

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2019-23(1)-14

УДК: 611.12.018.63-053.31+616.12-018.63-053.31].08:599.323.45

## ДИНАМІКА ЯДЕРНО-ЦИТОПЛАЗМАТИЧНОГО ВІДНОШЕННЯ КАРДІОМІОЦИТІВ У СЕРЦІ ЩУРІВ В РАНЬОМУ ПОСТНАТАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ В НОРМІ ТА ЕКСПЕРИМЕНТІ

Чернявський А. В.

Запорізький державний медичний університет (пр. Маяковського, 26, м. Запоріжжя, Україна, 69035)

Відповідальний за листування:  
e-mail: yati66691@gmail.com

Статтю отримано 24 грудня 2018 р.; прийнято до друку 29 січня 2019 р.

**Анотація.** Дексаметазон призначається вагітним жінкам при загрозі передчасних пологів, але внутрішньоутробний вплив гормону може програмувати розвиток недиференційованої дисплазії сполучної тканини та схильність до серцево-судинних захворювань у дорослому віці. Метою дослідження було вивчити зміни ядерно-цитоплазматичного відношення (ЯЦВ) кардіоміоцитів (КМЦ) в міокарді в постнатальному періоді після внутрішньоутробного введення дексаметазону. Було досліджено 144 серця щурів з 1-ої по 45-ту добу життя, які були розділені на 3 групи: I - інтактна група, тваринам II групи на 18 добу внутрішньоутробного розвитку вводили 0,05 мл розчину дексаметазону, та III - контрольна група. Гістологічні зрізи забарвлювали гематоксиліном та еозином. Відмінність між двома середніми оцінювали за допомогою U-критерію Манна-Уїтні та вважали достовірною при  $p < 0,05$ . Встановлено, що ЯЦВ у міокарді лівого шлуночка щурів у нормі збільшується від народження до 14 доби у 1,56 рази, після чого до 45 доби знижується у 2,55 рази, що відповідає зміні проліферативного зростання серця на гіпертрофічний, яке у щурів відбувається протягом другого тижня після народження. У тварин експериментальної групи ЯЦВ було достовірно вищим на 3, 5, 21, 30 та 45, але нижчим на 14-ту добу ( $p < 0,01$ ), ніж у контрольній групі. Максимальне значення показника спостерігалось на 5 добу, що свідчить про ранню термінальну диференціацію КМЦ у експериментальних тварин. Таким чином, внутрішньоутробне введення дексаметазону призводить до передчасного дозрівання КМЦ, яке знижує їх кількість та може підвищувати ризик розвитку серцево-судинних захворювань у дорослому житті. У подальшому планується дослідження проліферативної активності КМЦ шлуночків серця щурів у постнатальному періоді в нормі та після внутрішньоутробного введення дексаметазону.

**Ключові слова:** морфологія, кардіоміоцити, серце, внутрішньоутробний вплив, дексаметазон.

### Вступ

Дослідження морфологічних основ розвитку патологій серцево-судинної системи останніми роками стає дедалі актуальнішим, у зв'язку з підвищенням рівня захворюваності та смертності від кардіогенних причин. За даними ВООЗ, станом на 2018 рік, на долю серцево-судинних захворювань припадає 44% в структурі чинників смертності від неінфекційних захворювань у світі [12]. Встановлено, що здоров'я серця та його схильність до розвитку різних патологічних станів визначається під час критичних періодів внутрішньоутробного розвитку [8]. Вплив несприятливих факторів різної природи в антенатальному періоді може порушувати морфогенез серця та формувати умови для розвитку недиференційованої дисплазії сполучної тканини (НДСТ), яка у майбутньому житті підвищуватиме ризик виникнення захворювань серця [1].

Загальновідомо, що протягом вагітності близько 80% жінок приймають якнайменше один лікарський препарат [5], а найпоширенішим гормональним препаратом, що призначається жінкам під час вагітності у багатьох країнах світу, є синтетичний глюкокортикоїд дексаметазон, який використовують при загрозі передчасних пологів для дозрівання системи сурфактанта [6]. Зокрема, в Україні профілактику респіраторного дистрес синдрому плода проводять з 24 по 34 тиждень шляхом внутрішньом'язового введення препарату згідно чинного

клінічного протоколу з акушерської допомоги "Нормальні пологи" (Наказ МОЗ № 624 від 03.11.2008 р.). В експериментах з тваринами, моделювання пренатального впливу глюкокортикоїдів на пізніх термінах вагітності призводило до структурного дозрівання серця плода шляхом підвищення проліферації кардіоміоцитів (КМЦ) на 19 та 21 добу внутрішньоутробного розвитку [11], але водночас підвищувало артеріальний тиск та вразливість міокарда дорослого потомства чоловічої статі до постнатального ішемічно-реперфузійного пошкодження [9]. Механізм дії глюкокортикоїдів було вивчено на культурі КМЦ щурів та встановлено, що дексаметазон взаємодіє із ядерними глюкокортикоїдними рецепторами та призводить до обмеження проліферативної активності міоцитів шляхом зниження експресії цикліну D2, внаслідок чого може зменшуватися загальна популяція КМЦ в серці [7].

Вивчення морфометричних характеристик окремо цитоплазми та ядра не дають можливості отримати комплексне уявлення про їх взаємозв'язок у функціонуванні КМЦ [4]. Ядерно-цитоплазматичне відношення (ЯЦВ) в клітинах є дуже наглядним показником, що чутливе до різних патологічних процесів в кардіоміоцитах та за яким можна судити про структуру та функціональний стан міокарду серця [2]. Але, зміни ЯЦВ в кардіоміоцитах серця щурів після внутрішньоутробного введення дексаметазону

зону залишаються не з'ясованими.

**Мета** дослідження - вивчити динаміку ядерно-цитоплазматичного відношення кардіоміоцитів в шлуночках серця щурів у ранньому постнатальному періоді в нормі та після внутрішньоутробного введення дексаметазону.

### Матеріали та методи

У роботі було досліджено 144 серця білих лабораторних щурів, які були поділені на 3 групи: I - інтактна група, II групу склали тварини, котрим на 18 добу внутрішньоутробного розвитку було введено одноразово через матку, через оболонку, внутрішньоплідно, підшкірно у міжлопаткову ділянку 0,05 мл розчину Дексаметазону у розведенні 1:40. Контролем слугували щури третьої групи, яким за описаною вище схемою вводили 0,05 мл 0,9% NaCl. Для проведення морфологічного дослідження серця вилучали на 1, 3, 5, 9, 14, 21, 30 та 45 добу після народження тварин. Під час проведення всіх маніпуляцій з дослідними тваринами керувалися правилами "Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та інших наукових цілей" (Страсбург, 2005), Законом України "Про захист тварин від жорстокого поводження" (2006, ст. 26) та "Загальними етичними принципами експериментів на тваринах" (Київ, 2013). Фіксацію гістологічного матеріалу проводили у 10% нейтральному розчині формаліну з подальшим зневодненням у спиртах висхідної концентрації та формуванням парафінових блоків. Гістологічні зрізи товщиною 4 мкм після депарафінізації забарвлювали гематоксиліном та еозином за загальноприйнятими методиками із заключенням у бальзам. Фотодokumentацію гістологічних препаратів міокарду лівого шлуночка проводили за допомогою програмного забезпечення CarlZeiss (AxioVision 4.8). Зображення обробляли у програмі ImageJ та оцінювали відносну площу (у %), зайняту ядрами та цитоплазмою КМЦ. Отримані кількісні дані обчислювали програмі MS Excel та обробляли методами варіаційної статистики за допомогою Statistica 6.0. Статистичну значимість відмінності між двома середніми оцінювали за допомогою непараметричного U-критерію Манна-Уїтні для незалежних груп та вважали достовірною при  $p < 0,05$ . Числові дані результатів дослідження представлені у вигляді "середнє ± стандартне відхилення".

### Результати. Обговорення

Числові значення ядерно-цитоплазматичного відношення кардіоміоцитів щурів представлені в таблиці 1, а графік динаміки змін досліджуваного показника наведено на рисунку 1. У новонароджених тварин інтактної та контрольної груп значення ЯЦВ становило  $0,269 \pm 0,006$  та  $0,260 \pm 0,013$  відповідно,

рівномірно збільшуючись протягом першого тижня після народження. Впродовж другого тижня постнатального життя спостерігалось більш інтенсивне збільшення показника, який сягнув максимального значення на 14 добу після народження та склав  $0,421 \pm 0,02$  у першій та  $0,375 \pm 0,015$  у другій групі. На 21 добу спостерігалось різке зниження ЯЦВ, яке зменшилось на 50,8% і 48% у міокарді інтактних та контрольних тварин відповідно (Табл. 1). Протягом наступних трьох тижнів зберігалась тенденція до зниження досліджуваного показника, який до 45 доби постнатального життя в інтактній групі досяг значення  $0,165 \pm 0,005$ , а в контрольній -  $0,168 \pm 0,007$ . На загал, з 1-ої до 14-ту добу життя ЯЦВ кардіоміоцитів збільшилося у 1,56 рази в інтактних та у 1,44 рази в контрольних тварин, а з 14-ої по 45-ту зменшилось у 2,55 та 2,23 рази відповідно (рис. 1). При порівнянні значень ЯЦВ першої та другої груп можна зробити висновок, що статистично значущих відмінностей між інтактними та контрольними тваринами на всіх термінах дослідження немає. Таким чином, можна стверджувати, що оперативне втручання під час експерименту не впливає на зміни показника в експериментальній групі.

Після внутрішньоутробного введення дексаметазону у новонароджених щурів ЯЦВ становив  $0,305 \pm 0,012$ , що є достовірно більшим, ніж у контрольній групі (табл. 1). Поступово збільшуючись, показник досягнув свого найбільшого значення -  $0,400 \pm 0,013$  - вже на 5 добу, після чого спостерігалось його рівномірне зниження до  $0,190 \pm 0,006$  на 45 добу після народження. Загалом, з 1-ої до 5-ої доби ЯЦВ в міокарді щурів експериментальної групи збільшився у 1,31 рази, а в період з 5-ої до 45-ої доби знизився у 2,1 рази (рис. 1). Слід відзначити, що, значення ЯЦВ в міокарді експериментальних тварин було достовірно вище на 3, 5, 21, 30 та 45-ту добу, ніж у контрольній групі, але значно нижчим на 14-ту добу у порівнянні з тією ж групою (табл. 1).

Відомо, що збільшення серця у щурів в постнатальному періоді відбувається шляхом проліферації, тобто збільшення кількості КМЦ. Але незабаром вони стають термінально диференційованими - двоядерними - та

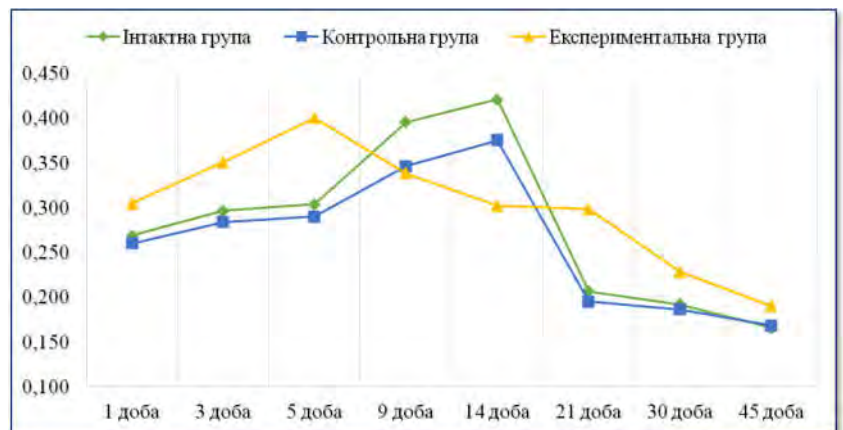


Рис. 1. Динаміка ЯЦВ в кардіоміоцитах лівого шлуночка щурів.

**Таблиця 1.** Ядерно-цитоплазматичне відношення в міокарді лівого шлуночка щурів.

	Інтактна група	Контрольна група	Експериментальна група
1 доба	0,269±0,006	0,260±0,013	0,305±0,012*
3 доба	0,297±0,012	0,284±0,009	0,351±0,01*
5 доба	0,304±0,014	0,290±0,015	0,400±0,013*
9 доба	0,395±0,023	0,346±0,012	0,339±0,025
14 доба	0,421±0,02	0,375±0,015	0,302±0,01*
21 доба	0,207±0,007	0,195±0,005	0,298±0,012*
30 доба	0,192±0,008	0,186±0,006	0,228±0,009*
45 доба	0,165±0,005	0,168±0,007	0,190±0,006*

**Примітка:** \* показники статистично достовірні порівняно з контрольною групою ( $p < 0,05$ ).

втрачають здібність до поділу. Отримані дані в нашому дослідженні демонструють інтенсивне збільшення ЯЦВ в серці інтактних тварин протягом двох тижнів після народження, що вказує на превалювання площі, яку займають ядра над площею, зайнятою цитоплазмою, тобто відбуваються активні процеси бінклеації та проліферації КМЦ. Після 14 доби постнатального життя ми спостерігали різке зниження досліджуваного параметра та стійку тенденцію до його зменшення до 45-ої доби. За даними М. С. Гнатюка та співав. (2016) зниження ЯЦВ свідчить про дозрівання клітин [2]. Дійсно, отримані в нашому дослідженні результати збігаються з даними літератури та свідчать про те, що термінальна диференціація КМЦ у щурів закінчується через 14 днів після народження [10]. В подальшому кількість ядер на одиницю площі майже не збільшується, а зростання серця відбувається за рахунок гіпертрофії - збільшення розмірів КМЦ та, відповідно, цитоплазми, що відображається у зменшенні ЯЦВ [3].

Після внутрішньоутробного введення дексаметазону спостерігалась зовсім інша динаміка змін ЯЦВ у міокарді лівого шлуночка (рис. 1). Найбільше значення показника припадало на 5-ту добу з наступним зниженням, що свідчить про передчасну диференціацію КМЦ у порівнянні з даними контрольної групи. Достовірно вищі значення ЯЦВ на 3-ту та 5-ту добу в експериментальних тварин відносно контрольних пояснюються прискоренням темпів бінклеації КМЦ, а на 21-шу, 30-ту та 45-ту - раннім переключенням гіперпластичного зростання на гіпертрофічний. Менше значення досліджуваного пара-

метра на 14-ту добу обумовлене піком термінальної диференціації клітин у першій та третій групі.

Отримані результати збігаються з даними Maresha S. Gay та співав. (2015), які вказують, що введення дексаметазону новонародженим щурам призводить до підвищення бінклеарних КМЦ на 4-ту добу постнатального життя та зниження кількості кардіоміоцитів на одиницю площі на 14-ту [7].

Таким чином, після внутрішньоутробного введення дексаметазону в серці щурів спостерігалось передчасне зниження проліферативної активності КМЦ лівого шлуночка, що потенційно може зменшувати кількість скорочувальних клітин, знижуючи адаптаційні можливості міокарду в серці в майбутньому. Отже, вплив глюкокортикоїдних гормонів в пренатальному періоді може підвищувати ризик розвитку серцево-судинних захворювань у дорослому житті, зменшуючи популяцію кардіоміоцитів у серці.

## Висновки та перспективи подальших розробок

1. Ядерно-цитоплазматичне відношення в міокарді лівого шлуночка після народження збільшується поступово та до 14 доби досягає максимального значення в інтактній та контрольній групах. Цей період відповідає термінальній диференціації кардіоміоцитів у щурів.

2. Різке падіння показника з 14-ої по 21-шу добу та тенденція до поступового зниження до 45-ої доби постнатального життя характеризує перехід від проліферативного до гіпертрофічного зростання серця.

3. Після внутрішньоутробного введення дексаметазону ЯЦВ в міокарді лівого шлуночка на 1, 3, 5, 21, 30 та 45 добу після народження був достовірно вище, а на 14 - нижче, ніж у контрольних тварин.

4. Описані зміни значення ядерно-цитоплазматичного відношення після внутрішньоутробного впливу дексаметазону вказують на передчасне дозрівання КМЦ, яке знижує їх кількість у майбутньому житті. Таким чином, пренатальний вплив глюкокортикоїдних гормонів може програмувати розвиток серцево-судинних захворювань у дорослому віці.

У перспективі подальших досліджень планується вивчення проліферативної активності (імуногістохімічне дослідження) кардіоміоцитів шлуночків серця щурів в нормі та після внутрішньоутробного введення дексаметазону у ранньому постнатальному періоді.

## Список посилань

1. Галактионова, М. Ю., & Миронова, О. И. (2014). Особенности центральной гемодинамики детей с синдромом дисплазии соединительной ткани сердца. *Мать и дитя в Кузбассе*, 1, 41-46.
2. Гнатюк, М. С., Слабий, О. Б., & Татарчук, Л. В. (2016). Ядерно-цитоплазматичні відношення у кардіоміоцитах та ендотеліоцитах шлуночків легеневого серця. *Клінічна анатомія та оперативна хірургія*, 15(1), 67-70.
3. Загоруйко, Г. Е., & Загоруйко, Ю. В. (2017). Возрастные изменения размеров и числа кардиомиоцитов, их ядер в

процессе пренатального и раннего постнатального развития сердца крыс. *Вісник проблем біології і медицини*, 3 (4), 304-311.

4. Коноваленко, С. О. (2011). Вікові особливості ядерно-цитоплазматичних співвідношень у кардіоміоцитах шлуночків серця дослідних тварин. *Шпитальна хірургія*, 4, 40-42.

5. Куандыков, Е. У., Джумашева, Р. Т., Альмухамбетова, С. К., & Жумагул, М. Ж. (2018). Беременность и лекарства. *Вестник Казахского Национального медицинского уни-*

- верситета, 1, 462-469.
6. Резников, А. Г., & Носенко, Н. Д. (2014). Экспериментальное изучение отдаленных последствий перинатального применения лекарственных средств для здоровья потомков. *Неонатология, хирургия та перинатальна медицина*, 1 (11), 70-78.
  7. Gay, M. S., Li, Y., Xiong, F., Lin, T., & Zhang, L. (2015). Dexamethasone Treatment of Newborn Rats Decreases Cardiomyocyte Endowment in the Developing Heart through Epigenetic Modifications. *PLoS ONE* 10 (4), e0125033. doi.org/10.1371/journal.pone.0125033.
  8. Annelene Govindsamy, Strinivasen Naidoo, and Marlon E. Cerf. (2018). Cardiac Development and Transcription Factors: Insulin Signalling, Insulin Resistance, and Intrauterine Nutritional Programming of Cardiovascular Disease. *Journal of Nutrition and Metabolism*, 2018, 12. Article ID 8547976. doi.org/10.1155/2018/8547976.
  9. Peng, J., Zhou, Y., Zhang, Z., Wang, Z., Gao, L., Zhang, X., ... Gao, L. (2018). The detrimental effects of glucocorticoids exposure during pregnancy on offspring's cardiac functions mediated by hypermethylation of bone morphogenetic protein-4. *Cell death & disease*, 9 (8), 834. doi:10.1038/s41419-018-0841-1.
  10. Ponnusamy, M., Li, P. F., & Wang, K. (2017) Understanding cardiomyocyte proliferation: an insight into cell cycle activity. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 6 (74), 1019-1034. doi.org/10.1007/s00018-016-2375-y.
  11. Sakurai, K., Osada, Y., Takeba, Y., Mizuno, M., Tsuzuki, Y., Ohta, Y., ... Matsumoto, N. (2019). Exposure of immature rat heart to antenatal glucocorticoid results in cardiac proliferation. *Pediatrics International*, 61, 31-42. doi:10.1111/ped.13725.
  12. *World health statistics 2018: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals*. (2018). Geneva: World Health Organization. Retrieved from <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1137482/retrieve>.
- References**
1. Galaktionova, M. Yu., & Mironova, O. I. (2014). Osobennosti centralnoj gemodinamiki detej s sindromom displazii soedinitelnoj tkani serdca [Features of the central hemodynamics of children with dysplasia of the connective tissue of the heart]. *Mat i ditya v Kuzbasse - Mother and child in Kuzbass*, 1, 41-46.
  2. Hnatiuk, M. S., Slabyi, O. B., & Tatarchuk, L. V. (2016). Yadernotsytoplazmatychni vidnoshennia u kardiomiotsytakh ta endotelotsytakh shlunochkiv leheveveho sertsia [Nuclear-cytoplasmic relations in cardiomyocytes and endothelial cells of the ventricles of the pulmonary heart]. *Klinichna anatomii ta operatyvna khirurgiia - Clinical Anatomy and Operative Surgery*, 15 (1), 67-70.
  3. Zagorujko, G. E., & Zagorujko, Yu. V. (2017). Vozrastnye izmeneniya razmerov i chisla kardiomiocitov, ih yader v processe prenatalnogo i rannego postnatalnogo razvitiya serdca krysa. *Visnyk problem biologii i medytsyny - Bulletin of Biology and Medicine*, 3 (4), 304-311.
  4. Konovalenko, S. O. (2011). Vikovi osoblyvosti yadernotsytoplazmatychnykh spivvidnoshen u kardiomiotsytakh shlunochkiv sertsia doslidnykh tvaryn [Age-specific features of nuclear-cytoplasmic ratios in cardiomyocytes of the heart ventricles of experimental animals]. *Shpytalna khirurgiia - Hospital Surgery*, 4, 40-42.
  5. Kuandykov, E. U., Dzhumasheva, R. T., Almuhambetova, S. K., & Zhumagul, M. Zh. (2018). Beremennost i lekarstva. *Vestnik Kazhskogo Nacionalnogo medicinskogo universiteta - Bulletin of the Kazakh National Medical University*, 1, 462-469.
  6. Reznikov, A. G., & Nosenko, N. D. (2014). Eksperimentalnoe izuchenie otдалennykh posledstvij perinatalnogo primeneniya lekarstvennykh sredstv dlya zdorovya potomkov [An experimental study of the long-term effects of perinatal drug use on the health of descendants]. *Neonatologiya, khirurgiia ta perynatalna medytsyna - Neonatology, Surgery and Perinatal Medicine*, 1 (11), 70-78.
  7. Gay, M. S., Li, Y., Xiong, F., Lin, T., & Zhang, L. (2015). Dexamethasone Treatment of Newborn Rats Decreases Cardiomyocyte Endowment in the Developing Heart through Epigenetic Modifications. *PLoS ONE* 10 (4), e0125033. doi.org/10.1371/journal.pone.0125033.
  8. Annelene Govindsamy, Strinivasen Naidoo, and Marlon E. Cerf. (2018). Cardiac Development and Transcription Factors: Insulin Signalling, Insulin Resistance, and Intrauterine Nutritional Programming of Cardiovascular Disease. *Journal of Nutrition and Metabolism*, 2018, 12. Article ID 8547976. doi.org/10.1155/2018/8547976.
  9. Peng, J., Zhou, Y., Zhang, Z., Wang, Z., Gao, L., Zhang, X., ... Gao, L. (2018). The detrimental effects of glucocorticoids exposure during pregnancy on offspring's cardiac functions mediated by hypermethylation of bone morphogenetic protein-4. *Cell death & disease*, 9 (8), 834. doi:10.1038/s41419-018-0841-1.
  10. Ponnusamy, M., Li, P. F., & Wang, K. (2017) Understanding cardiomyocyte proliferation: an insight into cell cycle activity. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 6 (74), 1019-1034. doi.org/10.1007/s00018-016-2375-y.
  11. Sakurai, K., Osada, Y., Takeba, Y., Mizuno, M., Tsuzuki, Y., Ohta, Y., ... Matsumoto, N. (2019). Exposure of immature rat heart to antenatal glucocorticoid results in cardiac proliferation. *Pediatrics International*, 61, 31-42. doi:10.1111/ped.13725.
  12. *World health statistics 2018: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals*. (2018). Geneva: World Health Organization. Retrieved from <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1137482/retrieve>.

# ДИНАМИКА ЯДЕРНО-ЦИТОПЛАЗМАТИЧЕСКОГО ОТНОШЕНИЯ КАРДИОМИОЦИТОВ В СЕРДЦЕ КРЫС В РАННЕМ ПОСТНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ В НОРМЕ И ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Чернявский А.В.

**Аннотация.** Дексаметазон назначается беременным женщинам при угрозе преждевременных родов, но внутриутробное воздействие гормона может программировать развитие недифференцированной дисплазии соединительной ткани и склонность к сердечно-сосудистым заболеваниям во взрослом возрасте. Целью исследования было изучение ядерно-цитоплазматического отношения (ЯЦО) кардиомиоцитов (КМЦ) в миокарде в постнатальном периоде после внутриутробного введения дексаметазона. Было исследовано 144 сердца крыс с 1 по 45 сутки жизни, которые были разделены на 3 группы: I - интактная группа, животным II группы на 18 сутки внутриутробного развития вводили 0,05 мл раствора дексаметазона, и III - контрольная группа. Гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином. Различия между двумя средними оценивали с помощью U-критерия Манна-Уитни и считали достоверными при  $p < 0,05$ . Установлено, что ЯЦО в миокарде левого желудочка крыс в норме увеличивается от рождения до 14 суток в 1,56 раза, после чего до 45 суток снижается в 2,55 раза, что соответствует изменению пролиферативного роста сердца на гипертрофический, которое у грызунов происходит на протяжении второй недели после рождения. У животных экспериментальной группы ЯЦО было

достовірно вище на 3, 5, 21, 30 і 45, ніж на 14-і сутки ( $p < 0,01$ ), ніж в контрольній групі. Максимальне значення показателя спостерігалося на 5 сутки, що свідчить про ранню термінальну диференціацію КМЦ у експериментальних тварин. Таким чином, внутрішньоматочне введення дексаметазону призводить до преждевременного созрівання КМЦ, що знижує їх кількість і може підвищувати ризик розвитку серцево-судинних захворювань у дорослому житті. В подальшому планується дослідження проліферативної активності КМЦ шлуночків серця крыс в постнатальному періоді в нормі і після внутрішньоматочного введення дексаметазону.

**Ключові слова:** морфологія, кардіомиоцити, серце, внутрішньоматочне вплив, дексаметазон.

#### DYNAMICS OF NUCLEAR-CYTOPLASMIC RELATIONS IN CARDIOMYOCYTES IN THE RAT'S HEART IN THE EARLY POSTNATAL PERIOD IN NORMAL CONDITIONS AND EXPERIMENT

**Cherniavskyi A.V.**

**Annotation.** Dexamethasone is administered to pregnant women with high risk of preterm delivery, but its impact during intrauterine development can program progression of undifferentiated connective tissue dysplasia and a tendency to cardiovascular diseases in adulthood. The aim of the study was to determine the changes of the nuclear-cytoplasmic relations (NCR) of cardiomyocytes (CMC) in the myocardium in the postnatal period after intrauterine administration of dexamethasone. 144 hearts of laboratory rats were studied from 1 to 45 days of life, which were divided into 3 groups: first - intact group, animals of second group were injected by 0.05 ml dexamethasone solution on the 18th day of intrauterine development, and III - control group. Tissue sections were stained with hematoxylin and eosin. Statistical evaluation was carried out with Mann-Whitney U-test.  $p < 0,05$  was accepted as statistically significant. It has been found that, the NCR increases 1.56-fold from birth till 14-th day and decreases 2.55-fold till 45-th day in the myocardium of the left ventricle. These changes correspond for the transition from a proliferative to a hypertrophic growth, which occurs on 14-th day after birth in the heart of rodents. In animals of the experimental group, the NCR was significantly increased at 3, 5, 21, 30, and 45, but decreased on the 14-th day ( $p < 0,01$ ) in comparison with control group. The maximum value of the index was observed on the 5-th day, which indicates on early terminal differentiation of CMC in experimental animals. Thus, intrauterine administration of dexamethasone leads to early maturation of CMC, which reduces their number and may increase the risk of developing cardiovascular diseases in adulthood. In the future we plan to study the proliferative activity of CMC of rat's heart in the postnatal period in normal conditions and after intrauterine administration of dexamethasone.

**Keywords:** morphology, cardiomyocytes, heart, prenatal exposure, dexamethasone.