

УДК 618.39-02:616.127-018.63-002.88]-092.9:599323.4

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-4-72-78>

Влияние преждевременного рождения крыс на пролиферацию и гиперплазию кардиомиоцитов

Иванова В.В.¹, Мильто И.В.^{1,2}, Серебрякова О.Н.¹, Суходоло И.В.¹

¹ Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)

Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

² Северский биофизический научный центр (СБН Центр)

Россия, 636013, г. Северск-13, а/я № 130

РЕЗЮМЕ

Цель. Установить влияние преждевременного рождения на процессы пролиферации и гиперплазии кардиомиоцитов в раннем постнатальном периоде онтогенеза у крыс.

Материалы и методы. Преждевременные роды (на 21-е и 21,5-е сут беременности) крыс линии Вистар индуцировали подкожным введением мифепристона. Иммуногистохимически в левом желудочке преждевременно рожденных и доношенных крыс на 1, 2, 3, 4, 5 и 6-е сут постнатального периода онтогенеза выявляли и подсчитывали количество Ki67-позитивных и Mklp2-позитивных кардиомиоцитов. С помощью критерия Шапиро – Уилка и критерия Манна – Уитни с поправкой Бонферрони провели статистический анализ морфометрических показателей.

Результаты. Продemonстрировано увеличение количества Ki67-позитивных кардиомиоцитов в левом желудочке сердца крыс: на 1-е сут постнатального периода онтогенеза (у рожденных на 21-е сут беременности) и на 3–5-е сут постнатального периода онтогенеза (у рожденных на 21,5-е сут беременности). Преждевременное рождение не приводит к изменению количества Mklp2-позитивных кардиомиоцитов в стенке левого желудочка крыс.

Заключение. В раннем постнатальном периоде онтогенеза продемонстрировано изменение паттерна экспрессии Ki67 кардиомиоцитами крыс, рожденных на 12 или 24 ч ранее срока. Изолированное увеличение экспрессии Ki67 без изменения экспрессии Mklp2 кардиомиоцитами в стенке левого желудочка преждевременно рожденных крыс свидетельствует об акселерации гипертрофии кардиомиоцитов. Меньшая продолжительность внутриутробного периода развития ассоциирована с более выраженными морфофункциональными перестройками миокарда крыс.

Ключевые слова: преждевременное рождение, кардиомиоцит, пролиферация, гиперплазия, гипертрофия, эксперимент

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источники финансирования. Исследование выполнено в рамках Программы стратегического академического лидерства «Приоритет – 2030».

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом СибГМУ (протокол № 8475/1 от 30.11.2020).

Для цитирования: Иванова В.В., Мильто И.В., Серебрякова О.Н., Суходоло И.В. Влияние преждевременного рождения крыс на пролиферацию и гиперплазию кардиомиоцитов. *Бюллетень сибирской медицины*. 2022;21(4):72–78. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-4-72-78>.

Effect of preterm birth in rats on proliferation and hyperplasia of cardiomyocytes

Ivanova V.V.¹, Milto I.V.^{1,2}, Serebryakova O.N.¹, Sukhodolo I.V.¹

¹ Siberian State Medical University

2, Moscow Tract, Tomsk, 634050, Russian Federation

² Seversk Biophysical Research Center

P.O. Box 130, Seversk-13, 636013, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To identify the effect of preterm birth on proliferation and hyperplasia of cardiomyocytes in the early postnatal period of ontogenesis in rats.

Materials and methods. Preterm birth (on day 21 and 21.5 of gestation) in Wistar rats was induced by subcutaneous administration of mifepristone. Immunohistochemistry was used to identify and calculate the number of Ki67-positive and Mklp2-positive cardiomyocytes in the left ventricle of preterm and full-term rats on days 1, 2, 3, 4, 5, and 6 of postnatal ontogenesis. Statistical analysis of morphometric parameters was performed using the Shapiro – Wilk test and Mann – Whitney test with the Bonferroni correction.

Results. We revealed an increase in the number of Ki67-positive cardiomyocytes in the left ventricle of the rats: on day 1 of postnatal ontogenesis (in the rats born on day 21 of gestation) and on days 3–5 of postnatal ontogenesis (in the rats born on day 21.5 of gestation). Preterm birth in rats did not result in a change in the number of Mklp2-positive cardiomyocytes in the left ventricular wall.

Conclusion. A change in the pattern of Ki67 expression by cardiomyocytes in the rats born 12 or 24 hours before full term was demonstrated in the early postnatal period of ontogenesis. An isolated increase in Ki67 expression without a change in Mklp2 expression by cardiomyocytes in the left ventricular wall of preterm rats indicates acceleration of cardiomyocyte hypertrophy. Shorter duration of prenatal development is associated with more pronounced morphological and functional rearrangements in the rat myocardium.

Keywords: preterm birth; cardiomyocyte; proliferation; hyperplasia; hypertrophy, experiment

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The study was carried out within the strategic academic leadership program “Priority 2030”.

Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the local Ethics Committee at Siberian State Medical University (Protocol No. 8475/1 of 30.11.2020).

For citation: Ivanova V.V., Milto I.V., Serebryakova O.N., Sukhodolo I.V. Effect of preterm birth in rats on proliferation and hyperplasia of cardiomyocytes. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2022;21(4):72–78. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-4-72-78>.

ВВЕДЕНИЕ

Преждевременное рождение (рождение ранее 37 нед беременности) увеличивает риск раннего развития заболеваний сердечно-сосудистой системы [1, 2]: ишемической болезни сердца [3], гипертонической болезни, сердечной недостаточности [4]. Преждевременное рождение ассоциировано со структурной и функциональной незрелостью органов, что является причиной их адаптивного морфогенеза в постнатальном периоде. Показано, что различий в

строении сердца доношенных и преждевременно рожденных детей в пренатальном периоде онтогенеза не наблюдается, начальные структурные изменения сердца у преждевременно рожденных детей формируются в постнатальном периоде [5]. Известно, что морфофункциональные особенности сердца у преждевременно рожденных детей определяются уже на 3-м мес постнатального периода онтогенеза: наблюдается увеличение относительной массы правого и левого желудочков по сравнению с таковыми у доношенных сверстников [5]. С течением времени

структурные особенности сердца преждевременно рожденных детей сохраняются [6] и могут служить предпосылкой для более раннего развития у данной категории лиц заболеваний сердечно-сосудистой системы [7].

Каким образом преждевременное рождение приводит к формированию структурно-функциональных особенностей сердца, остается неясным, несмотря на пристальное внимание исследователей к данной проблеме [8]. Вместе с тем коррекция в раннем постнатальном периоде онтогенеза структурных особенностей сердца у преждевременно рожденных детей может предупредить развитие или уменьшить риск развития у них заболеваний сердечно-сосудистой системы во взрослом возрасте [9–11].

Определение и детальная характеристика морфофункциональных изменений сердца преждевременно рожденных детей в раннем постнатальном периоде являются первоочередной задачей, решение которой осложняется отсутствием гистологических исследований. Единичные работы, посвященные гистологической характеристике миокарда преждевременно рожденных детей, сложны для интерпретации, так как в качестве контроля используются сердца мертворожденных детей [12], в то время как наибольший интерес представляет именно адаптация сердца и кровеносных сосудов к условиям функционирования *ex utero*. В связи с этим актуальным являются установление, изучение динамики и последствий постнатальных морфофункциональных особенностей сердца у преждевременно рожденных животных в эксперименте. Цель исследования: установить влияние преждевременного рождения на процессы пролиферации и гиперплазии кардиомиоцитов в раннем постнатальном периоде онтогенеза у крыс.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В эксперименте использованы крысы линии Вистар обоего пола. Полный срок беременности крыс линии Вистар составляет 22 сут. Рожденные за 2 сут до срока крысы являются нежизнеспособными. Крысы, рожденные на 1 сут ранее срока, характеризуются достаточной степенью структурной и функциональной незрелости органов и используются в качестве модели для исследования эффектов преждевременного рождения [13, 14]. На основании клинических данных, согласно которым выраженность морфофункциональных особенностей сердца и сосудов коррелирует со степенью недоношенности [15, 16], а также сведений о том, что даже умеренная степень недоношенности приводит к нарушению функционирования сердечно-сосудистой системы

во взрослом возрасте [17], в исследовании выделено две группы преждевременно рожденных крыс, недоношенных на 12 и 24 ч соответственно (табл. 1).

Таблица 1

Характеристика экспериментальных групп		
Группа	Продолжительность внутриутробного периода экспериментальных животных, сут	Срок инъекции мифепристона самкам, сут беременности
Контрольная группа, $n = 30$	22,0	–
Группа 1, $n = 30$	21,5	20,5
Группа 2, $n = 30$	21,0	20,0

Потомство получали от интактных самцов (2 мес, 180 ± 20 г) и самок (3 мес, 180 ± 20 г) крыс линии Вистар, последних содержали в индивидуальных клетках. У самок ежедневно определяли стадию эстрального цикла. К самкам, находящимся в стадии проэструса эстрального цикла, на ночь подсаживали самца. Утром следующего дня самца отсаживали, у самок анализировали влажалищный мазок для верификации коитуса. Первым днем беременности считали день обнаружения у самок во влажалищном мазке сперматозоидов. Беременных самок содержали в индивидуальных клетках и кормили кормом для беременных лабораторных грызунов ЛБК 120 Р-22 (Дельта Фидс, Россия). Индукцию преждевременных родов на 21-е и 21,5-е сут беременности осуществляли подкожным введением крысам мифепристона (1 мл, 10 мг/кг массы тела, Sigma-Aldrich, США) [18].

Выведение крыс из эксперимента осуществляли на 1, 2, 4, 5 и 6-е сут постнатального периода онтогенеза асфиксией CO_2 . Сердце крыс фиксировали в забуференном (рН 7,4) формалине (БиоВитрум, Россия) в течение 24 ч, после чего промывали в проточной воде, обезживали в Isoprep (БиоВитрум, Россия) и заливали в парафиновую смесь HISTOMIX (БиоВитрум, Россия). Срезы, полученные на автоматическом микротоме (HM355S, Thermo Fisher Scientific, Китай), использовали для постановки иммуногистохимической реакции. На срезах непрямым пероксидазным методом выявляли Ki67 (маркер пролиферации) и Mklp2 (маркер цитотомии). Показано, что такой маркер пролиферации, как Ki67, неспецифичен для определения истинного митоза и экспрессируется при эндомитозе [19]. Напротив, Mklp2 (mitotic kinesin-like protein 2) является маркером цитокинеза – заключительной стадии митоза. Таким образом, Mklp2 позволяет выявить клетки, проходящие завершающие стадии митоза [20].

Для демаскировки антигенов депарафинизированные срезы подвергали высокотемпературному

воздействию в цитратном буфере (0,01 М; pH 6,0). В качестве первичных антител использовали ab16667 (Anti-Ki67 antibody [SP6], 1 : 300) и bs-7750r (Anti-Mklp2 antibody, 1 : 500). Для визуализации первичных антител использовали Mouse and Rabbit Specific HRP/DAB IHC Detection Kit – Micro-polymer (Abcam, Великобритания). После постановки иммуногистохимической реакции срезы докрашивали гематоксилином Джила.

Исследование иммуногистохимических препаратов проводили с помощью светового микроскопа Axioscope 40 (Zeiss, Германия) и цифровой камеры CanonG5 (Canon, Китай). Для определения локализации иммунопозитивных кардиомиоцитов толщину миокарда левого желудочка условно делили на трети: субэпикардальную, среднюю и субэндокардальную. Подсчитывали количество Ki67-позитивных и Mklp2-позитивных кардиомиоцитов в 1 мм² площади среза стенки левого желудочка.

Статистический анализ проведен с помощью SPSS 16.0 (IBM, США). Использованы критерий Шапиро – Уилка и критерий Манна – Уитни с поправкой Бонферрони. Результаты морфометрического исследования представлены в виде медианы и интерквартильного размаха $Me (Q_1; Q_3)$, уровень статистической значимости различий принят как $p < 0,01$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В миокарде левого желудочка крыс Ki67 и Mklp-2 выявляются в цитоплазме различных клеток: эндотелиоцитов, фибробластов, кардиомиоцитов (рис.). В наблюдаемые сроки в сердце крыс всех экспериментальных групп Ki67-позитивные кардиомиоциты диффузно локализованы в миокарде левого желудочка, тогда как Mklp2-позитивные кардиомиоциты имеют преимущественно субэндокардальную локализацию.

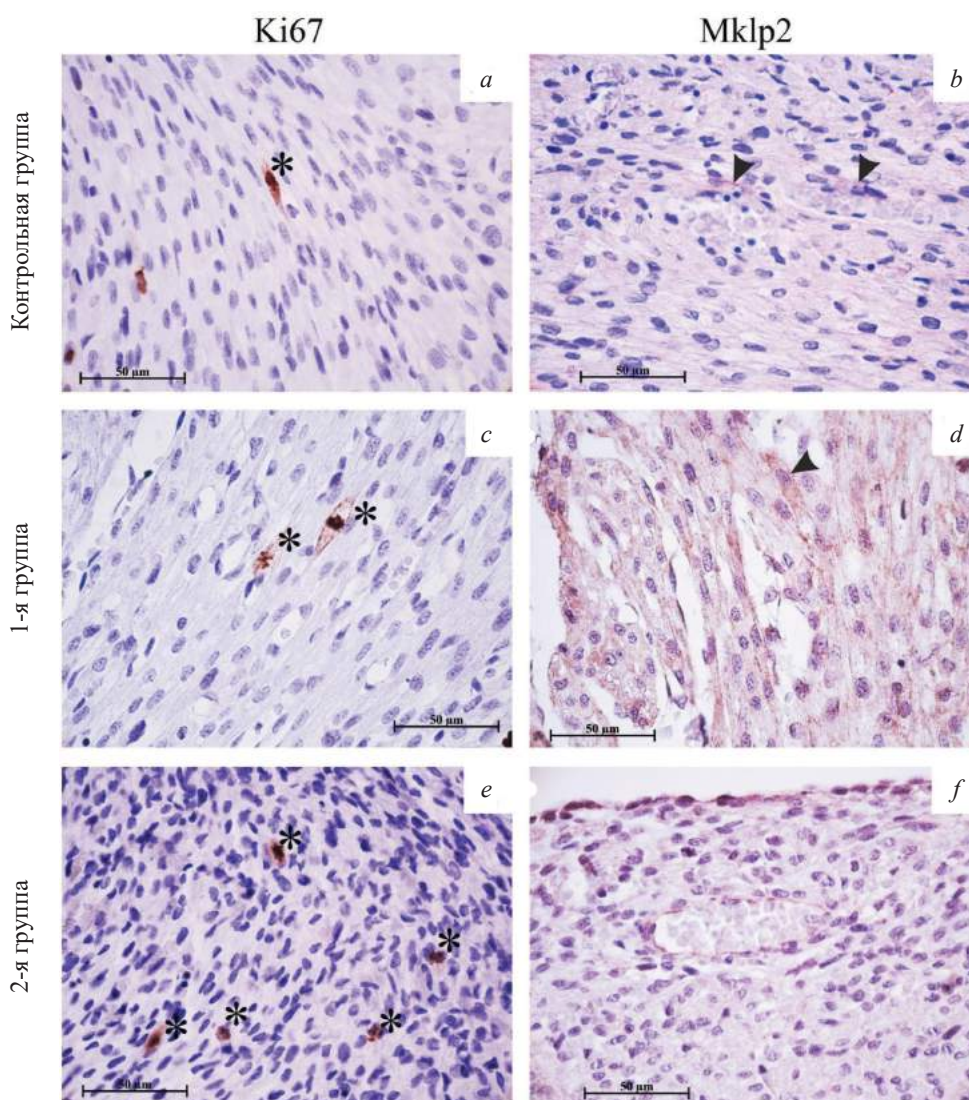


Рисунок. Миокард левого желудочка крысы: контрольной группы (доношенные животные) (a, b), группы 1 – крысы, рожденные на 21,5-е сут беременности (c, d), группы 2 – крысы, рожденные на 21-е сут беременности (e, f), на 1-е сут постнатального периода онтогенеза. Звездочки указывают на Ki67-позитивные кардиомиоциты (a, c, f), головки стрелок указывают на Mklp2-позитивные кардиомиоциты (b, d, f). Окраска: иммуногистохимическая реакция с докраской гематоксилином Джила

В миокарде левого желудочка крыс всех исследуемых групп на протяжении эксперимента количество Ki67-позитивных кардиомиоцитов превышает количество Mklp2-позитивных кардиомиоцитов

(табл. 2). Динамика количества Ki67-позитивных кардиомиоцитов и Mklp2-позитивных кардиомиоцитов в 1 мм² среза левого желудочка крыс отражена в табл. 2.

Таблица 2

Динамика количества иммунопозитивных кардиомиоцитов в левом желудочке крыс, количество кардиомиоцитов в 1 мм ² , Me (Q ₁ ; Q ₃)						
Группа	Постнатальный период онтогенеза, сут					
	1	2	3	4	5	6
Ki67-позитивные кардиомиоциты						
Контрольная группа	43,8 (37,5; 50,0)	87,5 (68,8; 98,4)	68,8 (62,5; 85,9)	43,8 (25,0; 50,0)	46,9 (37,5; 50,0)	34,4 (20,3; 48,4)
	–	$p_2 = 0,000$	–	$p_2 = 0,001$	–	–
Группа 1	28,1 (14,1; 42,2)	78,1 (68,8; 115,6)	96,9 (71,9; 123,4)	78,1 (57,8; 93,8)	62,5 (51,6; 75,0)	50,0 (37,5; 67,2)
	$p = 0,007$	$p_2 = 0,000$	$p = 0,008$	$p = 0,000$	$p = 0,001$	
Группа 2	71,9 (56,3; 81,3)	84,4 (75,0; 100,0)	65,6 (51,6; 95,3)	43,8 (37,5; 68,8)	46,9 (31,3; 62,3)	43,8 (31,3; 56,3)
	$p_1 = 0,000$ $p_2 = 0,000$	$p_2 = 0,000$	–	$p_1 = 0,000$ $p_2 = 0,002$	–	–
Mklp2-позитивные кардиомиоциты						
Контрольная группа	25,0 (0; 50,0)	12,5 (0; 50,0)	12,5 (0; 31,3)	0 (0; 25,0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
	$p_3 = 0,002$	$p_{33} = 0,000$	$p_3 = 0,000$	$p_3 = 0,000$	$p_3 = 0,000$	$p_3 = 0,000$
Группа 1	25,0 (0; 50,0)	0 (0; 31,3)	0 (0; 31,3)	0 (0; 25,0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
	$p_3 = 0,009$	$p_3 = 0,000$	$p_3 = 0,000$	$p_3 = 0,000$	$p_3 = 0,000$	$p_3 = 0,000$
Группа 2	12,5 (0; 31,3)	0 (0; 31,3)	0 (0; 25,0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
	$p_3 = 0,000$	$p_3 = 0,000$	$p_3 = 0,000$	$p_3 = 0,000$	$p_3 = 0,000$	$p_3 = 0,000$

Примечание. Уровень статистической значимости различий по сравнению с показателем контрольной группы (p), показателем группы 1 (p_1) с соответствующим показателем на предыдущий срок (p_2). Уровень статистической значимости различий количества Ki67-позитивных и Mklp2-позитивных кардиомиоцитов в 1 мм² среза левого желудочка крыс аналогичных групп в соответствующие сроки (p_3).

Во всех экспериментальных группах количество Ki67-позитивных кардиомиоцитов в стенке левого желудочка крыс максимально на 2–3-е сут постнатального периода онтогенеза, после чего прогрессивно снижается. У крыс группы 1 наблюдается более позднее увеличение количества Ki67-позитивных кардиомиоцитов в стенке левого желудочка по сравнению с таковым у животных контрольной группы. Продemonстрировано увеличение количества Ki67-позитивных кардиомиоцитов в левом желудочке сердца крыс группы 1 на 3–5-е сут постнатального периода онтогенеза. Напротив, у крыс группы 2 количество Ki67-позитивных кардиомиоцитов в стенке левого желудочка превышает показатель крыс группы 1 и контрольной группы и на 1-е сут постнатального периода онтогенеза.

Количество Mklp2-позитивных кардиомиоцитов в стенке левого желудочка крыс всех исследуемых групп в ходе эксперимента прогрессивно снижается. Преждевременное рождение не приводит к изменению количества Mklp2-позитивных кардиомиоцитов в стенке левого желудочка крыс.

ОБСУЖДЕНИЕ

В исследовании применена общепризнанная модель индукции преждевременных родов у крыс [21–23]. У крыс перед родами наблюдается снижение

концентрации прогестерона в плазме крови. Известно, что морфофункциональные изменения в матке и плаценте крыс, вызванные инъекцией конкурентного антагониста прогестерона мифепристона, идентичны таковым, развивающимся перед родами при доношенной беременности [21–23]. Мифепристон не угнетает лактацию [24], не оказывает токсического эффекта и не вызывает гибели плодов и новорожденного потомства [18, 25, 26].

За последние сутки пренатального периода онтогенеза масса сердца крыс возрастает с 15,8 до 25,9 мг [27]; объем левого желудочка увеличивается с 4,14 до 6,72 мм³ [28]. Увеличение размеров сердца крыс в плодном периоде, а также в раннем постнатальном периоде онтогенеза обусловлено пролиферацией кардиомиоцитов. Продemonстрировано, что в 1–2-е сут постнатального периода онтогенеза продолжается увеличение пула кардиомиоцитов (гиперплазия кардиомиоцитов), что согласуется с данными F. Li и соавт. [29]. Продemonстрировано, что гиперпластический тип роста миокарда в постнатальном периоде онтогенеза затрагивает, в основном, субэндокардиальную зону миокарда. На 3–4-е сут постнатального периода онтогенеза кардиомиоциты крыс теряют способность завершать цитокinesis: полноценные митозы полностью сменяются эндомитозом (гипертрофия кардиомиоцитов). Чтобы оценить, при-

ведет ли преждевременное рождение к изменению времени перехода миокарда с гиперпластического типа роста на гипертрофический тип, изучали динамику количества Ki67- и Mklp2-позитивных кардиомиоцитов у преждевременно рожденных крыс с 1-е по 6-е сут постнатального периода онтогенеза.

Преждевременное рождение не сопровождается компенсаторным увеличением количества Mklp2-позитивных кардиомиоцитов или изменением временного паттерна экспрессии Mklp2 в миокарде левого желудочка крыс. Изолированное увеличение экспрессии Ki67 без изменения экспрессии Mklp2 кардиомиоцитами в стенке левого желудочка преждевременно рожденных крыс свидетельствует об акселерации гипертрофии кардиомиоцитов, что может быть причиной снижения миокардиального резерва. Вероятно, увеличение экспрессии Ki67 кардиомиоцитами стенки левого желудочка преждевременно рожденных крыс является отражением так называемого догоняющего роста, а также адаптивной реакцией структурно незрелого сердца на увеличение гемодинамической нагрузки в связи с рождением и ростом животного.

Стоит отметить, что увеличение количества Ki67-позитивных кардиомиоцитов левого желудочка у крыс, рожденных на 21-е сут беременности, относительно такового у животных контрольной группы и животных, рожденных на 21,5-е сут беременности, наблюдается уже на 1-е сут постнатального периода онтогенеза. Вероятно, большая структурная незрелость сердца является причиной более выраженных морфофункциональных перестроек органа в результате рождения. Учитывая короткую продолжительность плодного этапа пренатального периода онтогенеза крыс (для крыс линии Вистар с 18-х по 22-е сут эмбриогенеза) и высокую интенсивность органогенеза в этот период, вероятно, что разница в продолжительности беременности в 0,5 сут может быть причиной отличного эффекта преждевременного рождения на морфофункциональное состояние миокарда крыс. Для детального понимания причин наблюдаемых отличий эффекта преждевременного рождения на пролиферацию кардиомиоцитов крыс, недоношенных на 12 и 24 ч, необходимы дальнейшие исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В раннем постнатальном периоде онтогенеза продемонстрировано изменение паттерна экспрессии Ki67 кардиомиоцитами крыс, рожденных на 12 или 24 ч ранее срока. Изолированное увеличение экспрессии Ki67 без изменения экспрессии Mklp2 кардиомиоцитами в стенке левого желудочка преж-

девременно рожденных крыс свидетельствует об акселерации гипертрофии кардиомиоцитов. Меньшая продолжительность внутриутробного периода развития ассоциирована с более выраженными морфофункциональными перестройками миокарда крыс.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lewandowski A.J., Levy P.T., Bates M.L., McNamara P.J., Nuyt A.M., Goss K.N. Impact of the vulnerable preterm heart and circulation on adult cardiovascular disease risk. *Hypertension*. 2020;76 (4):1028–1037. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15574.
2. Huckstep O.J., Burchert H., Williamson W., Telles F., Tan C., Bertagnolli M. et al. Impaired myocardial reserve underlies reduced exercise capacity and heart rate recovery in preterm-born young adults. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*. 2021;22(5):572–580. DOI: 10.1093/ehjci/jeaa060.
3. Crump C., Howell E.A., Stroustrup A., McLaughlin M.A., Sundquist J., Sundquist K. Association of preterm birth with risk of ischemic heart disease in adulthood. *JAMA Pediatr*. 2019;173 (8):736–743. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2019.1327.
4. Carr H., Cnattingius S., Granath F., Ludvigsson J.F., Edstedt Bonamy A.K. Preterm birth and risk of heart failure up to early adulthood. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2017;69(21):2634–2642. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.03.572.
5. Aye C., Lewandowski A.J., Lamata P., Upton R., Davis E., Ohuma E.O. et al. Disproportionate cardiac hypertrophy during early postnatal development in infants born preterm. *Pediatr. Res*. 2017;82(1):36–46. DOI: 10.1038/pr.2017.96.
6. Mohlert L.A., Hallberg J., Broberg O., Rydberg A., Halvorsen C.P., Liuba P. et al. The preterm heart in childhood: Left ventricular structure, geometry, and function assessed by echocardiography in 6-year-old survivors of periviable births. *J. Am. Heart Assoc*. 2018;7(2):e007742. DOI: 10.1161/JAHA.117.007742.
7. Burchert H., Lewandowski A.J. Preterm birth is a novel, independent risk factor for altered cardiac remodeling and early heart failure: Is it time for a new cardiomyopathy? *Curr. Treat. Options Cardio. Med*. 2019;21(2):8. DOI: 10.1007/s11936-019-0712-9.
8. Goss K.N., Haraldsdottir K., Beshish A.G., Barton G.P., Watson A.M., Palta M. et al. Association between preterm birth and arrested cardiac growth in adolescents and young adults. *JAMA Cardiol*. 2020;5(8):910–919. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1511.
9. Alsaied T., Omar K., James J.F., Hinton R.B., Crombleholme T.M., Habli M. Fetal origins of adult cardiac disease: a novel approach to prevent fetal growth restriction induced cardiac dysfunction using insulin like growth factor. *Pediatr. Res*. 2017;81(6):919–925. DOI: 10.1038/pr.2017.18.
10. Vrselja A., Pillow J.J., Black M.J. Effect of preterm birth on cardiac and cardiomyocyte growth and the consequences of antenatal and postnatal glucocorticoid treatment. *J. Clin. Med*. 2021;10(17):3896. DOI: 10.3390/jcm10173896.
11. Lewandowski A.J., Lamata P., Francis J.M., Piechnik S.K., Ferreira V.M., Boardman H et al. Breast milk consumption in

- preterm neonates and cardiac shape in adulthood. *Pediatrics*. 2016;138 (1): e20160050. DOI: 10.1542/peds.2016-0050.
12. Bensley J.G., Moore L., De Matteo R., Harding R., Black M.J. Impact of preterm birth on the developing myocardium of the neonate. *Pediatr. Res.* 2018;83(4):880–888. DOI: 10.1038/pr.2017.324.
 13. Tanswell A.K., Wong L., Possmayer F., Freeman B.A. The preterm rat: a model for studies of acute and chronic neonatal lung disease. *Pediatr. Res.* 1989;25(5):525–529. DOI: 10.1203/00006450-198905000-00020.
 14. Grases-Pintó B., Torres-Castro P., Abril-Gil M., Castell M., Rodríguez-Lagunas M.J., Pérez-Cano F.J. et al. A preterm rat model for Immunonutritional studies. *Nutrients*. 2009;11(5):999. DOI: 10.3390/nul1050999.
 15. Bensley J.G., De Matteo R., Harding R., Black M.J. The effects of preterm birth and its antecedents on the cardiovascular system. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2016;95(6) 652–663. DOI: 10.1111/aogs.12880.
 16. Telles F., McNamara N., Nanayakkara S., Doyle M.P., Williams M., Yaeger L. et al. Changes in the preterm heart from birth to young adulthood: A meta-analysis. *Pediatrics*. 2020;146(2):e20200146. DOI: 10.1542/peds.2020-0146.
 17. Allison B.J., Nguyen V., Yiallourou S.R., Nitsos I., Black M.J., Polglase G.R. The effect of sex and prematurity on the cardiovascular baroreflex response in sheep. *Exp. Physiol.* 2018;103(1):9–18. DOI: 10.1113/EP086494.
 18. Dudley D.J., Branch D.W., Edwin S.S., Mitchell M.D. Induction of preterm birth in mice by RU486. *Biol. Reprod.* 1996;55(5):992–995. DOI: 10.1095/biolreprod55.5.992.
 19. Alvarez R. Jr., Wang B.J., Quijada P.J., Avitabile D., Ho T., Shaitrit M et al. Cardiomyocyte cell cycle dynamics and proliferation revealed through cardiac-specific transgenesis of fluorescent ubiquitinated cell cycle indicator (FUCCI). *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2019;127:154–164. DOI: 10.1016/j.jmcc.2018.12.007.
 20. Jiang Y.H., Zhu Y., Chen S., Wang H.L., Zhou Y., Tang F.Q. et al. Re-enforcing hypoxia-induced polyploid cardiomyocytes enter cytokinesis through activation of β -catenin. *Sci. Rep.* 2019;9:17865. DOI: 10.1038/s41598-019-54334-4.
 21. Rechberger T., Abramson S.R., Woessner J.F. Jr. Onapristone and prostaglandin E2 induction of delivery in the rat in late pregnancy: a model for the analysis of cervical softening. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1996;175(3):719–723. DOI: 10.1053/ob.1996.v175.a74254.
 22. Fang X., Wong S., Mitchell B.F. Effects of RU486 on estrogen, progesterone, oxytocin, and their Receptors in the rat uterus during late gestation. *Endocrinology*. 1997;138(7):2763–2768. DOI: 10.1210/endo.138.7.5247.
 23. Li Y., Je H.D., Malek S., Morgan K.G. Role of ERK1/2 in uterine contractility and preterm labor in rats. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Compar. Physiol.* 2004;287(2):R328–R335. DOI: 10.1152/ajpregu.00042.2004.
 24. Кузьминых Т.У., Петросян М.А. Сравнительная оценка влияния синтетических антигестагенов на сроки наступления родовой деятельности крыс и постнатальное развитие потомства. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2009;2:34–39.
 25. Cadepond F., Ulmann A., Baulieu E.E. RU486 (mifepristone): mechanisms of action and clinical uses. *Annu. Rev. Med.* 1997;48:129–156. DOI: 10.1146/annurev.med.48.1.129. PMID: 9046951.
 26. Nielsen B.W., Bonney E.A., Pearce B.D., Donahue L.R., Sarkar I.N., Preterm Birth International Collaborative (PRE-BIC). A cross-species analysis of animal models for the investigation of preterm birth mechanisms. *Reprod. Sci.* 2016;23(4):482–491. DOI: 10.1177/1933719115604729.
 27. Clark C.M. Jr. Characterization of glucose metabolism in the isolated rat heart during fetal and early neonatal development. *Diabetes*. 1973;22(1):41–49. DOI: 10.2337/diab.22.1.41.
 28. Ito T., Harada K., Takada G. In situ morphometric analysis of left and right ventricles in fetal rats: changes in ventricular volume, mass, wall thickness, and valvular size. *Tohoku J. Exp. Med.* 2001;193(1):37–44. DOI: 10.1620/tjem.193.37.
 29. Li F., Wang X., Bunker P.C., Gerdes A.M. Formation of binucleated cardiac myocytes in rat heart: I. Role of actin-myosin contractile ring. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 1997;29(6):1541–1551. DOI: 10.1006/jmcc.1997.0381.

Информация об авторах

Иванова Вера Владимировна – канд. биол. наук, доцент кафедры морфологии и общей патологии, СибГМУ, г. Томск, ivvera92@rambler.ru, <http://orcid.org/0000-0002-2530-1112>

Мильто Иван Васильевич – д-р биол. наук, доцент, профессор кафедры морфологии и общей патологии, СибГМУ, г. Томск; зам. директора по научной работе СБН Центр, г. Северск-13, milto_bio@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-9764-4392>

Серебрякова Ольга Николаевна – ассистент, кафедра морфологии и общей патологии, СибГМУ, г. Томск, oserebryakovan@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-2924-0724>

Суходоло Ирина Владимировна – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой морфологии и общей патологии, СибГМУ, г. Томск, staranie@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-9848-2068>

(✉) **Иванова Вера Владимировна**, ivvera92@rambler.ru

Поступила в редакцию 09.11.2021;
одобрена после рецензирования 18.01.2022;
принята к публикации 09.06.2022