

Д.Г.Марченко
І.В.Твердохліб

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

Ключові слова: міокард, онтогенез, міофібрилогенез, скоротливі білки, міофіламенти.

Надійшла: 14.10.2012
Прийнята: 24.11.2012

УДК 611.12:611.018:611.013:576.311-348-3

ОНТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ ФОРМУВАННЯ СКОРОТЛИВОГО АПАРАТА КАРДІОМІОЦИТІВ

Аналітичний огляд проведений у рамках науково-дослідної роботи «Структурні перебудови компонентів серцево-судинної системи в умовах її нормального й аномального гістогенезу у людини й експериментальних тварин» (номер державної реєстрації 0111U006621).

Резюме. Огляд присвячений аналізу структурних і функціональних особливостей розвитку скоротливого апарату міокарда в пренатальному і постнатальному онтогенезі. Механізми міофібрилогенезу в різних відділах серця і зонах серцевої стінки здійснюються принципово подібним чином, проте відомості про ступінь їх виразності, співвідношення і швидкість перебігу в різних ділянках міокарда мають суперечливий характер. Завдяки аналізу багатьох морфологічних та стереометричних характеристик існує можливість отримати найбільш повний обсяг даних щодо формування окремих структур скоротливого апарату. Процес його формування у експериментальних тварин та людини починається на ранніх етапах пренатального онтогенезу, проте багато питань щодо механізмів, які лежать в основі цього процесу, залишаються не розкритими, що обумовлює потребу у використанні та поєднанні різних методів дослідження. Отже, аналіз питань щодо формування компонентів міофібрилярного апарату як у нормі, так і за умов впливу ендо- та екзогенних факторів, на сьогодні лишається актуальним.

Морфологія. – 2012. – Т. VI, № 4. – С. 5-11.

© Д.Г.Марченко, І.В.Твердохліб, 2012

Marchenko D.G., Tverdokhlib I.V. Ontogenetic mechanisms of contractive apparatus development in cardiomyocytes.

Summary. The review is devoted to the analysis of structural and functional features of the contractive apparatus development of myocardium in the prenatal and postnatal ontogenesis. Miofibrillogenesis mechanisms in different heart chambers and areas of the cardiac wall are primarily similar, but information on their degree of gravity, balance and speed of the various myocardial sections are controversial. Thanks to analysis of numerous morphological and stereometric features may be able to find the most complete amount of information about the formation of certain structures of the contractive apparatus. The process of its formation in experimental animals and humans begin early in prenatal ontogenesis, however, many of the issues underlying this process, remain unsolved, which necessitates the use and combination of different research methods. Analysis of the issues concerning the formation of the miofibrillar apparatus components in both normal and under the influence of endogenous and exogenous factors remains significant today.

Key words: cardiac muscle, ontogeny, miofibrillogenesis, contractive proteins, miofilaments.

Аналіз проблеми формування скоротливого апарату кардіоміоцитів нерозривно пов'язаний з вивченням стану міофібрил у різних зонах і відділах серця, особливостей його розвитку та функціонування на етапах онтогенезу, молекулярних основ утворення скоротливих структур, регуляції синтезу саркомерних білків, а також енергетики та регуляції скорочення (Pearson M.L., Epstein H.F., 1982; Твердохліб І.В., 1996а).

За даними А.Ду та колег (2003), формування міокарда відбувається з клітин вісцерального листка латеральної плоскої мезодерми (Du A. et al., 2003). Ці клітини на певній стадії розвитку

зливаються у синцитіальну багатоядерну масу, яка, однак, в експериментальних умовах може розпадатися на окремі клітини. Ядра цього синцитію розмножуються, він збільшується в об'ємі, в ньому з'являються хаотично розташовані міофібрили з поперечною посмугованістю. Міофібрили є основною скоротливою одиницею міофібрилярного апарату, для формування якого необхідний синтез численних білкових структур (Sanger J.W. et al., 2005).

У зрілих кардіоміоцитах міофібрили складаються з великої кількості саркомерів – елементарних скоротливих одиниць, послідовно

з'єднаних одна з одною. Межами та опорними структурами саркомера слугують Z-диски, основним білком яких виступає саркомерний α -актинін. До Z-дисків фіксуються актинові філаменти. У центрі саркомера, заповнюючи простори між актиновими нитками, розташовані біполярні міозинові філаменти (Mogimoto S., 2008). Задля утворення такої організованої структури саркомерів міофібрили кардіоміоцитів проходять кілька етапів дозрівання (Sanger J.W. et al., 2008; Ширинский В. П. и соавт., 2009).

Міофібрилогенез під час формування кардіоміоцита відзначений послідовним вирівнюванням і паралельним зв'язуванням скоротливих складових, а утворення міофібрил потребує впорядкованої взаємодії різноманітних білкових структур (Sanger J.W. et al., 2005). У ряді досліджень багатьма авторами було запропоновано декілька моделей утворення міофібрил, які могли б пояснити механізм збирання саркомерів. Однак, ці моделі міофібрилогенезу зосереджували свою увагу на різних етапах онтогенезу, що обумовлює зборку комплексу білка в саркомер (Gregorio C.C., 1995). Утворення міофібрил з їх білкових компонентів вимагає взаємодії, деталі якої досі залишаються не повністю зрозумілими. Було запропоновано декілька моделей, щоб забезпечити основу для розуміння збірки білків міофібрил і їх локалізації під час м'язового розвитку.

Зокрема, при вивченні кардіоміоцитів ембріонів птахів A.Du із співавторами (2008) припустили, що формування міофібрил здійснюється в три стадії: 1) повністю сформована зріла міофібрила, що розташовується по центру; 2) преміофібрили, які знаходяться ближче до периферії клітини; 3) фібрили, що дозрівають, розташовані між преміофібрилами, і зрілі міофібрили. При цьому преміофібрили, які виявляються по краях кардіоміоцитів, складаються з міні-саркомерів (Rhee D. et al., 1994; Ширинский В.П. и соавт., 2009). Саркомерний еквівалент Z-дисків у преміофібрилах – це Z-тільца. Ці схожі на бусини структури, що прикріплені до клітинної мембрани, були докладно описані у роботах J.Wang і колег (2005). Зв'язуючи короткі актинові філаменти, вони відповідають за їхнє прикріплення до поверхні кардіоміоцитів. Joseph Wang (2005) вважає, що преміофібрили також містять нем'язовий міозин II типу В, який, вірогідно, відповідає за антиполярне розташування актинових філаментів у міні-саркомерах (Wang J. et al., 2005; Sanger J.W. et al., 1984). Ізоформа нем'язового міозину II, як виявилось, була присутня в серцевих м'язових клітинах близько до мембрани у волокнах, відмінних від зрілих міофібрил. Ці волокна пізніше були означені як "волокна напруги". Наступні дослідження були спрямовані на з'ясування ролі, яку ці структури могли б відігравати у міофібрилогенезі. Пізніше було пові-

домлено, що ці фібрили здатні функціонувати як шаблони, уздовж яких білки м'яза збираються і формують поперечно-посмуговану міофібрилу (Tullio A.N. et al., 1994).

Фібрили, що дозрівають, формуються тоді, коли сусідні преміофібрили утворюються на рівні Z-тілець і включають до свого складу титин і м'язовий міозин II. Ці фібрили характеризуються присутністю двох типів міозину II: нем'язового й саркомерного (Rhee D. et al., 1994; Du A. et al., 2003; Wang J. et al., 2005). У зрілих міофібрилах Z-тільца, що містять альфа-актинін, зливаються і формують широкі поперечні смуги зрілих Z-дисків. Нем'язовий міозин IIВ виявляється саме в цих структурах, тоді як філаменти саркомерного міозину впорядковано вбудовуються в A-диски (Ширинский В.П. и соавт., 2009).

Були отримані дані про те, що стабільність преміофібрил є критичним чинником саркомерогенезу в ембріональних кардіоміоцитах. Для підтримки філаментного стану нем'язовому міозину IIВ, на відміну від саркомерного міозину, необхідна додаткова стабілізація (Sanger J.W. et al., 2008). Однак надалі спостерігається поступове накопичення міофібрил. У міру зростання рівня диференціювання міокарда збільшується товщина міофібрил, кількість міозинових та актинових ниток, які входять до них, змінюється білковий склад (Rhee D. et al., 1994).

На сьогодні багато авторів, що провели імуногістохімічні та цитохімічні дослідження серцець ембріонів птахів, не підтримують модель утворення преміофібрил (LoRusso S.M., 1997) і відкидають існування будь-яких перехідних форм під час міофібрилогенезу. Для того, щоб розв'язати це суперечливе питання, групою дослідників були проведені електронномікроскопічні дослідження, згідно з якими підтвердилося існування преміофібрил (Dabiri G.A. et al., 1997; Du A. et al., 2008). Формування міофібрил відбувається в результаті прикріплення тонких філаментів до аморфного Z-матеріалу, що присутній у саркомерних бляшках, саркоплазматичних конденсатах, десмосомах і в Z-лініях (Dabiri G.A. et al., 1989). На думку LoRusso S. M. та співавторів (1999), із цих Z-центрів міофібрили розходяться у багатьох напрямках, розгалужуючись і анастомозуючи між собою в процесі подальшого розвитку. Цей етап розвитку міофібрил триває протягом усього ембріонального періоду.

Ранній міофібрилогенез у міокарді курячих ембріонів одночасно перебігає в різних частинах цитоплазми, проте утворення міофібрилярного апарата починається під сарколемою і пов'язане із формуванням «плям» матеріалу Z-дисків (Sanger J.W. et al., 1984; 2004). При цьому багато авторів підкреслюють, що саме Z-диски відіграють важливу роль у саркомерогенезі і виступають центром організації та росту міофіламентів (Gregorio C.C. et al., 2000; Sanger J.W. et al., 2004;

2005). Багатофункціональна природа Z-дисків відображена у різноманітності білків, що локалізуються в цій структурі: сигнальні молекули, ферменти, цитоскелетний філаментний комплекс, який взаємодіє із клітинною мембраною, а також саркомерні нитки.

Флуоресцентні методи дослідження дозволили виявити, що саме ранні попередники міофібрил розташовані по периферії кардіоміоцита (Rhee D. et al., 1994; Du A. et al., 2003). Було з'ясовано, що на стадії 4-6 сомітів преміофібрили із численними групами м'язового α -актиніну та нем'язового міозину ІІВ з'єднані з клітинною мембраною (Du A. et al., 2008). Було встановлено, що преміофібрили в кардіоміоциті сконцентровані на периферії клітини, у той час як зрілі структури – в центрі (Sanger J.W. et al., 2008; Du A. et al., 2008).

Одним з перших кроків у кардіогенезі є збирання скоротливих білків в організовані структури, які здатні до скорочення. Цей процес вимагає полімеризації і з'єднання декількох різних білків в два типи ниток, які складають міофібрили кардіоміоцитів. Незважаючи на численні дослідження, досі без вичерпної відповіді залишаються питання про послідовність подій, які потрібні для збирання міофібрил (Sanger J.W. et al., 2005).

Механізм упорядкування міофібрил в попереочно-м'язову тканину являє собою складний процес, який вимагає скоординованої збірки скоротливих білків і їх об'єднання в високоорганізовану структуру – саркомер. Кілька білків, ймовірно, несуть відповідальність за довжину, полярність, стабільність і просторову організацію тонких ниток (Gregorio C.C., 1995; Sanger J.W. et al., 2005). Одним з таких білків є тропомодулін. Тропомодулін – важливий білок, асоційований з тропоміозином актинової нитки і необхідний для контролю точної довжини тонкої нитки. Імунофлуоресцентні методи показали, що збирання тропомодуліна відбувається значно пізніше, ніж інших скоротливих білків. У результаті були зроблені висновки, що тропомодулін є маркерним білком для збирання міофібрил у пошматованій мускулатурі. Його збірка, ймовірно, пов'язана з утворенням «зрілих» міофібрил. Таким чином, тропомодулін бере участь у підтриманні стабільності остаточної довжини тонких ниток після того, як вони зібрані (Sanger J.W. et al., 2008).

Хоча саркомер змінюється за будовою та складом білків по всій довжині міофібрили, існують три головні компоненти: тонкі нитки, товсті нитки і Z-диски, кожний з яких формується за допомогою численних взаємодій з білками, які беруть участь у скороченні (Dabiri G.A. et al., 1997; Sanger J.M. et al., 2004; Wang J. et al., 2007). Z-диски з'являються сперш у вигляді дискретних агрегатів α -актиніну вздовж преміофібрил. При цьому відбувається збільшення ширини Z-лінії.

Однак ані зигматин, ані тітін не виявлені у цих преміофібрилах; вони виявляються лише у Z-тілцях міофібрил, що дозрівають. Було зроблено припущення, що поява зигматину пов'язана з процесом злиття Z-тілець у Z-лінії (Rhee D. et al., 1994).

За імуногістохімічними даними, динаміка збірки білків в Z-тілця значно знижується порівняно з динамікою білків Z-дисків при формуванні зрілої міофібрили. Дане явище супроводжується об'єднанням додаткових білків при формуванні Z-диска (Sanger J.W. et al., 2005).

Процес формування міофібрил залежить від координованого збирання й інтеграції багатьох компонентів цитоскелета і м'язових білків, у тому числі й гігантських білків небуліну і тітину. Небулін використовується як “молекулярний проект” збірки тонких актинових ниток, у той час як тітін діє як “саркомерний шаблон” і обумовлює взаємодію з товстими міозиновими фібрилами (Dabiri G. A. et al., 1989).

Незважаючи на те, що вже досить детально вивчені процеси з'єднання міофібрилярних білків один з одним, і досі лишається багато невизначених аспектів щодо різноманітності взаємодій, необхідних для стабілізації міофібрил у живій клітині. Хоча взаємодія головних білків, відповідальних за розташування тонких і товстих ниток, була описана докладно (Lange S. et al., 2006), все ще продовжують виявлятися як нові структури, так і нові взаємодії вже відомих білків.

Становлення міофібрилярного апарата включає в себе не лише механізм включення саркомерних білків у міофібрилу, що формується, але й розподіл саркомеру на А- та І-диски (Sanger J. M. et al., 2008). На ранніх етапах пренатального онтогенезу ембріонів щурів, чіткого диференціювання кардіоміоцитів на А- та І-диски не виявлено (Румянцев П.П., 1982). Однак, за допомогою електронномікроскопічних досліджень було встановлено, що на 13-ту добу ембріонального розвитку в кардіоміоцитах щурів виявляються диски А, І, Z, Н за повної відсутності М-лінії, наявність якої характерна для постнатального онтогенезу (Dabiri G. A. et al., 1989; Lange S. et al., 2006). При цьому спостерігалось паралельне розташування саркомерів, орієнтованих вздовж довгої вісі кардіоміоцита.

На сьогодні існує значна кількість протиріч стосовно того, яким чином саркомерні білки формують міофібрили у кардіоміоцитах ембріонів птахів (Sanger J.W. et al., 2005). Існують суперечливі погляди на формування двох головних саркомерних субодиниць – А-диска та Z-І-дисків. За деякими даними, ці дві міофібрилярні субодиниці збираються одночасно по всій довжині саркомера (Lange S., 2006); інші автори вказують на те, що процеси збирання відбуваються незалежно один від одного, а вже потім утворені субоди-

ниці утворюють саркомер (Gregorio C. C., 2000).

Також T.Schultheiss та співавтори (1992) у своїх фундаментальних дослідженнях встановили, що у процесі міофібрилогенезу існують різні ізоформи скоротливих білків, які виявляються на різних етапах ембріонального розвитку. Зокрема, було ідентифіковано 6 відмінних ізоформ актину – головного білка тонких ниток. Ці ізоформи були виявлені у кардіоміоциті та у складі саркомера одночасно. У ранньому ембріогенезі щура було виявлено судинний актин (Sanger J. M. et al., 2008, Schultheiss T. et al., 1990). Дана ізоформа актину могла діяти як попередник у незрілій скоротливій структурі, коли ембріональне серце тільки починає битися. При цьому судинний актин міг би поступово замінюватися на зрілу серцеву ізоформу (Sanger J. M. et al., 2008).

За імуногістохімічними даними, формування міофібрилярного апарата серця базується на перетворенні білкового складу міофібрил, яке направлене на заміщення «ембріональних» ізоформ скоротливих білків на «зрілі» форми (Sanger J. M. et al., 2008). Найбільш інтенсивні перебудови білкового складу міофібрил під час розвитку серця щурів триває з першої до двадцятої доби постнатального онтогенезу (Твердохлеб І. В., 1996а).

В ембріональних скелетних м'язах були виявлені дві ізоформи нем'язового міозину – ІА і ІВ. Питання про наявність даних ізоформ у серцевій м'язовій тканині до цього часу залишається відкритим. За даними A.N.Tullio з колегами (1997), ізоформи нем'язового міозину ІВ і ІА присутні в ранніх серцях щура, проте Sanger J.W. із співробітниками (2005) при використанні антитіл на нем'язовий міозин ІА або В у серцевих і скелетних м'язових клітинах ніколи не виявляв експресії цих білків. Роль виявленого нем'язового міозину ІС у міофібрилогенезі ще не до кінця визначена (Tullio A.N. et al., 1997). Отже, досі доволі небагато відомо про локалізацію різних форм актину та міозину в міофібрилі під час розвитку зародка щура.

Дослідження власне скоротливих білків (у складі саркомерів) показало, що в ранньому постнатальному розвитку кролів міофібрилярні білки лівого шлуночка накопичуються у 2,5 рази швидше, ніж правого (Robinson M.E., Samarel A.M., 1990). При цьому фракційна швидкість синтезу важких ланцюгів міозину не мала достовірних розрізень у шлуночках. Автори вважають, що швидкісні розрізнення в синтезі саркомерних білків відіграють роль у направленій перебудові гемодинаміки в ранньому постембріональному періоді.

З огляду на роль міофібрилогенезу у реалізації нормального розвитку серцевого м'яза та поширеність серцево-судинної патології особливо увагу викликає вивчення стану скоротливого апарата в ембріогенезі людини. За даними влас-

них досліджень (Твердохлеб І.В., 1995; 1996б; 1997), в ембріональному міокарді людини спостерігається активне насичення саркоплазми скоротливими філаментами, які переміщуються в субсарколемальну зону клітин і об'єднуються в міофібрили, що поступово диференціюються. На поперечних зрізах в їх складі спостерігаються декілька десятків типових товстих міозинових філаментів в оточенні 6 тонких актинових ниток. Просторова орієнтація та упорядкованість прямих міофібрил на початкових етапах кардіогенезу (4-5-й тижні внутрішньоутробного розвитку) знаходяться на невисокому рівні, проте в жодному випадку не виявлялося міофібрил з нехарактерним співвідношенням тонких і товстих ниток. Вочевидь, збирання філаментів передбачає однозначно визначену геометричну структуру міофіламентних комплексів. Також результати ультраструктурних досліджень дозволили спростувати можливість самостійного існування упорядкованих міозинових ниток (без вмісту актинових), проте в ембріональному і ранньому плодовому міокарді часто спостерігаються своєрідні актинові структури, які відіграють надзвичайно важливу роль у процесі міофібрилогенезу і у формуванні скоротливої функції загалом (Твердохлеб І.В., 1996а).

На поперечних зрізах пучків актинових філаментів фіксована геометрія їх взаємного розташування не визначається; відстань між окремими фібрилами також широко варіює. Крім того, поліморфними є поперечні профілі актинових пучків та їх розміри. Такі полігональні фібрилярні структури розподіляються нерівномірно в різних кардіоміоцитах: деякі клітини насичені ними у ступені, що перебільшує об'єм звичайних міофібрил. У більшості міоцитів фібрило-подібні полігони спостерігаються лише у слідовій кількості або не визначаються зовсім. Щільність актинових філаментів на протязі профілю одного пучка неоднакова; деякі фібрили містять ущільнення ниток, у яких накопичується тонкодисперсний осміофільний матеріал. Локуси подібних накопичень спостерігаються, як правило, в субсарколемальній зоні скоротливих кардіоміоцитів. За своєю електронною щільністю такі структури тонкофіламентних пучків наближаються до матеріалу зачаткових Z-дисків, іноді вони асоціюються із сарколемою (Твердохлеб І.В., 1995; 1997).

На поздовжніх зрізах у саркоплазмі кардіоміоцитів поряд з міофібрилами у стані формування зустрічаються також тонкофіламентні або змішані фібрило-подібні комплекси, які являють собою пучки щільно угрупованих актинових і міозинових ниток завдовжки 1 мкм, які у деяких випадках скріплені осміофільними Z-тільцями. За своїм принципом будови вони відповідають скоротливим структурам, які описані у науковій літературі як «стрес»-фібрили нем'язових клітин.

Поряд з такими I-Z-I-подібними комплексами в саркоплазмі кардіоміоцитів визначаються також пучки філаментів, що містять суміш тонких і товстих ниток (поза меж звичайних міофібрил), проте у цьому випадку вони представлені двома варіантами взаємного розташування: 1) ZI-AIZ-IA-комплекс; 2) Z-I-A-комплекс. Обов'язковою умовою існування таких комплексів є їх фіксація до адгезивної ділянки вставного диска, в той час як активні I-Z-I комплекси розташовуються у клітинному просторі вільно та орієнтовані паралельно вісі кардіоміоцита. У більшості випадків «стрес»-подібні структури знаходяться безпосередньо поблизу міофібрил у стані формування за всією їх довжиною. Аналогічна закономірність прослідковується й на поперечних зрізах скоротливих клітин (Твердохлеб І.В., 1996а).

Отже, скоротливий апарат кардіоміоцитів у стані активного диференціювання представлений поліморфними фібрилярними утвореннями, що мають безпосереднє відношення до процесів міофібрилогенезу. Зокрема, змішані (актоміозинові) комплекси й активні полігони мають неоднакове значення у механізмах формування міофібрил. Ймовірно, що варіанти морфології змішаних пучків відображають найбільш ранні етапи новоутворення міофібрил, у той час як характер онтогенетичних змін, локалізації та орієнтації I-Z-I-подібних полігонів у саркоплазмі свідчать про їх участь в ініціації саркомерогенезу (Твердохлеб І.В., 1996в; 1997).

Аналіз наукової літератури дозволяє зробити висновок про складний характер перебігу процесів міофібрилогенезу в пре- та постнатальному періодах. Поетапне збирання білкових структур у саркомери, механізм їх взаємодії, просторова організація певних компонентів міофібрил лишаються не до кінця вивченими. Однак зрозуміло, що вже на ранніх етапах онтогенезу починає формуватися «примітивний» міофібрилярний апарат.

У класичних дослідженнях чітко показано, що ступінь структурно-функціонального розвитку міофібрил помітно розрізняється в шлуночковому та передсердному міокарді людини (Legato M.J., 1973; Румянцев П.П., 1972; 1982; Непомнящих Л.М. и соавт., 1981; 1989; Mandarin-Lacerda C.A., 1984) і експериментальних тварин (Page E. et al., 1974; Pilny J., 1975). Дані розрізнення включають, зокрема, суттєву різницю за вмістом міофібрил, їх компоновкою та орієнтацією у саркоплазмі скоротливих клітин.

Результати ультраструктурного аналізу механізмів міофібрилогенезу свідчать про те, що у шлуночках серця ембріонів щурів збирання гексагональних міофіламентозних комплексів почи-

нається раніше, ніж у передсердях. Аналогічна закономірність характерна також для міокарда людини: за даними М.Obrusnik з колегами (1978), ембріональні передсердні міоцити за рівнем розвитку скоротливих структур на 7-10 діб відстають від скоротливих клітин шлуночків. Наведеним даним значною мірою протистоять результати інших дослідників, у відповідності з якими диференціювання передсердних і шлуночкових кардіоміоцитів до 3-го тижня ембріогенезу щурів і до кінця ембріонального розвитку людини відбувається морфологічно подібно (Дробышева Р.А., 1978; Lichnovsky V. et al., 1978).

В експериментах з ранніми ембріонами курей (Хлопонин П.А., 1976), гризунів (Румянцев П.П., 1972) і кролів (Smith H. et al., 1977) було показано, що онтогенетичні перетворення скоротливого апарата кардіоміоцитів пов'язані з різним ступенем ускладнення конфігурації вставних дисків у передсердному і шлуночковому відділах, а також з неоднаковим характером розвитку *fasciae adhaerentes*, нексусів і десмосом на контактних поверхнях клітин при вивченні лівих і правих відділів серця експериментальних тварин. Навпроти, у дослідженнях Н.Д.Кім із співробітниками (1992) при вивченні процесів диференціювання в міокарді людини у цілому спростовано морфологічний градієнт між правим і лівим шлуночками.

Наявні на сьогодні наукові дані відображають надзвичайно складний характер перетворень скоротливого апарата кардіоміоцитів на етапах онтогенетичного розвитку. На ґрунті численних морфологічних даних можна підсумувати, що механізми міофібрилогенезу в різних відділах серця і зонах серцевої стінки здійснюються принципово подібним чином, проте відомості про ступінь їх виразності, співвідношення і швидкість перебігу в різних ділянках міокарда мають суперечливий характер. Завдяки аналізу багатьох морфологічних та стереометричних характеристик існує можливість отримати найбільш повний обсяг даних щодо формування окремих структур скоротливого апарата. Відомо, що процес його формування у експериментальних тварин та людини починається на ранніх етапах пренатального онтогенезу, проте багато питань щодо механізмів, які лежать в основі цього процесу, залишаються не розкритими, що обумовлює потребу у використанні та поєднанні різних методів дослідження. Отже, аналіз питань щодо формування окремих компонентів міофібрилярного апарата як у нормі, так і за умов впливу ендо- та екзогенних факторів, на сьогодні лишається актуальним.

Літературні джерела

- Дробышева Р. А. Морфологические и биохимические корреляции в мышечной ткани предсердий и желудочков / Р. А. Дробышева, С. А. Тумаков // Бюлл. exper. биол. – 1978. – № 4. – С. 484.
- Молекулярно-генетические механизмы развития сердца и перспектив восстановления миокарда при сердечной недостаточности / В. П. Ширицкий, О. В. Степанова, Т. Г. Куликова [и др.] // Кардиол. вестник. – 2009. – Т. 4, № 13. – С. 71–76.
- Непомнящих Л. М. Морфология атрофии сердца / Л. М. Непомнящих, Л. В. Колесникова, Г. И. Непомнящих. – Новосибирск: Наука, 1989. – 307 с.
- Непомнящих Л. М. Патологическая анатомия и ультраструктура сердца / Л. М. Непомнящих. – Новосибирск: Наука, 1981. – 323 с.
- Румянцев П. П. Кардиомиоциты в процессах репродукции, дифференцировки и регенерации / П. П. Румянцев. – Л.: Наука, 1982. – 288 с.
- Румянцев П. П. Электронномикроскопический анализ "дедифференцировки" и митотического деления миоцитов предсердия при массивном инфаркте миокарда левого желудочка / П. П. Румянцев // Архив АГЭ. – 1972. – № 6. – С. 115–121.
- Твердохлеб И. В. Гетерогенность миокарда и ее развитие в нормальной кардиомиогенезе / И. В. Твердохлеб. – Днепропетровск: Пороги, 1996. – С. 224.
- Твердохлеб И. В. Гетерогенность сократительных структур в саркоплазме миоцитов развивающегося сердца / И. В. Твердохлеб // Вестник проблем биологии и медицины. – 1997. – Вып. 3. – С. 21–24.
- Твердохлеб И. В. Данные ультраструктурной стереометрии о развитии сократительного аппарата кардиомиоцитов в аспекте периодизации пренатального онтогенеза человека / И. В. Твердохлеб // Вестник проблем современной медицины. – 1996. – Вып. 8. – С. 135–138.
- Твердохлеб И. В. Преобразования ультраструктуры миофибрилл и фракционного состава актомиозинового комплекса кардиомиоцитов в кардиомиогенезе человека на этапах раннего онтогенеза / И. В. Твердохлеб // Вісник наукових досліджень (міжнародний науковий журнал). – 1995. – Вип. 5. – 12 с.
- Твердохлеб И. В. Структурно-динамическая гетерогенность сократительных кардиомиоцитов млекопитающих / И. В. Твердохлеб // Вестник проблем современной медицины. – 1996. – Вып. 11. – С. 34–37.
- Хлопонин П. А. Светооптический и электронномикроскопический анализ дифференцировки желудочков и предсердий сердца в онтогенезе птиц / П. А. Хлопонин // Архив АГЭ. – 1976. – № 12. – С. 49–56.
- Differential distribution of subsets of myofibrillar proteins in cardiac nonstriated and striated myofibrils / T. Schultheiss, Z. Lin, M. H. Lu [et al.] // J. Cell Biol. – 1990. – Vol. 110. – P. 1159–1172.
- Du A. Cardiac myofibrillogenesis inside intact embryonic hearts / A. Du, J. M. Sanger, J. W. Sanger // Devel. Biol. – 2008. – № 318. – P. 236–246.
- Du A. Myofibrillogenesis in the first cardiomyocytes formed from isolated quail precardiac mesoderm / A. Du, J. M. Sanger, K. K. Linask // Dev. Biol. – 2003. – № 211. – P. 382–394.
- Dynamics of Z-band based proteins in developing skeletal muscle cells / J. Wang, N. Shaner, B. Mittal [et al.] // Cell Motility and the Cytoskeleton. – 2005. – Vol. 61. – P. 34–48.
- Fulton A. B. Titin, a huge, elastic sarcomeric protein with a probable role in morphogenesis / A. B. Fulton, W. B. Issacs // BioEssays. – 1991. – Vol. 13. – P. 157–161.
- Gregorio C. C. Mechanisms of thin filament assembly in embryonic chick cardiac myocytes: tropomodulin requires tropomyosin for assembly / C. C. Gregorio, V. M. Fowler // Cell Biol. – 1995. – № 4. – P. 683–695.
- 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.
- Lange S. From A to Z and back? Multicompartiment proteins in the sarcomere / S. Lange, E. Ehler, M. Gautel // Trends in Cell Biology. – 2006. – Vol. 16. – P. 11–18.
- Legato M. J. Ultrastructure of the atrial, ventricular and Purkinje cells with special reference to the genesis of arrhythmias / M. J. Legato // Circulation. – 1973. – Vol. 47. – P. 178–189.
- Lichnovsky V. Ultrastructure of the atrium of the Human embryonic and fetal heart / V. Lichnovsky, M. Obrucnic, P. Jirik // Folia morphol. – 1976. – Vol. 24. – P. 225–230.
- Mandarim-Lacerda C. A. Comparative myocardial cell diameters between the right and the left anterior papillary muscles in man / C. A. Mandarim-Lacerda // Cienc. e cult. – 1984. – Vol. 36, № 2. – P. 256–259.
- Morimoto S. Sarcomeric proteins and inherited cardiomyocytes / S. Morimoto // Cardiovasc. Res. – 2008. – Vol. 77. – P. 659–666.
- Myofibrillogenesis visualized in living embryonic cardiomyocytes / G. A. Dabiri, K. K. Turnacioglu, J. M. Sanger [et al.] // Proc. Natl Acad. Sci. – 1997. – Vol. 16. – P. 9493–9498.
- Nonmuscle myosin II-B is required for normal development of the mouse heart / A. N. Tullio, D. Accili, V. J. Ferrans [et al.] // Proc. Natl Acad. Sci. – 1997. – Vol. 32. – P. 12407–12412.
- Page E. Normal growth of ultrastructures in rat

left ventricular myocardial cells / E. Page, J. Earley, B. Power // *Circ. Res.* – 1974. - Vol. 34-35. – P. 1112-1116.

Pearson M. L. Regulatory mechanism in the muscle development: a perspective / M. L. Pearson, H. F. Epstein // *Muscle development: molecular and cellular control.* – N. Y., 1982. - P. 559-568.

Pilny J. The amount of contractile matter per myocardial cell nucleus in the rat during postnatal ontogenesis / J. Pilny // *Folia morphol.* – 1975. - Vol. 23. – P. 342-346.

Premiofibrils in spreading adult cardiomyocytes in tissue culture: evidence for reexpression of the embryonic program for myofibrillogenesis in adult cells / S. M. LoRusso, D. Rhee, J. M. Sanger [et al.] // *Cell Motil Cytoskeleton.* – 1997. – Vol. 37. – P. 183-198.

Rhee D. The premyofibril: evidence for its role in myofibrillogenesis / D. Rhee, J. M. Sanger, J. W. Sanger // *Cell Motility and the Cytoskeleton.* – 1994. – Vol. 28. – P. 21-24.

Robinson M. E. Regional differences in vivo myocardial protein synthesis in the neonatal rabbit heart / M. E. Robinson, A. M. Samarel // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 1990. – Vol. 22, № 5. – P. 607-618.

Sanger J. M. The dynamic Z bands of striated muscle cells / J. M. Sanger, J. W. Sanger // *Science*

Signaling. – 2008. – Vol. 1. – P. 37.

Sanger J. W. Analysis of myofibrillar structure and assembly using fluorescently labeled contractile proteins / J. W. Sanger, B. Mittal, J. M. Sanger // *J. Cell Biol.* – 1984. – Vol. 3. – P. 825-833.

Sanger J. W. Formation of myofibrils in spreading chick cardiac myocytes / J. W. Sanger, B. Mittal, J. M. Sanger // *Cell Motility.* – 1984. – Vol. 4. – P. 405-416.

Sanger J. W. How to build a myofibril / J. W. Sanger, S. Kang, C. C. Siebrands // *Journal of Muscle Research and Cell Motility.* – 2005. – Vol. 26. – P. 343-354.

Smith H. Ultrastructural changes in rabbit heart mitochondria during the perinatal period. Neonatal transition to aerobic metabolism / H. Smith, E. Page // *Devel. Biol.* – 1977. - Vol. 57. – P. 109-117.

Studies on cardiac myofibrillogenesis with antibodies to titin, actin, tropomyosin, and myosin / S. M. Wang, N. Shaner, B. Mittal [et al.] // *J. Cell Biol.* – 1988. – Vol. 107. – P. 1075-1083.

Ultrastructural differentiation of the atrial wall of the human heart during embryonic and foetal development / M. Obrucnic, V. Lichnovsky, V. Malek, A. Nedbaec // *Folia morphol.* – 1978. - Vol. 26. – P. 178-181.

Марченко Д.Г., Твердохлеб И.В. Онтогенетические механизмы формирования сократительного аппарата кардиомиоцитов.

Резюме. Обзор посвящен анализу структурных и функциональных особенностей развития сократительного аппарата миокарда в пренатальном и постнатальном онтогенезе. Механизмы миофибриллогенеза в разных отделах сердца и зонах сердечной стенки осуществляются принципиально сходным образом, однако сведения о степени их выраженности, соотношении и скорости протекания в различных участках миокарда имеют противоречивый характер. Благодаря анализу многих морфологических и стереометрических характеристик существует возможность получить наиболее полный объем данных о формировании определенных структур сократительного аппарата. Процесс его формирования у экспериментальных животных и человека начинается на ранних этапах пренатального онтогенеза, однако многие вопросы, лежащие в основе данного процесса, остаются не раскрытыми, что обуславливает необходимость в использовании и сочетании разных методов исследования. Анализ вопросов относительно формирования компонентов миофибрилярного аппарата как в норме, так и в условиях влияния эндо- и экзогенных факторов, на сегодня остается актуальным.

Ключевые слова: миокард, онтогенез, миофибриллогенез, сократительные белки, миофиламенты.