирования, то есть снижает эффективность энергопродукции митохондриями. На нарушение энергетического метаболизма кардиомиоцитов преждевременно рождённых животных в раннем постПО указывает также уменьшение количества включений гликогена в цитоплазме. Помимо структурных повреждений, сниженная эффективность работы митохондрий может быть вызвана незрелостью ферментных систем преждевременно рождённых животных. К примеру, активность пируватдегидрогеназы, III и IV комплексов цепи переноса электронов, а также цитратсинтазы у глубоко недоношенных детей ниже, чем у доношенных,

что Wenchich et al. объясняют метаболической незрелостью органелл [303]. Стоит отметить, что увеличение продукции активных форм кислорода митохондриями кардиомиоцитов наблюдается также при повышенной постнагрузке на сердце [212].

Аналогично, повреждение митохондрий кардиомиоцитов экстремально недоношенных детей в период новорождённости констатировали Малышева и соавт., Кулида и соавт. Продемонстрированы следующие ультраструктурные повреждения митохондрий кардиомиоцитов: просветление матрикса, вакуолизация, деструкция крист и наружной мембраны митохондрий [40, 51].

Стоит отметить, что персистирующие структурно-функциональные нарушения митохондрий наблюдаются также в кардиомиоцитах грызунов, подвергшихся гипероксическому воздействию в раннем постПО (экспериментальная модель недоношенности). В частности, под влиянием неонатальной гипероксии в кардиомиоцитах крыс в возрасте 4 недель постПО наблюдается уменьшение размеров и количества митохондрий, нарушение межмитохондриальных контактов. Биохимически в кардиомиоцитах установлено угнетение аэробного и активация анаэробного окисления субстратов [138].

В кардиомиоцитах преждевременно рождённых крыс на 1 сутки постПО отмечено также набухание цитоплазмы и контрактурные повреждения миофибрилл, развитие которых может быть вызвано рядом причин. Энергетический дефицит в кардиомиоцитах преждевременно рождённых крыс может приводить к нарушению энергоёмких процессов, таких как трансмембранный транспорт и сокращение/расслабление миофибрилл. Помимо того, свободные радикалы, обладающие высокой реакционной способностью, повреждают не только митохондрии, но и другие органеллы кардиомиоцитов.

После рождения животных быстрыми темпами протекает дальнейшая дифференцировка кардиомиоцитов. У преждевременно рождённых крыс с 1 по 28 сутки постПО наблюдается увеличение длины и диаметра сократительных кардиомиоцитов, связанное с увеличением количества миофибрилл и саркомеров в их составе. У преждевременно рождённых крыс, так же как и у доношенных,

система поперечных трубочек в кардиомиоцитах развивается с увеличением объёма миофибрилл.

В постПО в кардиомиоцитах наблюдается формирование межмитохондриальных контактов, что согласуется с данными Бакеевой и соавт. [119]. Электронномикроскопически межмитохондриальные контакты представляют собой область тесного прилегания наружных мембран двух митохондрий. Межмитохондриальные контакты характеризуются наличием специфических мембранных белков, обеспечивающих функциональную взаимосвязь контактирующих митохондрий. В цитоплазме кардиомиоцитов выявляются кластеры, образованные несколькими десятками взаимодействующих митохондрий [342]. Межмитохондриальные контакты участвуют в координации функций митохондрий в пределах кластера. Взаимодействующие в пределах кластера митохондрии способны обмениваться как мембранными компонентами, так и структурами митохондриального матрикса [267]. На сегодняшний день считается, что в состав кластера не входят новообразованные или повреждённые митохондрии [342].

Таким образом, в ходе постнатальной дифференцировки кардиомиоциты преждевременно рождённых крыс приобретают ультраструктурные особенности, аналогичные наблюдаемым у доношенных животных. Однако, автором установлено, что в кардиомиоцитах преждевременно рождённых крыс в отдалённом постПО определяются и исключительные ультраструктурные признаки, свидетельствующие о долгосрочных функциональных нарушениях клеток.

Известно, что нарушение межмитохондриальных контактов приводит к компенсаторно-приспособительным и прогрессирующим деструктивным изменениям в митохондриях [7, 65]. Нарушение межмитохондриальных контактов, наблюдаемое у преждевременно рождённых животных в отдалённом постПО, указывает на нарушение функционального взаимодействия митохондрий и свидетельствует о снижении энергопродукции в клетке [318].

В кардиомиоцитах обновление митохондрий происходит в перинуклеарной области цитоплазмы. В норме митохондрии субсарколеммальной и межмиофибриллярной локализации в случае повреждения перемещаются в перинуклеарную область, где подвергаются аутофагии – митофагии [259]. Однако, у преждевременно рождённых крыс митохондрии с морфологическими признаками повреждения определяются повсеместно. Следовательно, темпы повреждения митохондрий высоки и превосходят скорость митофагии.

Концентрация маркёров окислительного стресса у недоношенных новорождённых коррелирует со степенью повреждения ДНК [328]. Ранее уже упоминалось, что повреждение ядерной ДНК кардиомиоцитов может ускорить их переход от гиперплазии к гипертрофии. На экспериментальной модели недоношенности Goss et al. показали, что окислительный стресс у животных вызывает также повреждение митохондриальной ДНК. При этом продемонстрировано, что окислительный стресс, вызванный снижением активности антиоксидантных ферментов, в частности, супероксиддисмутазы 1 и 2, сохраняется в отдалённом постПО [341]. В кардиомиоцитах ПЖС крыс, содержащихся в условиях гипероксии с 1 по 14 сутки постПО, в возрасте 1 года наблюдали выраженное повреждение митохондриального генома, приводящее к нарушению синтеза митохондриальных белков (в частности, цитохром с-оксидазы) и нарушению функции митохондрий [341].

Повреждение митохондриального и ядерного геномов может быть причиной появления в кардиомиоцитах преждевременно рождённых крыс в отдалённом постПО митохондрий с концентрическими кристами. В частности, известно об участии в регуляции пространственной организации крист белков комплекса MICOS (mitochondrial contact site and cristae organizing system – сайт митохондриального контакта и система организации крист), а также субъединиц ϵ и γ V комплекса цепи переноса электронов, мутации генов которых приводят к появлению концентрических крист [405, 420]. В митохондриях с концентрическими кристами значительно снижено расстояние между внутренней и наружной митохондриальными мембранами, а также расстояние между

кристами, что может негативно влиять на энергопродукцию [420]. Chaanine продемонстрировал, что концентрическое преобразование крист может быть начальным изменением, приводящим к дегенерации митохондрий [156]. Так, в динамике в митохондриях с концентрическими кристами Chaanine установил нарушение целостности и проницаемости внутренней митохондриальной мембраны, набухание митохондрии и, в конечном итоге, нарушение целостности наружной митохондриальной мембраны. На данной стадии дегенерации митохондрии имеют (приобретают) вид миелиноподобных структур, обусловленный частично сохранными концентрически расположенными кристами.

Длительные нарушения функций митохондрий вследствие недоношенности продемонстрированы также в клинических исследованиях. Повреждением митохондрий можно объяснить наблюдаемое снижение эффективности продукции АТФ при повышенном базальном уровне митохондриального окисления в моноцитах людей, рождённых недоношенными, в возрасте 25-26 лет. У данных людей продемонстрировано увеличение активности окислительных процессов в митохондриях моноцитов, не сопряжённых с продукцией АТФ [270]. Гуманин, ген которого локализован в митохондриальном геноме, ограничивает окислительный стресс в клетке, регулируя активность I комплекса цепи переноса электронов, а также индуцируя активацию антиоксидантных ферментов [372]. Известна цитопротективная роль гуманина, а также его влияние на продолжительность жизни [412]. Показано, что у людей, рождённых недоношенными, в возрасте 21-25 лет концентрация гуманина в плазме крови ниже, чем у людей того же возраста, рождённых в срок. Сниженная концентрация гуманина коррелирует со снижением фракции выброса ЛЖС [138]. Стоит отметить, что повреждение и дисфункции митохондрий ассоциированы со старением сердца [41].

В настоящей работе показано, что в кардиомиоцитах преждевременно рождённых крыс в отдалённом постПО наблюдаются участки разволокнения и истончения миофибрилл, что может приводить к снижению сократительной

функции. Однако, вокруг повреждённых участков миофибрилл обнаруживаются рибосомы, обеспечивающие регенерацию сократительного аппарата клетки.

Повреждение митохондрий и нарушение энергопродукции в кардиомиоцитах преждевременно рождённых животных могут быть причиной нарушения расслабления и появления участков пересокращения миофибрилл. Известно, что повышение концентрации ионов кальция в цитоплазме кардиомиоцитов осуществляется пассивно, через Ca^{2+} -каналы мембраны саркоплазматического ретикулума. Напротив, снижение концентрации ионов кальция в цитоплазме кардиомиоцитов происходит активно при участии Ca^{2+} -АТФазы мембраны саркоплазматического ретикулума. Таким образом, дефицит энергии может приводить к замедлению снижения концентрации ионов кальция в цитоплазме кардиомиоцита и, следовательно, приводить к нарушению расслабления миофибрилл. Известно также непосредственное участие перинуклеарных митохондрий кардиомиоцитов в захвате ионов кальция. Структурные повреждения перинуклеарных митохондрий вносят заметный вклад в дисрегуляцию кальций-зависимых сигнальных путей в ядре и цитоплазме кардиомиоцита [212].

Важно отметить, что субсегментарные контрактуры, наблюдаемые в кардиомиоцитах преждевременно рождённых крыс с 1 по 180 сутки постПО, являются обратимыми повреждениями и, как правило, не приводят к прогрессии деструктивных изменений и гибели клетки [42, 55].

Таким образом, преждевременное рождение приводит к персистирующим структурно-функциональным изменениям энергетического и сократительного аппаратов кардиомиоцитов. Наблюдаемые ультраструктурные изменения, вероятно, делают кардиомиоциты более уязвимыми к действию физиологических нагрузок и патологических факторов. Перспективным представляется изучение возможности применения антиоксидантов для ослабления окислительного стресса в клетках преждевременно рождённых детей.

4.4. Влияние преждевременного рождения на васкуляризацию миокарда левого желудочка сердца крыс

Преждевременное рождение сопряжено с сокращением продолжительности преПО, протекающего в условиях физиологической гипоксии. Факторы, индуцируемые гипоксией (HIFs – hypoxia-inducible factors), оказывают проангиогенный эффект, вызывая увеличение экспрессии VEGF и его рецепторов, ангиопоэтинов 1 и 2, эндоглина, эндотелина 1 и др. [268]. После рождения организм попадает из гипоксических условий в гипероксические. Снижение выработки проангиогенных факторов и цитотоксический эффект активных форм кислорода могут быть причинами нарушения ангиогенеза. Данная гипотеза легла в основу исследования свойств эндотелиальных колониобразующих клеток, выделенных из пуповинной крови преждевременно рождённых детей, проведённых Ligi et al. [91]. Показано, что преждевременное рождение сопровождается снижением количества и замедлением роста колоний, образующихся из эндотелиальных колониобразующих клеток [63, 91]. Эндотелиальные колониобразующие клетки пуповинной крови преждевременно рождённых детей характеризуются снижением способности пролиферировать, мигрировать и формировать трубки *in vitro* [91]. Однако, наиболее интересными представляются исследования ангиогенной активности эндотелиальных колониобразующих клеток преждевременно рождённых *in vivo*.

Ввиду доступности изучения, наиболее подробно описана васкуляризация сетчатой оболочки глаза и кожи преждевременно рождённых детей. В норме васкуляризация сетчатой оболочки глаза заканчивается к моменту рождения. У детей, рождённых ранее 36 недель беременности, в сетчатой оболочке глаза определяется аваскулярная зона, площадь которой зависит от степени недоношенности [3]. Нарушение васкуляризации, а также дисрегуляция тонуса сосудов сетчатой оболочки глаза у преждевременно рождённых детей являются причинами развития ретинопатии недоношенности [61, 302]. Известно также, что в первые 3 суток постПО у детей, рождённых на 24-34 неделе беременности,

диаметр сосудов микроциркуляторного русла в дерме ниже, а плотность их расположения и индекс кровотока выше, чем у доношенных сверстников [187]. Плотность расположения кровеносных капилляров кожи у преждевременно рождённых детей значительно снижается в течение первого года жизни [182]. Однако, особенности васкуляризации сердца преждевременно рождённых детей в раннем постПО не описаны.

Установлено, что концентрация проангиогенных факторов (VEGF, ангиопэтин 1) у новорождённых недоношенных детей снижена, в сравнении с аналогичными показателями доношенных новорождённых. Как в период новорождённости, так и во взрослом возрасте у людей, рождённых преждевременно, продемонстрировано повышение концентрации антиангиогенных факторов (эндостатин, тромбоспондин-2, эндоглин, растворимый рецептор VEGF 1 типа) [177, 184, 191]. Проведённые *in vitro* исследования свойств эндотелиальных колониеобразующих клеток, выделенных из крови взрослых людей, рождённых недоношенными, свидетельствует о снижении их пролиферативного потенциала [195, 434]. Вероятно, наблюдаемый у преждевременно рождённых животных дисбаланс про- и антиангиогенных факторов носит системный характер и затрагивает как ранний, так и отдалённый постПО. В связи с вышеописанным, интересным представляется изучение васкуляризации стенки сердца в различные периоды постПО.

На протяжении периода новорождённости, подсосного и препубертатного периодов удельный объём кровеносных капилляров миокарда ЛЖС преждевременно рождённых и доношенных крыс не отличается. Известно, что увеличение толщины стенки сердца сопровождается развитием в ней кровеносных сосудов. Примерно 50% кровеносных капилляров, наблюдаемых в миокарде половозрелых крыс, формируется в период с 1 по 28 сутки постПО [76, 322, 358]. В раннем постПО у преждевременно рождённых крыс, так же как и у доношенных животных, продолжается дифференцировка кровеносных капилляров миокарда, которая заключается в уменьшении их диаметра [336]. В настоящей работе установлено, что при большей степени недоношенности у крыс

наблюдается более позднее снижение диаметра кровеносных капилляров миокарда ЛЖС до значений, характерных для половозрелых животных.

Несмотря на отсутствие у преждевременно рождённых животных в раннем постПО отличий значений сосудистых и трофических индексов, гипоксические нарушения в миокарде ЛЖС высоковероятны. Известно, что у глубоко и экстремально недоношенных детей на 4-8 неделе постПО развивается ранняя анемия недоношенных. Дефицит ионов железа, короткая продолжительность циркуляции эритроцитов недоношенных, а также переход от синтеза фетального гемоглобина к синтезу гемоглобина взрослых, наряду с высокими темпами догоняющего роста приводят к развитию анемии и нарушению кислород-транспортной функции крови [54]. На 3-4 месяце постПО у недоношенных детей чаще, чем у рождённых в срок, наблюдается развитие железодефицитной анемии, которую называют поздней анемией недоношенных [4].

Более позднее в постПО снижение диаметра кровеносных капилляров миокарда ЛЖС преждевременно рождённых крыс находит отражение в преходящем увеличении зоны перикапиллярной диффузии. Зона перикапиллярной диффузии – это объём миокарда ЛЖС, кровоснабжаемый одним кровеносным капилляром. Чем больше величина данного показателя, тем больший объём миокарда кровоснабжается одним кровеносным капилляром. Для обеспечения адекватного кровоснабжения миокарда оптимален минимальный размер зоны перикапиллярной диффузии. Таким образом, увеличение размера зоны перикапиллярной диффузии у недоношенных крыс на 14 сутки постПО является отражением нарушения кровоснабжения миокарда.

В препубертатном периоде преждевременно рождённых крыс в миокарде ЛЖС диаметр капилляров ниже, чем у доношенных животных, что, однако, не сопровождается изменением трофического индекса миокарда. Необходимо отметить, что нормальные значения трофического индекса у недоношенных крыс в препубертатном периоде наблюдаются на фоне сниженного удельного объёма кардиомиоцитов ЛЖС.

На 56 и 180 сутки постПО у преждевременно рождённых крыс наблюдается снижение трофического индекса миокарда ЛЖС, причиной которого является снижение удельного объёма кровеносных капилляров. Трофический индекс – показатель, характеризующий адекватность кровоснабжения кардиомиоцитов. Чем ниже трофический индекс, тем хуже снабжение кардиомиоцитов кислородом, энергетическими и пластическими субстратами. Увеличение в отдалённом постПО количества выростов на люминальной поверхности эндотелиоцитов кровеносных капилляров миокарда крыс, рождённых преждевременно, может иметь адаптивный характер, так как способствует увеличению площади поверхности плазмолеммы и, следовательно, интенсификации обменных процессов.

Таким образом, продемонстрировано, что преждевременное рождение крыс на 12 или 24 ч ранее срока не влияет на процесс васкуляризации миокарда на протяжении периода новорожденности, подсосного периода и препубертатного периода. Снижение удельного объёма кровеносных капилляров и трофические нарушения миокарда ЛЖС преждевременно рождённых крыс наблюдаются в отдалённом постПО и зависят от степени недоношенности.

В эксперименте показано, что механическая вентиляция лёгких в первые 3 суток постПО приводит к нарушению развития кровеносных капилляров почечных телец: у овец, которым проводили искусственную вентиляцию лёгких, длина кровеносных капилляров почечных телец в отдалённом постПО снижена [188]. Искусственная вентиляция лёгких часто является необходимой составляющей неонатального ухода за недоношенным ребёнком. Однако, рекомендуется по-возможности ограничивать продолжительность механической вентиляции лёгких, чтобы минимизировать негативный эффект данной процедуры на развитие кровеносных сосудов. Кроме того, применение искусственной вентиляции лёгких усугубляет нарушение сократительной функции сердца. У недоношенных детей, подвергшихся искусственной вентиляции в неонатальном периоде, чаще, чем у доношенных и недоношенных

без искусственной вентиляции лёгких, наблюдается реверсивный тип скручивания сердца в возрасте 1-5 лет [64].

Ишемия кардиомиоцитов может быть причиной нарушения их функциональной активности (гибернация, станнинг) или даже гибели [27, 56, 232]. Ряд авторов указывают на снижение функционального резерва сердца людей, рождённых преждевременно, при физической нагрузке. В частности, у рождённых недоношенными людей снижены максимальное потребление кислорода и эффективность сердечного выброса во время физических нагрузок, а также продемонстрировано замедление восстановления частоты сердечных сокращений после прекращения нагрузки [230, 244]. Наряду со структурно-функциональными особенностями лёгких и вегетативного отдела нервной системы людей, рождённых недоношенными, нарушение трофики кардиомиоцитов может вносить вклад в снижение эффективности работы сердца в условиях повышенных физических нагрузок.

Интересно, что у преждевременно рождённых крыс (на 24 ч раньше срока), в раннем постПО зафиксированы случаи скопления тромбоцитов в кровеносных капиллярах ЛЖС. Действительно, согласно клиническим наблюдениям, риск развития тромбоза у недоношенных новорождённых выше, чем у доношенных [253]. Низкая масса тела связана с повышенным риском развития тромбоэмболии в раннем и отдалённом постПО [219]. Однако, существуют и противоположные клинические данные, свидетельствующие о гипокоагуляционных нарушениях у недоношенных детей, при этом активность II, V, VI, VII и X факторов свёртывающей системы тем ниже, чем больше степень недоношенности [33, 186].

4.5. Влияние преждевременного рождения на ремоделирование стромы левого желудочка сердца крыс

Увеличение удельного объёма соединительной ткани в стенке сердца крыс является одним из признаков его старения [94, 337]. Таким образом, закономерно, что в ходе постПО как у доношенных, так и у преждевременно рождённых крыс в

ЛЖС удельный объём кардиомиоцитов снижается, тогда как удельный объём коллагеновых волокон стромы увеличивается. Преждевременное рождение крыс приводит к ускорению накопления коллагеновых волокон в стенке ЛЖС. Удельный объём коллагеновых волокон стенки ЛЖС преждевременно рождённых крыс превышает аналогичный показатель доношенных животных, начиная с 6 суток постПО. Наблюдаемое в настоящем исследовании развитие фиброза в стенке ЛЖС у преждевременно рождённых животных согласуется с экспериментальными данными Bertagnolli et al., Mian et al., Lê et al. [349, 427, 429] и клиническими наблюдениями Lewandowski et al. и François et al. [115, 178]. Напротив, Golding et al. и Goss et al. в модели недоношенности крыс не обнаружили развития фиброза миокарда ЛЖС и ПЖС в постПО [129, 341].

Стоит отметить, что побочные эффекты применяемых в неонатальной терапии преждевременно рождённых детей глюкокортикостероидных препаратов касаются, в том числе, ремоделирования стенки сердца. В частности, введение дексаметазона новорождённым животным приводит к развитию миокардиального фиброза в отдалённом постПО [237]. Таким образом, глюкокортикостероидная терапия недоношенных детей может усугублять вызванные преждевременным рождением начальные структурные изменения сердца, приводящие в отдалённой перспективе к развитию фиброза.

Увеличение удельного объёма коллагеновых волокон в миокарде ЛЖС преждевременно рождённых крыс носит характер диффузного фиброза. Степень миокардиального фиброза определяет выраженность систолической и диастолической дисфункции, прогноз и исходы сердечно-сосудистой патологии [255]. Однако, механические свойства миокарда, такие как способность к деформации или жёсткость, зависят не только от общего объёма коллагеновых волокон, но и от соотношения удельных объёмов коллагенов I и III типов, а также степени их взаимодействия (формирование поперечных сшивок) [86, 165]. Коллаген I типа обладает большей прочностью, чем коллаген III типа, тогда как последний – более эластичен [296]. Известно также, что коллаген III типа в сердце в норме участвует в фибриллогенезе волокон, построенных коллагеном I типа

[432]. Преобладание коллагена I типа придаёт выраженную механическую прочность стенке сердца, однако делает её ригидной. Высокое содержание коллагена III типа в стенке сердца уменьшает её ригидность и ассоциировано с сохранением способности к деформации. Для эффективной реализации насосной функции важен баланс прочности и деформируемости стенок сердца.

Увеличение на 28 и 42 сутки постПО в стенке ЛЖС преждевременно рождённых животных удельного объёма коллагена I типа может приводить к увеличению жёсткости стенки сердца. Действительно, на основании данных функциональной диагностики, увеличение жёсткости стенки ЛЖС наблюдается у преждевременно рождённых детей на 1 году постПО (посткоитальный возраст – 38 недель) и в возрасте $6,50 \pm 0,25$ лет [26, 418]. Увеличение жёсткости стенки сердца приводит к увеличению её механической прочности, что, с одной стороны, может способствовать адаптации сердца к повышенным гемодинамическим нагрузкам, однако, с другой стороны, может вызывать гемодинамические нарушения [220, 325]. Повышенная жёсткость стенки желудочков может приводить к нарушению систолической функции сердца. Увеличение механической прочности миокарда сопряжено также с нарушением расслабления кардиомиоцитов и ограничением растяжения желудочков сердца, что нарушает их кровенаполнение в диастолу [255, 276]. Кроме того, развитие интерстициального фиброза способствует аритмогенной активности [136]. Известно, что периваскулярный фиброз ухудшает трофику кардиомиоцитов [166].

Начиная с 56 суток постПО, соотношение удельных объёмов коллагена I и III типов в стенке ЛЖС недоношенных крыс снижается за счёт увеличения удельного объёма коллагена III типа, что способствует сохранению пластичности стенки сердца [220]. Сохранение способности к деформации стенок сердца необходимо для его эффективного сокращения и расслабления [325, 364].

Таким образом, наблюдаемый у преждевременно рождённых животных фиброз в стенке ЛЖС первоначально обусловлен преимущественным накоплением коллагена I типа, а в отдалённом постПО – большим, чем у доношенных животных, накоплением коллагена III типа.

В регуляции развития фиброза миокарда могут, в том числе, участвовать тучные клетки [140]. Известно участие тучных клеток в патогенезе бронхолёгочной дисплазии недоношенных, характеризующейся развитием фиброза лёгких [125]. При моделировании недоношенности у мышей (неонатальная гипероксия) в интерстиции лёгких продемонстрировано увеличение количества тучных клеток [287]. Однако, сведения о динамике и секреторной активности тучных клеток в сердце преждевременно рождённых детей, практически отсутствуют. Ранее Bensley et al. обнаружили, что тучные клетки в стенке сердца недоношенных новорождённых детей в возрасте от 1 до 42 суток постПО немногочисленны, а их количество и локализация не отличаются от наблюдаемых у доношенных мёртворождённых детей [243]. Известно также, что в плазме крови недоношенных новорождённых концентрация триптазы ниже, чем у доношенных, что может указывать на более низкую активность тучных клеток у преждевременно рождённых детей [357]. Таким образом, существующие исследования описывают динамику и активность тучных клеток у недоношенных только в период новорождённости.

Тучные клетки локализуются в миокарде крыс периваскулярно и интерстициально, их количество минимально с 1 по 14 сутки постПО, после чего возрастает, что согласуется с данными Rakusan et al. [289]. Количество тучных клеток в стенке ЛЖС крыс максимально на 28-56 сутки постПО, после чего снижается. Преждевременное рождение не приводит к изменению пространственного распределения тучных клеток в стенке ЛЖС с 1 по 180 сутки постПО.

Тучные клетки являются источником широкого спектра биологически активных веществ, часть из которых являются модуляторами коллагеногенеза. Гранулы тучных клеток содержат протеиназы (химаза, триптаза, катепсин G), ростовые факторы (фактор роста фибробластов β , трансформирующий фактор роста β), которые непосредственно или опосредованно индуцируют развитие фиброза [283]. Однако, гранулы тучных клеток содержат и ряд биологически активных веществ, обладающих антифибротическим эффектом: IL1 β , IL10, IL13,

IL33, простагландин D2, CXCL (C-X-C motif chemokine ligand – хемокиновый лиганд с мотивом C-X-C) 10, фактор роста эндотелия сосудов А [288]. Стоит отметить, что результаты исследований роли тучных клеток в регуляции развития фиброза миокарда *in vitro* и *in vivo* весьма противоречивы [139].

Многочисленные исследования указывают на влияние тучных клеток на развитие фиброза миокарда. Так, у пациентов с артериальной гипертензией количество тучных клеток и удельный объём коллагеновых волокон в миокарде ЛЖС положительно коррелируют [103]. Сильная положительная корреляционная связь количества тучных клеток и удельного объёма коллагеновых волокон в миокарде ЛЖС показана у спонтанно гипертензивных крыс, а также у мышей с индуцированной гиперлипидемией [110, 235, 273].

Напротив, в ряде клинических исследований и экспериментальных работ продемонстрировано, что тучные клетки в миокарде могут оказывать антифибротический эффект. Так, в биоптатах предсердий большее количество тучных клеток ассоциировано с меньшим накоплением коллагеновых волокон, а также с лучшим прогнозом течения и исхода заболевания [248]. В ходе моделирования инфаркта миокарда введение изолированных гранул тучных клеток в миокард приводит к формированию очагового фиброза меньшей площади, чем в группе сравнения, в частности, за счёт усиления ангиогенеза [413].

Наконец, результаты ряда исследований указывают на отсутствие влияния количества и степени дегрануляции тучных клеток на развитие фиброза в миокарде. Так, подавление дегрануляции тучных клеток кромогликатом натрия не влияет на экспрессию мРНК коллагена I типа и развитие фиброза миокарда при норэпинефрин-индуцированной гипертрофии миокарда [321]. При развитии гипертрофии миокарда у крыс вследствие хронической гипертензии и физических нагрузок количество тучных клеток также не меняется [289]. Аналогично, в настоящей работе в стенке ЛЖС преждевременно рождённых крыс накопление коллагеновых волокон не сопровождается значимым увеличением количества и коэффициента дегрануляции тучных клеток. Нами продемонстрировано

преходящее снижение количества тучных клеток в миокарде ЛЖС преждевременно рождённых крыс, наблюдаемое тем раньше, чем больше степень недоношенности.

Ремоделирование соединительной ткани миокарда может быть результатом изменения экспрессии ММР и их тканевых ингибиторов. Стоит отметить, что исследования концентрации или активности ММР и TIMP в плазме крови преждевременно рождённых людей единичны, определения количества или активности ферментов данных групп в стенке сердца преждевременно рождённых людей отсутствуют [281, 304].

ММР – основной класс гидролитических ферментов, участвующих в разрушении компонентов межклеточного вещества. Это семейство цинк-зависимых эндопептидаз с перекрёстной субстратной специфичностью. ММР синтезируются в латентной форме, для их активации требуется отщепление пептидного фрагмента с N-конца [8].

Экспрессия ММР 2 в стенке сердца крыс показана, преимущественно, в эндотелиоцитах кровеносных сосудов, фибробластах, лейкоцитах, а также внеклеточно, что согласуется с данными Bellaïore et al. [411]. ММР 2 деградирует коллагены I, III, IV, V, VII, IX, X и XII типов, эластин, ламинин, фибронектин, аггрикан, галектин-3, витронектин, хондроитинсульфат [313]. При ишемия-реперфузионном повреждении миокарда мишенью ММР 2 становятся также тропонин I, лёгкая цепь миозина-1, титин, α -актинин [258].

Экспрессия ММР 9 в стенке сердца крыс продемонстрирована в эндотелиоцитах кровеносных сосудов, фибробластах, кардиомиоцитах, а также межклеточном веществе, что также согласуется с данными Bellaïore et al. [411]. Источниками ММР 9 являются, в том числе, нейтрофилы и макрофаги. ММР 9 деградирует коллагены III–V, XIV, ламинин, фибронектин, аггрикан, эластин, фактор некроза опухоли α , трансформирующий фактор роста β , CXCL1, 4, 5, 7 и 12 [355].

Стоит отметить, что на протяжении всего эксперимента в стенке ЛЖС доношенных и рождённых преждевременно крыс лейкоцитарной инфильтрации не наблюдается.

Известно, что в ходе деградации межклеточного вещества высвобождаются и/или активируются биологически активные вещества. Показано, что MMP 2 и MMP 9 способствуют высвобождению латентной связанной с межклеточным веществом формы трансформирующего фактора роста β – мощного индуктора синтеза коллагена фибробластами [445]. Биологически активные продукты частичного протеолиза белков межклеточного вещества, называемые матрикриптинами, также могут стимулировать образование и накопление коллагеновых волокон. В частности, тумстатин и эндостатин, образующиеся под действием MMP 9, способствуют пролиферации и миграции фибробластов миокарда [193, 400]. Тенасцин-С, образующийся под действием MMP 2, непосредственно активирует фибробласты через интегрин бета 1 [330]. Матрикриптин PGP (Pro-Gly-Pro, пролил-глицил-пролин), образующийся под действием MMP 9, также может опосредованно индуцировать фиброз, влияя на активность иммунокомпетентных клеток [90, 215]. Продукцию межклеточного вещества стимулирует также матрикриптин P1158/59, образующийся под действием MMP 2 или MMP 9 [87]. Таким образом, помимо деградации межклеточного вещества, MMP 2 и MMP 9 могут способствовать накоплению коллагеновых волокон.

Эффекты MMP зависят от регуляции их активности эндогенными ингибиторами – TIMP. В миокарде человека и крыс в норме выявляются все подтипы TIMP, однако показано, что наиболее часто коррелирует с сердечно-сосудистой патологией концентрация в плазме крови TIMP 1 [66, 334, 367]. Источниками TIMP 1 в стенке сердца являются кардиомиоциты, фибробласты, макрофаги, эндотелиоциты и гладкие миоциты кровеносных сосудов [101, 241, 293]. Известно, что TIMP 1 может способствовать накоплению коллагеновых волокон в строме сердца зависимым или независимым от MMP способом. Белки семейства TIMP связывают N-концевым отделом активный центр MMP, тем

самым угнетая их функциональную активность. Помимо ограничения деградации межклеточного вещества, TIMP 1 непосредственно индуцирует синтез коллагена фибробластами миокарда [231, 426]. Повышенная продукция TIMP 1 стимулирует дифференцировку фибробластов миокарда в миофибробласты, обладающие высоким синтетическим потенциалом [231]. Кроме прочего, продемонстрирован антиапоптотический эффект TIMP 1 на кардиомиоциты [92]. Уменьшение количества гибнущих кардиомиоцитов приводит к уменьшению заместительного фиброза миокарда.

Экспрессия MMP 2, MMP 9 и TIMP 1 в стенке сердца крыс в постПО наблюдается в норме и изменяется с течением времени. Стоит отметить, что роль MMP 2 и MMP 9 в ходе нормального кардиоморфогенеза в постПО мало изучена. Наибольшая интенсивность иммуногистохимической реакции на MMP 2 в ЛЖС преждевременно рождённых и доношенных крыс, наблюдаемая с 1 по 21 сутки постПО, свидетельствует об участии данного фермента в преобразовании межклеточного вещества в ходе роста сердца. Бесспорно участие MMP 2 и MMP 9 в деградации межклеточного вещества в ходе ангиогенеза [361, 411], в то время как свидетельства об их участии в регуляции гипертрофии кардиомиоцитов неоднозначны. Так, при гипертрофии миокарда, вызванной физическими нагрузками, в сердце крыс наблюдается активация MMP 2 [183], однако проведенные Euler et al. *in vitro* исследования позволяют предположить участие MMP 2 в подавлении гипертрофии кардиомиоцитов [294].

У человека преждевременное рождение (на 25-36 неделе беременности) приводит к увеличению активности MMP 2 и MMP 9 в плазме крови в первую неделю постПО, при этом наибольшие значения активности MMP наблюдаются у поздних недоношенных (продолжительность внутриутробного периода развития – 33-36 недель) [304]. Однако, определение активности MMP в плазме крови не даёт представления об их тканевом источнике и не позволяет судить о процессах ремоделирования соединительной ткани исключительно в стенке сердца. В настоящем исследовании не обнаружено увеличения интенсивности

иммуногистохимической реакции на ММР 2 и ММР 9 в стенке ЛЖС преждевременно рождённых крыс в первую неделю постПО.

У крыс преждевременное рождение сопровождается снижением интенсивности ТИМР 1-позитивной реакции в миокарде на 6-7 сутки постПО, что согласуется с данными о том, что в период новорожденности концентрация ТИМР 1 в плазме крови недоношенных детей (рождённых на 29-32 неделе беременности) ниже, чем у доношенных [304].

Снижение интенсивности ТИМР 1-позитивной реакции в ЛЖС в раннем постПО сопровождается снижением интенсивности ММР 9-позитивной реакции. Однако, у преждевременно рождённых крыс при большей степени недоношенности (у рождённых на 24 ч ранее срока) на 14 и 21 сутки постПО наблюдается повышение интенсивности ММР 9-иммунопозитивной реакции стенки ЛЖС на фоне слабой ТИМР 1-позитивной реакции. Иммуногистохимическое исследование не позволяет делать выводы об активности выявляемых ферментов, однако даёт информацию об их локализации и количестве. Повышение интенсивности ММР 9-иммуногистохимического окрашивания указывает на увеличение количества данного фермента в стенке ЛЖС на фоне низкого количества ТИМР 1. Наблюдаемый дисбаланс количества ММР 9 и ТИМР 1, возможно, принимает участие в ремоделировании межклеточного вещества ЛЖС преждевременно рождённых крыс. Известно, что повышенная концентрация ММР 2 и ММР 9 в плазме крови пациентов в возрасте 1-16 лет установлена при дефектах межжелудочковой перегородки, а также рестриктивной кардиомиопатии [39, 57].

Преждевременное рождение приводит к увеличению интенсивности иммуногистохимической реакции стенки ЛЖС на ММР 2 и ММР 9 в отдалённом постПО (начиная с 42 суток постПО), при этом более выраженные изменения продемонстрированы для ММР 9. Повышение интенсивности иммуногистохимической реакции на ММР 2 и ММР 9 определяется на фоне ТИМР 1-позитивной реакции низкой интенсивности. Обращает на себя внимание увеличение интенсивности иммуногистохимической реакции на ТИМР 1 у самцов

крыс при меньшей (рождённые на 12 ч ранее срока) степени недоношенности на 180 сутки постПО, которое на фоне повышенной интенсивности ММР 2- и ММР 9-позитивной реакции может являть собой компенсаторно-приспособительный ответ.

ММР 2 и ММР 9 играют важную роль в избыточном накоплении коллагеновых волокон в стенке сердца при старении, а также при заболеваниях сердечно-сосудистой системы [203, 249, 250, 261, 402, 409]. Показано увеличение концентрации ММР 2 и ММР 9 в сыворотке крови пациентов с миокардиальным фиброзом [9, 167, 352].

По-видимому, ММР 2 и ММР 9 вовлечены в развитие фиброза миокарда у преждевременно рождённых животных. К увеличению экспрессии и активности ММР 2 и ММР 9 может приводить окислительный стресс, как упоминалось выше, имеющий место в организме преждевременно рождённых детей [390]. Показано, что активные формы азота непосредственно активируют ММР 9 и ММР 2, а также угнетают активность TIMP 1 и TIMP 4 [95, 96, 190, 246].

Кроме того, к активации ММР 2 и ММР 9 приводит повышенная гемодинамическая нагрузка на сердце [121, 292]. Хроническая перегрузка сердца давлением индуцирует развитие интерстициального и периваскулярного фиброза миокарда [247, 375]. Показано, что у животных с нокаутом гена, кодирующего ММР 2, в отличие от животных дикого типа, в ответ на моделирование перегрузки сердца давлением не наблюдается развития интерстициального фиброза [402]. Повышенная экспрессия ММР 2, напротив, ассоциирована с развитием миокардиального фиброза, повышенной ригидностью и сниженной систолической функцией сердца [141, 145]. У нокаутных по ММР 9 животных показано уменьшение накопления коллагена и уменьшение жёсткости миокарда ЛЖС при старении [290, 291].

Клинические данные указывают на наличие перегрузки сердца преждевременно рождённых детей давлением, начиная с детского возраста [93, 234, 438], что вносит вклад в изменение баланса ММР 2, ММР 9 и TIMP 1 в стенке сердца. Преждевременное рождение оказывает влияние не только на

кардиоморфогенез, но и на морфогенез стенки сосудов в постПО. Увеличение жёсткости стенки аорты вследствие преждевременного рождения продемонстрировано в клинических [108, 417] и экспериментальных исследованиях [315, 368]. Повышение артериального давления у детей, родившихся ранее 28 недели беременности, регистрируется уже в возрасте 2,5 лет [126]. Увеличение жёсткости аорты продемонстрировано у преждевременно рождённых детей, в возрасте 5-7 лет [108]. Ригидность аорты и центральное аортальное систолическое давление повышены у молодых взрослых (25 лет), рождённых преждевременно (на 29 неделе беременности) [417]. В свете вышеупомянутого, для снижения риска развития фиброза ЛЖС перспективным представляется раннее выявление и коррекция повышенного артериального давления у людей, рождённых недоношенными.

Известно, что риск миокардиального фиброза повышен у курильщиков, а также при метаболических нарушениях, в том числе ожирении [113, 152]. Небезынтересно, что у людей, рождённых преждевременно, риск метаболических нарушений повышен [346]. Обнаружение и коррекция метаболических нарушений, а также отказ от курения может позволить снизить риск развития фиброза ЛЖС у людей, рождённых недоношенными.

4.6. Эффекты преждевременного рождения в зависимости от пола и степени недоношенности

Морфофункциональная зрелость органов и систем зависит от степени недоношенности [13, 25]. На сегодняшний день среди преждевременно рождённых людей преобладают поздние недоношенные (продолжительность беременности – 32-36 недель). Тем не менее, показано, что даже наименьшая степень недоношенности (поздние недоношенные) приводит к развитию морфофункциональных изменений сердца и сосудов во взрослом возрасте [1, 52, 81]. Выраженность структурно-функциональных изменений сердца преждевременно рождённых людей возрастает с увеличением степени недоношенности [116, 117].

Известен кардиопротективный эффект женских половых гормонов: у мужчин частота сердечно-сосудистых заболеваний выше, чем у женщин до менопаузы [378, 381]. Снижение продукции эстрогенов в организме мужчины повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний [185, 286]. Клиническая картина сердечной недостаточности и ишемической болезни сердца манифестирует раньше, а неблагоприятное течение и исходы заболеваний встречаются чаще у мужчин, чем у женщин в репродуктивно активный период [228, 408, 441]. Однако, в постменопаузальный период частота и выраженность сердечно-сосудистых заболеваний у женщин значительно возрастает и не отличается от таковой у мужчин [379, 406]. Таким образом, эстрогены и прогестины оказывают эффект на структуру и функционирование сердца и кровеносных сосудов, что обуславливает полоспецифичный характер адаптации сердца в физиологических условиях и при патологических состояниях [23, 36, 197, 201, 256]. Следовательно, невозможно не принимать во внимание влияние пола на характер и выраженность структурно-функциональных особенностей сердца у преждевременно рождённых людей. Однако, результаты исследований о влиянии пола на структуру и функцию сердца, а также на риск развития заболеваний сердечно-сосудистой системы преждевременно рождённых людей немногочисленны и противоречивы. В 2019 г. Crump et al. продемонстрировали (на выборке из 2,1 млн человек в возрасте 18-43 лет), что преждевременное рождение связано с увеличением относительного риска развития ишемической болезни сердца у женщин, но не у мужчин [116]. В 2021 г. этой же группой исследователей показано (на выборке в 4,2 млн человек в возрасте 18-43 лет), что преждевременное рождение сопряжено с повышенным риском сердечной недостаточности независимо от пола [114]. Аналогично, Flahault et al. указывают на снижение ударного объёма у рождённых ранее полных 30 недель беременности людей в возрасте 18-29 лет независимо от пола [275]. Goss et al. сравнивали структурно-функциональные характеристики сердца преждевременно рождённых и доношенных подростков (средний возраст 13,3 лет) и взрослых (средний возраст 25,4 лет). В обеих возрастных группах у представителей разного пола определены однонаправленные структурные

изменения сердца, однако, более выраженные изменения бивентрикулярного объёма, массового индекса ЛЖС и ПЖС, по сравнению с показателями доношенных людей, наблюдались у мужчин [111]. Напротив, дисбаланс компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (снижение концентрации ангиотензина II и ангиотензина-(1-7), увеличение их соотношения в плазме крови) наиболее выражен у рождённых недоношенными девушек-подростков, в сравнении с юношами [112].

Сложность сопоставления клинических данных состоит в том, что исследования проведены на выборках, отличающихся друг от друга как по объёму, так и по другим параметрам (степень недоношенности, неонатальная терапия, характер вскармливания, сопутствующие патологии, средовые факторы). Варьируют также исследуемые показатели, при этом характеристика структуры сердца ограничивается описанием размеров (форма, толщина стенки, масса, объём) камер сердца. В ряде исследований разделение выборки на подгруппы осуществляется по массе тела новорождённых, при этом не всегда даётся пояснение причин сниженной массы тела: преждевременное рождение или внутриутробное ограничение роста плода.

На сегодняшний день экспериментальные исследования, направленные на изучение изменений структуры и функции сердца в зависимости от степени недоношенности, отсутствуют. В настоящем исследовании автор оценивал структуру стенки ЛЖС крыс, рождённых на 12 и 24 ч ранее срока, в зависимости от пола. Наибольший эффект половых гормонов наблюдается в период полового созревания и зрелости, этим объясняется преимущественное отсутствие полового диморфизма исследуемых показателей сердца крыс с 1 по 28 сутки постПО. Таким образом, в данном исследовании у крыс до периода полового созревания определяется преимущественно влияние степени недоношенности на структурные особенности сердца, тогда как на 42-180 сутки постПО наблюдается также влияние пола.

На 1-2 сутки постПО размеры тела, абсолютная масса сердца и толщина стенки ЛЖС тем меньше, чем больше степень недоношенности. Напротив,

диаметр кардиомиоцитов на 1-2 сутки постПО и интенсивность пролиферативных процессов (полиплоидизация) на 1 сутки постПО больше у крыс при большей степени недоношенности.

В отдалённом постПО (42-180 суток) самцы по массе превосходят самок, этим объясняются большие абсолютные значения массы сердца самцов крыс, нежели самок, при этом связанных с полом отличий относительной массы сердца крыс не наблюдается на всём протяжении эксперимента независимо от степени недоношенности. Аналогично, известно, что абсолютные размеры сердца мужчин превосходят таковые у женщин, тогда как относительные размеры сердца человека от пола не зависят [277]. Полученные в настоящем исследовании результаты согласуются с клиническими данными о том, что у молодых (18-29 лет) мужчин и женщин, рождённых ранее 30 недели беременности, относительные размеры сердца, по данным эхокардиографии, не зависят от пола и не отличаются от аналогичных показателей доношенных сверстников [275]. С 42 по 180 сутки постПО толщина стенки и диаметр кардиомиоцитов ЛЖС преждевременно рождённых самцов и самок крыс не отличаются от показателей животных, рождённых в срок. Не установлено связанных с полом отличий диаметра кардиомиоцитов и толщины стенки ЛЖС на 180 сутки постПО как в группе доношенных, так и рождённых на 12 и 24 ч ранее срока крыс. Количество Ki67- и Mklp2-позитивных кардиомиоцитов в стенке ЛЖС преждевременно рождённых и рождённых в срок крыс с 42 по 180 сутки постПО крайне мало и не зависит от пола животных и степени недоношенности.

Установлено, что эффекты преждевременного рождения на апоптотическую гибель кардиомиоцитов зависят от пола животного и степени недоношенности. Меньшая степень недоношенности не оказывает эффекта на интенсивность апоптоза кардиомиоцитов самцов и самок крыс. Однако, при большей степени недоношенности наблюдается увеличение количества каспаза 3-позитивных кардиомиоцитов ЛЖС исключительно у самцов крыс. Антиапоптотический эффект эстрогенов показан в экспериментах на клеточных культурах и

трансгенных животных [206, 447], а также по результатам гистологического анализа сердца людей без сердечной патологии в возрасте 21-93 лет [98].

Удельный объём кровеносных капилляров миокарда ЛЖС не зависит от пола животных как в раннем, так и в отдалённом постПО. Снижение удельного объёма кровеносных капилляров миокарда ЛЖС на 56 и 180 сутки постПО наблюдается при большей степени недоношенности.

Аналогично, снижение трофического индекса наблюдается только при большей степени недоношенности, при этом данный показатель отличается от контрольных значений у самок только на 56 сутки постПО, у самцов – на 56 и 180 сутки постПО.

На 14 сутки постПО изменение значения зоны перикапиллярной диффузии в миокарде наблюдается только при большей степени недоношенности, то есть у крыс, рождённых на 24 ч ранее срока. Увеличение зоны перикапиллярной диффузии в отдалённом постПО наблюдаются в миокарде самцов крыс вне зависимости от степени недоношенности, тогда как у самок крыс определяются только при большей степени недоношенности. Аналогично, Nijenkamp et al. продемонстрировали, что снижение плотности кровеносных капилляров в миокарде при прогрессии гипертрофической кардиомиопатии зависит от пола и более выражено у мужчин [383]. В раннем постинфарктном периоде площадь кровеносных сосудов в перинфарктной зоне миокарда у самок мышей C57BL/6J была выше, чем у самцов, что исследователи связывают с различными темпами неоваскуляризации [118].

Ранее Mian et al. и Bertagnolli et al. констатировали развитие фиброза в сердце крыс, подвергшихся в раннем постПО действию гипероксии, однако данных о наличии или отсутствии полового диморфизма по данному показателю в тексте статей не приведено [427, 429]. Lewandowski et al. и François et al. в своих исследованиях также не приводят данные о наличии или отсутствии полового диморфизма по объёму стромы в сердце рождённых недоношенными подростками и взрослых [115]. В настоящем исследовании у преждевременно рождённых животных в отдалённом постПО снижение удельного объёма кардиомиоцитов и

увеличение удельного объёма коллагеновых волокон в стенке ЛЖС наблюдается независимо от пола. У недоношенных на 24 ч крыс удельный объём кардиомиоцитов на 5-7 сутки постПО ниже, а удельный объём коллагеновых волокон на 6-14 сутки постПО выше, чем у недоношенных на 12 ч крыс. Отличия удельного объёма коллагеновых волокон в сердце крыс, рождённых на 12 ч ранее срока, нивелируются к 180 суткам постПО, тогда как у крыс, рождённых на 24 ч ранее срока, сохраняются до конца эксперимента. Таким образом, более выраженное увеличение удельного объёма коллагеновых волокон в стенке ЛЖС наблюдается у крыс при большей степени недоношенности.

В настоящей работе установлено отсутствие полового диморфизма удельных объёмов коллагенов I и III типов в ЛЖС доношенных крыс на 42-180 сутки постПО, что согласуется с результатами Achkar et al., показавшего, что у самцов и самок мышей в возрасте 2 месяцев не наблюдается отличия по площади иммунофлюоресцентного окрашивания коллагенов I и III типов в миокарде и эпикарде [94].

Удельный объём коллагена I типа на 42 сутки постПО повышен у крыс исключительно при большей степени недоношенности, независимо от пола. Значение удельного объёма коллагена I типа в стенке ЛЖС с 56 по 180 сутки постПО не зависит от пола и степени недоношенности крыс и не отличается от такового у рождённых в срок крыс.

В отдалённом постПО увеличение удельного объёма коллагена III типа в стенке ЛЖС наблюдается у крыс при большей степени недоношенности. При этом, изменение вышеупомянутого показателя у самцов крыс наблюдается на 56 и 180 сутки постПО, тогда как у самок крыс – исключительно на 56 сутки постПО.

У рождённых преждевременно животных продемонстрировано снижение соотношения коллагенов I и III типов в отдалённом постПО. Стоит отметить, что на 180 сутки постПО у рождённых на 24 ч ранее срока крыс данный показатель снижается независимо от пола животных, а у рождённых на 12 ч ранее срока крыс снижен исключительно у самок. Известно, что половой диморфизм соотношения коллагенов I и III типов в сердце отсутствует у молодых мышей, но

продемонстрирован при старении. Так, у самцов мышей в возрасте 20 месяцев постПО строма миокарда и эпикарда образована, преимущественно, коллагеном I типа, тогда как у самок – главным образом, коллагеном III типа [94].

На моделях ряда патологических состояний (синдром раздражённого кишечника, аллергия/анафилаксия) продемонстрировано, что пол оказывает влияние на цитофизиологию и активность тучных клеток [385]. Однако, изменение количества тучных клеток в стенке ЛЖС преждевременно рождённых крыс в постПО наблюдается независимо от пола животных, но зависимо от степени недоношенности. Преходящее снижение количества тучных клеток в стенке ЛЖС наблюдается тем раньше, чем больше степень недоношенности. Пол крыс и степень недоношенности не оказывают эффекта на значение коэффициента дегрануляции тучных клеток в стенке ЛЖС в исследуемые сроки.

Повышение интенсивности реакции на ММР 9 на 14 сутки постПО и на ТИМР 1 на 2 сутки постПО обнаруживается исключительно при большей степени недоношенности.

На 56-180 сутки постПО у доношенных животных в стенке ЛЖС наблюдается половой диморфизм по интенсивности окрашивания на ММР 2 и ММР 9. У самцов крыс в стенке ЛЖС наблюдается слабое ММР 2- и ММР 9-иммунопозитивное окрашивание, тогда как у самок интенсивность иммуногистохимической реакции на ММР 2 и ММР 9 выше. Интенсивность ТИМР 1-позитивного окрашивания в отдалённом постПО у доношенных крыс слабая и не зависит от пола. Вероятно, связанные с полом различия в концентрации и активности ММР могут оказывать влияние на выраженность и направленность структурно-функциональных изменений в сердце в патологических условиях [382]. Так, для некоторых заболеваний сердечно-сосудистой системы показана половая специфичность реакции ММР. Например, в ремоделировании миокарда при хронической сердечной недостаточности у женщин отмечается активация ММР 9, тогда как у мужчин – активация ММР 2 [35]. Показано, что у самцов мышей при моделировании инфаркта миокарда активность ММР 9 повышалась в большей степени, чем у самок [175].

На 180 сутки постПО у самок крыс, рождённых на 12 и 24 ч ранее срока, паттерн иммуногистохимического окрашивания на ММР 2, ММР 9 и TIMP 1 не отличается от такового у доношенных животных, что может быть связано с протективным эффектом женских половых гормонов. Показано, что перегрузка сердца объёмом приводит к дисбалансу ММР и их ингибиторов и выраженному ремоделированию стромы миокарда у крыс с удалёнными яичниками. Напротив, введение эстрогенов овариэктомированным крысам способствует ограничению ремоделирования межклеточного вещества миокарда при перегрузке сердца объёмом [440].

У преждевременно рождённых самцов крыс в отдалённом постПО наблюдается повышение интенсивности ММР 2- и ММР 9-позитивной реакции, которое сопровождается компенсаторным повышением интенсивности иммуногистохимической реакции на TIMP 1 исключительно при меньшей степени недоношенности (самцы крыс, рождённые на 12 ч ранее срока), что позволяет предположить ограничение компенсаторно-приспособительного потенциала миокарда у крыс при большей степени недоношенности.

Таким образом, в раннем постПО у крыс степень недоношенности влияет на массу тела при рождении, толщину стенки ЛЖС, диаметр сократительных кардиомиоцитов, количество Ki67-позитивных кардиомиоцитов ЛЖС. Влияние степени недоношенности на удельный объём коллагеновых волокон в стенке ЛЖС определяются, начиная с 6 суток постПО.

В отдалённом постПО у крыс степень недоношенности влияет на выраженность фиброза (в частности, на удельные объёмы коллагенов I и III типов), количество гибнущих апоптозом кардиомиоцитов, количество тучных клеток, сосудистые индексы (удельный объём кровеносных капилляров, трофический индекс, показатель зоны перикапиллярной диффузии), а также на интенсивность иммуногистохимической реакции ферментов ремоделирования межклеточного вещества (ММР 2, ММР 9 и TIMP 1) в ЛЖС. При большей степени недоношенности крыс структурные изменения в ЛЖС носят более выраженный характер.

Полоспецифичный эффект преждевременного рождения наблюдается для таких показателей ЛЖС крыс, как количество гибнущих по механизму апоптоза кардиомиоцитов; параметры, отражающие эффективность кровоснабжения миокарда (трофический индекс, зона перикапиллярной диффузии); удельный объём коллагена III типа, интенсивность реакции на MMP 2, MMP 9 и TIMP 1. Более выраженные или более продолжительные изменения наблюдаются в сердце преждевременно рождённых самцов крыс. Однако, для ряда рассматриваемых параметров, кардиопротективный эффект женских половых гормонов, проявляющийся при меньшей степени недоношенности, нивелируется при большей степени недоношенности. Наблюдаемый феномен можно объяснить как большей степенью структурной и функциональной незрелости сердца и, следовательно, сложностью адаптации, так и снижением кардиопротекторного действия женских половых гормонов при большей степени недоношенности. Продemonстрировано, что у девочек-подростков, рождённых недоношенными, концентрация эстрогенов в плазме крови ниже, чем у доношенных сверстниц [5]. Однако, есть и противоположные данные, так, Sydsjö et al. не обнаружили отличий концентрации женских половых гормонов, в том числе эстрогенов, у женщин, рождённых преждевременно, в возрасте 26-28 лет [443].

Итак, можно заключить, что структурно-функциональные изменения сердца у преждевременно рождённых крыс первоначально развиваются как адаптивные. Догоняющий рост приводит к нормализации сниженных на момент рождения размеров и массы тела недоношенных животных, однако, приводит к резкому увеличению гемодинамических нагрузок. Ускоренный переход кардиомиоцитов от гиперплазии к гипертрофии сопровождается кратковременным увеличением толщины стенки ЛЖС и способствует усилению сократительной функции стенки ЛЖС. Ускоренная гипертрофия кардиомиоцитов преждевременно рождённых крыс приводит к нормализации сократительной функции сердца, но является причиной ограничения функционального резерва и компенсаторно-приспособительного потенциала миокарда впоследствии.

Развитие фиброза стенки ЛЖС, вероятно, также изначально представляет собой механизм функциональной адаптации сердца преждевременно рождённых крыс. Диффузный, а не очаговый характер фиброза позволяет предположить в качестве причины его развития постоянные повышенные гемодинамические нагрузки на сердце преждевременно рождённых крыс. Последние, согласно данным литературы, обусловлены увеличением у недоношенных животных жёсткости стенок артерий и повышением артериального давления [108, 417]. Усиление у недоношенных животных прочности стенки ЛЖС за счёт накопления коллагена I типа способствует, однако, увеличению её жёсткости. Последующее увеличение объёма коллагена III типа, вероятно, оказывает модулирующий эффект на механические свойства стенки ЛЖС, восстанавливая её пластичность. Можно предположить, что под влиянием продолжающихся повышенных гемодинамических нагрузок у преждевременно рождённых животных фиброз миокарда будет прогрессировать, приводя к нарушению систолической и диастолической функции сердца.

В настоящем исследовании продемонстрировано, что в ремоделировании стромы ЛЖС недоношенных животных принимают участие ММР 2 и ММР 9. У преждевременно рождённых животных активация ММР 2 и ММР 9 вероятно не только в ответ на повышение гемодинамических нагрузок на сердце, но и как результат окислительного стресса. Как в раннем, так и в отдалённом постПО в кардиомиоцитах преждевременно рождённых крыс продемонстрировано повреждение митохондрий. Дисфункция митохондрий, как известно, приводит к избыточной продукции активных форм кислорода и окислительному стрессу.

Ухудшение в отдалённом постПО кровоснабжения кардиомиоцитов ЛЖС преждевременно рождённых крыс, вызванное как снижением удельного объёма кровеносных капилляров, так и развитием периваскулярного фиброза, делает кардиомиоциты более уязвимыми к повышенным нагрузкам и действию неблагоприятных факторов. Снижение трофического индекса миокарда ЛЖС самцов крыс, рождённых на 24 ч ранее срока, совпадает по времени с увеличением количества гибнущих по механизму апоптоза кардиомиоцитов.

Одной из предполагаемых причин уменьшения удельного объёма кровеносных капилляров в стенке ЛЖС у животных, рождённых ранее срока, в отдалённом постПО является дисбаланс про- и антиангиогенных факторов [195, 434]. Ухудшение кровоснабжения кардиомиоцитов ЛЖС, бесспорно, ограничивает компенсаторно-приспособительные возможности сердца.

Вклад в снижение у преждевременно рождённых животных компенсаторно-приспособительного потенциала сердца вносят также наблюдаемые как в раннем, так и в отдалённом постПО ультраструктурные нарушения кардиомиоцитов. В период новорождённости развитие ультраструктурных повреждений кардиомиоцитов недоношенных животных можно объяснить сложностью постнатальной адаптации структурно и функционально незрелого организма. Повышенные гемодинамические нагрузки и окислительный стресс являются наиболее вероятными причинами развития повреждения митохондрий и миофибрилл, набухания цитоплазмы кардиомиоцитов в период постнатальной адаптации. Однако, ультраструктурные изменения кардиомиоцитов преждевременно рождённых животных носят персистирующий характер, что указывает на постоянный характер повышенных гемодинамических нагрузок.

На выраженность структурно-функциональных изменений сердца преждевременно рождённых крыс влияют пол и степень недоношенности. В целом, показано, что морфофункциональные особенности сердца выраженнее при большей степени недоношенности, а также у особей мужского пола.

Таким образом, нарушение кардиоморфогенеза, вызванное преждевременным рождением, приводит к активации компенсаторно-адаптивных преобразований, приводящих к снижению регенераторного потенциала сердца в отдалённом постПО.

ВЫВОДЫ

1. Крысы, рождённые на 12 и 24 ч ранее срока, отличаются от доношенных животных меньшим размером и массой тела при рождении, а также более поздним отлипанием ушной раковины, появлением шёрстного покрова, прорезыванием резцов и открытием глаз.

2. Преждевременное рождение крыс на 12 и 24 ч ранее срока вызывает преимущественно однонаправленные структурно-функциональные изменения стенки левого желудочка сердца, выраженность которых возрастает с увеличением срока недоношенности. У недоношенных новорождённых крыс наблюдаются меньшие масса сердца и толщина стенки левого желудочка сердца, чем у доношенных животных; отличия нивелируются к 7-14 суткам постнатального периода онтогенеза. Преждевременное рождение вызывает стойкие нарушения ультраструктуры кардиомиоцитов левого желудочка крыс, такие как набухание цитоплазмы, субсегментарные контрактуры миофибрилл, нарушение межмитохондриальных контактов, деструкция митохондрий. В отдалённом постнатальном периоде онтогенеза продемонстрировано нарушение трофики миокарда левого желудочка сердца недоношенных животных, а именно снижение трофического индекса и увеличение зоны перикапиллярной диффузии.

3. Преждевременное рождение крыс (на 12 и 24 ч ранее срока) приводит к ускорению гипертрофии кардиомиоцитов левого желудочка в раннем постнатальном периоде онтогенеза. При большей степени недоношенности крыс также наблюдается увеличение количества гибнущих апоптозом кардиомиоцитов в отдалённом постнатальном периоде онтогенеза.

4. Преждевременное рождение крыс (на 12 и 24 ч ранее срока) приводит к более раннему, чем у доношенных животных, прогрессированию интерстициального и периваскулярного фиброза стенки левого желудочка сердца. У преждевременно рождённых крыс наблюдается снижение соотношения

удельных объёмов коллагенов I и III типов в отдалённом постнатальном периоде онтогенеза. Ремоделирование стромы стенки левого желудочка сердца преждевременно рождённых животных связано с увеличением количества матриксных металлопротеиназ 2 и 9 на фоне низкого количества тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ 1.

5. Вследствие преждевременного рождения у самцов крыс морфофункциональные особенности стенки левого желудочка сердца появляются в постнатальном периоде онтогенеза раньше и выражены в большей степени, чем у самок крыс. Связанные с полом различия нивелируются при большей степени недоношенности.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

AB – атрио-вентрикулярный

ЛЖС – левый желудочек сердца

ПЖС – правый желудочек сердца

преПО – пренатальный период онтогенеза

постПО – постнатальный период онтогенеза

CXCL (C-X-C motif chemokine ligand) – хемокиновый лиганд с мотивом C-X-C

ER (estrogen receptor) – эстрогеновый рецептор

EP₂ (prostaglandin E₂ receptor) – рецептор простагландина E₂

ERK2 (extracellular signal-regulated kinase 2) – киназа 2, регулируемая внеклеточными сигналами

FP (prostaglandin F receptor) – рецептор простагландина F

GPER1 (G protein coupled estrogen receptor 1) – эстрогеновый рецептор, связанный с G белком

HIFs (hypoxia-inducible factors) – факторы, индуцируемые гипоксией

IL (interleukin) – интерлейкин

MHC (myosin heavy chain) – тяжёлая цепь миозина

Mklp2 (mitotic kinesin-like protein 2) – митотический кинезин-подобный белок 2

MMP (matrix metalloproteinase) – матриксная металлопротеиназа

NO – оксид азота (II)

PGF_{2α} (prostaglandin F_{2α}) – простагландин F_{2α}

PGE₂ (prostaglandin E₂) – простагландин E₂

PR (progesterone receptor) – рецептор прогестерона

TLR4 (toll-like receptor 4) – toll-подобный рецептор 4

TIMP (tissue inhibitor of metalloproteinase) – тканевый ингибитор матриксных металлопротеиназ

VEGF (vascular endothelial growth factor) – фактор роста эндотелия сосудов

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аббаров, Р.А. Показатели функционального состояния сердечно-сосудистой системы у подростков, родившихся поздними и умеренными недоношенными [Электронный ресурс] / Р.А. Аббаров, Л.Д. Панова // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 4. – Режим доступа: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=27784>.
2. Автандилов, Г.Г. Медицинская морфометрия / Г.Г. Автандилов. - М.: Медицина, 1990. - 384 с.
3. Аксенова, И.В. Особенности глаз недоношенного ребенка / И.В. Аксенова // Российская детская офтальмология. – 2013. – № 1. – С. 17-21.
4. Анемия недоношенных детей патогенез, диагностика, лечение и профилактика / Е.С. Сахарова, Е.С. Кешишян, Г.А. Алямовская // Медицинский совет. – 2015. – № 6. С. 10-16.
5. Артымук, Н.В. Овариальный резерв недоношенных девочек при рождении и в пубертатный период / Н.В. Артымук, С.И. Елгина, Е.Н. Никулина // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2017. – Т. 2, № 3. – С. 6-12.
6. Ахмедова, С.М. Возрастные особенности анатомии сердца крысят в раннем постнатальном онтогенезе / С.М. Ахмедова // MEDICUS. Международный медицинский научный журнал. – 2015. – № 4 (4). – С. 40-42.
7. Бакеева, Л.Е. Ультраструктура межмитохондриальных контактов кардиомиоцитов человека при алкогольной кардиомиопатии и ишемической болезни сердца / Л.Е. Бакеева, В.Г. Цыпленкова, Н.Н. Бескровнова // Архив патологии. – 1996. – Т. 58, № 2. – С. 49-54.
8. Бондарь, И.А. Матриксные металлопротеиназы и их ингибиторы в развитии фиброза почек при сахарном диабете / И.А. Бондарь, В.В. Климонтов // Проблемы эндокринологии. – 2012. – Т. 58, № 1. – С. 39-44.
9. Взаимосвязь маркеров фиброза и ремоделирования миокарда у пациентов с различными вариантами течения гипертрофической кардиомиопатии / Ф.М. Богатырева, В.Ю. Каплунова, М.В. Кожевникова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2022. – Т. 21, № 3. – С. 28-35.

10. Виноградова, И.В. Особенности состояния сердечно-сосудистой системы у новорожденных с экстремально низкой массой тела / И.В. Виноградова, М.В. Краснов, Н.Н. Иванова // Медицинский альманах. – 2009. – №. 4. – С. 103-106.
11. Гендерные особенности сердечно-сосудистых факторов риска у студентов [Электронный ресурс] / А.Е. Брагина, Л.В. Васильева, Н.А. Дружинина [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2020. – Т. 19, № 5: 2520. – Режим доступа: https://cardiovascular.elpub.ru/jour/article/view/2520?locale=ru_RU.
12. Гилл, Г. Клиническая цитология: теория и практика цитотехнологии / Г. Гилл ; пер. с англ. под ред. А.В. Безрукова, К.Т. Касоян. - Москва : Практическая медицина, 2015. – 383 с.
13. Даутбаева Ж.Р. Состояние здоровья и развитие детей, родившихся с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении / Ж.Р. Даутбаева, Д.А. Оспанова, Г.Т. Мырзабекова // Вестник Казахского Национального медицинского университета. – 2015. – № 2. – С. 169-171.
14. Динамические изменения миоцитов миометрия шейки матки крыс при беременности и родах / Ю.В. Григорьева, Н.А. Ренц, А.В. Бормотов, К.Ф. Гарифуллина // Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: реабилитация, врач и здоровье. – 2014. – № 2(14). – С. 10–14.
15. Долгова, З.Р. Особенности перинатального анамнеза и вариабельности сердечного ритма у недоношенных детей первого года жизни, рожденных с экстремально низкой массой тела и очень низкой массой тела / З.Р. Долгова // Вестник современной клинической медицины. – 2014. – Т. 7, № 6. – С. 20-26.
16. Жильников, Д.И. Некоторые особенности головного мозга крыс линии Вистар, развивавшихся в пометах различной численности / Д.И. Жильников, Б.Я. Рыжавский // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2022. – № 1. – С. 79-84.
17. Загоруйко, Г.Е. Возрастные изменения размеров и числа кардиомиоцитов, их ядер в процессе пренатального и раннего постнатального развития сердца крыс / Г.Е. Загоруйко, Ю.В. Загоруйко // Вестник проблем биологии и медицины. – 2017. – 3, № 4. – С. 304-311.

18. Загоруйко, Г.Е. Морфометрический анализ пренатального и постнатального созревания кардиомиоцитов крыс / Г.Е. Загоруйко, Ю.В. Загоруйко // Вестник проблем биологии и медицины. – 2017. – №2. – С. 290-294.
19. Закономерности кардиомиогенеза у крыс Wistar: рост суммарной численности кардиомиоцитов и образование популяции двуядерных миоцитов в паренхиме миокарда комплекса (ЛЖ + МЖП) / Ю.В. Загоруйко, Г.Е. Загоруйко, В.П. Марциновский [и др.] // Вестник проблем биологии и медицины. – 2019. – Т. 2. – №1 (149). – С. 70-74.
20. Иванченко, М.В. Характер образования межмитохондриальных контактов в процессе онтогенетического формирования митохондриального аппарата в норме и в условиях гипоксического повреждения кардиогенеза / М.В. Иванченко, И.В. Твердохлеб // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2014. – №2. – С. 10-17.
21. Исследование нервных аппаратов сердца крыс различного возраста с помощью иммуногистохимических маркеров / Е.И. Чумасов, А.Л. Алексеенко, Е.С. Петрова, Д.Э. Коржевский // Международный вестник ветеринарии. – 2017. – № 1. – С. 41-46.
22. Караченцев, А.Н. Морфологический анализ изменений сердца и аорты крыс, подвергшихся двусторонней овариэктомии; кардио- и вазопротекторное действие эстрадиола / А.Н. Караченцев, И.А. Мельченко // Проблемы Эндокринологии. – 1998. – Т. 44, № 2. – С. 35-39.
23. Кардиопротективные механизмы прогестинов: влияние дроспиренона на миокард при экспериментальной сердечной недостаточности / Ю.В. Лискова, М.В. Столбова, А.А. Стадников, С.П. Саликова // Российский кардиологический журнал. – 2017. – № 6. – С. 152-157.
24. Каримов, Х., Морфологическая характеристика развития стенок сердца и их изменения при воздействии пестицидов / Х. Каримов, С. Ахмедова, С. Тен // Журнал вестник врача. – 2011. – Т. 1, № 03. – С. 51–54.
25. Клиническая характеристика новорожденных с различной массой тела при рождении (результаты многоцентрового когортного исследования) / И.А.

Деев, К.В. Куликова, О.С. Кобякова [и др.] // Педиатр. – 2016. – Т. 7, № 4. – С. 67-76.

26. Ковтун, О.П. Особенности центральной и церебральной гемодинамики недоношенных новорожденных с экстремально низкой и низкой массой тела / О.П. Ковтун, О.А. Краева, П.Б. Цывьян // Вестник уральской медицинской академической науки. – 2018. – Т. 15, №5. – С. 668–676.

27. Количественная оценка жизнеспособности и функциональных резервов миокарда у больных ИБС. / Ю.Л. Шевченко, Г.Г. Борщев, Д.С. Ульбашев [и др.] // Вестник НМХЦ им Н.И. Пирогова. – 2019. – Т.14, №3. – С. 4-12.

28. Коллаген III типа в шейке матки крыс при беременности и родах / Ю.В. Григорьева, Н.В. Ямщиков, С.Н. Чемидронов [и др.] // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2015. – № 1-1. – С. 72-75.

29. Коржевский, Д.Э. Теоретические основы и практическое применение методов иммуногистохимии : руководство / Д.Э. Коржевский, О.В. Кирик, М.Н. Карпенко. - 2-е, испр. и доп.. - СПб : СпецЛит, 2014. - 119 с.

30. Коростышевская, И.М. Возрастные структурно-функциональные особенности миоэндокринных клеток сердца у крыс в норме и при наследственной гипертензии / И.М. Коростышевская, В.Ф. Максимов // Онтогенез. – 2013. – Т. 44, № 2. – С. 77-90.

31. Костров, С.А. Характеристика биоэлектрических процессов в миокарде недоношенных новорождённых детей / С.А. Костров, О.В. Кулибина, К.В. Дашичев // Пациентоориентированная медицина и фармация. – 2023. – Т. 1, № 2. – С. 45-50.

32. Кузьминых, Т.У. Сравнительная оценка влияния синтетических антигестагенов на сроки наступления родовой деятельности крыс и постнатальное развитие потомства / Т.У. Кузьминых, М.А. Петросян // Журнал акушерства и женских болезней. – 2009. – Т. LVIII, № 2. – С. 34-39.

33. Кузьменко, Г.Н. Показатели плазменного гемостаза у детей, рожденных на 35—36-й неделе гестации / Г.Н. Кузьменко, С.Б. Назаров // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2015. – Т. 60, № 1. – С. 38-43.

34. Кулида, Л.В. Морфологическая характеристика миокарда глубоконе доношенных новорожденных, развивавшихся в условиях хронической внутриутробной гипоксии [Электронный ресурс] / Л.В. Кулида, Е.В. Проценко, О.П. Сарыева // Современные проблемы науки и образования. – 2023. – № 1. - Режим доступа: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=32408>.

35. Лискова, Ю.В. Гендерные особенности морфологических фенотипов миокарда ушка правого предсердия у больных хронической сердечной недостаточностью, перенесших открытую операцию на сердце / Ю.В. Лискова, А.А. Стадников, С.П. Саликова // Альманах клинической медицины. – 2018. – Т. 46, № 4. – С. 355-366.

36. Лискова, Ю.В. Гендерные особенности экспрессии мт2-рецепторов мелатонина и реорганизации миокарда левого желудочка крыс с экспериментальной сердечной недостаточностью / Ю.В. Лискова // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 10-2. – С. 304-309.

37. Лискова, Ю.В. Роль телоцитов в ремоделировании миокарда и развитии сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с хронической сердечной недостаточностью после коронарного шунтирования / Ю.В. Лискова, А.А. Стадников, С.П. Саликова // Кардиология. – 2018. – Т. 58(8S). – С. 29-37.

38. Ляличкина, Н.А. Эффективность подготовки шейки матки и индукции родов мифепристоном / Н.А. Ляличкина, Л.П. Пешев // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 6. Режим доступа: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=23395>.

39. Максимьяк, Л.А. Матриксные металлопротеиназы и заболевания сердца у детей / Л.А. Максимьяк, Н.П. Котлукова // Практика педиатра. – 2021. – № 1. – С. 12-16.

40. Малышева, М.В. Иммуногистохимические и ультраструктурные параметры гипоксических повреждений миокарда у новорожденных с

экстремально низкой массой тела / М.В. Малышева, Л.В. Кулида // Детская медицина Северо-Запада. – 2020. – Т. 8, № 1. – С. 217-218.

41. Митохондрии: старение, метаболический синдром и сердечно-сосудистая патология. Становление новой парадигмы / А.В. Панов, С.И. Дикалов, М.А. Даренская [и др.] // Acta Biomedica Scientifica. – 2020. – Т. 5, № 4. – С. 33-44.

42. Морфологический анализ патогенеза острой сердечной недостаточности при операциях на сердце / Л.А. Бокерия, Р.А. Серов, Е.В. Артюхина, И.Ф. Егорова // Грудная и серд.-сосуд. хир. – 2001. – № 3. – С. 7-14.

43. Морфология развивающегося сердца (структура, ультраструктура, метаболизм) / Козлов В.А., Твердохлеб И.В., Шпонька И.С. [и др.] Днепропетровск: Днепропетровская государственная медицинская академия, 1995. - 220 с.

44. Некоторые аспекты морфогенеза тканей шейки матки белых беспородных лабораторных крыс накануне и в период родов / Ю.В. Григорьева, Г.Н. Суворова, С.Н. Юхимец, О.Н. Павлова [и др.] // Гены и клетки. – 2018. – Т. XIII, № 2. – С. 67–71.

45. Олендарь, Н.В. Адаптивные реакции сердечно-сосудистой системы у недоношенных новорожденных детей с очень низкой массой тела при рождении / Н.В. Олендарь // Вопросы практической педиатрии. – 2009. – Т. 4, № 2. – С. 111–112.

46. Особенности функционирования сердечно-сосудистой системы у недоношенных детей различных сроков гестации и возможности их выявления в раннем адаптационном периоде / Т.С. Тумаева, А.В. Герасименко, О.А. Пиксайкина [и др.] // Практическая медицина. – 2012. – № 7 (62). – С. 91-96.

47. Оценка окислительного стресса в пуповинной крови и лизате эндотелиальных клеток сосудов пупочного канатика новорожденных / И.Г. Попова, О.Г. Ситникова, С.Б. Назаров [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2017. – №5. – С. 274-277.

48. Павлович, Е.Р. Сравнительный количественный анализ соединительно-тканного компонента рабочего миокарда правого предсердия и

левого желудочка сердца интактной крысы / Е.Р. Павлович, Т.В. Писцова, В.А. Федосеев // Современные наукоемкие технологии. – 2007. – № 5. – С. 73-74.

49. Павлович, Е.Р. Сравнительный количественный анализ строения рабочего миокарда правого предсердия и папиллярных мышц правого желудочка сердца интактной крысы // Современные наукоемкие технологии. – 2006. – № 3. – С. 40-41.

50. Павлович, Е.Р. Электронно-микроскопическое исследование ножек пучка Гиса в сердце интактной крысы / Е.Р. Павлович // Современные наукоемкие технологии. – 2007. – № 10. – С. 78-79.

51. Патоморфология гипоксически-ишемических повреждений миокарда у новорожденных 22—27 недель гестации / Л.В. Кулида, М.В. Малышева, Л.П. Перетятко [и др.] // Архив патологии. – 2021. – Т. 83, № 4. – С. 29-34.

52. Поздние недоношенные – группа высокого риска ранних и отдаленных осложнений / Е.А. Ялфимова, Л.А. Федорова, Л.Н. Софронова [и др.] // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2018. – Т. 97, № 1. – С. 131-140.

53. Постникова, О.А. Гисто-стереологический и ультраструктурный анализ гипертрофии миокарда у крыс Wistar, SHR и W/SSM: автореф. дис. ... канд. биол. наук: 14.00.23 / Постникова Ольга Алексеевна. – Новосибирск., – 1999. – 28 с.

54. Ранняя анемия недоношенных: оптимизация стратегии терапии / В.Г. Демихов, А.В. Дмитриев, О.А. Шокер, Е.В. Демихова // РЖДГиО. – 2015. – Т. 2, № 1. – С. 81-87.

55. Регенераторные реакции миокарда при развитии пластической недостаточности кардиомиоцитов в онтогенезе / Л.М. Непомнящих, Н.А. Молодых, Е.Л. Лушникова [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2009. – Т. 148, № 12. – С. 693-699.

56. Роль апоптоза кардиомиоцитов в механизмах ишемического ремоделирования миокарда / А.П. Хлапов, Ю.Ю. Вечерский, Н.В. Рязанцева [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2008. – Т. 7, № 3. – С. 33-38.

57. Роль матриксных металлопротеиназ в процессах ремоделирования сердца у детей с рестриктивной кардиомиопатией / Т. Бершова, А. Гасанов, А. Иванов [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2009. – Т. 8, № 5. – С. 36-39.
58. Рыжавский, Б.Я. Влияние численности пометов у крыс на показатели развития мозга, гонад и надпочечников / Б.Я. Рыжавский, Е.М. Литвинцева, Р.В. Учакина // Дальневосточный медицинский журнал. – 2009. – № 1. – С. 85-87.
59. Рыжавский, Б.Я. Морфометрические и гистохимические отличия мозга крыс из пометов разной численности / Б.Я. Рыжавский, Е.М. Литвинцева // Дальневосточный медицинский журнал. – 2013. – № 3. – С. 111-114.
60. Саркисов, Д.С. Микроскопическая техника: Руководство для врачей и лаборантов. / Д.С. Саркисов, Ю.Л. Перов - М.: Медицина, 1996. – 542 с.
61. Сидоренко, Е.И. Проблемы ангиогенеза в глазу недоношенного ребёнка / Е.И. Сидоренко // Российский медицинский журнал. – 2018. – Т. 24, № 3. – С. 124-128.
62. Силкина, Ю.В. Характеристика гистогенетических процессов проводящих кардиомиоцитов эмбрионального сердца человека / Ю.В. Силкина, С.И. Хмель, Ю.В. Козлова // Мир медицины и биологии. – 2013. – Т.9, №4-2 (42). С. 93-95.
63. Содержание эндотелиальных клеток- предшественников в пуповинной крови у доношенных и недоношенных новорожденных / И.Г. Попова, С.Б. Назаров, Г.Н. Кузьменко [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2018. – Т. 63, № 4. – С. 58-62.
64. Становление сократительности левого желудочка у рожденных преждевременно детей в возрасте от 1 года до 5 лет, получивших лечение в отделениях реанимации, интенсивной терапии новорожденных и патологии новорожденных / М.В. Колосова, Е.Н. Павлюкова, Г.В. Неклюдова [и др.] // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2023. – Т. 38, № 3. – С. 110-120.
65. Сударикова, Ю.В. Энергозависимые изменения ультраструктуры митохондрий кардиомиоцитов человека при алкогольном поражении сердца /

Ю.В. Сударикова, Л.Е. Бакеева, В.Г. Цыпленкова // Судебно-медицинская экспертиза. – 1999. – № 3. – С. 15-20.

66. Тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ-1 (TIMP-1) как независимый маркер ишемического ремоделирования миокарда при хронической сердечной недостаточности / А.Т. Тепляков, А. В. Андриянова, Е.Ю. Пушникова [и др.] // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2014. – Т. 29, № 2. – С. 28-34.

67. Тучные клетки миокарда и адаптация сердца к физической нагрузке / О.С. Арташян, Ю.С. Храмцова, Н.В. Тюменцева [и др.] // Человек. Спорт. Медицина. – 2021. – Т. 21, № 2. – С. 34–41.

68. Ультразвуковая оценка морфофункционального состояния сердца у недоношенных детей в течение первого года жизни / А.А. Тарасова, М.Н. Филюшкина, М.С. Ефимов, Ж.Л. Чабайдзе // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России. – 2013. – Т. 3, № 13. – С. 6.

69. Физиологические, биохимические и биометрические показатели нормы экспериментальных животных: справочник / Т.В. Абрашова, Я.А. Гущин, М.А. Ковалева [и др.]; под ред. В.Г. Макарова, М.Н. Макаровой - Санкт-Петербург : Лема, 2013. - 116 с.

70. Хубутия, Б.И. Клинические приоритеты в экспериментальном исследовании перфузии и микроциркуляции миокарда / Б.И. Хубутия, Р.Е. Калинин // Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова. – 2000. – Т. 1-2. – С. 14-24.

71. Цитоархитектоника синусно-предсердного узла сердца крысы / О.В. Волкова, Т.А. Тихонова, Н.Г. Илларионова [и др.] // Ученые записки СПбГМУ им. И.П. Павлова. – 2011. – № 2. – С. 44-45.

72. Цорин, И.Б. Статистическая обработка результатов фармакологических экспериментов, измеренных в порядковых и количественных шкалах, при невозможности анализа с помощью параметрических методов / И.Б. Цорин // Фармакокинетика и Фармакодинамика. – 2020. – № 3. – С. 3-24.

73. Чумасов, Е.И. Изучение строения развивающегося эпикарда и особенностей васкуляризации в сердце новорожденных крыс / Е.И. Чумасов, Е.С. Петрова, Д.Э. Коржевский // Актуальные вопросы ветеринарной биологии. – 2017. – № 2 (34). С. 12-18.

74. Чумасов, Е.И. Иннервация сердца крысы (иммуногистохимическое исследование) / Е.И. Чумасов, Е.С. Петрова, Д.Э. Коржевский // Морфология. – 2009. – Т. 135, № 2. – С. 33-37.

75. Чумасов, Е.И. Патоморфологические изменения в тканях сердца крысы при старении (по данным иммуногистхимического исследования) / Е.И. Чумасов, Е.С. Петрова // Международный вестник ветеринарии. – 2022. – № 2. – С. 122-127.

76. Чумасов, Е.И. Структурно-функциональная характеристика эндотелиальных клеток сосудов сердца новорожденной крысы (иммуногистохимическое исследование) / Е.И. Чумасов, Е.С. Петрова, Д.Э. Коржевский // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2018. – Т. 17, № 2. – С. 78-83.

77. Чумасов, Е.И. Структурные и функциональные изменения эндотелия сосудов сердца старых крыс по данным иммуногистохимического исследования / Е.И. Чумасов, Е.С. Петрова // Успехи геронтологии. – 2020. – Т. 33, № 1. – С. 55-61.

78. Чумасов, Е.И. Структурные и функциональные особенности эндотелия сосудов сердца половозрелых крыс по данным иммуногистохимического исследования / Е.И. Чумасов, Е.С. Петрова, Д.Э. Коржевский // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2019. – Т. 18, № 2(70). – С. 70–77.

79. Шаповалова, Э.Б. Половые и гендерные различия сердечно-сосудистого риска / Э.Б. Шаповалова, С.А. Максимов, Г.В. Артамонова // Российский кардиологический журнал. – 2019. – № 4. – С. 99-104.

80. Ямщикова, Е.Н. Морфологическая характеристика реактивных изменений сердечной мышечной ткани в условиях экспериментально

измененного эмбриогенеза: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 03.00.25 / Ямщикова Екатерина Николаевна. – Оренбург., 2004. – 22 с.

81. Яхиева-Онихимовская, Д.А. Ближайшие и отдаленные последствия поздней недоношенности: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.08 / Яхиева-Онихимовская Дарья Алиевна. – Хабаровск., 2018. – 24 с.

82. A comparative morphometric study of the myocardium during the postnatal development in normotensive and spontaneously hypertensive rats / A.A. Iliev, G.N. Kotov, B.V. Landzhov [et al.] // *Folia Morphol (Warsz)*. – 2018. – Vol. 77, № 2. – P. 253-265.

83. A cross-species analysis of animal models for the investigation of preterm birth mechanisms / B.W. Nielsen, E.A. Bonney, B.D. Pearce [et al.] // *Reprod Sci*. – 2016. – Vol. 23, № 4. – P. 482-491.

84. A detailed comparison of mouse and human cardiac development / A. Krishnan, R. Samtani, P. Dhanantwari [et al.] // *Pediatr Res*. – 2014. – Vol. 76, № 6. – P. 500-507.

85. A mechanistic role for cardiac myocyte apoptosis in heart failure / D. Wencker, M. Chandra, K. Nguyen [et al.] // *J Clin Invest*. – 2003. – Vol. 111, № 10. – P. 1497-1504.

86. A model for studying the biomechanical effects of varying ratios of collagen types I and III on cardiomyocytes / B. Roman, S.A. Kumar, S.C. Allen [et al.] // *Cardiovasc Eng Technol*. – 2021. – Vol. 12, № 3. – P. 311-324.

87. A novel collagen matricryptin reduces left ventricular dilation post-myocardial infarction by promoting scar formation and angiogenesis / M.L. Lindsey, R.P. Iyer, R. Zamilpa [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. – 2015. – Vol. 66, № 12. – P. 1364-1374.

88. A preterm rat model for immunonutritional studies [Электронный ресурс] / B. Grases-Pintó, P. Torres-Castro, M. Abril-Gil [et al.] // *Nutrients*. – 2019. – Vol. 11, № 5:999. – Режим доступа: <https://www.mdpi.com/2072-6643/11/5/999>.

89. A proliferative burst during preadolescence establishes the final cardiomyocyte number / N. Naqvi, M. Li, J.W. Calvert [et al.] // *Cell*. – 2014. – Vol. 157, № 4. – P. 795-807.
90. A self-propagating matrix metalloprotease-9 (MMP-9) dependent cycle of chronic neutrophilic inflammation [Электронный ресурс] / X. Ху, P.L. Jackson, S. Tanner [et al.] // *PLoS One*. – 2011. – Vol. 6, № 1:e15781. - Режим доступа: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0015781>.
91. A switch toward angiostatic gene expression impairs the angiogenic properties of endothelial progenitor cells in low birth weight preterm infants / I. Ligi, S. Simoncini, E. Tellier [et al.] // *Blood*. – 2011. – Vol. 118. – P. 1699-1709.
92. Abdelli, L.S. A CD63+ve/c-kit+ve stem cell population isolated from the mouse heart / L.S. Abdelli, D.K. Singla // *Molecular and Cellular Biochemistry*. – 2015. – Vol. 406. – P. 101-109.
93. Abnormal circadian blood pressure regulation in children born preterm / U.S. Bayrakci, F. Schaefer, A. Duzova [et al.] // *J Pediatr*. – 2007. – Vol. 151(4). – P. 399-403.
94. Achkar, A. Differential gender-dependent patterns of cardiac fibrosis and fibroblast phenotypes in aging mice [Электронный ресурс] / A. Achkar, Y. Saliba, N. Fares // *Oxid Med Cell Longev*. – 2020. – Vol. 2020:8282157. - Режим доступа: <https://www.hindawi.com/journals/omcl/2020/8282157/>.
95. Activation and modulation of 72kDa matrix metalloproteinase-2 by peroxynitrite and glutathione / S. Viappiani, A.C. Nicolescu, A. Holt [et al.] // *Biochem Pharmacol*. – 2009. – Vol. 77, № 5. – P. 826-834.
96. Activation of matrix metalloproteinases by peroxynitrite-induced protein S-glutathiolation via disulfide S-oxide formation / T. Okamoto, T. Akaike, T. Sawa [et al.] // *J Biol Chem*. – 2001. – Vol. 276, № 31. – P. 29596-29602.
97. Activation of the cardiac renin-angiotensin system in high oxygen-exposed newborn rats: angiotensin receptor blockade prevents the developmental programming of cardiac dysfunction / M. Bertagnolli, A. Dios, S. Béland-Bonenfant [et al.] // *Hypertension*. – 2016. – Vol. 67, № 4. – P. 774-782.

98. Age and gender effects on cardiomyocyte apoptosis in the normal human heart / Z. Mallat, P. Fornes, R. Costagliola [et al.] // *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. – 2001. – Vol. 56, № 11. – P. M719- M723.
99. Aging promotes mitochondria-mediated apoptosis in rat hearts [Электронный ресурс] / М.Н. No, Y. Choi, J. Cho [et al.] // *Life (Basel)*. – 2020. – Vol. 10, № 9: 178. – Режим доступа: <https://www.mdpi.com/2075-1729/10/9/178>.
100. Ajayi, A.F. Staging of the estrous cycle and induction of estrus in experimental rodents: an update [Электронный ресурс] / A.F. Ajayi, R.E. Akhigbe // *Fertil Res Pract*. – 2020. – Vol. 6:5. Режим доступа: <https://fertilityresearchandpractice.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40738-020-00074-3>.
101. Altered balance between extracellular proteolysis and antiproteolysis is associated with adaptive coronary arteriogenesis / W. Cai, R. Vosschulte, A. Afsah-Hedjri [et al.] // *J Mol Cell Cardiol*. – 2000. – Vol. 32, № 6. – P. 997-1011.
102. Altered fetal pituitary-adrenal function in the ovine fetus treated with RU486 and meloxicam, an inhibitor of prostaglandin synthase-II / K.J. McKeown, J.R. Challis, C. Small [et al.] // *Biol Reprod*. – 2000. – Vol. 63, № 6. – P. 1899-1904.
103. Analysis of mast cells and myocardial fibrosis in autopsied patients with hypertensive heart disease / G.R. Juliano, M.F. Skaf, L.S. Ramalho [et al.] // *Rev Port Cardiol (Engl Ed)*. – 2020. – Vol. 39, № 2. – P. 89-96.
104. Andrés, A. Development of enzymes of energy metabolism in rat heart / Andrés A, Satrustegui J, Machado A. // *Biol Neonate*. – 1984. – Vol. 45, № 2. – P. 78-85.
105. Anti-oxidant profiles and markers of oxidative stress in preterm neonates / E.A. Abdel Ghany, W. Alsharany, A.A. Ali [et al.] // *Paediatr Int Child Health*. – 2016. – Vol. 36, № 2. – P. 134-140.
106. Antioxidant enzyme activities are decreased in preterm infants and in neonates born via caesarean section / G.D. Georgeson, B.J. Szony, K. Streitman [et al.] // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. – 2002. – Vol. 103, № 2. – P. 136-139.

107. Anversa, P. Morphometric study of early postnatal development in the left and right ventricular myocardium of the rat. I. Hypertrophy, hyperplasia, and binucleation of myocytes / P. Anversa, G. Olivetti, A.V. Loud // *Circ Res.* – 1980. – Vol. 46, № 4. – P. 495-502.
108. Aortic elastic properties in preschool children born preterm / O.I. Komazec, A. Posod, M. Schwienbacher [et al.] // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2016. – Vol. 36, № 11. – P. 2268-2274.
109. Apelin attenuates hyperoxic lung and heart injury in neonatal rats / Y.P. Visser, F.J. Walther, el H. Laghmani [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2010. – Vol. 182, № 10. – P. 1239-1250.
110. Are mast cells involved in hypertensive heart disease? / A. Panizo, F.J. Mindán, M.F. Galindo [et al.] // *J Hypertens.* – 1995. – Vol. 13, № 10. – P. 1201-1208.
111. Association between preterm birth and arrested cardiac growth in adolescents and young adults / K.N. Goss, K. Haraldsdottir, A.G. Beshish [et al.] // *JAMA Cardiol.* – 2020. – Vol. 5, № 8. – P. 910-919.
112. Association between preterm birth and the renin-angiotensin system in adolescence: influence of sex and obesity / A.M. South, P.A. Nixon, M.C. Chappell [et al.] // *J Hypertens.* – 2018. – Vol. 36, № 10. – P. 2092-2101.
113. Association of cardiovascular risk factors and myocardial fibrosis with early cardiac dysfunction in type 1 diabetes: the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study / A.C. Armstrong, B. Ambale-Venkatesh, E. Turkbey [et al.] // *Diabetes Care.* – 2017. – Vol. 40, № 3. – P. 405-411.
114. Association of preterm birth with long-term risk of heart failure into adulthood / C. Crump, A. Groves, J. Sundquist, K. Sundquist // *JAMA Pediatr.* – 2021. – Vol. 175, № 7. – P. 689-697.
115. Association of preterm birth with myocardial fibrosis and diastolic dysfunction in young adulthood / A.J. Lewandowski, B. Raman, M. Bertagnolli [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2021. – Vol. 78, № 7. – P. 683-692.

116. Association of preterm birth with risk of ischemic heart disease in adulthood / C. Crump, E.A. Howell, A. Stroustrup [et al.] // *JAMA Pediatr.* – 2019. – Vol. 173, № 8. – P. 736-743.

117. Association of systolic blood pressure elevation with disproportionate left ventricular remodeling in very preterm-born young adults: the preterm heart and elevated blood pressure / A. Mohamed, M. Marciniak, W. Williamson [et al.] // *JAMA Cardiol.* – 2021. – Vol. 6, № 7. – P. 821-829.

118. Augmented healing process in female mice with acute myocardial infarction / F. Wang, T. Keimig, Q. He [et al.] // *Gend Med.* – 2007. – Vol. 4, № 3. – P. 230-247.

119. Bakeeva, L.E. Intermitochondrial contacts in myocardiocytes / L.E. Bakeeva, Yu.S. Chentsov, V.P. Skulachev // *J Mol Cell Cardiol.* – 1983. – Vol. 15, № 7. – P. 413-420.

120. Behavioral and brain morphological analysis of non-inflammatory and inflammatory rat models of preterm brain injury [Электронный ресурс] / R. Rocha, L. Andrade, T. Alves [et al.] // *Neurobiol Learn Mem.* – 2021. – Vol. 185:107540. Режим доступа:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1074742721001623?via%3Dihub>.

121. Berk, B.C. ECM remodeling in hypertensive heart disease / B.C. Berk, K. Fujiwara, S. Lehoux // *J Clin Invest.* – 2007. – Vol. 117, № 3. – P. 568-575.

122. beta-Adrenergic receptor-stimulated apoptosis in adult cardiac myocytes involves MMP-2-mediated disruption of beta1 integrin signaling and mitochondrial pathway / B. Menon, M. Singh, R.S. Ross [et al.] // *Am J Physiol Cell Physiol.* – 2006. – Vol. 290, № 1. – P. C254-C261.

123. Bimodal right ventricular dysfunction after postnatal hyperoxia exposure: implications for the preterm heart / S. Kumari, R.K. Braun, L.H. Tetri [et al.] // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* – 2019. – Vol. 317, № 6. – P. H1272-H1281.

124. Bishop, S.P. Morphological development of the rat heart growing in oculo in the absence of hemodynamic work load / S.P. Bishop, P.G. Anderson, D.C. Tucker // *Circ Res.* – 1990. – Vol. 66, № 1. – P. 84-102.

125. Bombesin-like peptides and mast cell responses: relevance to bronchopulmonary dysplasia? / M. Subramaniam, K. Sugiyama, D.H. Coy [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med*. – 2003. – Vol. 168, № 5. – P. 601-611.

126. Bonamy, A.K. High blood pressure in 2.5-year-old children born extremely preterm / A.K. Bonamy, K. Källén, M. Norman // *Pediatrics*. – 2012. – Vol. 129, № 5. – P. e1199-e1204.

127. Borthwick, L.A. Cytokine mediated tissue fibrosis / L.A. Borthwick, T.A. Wynn, A.J. Fisher // *Biochim Biophys Acta*. – 2013. – Vol. 1832, № 7. – P. 1049-1060.

128. Brain development in rodents and humans: Identifying benchmarks of maturation and vulnerability to injury across species / B.D. Semple, K. Blomgren, K. Gimlin [et al.] // *Prog Neurobiol*. – 2013. – Vol. 106-107. – P. 1-16.

129. Braun, R. Differing collagen responses in the right and left ventricle following postnatal hyperoxia exposure / R. Braun, S. Kumari, K. Goss // *The FASEB Journal*. – 2020. – Vol. 34(S1). – P. 1-1a.

130. Breast milk consumption in preterm neonates and cardiac shape in adulthood [Электронный ресурс] / A.J. Lewandowski, P. Lamata, J.M. Francis [et al.] // *Pediatrics*. – 2016. – Vol. 138, № 1:e20160050. - Режим доступа: <https://publications.aap.org/pediatrics/article-lookup/doi/10.1542/peds.2016-0050>.

131. Brodt-Eppley, J. Changes in expression of contractile FP and relaxatory EP2 receptors in pregnant rat myometrium during late gestation, at labor, and postpartum / J. Brodt-Eppley, L. Myatt // *Biol Reprod*. – 1998. – Vol. 59, № 4. – P. 878-883.

132. Buetow, B.S.. Cardiovascular / B.S. Buetow, M.A. Laflamme // *Comparative anatomy and histology (second edition) A mouse, rat, and human atlas* / Eds P. Treuting, S. Dintzis., K.S. Montine. – London: Academic Press, 2018. – P. 163-189.

133. Cadepond, F. RU486 (mifepristone): mechanisms of action and clinical uses / F. Cadepond, A. Ulmann, E.E. Baulieu // *Annu Rev Med*. – 1997. – Vol. 48. – P. 129-156.

134. Canstatin inhibits isoproterenol-induced apoptosis through preserving mitochondrial morphology in differentiated H9c2 cardiomyoblasts / M. Okada, S. Morioka, H. Kanazawa, H. Yamawaki // *Apoptosis*. – 2016. – Vol. 21, № 8. – P. 887-895.
135. Canstatin modulates L-type calcium channel activity in rat ventricular cardiomyocytes / K. Imoto, M. Hirakawa, M. Okada, H. Yamawaki // *Biochem Biophys Res Commun*. – 2018. – Vol. 499, № 4. – P. 954-959.
136. Cardiac fibrosis and arrhythmogenesis / M.N. Nguyen, H. Kiriazis, X.M. Gao, X.J. Du // *Compr Physiol*. – 2017. – Vol. 7, № 3. – P. 1009-1049.
137. Cardiac injury of the newborn mammalian heart accelerates cardiomyocyte terminal differentiation [Электронный ресурс] / D.C. Zebrowski, C.H. Jensen, R. Becker [et al.] // *Sci Rep*. – 2017. – Vol. 7, 8362. - Режим доступа: <https://www.nature.com/articles/s41598-017-08947-2>.
138. Cardiac left ventricle mitochondrial dysfunction after neonatal exposure to hyperoxia: relevance for cardiomyopathy after preterm birth / D.R. Dartora, A. Flahault, C.N.R. Pontes [et al.] // *Hypertension*. – 2022. – Vol. 79, № 3. – P. 575-587.
139. Cardiac mast cells: a two-head regulator in cardiac homeostasis and pathogenesis following injury [Электронный ресурс] / J. Jin, Y. Jiang, S. Chakrabarti, Z. Su // *Front Immunol*. – 2022. – Vol. 13:963444. - Режим доступа: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2022.963444/full>
140. Cardiac mast cells accumulation and degranulation contribute to collagen deposition after coronary microembolization / Q.Y. Zhang, Z.H. Wang, X.B. Li [et al.] // *Zhejiang. Da XueXue Bao Yi Xue Ban*. – 2010. – Vol. 39. – P. 187–192.
141. Cardiac matrix metalloproteinase-2 expression independently induces marked ventricular remodeling and systolic dysfunction / M.R. Bergman, J.R. Teerlink, R. Mahimkar [et al.] // *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. – 2007. – Vol. 292, № 4. – P. H1847-H1860.
142. Cardiac morphology and function in senescent rats: gender-related differences / D.E. Forman, A. Cittadini, G. Azhar [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. – 1997. – Vol. 30, № 7. – P. 1872-1877.

143. Cardiac neural crest of the mouse embryo: axial level of origin, migratory pathway and cell autonomy of the splotch (Sp2H) mutant effect. / W.Y. Chan, C.S. Cheung, K.M. Yung, A.J. Copp // *Development*. – 2004. – Vol. 131, № 14. – P. 3367-3379.
144. Cardiac remodelling as a result of pre-term birth: implications for future cardiovascular disease / J.G. Bensley, V.K. Stacy, R. De Matteo [et al.] // *Eur Heart J*. – 2010. – Vol. 31, № 16. – P. 2058-2066.
145. Cardiac transgenic matrix metalloproteinase-2 expression directly induces impaired contractility / G.Y. Wang, M.R. Bergman, A.P. Nguyen [et al.] // *Cardiovasc Res*. – 2006. – Vol. 69, № 3. – P. 688-696.
146. Cardiomyocyte cell cycle dynamics and proliferation revealed through cardiac-specific transgenesis of fluorescent ubiquitinated cell cycle indicator (FUCCI) / R. Alvarez Jr, B.J. Wang, P.J. Quijada [et al.] // *J Mol Cell Cardiol*. – 2019. – Vol. 127. – P. 154-164.
147. Cardiomyocyte DNA synthesis and binucleation during murine development / M.H. Soonpaa, K.K. Kim, L. Pajak [et al.] // *Am J Physiol*. – 1996. – Vol. 271, № 5, Pt 2. – P. H2183- H2189.
148. Cardiomyocyte nuclearity and ploidy: when is double trouble? / M. Landim-Vieira, J.M. Schipper, J.R. Pinto, P.B. Chase // *J Muscle Res Cell Motil*. – 2020. – Vol. 41, № 4. – P. 329-340.
149. Cardiomyocyte-specific estrogen receptor alpha increases angiogenesis, lymphangiogenesis and reduces fibrosis in the female mouse heart post-myocardial infarction [Электронный ресурс] / S. Mahmoodzadeh, J. Leber, X. Zhang [et al.] // *J Cell Sci Ther*. – 2014. – Vol. 5, № 1:153. - Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4070011/>.
150. Cardiovascular system / A. Bradley, P. Fant, S. Guionaud [et al.] // *Boorman's Pathology of the Rat (2nd Edition)* / Eds A.W. Suttie – Academic Press, 2018. – P. 591-627.
151. Catch up growth in preterm infants / M. Altigani, J.F. Murphy, R.G. Newcombe, O.P. Gray // *Acta Paediatr Scand Suppl*. – 1989. – Vol. 357. – P. 3-19.

152. Cavalera M. Obesity, metabolic dysfunction, and cardiac fibrosis: pathophysiological pathways, molecular mechanisms, and therapeutic opportunities / M. Cavalera, J. Wang, N.G. Frangogiannis // *Transl Res.* – 2014. – Vol. 164, № 4. – P. 323-335.
153. Celik, H. Effects of erythromycin on pregnancy duration and birth weight in lipopolysaccharide-induced preterm labor in pregnant rats / H. Celik, A. Ayar // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2002. – Vol. 103, № 1. – P. 22-25.
154. Cells migrating from the neural crest contribute to the innervation of the venous pole of the heart / V. Hildreth, S. Webb, L. Bradshaw [et al.] // *J Anat.* – 2008. – Vol. 212, № 1. – P. 1-11.
155. Cervix remodeling and parturition in the rat: lack of a role for hypogastric innervations / J.W. Boyd, T.J. Lechuga, C.A. Ebner [et al.] // *Reproduction.* – 2009. – Vol. 137, № 4. – P. 739-748.
156. Chaanine, A.H. Morphological stages of mitochondrial vacuolar degeneration in phenylephrine-stressed cardiac myocytes and in animal models and human heart failure [Электронный ресурс] / A.H. Chaanine // *Medicina (Kaunas).* – 2019. – Vol. 55, № 6:239. - Режим доступа: <https://www.mdpi.com/1648-9144/55/6/239>
157. Chahoud, I. Relationships between fetal body weight of Wistar rats at term and the extent of skeletal ossification / I. Chahoud, F.J. Paumgarten // *Braz J Med Biol Res.* – 2005. – Vol. 38, №4. – P. 565-575.
158. Characteristics of arterial stiffness in very low birth weight premature infants / L. Tauzin, P. Rossi, B. Giusano [et al.] // *Pediatr Res.* – 2006. – Vol. 60, № 5. – P. 592-596.
159. Chen, Y. Comparative responses of premature versus full-term newborn rats to prolonged hyperoxia / Y. Chen, P.L. Whitney, L. Frank // *Pediatr Res.* – 1994. – Vol. 35, № 2. – P. 233-237.
160. Chollet, A. Tocolytic effect of a selective FP receptor antagonist in rodent models reveals an innovative approach to the treatment of preterm labor [Электронный ресурс] / A. Chollet, E.G. Tos, R. Cirillo. // *BMC Pregnancy Childbirth.* – 2007. – Vol.

7, Suppl 1:S16. - Режим доступа:
<https://bmcpregnancychildbirth.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2393-7-S1-S16>.

161. Chronological and morphological study of heart development in the rat / S.G. Marcela, R.M. Cristina, P.G. Angel [et al.] // *Anat Rec (Hoboken)*. – 2012. – Vol. 295, № 8. – P. 1267-1290.

162. Clark, C.M. Jr. Characterization of glucose metabolism in the isolated rat heart during fetal and early neonatal development / C.M Clark Jr. // *Diabetes*. – 1973. – Vol. 22, № 1. – P. 41-49.

163. Clubb, F.J. Jr. Formation of binucleated myocardial cells in the neonatal rat. An index for growth hypertrophy / F.J. Clubb Jr, S.P. Bishop // *Lab Invest*. – 1984. – Vol. 50, № 5. – P. 571-577.

164. Collagen changes in rat cervix in pregnancy--polarized light microscopic and electron microscopic studies / S.Y. Yu, C.A. Tozzi, J. Babiarz, P.C. Leppert // *Proc Soc Exp Biol Med*. – 1995. – Vol. 209, № 4. – P. 360-368.

165. Collagen cross-linking but not collagen amount associates with elevated filling pressures in hypertensive patients with stage C heart failure: potential role of lysyl oxidase / B. López, R. Querejeta, A. González [et al.] // *Hypertension*. – 2012. – Vol. 60, № 3. – P. 677-683.

166. Coronary perivascular fibrosis is associated with impairment of coronary blood flow in patients with non-ischemic heart failure / Z. Dai, T. Aoki, Y. Fukumoto, H. Shimokawa // *J Cardiol*. – 2012. – Vol. 60, № 5. – P. 416-421.

167. Correlation between serum matrix metalloproteinase and myocardial fibrosis in heart failure patients with reduced ejection fraction: A retrospective analysis / Ö. Çelik, A.A. Şahin, S. Sarıkaya, B. Uygur // *Anatol J Cardiol*. – 2020. – Vol. 24, № 5. – P. 303-308.

168. Couch, J.R. Development of the action potential of the prenatal rat heart / J.R. Couch, T.C. West, H.E. Hoff // *Circ Res*. – 1969. – Vol. 24, № 1. – P. 19-31.

169. Crump, C. Stroke risks in adult survivors of preterm birth: national cohort and cosibling study / C. Crump, J. Sundquist, K. Sundquist // *Stroke*. – 2021. – Vol. 52, № 8. – P. 2609-2617.
170. De Melo, S.R. Stereologic study of the sinoatrial node of rats -- age related changes / S.R. de Melo, R.R. de Souza, C.A. Mandarim-de-Lacerda // *Biogerontology*. – 2002. – Vol. 3, № 6. – P. 383-390.
171. De Russi, B.M. Anatomic and embryological aspects of the cardiovascular system of albino wistar rats / B.M. De Russi, C.A.M. Carvalho // *Journal of Morphological Sciences*. – 2019. – Vol. 36, № 04. – P. 317-320.
172. Decreased ventricular size and mass mediate the reduced exercise capacity in adolescents and adults born premature [Электронный ресурс] / L. McKay, K.N. Goss, K. Haraldsdottir [et al.] // *Early Hum Dev*. – 2021. – Vol. 160:105426. – Режим доступа:<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378378221001250?via%3Dihub>.
173. Determination of cell types and numbers during cardiac development in the neonatal and adult rat and mouse / I. Banerjee, J.W. Fuseler, R.L. Price [et al.] // *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. – 2007. – Vol. 293, № 3. – P. H1883- H 1891.
174. Development of myocardial fiber organization in the rat heart / A.C. Wenink, M.W. Knaapen, B.C. Vrolijk, J.P. VanGroningen // *Anat Embryol (Berl)*. – 1996. – Vol. 193, № 6. – P. 559-567.
175. Differences in inflammation, MMP activation and collagen damage account for gender difference in murine cardiac rupture following myocardial infarction / L. Fang, X.M. Gao, X.L. Moore [et al.] // *J Mol Cell Cardiol*. – 2007. – Vol. 43, № 5. – P. 535-544.
176. Differential regulation of nitric oxide in the rat uterus and cervix during pregnancy and labour / I. Buhimschi, M. Ali, V. Jain [et al.] // *Hum Reprod*. – 1996. – Vol. 11, № 8. – P. 1755-1766.
177. Differential secretion of angiopoietic factors and expression of microRNA in umbilical cord blood from healthy appropriate-for-gestational-age preterm and term newborns-in search of biomarkers of angiogenesis-related processes in preterm birth

[Электронный ресурс] / D. Gródecka-Szwajkiewicz, Z. Ulańczyk, E. Zagrodnik [et al.] // Int J Mol Sci. – 2020. – Vol. 21(4):1305. – Режим доступа: <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/4/1305>.

178. Diffuse myocardial fibrosis at cardiac MRI in young adults born prematurely: A cross-sectional cohort study [Электронный ресурс] / C.J. François, G.P. Barton, P.A. Corrado [et al.] // Radiol Cardiothorac Imaging. – 2022. – Vol. 4(3):e210224. – Режим доступа: <https://pubs.rsna.org/doi/full/10.1148/ryct.210224>.

179. Dilated hypertrophy: a distinct pattern of cardiac remodeling in preterm infants / N.S. Phad, K. de Waal, C. Holder, C. Oldmeadow // Pediatr Res. – 2020. – Vol. 87, № 1. – P. 146-152.

180. Disproportionate cardiac hypertrophy during early postnatal development in infants born preterm / C.Y.L. Aye, A.J. Lewandowski, P. Lamata [et al.] // Pediatr Res. – 2017. – Vol. 82, № 1. – P. 36-46.

181. Early cardiac development: a view from stem cells to embryos / P. Van Vliet, S.M. Wu, S. Zaffran, M. Pucéat // Cardiovasc Res. – 2012. – Vol. 96, № 3. – P. 352-362.

182. Early life microcirculatory plasticity and blood pressure changes in low birth weight infants born to normotensive mothers: a cohort study / M Goloba, R Raghuraman, N Botros [et al.] // Am J Hypertens. – 2019. – Vol. 32, № 6. – P. 570-578.

183. Early remodeling of rat cardiac muscle induced by swimming training / R.M.M. Verzola, R.A. Mesquita, S. Peviani [et al.] // Braz J Med Biol Res. – 2006. – Vol. 39, № 5. – P. 621-627.

184. Effect of gestational age and postnatal age on the endothelial glycocalyx in neonates [Электронный ресурс] / A. Puchwein-Schwepecke, S. Artmann, L. Rajwich [et al.] // Sci Rep. – 2021. – Vol. 11: 3133. – Режим доступа: <https://www.nature.com/articles/s41598-021-81847-8>.

185. Effect of testosterone and estradiol in a man with aromatase deficiency / C. Carani, K. Qin, M. Simoni [et al.] // N Engl J Med. – 1997. – Vol. 337, № 2. – P. 91-95.

186. Effects of gestational age and prenatal and perinatal events on the coagulation status in premature infants / M. Salonvaara, P. Riikonen, R. Kekomäki // *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* – 2003. – Vol. 88, № 4. – P. F319- F323.

187. Effects of prematurity on the cutaneous microcirculatory network in the first weeks of life [Электронный ресурс] / Puchwein-Schwepcke A., Grzybowski A.K., Genzel-Boroviczény O., Nussbaum C. // *Front Pediatr.* – 2019. – Vol. 7:198. - Режим доступа: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2019.00198/full>.

188. Effects of preterm birth and ventilation on glomerular capillary growth in the neonatal lamb kidney / M.R. Sutherland, D. Ryan, M.J. Dahl [et al.] // *J Hypertens.* – 2016. – Vol. 34, № 10. – P. 1988-1997.

189. Effect(s) of preterm birth on normal retinal vascular development and oxygen-induced retinopathy in the neonatal rat / R. Li, X. Yang, Y. Wang [et al.] // *Curr Eye Res.* – 2013. – Vol. 38, № 12. – P. 1266-1273.

190. Elements of the nitric oxide pathway can degrade TIMP-1 and increase gelatinase activity / D.J. Brown, B. Lin, M. Chwa [et al.] // *Mol Vis.* – 2004. – Vol. 10. – P. 281-288.

191. Elevated blood pressure in preterm-born offspring associates with a distinct antiangiogenic state and microvascular abnormalities in adult life / A.J. Lewandowski, E.F. Davis, G. Yu [et al.] // *Hypertension.* – 2015. – Vol. 65, № 3. – P. 607-614.

192. Embryology of the endocrine heart / R.P. Thompson, J. Göbel, J.R. Lindroth, M.G. Currie // *Functional Morphology of the Endocrine Heart* / Eds W.G. Forssmann, D.W. Scheuermann, J. Alt. – Steinkopff, 1989. – P. 1-11.

193. Endostatin stimulates proliferation and migration of myofibroblasts isolated from myocardial infarction model rats [Электронный ресурс] / A. Sugiyama, Y. Hirano, M. Okada, H. Yamawaki // *Int J Mol Sci.* – 2018. – Vol. 19, № 3:741. - Режим доступа: <https://www.mdpi.com/1422-0067/19/3/741>.

194. Endothelial colony-forming cell therapy for heart morphological changes after neonatal high oxygen exposure in rats, a model of complications of prematurity [Электронный ресурс] / C. Girard-Bock, C.C. de Araújo, M. Bertagnolli [et al.] //

Physiol Rep. – 2018. – Vol. 6 № 22:e13922. - Режим доступа: <https://physoc.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.14814/phy2.13922>.

195. Endothelial colony-forming cells in young adults born preterm: a novel link between neonatal complications and adult risks for cardiovascular disease [Электронный ресурс] / M. Bertagnolli, L.F. Xie, K. Paquette [et al.] // J Am Heart Assoc. – 2018. – Vol. 7, № 14:e009720. - Режим доступа: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.118.009720>

196. Erythrocyte cupric/zinc superoxide dismutase exhibits reduced activity in preterm and low-birthweight infants at birth / A.C. Phylactos, A.A. Leaf, K. Costeloe, M.A. Crawford // Acta Paediatr. – 1995. – Vol. 84, № 12. – P. 1421-1425.

197. Estrogen protects cardiac function and energy metabolism in dilated cardiomyopathy induced by loss of cardiac IRS1 and IRS2 [Электронный ресурс] / H. Yan, W. Yang, F. Zhou [et al.] // Circ Heart Fail. – 2022. – Vol. 15, № 6:e008758. - Режим доступа: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.121.008758>.

198. Estrogen receptor alpha up-regulation and redistribution in human heart failure / S. Mahmoodzadeh, S. Eder, J. Nordmeyer [et al.] // FASEB J. – 2006. – Vol. 20, № 7. – P. 926-934.

199. Estrogen receptor beta mediates increased activation of PI3K/Akt signaling and improved myocardial function in female hearts following acute ischemia / M. Wang, Y. Wang, B. Weil [et al.] // Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. – 2009. – Vol. 296, № 4). – P. R972- R978.

200. Estrogen receptor-beta mediates male-female differences in the development of pressure overload hypertrophy / M. Skavdahl, C. Steenbergen, J. Clark [et al.] // Am J Physiol Heart Circ Physiol. – 2005. – Vol. 288, № 2. – P. H469- H476.

201. Evaluation of early bilateral ovariectomy in mice as a model of left heart disease / J.E. Joll 2nd, M.R. Bersi, J.S. Nyman, W.D. Merryman // Am J Physiol Heart Circ Physiol. – 2022. – Vol. 322, № 6. – P. H1080-H1085.

202. Exercise-induced irregular right heart flow dynamics in adolescents and young adults born preterm [Электронный ресурс] / J.A. Macdonald, G.S. Roberts,

P.A. Corrado [et al.] // J Cardiovasc Magn Reson. – 2021. – Vol. 23, № 1:116. - Режим доступа: <https://jcmr-online.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12968-021-00816-2>.

203. Expression and activation of matrix metalloproteinases in wounds: modulation by the tripeptide-copper complex glycyl-L-histidyl-L-lysine-Cu²⁺ / A. Siméon, F. Monier, H. Emonard [et al.] // J Invest Dermatol. – 1999. – Vol. 112, № 6. – P. 957-964.

204. Expressional analysis of the cardiac Na-Ca exchanger in rat development and senescence / M.U. Koban, A.F. Moorman, J. Holtz [et al.] // Cardiovasc Res. – 1998. – Vol. 37, № 2. P. 405-423.

205. Fang, X. Effects of RU486 on estrogen, progesterone, oxytocin, and their receptors in the rat uterus during late gestation / X. Fang, S. Wong, B.F. Mitchell // Endocrinology. – 1997. – Vol. 138, № 7. – P. 2763-2768.

206. Female sex and estrogen receptor-beta attenuate cardiac remodeling and apoptosis in pressure overload / D. Fliegner, C. Schubert, A. Penkalla [et al.] // Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. – 2010. – Vol. 298, № 6. – P. R1597- R1606.

207. Feng, J. LRG1 promotes hypoxia-induced cardiomyocyte apoptosis and autophagy by regulating hypoxia-inducible factor-1 α / J. Feng, J. Zhan, S. Ma // Bioengineered. – 2021. – Vol. 12, № 1. – P. 8897-8907.

208. Fetal and postnatal development of Ca²⁺ transients and Ca²⁺ sparks in rat cardiomyocytes / S. Seki, M. Nagashima, Y. Yamada [et al.] // Cardiovasc Res. – 2003. – Vol. 58, № 3. – P. 535-548.

209. Formation of binucleated cardiac myocytes in rat heart: I. Role of actin-myosin contractile ring / F. Li, X. Wang, P.C. Bunger, A.M. Gerdes // J Mol Cell Cardiol. – 1997. – Vol. 29, № 6. – P. 1541-1551.

210. Fuchs, A.R. Uterine activity in late pregnancy and during parturition in the rat / A.R. Fuchs // Biol Reprod. – 1969. – Vol. 1, № 4. – P. 344–353.

211. Functional, anatomical, and molecular investigation of the cardiac conduction system and arrhythmogenic atrioventricular ring tissue in the rat heart [Электронный ресурс] / A.J. Atkinson, S.J. Logantha, G. Hao [et al.] // J Am Heart

Assoc. – 2013. – Vol. 2, № 6:e000246. - Режим доступа:
<https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/JAHA.113.000246>.

212. Functional remodelling of perinuclear mitochondria alters nucleoplasmic Ca^{2+} signalling in heart failure [Электронный ресурс] / J. Voglhuber, M. Holzer, S. Radulović [et al.] // Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. – 2022. – Vol. 377, № 1864:20210320. - Режим доступа:
<https://royalsocietypublishing.org/doi/full/10.1098/rstb.2021.0320>.

213. Further evidence of a decorin-collagen interaction in the disruption of cervical collagen fibers during rat gestation / P.C. Leppert, R. Kokenyesi, C.A. Klemenich, J. Fisher // Am J Obstet Gynecol. – 2000. – Vol. 182, № 4. – P. 805-811.

214. G protein-coupled estrogen receptor (GPER) deficiency induces cardiac remodeling through oxidative stress / H. Wang, X. Sun, M.S. Lin [et al.] // Transl Res. – 2018. – Vol. 199. – P. 39-51.

215. Gaggar, A. Bioactive extracellular matrix fragments in lung health and disease / A. Gaggar, N. Weathington // J Clin Invest. – 2016. – Vol. 126, № 9. – P. 3176-3184.

216. Garfield, R.E. Effects of the antiprogestosterone RU 486 on preterm birth in the rat / R.E. Garfield, J.M. Gasc, E.E. Baulieu // Am J Obstet Gynecol. – 1987. – Vol. 157, № 5. – P. 1281-1285.

217. Garfield, R.E. Endocrine, structural, and functional changes in the uterus during premature labor / R.E. Garfield, C.P. Puri, A.I. Csapo // Am J Obstet Gynecol. – 1982. – Vol. 142, № 1. – P. 21-27.

218. Gestagen treatment enhances the tocolytic effect of salmeterol in hormone-induced preterm labor in the rat in vivo / M. Gálik, R. Gáspár, Z. Kolarovszki-Sipiczki, G. Falkay // Am J Obstet Gynecol. – 2008. – Vol. 198, №3. – P. 319.e1-319.e5.

219. Gestational age and risk of venous thromboembolism from birth through young adulthood / B. Zöller, X. Li, J. Sundquist [et al.] // Pediatrics. – 2014. – Vol. 134, № 2. – P. e473- e480.

220. Getting to the heart of cardiac remodeling; how collagen subtypes may contribute to phenotype / P. Collier, C.J. Watson, M.H. van Es [et al.] // *J Mol Cell Cardiol.* – 2012. – Vol. 52, № 1. – P. 148-153.

221. Glucocorticoids accelerate the ontogenetic transition of cardiac ventricular myosin heavy-chain isoform expression in the rat: promotion by prenatal exposure to a low dose of dexamethasone / X. Bian, M.M. Briggs, F.H. Schachat [et al.] // *J Dev Physiol.* – 1992. – Vol. 18, № 1. – P. 35-42.

222. Goldstein, J. Progesterone stimulates cardiac muscle protein synthesis via receptor-dependent pathway / J. Goldstein, C.K. Sites, M.J. Toth // *Fertil Steril.* – 2004. – Vol. 82, № 2. – P. 430-436.

223. GPER limits adverse changes to Ca²⁺ signalling and arrhythmogenic activity in ovariectomised guinea pig cardiomyocytes [Электронный ресурс] / A.J. Francis, J.M. Firth, J.L. Sanchez-Alonso [et al.] // *Front Physiol.* – 2022. – Vol. 13:1023755. – Режим доступа: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphys.2022.1023755/full>.

224. Greeley, M.A. Cardiovascular system / M.A. Greeley, S.J. White-Hunt // *Atlas of Histology of the Juvenile Rat* / Eds G.A. Parker, C.A. – Picut Cambridge, MA: Academic Press, 2016. – P. 423-437.

225. Guo, Y. Cardiomyocyte maturation: new phase in development / Y. Guo, W.T. Pu // *Circ Res.* – 2020. – Vol. 126, № 8. – P. 1086-1106.

226. HCN4 dynamically marks the first heart field and conduction system precursors / X. Liang, G. Wang, L. Lin [et al.] // *Circ Res.* – 2013. – Vol. 113, № 4. – P. 399-407.

227. Health profile of young adults born preterm: negative effects of rapid weight gain in early life / G.F. Kerkhof, R.H. Willemsen, R.W. Leunissen [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2012. – Vol. 97, № 12. – P. 4498-4506.

228. Heart disease and stroke statistics-2019 Update: A report from the american heart association / E.J. Benjamin, P. Muntner, A. Alonso [et al.] // *Circulation.* – 2019. – Vol. 139, № 10. – P. e56-e528.

229. Heart rate development and sensory-evoked cardiac responses in perinatal rats / A.E. Ronca, J.R. Alberts // *Physiol Behav.* – 1990. – Vol. 47, № 6. – P. 1075-1082.
230. Heart rate recovery after maximal exercise is impaired in healthy young adults born preterm / K. Haraldsdottir, A.M. Watson, A.G. Beshish [et al.] // *Eur J Appl Physiol.* – 2019. – Vol. 119, № 4. – P. 857-866.
231. Heterogeneous effects of tissue inhibitors of matrix metalloproteinases on cardiac fibroblasts / J.D. Lovelock, A.H. Baker, F. Gao [et al.] // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* – 2005. – Vol. 288, № 2. – P. H461- H468.
232. Heusch, G. Myocardial stunning and hibernation revisited / G. Heusch // *Nat Rev Cardiol.* – 2021. – Vol. 18, № 7. – P. 522-536.
233. High-sensitivity troponin T in preterm infants with a hemodynamically significant patent ductus arteriosus / P. Asrani, A.M. Aly, A.K. Jiwani [et al.] // *J Perinatol.* – 2018. – Vol. 38, № 11. – P. 1483-1489.
234. Higher blood pressure in adolescent boys after very preterm birth and fetal growth restriction / J. Liefke, K. Steding-Ehrenborg, P. Sjöberg [et al.] // *Pediatr Res.* – 2023. – Vol. 93, № 7. – P. 2019-2027.
235. Histochemical study of cardiac mast cells degranulation and collagen deposition: interaction with the catecholaminergic system in the rat / A. Facoetti, S. Fallarini, S. Miserere [et al.] // *Eur J Histochem.* – 2006. – Vol. 50, № 2. – P. 133-140.
236. Histomorphologic analysis of the late-term rat fetus and placenta / P.L. Charest, V. Vrolyk, P. Herst [et al.] // *Toxicol Pathol.* – 2018. – Vol. 46, № 2. P. 158-168.
237. Histopathological changes of the heart after neonatal dexamethasone treatment: studies in 4-, 8-, and 50-week-old rats / M.P. Bal, W.B. de Vries, P. Steendijk [et al.] // *Pediatr Res.* – 2009. – Vol. 66, № 1. – P. 74-79.
238. Hirsch, E. Failure of E. coli bacteria to induce preterm delivery in the rat [Электронный ресурс] / E. Hirsch, Y. Filipovich, R. Romero // *J Negat Results Biomed.* – 2009. Vol. 8:1. - Режим доступа: <https://jnrbm.biomedcentral.com/articles/10.1186/1477-5751-8-1#citeas>.

239. House, M. Relationships between mechanical properties and extracellular matrix constituents of the cervical stroma during pregnancy / M. House, D.L. Kaplan, S. Socrate // *Semin Perinatol.* – 2009. – Vol. 33, № 5. – P. 300-307.

240. Human fetal heart development after mid-term: morphometry and ultrastructural study / H.D. Kim, D.J. Kim, I.J. Lee [et al.] // *J Mol Cell Cardiol.* – 1992. – Vol. 24, № 9. – P. 949-965.

241. Immunohistochemical determination of the extracellular matrix modulation in a rat model of choline-deprived myocardium: the effects of carnitine / A. Strilakou, A. Perelas, A. Lazaris [et al.] // *Fundam Clin Pharmacol.* – 2016. – Vol. 30, № 1. – P. 47-57.

242. Impact of early life AT₁ blockade on adult cardiac morpho-functional changes and the renin-angiotensin system in a model of neonatal high oxygen-induced cardiomyopathy [Электронный ресурс] / J.H. Poletto Bonetto, R.O. Fernandes, D.R. Dartora, [et al.] // *Eur J Pharmacol.* – 2019. – Vol. 860:172585. - Режим доступа: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0014299919305370?via%3Dihub>.

243. Impact of preterm birth on the developing myocardium of the neonate / J.G. Bensley, L. Moore, R. De Matteo [et al.] // *Pediatr Res.* – 2018. – Vol. 83(4). – P. 880-888.

244. Impaired myocardial reserve underlies reduced exercise capacity and heart rate recovery in preterm-born young adults / O.J. Huckstep, H. Burchert, W. Williamson [et al.] // *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* – 2021. – Vol. 22, № 5. – P. 572-580.

245. In situ morphology of the heart and great vessels in fetal and newborn rats / K. Momma, A. Takao, R. Ito, T. Nishikawa // *Pediatr Res.* – 1987. – Vol. 22, № 5. – P. 573-580.

246. Inactivation of tissue inhibitor of metalloproteinase-1 by peroxynitrite / E.R. Frears, Z. Zhang, D.R. Blake [et al.] // *FEBS Lett.* – 1996. – Vol. 381, № 1-2. – P. 21-24.

247. Increased cardiac types I and III collagen mRNAs in aldosterone-salt hypertension / V. Robert, N. Van Thiem, S.L. Cheav [et al.] // Hypertension. – 1994. – Vol. 24, № 1. – P. 30-36.

248. Increased mast cell density is associated with decreased fibrosis in human atrial tissue / S.A. Legere, I.D. Haidl, M.C. Castonguay [et al.] // J Mol Cell Cardiol. – 2020. – Vol. 149. – P. 15-26.

249. Increased matrix metalloproteinase activity and selective upregulation in LV myocardium from patients with end-stage dilated cardiomyopathy / C.V. Thomas, M.L. Coker, J.L. Zellner [et al.] // Circulation. – 1998. – Vol. 97, № 17. – P. 1708-1715.

250. Increased pericardial fluid level of matrix metalloproteinase-9 activity in patients with acute myocardial infarction: possible role in the development of cardiac rupture / K. Kameda, T. Matsunaga, N. Abe [et al.] // Circ J. – 2006. – Vol. 70, № 6. – P. 673-678.

251. Induction of preterm birth in mice by RU486 / D.J. Dudley, D.W. Branch, S.S. Edwin, M.D. Mitchell // Biol Reprod. – 1996. – Vol. 55, №5. – P. 992-995.

252. Induction of the apoptotic pathway by oxidative stress in spontaneous preterm birth: Single nucleotide polymorphisms, maternal lifestyle factors and health status / F. Tarquini, E. Picchiassi, G. Coata [et al.] // Biomed Rep. – 2018. – Vol. 9, № 1. – P. 81-89.

253. Infant, obstetrical and maternal characteristics associated with thromboembolism in infancy: a nationwide population-based case-control study / R. Tuckuviene, A.L. Christensen, J. Helgested [et al.] // Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. – 2012. – Vol. 97, № 6. – P. F417- F422.

254. Influence of isoflurane exposure in pregnant rats on the learning and memory of offsprings [Электронный ресурс] / W. Huang, Y. Dong, G. Zhao [et al.] // BMC Anesthesiol. – 2018. – Vol. 18, № 1. 5. - Режим доступа: <https://bmcanesthesiol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12871-018-0471-2>.

255. Influence of myocardial fibrosis on left ventricular diastolic function: noninvasive assessment by cardiac magnetic resonance and echo / A. Moreo, G.

Ambrosio, B. De Chiara [et al.] // *Circ Cardiovasc Imaging*. – 2009. – Vol. 2, № 6. – P. 437-443.

256. Influence of ovariectomy in the right ventricular contractility in heart failure rats / K. Giuberti, R.B. Pereira, P.R. Bianchi [et al.] // *Arch Med Res*. – 2007. – Vol. 38, № 2. – P. 170-175.

257. Inhibition of apoptosis by progesterone in cardiomyocytes / S. Morrissy, B. Xu, D. Aguilar [et al.] // *Aging Cell*. – 2010. – Vol. 9, № 5. – P. 799-809.

258. Intracellular action of matrix metalloproteinase-2 accounts for acute myocardial ischemia and reperfusion injury / W. Wang, C.J. Schulze, W.L. Suarez-Pinzon [et al.] // *Circulation*. – 2002. – Vol. 106, № 12. – P. 1543-1549.

259. Intrafibrillar and perinuclear mitochondrial heterogeneity in adult cardiac myocytes / X. Lu, P.N. Thai, S. Lu [et al.] // *J Mol Cell Cardiol*. – 2019. – Vol. 136. – P. 72-84.

260. Intrauterine endotoxin infusion in rat pregnancy induces preterm delivery and increases placental prostaglandin F2alpha metabolite levels / W.A. Bennett, D.A. Terrone, B.K. Rinehart [et al.] // *Am J Obstet Gynecol*. – 2000. – Vol. 182, № 6. – P. 1496-1501.

261. Ischaemia-reperfusion injury activates matrix metalloproteinases in the human heart / M.M. Lalu, E. Pasini, C.J. Schulze [et al.] // *Eur Heart J*. – 2005. – Vol. 26, № 1. – P. 27-35.

262. Israyati, N. The serum contents of glutathione peroxidase in umbilical cord blood of low born bodyweight babies and normally born bodyweight babies / N. Israyati, I. Idris, M. Maddeppungeng // *Enfermería Clínica*. – 2020. – Vol. 30, Suppl. 2. – P. 403-407.

263. Ito, T. In situ morphometric analysis of left and right ventricles in fetal rats: changes in ventricular volume, mass, wall thickness, and valvular size / T. Ito, K. Harada, G. Takada // *Tohoku J Exp Med*. – 2001. – Vol. 193, № 1. – P. 37-44.

264. Jiang, X. Determination of fetal umbilical artery flow velocity during induction of term labor by mifepristone / X. Jiang, H. Wang, Z. Zhang // *Chinese Journal of Obstetrics & Gynecology* – 1997. – Vol. 32, № 12. – P. 732-734.

265. Kapadia, V. Optimizing oxygen therapy for preterm infants at birth: Are we there yet? [Электронный ресурс] / V. Kapadia, J.L. Oei // *Semin Fetal Neonatal Med.* – 2020. – Vol. 25, № 2:101081. - Режим доступа: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1744165X20300068>.
266. Kimura, W. Hypoxia-induced myocardial regeneration / W. Kimura, Y. Nakada, H.A. Sadek // *J Appl Physiol* (1985). – 2017. – Vol. 123, № 6. – P. 1676-1681.
267. Kissing and nanotunneling mediate intermitochondrial communication in the heart / X. Huang, L. Sun, S. Ji [et al.] // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 2013. – Vol. 110, № 8. – P. 2846-2851.
268. Krock, B.L. Hypoxia-induced angiogenesis: good and evil / B.L. Krock, N. Skuli, M.C. Simon // *Genes Cancer.* – 2011. – Vol. 2, № 12. – P. 1117-1133.
269. Krüger, M. Developmental changes in passive stiffness and myofilament Ca²⁺ sensitivity due to titin and troponin-I isoform switching are not critically triggered by birth / M. Krüger, T. Kohl, W.A. Linke // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* – 2006. – Vol. 291, № 2. – P. H496- H506.
270. Kumari, S. Increased mitochondrial oxygen consumption in adult survivors of preterm birth / S. Kumari, G.P. Barton, K.N. Goss // *Pediatr Res.* – 2021. – Vol. 90, № 6. – P. 1147-1152.
271. Kwon E.J. What is fetal programming?: a lifetime health is under the control of in utero health / E.J Kwon, Y.J. Kim // *Obstet Gynecol Sci.* – 2017. – Vol. 60, № 6. – P. 506-519.
272. Lam, M.L. The 21-day postnatal rat ventricular cardiac muscle cell in culture as an experimental model to study adult cardiomyocyte gene expression / M.L. Lam, M. Bartoli, W.C. Claycomb // *Mol Cell Biochem.* – 2002. – Vol. 229, № 1-2. – P. 51-62.
273. Large accumulation of collagen and increased activation of mast cells in hearts of mice with hyperlipidemia / Y. Cheng, Y. Zhu, J. Zhang [et al.] // *Arq Bras Cardiol.* – 2017. – Vol. 109, № 5. – P. 404-409.

274. Left ventricle dimensions in preterm infants during the first month of life / E. Zecca, C. Romagnoli, G. Vento [et al.] // *Eur J Pediatr.* – 2001. – Vol. 160, № 4. – P. 227-230.

275. Left ventricle structure and function in young adults born very preterm and association with neonatal characteristics [Электронный ресурс] / A. Flahault, G. Altit, A. Sonea [et al.] // *J Clin Med.* – 2021. – Vol. 10, № 8:1760. - Режим доступа: <https://www.mdpi.com/2077-0383/10/8/1760>.

276. Left ventricular function in patients with hypertrophic cardiomyopathy and its relation to myocardial fibrosis and exercise tolerance / D. Maragiannis, P.A. Alvarez, M.G. Ghosn [et al.] // *Int J Cardiovasc Imaging.* – 2018. – Vol. 34, № 1. – P. 121-129.

277. Legato, M.J. Gender and the heart: sex-specific differences in normal anatomy and physiology / M.J. Legato // *J Gend Specif Med.* – 2000. – Vol. 3, № 7. – P. 15-18.

278. Leu-7 immunoreactivity in human and rat embryonic hearts, with special reference to the development of the conduction tissue / T. Ikeda, K. Iwasaki, I. Shimokawa [et al.] // *Anat Embryol (Berl).* – 1990. – Vol. 182, № 6. – P. 553-562.

279. L'Ecuyer, T.J. Thin filament changes during in vivo rat heart development / T.J. L'Ecuyer, D. Schulte, J.J. Lin // *Pediatr Res.* – 1991. – Vol. 30, № 3. – P. 232-238.

280. Leptin and EGF supplementation enhance the immune system maturation in preterm suckling rats [Электронный ресурс] / B. Grases-Pintó, P. Torres-Castro, L. Marín-Morote [et al.] // *Nutrients.* – 2019. – Vol. 11, № 10:2380. - Режим доступа: <https://www.mdpi.com/2072-6643/11/10/2380>.

281. Levels of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 are related to cardiopulmonary injury in fetal inflammatory response syndrome [Электронный ресурс] / Y. Yan, L. Jiang, M. Li [et al.] // *Clinics (Sao Paulo).* – 2020. – Vol. 75:e2049. - Режим доступа: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1807593222004100?via%3Dihub>.

282. Li, F. Formation of binucleated cardiac myocytes in rat heart: II. Cytoskeletal organization / F. Li, X. Wang, A.M. Gerdes // *J Mol Cell Cardiol.* – 1997. – Vol. 29, № 6. P. 1553-1565.

283. Liu, X. Innate immune cells in pressure overload-induced cardiac hypertrophy and remodeling [Электронный ресурс] / X. Liu, G.P. Shi, J. Guo // *Front Cell Dev Biol.* – 2021. – Vol. 9:659666. - Режим доступа: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcell.2021.659666/full>.

284. Loss of progesterone receptor-mediated actions induce preterm cellular and structural remodeling of the cervix and premature birth [Электронный ресурс] / S.M. Yellon, A.E. Dobyns, H.L. Beck [et al.] // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8, №12:e81340. - Режим доступа: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0081340>.

285. Louey, S. The prenatal environment and later cardiovascular disease / S. Louey, K.L. Thornburg // *Early Hum Dev.* – 2005. – Vol. 81, № 9. – P. 745-751.

286. Low testosterone and sex hormone-binding globulin levels and high estradiol levels are independent predictors of type 2 diabetes in men / T. Vikan, H. Schirmer, I. Njølstad, J. Svartberg // *Eur J Endocrinol.* – 2010. – Vol. 162, № 4. – P. 747-754.

287. Mast cells and exosomes in hyperoxia-induced neonatal lung disease / A. Veerappan, M. Thompson, A.R. Savage [et al.] // *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* – 2016. – Vol. 310, № 11. – P. L1218- L1232.

288. Mast cells in cardiac fibrosis: new insights suggest opportunities for intervention [Электронный ресурс] / S.A. Legere, I.D. Haidl, J.F. Légaré, J.S. Marshall // *Front Immunol.* – 2019. – Vol. 10:580. - Режим доступа: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2019.00580/full>.

289. Mast cells in the rat heart during normal growth and in cardiac hypertrophy / K. Rakusan, K. Sarkar, Z. Turek, P. Wicker // *Circ Res.* –1990. – Vol. 66, № 2. – P. 511-516.

290. Matrix metalloproteinase-9 deletion attenuates myocardial fibrosis and diastolic dysfunction in ageing mice / Y.A. Chiao, T.A. Ramirez, R. Zamilpa [et al.] // *Cardiovasc Res.* – 2012. – Vol. 96, № 3. – P. 444-455.

291. Matrix metalloproteinase-9-dependent mechanisms of reduced contractility and increased stiffness in the aging heart / P.R. Iyer, Y.A. Chiao, E.R. Flynn [et al.] // *Proteomics Clin Appl.* – 2016. – Vol. 10, № 1. – P. 92-107.
292. Matrix metalloproteinase inhibition attenuates left ventricular remodeling and dysfunction in a rat model of progressive heart failure / J.T. Peterson, H. Hallak, L. Johnson [et al.] // *Circulation.* – 2001. – Vol. 103, № 18. – P. 2303-2309.
293. Matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in pressure-overloaded human myocardium during heart failure progression / V. Polyakova, S. Hein, S. Kostin [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2004. – Vol. 44, № 8. – P. 1609-1618.
294. Matrix metalloproteinases repress hypertrophic growth in cardiac myocytes / G. Euler, F. Locquet, J. Kociszewska [et al.] // *Cardiovasc Drugs Ther.* – 2021. – Vol. 35, № 2. – P. 353-365.
295. Mechanical and structural changes of the rat cervix in late-stage pregnancy / M.J. Poellmann, E.K. Chien, B.L. McFarlin, A.J. Wagoner Johnson // *J Mech Behav Biomed Mater.* – 2013. – Vol. 17. – P. 66-75.
296. Mechanical properties of native and cross-linked type I collagen fibrils / L. Yang, K.O. van der Werf, C.F. Fitié [et al.] // *Biophys J.* – 2008. – Vol. 94, № 6. – P. 2204-2211.
297. Mef2c is a direct transcriptional target of ISL1 and GATA factors in the anterior heart field during mouse embryonic development / E. Dodou, M.P. Verzi, J.P. Anderson [et al.] // *Development.* – 2004. – Vol. 131, № 16. – P. 3931-3942.
298. Melax, H. Fine structure of the endocardium in adult rats / H. Melax, T.S. Leeson // *Cardiovasc Res.* – 1967. – Vol. 1, № 4. – P. 349-355.
299. Menon, B. Matrix metalloproteinases mediate beta-adrenergic receptor-stimulated apoptosis in adult rat ventricular myocytes / B. Menon, M. Singh, K. Singh // *Am J Physiol Cell Physiol.* – 2005. – Vol. 289, № 1. – P. C168- C176.
300. Microarchitecture of the hearts in term and former-preterm lambs using diffusion tensor imaging / B. Le, P. Ferreira, S. Merchant [et al.] // *Anat Rec (Hoboken).* – 2021. – Vol. 304, № 4. – P. 803-817.

301. Mifepristone: effect on plasma corticotropin-releasing hormone, adrenocorticotrophic hormone, and cortisol in term pregnancy / J.D. Byrne, D.A. Wing, M. Fraser [et al.] // *J Perinatol.* – 2004. – Vol. 24, № 7. – P. 416-420.
302. Minicucci, G. Abnormal retinal vascularisation in preterm children / G. Minicucci, D. Lepore, F. Molle // *Lancet.* – 1999. – Vol. 353, № 9158. – P. 1099-1100.
303. Mitochondrial energy metabolism in very premature neonates / L. Wenchich, J. Zeman, H. Hansíková [et al.] // *Biol Neonate.* – 2002. – Vol. 81, № 4. – P. 229-235.
304. MMP-2 and MMP-9 and their tissue inhibitors in the plasma of preterm and term neonates / C.G. Schulz, G. Sawicki, R.P. Lemke [et al.] // *Pediatr Res.* – 2004. – Vol. 55, № 5. – P. 794-801.
305. Momma, K. In situ morphology of the foramen ovale in the fetal and neonatal rat / K. Momma, T. Ito, M. Ando // *Pediatr Res.* – 1992. – Vol. 32, № 6. – P. 669-672.
306. Monocyte chemoattractant protein-1 (CCL-2) integrates mechanical and endocrine signals that mediate term and preterm labor / O. Shynlova, P. Tsui, A. Dorogin, S.J. Lye // *J Immunol.* – 2008. – Vol. 181, № 2. – P. 1470-1479.
307. Morphological adaptation of the cardiovascular system in fetal rats during late gestation / M. Toyono, T. Ito, K. Harada [et al.] // *Tohoku J Exp Med.* – 1999. – Vol. 188, № 4. – P. 299-309.
308. Morphological and molecular characterization of adult cardiomyocyte apoptosis during hypoxia and reoxygenation / P.M. Kang, A. Haunstetter, H. Aoki [et al.] // *Circ Res.* – 2000. – Vol. 87, № 2. – P. 118-125.
309. Morphological maturation of left ventricle in fetal rats: changes in left ventricular volume, mass, wall thickness, and mitral valvular size / T. Ito, T. Orino, K. Harada, G. Takada // *Early Hum Dev.* – 1998. – Vol. 53, № 1. – P. 1-7.
310. Morphological varieties of the Purkinje fiber network in mammalian hearts, as revealed by light and electron microscopy / N. Ono, T. Yamaguchi, H. Ishikawa [et al.] // *Arch Histol Cytol.* – 2009. – Vol. 72, № 3. – P. 139-149.

311. Mouse models of preterm birth: suggested assessment and reporting guidelines / R. McCarthy, C. Martin-Fairey, D.K. Sojka [et al.] // *Biol Reprod.* – 2018. – Vol. 99, № 5. – P. 922-937.

312. Myocardial ischemia-reperfusion injury in estrogen receptor-alpha knockout and wild-type mice / P. Zhai, T.E. Eurell, P.S. Cooke [et al.] // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* – 2000. – Vol. 278, № 5. – P. H1640- H1647.

313. Myocardial matrix metalloproteinase-2: inside out and upside down / A DeCoux, ML Lindsey, F Villarreal [et al.] // *J Mol Cell Cardiol.* – 2014. – Vol. 77. – P. 64-72.

314. Navaratnam, V. Specific heart granules and natriuretic peptide in the developing myocardium of fetal and neonatal rats and hamsters / V. Navaratnam, J.M. Woodward, J.N. Skepper // *J Anat.* – 1989. – Vol. 163. – P. 261-273.

315. Neonatal hyperoxia exposure induces aortic biomechanical alterations and cardiac dysfunction in juvenile rats [Электронный ресурс] / M. Benny, D.R. Hernandez, M. Sharma [et al.] // *Physiol Rep.* – 2020. – Vol. 8, № 1:e14334. - Режим доступа: <https://physoc.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.14814/phy2.14334>.

316. Neonatal hyperoxia inhibits proliferation and survival of atrial cardiomyocytes by suppressing fatty acid synthesis [Электронный ресурс] / E.D. Cohen, M. Yee, G.A. Porter Jr, [et al.] // *JCI Insight.* – 2021. – Vol. 6, № 5:e140785. - Режим доступа: <https://insight.jci.org/articles/view/140785>.

317. Neonatal oxygen exposure in rats leads to cardiovascular and renal alterations in adulthood / C. Zyzdorzcyk, B. Comte, G. Cambonie [et al.] // *Hypertension.* – 2008. – Vol. 52, №5. P. 889-895.

318. Nepomnyashchikh, L.M. Ultrastructural changes in cardiomyocyte mitochondria during regenerative and plastic insufficiency of the myocardium / L.M. Nepomnyashchikh, E.L. Lushnikova, D.E. Semenov // *Bull Exp Biol Med.* – 2001. – Vol. 131, № 2. – P. 181-185.

319. Niederfellner, G. Signal transduction and cellular communication / G. Niederfellner // *Biochemical pathways: An atlas of biochemistry and molecular biology*, 2nd edition / Eds G. Michal, D. Schomburg. – John Wiley & Sons, 2012. – P. 286-324.

320. No evidence for cardiomyocyte number expansion in preadolescent mice / K. Alkass, J. Panula, M. Westman [et al.] // *Cell*. – 2015. – Vol. 163, № 4. – P. 1026-1036.
321. Norepinephrine-induced cardiac hypertrophy and fibrosis are not due to mast cell degranulation / W. Briest, B. Raßler, A. Deten [et al.] // *Mol Cell Biochem*. – 2003. – Vol. 252. – P. 229–237.
322. Olivetti, G. Morphometric study of early postnatal development in the left and right ventricular myocardium of the rat. II. Tissue composition, capillary growth, and sarcoplasmic alterations / G. Olivetti, P. Anversa, A.V. Loud // *Circ Res*. – 1980. – Vol. 46, № 4. – P. 503-512.
323. O'Reilly, M. Animal models of bronchopulmonary dysplasia. The term rat models / M. O'Reilly, B. Thébaud // *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. – 2014. – Vol. 307, № 12. – P. L948- L958.
324. Ošťádalová, I. Periodization of the early postnatal development in the rat with particular attention to the weaning period / I. Ošťádalová, A. Babický // *Physiol. Res*. – 2012. – Vol. 61, Suppl. 1. – S1-7.
325. Overexpression of collagen type III in injured myocardium prevents cardiac systolic dysfunction by changing the balance of collagen distribution / A. Uchinaka, M. Yoshida, K. Tanaka [et al.] // *J Thorac Cardiovasc Surg*. – 2018. – Vol. 156, № 1. – P. 217-226.
326. Ou, Y. Expression of key ion channels in the rat cardiac conduction system by laser capture microdissection and quantitative real-time PCR / Y. Ou, X.L. Niu, F.X. Ren // *Exp Physiol*. – 2010. – Vol. 95, № 9. – P. 938-945.
327. Outcomes of mifepristone usage for cervical ripening and induction of labour in full-term pregnancy. Randomized controlled trial / O.R. Baev, V.P. Rumyantseva, O.V. Tsyachnyu [et al.] // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. – 2017. – Vol. 217. – P. 144-149.
328. Oxidative stress and DNA damage in the cord blood of preterm infants / M. Norishadkam, S. Andishmand, J. Zavar Reza [et al.] // *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen*. – 2017. – Vol. 824. – P. 20-24.

329. p53 and the hypoxia-induced apoptosis of cultured neonatal rat cardiac myocytes / X. Long, M.O. Boluyt, M.L. Hipolito [et al.] // *J Clin Invest.* – 1997. – Vol. 99, № 11. – P. 2635-2643.

330. Peptide TNIIIA2 derived from tenascin-c contributes to malignant progression in colitis-associated colorectal cancer via β 1-integrin activation in fibroblasts [Электронный ресурс] / M. Fujita, Y. Ito-Fujita, T. Iyoda [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2019. – Vol. 20, № 11:2752. - Режим доступа: <https://www.mdpi.com/1422-0067/20/11/2752>.

331. Physical and biomechanical characteristics of rat cervical ripening are not consistent with increased collagenase activity / I.A. Buhimschi, L. Dussably, C.S. Buhimschi [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 2004. – Vol. 191, № 5. – 1695-1704.

332. Physiological and biochemical measurements before, during and after pregnancy of healthy rats / S.B. Corvino, G.T. Volpato, N.C. Macedo [et al.] // *Acta Cir Bras.* – 2015. – Vol. 30, №10. – P. 668-674.

333. Physiological stress elicits impaired left ventricular function in preterm-born adults / O.J. Huckstep, W. Williamson, F. Telles [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2018. – Vol. 71, № 12. – P. 1347-1356.

334. Plasma MMP-9 and TIMP-1 levels on ICU admission are associated with 30-day survival / G. Jordakieva, R.M. Budge-Wolfram, A.C. Budinsky [et al.] // *Wien Klin Wochenschr.* – 2021. – Vol. 133, № 3-4. – P. 86-95.

335. Porter, G.A. Maturation of myocardial capillaries in the fetal and neonatal rat: an ultrastructural study with a morphometric analysis of the vesicle populations / G.A. Porter, P.W. Bankston // *Am J Anat.* – 1987. – Vol. 178, № 2. – P. 116-125.

336. Porter, G.A. Myocardial capillaries in the fetal and the neonatal rat: a morphometric analysis of the maturing myocardial capillary bed / G.A. Porter, P.W. Bankston // *Am J Anat.* – 1987. – Vol. 179, № 2. – P. 108-115.

337. Postnatal changes in the morphology of the myocardium in rat ventricles / G. Kotov, A. Iliev, B. Landzhov [et al.] // *Arch Anat Physiol.* – 2017. – Vol. 2, № 1. – P. 011-017.

338. Postnatal development of rats born preterm and postterm. I. Body weight / P. Bührdel, H. Willgerodt, E. Keller, H. Theile // *Biol Neonate*. – 1978. – Vol. 33, № 3-4. – P. 184-188.
339. Postnatal development of the M-band in rat cardiac myofibrils / P. Anversa, G. Olivetti, P.G. Bracchi, A.V. Loud // *Circ Res*. – 1981. – Vol. 48, № 4. – P. 561-568.
340. Postnatal growth of preterm infants during the first two years of life: catch-up growth accompanied by risk of overweight [Электронный ресурс] / J. Han, Y. Jiang, J. Huang [et al.] // *Ital J Pediatr*. – 2021. – Vol. 47, № 1:66. - Режим доступа: <https://ijponline.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13052-021-01019-2>.
341. Postnatal hyperoxia exposure durably impairs right ventricular function and mitochondrial biogenesis / K.N. Goss, S. Kumari, L.H. Tetri [et al.] // *Am J Respir Cell Mol Biol*. – 2017. – Vol. 56, № 5. – P. 609-619.
342. Power grid protection of the muscle mitochondrial reticulum / B. Glancy, L.M. Hartnell, C.A. Combs [et al.] // *Cell Rep*. – 2017. – Vol. 19, № 3. – P. 487-496.
343. Prematurity and hyperoxia have different effects on alveolar and microvascular lung development in the rabbit / G. Rößler, J. Labode, Y. Regin [et al.] // *J Histochem Cytochem*. – 2023. – Vol. 71, № 5. – P. 259-271.
344. Prenatal maternal stress causes preterm birth and affects neonatal adaptive immunity in mice [Электронный ресурс] / V. Garcia-Flores, R. Romero, A.E. Furcron [et al.] // *Front Immunol*. – 2020. – Vol. 11:254. - Режим доступа: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2020.00254/full>.
345. Preterm and term cervical ripening in CD1 Mice (*Mus musculus*): similar or divergent molecular mechanisms? / J.M. Gonzalez, H. Xu, J. Chai [et al.] // *Biol Reprod*. – 2009. – Vol. 81, № 6. – P. 1226-1232.
346. Preterm birth as a risk factor for metabolic syndrome and cardiovascular disease in adult life: a systematic review and meta-analysis [Электронный ресурс] / P. Markopoulou, E. Papanikolaou, A. Analytis [et al.] // *J Pediatr*. – 2019. – Vol. 210:69-80.e5. - Режим доступа: [https://www.jpeds.com/article/S0022-3476\(19\)30273-2/fulltext](https://www.jpeds.com/article/S0022-3476(19)30273-2/fulltext).

347. Preterm birth has sex-specific effects on autonomic modulation of heart rate variability in adult sheep [Электронный ресурс] / M. Berry, A. Jaquiere, M. Oliver [et al.] // PLoS One. – 2013. – Vol. 8, № 12:e85468. - Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3873460/>.

348. Preterm birth in rats produced by the synergistic action of a nitric oxide inhibitor (NG-nitro-L-arginine methyl ester) and an antiprogesterin (onapristone) / C. Yallampalli, I. Buhimschi, K. Chwalisz [et al.] // Am J Obstet Gynecol. – 1996. – Vol. 175, № 1. – P. 207-212.

349. Preterm birth with neonatal interventions accelerates collagen deposition in the left ventricle of lambs without affecting cardiomyocyte development / B. Lê, M.J. Dahl, K.H. Albertine [et al.] // CJC Open. – 2020. – Vol. 3, № 5. – P. 574-584.

350. Preterm heart in adult life: cardiovascular magnetic resonance reveals distinct differences in left ventricular mass, geometry, and function / A.J. Lewandowski, D. Augustine, P. Lamata [et al.] // Circulation. – 2013. – Vol. 127, № 2. – P. 197-206.

351. Primary endothelial damage is the mechanism of cardiotoxicity of tubulin-binding drugs / I. Mikaelian, A. Buness, M.C. de Vera-Mudry [et al.] // Toxicol Sci. – 2010. – Vol. 117, № 1. – P. 144-151.

352. Procollagen type I carboxy-terminal propeptide (PICP) and MMP-2 are potential biomarkers of myocardial fibrosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy [Электронный ресурс] / C. Yang, S. Qiao, Y. Song [et al.] // Cardiovasc Pathol. – 2019. – Vol. 43:107150. - Режим доступа: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1054880719301693?via%3Dihub>.

353. Progesterone receptors in the human heart and great vessels / M.D. Ingegno, S.R. Money, W. Thelmo [et al.] // Lab Invest. – 1988. – Vol. 59, № 3. – P. 353-356.

354. Progesterone, via yes-associated protein, promotes cardiomyocyte proliferation and cardiac repair [Электронный ресурс] / C. Lan, N. Cao, C. Chen [et al.] // Cell Prolif. – 2020. – Vol. 53, № 11:e12910. - Режим доступа: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/cpr.12910>.

355. Proteomic analysis identifies in vivo candidate matrix metalloproteinase-9 substrates in the left ventricle post-myocardial infarction / R. Zamilpa, E.F. Lopez, Y.A. Chiao [et al.] // *Proteomics*. – 2010. – Vol. 10, № 11. – P. 2214-2223.
356. Puri, C.P. Changes in hormone levels and gap junctions in the rat uterus during pregnancy and parturition / C.P. Puri, R.E. Garfield // *Biol Reprod*. 1982. Vol. 27, № 4. P. 967-975.
357. Quantification of serum tryptase level in preterm infants to evaluate mast cell activity [Электронный ресурс] / N. Boudaoud, G. Loron, A. Liné [et al.] // *Biomed J Sci & Tech Res*. – 2021. – Vol. 35, № 4: 005724. 27807- 27815. - Режим доступа: <https://biomedres.us/fulltexts/BJSTR.MS.ID.005724.php>
358. Rakusan, K. Verification of coronary angiogenesis by quantitative morphology / K. Rakusan // *Mol Cell Biochem*. – 2004. – Vol. 264, № 1-2. – P. 45-49.
359. Rapid transition of cardiac myocytes from hyperplasia to hypertrophy during postnatal development / F. Li, X. Wang, J.M. Capasso, A.M. Gerdes // *J Mol Cell Cardiol*. – 1996. – Vol. 28, № 8. – P. 1737-1746.
360. Rat's age versus human's age: what is the relationship? / N.A. Andreollo, E.F. Santos, M.R. Araújo, L.R. Lopes // *Arq. Bras. Cir. Dig*. – 2012. – Vol. 25, № 1. – P. 49-51.
361. Ratajska, A. Embryogenesis of the rat heart: the expression of collagenases / A. Ratajska, J.P. Cleutjens // *Basic Res Cardiol*. –2002. – Vol. 97, № 3. – P. 189-197.
362. Ratajska, A. Embryonic development of coronary vasculature in rats: corrosion casting studies / A. Ratajska, B. Ciszek, A. Sowińska // *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol*. – 2003. – Vol. 270, № 2. – P. 109-116.
363. Ratajska, A. Prenatal development of coronary arteries in the rat: morphometric patterns / A. Ratajska, E. Fiejka, J. Siemińska // *Folia Morphol (Warsz)*. – 2000. – Vol. 59, № 4. – P. 297-306.
364. Ravichandran, L.V. In vivo labeling studies on the biosynthesis and degradation of collagen in experimental myocardial infarction / L.V. Ravichandran, R. Puvanakrishnan // *Biochem Int*. – 1991. – Vol. 24, № 3. – P. 405-414.

365. Rechberger, T. Onapristone and prostaglandin E2 induction of delivery in the rat in late pregnancy: a model for the analysis of cervical softening / T. Rechberger, S.R. Abramson, J.F. Woessner Jr. // *Am J Obstet Gynecol.* – 1996. – Vol. 175, № 3. – Pt 1. – P. 719-723.

366. Re-enforcing hypoxia-induced polyploid cardiomyocytes enter cytokinesis through activation of β -catenin [Электронный ресурс] / Y.H. Jiang., Y. Zu, S. Chen [et al.] // *Sci Rep.* – 2019. – Vol. 9: 17865. - Режим доступа: <https://www.nature.com/articles/s41598-019-54334-4>.

367. Relations of serum MMP-9 and TIMP-1 levels to left ventricular measures and cardiovascular risk factors: a population-based study / J. Hansson, L. Lind, J. Hulthe, J. Sundström // *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* – 2009. – Vol. 16, № 3. – P. 297-303.

368. Remodeling of aorta extracellular matrix as a result of transient high oxygen exposure in newborn rats: implication for arterial rigidity and hypertension risk [Электронный ресурс] / F. Huyard, C. Yzydorczyk, M.M. Castro [et al.] // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9, № 4:e92287. - Режим доступа: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0092287>.

369. Repercussions of mild diabetes on pregnancy in Wistar rats and on the fetal development [Электронный ресурс] / F.H. Saito, D.C. Damasceno, W.G. Kempinas [et al.] // *Diabetol Metab Syndr.* – 2010. – Vol. 2, №1: 26. - Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2874517/>

370. Reshaping the preterm heart: shifting cardiac renin-angiotensin system towards cardioprotection in rats exposed to neonatal high-oxygen stress / M. Bertagnolli, D.R. Dartora, P. Lamata [et al.] // *Hypertension.* – 2022. – Vol. 79, № 8. – P. 1789-1803.

371. Role of ERK1/2 in uterine contractility and preterm labor in rats / Y. Li, H.D. Je, S. Malek, K.G. Morgan // *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* – 2004. – Vol. 287, № 2. – P. R328- R335.

372. Role of humanin, a mitochondrial-derived peptide, in cardiovascular disorders / L. Rochette, A. Meloux, M. Zeller [et al.] // *Arch Cardiovasc Dis.* – 2020. – Vol. 113, № 8-9. – P. 564-571.

373. Safety and efficacy of oral mifepristone in pre-induction cervical ripening and induction of labour in prolonged pregnancy / K. Yelikar, S. Deshpande, R. Deshpande, D. Lone // *J Obstet Gynaecol India.* – 2015. – Vol. 65, № 4. – P. 221-225.

374. Sarco(endo)plasmic reticulum Ca(2+)-ATPase (SERCA2) gene products are regulated post-transcriptionally during rat cardiac development / A. Ribadeau-Dumas, M. Brady, S.Y. Boateng [et al.] // *Cardiovasc Res.* – 1999. – Vol. 43, № 2. – P. 426-436.

375. Schiattarella, G.G. Inhibition of hypertrophy is a good therapeutic strategy in ventricular pressure overload / G.G. Schiattarella, J.A. Hill // *Circulation.* – 2015. – Vol. 131, № 16. – P. 1435-1447.

376. Schuermans, A. Understanding the preterm human heart: What do we know so far? / A. Schuermans, A.J. Lewandowski // *Anat Rec (Hoboken).* – 2022. – Vol. 305, № 9. – P. 2099-2112.

377. Sengupta, P. The laboratory rat: relating its age with human's / P. Sengupta // *Int J Prev Med.* – 2013. – Vol. 4, № 6. – P. 624-630.

378. Sex-dependent regulation of fibrosis and inflammation in human left ventricular remodelling under pressure overload / G. Kararigas, E. Dworatzek, G. Petrov [et al.] // *Eur J Heart Fail.* – 2014. – Vol. 16, № 11. – P. 1160-1167.

379. Sex differences in age-related cardiovascular mortality [Электронный ресурс] / T.S. Mikkola, M. Gissler, M. Merikukka [et al.] // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8, № 5:e63347. – Режим доступа: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0063347>.

380. Sex differences in morphological and functional aspects of exercise-induced cardiac hypertrophy in a rat model / A. Oláh, C. Mátyás, D. Kellermayer [et al.] // *Front Physiol.* – 2019. – Vol. 10, № 889. – P. 1-11.

381. Sex differences in the long-term prognosis of dilated cardiomyopathy / A. Cannatà, E. Fabris, M. Merlo [et al.] // *Can J Cardiol.* – 2020. – Vol. 36, № 1. – P. 37-44.
382. Sex-related differences of matrix metalloproteinases (MMPs): New perspectives for these biomarkers in cardiovascular and neurological diseases [Электронный ресурс] / A. Trentini, M.C. Manfrinato, M. Castellazzi, T. Bellini // *J Pers Med.* – 2022. – Vol. 12, № 8:1196. - Режим доступа: <https://www.mdpi.com/2075-4426/12/8/1196>.
383. Sex-specific cardiac remodeling in early and advanced stages of hypertrophic cardiomyopathy [Электронный ресурс] / L.L.A.M. Nijenkamp, I.A.E. Bollen, H.W.M. Niessen [et al.] // *PLoS One.* – 2020. – Vol. 15, № 5:e0232427. - Режим доступа: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0232427>.
384. Sex-specific regulation of collagen I and III expression by 17 β -Estradiol in cardiac fibroblasts: role of estrogen receptors / E. Dworatzek, S. Mahmoodzadeh, C. Schriever [et al.] // *Cardiovasc Res.* – 2019. – Vol. 115, № 2. – P. 315-327.
385. Sexual dimorphism in the mast cell transcriptome and the pathophysiological responses to immunological and psychological stress [Электронный ресурс] / E. Mackey, S. Ayyadurai, C.S. Pohl [et al.] // *Biol Sex Differ.* – 2016. – Vol. 7:60. - Режим доступа: <https://bsd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13293-016-0113-7>.
386. Shen, J. Matrix metalloproteinase-2 contributes to tumor necrosis factor alpha induced apoptosis in cultured rat cardiac myocytes / J. Shen, D. O'Brien, Y. Xu // *Biochem Biophys Res Commun.* – 2006. – Vol. 347, № 4. – P. 1011-1020.
387. Shevchenko, K.M. Morphological features of atrial myocardium embryonic development and its changes caused by hypoxia effect / K.M. Shevchenko // *Regulatory Mechanisms in Biosystems.* – 2019. – Vol. 10, № 1. – P. 129-135.
388. Shynlova, O. Mechanical stretch regulates hypertrophic phenotype of the myometrium during pregnancy / O. Shynlova, R. Kwong, S.J. Lye // *Reproduction.* – 2010. – Vol. 139, № 1. – P. 247-253.

389. Sissman, N.J. Developmental landmarks in cardiac morphogenesis: comparative chronology / N.J. Sissman // *Am J Cardiol.* – 1970. – Vol. 25, № 2. – P. 141-148.
390. Siwik, D.A. Regulation of matrix metalloproteinases by cytokines and reactive oxygen/nitrogen species in the myocardium / D.A. Siwik, W.S. Colucci // *Heart Fail Rev.* – 2004. – Vol. 9, № 1. – P. 43-51.
391. Small size at birth predicts decreased cardiomyocyte number in the adult ovine heart / S. Vranas, G.K. Heinemann, H. Liu [et al.] // *J Dev Orig Health Dis.* – 2017. – Vol. 8, № 5. – P. 618-625.
392. Spatial distribution of connexin43, the major cardiac gap junction protein, in the developing and adult rat heart / M.J. van Kempen, C. Fromaget, D. Gros [et al.] // *Circ Res.* – 1991. – Vol. 68, № 6. – P. 1638-1651.
393. Stiemer, B. Cervical ripening of the rat in dependence on endocrine milieu; effects of antigestagens / B. Stiemer, W. Elger // *J Perinat Med.* – 1990. – Vol. 18, № 6. – P. 419-429.
394. Structural and functional remodeling of the atrioventricular node with aging in rats: The role of hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated and ryanodine 2 channels / Y. Saeed, I.P. Temple, Z. Borbas [et al.] // *Heart Rhythm.* – 2018. – Vol. 15, № 5. – P. 752-760.
395. Studies on labor-conditioning and labor-inducing effects of antiprogesterones in animal models / W. Elger, K. Chwalisz, M. Fährlich [et al.] // *Uterine contractility: mechanisms of control* / Eds R.E. Garfield. – Serono Symposia, Norwell, Massachusetts, 1990. – P. 153-157.
396. Studies on the induction of pregnancy and the number of fetuses during pregnancy in rats / S.-H. Choi, Y.-S. Cho, M.-J. Kim [et al.] // *Journal of Animal Reproduction and Biotechnology, The Korean Society of Animal Reproduction and Biotechnology (KSARB).* – 2020. – Vol. 35, № 3. – P. 232-238.
397. Summerlee, A.J. Neutralization of relaxin within the brain affects the timing of birth in rats / A.J. Summerlee, D.G. Ramsey, R.S. Poterski // *Endocrinology.* – 1998. – Vol. 139, № 2. – P. 479-484.

398. Sutyagin, P.V. Morphofunctional organization of sinoatrial node in rat heart / P.V. Sutyagin, E.E. Kalinina, A.S. Pylaev // Bull Exp Biol Med. – 2005. – Vol. 139, № 2. – P. 256-259.

399. Systemic oxidative stress, aging and the risk of cardiovascular events in the general female population [Электронный ресурс] / M.F. Bourgonje, A.R. Bourgonje, A.E. Abdulle [et al.] // Front Cardiovasc Med. – 2021. – Vol. 8:630543. - Режим доступа: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcvm.2021.630543/full>.

400. T3 peptide, a fragment of tumstatin, stimulates proliferation and migration of cardiac fibroblasts through activation of Akt signaling pathway / J. Yasuda, K. Fukui, M. Okada, H. Yamawaki // Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. – 2017. – Vol. 390, № 11. – P. 1135-1144.

401. Tan, C.M.J. The transitional heart: from early embryonic and fetal development to neonatal life / C.M.J. Tan, A.J. Lewandowski // Fetal Diagn Ther. – 2020. – Vol. 47, № 5. – P. 373-386.

402. Targeted deletion of matrix metalloproteinase 2 ameliorates myocardial remodeling in mice with chronic pressure overload / H. Matsusaka, T. Ide, S. Matsushima [et al.] // Hypertension. – 2006. – Vol. 47, № 4. – P. 711-717.

403. Tarkowska, A. The evaluation of cardiac troponin T in newborns / A. Tarkowska, W. Furmaga-Jabłońska // Biomed Hub. – 2017. – Vol. 2, № 3. – P. 1-7.

404. Taylor, A.H. Immunolocalisation of oestrogen receptor beta in human tissues / A.H. Taylor, F. Al-Azzawi // J Mol Endocrinol. – 2000. – Vol. 24, № 1. – P. 145-155.

405. The ATP synthase is involved in generating mitochondrial cristae morphology / P. Paumard, J. Vaillier, B. Coulary [et al.] // EMBO J. – 2002. – Vol. 21, № 3. – P. 221-230.

406. The clinical impact of estrogen loss on cardiovascular disease in menopausal females [Электронный ресурс] / M.A. Lopez-Pier, Y. Lipovka, M.P. Koppinger [et al.] // Med Res Arch. – 2018. – Vol. 6, № 2:1663. - Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7059770/>.

407. The effects of oestrogens and their receptors on cardiometabolic health / E. Morselli, R.S. Santos, A. Criollo [et al.] // *Nat Rev Endocrinol.* – 2017. – Vol. 13, № 6. – P. 352-364.
408. The EuroHeart Failure survey programme-- a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis / J.G. Cleland, K. Swedberg, F. Follath [et al.] // *Eur Heart J.* – 2003. – Vol. 24, № 5. – P. 442-463.
409. The impact of aging on cardiac extracellular matrix / C.A. Meschiari, O.K. Ero, H. Pan [et al.] // *Geroscience.* – 2017. – Vol. 39, № 1. – P. 7-18.
410. The impact of mouse preterm birth induction by RU-486 on microglial activation and subsequent hypomyelination [Электронный ресурс] / C. Morin, D. Guenoun, I. Sautet [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2022. – Vol. 23, № 9:4867. - Режим доступа: <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/9/4867>.
411. The involvement of MMP-2 and MMP-9 in heart exercise-related angiogenesis [Электронный ресурс] / M. Bellafiore, G. Battaglia, A. Bianco [et al.] // *J Transl Med.* – 2013. – Vol. 11:283. - Режим доступа: <https://translational-medicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/1479-5876-11-283>.
412. The mitochondrial derived peptide humanin is a regulator of lifespan and healthspan / K. Yen, H.H. Mehta, S.J. Kim [et al.] // *Aging (Albany NY).* – 2020. – Vol. 12, № 12. – P. 11185-11199.
413. The novel role of mast cells in the microenvironment of acute myocardial infarction / J.S. Kwon, Y.S. Kim, A.S. Cho [et al.] // *J Mol Cell Cardiol.* – 2011. – Vol. 50, № 5. – P. 814-825.
414. The oxygen-rich postnatal environment induces cardiomyocyte cell-cycle arrest through DNA damage response / B.N. Puente, W. Kimura, S.A. Muralidhar [et al.] // *Cell.* – 2014. – Vol. 157, № 3. – P. 565-579.
415. The placental transfer of mifepristone (RU 486) during the second trimester and its influence upon maternal and fetal steroid concentrations / N.C. Hill, M. Selinger, J. Ferguson, I.Z. MacKenzie // *Br J Obstet Gynaecol.* – 1990. – Vol. 97, № 5. – P. 406-411.

416. The postnatal development of rats born preterm and postterm. II. Liver, brain, heart and kidneys / P. Bührdel, E. Keller, H. Willgerodt, H. Theile // *Biol Neonate*. – 1978. – Vol. 33, № 5-6. – P. 240-252.

417. The preterm heart-brain axis in young adulthood: the impact of birth history and modifiable risk factors [Электронный ресурс] / W. Lapidaire, C. Clark, M.S. Fewtrell [et al.] // *J Clin Med*. – 2021. – Vol. 10, № 6:1285. - Режим доступа: <https://www.mdpi.com/2077-0383/10/6/1285>.

418. The preterm heart in childhood: left ventricular structure, geometry, and function assessed by echocardiography in 6-year-old survivors of periviable births [Электронный ресурс] / L.A. Mohlkert, J. Hallberg, O. Broberg [et al.] // *J Am Heart Assoc*. – 2018. – Vol. 7, № 2:e007742. - Режим доступа: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.117.007742>.

419. The preterm rat: a model for studies of acute and chronic neonatal lung disease / A. Tanswell, L. Wong, F. Possmayer [et al.] // *Pediatr Res*. – 1989. – Vol. 25. – P. 525–529.

420. The spectrum of mitochondrial ultrastructural defects in mitochondrial myopathy [Электронный ресурс] / A. Vincent, Y. Ng, K. White [et al.] // *Sci Rep*. – 2016. . – 6: 30610. - Режим доступа: <https://www.nature.com/articles/srep30610>.

421. The ultrastructure of rat conductive tissue; an electron microscopic study of the atrioventricular node and the bundle of His / M. Mochet, J. Moravec, H. Guillemot, P.Y. Hatt // *J Mol Cell Cardiol*. – 1975. – Vol. 7, № 12. – P. 879-889.

422. The use of progesterone antagonists in combination with prostaglandin for termination of pregnancy / M. Bygdeman, M.L. Swahn, K. Gemzell-Danielsson, C. Gottlieb // *Hum Reprod*. – 1994. – Vol. 9, Suppl. 1. – P. 121-125.

423. Thibeault, D.W. The precarious antioxidant defenses of the preterm infant / D.W. Thibeault // *Am J Perinatol*. – 2000. – Vol. 17, № 4. – P. 167-181.

424. Three-dimensional direct measurement of cardiomyocyte volume, nuclearity, and ploidy in thick histological sections [Электронный ресурс] / J.G. Bensley, R. De Matteo, R. Harding, M.J. Black // *Sci Rep*. – 2016. – Vol. 6:23756. - Режим доступа: <https://www.nature.com/articles/srep23756>.

425. Tin, W. Optimum oxygen therapy in preterm babies / W. Tin, S. Gupta // Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. – 2007. – Vol. 92, № 2. – P. F143- F147.
426. Tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 promotes myocardial fibrosis by mediating CD63-Integrin $\beta 1$ interaction / A. Takawale, P. Zhang, V.B. Patel [et al.] // Hypertension. – 2017. – Vol. 69, № 6. – P. 1092-1103.
427. TLR (Toll-Like Receptor) 4 antagonism prevents left ventricular hypertrophy and dysfunction caused by neonatal hyperoxia exposure in rats / M.O.R. Mian, Y. He, M. Bertagnolli [et al.] // Hypertension. – 2019. – Vol. 74, № 4. – P. 843-853.
428. Transcriptome and functional profile of cardiac myocytes is influenced by biological sex [Электронный ресурс] / C.L. Trexler, A.T. Odell, M.Y. Jeong [et al.] // Circ Cardiovasc Genet. – 2017. – Vol. 10, № 5:e001770. - Режим доступа: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCGENETICS.117.001770>.
429. Transient neonatal high oxygen exposure leads to early adult cardiac dysfunction, remodeling, and activation of the renin-angiotensin system / M. Bertagnolli, F. Huyard, A. Cloutier [et al.] // Hypertension. – 2014. – Vol. 63, № 1. – P. 143-150.
430. Treatment with an inhibitor of catechol-O-methyltransferase activity reduces preterm birth and impedes cervical resistance to stretch in pregnant rats / M.J. Wentz, S.Q. Shi, L. Shi [et al.] // Reproduction. – 2007. – Vol. 134, № 6. – P. 831-839.
431. Tubman, T.R. Glutathione peroxidase and selenium levels in the preterm infant / T.R. Tubman, H.L. Halliday, D. McMaster // Biol Neonate. – 1990. – Vol. 58, № 6. – P. 305-310.
432. Type III collagen is crucial for collagen I fibrillogenesis and for normal cardiovascular development / X. Liu, H. Wu, M. Byrne [et al.] // Proc Natl Acad Sci USA. – 1997. – Vol. 94, № 5. – P. 1852-1856.
433. Vandewoude, M.F. Effect of ageing and malnutrition on rat myocardium. I. The myocyte / M.F. Vandewoude, N. Buysens // Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol. – 1992. – Vol. 421, № 3. – P. 179-188.

434. Vascular endothelial function assessed by flow-mediated vasodilatation in young adults born very preterm or with extremely low birthweight: a regional cohort study [Электронный ресурс] / B. Engan, M. Engan, G. Greve [et al.] // Front Pediatr. – 2021. – Vol. 9:734082. – Режим доступа: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2021.734082/full>.

435. VEGF signaling is disrupted in the hearts of mice lacking estrogen receptor alpha / S. Jesmin, C.N. Mowa, S.N. Sultana [et al.] // Eur J Pharmacol. – 2010. – Vol. 641, № 2-3. – P. 168-178.

436. Venance, S.L. Ultrastructure of atrial and ventricular myocytes of newborn rats: evidence for the existence of specific atrial granule-like organelles in the ventricle / S.L. Venance, S.C. Pang // Histol Histopathol. – 1989. – Vol. 4, № 3. – P. 325-333.

437. Ventricular remodeling in preterm infants: computational cardiac magnetic resonance atlas shows significant early remodeling of the left ventricle / D.J. Cox, W. Bai, A.N. Price [et al.] // Pediatr Res. – 2019. – Vol. 85, № 6. – P. 807-815.

438. Very preterm birth is a risk factor for increased systolic blood pressure at a young adult age / M.G. Keijzer-Veen, A. Dülger, F.W. Dekker [et al.] // Pediatr Nephrol. – 2010. – Vol. 25, № 3. – P. 509-516.

439. Vesely, D.L. Guanylate cyclase activity in fetal, neonatal and adult rat heart / D.L. Vesely, J. Chown, G.S. Levey // J Mol Cell Cardiol. – 1976. – Vol. 8, № 11. – P. 909-913.

440. Voloshenyuk, T.G. Estrogen improves TIMP-MMP balance and collagen distribution in volume-overloaded hearts of ovariectomized females / T.G. Voloshenyuk, J.D. Gardner // Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. – 2010. – Vol. 299, № 2. – P. R683- R693.

441. Wake, R. Gender differences in ischemic heart disease / R. Wake, M. Yoshiyama // Recent Pat Cardiovasc Drug Discov. – 2009. – Vol. 4, № 3. – P. 234-240.

442. Witschi, E. Development: Rat in growth. VII. Prenatal vertebrate development / Witschi, E. // Biological Handbooks of the Federation of American Societies for Experimental Biology / Eds P.L. Altman, D.S. Dittmer. – Washington, D.C., 1962. – P. 304-314.

443. Women born with very low birth weight have similar menstrual cycle pattern, pregnancy rates and hormone profiles compared with women born at term / G. Sydsjö, P. Törnblom, P.O. Gädlin [et al.] // BMC Womens Health. – 2019. – Vol. 19, №1:56. - Режим доступа:

<https://bmcwomenshealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12905-019-0753-y>.

444. Xavier-Vidal, R. Cardiomyocyte proliferation and hypertrophy in the human fetus: quantitative study of the myocyte nuclei / R. Xavier-Vidal, C.A. Mandarim-de-Lacerda// Bull Assoc Anat (Nancy). – 1995. – Vol. 79, № 246. – P. 27-31.

445. Yu, Q. Cell surface-localized matrix metalloproteinase-9 proteolytically activates TGF-beta and promotes tumor invasion and angiogenesis / Q. Yu, I. Stamenkovic // Genes Dev. – 2000. – Vol. 14, № 2. – P. 163-176.

446. Yusifov, A. Mechanisms and implications of sex differences in cardiac aging [Электронный ресурс] / A. Yusifov, K.C. Woulfe, D.R. Bruns // J Cardiovasc Aging. – 2022. – Vol. 2: 20. - Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9004711/>.

447. 17beta-estradiol prevents programmed cell death in cardiac myocytes / T. Pelzer, M. Schumann, M. Neumann [et al.] // Biochem Biophys Res Commun. – 2000. – Vol. 268, № 1. – P. 192-200.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение А

Динамика массы тела преждевременно рождённых и доношенных крыс, г, Ме(Q₁;Q₃)

Пол	самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки
Группа	Срок эксперимента, сутки													
	1		2		3		4		5		6		7	
контроль- ная группа	6,01 (5,71; 6,20)	5,68 (5,49; 5,88)	7,01 (6,69; 7,08) b	6,42 (6,17; 6,72) ab	8,13 (7,63; 8,45) b	7,85 (7,32; 8,11) b	9,42 (9,30; 10,18) b	9,81 (9,49; 10,07) b	11,20 (10,95; 11,60) b	11,30 (10,75; 11,65) b	13,75 (13,30; 14,27) b	12,80 (12,46; 12,97) ab	16,31 (14,74; 16,53) b	14,95 (14,26; 15,38) b
1 группа	5,56 (5,18; 5,83) c	4,94 (4,75; 4,98) ac	5,75 (5,60; 5,90) c	5,73 (5,18; 5,87) bc	6,85 (6,23; 7,41) c	5,91 (5,48; 6,95) c	8,78 (8,12; 8,93) bc	7,25 (7,01; 8,30) bc	10,34 (9,88; 10,75) bc	9,20 (8,38; 10,14) bc	12,10 (10,96; 12,55) bc	10,58 (10,27; 11,57) c	14,59 (13,10; 14,85) b	13,21 (11,77; 13,94) bc
2 группа	4,32 (4,21; 4,57) cd	3,99 (3,69; 4,31) cd	4,21 (4,02; 5,50) cd	5,16 (4,04; 5,22) c	6,57 (6,23; 7,05) bc	6,01 (5,50; 6,61) abc	7,70 (6,88; 8,09) bcd	7,40 (6,88; 7,80) bc	9,02 (8,14; 9,50) bcd	7,97 (7,70; 9,07) bc	10,21 (8,98; 11,20) c	10,14 (9,29; 10,57) bc	12,37 (10,72; 13,33) c	12,11 (11,21; 13,00) bc
	14		21		28		42		56		180			
контроль- ная группа (продолжение)	34,80 (32,36; 36,76) b	29,00 (28,51; 32,94) b	43,00 (40,58; 45,96) b	45,20 (40,66; 47,50) b	72,56 (71,50; 74,50) b	51,40 (49,90; 55,60) ab	120,40 (116,35; 132,16) b	98,00 (96,70; 106,25) ab	212,23 (195,32; 217,42) b	164,00 (150,51; 171,65) ab	406,00 (399,15; 428,30) b	327,50 (306,95; 348,85) ab		
1 группа (продолжение)	29,30 (28,00; 29,79) bc	27,50 (25,85; 27,78) bc	49,00 (46,38; 50,50) bc	41,00 (37,65; 43,15) ab	69,14 (65,35; 72,38) b	62,40 (56,30; 68,10) bc	148,20 (136,63; 157,55) bc	125,00 (114,20; 129,41) abc	249,40 (219,38; 257,61) bc	178,88 (164,57; 180,62) ab	404,16 (385,34; 421,06) b	340,00 (313,30; 357,23) ab		
2 группа (продолжение)	25,32 (23,93; 25,97) bcd	24,50 (23,70; 25,45) bcd	39,45 (36,00; 42,86) bd	36,00 (34,32; 39,11) bc	65,40 (63,87; 68,80) bc	70,00 (62,34; 71,95) bc	130,00 (112,13; 138,38) b	99,80 (96,34; 105,31) abd	191,24 (176,13; 204,40) bd	161,00 (153,27; 172,63) ab	414,00 (393,70; 430,80) b	329,10 (316,95; 342,00) ab		

Примечание: а – отличие от показателя самцов крыс; b – отличие от показателя на предыдущий срок; c – отличие от показателя крыс контрольной группы; d – отличие от показателя 1 группы; p<0,01

Приложение Б

Динамика абсолютной массы сердца преждевременно рождённых и доношенных крыс, г, Ме(Q₁;Q₃)

Пол	самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки
Группа	Срок эксперимента, сутки													
	1		2		3		4		5		6		7	
контроль- ная группа	0,05 (0,04; 0,06)	0,05 (0,04; 0,06)	0,06 (0,05; 0,06)	0,05 (0,05; 0,06)	0,06 (0,06; 0,07)	0,06 (0,06; 0,07)	0,09 (0,08; 0,09) b	0,08 (0,08; 0,09)	0,11 (0,10; 0,12)	0,09 (0,09; 0,10)	0,10 (0,10; 0,11)	0,09 (0,09; 0,11)	0,11 (0,10; 0,12)	0,10 (0,09; 0,12)
1 группа	0,05 (0,04; 0,06)	0,04 (0,03; 0,05)	0,04 (0,04; 0,05)	0,04 (0,04; 0,05)	0,05 (0,05; 0,05) c	0,05 (0,04; 0,05) c	0,06 (0,06; 0,08) bc	0,06 (0,05; 0,07) c	0,07 (0,07; 0,09) c	0,07 (0,06; 0,08) c	0,07 (0,06; 0,08) c	0,07 (0,06; 0,08) c	0,10 (0,10; 0,11) b	0,09 (0,08; 0,10) c
2 группа	0,03 (0,03; 0,04)	0,04 (0,03; 0,05)	0,04 (0,04; 0,05)	0,04 (0,03; 0,04) c	0,05 (0,04; 0,05) c	0,04 (0,04; 0,05) c	0,06 (0,05; 0,06) c	0,05 (0,05; 0,06) c	0,07 (0,07; 0,08) c	0,06 (0,06; 0,07) c	0,08 (0,08; 0,09) bc	0,07 (0,07; 0,08) c	0,09 (0,09; 0,10) c	0,08 (0,08; 0,11) b
	14		21		28		42		56		180			
контроль- ная группа (продолжение)	0,20 (0,17; 0,23)	0,18 (0,17; 0,20) b	0,33 (0,31; 0,34) b	0,27 (0,25; 0,31) b	0,42 (0,39; 0,48) b	0,49 (0,44; 0,51) b	0,92 (0,84; 0,96) b	0,73 (0,66; 0,79) ab	1,17 (1,04; 1,24)	0,93 (0,89; 1,03) ab	1,40 (1,38; 1,47) b	1,25 (1,17; 1,34) b		
1 группа (продолжение)	0,26 (0,21; 0,27) b	0,22 (0,20; 0,24) b	0,31 (0,30; 0,35) b	0,30 (0,28; 0,35) b	0,57 (0,45; 0,65) b	0,47 (0,43; 0,59) b	0,91 (0,85; 0,97) b	0,79 (0,76; 0,83) ab	1,23 (1,08; 1,40) b	0,94 (0,92; 1,03) ab	1,62 (1,56; 1,69) bc	1,38 (1,27; 1,43) ab		
2 группа (продолжение)	0,19 (0,16; 0,22) b	0,19 (0,17; 0,20) d	0,27 (0,25; 0,30) bcd	0,20 (0,18; 0,23) acd	0,48 (0,42; 0,53) b	0,48 (0,43; 0,53) b	0,85 (0,81; 0,95) b	0,75 (0,71; 0,85) b	1,12 (0,99; 1,23) b	0,94 (0,91; 1,03) b	1,79 (1,69; 1,84) bcd	1,44 (1,31; 1,49) abc		

Примечание: а – отличие от показателя самцов крыс; b – отличие от показателя на предыдущий срок; c – отличие от показателя крыс контрольной группы; d – отличие от показателя 1 группы; p<0,01

Приложение В

Динамика относительной массы сердца преждевременно рождённых и доношенных крыс, %, Me (Q₁; Q₃)

Пол	самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки
Группа	Срок эксперимента, сутки													
	1		2		3		4		5		6		7	
контроль- ная группа	0,90 (0,70; 0,95)	0,90 (0,75; 0,95)	0,80 (0,65; 0,85)	0,80 (0,70; 0,80)	0,80 (0,80; 0,80)	0,80 (0,80; 0,85)	0,90 (0,85; 0,90) b	0,80 (0,80; 0,90)	0,90 (0,85; 0,95)	0,80 (0,80; 0,85)	0,70 (0,70; 0,80) b	0,70 (0,70; 0,80) b	0,70 (0,65; 0,70)	0,70 (0,60; 0,75)
1 группа	0,90 (0,70; 0,95)	0,80 (0,60; 0,95)	0,70 (0,70; 0,85)	0,80 (0,80; 0,85)	0,70 (0,70; 0,70) c	0,70 (0,70; 0,75) c	0,80 (0,70; 0,85)	0,80 (0,65; 0,80)	0,70 (0,65; 0,80) c	0,70 (0,65; 0,80)	0,60 (0,50; 0,65) bc	0,70 (0,60; 0,70)	0,70 (0,70; 0,70)	0,70 (0,65; 0,70)
2 группа	0,80 (0,70; 0,90)	0,90 (0,80; 1,00)	0,80 (0,70; 0,90)	0,80 (0,80; 0,80)	0,80 (0,70; 0,80)	0,80 (0,70; 0,80)	0,80 (0,70; 0,80) c	0,80 (0,70; 0,80) c	0,80 (0,80; 0,90)	0,80 (0,70; 0,80) a	0,70 (0,60; 0,80) bd	0,70 (0,70; 0,80) b	0,70 (0,70; 0,70)	0,70 (0,60; 0,70)
	14		21		28		42		56		180			
контроль- ная группа (продолжение)	0,60 (0,55; 0,60) b	0,60 (0,60; 0,60)	0,70 (0,70; 0,80) b	0,60 (0,60; 0,65)	0,60 (0,55; 0,65)	0,70 (0,70; 0,80)	0,70 (0,70; 0,75)	0,70 (0,70; 0,75)	0,60 (0,55; 0,60) b	0,60 (0,60; 0,60) b	0,40 (0,30; 0,40) b	0,40 (0,30; 0,40) b		
1 группа (продолжение)	0,80 (0,75; 0,85) c	0,80 (0,75; 0,85) bc	0,70 (0,60; 0,70) b	0,80 (0,70; 0,80) ac	0,80 (0,70; 0,90) bc	0,80 (0,75; 0,80)	0,60 (0,60; 0,65) c	0,70 (0,60; 0,70) b	0,50 (0,50; 0,55)	0,60 (0,55; 0,60) b	0,40 (0,40; 0,40) b	0,40 (0,40; 0,40) b		
2 группа (продолжение)	0,70 (0,70; 0,80) c	0,80 (0,60; 0,80) c	0,70 (0,70; 0,70)	0,60 (0,60; 0,60) bd	0,70 (0,60; 0,80)	0,70 (0,70; 0,80) b	0,70 (0,70; 0,70) d	0,70 (0,70; 0,80) ad	0,60 (0,60; 0,60) bd	0,60 (0,60; 0,60) b	0,40 (0,40; 0,40) b	0,40 (0,40; 0,40) b		

Примечание: а – отличие от показателя самцов крыс; b – отличие от показателя на предыдущий срок; c – отличие от показателя крыс контрольной группы; d – отличие от показателя 1 группы; p<0,01

Приложение Г

Динамика толщины стенки левого желудочка сердца преждевременно рождённых и доношенных крыс, мкм, Me (Q₁; Q₃)

Пол	самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки
Группа	Срок эксперимента, сутки													
	1		2		3		4		5		6		7	
контроль- ная группа	409,1 (360,1; 588,5)	522,0 (431,1; 575,2)	418,7 (402,2; 561,0)	503,5 (438,0; 592,4)	444,2 (417,2; 539,0)	518,1 (376,1; 532,0)	500,0 (495,1; 522,3)	436,5 (395,7; 511,0)	502,2 (418,7; 557,6)	466,8 (398,9; 583,1)	627,7 (553,8; 681,3) b	600,0 (553,8; 702,4) b	745,0 (590,5; 867,8)	708,4 (688,2; 774,3) b
1 группа	412,0 (390,7; 465,2)	395,7 (356,3; 467,6)	464,0 (452,9; 500,7)	400,0 (354,4; 509,5)	413,4 (409,5; 496,5)	474,6 (399,7; 503,6)	619,5 (546,1; 689,8) bc	570,3 (566,1; 694,7) bc	619,5 (486,6; 670,7)	628,2 (553,4; 659,5) c	618,8 (573,5; 650,6)	557,0 (518,9; 612,2)	748,4 (680,2; 822,7) b	738,2 (660,6; 803,3)
2 группа	322,0 (284,9; 469,4)	313,8 (270,5; 317,9) acd	391,9 (382,2; 416,3) d	387,2 (360,1; 395,8) bc	465,5 (443,7; 573,9) b	516,5 (417,0; 550,5) b	629,0 (534,1; 692,0) c	674,0 (575,9; 734,4) bc	628,9 (557,4; 691,0) c	706,9 (603,9; 767,4) c	613,2 (593,7; 684,5)	645,9 (611,4; 717,2) ad	684,9 (606,7; 796,5)	702,4 (669,5; 789,5) b
	14		21		28		42		56		180			
контроль- ная группа (продолжение)	854,0 (704,5; 890,0)	624,9 (502,6; 757,3) a	1001,1 (910,2; 1223,8) b	1179,4 (1058,5; 1282,5) b	1100,8 (1026,9; 1389,5)	1128,0 (1078,0; 1380,0)	1151,0 (1006,7; 1168,3)	1265,1 (1237,1; 1320,0) a	1720,0 (1554,0; 2008,3) b	1378,3 (1349,0; 1488,0) ab	1965,8 (1934,0; 2264,4)	1951,0 (1824,0; 2177,9) b		
1 группа (продолжение)	570,6 (529,7; 795,9) b	621,0 (519,7; 693,0) b	999,0 (917,3; 1062,7) b	832,1 (748,4; 911,4) ac	1064,8 (1023,5; 1375,8)	1258,8 (1139,8; 1351,6) b	1327,5 (1160,0; 1392,2) b	1126,0 (1044,2; 1276,3) a	1500,0 (1419,4; 1616,6)	1472,7 (1456,3; 1602,3) b	1950,0 (1851,7; 2435,1) b	1891,4 (1639,8; 1965,4) b		
2 группа (продолжение)	815,2 (625,1; 878,8)	671,5 (654,9; 704,3)	871,8 (855,6; 943,7)	853,7 (752,0; 895,5) bc	1051,4 (995,3; 1090,6) b	1121,3 (1039,4; 1340,6) b	1128,8 (1047,7; 1207,3)	1192,4 (1095,3; 1266,0)	1559,7 (1496,1; 1843,4) b	1455,5 (1393,8; 1509,2) b	2115,9 (1992,2; 2136,1) b	1992,5 (1987,9; 2048,3) bd		

Примечание: а – отличие от показателя самцов крыс; b – отличие от показателя на предыдущий срок; c – отличие от показателя крыс контрольной группы; d – отличие от показателя 1 группы; p<0,01

Приложение Д

Динамика диаметра сократительных кардиомиоцитов левого желудочка сердца преждевременно рождённых и доношенных крыс, мкм, Ме (Q₁; Q₃)

Пол	самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки
Группа	Срок эксперимента, сутки													
	1		2		3		4		5		6		7	
контроль- ная группа	7,0 (6,2; 8,2)	7,1 (6,7; 8,6)	7,2 (6,4; 8,5)	7,7 (7,1; 8,9)	8,9 (7,1; 9,9)	7,8 (6,2; 9,6)	7,8 (7,2; 10,3)	7,0 (6,5; 8,3)	7,9 (6,9; 9,6)	8,3 (7,6; 9,2) b	10,9 (9,5; 11,9) b	9,9 (8,6; 11,0) b	10,4 (8,9; 11,8)	10,1 (9,5; 11,3)
1 группа	8,1 (7,0; 8,5)	6,0 (5,7; 8,2)	6,1 (5,7; 6,4) bc	5,8 (5,2; 6,2) c	6,6 (6,5; 9,7)	7,2 (6,3; 8,8) b	9,2 (7,8; 9,9)	8,2 (7,3; 9,7) c	9,1 (8,3; 9,9)	9,1 (8,6; 10,2)	9,1 (8,2; 9,6) c	9,2 (8,1; 9,5)	8,5 (7,7; 10,2)	8,6 (8,2; 9,8)
2 группа	8,5 (7,4; 9,6) c	8,1 (6,5; 8,8)	7,6 (6,9; 8,3) d	7,7 (7,4; 8,5) d	8,1 (7,1; 9,3)	9,1 (7,7; 10,2)	8,9 (8,2; 10,0)	10,0(7,5; 10,9) c	8,8 (8,0; 11,0)	10,5 (8,9; 11,2) c	8,6 (7,2; 9,3) c	9,0 (8,8; 9,9) b	8,9 (7,4; 10,8)	8,4 (7,5; 9,6) c
	14		21		28		42		56		180			
контроль- ная группа (продолжение)	9,7 (9,1; 11,3)	11,3 (10,1; 12,5)	10,6 (8,9; 11,0)	9,6 (8,8; 10,5) b	10,5 (9,6; 12,6)	12,1 (10,6; 13,9) b	10,2 (9,6; 11,6)	10,8 (9,8; 11,9)	11,9 (10,5; 13,2)	11,9 (10,7; 13,2)	13,1 (11,9; 14,8)	12,2 (10,8; 14,2)		
1 группа (продолжение)	8,9 (8,4; 9,7)	7,8 (7,1; 9,7) c	10,7 (9,3; 11,6) b	12,3 (11,1; 12,9) abc	11,3 (10,1; 12,2)	10,9 (9,9; 13,2)	11,1 (9,6; 13,3)	10,7 (9,8; 11,8)	13,5 (11,5; 15,6)	12,4 (11,3; 13,2) b	13,2 (12,3; 14,6)	13,6 (11,4; 15,0)		
2 группа (продолжение)	8,3 (7,9; 9,5)	7,9 (7,6; 9,4) c	9,4 (8,5; 11,4)	8,9 (7,9; 10,5) d	11,9 (10,8; 13,2) b	11,7 (10,2; 12,7) b	12,1 (10,3; 13,6)	11,4 (10,1; 11,9)	13,3 (11,7; 14,1)	12,1 (10,9; 12,5)	13,4 (12,1; 14,4)	13,7 (11,9; 14,7)		

Примечание: а – отличие от показателя самцов крыс; b – отличие от показателя на предыдущий срок; c – отличие от показателя крыс контрольной группы; d – отличие от показателя 1 группы; p<0,01

Приложение Е

Динамика удельного объёма кардиомиоцитов в стенке левого желудочка преждевременно рождённых и доношенных крыс, $\text{мкм}^3/\text{мкм}^3$, Me (Q_1 ; Q_3)

Пол	самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки
Группа	Срок эксперимента, сутки													
	1		2		3		4		5		6		7	
контроль- ная группа	79,0 (75,0; 81,0)	74,0 (71,5; 79,5)	79,0 (75,0; 82,0)	76,0 (74,5; 79,0)	79,0 (77,0; 80,0)	80,0 (75,5; 80,5)	78,0 (74,5; 80,5)	75,0 (67,5; 77,5) a	77,0 (74,5; 77,5)	76,0 (74,0; 77,5)	76,0 (74,0; 77,5)	74,0 (72,5; 78,0)	71,0 (69,5; 74,0)	73,0 (68,5; 76,0)
1 группа	79,0 (76,5; 80,0)	78,0 (76,5; 81,5)	78,0 (74,5; 82,0)	77,0 (74,5; 79,0) b	75,0 (72,5; 78,0)	76,0 (73,5; 78,0)	76,0 (74,5; 77,5)	75,0 (74,5; 75,0)	72,0 (70,5; 76,5)	73,0 (72,5; 74,0)	75,0 (71,5; 78,5)	72,0 (71,5; 77,5)	72,0 (70,5; 74,0)	71,0 (69,5; 72,5)
2 группа	76,0 (74,0; 80,5)	77,0 (75,0; 79,0)	74,0 (69,5; 79,0)	76,0 (74,0; 78,0)	73,0 (71,0; 74,5) c	76,0 (72,0; 78,0)	76,0 (74,0; 78,5)	78,0 (71,5; 79,5)	69,0 (66,5; 69,5) bcd	69,0 (66,0; 71,0) cd	70,0 (69,0; 72,5) c	70,0 (68,5; 74,5)	65,0 (63,0; 67,5) bcd	65,0 (64,5; 68,5) d
	14		21		28		42		56		180			
контроль- ная группа (продолжение)	71,0 (68,0; 74,5)	69,0 (69,0; 73,5)	71,0 (67,0; 74,0)	72,0 (72,0; 76,0)	69,0 (67,5; 72,0)	73,0 (68,5; 75,5)	66,0 (64,5; 69,5)	67,0 (66,0; 69,5)	64,0 (63,0; 70,0)	62,0 (58,0; 65,0) b	64,0 (57,5; 65,0)	64,0 (60,5; 67,5)		
1 группа (продолжение)	63,0 (62,5; 65,5) bc	65,0 (64,5; 67,0) abc	59,0 (55,5; 62,0) bc	63,0 (61,5; 64,5) c	60,0 (56,0; 61,5) c	57,0 (57,0; 58,5) bc	56,0 (52,0; 62,5) c	54,0 (51,5; 58,0) c	53,0 (52,0; 57,5) c	57,0 (52,5; 61,5) c	55,0 (55,0; 56,5) c	56,0 (55,0; 60,5) c		
2 группа (продолжение)	65,0 (58,0; 66,0) c	69,0 (65,5; 72,0) a	60,0 (59,0; 67,0) c	63,0 (58,0; 63,5) c	54,0 (50,0; 57,5) c	62,0 (55,0; 63,5) ac	59,0 (57,0; 60,0) c	59,0 (57,5; 60,5) c	60,0 (59,5; 63,0)	60,0 (58,5; 60,5)	57,0 (55,0; 60,5) bd	59,0 (56,5; 60,5)		

Примечание: а – отличие от показателя самцов крыс; b – отличие от показателя на предыдущий срок; c – отличие от показателя крыс контрольной группы; d – отличие от показателя 1 группы; $p < 0,01$

Приложение Ж

Динамика удельного объёма коллагеновых волокон в стенке левого желудочка преждевременно рождённых и доношенных крыс, $\text{мкм}^3/\text{мкм}^3$, Ме (Q_1 ; Q_3)

Пол	самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки
Группа	Срок эксперимента, сутки													
	1		2		3		4		5		6		7	
контроль- ная группа	1,0 (1,0; 2,5)	1,0 (1,0; 2,0)	2,0 (1,0; 2,0)	1,0 (1,0; 2,0)	1,0 (1,0; 3,0)	1,0 (1,0; 2,5)	1,0 (1,0; 2,0)	1,0 (1,0; 2,5)	2,0 (1,5; 3,0)	1,0 (1,0; 2,5)	2,0 (1,0; 3,0)	2,0 (1,0; 3,5)	4,0 (1,5; 4,0)	2,0 (1,5; 3,5)
1 группа	1,0 (1,0; 1,5)	1,0 (1,0; 2,0)	1,0 (1,0; 2,0)	1,0 (1,0; 2,0)	1,0 (1,0; 6,0)	2,0 (1,5; 4,0)	2,0 (1,5; 4,0)	3,0 (1,5; 4,0)	3,0 (2,5; 8,0)	4,0 (2,5; 5,5)	4,0 (3,5; 4,5)	4,0 (2,5; 5,0)	5,0 (3,0; 6,5)	5,0 (2,5; 6,0)
2 группа	1,0 (1,0; 2,0)	1,0 (1,0; 2,5)	2,0 (1,0; 4,0)	2,0 (1,5; 3,5)	3,0 (1,5; 5,0)	3,0 (1,5; 5,0)	5,0 (3,0; 5,5)	3,0 (2,5; 4,5)	8,0 (4,5; 10,0)	6,0 (3,5; 8,0)	12,0 (6,0; 14,0)	10,0 (8,0; 11,5)	16,0 (10,0; 18,5)	12,0 (10,5; 15,5)
	14		21		28		42		56		180			
контроль- ная группа (продолжение)	5,0 (4,5; 7,5) b	7,0 (4,5; 9,0) b	6,0 (4,5; 9,5)	5,0 (3,0; 7,5)	8,0 (7,0; 10,5)	8,0 (8,0; 10,0)	12,0 (9,0; 16,0)	10,5 (8,8; 15,8)	12,0 (11,0; 17,0)	15,0 (12,0; 16,8)	12,0 (9,0; 23,0)	18,0 (11,0; 20,0)		
1 группа (продолжение)	14,0 (10,0; 15,0) bc	10,0 (9,0; 11,5) bc	18,0 (15,5; 21,5) bc	16,0 (14,0; 19,0) bc	24,0 (16,0; 26,0) c	21,0 (17,0; 23,5) c	22,0 (17,5; 28,0) c	26,0 (22,5; 29,0) c	25,0 (19,0; 29,0) c	24,0 (21,0; 32,0) c	20,0 (18,5; 27,0) c	21,0 (16,0; 23,0) c		
2 группа (продолжение)	20,0 (16,5; 25,0) cd	18,0 (14,5; 19,0) abcd	19,0 (15,0; 20,0) c	18,0 (16,0; 21,0) c	25,5 (20,8; 30,0) bc	19,0 (17,0; 31,0) c	21,5 (17,8; 24,5) c	22,5 (18,8; 25,3) c	22,0 (20,0; 25,0) c	25,0 (21,0; 27,5) ac	28,5 (25,3; 30,8) c	23,5 (21,3; 31,8) c		

Примечание: а – отличие от показателя самцов крыс; b – отличие от показателя на предыдущий срок; c – отличие от показателя крыс контрольной группы; d – отличие от показателя 1 группы; $p < 0,01$

Приложение 3

Динамика количества тучных клеток в 1 мм² среза стенки левого желудочка преждевременно рождённых и доношенных крыс, шт., Me (Q₁; Q₃)

Пол	самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки
Группа	Срок эксперимента, сутки													
	1		2		3		4		5		6		7	
контроль- ная группа	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
1 группа	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 1,6)
2 группа	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
	14		21		28		42		56		180			
контроль- ная группа (продолжение)	0 (0; 9,4)	0 (0; 14,1)	9,4 (0; 18,8)	9,4 (0; 18,8)	9,4 (0; 34,4)	12,5 (0; 26,6) b	25,0 (18,8; 43,8)	28,1 (18,8; 37,5)	34,4 (18,8; 43,8)	37,5 (14,1; 45,3)	15,6 (0; 29,7)	12,5 (0; 32,8)		
1 группа (продолжение)	6,3 (4,7; 18,8) b	6,3 (0; 7,8) b	3,1 (0; 14,1)	3,1 (0; 20,3)	25,0 (9,4; 46,9)	21,9 (4,7; 45,3)	28,1 (9,4; 45,3)	12,5 (0; 32,8)	9,4 (0; 26,6) c	9,4 (0; 14,1) c	6,3 (0; 29,7)	18,8 (0; 25,0)		
2 группа (продолжение)	6,3 (0; 12,5) b	6,3 (0; 14,1) b	15,6 (0; 23,4)	9,4 (0; 21,9)	21,9 (0; 53,1)	6,3 (0; 45,3)	9,4 (4,7; 26,6) c	9,4 (0; 26,6) c	15,6 (0; 32,8)	25,0 (4,7; 46,9)	6,3 (0; 12,5)	9,4 (0; 21,9)		

Примечание: а – отличие от показателя самцов крыс; b – отличие от показателя на предыдущий срок; c – отличие от показателя крыс контрольной группы; d – отличие от показателя 1 группы; p<0,01

Приложение И

Динамика коэффициента дегрануляции тучных клеток стенки левого желудочка сердца преждевременно рождённых и доношенных крыс, %, Me (Q₁; Q₃)

Пол	самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки
Группа	Срок эксперимента, сутки													
	7		14		21		28		42		56		180	
контроль- ная группа	-	-	50,0 (42,0; 69,5)	54,0 (49,0; 63,0)	50,0 (42,0; 59,5)	55,0 (45,0; 60,5)	70,0 (62,5; 74,0) b	62,0 (57,0; 67,0)	69,0 (63,0; 76,5)	71,0 (66,0; 75,5)	71,0 (63,5; 77,5)	78,0 (70,5; 81,0)	68,0 (64,5; 71,0)	64,0 (60,5; 70,5)
1 группа	-	-	50,0 (44,5; 58,5)	59,0 (51,0; 64,0)	52,0 (49,0; 57,5)	57,0 (51,5; 60,5)	63,0 (57,0; 68,5)	64,0 (59,0; 67,5)	62,0 (58,0; 66,0)	62,0 (59,0; 70,0)	77,0 (71,5; 82,0)	70,0 (66,5; 76,5)	81,0 (70,5; 89,5)	70,0 (62,5; 78,5)
2 группа	-	-	52,0 (39,0; 58,0)	57,0 (49,0; 62,0)	55,0 (49,0; 61,0)	54,0 (49,0; 59,5)	60,0 (56,0; 65,0)	60,0 (59,0; 66,5)	71,0 (66,0; 76,5)	65,0 (61,0; 70,0)	78,0 (73,0; 85,5) b	72,0 (66,0; 76,0)	70,0 (66,0; 77,0)	70,0 (67,0; 75,0)

Примечание: а – отличие от показателя самцов крыс; b – отличие от показателя на предыдущий срок; с – отличие от показателя крыс контрольной группы; d – отличие от показателя 1 группы; p<0,01

Приложение К

Динамика количества Ki67-позитивных кардиомиоцитов в 1 мм² среза стенки левого желудочка преждевременно рождённых и доношенных крыс, шт., Me(Q₁;Q₃)

Пол	самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки
Группа	Срок эксперимента, сутки													
	1		2		3		4		5		6		7	
контроль- ная группа	43,75 (35,94; 56,25)	43,75 (37,50; 50,00)	75,00 (62,50; 93,75) b	90,63 (78,13; 103,13) b	71,88 (62,50; 85,94)	65,63 (50,00; 87,50) b	40,63 (25,00; 51,56) b	43,75 (34,38; 51,56) b	50,00 (48,44; 59,38)	37,50 (25,00; 45,31) a	31,25 (23,44; 48,44) b	37,50 (18,75; 53,13)	34,38 (17,19; 45,31)	34,38 (18,75; 51,56)
1 группа	40,63 (29,69; 51,56)	21,88 (12,50; 26,56)	75,00 (65,63; 95,31)	109,38 (67,19; 129,69)	121,88 (98,44; 142,19)	87,50 (62,50; 98,4)	84,38 (60,94; 93,75)	68,75 (54,69; 95,31)	62,50 (54,69; 75,00)	59,38 (43,75; 76,56)	50,00 (37,50; 57,81)	56,25 (29,69; 76,56)	46,88 (37,50; 62,50)	53,13 (42,19; 57,81)
		ac	b	b	bc	a	bc	c	b	c	b		c	
2 группа	75,00 (68,75; 90,63)	59,37 (50,00; 76,56)	81,25 (71,88; 100,00)	87,50 (73,44; 103,13)	75,00 (31,25; 114,06)	65,63 (60,94; 75,00)	62,50 (42,19; 75,00)	37,5 (28,1; 45,31)	37,50 (31,25; 53,13)	59,38 (35,94; 75,00)	43,75 (31,25; 46,88)	40,63 (17,19; 82,81)	37,50 (25,00; 57,81)	28,13 (25,00; 40,63)
	cd	cd		b	d	b	cd	bd	d		b			d
	14		21		28		42		56		180			
контроль- ная группа (продолжение)	12,50 (6,25; 14,06)	21,88 (6,25; 26,56)	0,00 (0,00; 6,25)	0,00 (0,00; 0,00)	0,00 (0,00; 7,81)	0,00 (0,00; 6,25)	0,00 (0,00; 0,00)	0,00 (0,00; 0,00)	0,00 (0,00; 0,00)	0,00 (0,00; 0,00)	0,00 (0,00; 0,00)	0,00 (0,00; 0,00)		
	b		b	b										
1 группа (продолжение)	25,00 (12,50; 32,81)	21,88 (12,50; 31,25)	0,00 (0,00; 6,25)	0,00 (0,00; 6,25)	0,00 (0,00; 1,56)	0,00 (0,00; 6,25)	0,00 (0,00; 0,00)	0,00 (0,00; 0,00)	0,00 (0,00; 0,00)	0,00 (0,00; 0,00)	0,00 (0,00; 0,00)	0,00 (0,00; 0,00)		
	b	b	b	b										
2 группа (продолжение)	3,13 (0,00; 6,25)	0,00 (0,00; 1,56)	0,00 (0,00; 0,00)	0,00 (0,00; 0,00)	0,00 (0,00; 0,00)	0,00 (0,00; 0,00)	0,00 (0,00; 0,00)	0,00 (0,00; 0,00)	0,00 (0,00; 0,00)	0,00 (0,00; 0,00)	0,00 (0,00; 0,00)	0,00 (0,00; 0,00)		
	bcd	bcd												

Примечание: а – отличие от показателя самцов крыс; b – отличие от показателя на предыдущий срок; с – отличие от показателя крыс контрольной группы; d – отличие от показателя 1 группы; p<0,01

Приложение Л

Динамика количества Mkp2-позитивных кардиомиоцитов в 1 мм² среза стенки левого желудочка преждевременно рождённых и доношенных крыс, шт., Me(Q₁;Q₃)

Пол	самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки
Группа	Срок эксперимента, сутки													
	1		2		3		4		5		6		7	
контроль- ная группа	25,0 (0; 50,0)	25,0 (0; 56,3)	12,5 (0; 56,3)	12,5 (0; 56,3)	12,5 (0; 31,3)	12,5 (0; 50,0)	0 (0; 25,0)	0 (0; 25,0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 6,3)	0 (0; 0)
1 группа	25,0 (0; 50,0)	25,0 (0; 25,0)	0 (0; 31,3)	0 (0; 56,3)	0 (0; 31,3)	0 (0; 25,0)	0 (0; 25,0)	0 (0; 6,3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
2 группа	12,5 (0; 31,3)	0 (0; 25,0)	0 (0; 31,3)	0 (0; 31,3)	0 (0; 0)	0 (0; 6,3)	0 (0; 6,3)	0 (0; 6,3)	0 (0; 25,0)	0 (0; 0)	0 (0; 6,3)	0 (0; 6,3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
	14		21		28		42		56		180			
контроль- ная группа (продолжение)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)		
1 группа (продолжение)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)		
2 группа (продолжение)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)		

Примечание: а – отличие от показателя самцов крыс; б – отличие от показателя на предыдущий срок; с – отличие от показателя крыс контрольной группы; д – отличие от показателя 1 группы; p<0,01

Приложение М

Динамика количества каспаза 3-позитивных кардиомиоцитов в 1 мм² среза стенки левого желудочка преждевременно рождённых и доношенных крыс, шт., Me(Q₁;Q₃)

Пол	самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки
Группа	Срок эксперимента, сутки													
	1		2		3		4		5		6		7	
контроль- ная группа	0 (0; 6,25)	0 (0; 1,56)	0 (0; 0)	0 (0; 6,25)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 1,56)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 1,56)
1 группа	3,13 (0; 12,50)	0 (0; 6,25)	0 (0; 6,25)	0 (0; 1,56)	0 (0; 1,56)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 1,56)	0 (0; 6,25)	0 (0; 0)
2 группа	0 (0; 6,25)	0 (0; 6,25)	0 (0; 6,25)	0 (0; 6,25)	0 (0; 0)	0 (0; 6,25)	0 (0; 1,56)	0 (0; 1,56)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 1,56)	0 (0; 0)	0 (0; 1,56)
	14		21		28		42		56		180			
контроль- ная группа (продолжение)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 1,56)	0 (0; 6,25)		
1 группа (продолжение)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 6,25)	0 (0; 1,56)		
2 группа (продолжение)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	6,25 (0; 12,50) bcd	0 (0; 1,56)	6,25 (0; 7,81)	0 (0; 7,81)		

Примечание: а – отличие от показателя самцов крыс; b – отличие от показателя на предыдущий срок; с – отличие от показателя крыс контрольной группы; d – отличие от показателя 1 группы; p<0,01

Приложение Н

Динамика удельного объёма кровеносных капилляров в миокарде левого желудочка преждевременно рождённых и доношенных крыс, усл. ед., Me(Q₁;Q₃)

Пол	самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки
Группа	Срок эксперимента, сутки													
	1		2		3		4		5		6		7	
контроль- ная группа	19,0 (17,0; 24,0)	23,0 (19,5; 27,0)	19,0 (16,5; 23,5)	22,0 (19,5; 24,0)	19,0 (17,5; 22,0)	19,0 (16,5; 23,5)	20,0 (18,0; 24,5)	24,0 (20,5; 31,5) а	21,0 (19,0; 24,0)	22,0 (19,5; 24,5)	22,0 (20,0; 25,0)	24,0 (19,5; 26,5)	25,0 (22,0; 29,0)	24,0 (21,0; 30,0)
1 группа	20,0 (18,5; 22,5)	20,0 (17,5; 22,5)	20,0 (16,5; 22,5)	21,0 (19,5; 24,5)	20,0 (19,5; 25,0)	22,0 (19,0; 24,5)	21,0 (19,0; 24,0)	23,0 (21,5; 23,5)	22,0 (19,5; 24,5)	23,0 (19,5; 25,0)	24,0 (17,5; 25,0)	24,0 (18,0; 25,0)	23,0 (20,0; 26,5)	26,0 (22,0; 26,5)
2 группа	22,0 (18,5; 24,5)	21,0 (20,0; 23,5)	25,0 (20,0; 26,5)	22,0 (20,0; 24,0)	22,0 (21,5; 28,0)	22,0 (19,0; 24,5)	20,0 (18,0; 23,0)	19,0 (15,5; 26,5)	20,0 (19,5; 25,5)	22,0 (19,0; 25,0)	20,0 (17,5; 24,0)	21,0 (17,5; 25,5)	21,0 (15,5; 24,5)	20,0 (16,5; 24,5)
	14		21		28		42		56		180			
контроль- ная группа (продолжение)	23,0 (20,0; 25,0)	21,0 (20,5; 25,0)	21,0 (20,0; 26,0)	20,0 (18,0; 25,0)	24,0 (17,0; 25,0)	22,0 (18,5; 25,0)	20,0 (17,5; 26,5)	22,0 (20,0; 24,5)	23,0 (21,0; 26,0)	26,0 (22,0; 27,0)	26,0 (22,8; 29,8)	26,0 (21,5; 26,3)		
1 группа (продолжение)	23,0 (20,5; 26,5)	21,0 (19,0; 25,5)	23,0 (20,5; 25,5)	21,0 (18,5; 23,5)	21,0 (19,0; 24,0)	22,0 (19,0; 25,0)	21,0 (18,0; 25,0)	22,0 (20,0; 24,5)	22,0 (19,0; 23,0)	21,0 (19,0; 25,0)	24,0 (19,5; 25,5)	23,0 (21,0; 26,5)		
2 группа (продолжение)	19,0 (17,0; 22,5)	20,0 (16,5; 23,0)	21,0 (18,0; 21,0)	21,0 (18,0; 22,5)	20,0 (19,0; 23,5)	20,0 (17,5; 22,5)	20,0 (16,5; 24,5)	20,0 (17,0; 23,0)	16,0 (15,0; 18,5)	17,0 (15,0; 20,0)	18,0 (17,0; 20,5)	18,0 (12,0; 20,0)		
									cd		c		cd	

Примечание: а – отличие от показателя самцов крыс; б – отличие от показателя на предыдущий срок; с – отличие от показателя крыс контрольной группы; d – отличие от показателя 1 группы; p<0,01

Приложение О

Динамика диаметра кровеносных капилляров в миокарде левого желудочка преждевременно рождённых и доношенных крыс, мкм, Me(Q₁;Q₃)

Пол	самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки
Группа	Срок эксперимента, сутки													
	1		2		3		4		5		6		7	
контроль- ная группа	3,6 (2,5; 4,3)	5,6 (3,5; 6,5) a	4,4 (4,1; 5,2) b	4,9 (3,1; 5,2)	3,7 (3,2; 5,5)	4,4 (3,6; 4,9)	3,4 (2,6; 5,5)	3,4 (2,6; 4,7)	4,0 (3,4; 4,3)	3,6 (2,9; 4,2)	4,0 (3,3; 4,7)	3,8 (2,6; 4,3)	3,7 (3,2; 3,9)	3,6 (3,0; 3,8)
1 группа	4,0 (3,3; 5,8)	4,4 (3,6; 4,9)	4,2 (3,3; 4,7)	3,5 (3,0; 4,5)	4,5 (3,3; 5,1)	3,7 (3,2; 5,2)	3,8 (3,2; 4,2)	3,7 (3,3; 3,9)	4,6 (3,1; 5,2)	4,3 (3,2; 5,2)	2,7 (2,3; 3,1) bc	3,3 (3,1; 4,0) b	3,5 (3,0; 3,6) b	3,3 (2,9; 4,1)
2 группа	4,1 (3,5; 5,4)	4,5 (2,4; 5,6)	4,7 (4,3; 5,1)	4,6 (3,1; 5,4)	3,8 (3,3; 4,8) b	3,7 (3,4; 4,3)	3,3 (3,0; 4,8)	4,3 (3,3; 4,8)	4,3 (3,7; 5,2)	4,3 (3,3; 5,4)	2,9 (2,6; 3,7) c	3,4 (2,9; 4,1)	3,4 (2,9; 3,9)	3,0 (2,9; 3,6)
	14		21		28		42		56		180			
контроль- ная группа (продолжение)	3,2 (2,6; 4,0)	3,0 (2,3; 3,2) b	3,2 (2,7; 3,6)	3,2 (2,8; 3,5)	2,9 (2,2; 3,2)	3,2 (2,5; 3,3)	3,0 (2,6; 3,6)	2,4 (2,1; 2,6) b	2,5 (2,1; 3,1)	3,2 (2,8; 4,1)	2,9 (2,4; 3,6)	2,8 (2,4; 3,1)		
1 группа (продолжение)	2,9 (2,0; 3,6)	2,7 (2,3; 3,3)	2,9 (2,4; 3,5)	2,3 (1,7; 2,7) bc	3,1 (2,6; 3,7)	3,3 (2,1; 4,1) b	2,4 (2,0; 2,6) c	1,9 (1,6; 2,6) b	3,1 (2,2; 3,4) b	2,6 (2,4; 3,0) b	2,9 (2,5; 3,0)	2,5 (2,0; 2,7)		
2 группа (продолжение)	3,9 (3,0; 4,4)	3,7 (3,0; 4,1) cd	2,6 (1,7; 3,2) b	2,8 (1,9; 3,0) bc	2,5 (2,2; 3,5)	2,2 (1,8; 2,6) cd	2,4 (1,8; 3,0)	2,0 (1,9; 2,7)	2,3 (2,1; 3,3)	2,3 (2,0; 3,0) c	2,6 (2,2; 3,2)	2,4 (2,2; 3,3)		

Примечание: a – отличие от показателя самцов крыс; b – отличие от показателя на предыдущий срок; c – отличие от показателя крыс контрольной группы; d – отличие от показателя 1 группы; p<0,01

Приложение II

Динамика размеров зоны перикапиллярной диффузии в миокарде левого желудочка преждевременно рождённых и доношенных крыс, мкм, Ме(Q₁;Q₃)

Пол	самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки
Группа	Срок эксперимента, сутки													
	1		2		3		4		5		6		7	
контроль- ная группа	0,16 (0,16; 0,23)	0,16 (0,16; 0,26)	0,23 (0,22; 0,23)	0,19 (0,16; 0,21) a	0,20 (0,19; 0,23)	0,22 (0,19; 0,23)b	0,20 (0,16; 0,24)	0,13 (0,13; 0,14) ab	0,16 (0,15; 0,19)	0,14 (0,12; 0,16)	0,19 (0,17; 0,22)	0,15 (0,13; 0,16) a	0,14 (0,13; 0,18)	0,14 (0,13; 0,15)
1 группа	0,19 (0,18; 0,25)	0,23 (0,21; 0,23)	0,21 (0,18; 0,23)	0,17 (0,15; 0,19) ab	0,17 (0,15; 0,21)	0,18 (0,18; 0,22)	0,16 (0,16; 0,22)	0,17 (0,15; 0,17) b	0,21 (0,16; 0,25)	0,20 (0,18; 0,22)	0,12 (0,11; 0,13) c	0,16 (0,15; 0,17) ab	0,14 (0,14; 0,15) b	0,13 (0,13; 0,17)
2 группа	0,19 (0,17; 0,24)	0,24 (0,12; 0,26)	0,20 (0,20; 0,23)	0,21 (0,17; 0,23)	0,16 (0,15; 0,18) bc	0,17 (0,17; 0,19)	0,16 (0,16; 0,18)	0,17 (0,17; 0,19) c	0,20 (0,15; 0,22)	0,19 (0,16; 0,19) c	0,15 (0,13; 0,17) c	0,16 (0,15; 0,17) c	0,15 (0,14; 0,21)	0,16 (0,15; 0,18)
	14		21		28		42		56		180			
контроль- ная группа (продолжение)	0,13 (0,11; 0,22)	0,11 (0,11; 0,13) b	0,16 (0,13; 0,16)	0,15 (0,14; 0,16) b	0,13 (0,11; 0,19)	0,15 (0,13; 0,16)	0,15 (0,14; 0,17)	0,10 (0,09; 0,11) ab	0,11 (0,10; 0,12) b	0,15 (0,13; 0,16) ab	0,12 (0,11; 0,12)	0,11 (0,10; 0,12)		
1 группа (продолжение)	0,13 (0,12; 0,14)	0,12 (0,12; 0,14)	0,13 (0,13; 0,14)	0,11 (0,09; 0,12) ac	0,16 (0,15; 0,17)	0,15 (0,11; 0,17)	0,11 (0,11; 0,11) bc	0,10 (0,08; 0,12)	0,15 (0,15; 0,16) bc	0,12 (0,12; 0,14) a	0,12 (0,11; 0,15)	0,10 (0,10; 0,11) ab		
2 группа (продолжение)	0,18 (0,18; 0,21) d	0,17 (0,14; 0,18) cd	0,12 (0,07; 0,17) b	0,14 (0,12; 0,15)	0,12 (0,12; 0,14) d	0,12 (0,12; 0,13) b	0,13 (0,12; 0,14) d	0,12 (0,11; 0,14)	0,14 (0,14; 0,20) c	0,14 (0,13; 0,14)	0,14 (0,12; 0,15)	0,17 (0,15; 0,20) cd		

Примечание: а - отличие от показателя самцов крыс; b – отличие от показателя на предыдущий срок; c - отличие от показателя крыс контрольной группы; d - отличие от показателя 1 группы; p<0,01

Приложение Р

Динамика трофического индекса в миокарде левого желудочка преждевременно рождённых и доношенных крыс,
усл.ед., Me(Q₁;Q₃)

Пол	самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки
Группа	Срок эксперимента, сутки													
	1		2		3		4		5		6		7	
контроль- ная группа	0,24 (0,21; 0,32)	0,31 (0,25; 0,38)	0,24 (0,21; 0,32)	0,29 (0,25; 0,33)	0,24 (0,23; 0,29)	0,24 (0,21; 0,32)	0,25 (0,23; 0,33)	0,32 (0,27; 0,47) a	0,27 (0,25; 0,33)	0,29 (0,26; 0,33)	0,29 (0,27; 0,32)	0,32 (0,25; 0,37)	0,35 (0,30; 0,42)	0,33 (0,28; 0,45)
1 группа	0,25 (0,23; 0,30)	0,26 (0,22; 0,30)	0,26 (0,21; 0,31)	0,27 (0,25; 0,33)	0,28 (0,25; 0,34)	0,29 (0,24; 0,34)	0,27 (0,24; 0,33)	0,31 (0,29; 0,32)	0,32 (0,26; 0,34)	0,31 (0,27; 0,34)	0,35 (0,23; 0,36)	0,33 (0,24; 0,35)	0,32 (0,27; 0,38)	0,37 (0,31; 0,38)
2 группа	0,29 (0,23; 0,33)	0,27 (0,26; 0,32)	0,34 (0,26; 0,39)	0,32 (0,29; 0,34)	0,30 (0,29; 0,39)	0,29 (0,25; 0,34)	0,25 (0,24; 0,32)	0,24 (0,20; 0,38)	0,29 (0,29; 0,39)	0,32 (0,27; 0,38)	0,28 (0,25; 0,34) b	0,30 (0,24; 0,37)	0,33 (0,24; 0,37)	0,31 (0,26; 0,36)
	14		21		28		42		56		180			
контроль- ная группа (продолжение)	0,34 (0,27; 0,36)	0,30 (0,28; 0,36)	0,29 (0,28; 0,38)	0,28 (0,24; 0,35)	0,35 (0,24; 0,37)	0,30 (0,26; 0,36)	0,31 (0,26; 0,41)	0,32 (0,30; 0,37)	0,35 (0,33; 0,39)	0,40 (0,35; 0,47)	0,42 (0,38; 0,49)	0,38 (0,32; 0,42)		
1 группа (продолжение)	0,37 (0,31; 0,42)	0,31 (0,29; 0,40)	0,37 (0,35; 0,46)	0,32 (0,30; 0,38)	0,33 (0,32; 0,42)	0,39 (0,33; 0,43)	0,36 (0,32; 0,45)	0,41 (0,37; 0,44) c	0,39 (0,37; 0,42)	0,42 (0,36; 0,46)	0,42 (0,36; 0,46)	0,41 (0,36; 0,48)		
2 группа (продолжение)	0,30 (0,29; 0,34)	0,27 (0,24; 0,34)	0,35 (0,27; 0,36)	0,35 (0,29; 0,38)	0,40 (0,34; 0,45)	0,34 (0,30; 0,37)	0,34 (0,28; 0,42)	0,34 (0,30; 0,38) d	0,27 (0,24; 0,31) cd	0,28 (0,25; 0,34) c	0,32 (0,29; 0,36) bcd	0,29 (0,21; 0,35) d		

Примечание: а – отличие от показателя самцов крыс; b – отличие от показателя на предыдущий срок; c – отличие от показателя крыс контрольной группы; d – отличие от показателя 1 группы; p<0,01

Приложение С

Динамика удельного объёма коллагена I типа в стенке левого желудочка сердца преждевременно рождённых и доношенных крыс, $\text{мкм}^3/\text{мкм}^3$, Me (Q_1 ; Q_3)

Пол	самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки
Группа	Срок эксперимента, сутки													
	1		2		3		4		5		6		7	
контроль- ная группа	0 (0; 1,0)	0 (0; 1,5)	1,0 (0; 1,0)	1,0 (0; 1,5)	1,0 (0,5; 3,0)	1,0 (0; 2,5)	1,0 (0; 1,5)	1,0 (0; 2,5)	1,0 (0; 2,0)	1,0 (0; 2,5)	1,0 (0,5; 3,0)	2,0 (0,5; 3,0)	3,0 (1,0; 7,0)	4,0 (1,5; 7,5)
1 группа	0 (0; 2,0)	1,0 (0; 2,5)	1,0 (0; 2,0)	1,0 (0,5; 2,5)	0 (0; 1,5)	2,0 (0,5; 2,5)	1,0 (0,0; 1,5)	1,0 (0; 2,5)	1,0 (0; 1,0)	1,0 (0,5; 1,5)	3,0 (0,5; 4,0)	1,0 (0; 3,0)	3,0 (1,5; 7,5)	4,0 (1,5; 6,5)
2 группа	0 (0; 2,0)	1,0 (0,5; 2,0)	0 (0; 1,5)	1,0 (0; 1,5)	1,0 (0; 2,5)	1,0 (0; 2,0)	0 (0; 2,0)	1,0 (0; 2,5)	2,0 (0,5; 3,5)	1,0 (0,5; 3,0)	3,0 (0,5; 4,5)	2,0 (0,5; 3,5)	3,0 (1,0; 5,5)	3,0 (1,0; 4,5)
	14		21		28		42		56		180			
контроль- ная группа (продолжение)	5,0 (3,5; 7,0)	5,0 (3,0; 6,5)	8,0 (6,5; 9,5)	8,0 (4,0; 13,0)	7,0 (6,0; 11,0)	6,0 (4,5; 9,0)	6,0 (5,3; 10,0)	9,5 (5,6; 11,8)	11,0 (7,5; 16,0)	11,0 (7,8; 12,5)	9,0 (7,5; 12,5)	10,0 (8,0; 14,0)		
1 группа (продолжение)	7,0 (5,0; 8,5)	7,0 (4,0; 8,5)	10,0 (6,5; 11,0)	8,0 (5,5; 10,0)	12,0 (10,0; 19,0) b	12,0 (9,5; 15,5) c	11,0 (7,0; 20,5)	13,0 (10,8; 13,0)	13,0 (9,5; 14,0) b	13,0 (8,0; 16,5)	12,0 (9,0; 15,0)	7,0 (4,3; 12,5)		
2 группа (продолжение)	7,0 (4,5; 9,5)	7,0 (4,5; 8,5) b	12,0 (8,5; 14,5)	11,0 (8,0; 14,5) b	18,0 (9,0; 25,0)	15,0 (10,5; 22,0) c	21,0 (14,0; 24,5) c	18,0 (14,5; 21,5) cd	16,0 (10,5; 20,0)	12,0 (9,5; 13,5)	11,0 (8,5; 14,0)	11,0 (7,5; 14,5)		

Примечание: a – отличие от показателя самцов крыс; b – отличие от показателя на предыдущий срок; c – отличие от показателя крыс контрольной группы; d – отличие от показателя 1 группы; $p < 0,01$

Приложение Т

Динамика удельного объёма коллагена III типа в стенке левого желудочка сердца преждевременно рождённых и доношенных крыс, $\text{мкм}^3/\text{мкм}^3$, Me (Q_1 ; Q_3)

Пол	самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки
Группа	Срок эксперимента, сутки													
	1		2		3		4		5		6		7	
контроль- ная группа	0 (0; 0,5)	1,0 (0; 1,5)	0 (0; 1,0)	0 (0; 1,5)	0 (0; 1,0)	1,0 (0; 1,5)	0 (0; 1,5)	0 (0; 2,0)	0 (0; 1,5)	1,0 (0; 2,5)	1,0 (0; 2,5)	1,0 (0; 2,5)	1,0 (0; 4,0)	1,0 (0; 2,5)
1 группа	0 (0; 3,0)	1,0 (0; 2,5)	0 (0; 2,0)	1,0 (0; 2,0)	0 (0; 2,0)	1,0 (0; 3,0)	1,0 (0,5; 5,5)	1,0 (0; 3,5)	2,0 (0; 3,0)	1,0 (0; 2,5)	1,0 (0; 3,5)	1,0 (0; 3,0)	2,0 (0,5; 5,0)	4,0 (0,5; 6,5)
2 группа	0 (0; 2,0)	1,0 (0; 2,5)	0 (0; 2,5)	1,0 (0; 2,5)	0 (0; 1,5)	2,0 (0; 3,5)	0 (0; 1,5)	1,0 (0; 3,0)	0 (0; 2,5)	2,0 (0,5; 4,0)	2,0 (0; 4,5)	1,0 (0,5; 4,0)	1,0 (0; 3,0)	2,0 (0,5; 3,5)
	14		21		28		42		56		180			
контроль- ная группа (продолжение)	1,0 (0,5; 3,0)	1,0 (0; 3,5)	2,0 (0,5; 3,5)	1,0 (0; 2,5)	1,0 (0,5; 3,0)	3,0 (1,5; 4,5) b	4,0 (2,0; 5,0)	4,0 (2,5; 4,5)	6,5 (3,8; 10,3)	7,0 (5,0; 8,0)	8,0 (6,0; 11,0)	9,0 (4,5; 11,0)		
1 группа (продолжение)	6,0 (1,5; 9,5)	4,0 (1,0; 6,5)	6,0 (2,0; 7,5)	4,0 (1,0; 7,5)	2,0 (1,0; 6,5)	3,0 (1,5; 7,0)	4,0 (2,5; 5,5)	4,0 (2,5; 7,5)	11,0 (8,0; 19,5) b	10,0 (6,5; 16,0)	11,0 (5,0; 17,0)	11,0 (8,5; 20,5)		
2 группа (продолжение)	5,0 (3,5; 8,5) с	2,0 (1,5; 5,5) а	8,0 (6,5; 9,5) с	7,0 (4,0; 9,5) с	6,0 (4,5; 8,5) с	5,0 (3,0; 8,0)	9,0 (4,5; 10,5)	8,0 (4,0; 10,5)	12,0 (8,5; 16,3) с	10,0 (7,5; 14,0)	16,5 (11,0; 19,8) с	16,0 (13,0; 17,8) с		

Примечание: а – отличие от показателя самцов крыс; b – отличие от показателя на предыдущий срок; с – отличие от показателя крыс контрольной группы; d – отличие от показателя 1 группы; $p < 0,01$

Приложение У

Динамика соотношения коллагенов I и III типов в стенке левого желудочка сердца преждевременно рождённых и доношенных крыс, усл.ед., Me (Q₁; Q₃)

Пол	самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки
Группа	Срок эксперимента, сутки													
	7		14		21		28		42		56		180	
контроль- ная группа	2,0 (1,6; 3,0)	3,0 (2,1; 3,7)	3,0 (2,5; 4,5)	3,0 (1,7; 4,0)	3,5 (2,8; 6,0)	5,0 (3,8; 6,8) b	5,0 (2,8; 6,5)	2,7 (1,7; 3,5) ab	2,3 (1,8; 2,7)	2,8 (2,6; 3,0)	2,0 (1,4; 2,1)	1,5 (1,4; 1,7) ab	1,1 (1,1; 1,3) b	1,4 (1,1; 1,8)
1 группа	1,5 (1,2; 2,2)	1,0 (0,9; 1,8) с	1,2 (0,9; 3,5)	1,8 (1,3; 4,0)	1,7 (1,5; 4,2)	2,0 (1,5; 5,5)	4,8 (3,3; 11,5)	4,0 (2,3; 6,8) a	3,5 (2,6; 3,8)	3,3 (1,8; 3,8)	1,2 (0,8; 1,2) bc	1,2 (1,1; 1,3) bc	1,0 (0,5; 1,9)	0,8 (0,6; 1,0) abc
2 группа	1,5 (1,2; 2,2)	1,3 (1,2; 1,8) с	1,3 (1,1; 1,4) с	2,5 (1,7; 3,8) a	1,5 (1,3; 1,6) с	1,6 (1,6; 2,1) с	2,7 (1,6; 3,8)	3,0 (2,7; 3,8) b	2,3 (2,3; 3,4)	2,3 (2,1; 3,8)	1,3 (0,9; 1,4) bc	1,2 (1,0; 1,3) bc	0,8 (0,7; 0,9) с	0,7 (0,6; 0,8) bc

Примечание: а – отличие от показателя самцов крыс; b – отличие от показателя на предыдущий срок; с – отличие от показателя крыс контрольной группы; d – отличие от показателя 1 группы; p<0,01

Приложение Ф

Динамика интенсивности иммуногистохимической реакции на ММР 2 в стенке левого желудочка сердца
преждевременно рожденных и доношенных крыс, баллы (полуколичественный метод), Ме (Q₁; Q₃)

Пол	самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки
Группа	Срок эксперимента, сутки													
	1		2		3		4		5		6		7	
контроль- ная группа	1,0 (0,8; 2,0)	1,5 (1,0; 2,0)	1,0 (0,8; 2,0)	1,0 (0; 1,3)	1,0 (0,8; 2,0)	1,0 (0,8; 1,3)	1,0 (0,8; 1,0)	1,0 (0; 1,0)	1,0 (1,0; 2,0) b	1,0 (1,0; 2,0) b	1,0 (1,0; 2,0)	1,5 (1,0; 2,0)	2,0 (1,0; 2,3)	1,5 (1,0; 2,0)
1 группа	1,0 (1,0; 2,0)	1,0 (1,0; 2,0)	1,0 (1,0; 2,0)	1,5 (1,0; 2,0)	1,0 (0; 1,0)	1,0 (0; 1,0) b	1,0 (0; 1,0)	1,0 (0; 1,0)	1,0 (1,0; 1,0)	1,0 (0,8; 1,0)	1,0 (1,0; 1,0)	1,0 (1,0; 1,3)	1,0 (0; 2,0) c	1,0 (1,0; 2,0)
2 группа	2,0 (1,0; 2,0)	1,0 (1,0; 2,0)	2,0 (1,0; 2,0)	2,0 (1,0; 2,3) c	1,0 (0; 1,0) b	1,0 (0; 1,0) b	1,0 (0,8; 2,0)	1,0 (0; 1,3)	1,0 (1,0; 2,0)	1,0 (1,0; 2,0)	1,0 (1,0; 1,3)	1,0 (1,0; 1,3)	1,5 (1,0; 2,0)	1,0 (1,0; 2,0)
	14		21		28		42		56		180			
контроль- ная группа (продолжение)	2,0 (1,0; 2,3)	2,0 (1,0; 2,3)	2,0 (2,0; 3,0)	2,0 (1,0; 2,0)	1,0 (1,0; 1,0) b	1,0 (0,8; 1,0) b	1,0 (0; 1,0)	1,0 (0; 1,0)	1,0 (0,8; 1,3)	1,0 (1,0; 1,3)	1,0 (1,0; 1,3)	2,0 (1,0; 3,0) ab		
1 группа (продолжение)	2,0 (1,0; 3,0)	2,0 (2,0; 3,0) b	3,0 (1,0; 3,0)	2,0 (1,0; 3,0)	1,0 (1,0; 1,3) b	1,0 (1,0; 2,0) b	1,0 (1,0; 2,0) c	1,0 (1,0; 1,3)	1,0 (1,0; 1,0)	1,0 (1,0; 1,0)	2,0 (2,0; 3,0) bc	2,5 (1,0; 3,0) b		
2 группа (продолжение)	2,0 (1,0; 2,3)	2,0 (1,0; 2,3)	3,0 (2,0; 3,0)	2,0 (1,0; 3,0)	1,0 (1,0; 1,3) b	1,0 (1,0; 1,3) b	1,0 (0; 1,0) d	1,0 (0; 1,0)	2,0 (1,0; 2,3) bcd	2,0 (1,8; 3,0) bcd	1,0 (1,0; 2,0) d	1,5 (1,0; 2,3)		

Примечание: а – отличие от показателя самцов крыс; b – отличие от показателя на предыдущий срок; c – отличие от показателя крыс контрольной группы; d – отличие от показателя 1 группы; p<0,01

Приложение X

Динамика интенсивности иммуногистохимической реакции на ММР 9 в стенке левого желудочка сердца
преждевременно рожденных и доношенных крыс, баллы (полуколичественный метод), Me (Q₁; Q₃)

Пол	самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки
Группа	Срок эксперимента, сутки													
	1		2		3		4		5		6		7	
контроль- ная группа	1,0 (0; 1,3)	1,0 (1,0; 2,0)	1,0 (0; 1,3)	1,0 (0,8; 1,3)	1,0 (1,0; 2,0) b	1,0 (1,0; 1,3)	1,0 (1,0; 1,0)	1,0 (1,0; 1,3)	1,0 (1,0; 2,0)	1,0 (1,0; 1,3)	1,0 (1,0; 2,0)	1,0 (1,0; 2,0)	1,5 (1,0; 2,0)	1,0 (1,0; 2,0)
1 группа	1,0 (1,0; 2,0)	1,0 (1,0; 1,3)	1,0 (1,0; 1,0)	1,0 (1,0; 1,0)	1,0 (0; 1,0) b	1,0 (0; 1,0)	1,0 (1,0; 1,0)	1,0 (1,0; 1,0)	1,0 (1,0; 2,0) b	1,0 (1,0; 1,3) b	1,0 (1,0; 1,0) b	1,0 (1,0; 1,0)	1,0 (0,8; 1,0) c	1,0 (0,8; 1,0)
2 группа	1,0 (1,0; 1,0)	1,0 (0,8; 1,0)	1,0 (1,0; 1,0)	1,0 (1,0; 1,0)	1,0 (1,0; 1,0)	1,0 (1,0; 1,0)	1,0 (1,0; 2,0)	1,0 (1,0; 1,0)	1,0 (1,0; 2,0)	1,0 (1,0; 1,0)	1,0 (1,0; 1,3)	1,0 (1,0; 1,3)	1,0 (1,0; 1,0) c	1,0 (1,0; 1,0)
	14		21		28		42		56		180			
контроль- ная группа (продолжение)	1,0 (1,0; 1,3)	1,0 (1,0; 1,3)	1,0 (1,0; 2,0)	1,0 (2,0; 2,0)	1,5 (1,0; 2,0)	1,0 (1,0; 1,0) b	0,5 (0; 1,0) b	1,0 (0; 1,0)	0 (0; 1,0)	1,0 (1,0; 1,0)	1,0 (1,0; 1,0)	1,0 (1,0; 2,0)		
1 группа (продолжение)	1,0 (1,0; 2,0)	1,0 (1,0; 2,0)	1,5 (1,0; 2,3)	1,0 (1,0; 2,0)	2,0 (1,0; 2,0)	1,0 (1,0; 2,0)	1,0 (1,0; 1,3) c	1,0 (1,0; 1,0)	1,0 (0; 1,0)	1,0 (1,0; 2,0)	2,0 (1,8; 3,0) bc	1,0 (1,0; 2,0) a		
2 группа (продолжение)	2,0 (1,8; 2,3) bcd	1,0 (1,0; 2,0)	2,0 (2,0; 3,0) c	2,0 (1,0; 2,3)	2,0 (1,0; 2,3)	1,0 (1,0; 2,0)	2,0 (2,0; 3,0) cd	1,5 (1,0; 2,0) ac	2,0 (1,0; 2,3) cd	1,0 (1,0; 2,0)	2,0 (1,0; 2,3) c	2,0 (1,0; 2,0)		

Примечание: а – отличие от показателя самцов крыс; b – отличие от показателя на предыдущий срок; c – отличие от показателя крыс контрольной группы; d – отличие от показателя 1 группы; p<0,01

Приложение Ч

Динамика интенсивности иммуногистохимической реакции на TIMP 1 в стенке левого желудочка сердца преждевременно рождённых и доношенных крыс, баллы (полуколичественный метод), Me (Q₁; Q₃)

Пол	самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки
Группа	Срок эксперимента, сутки													
	1		2		3		4		5		6		7	
контроль- ная группа	2,0 (1,0; 2,0)	1,5 (1,0; 2,0)	1,0 (0; 1,0) b	1,0 (0; 1,0) b	1,0 (0; 1,0)	1,0 (0; 1,0)	0,5 (0; 1,0)	1,0 (0; 1,0)	1,0 (0; 1,0)	1,0 (1,0; 1,3)	1,0 (1,0; 1,3) b	1,0 (1,0; 1,3)	2,0 (1,0; 2,0)	1,0 (1,0; 1,3)
1 группа	1,5 (1,0; 2,0)	1,0 (1,0; 1,3)	0 (0; 0) bc	1,0 (0; 1,0) ab	0 (0; 1,0)	0 (0; 1,0)	0 (0; 1,0)	0,5 (0; 1,0)	0,5 (0; 1,0)	0 (0; 1,0) c	0 (0; 1,0) c	0 (0; 0) ac	0 (0; 1,0) c	0 (0; 0,3) c
2 группа	1,0 (1,0; 1,3)	1,0 (1,0; 2,0)	1,0 (1,0; 2,0) d	1,0 (1,0; 1,3)	0,5 (0; 1,0) b	0,5 (0; 1,0) b	0,5 (0; 1,0)	1,0 (1,0; 1,3) b	0 (0; 1,0)	1,0 (0; 1,0)	0,5 (0; 1,0) c	0 (0; 1,0) c	1,0 (0; 1,0) c	0,5 (0; 1,0)
	14		21		28		42		56		180			
контроль- ная группа (продолжение)	1,0 (0; 1,0) b	0,5 (0; 1,0) b	0 (0; 0,3) b	0 (0; 1,0)	1,0 (0; 1,0)	1,0 (0; 1,3)	1,0 (1,0; 1,3)	0 (0; 1,0) a	0,5 (0; 1,0)	1,0 (0; 1,0)	0 (0; 1,0)	0,5 (0; 1,0)		
1 группа (продолжение)	0 (0; 1,0)	0 (0; 1,0)	0 (0; 1,0)	0,5 (0; 1,0)	0 (0; 1,0)	0 (0; 0) bc	0,5 (0; 1,0) c	0,5 (0; 1,0) b	0 (0; 1,0)	0 (0; 1,0)	2,0 (1,0; 2,0) bc	0,5 (0; 1,0) a		
2 группа (продолжение)	0 (0; 1,0)	0 (0; 1,0)	0 (0; 1,0)	0 (0; 1,0)	0 (0; 1,0)	0 (0; 1,0)	1,0 (0; 1,0)	0 (0; 1,0)	0 (0; 1,0)	0,5 (0; 1,0)	0 (0; 1,0) d	0 (0; 1,0)		

Примечание: а – отличие от показателя самцов крыс; b – отличие от показателя на предыдущий срок; c – отличие от показателя крыс контрольной группы; d – отличие от показателя 1 группы; p<0,01

Благодарности

Благодарна своей семье за понимание, долготерпение и безоговорочную поддержку в период написания диссертационной работы, как и всегда.

Благодарю коллектив кафедры морфологии и общей патологии СибГМУ за создание комфортных условий для выполнения диссертационного исследования, в особенности ассистента кафедры Серебрякову Ольгу Николаевну; доцента кафедры, канд. мед. наук, доцента Дзюман Анну Николаевну; профессора кафедры, д-ра мед. наук, профессора Суходоло Ирину Владимировну.

Выражаю признательность профессору кафедры детских болезней СибГМУ, д-ру мед. наук, профессору Колосовой Марине Владимировне и зав. отделением атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца НИИ кардиологии Томского НИМЦ, д-ру мед. наук, профессору Павлюковой Елене Николаевне, так как благодаря им автор познакомилась с актуальной проблемой, на исследование которой направлено настоящее диссертационное исследование. За помощь в организации эксперимента выражаю признательность в.н.с. отделения рентгеновских и томографических методов диагностики НИИ кардиологии Томского НИМЦ, д-ру мед. наук, профессору Усову Владимиру Юрьевичу. За возможность работать на современном оборудовании благодарю ведущего инженера ЦКП «Нанотех» Института физики прочности и материаловедения СО РАН, канд. техн. наук Миллера Андрея Александровича, а также руководителя Группы микроскопических исследований Института химической биологии и фундаментальной медицины, г.н.с., д-ра биол. наук, профессора Рябчикову Елену Ивановну.

Автор благодарна оппонентам, сотрудникам ведущей организации и рецензентам, тщательно проанализировавшим текст диссертации и автореферата диссертации. Помимо этого, благодарю рецензентов научных статей, написанных автором по теме исследования, содержательные замечания которых позволили глубже проработать научную проблему.

Выражаю бесконечное уважение и благодарность своему научному консультанту и.о. заведующего кафедрой морфологии и общей патологии, заместителю директора по научной работе ФГБУН СБН Центр ФМБА России, доктору биол. наук, доценту Ивану Васильевичу Мильто за время и внимание, уделённые автору и её работе. Благодарю судьбу за то, что мне посчастливилось стать ученицей такого высококлассного профессионала и человека уникальных личностных качеств.