

DOI: <https://doi.org/10.17816/morph.631920>

Электронно-микроскопическое исследование кардиомиоцитов левого желудочка половозрелых крыс, рождённых недоношенными

В.В. Иванова¹, И.В. Мильто^{1, 2}¹ Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Россия;² Северский биофизический научный центр, Северск, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Преждевременное рождение является фактором риска раннего развития заболеваний сердечно-сосудистой системы. На сегодняшний день по результатам клинических исследований невозможно составить представление о структурных особенностях кардиомиоцитов подростков и взрослых, рождённых недоношенными. Актуальным в этой связи является экспериментальное исследование влияния преждевременного рождения на ультраструктуру кардиомиоцитов в отдалённом постнатальном периоде онтогенеза.

Цель исследования — выявление ультраструктурных особенностей кардиомиоцитов левого желудочка у недоношенных половозрелых крыс.

Материалы и методы. Исследование проведено на доношенных ($n=4$, продолжительность беременности 22 сут) и недоношенных ($n=4$, продолжительность беременности 21 сут) самцах крыс линии Вистар. Преждевременные роды стимулировали введением беременным крысам мифепристона. Преждевременно рождённое и доношенное потомство выводили из эксперимента на 180-е сутки постнатального периода онтогенеза. Фрагменты левого желудочка сердца недоношенных и доношенных крыс использовали для ультраструктурного исследования кардиомиоцитов (трансмиссионная электронная микроскопия). На электронограммах продольных срезов сократительных кардиомиоцитов определены относительные площади ядра, цитоплазмы, миофибрилл, митохондрий.

Результаты. Строение кардиомиоцитов недоношенных и доношенных крыс на 180-е сутки постнатального периода принципиально схоже. Однако относительная площадь ядер кардиомиоцитов недоношенных крыс ниже ($p=0,02$), а цитоплазмы — выше ($p=0,02$), чем у доношенных животных. Исключительно в цитоплазме недоношенных крыс наблюдаются перинуклеарное набухание цитоплазмы, истончение миофибрилл, а также признаки повреждения митохондрий, такие как деструкция митохондриальных мембран, концентрическая организация крист митохондрий, диссоциация кластеров митохондрий.

Заключение. Преждевременное рождение оказывает пролонгированное негативное влияние на ультраструктуру кардиомиоцитов. Наблюдаемые структурные изменения приводят к нарушению энергопродукции в кардиомиоцитах недоношенных крыс в отдалённом постнатальном периоде онтогенеза.

Ключевые слова: преждевременное рождение; кардиомиоциты; ультраструктура; эксперимент.

Как цитировать:

Иванова В.В., Мильто И.В. Электронно-микроскопическое исследование кардиомиоцитов левого желудочка половозрелых крыс, рождённых недоношенными // Морфология. 2024. Т. 162, № 1. С. 63–71. DOI: <https://doi.org/10.17816/morph.631920>

DOI: <https://doi.org/10.17816/morph.631920>

Electron microscopy study of left ventricular cardiomyocytes in adult rats born preterm

Vera V. Ivanova¹, Ivan V. Milto^{1, 2}

¹ Siberian State Medical University, Tomsk, Russia;

² Seversk Biophysical Research Center, Seversk, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Preterm birth is a risk factor for the early development of cardiovascular diseases. Thus far, based on the results of clinical studies, the ultrastructural features of cardiomyocytes in adolescents and adults born prematurely can be identified. Thus, experiments aimed at studying the effects of preterm birth on the ultrastructure of cardiomyocytes in the late postnatal period of ontogenesis are relevant.

AIM: To identify the ultrastructural features of left ventricular cardiomyocytes in preterm adult rats.

MATERIALS AND METHODS: The study was conducted on full-term ($n=4$, pregnancy duration 22 days) and preterm ($n=4$, pregnancy duration 21 days) male Wistar rats. Preterm labor was induced by mifepristone injection to pregnant rats. Preterm and full-term offspring were removed from the experiment on day 180 of the postnatal period of ontogenesis. Fragments of the left ventricle of the heart of preterm and full-term rats were used for the ultrastructural studies of the cardiomyocytes (electron transmission microscopy). Electron microphotographs of longitudinal sections of contractile cardiomyocytes were used to determine the relative areas of the nucleus, cytoplasm, myofibrils, and mitochondria.

RESULTS: The structure of the cardiomyocytes of preterm and full-term rats on postnatal day 180 was fundamentally similar. However, the relative area of the nuclei of cardiomyocytes in preterm rats was lower ($p=0.02$), and the relative area of the cytoplasm was higher ($p=0.02$) than that in full-term animals. Exclusively, in the cytoplasm of preterm rats, perinuclear swelling of the cytoplasm, thinning of myofibrils, and signs of mitochondrial damage, such as destruction of mitochondrial membranes, concentric organization of mitochondrial cristae, and dissociation of mitochondrial clusters, were observed.

CONCLUSION: Preterm birth has chronic negative effects on the ultrastructure of cardiomyocytes. The observed ultrastructural changes lead to the disruption of energy production in the cardiomyocytes in the late postnatal period of ontogenesis of preterm rats.

Keywords: preterm birth; cardiomyocytes; ultrastructure; animal experimentation.

To cite this article:

Ivanova VV, Milto IV. Electron microscopy study of left ventricular cardiomyocytes in adult rats born preterm. *Morphology*. 2024;162(1):63–71. DOI: <https://doi.org/10.17816/morph.631920>

DOI: <https://doi.org/10.17816/morph.631920>

性成熟早产大鼠左心室心肌细胞的电子显微镜研究

Vera V. Ivanova¹, Ivan V. Milto^{1, 2}

¹ Siberian State Medical University, Tomsk, Russia;

² Seversk Biophysical Research Center, Seversk, Russia

摘要

论证。 早产是心血管系统疾病早期发展的危险因素。迄今为止，还无法根据临床研究结果了解早产青少年和成人心肌细胞的结构特征。因此，通过实验研究早产对出生后远期本体发育阶段心肌细胞超微结构的影响具有重要意义。

本研究旨在确定性早熟大鼠左心室心肌细胞的超微结构特征。

材料和方法。 该研究在足月 (n=4, 妊娠22天) 和早产 (n=4, 妊娠21天) 雄性Wistar大鼠中进行。对怀孕大鼠施用米非司酮诱发早产。在出生后个体发育的第180天，早产和足月后代被排除在实验之外。利用早产大鼠和早衰大鼠的左心室切片对心肌细胞进行超微结构研究 (透射电子显微镜)。细胞核、细胞质、肌纤维和线粒体的相对面积是在收缩心肌细胞纵切面的电子图上确定的。

结果。 出生后第180天早产和足月大鼠心肌细胞的结构基本相似。但是，但早产大鼠心肌细胞核相对面积低于足月动物 ($p=0.02$), 而胞质的相对面积比早产动物高 ($p=0.02$)。细胞质核周肿胀、肌纤维变细以及线粒体损伤的迹象，如线粒体膜破坏、线粒体嵴同心组织、线粒体簇解离等，只在早产大鼠的细胞质中观察到。

结论。 早产对心肌细胞超微结构有长期的负面影响。观察到的结构变化导致早产大鼠的心肌细胞在出生后的远期能量生成受损。

关键词： 早产；心肌细胞；超微结构；实验。

To cite this article:

Ivanova VV, Milto IV. 性成熟早产大鼠左心室心肌细胞的电子显微镜研究 *Morphology*. 2024;162(1):63–71. DOI: <https://doi.org/10.17816/morph.631920>

Received: 13.05.2024

Accepted: 19.06.2024

Published: 27.07.2024



ОБОСНОВАНИЕ

Недоношенность является одним из факторов риска раннего развития заболеваний сердечно-сосудистой системы [1]. В последние годы проведены клинические исследования, целью которых явилось установление структурных основ функциональных изменений сердца подростков и взрослых, рождённых недоношенными. Обнаружено, что у недоношенных детей (преждевременные роды с 22-й по 37-ю акушерскую неделю) в подростковом и взрослом возрасте сердце более сферической формы [2], чем у доношенных сверстников, а в миокарде выражен интерстициальный фиброз [3, 4]. Однако по результатам клинических исследований невозможно составить представление о гистологических и ультраструктурных особенностях миокарда преждевременно рождённых людей в подростковом и взрослом возрасте. Всё вышеизложенное наряду с клиническими исследованиями свидетельствует о необходимости проведения экспериментальных работ, посвящённых данной проблеме.

Цель исследования — выявление ультраструктурных особенностей кардиомиоцитов левого желудочка у недоношенных половозрелых крыс.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Исследование является экспериментальным, одноцентровым, проспективным, выборочным, рандомизированным, контролируемым, неослепленным.

Критерии соответствия

Исследование проведено на доношенных и недоношенных на 24 ч самцах крыс стока Вистар. Животных относили к одной из групп (доношенные и недоношенные) на основании продолжительности внутриутробного периода развития, при этом полная продолжительность беременности крыс Вистар в настоящем исследовании составила 22 сут.

Условия проведения

Исследование проведено на базе ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России. Животные содержались в стандартных условиях вивария.

Продолжительность исследования

Исследование проведено на 180-е сутки постнатального онтогенеза крыс Вистар для установления отдалённых эффектов недоношенности на структурные элементы кардиомиоцитов.

Описание медицинского вмешательства

Потомство получено от интактных самцов (2 мес, 200 г) и самок (3 мес, 200 г) крыс Вистар. Животных

ссаживали на ночь, утром следующего дня для верификации коитуса анализировали влагалищный мазок. День обнаружения во влагалищном мазке сперматозоидов определяли как первый день беременности. Беременные самки случайным образом были разделены на тех, которые рожали естественным образом, и тех, кому стимулировали преждевременные роды. Доношенные животные получены в результате естественных, нестимулированных родов крыс. Преждевременные роды стимулировали однократной подкожной инъекцией антипрогестина мифепристона (1 мл, 10 мг/кг массы тела, Sigma-Aldrich, США) на 20-е сутки беременности. Введение антипрогестина беременным крысам приводит к началу родов через 18–24 ч [5].

Основной исход исследования

Установление особенностей структурных элементов кардиомиоцитов недоношенных крыс на 180-е сутки постнатального онтогенеза.

Анализ в группах

Исследование проведено на доношенных ($n=4$, продолжительность беременности 22 сут) и недоношенных ($n=4$, продолжительность беременности 21 сут) половозрелых самцах крыс Вистар. Для верификации преждевременного рождения крыс взвешивали на момент рождения на лабораторных весах HL-100 (AND, Япония).

Методы регистрации исходов

Крыс выводили из эксперимента на 180-е сутки постнатального онтогенеза асфиксией углекислым газом, фрагменты миокарда средней трети латеральной стенки левого желудочка фиксировали в 4% параформальдегиде (Serva, Германия) в течение суток, далее в течение 3 ч — в 1% тетраоксиде осмия (SPI, США); заливали в смесь смол Epon 812, Araldite 502 и DDSA (SPI, США). Срезы толщиной 80 нм получали на ультратоме Leica EM UC 7 (Leica, Австрия) и контрастировали уранил ацетатом и цитратом свинца. Ультраструктурное исследование проводили на трансмиссионном электронном микроскопе JEM-1400 (JEOL, Япония). Морфометрический анализ полученных изображений осуществляли в ImageJ 1.48 (NIH, США). На электронограммах продольных срезов сократительных кардиомиоцитов определяли относительные площади ядра, цитоплазмы, миофибрилл, митохондрий. Морфометрическому анализу подвергались не менее 5 кардиомиоцитов в каждом образце всех включённых в исследование животных.

Этическая экспертиза

Исследование выполнено при соблюдении Федерального закона РФ «О защите животных от жестокого обращения» от 01.01.1997. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (№ 8475/1 от 30.11.2020).

Статистический анализ

Количественные показатели анализировали в программе SPSS 16.0 (IBM, США). Данные описательной статистики представлены в виде медианы и квартилей (Me [Q1; Q3]). Проверку на нормальность распределения проводили при помощи критерия Шапиро–Уилка. Распределение не соответствует нормальному закону, поэтому для выявления различий между группами использован критерий Манна–Уитни. Уровень статистической значимости различий (p) принят за $<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

На момент рождения масса недоношенных самцов крыс составила 4,3 г [4,1; 4,6], что статистически значимо ($p=0,000$) ниже массы доношенных самцов крыс 6,0 г [5,7; 6,2].

Основные результаты исследования

Ультраструктурное строение кардиомиоцитов недоношенных и доношенных крыс на 180-е сутки постнатального периода принципиально схоже (рис. 1).

В миокарде обнаружены кардиомиоциты с двумя центральными расположенными ядрами овальной формы с преобладанием эухроматина. Однако относительная площадь ядер кардиомиоцитов у недоношенных крыс заметно ниже, а цитоплазмы — выше, чем у доношенных животных (табл. 1). Наблюдаемые отличия связаны с развитием перинуклеарного набухания цитоплазмы в кардиомиоцитах недоношенных крыс (рис. 1, *b*).

Пучки миофибрилл в кардиомиоцитах недоношенных крыс ориентированы правильно, относительная площадь миофибрилл не отличается от таковой у доношенных крыс (см. табл. 1). В некоторых кардиомиоцитах недоношенных крыс миофибриллы истончены (рис. 2, *a*).

Многочисленные митохондрии в кардиомиоцитах недоношенных крыс, как и у доношенных животных, имели

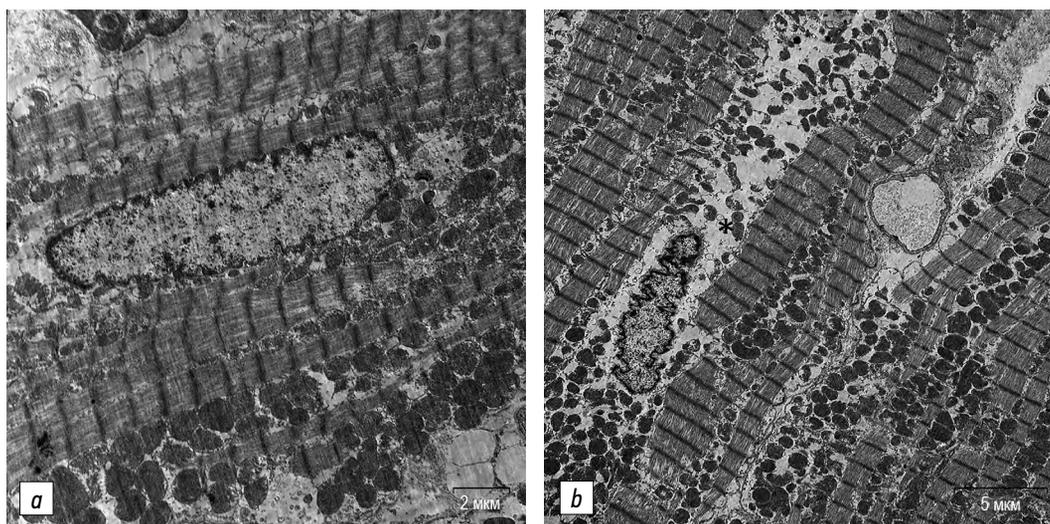


Рис. 1. Миокард левого желудочка доношенных (*a*) и недоношенных (*b*) самцов крыс на 180-е сутки постнатального онтогенеза. Окрасивание уранил ацетатом и цитратом свинца, $\times 20\,000$ (*a*), $\times 12\,000$ (*b*). Звёздочкой (*) отмечено перинуклеарное набухание цитоплазмы кардиомиоцита у недоношенного животного.

Fig. 1. Myocardium of the left ventricle of term (*a*) and preterm (*b*) male rats, 180 days of postnatal ontogenesis. Uranyl acetate and lead citrate, $\times 20\,000$ (*a*), $\times 12\,000$ (*b*). Perinuclear swelling of the cytoplasm (*) of a cardiomyocyte of a preterm animal.

Таблица 1. Относительная площадь структурных элементов кардиомиоцитов крыс

Table 1. Relative area of rat cardiomyocytes structural elements

Группа Group	Относительная площадь структур Relative area of structures, Me [Q1; Q3], %			
	ядра nucleus	цитоплазмы cytoplasm	миофибрилл myofibril	митохондрий mitochondria
Доношенные крысы Term rats	10,5 [8,3; 11,8]	89,5 [88,3; 91,8]	37,5 [33,3; 42,5]	19,5 [18,0; 21,8]
Недоношенные на одни сутки крысы 1 day preterm rats	6,0 [4,0; 7,8]* $p=0,02$	94,0 [92,3; 96,0]* $p=0,02$	36,5 [34,0; 40,5]	18,0 [16,3; 20,0]

* статистически значимые отличия от показателя доношенных крыс.

* statistically significant differences from the index of term rats.

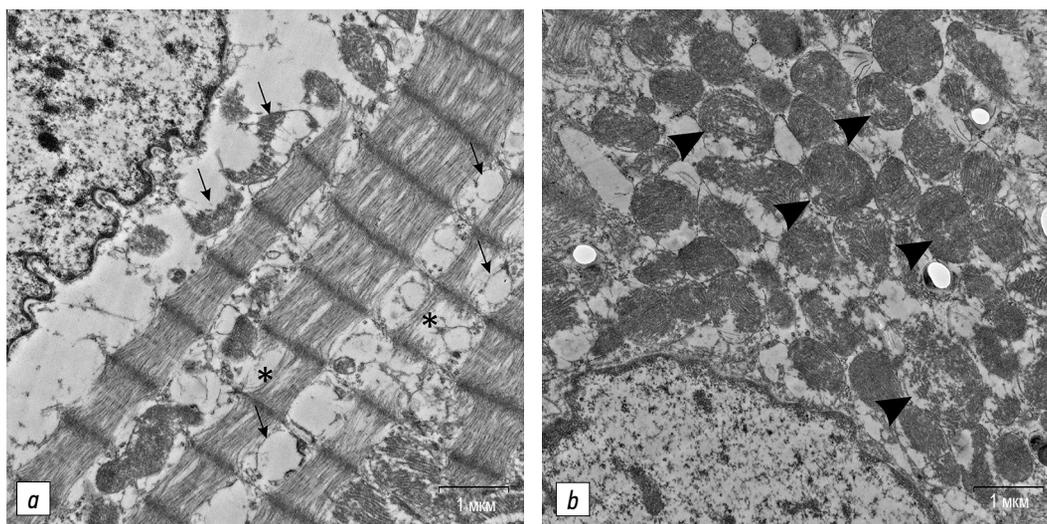


Рис. 2. Фрагмент цитоплазмы кардиомиоцита недоношенных самцов крыс (*a, b*) на 180-е сутки постнатального онтогенеза. Окрашивание уранил ацетатом и цитратом свинца, $\times 25\ 000$ (*a, b*). Повреждение митохондрий обозначено стрелками; головки стрелок указывают на митохондрии с концентрическими кристами. Звёздочками (*) отмечено истончение миофибрилл.

Fig. 2. A fragment of the cytoplasm of a cardiomyocyte from preterm male rats (*a, b*) 180 days of postnatal ontogenesis. Uranyl acetate and lead citrate, $\times 25\ 000$ (*a, b*). Mitochondrial damage (arrows). Mitochondria with concentric cristae (arrowshead). Thinning of myofibrils (*).

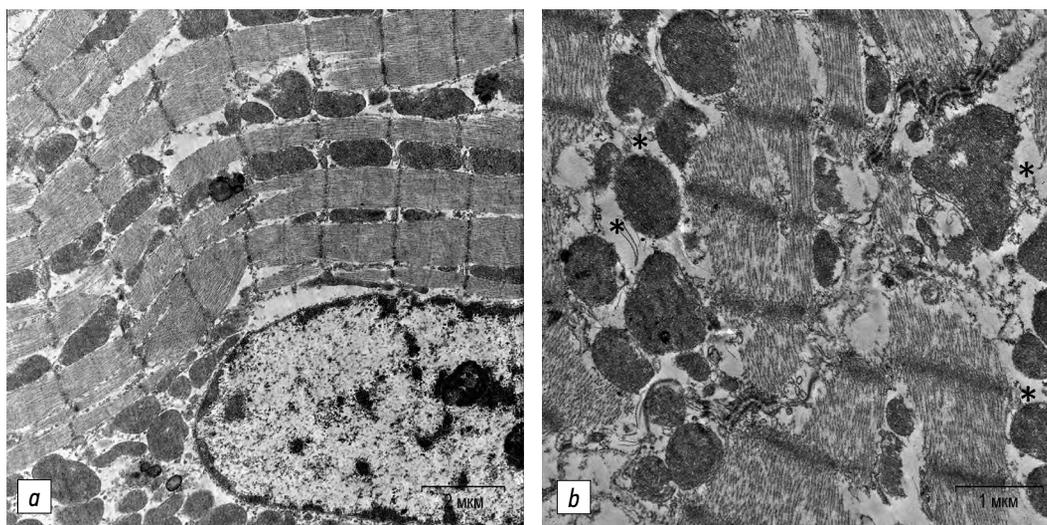


Рис. 3. Фрагмент цитоплазмы кардиомиоцита доношенных (*a*) и недоношенных (*b*) самцов крыс на 180-е сутки постнатального онтогенеза. Окрашивание уранил ацетатом и цитратом свинца, $\times 18\ 000$ (*a*), $\times 30\ 000$ (*b*). Звёздочками (*) отмечена диссоциация кластеров митохондрий в цитоплазме кардиомиоцита недоношенного животного.

Fig. 3. A fragment of the cytoplasm of a cardiomyocyte from term (*a*) and preterm (*b*) male rats, 180 days of postnatal ontogenesis. Uranyl acetate and lead citrate, $\times 18\ 000$ (*a*), $\times 30\ 000$ (*b*). Dissociation of clusters of mitochondria in the cytoplasm of a cardiomyocyte of a preterm animal (*).

субсарколеммальную, межмиофибриллярную и перинуклеарную локализацию. Различий в относительной площади митохондрий кардиомиоцитов у недоношенных и доношенных крыс на 180-е сутки постнатального онтогенеза не обнаружено (см. табл. 1). Однако в кардиомиоцитах недоношенных крыс определялись митохондрии с повреждениями внутренней или обеих мембран (см. рис. 2, *a*). Обнаруженные изменения выявлены в митохондриях независимо от их локализации в кардиомиоците. Исключительно у недоношенных крыс в кардиомиоцитах

обнаружены митохондрии с концентрическими кристами (рис. 2, *b*). Обращает на себя внимание разрозненное расположение митохондрий в цитоплазме кардиомиоцитов недоношенных крыс, в то время как в клетках доношенных животных выявлены кластеры митохондрий (рис. 3).

На 180-е сутки постнатального онтогенеза в кардиомиоцитах не наблюдали ультраструктурных изменений строения саркоплазматической сети и Т-трубочек, а также межклеточных контактов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Установлены ультраструктурные изменения в кардиомиоцитах недоношенных животных в отдалённом постнатальном периоде.

Обсуждение основного результата исследования

На сегодняшний день ультраструктурный анализ миокарда проведён только у недоношенных детей, умерших в неонатальном периоде [6, 7], тогда как отдалённые эффекты преждевременного рождения на структурные элементы кардиомиоцитов человека не описаны. Продемонстрированы не только меньшая степень дифференцировки кардиомиоцитов недоношенных новорождённых в сравнении с таковой у доношенных детей, но и признаки повреждения кардиомиоцитов, такие как перинуклеарный отёк, деструкция митохондриальных мембран [6, 7]. Влияет ли преждевременное рождение на ультраструктуру кардиомиоцитов в отдалённом постнатальном периоде онтогенеза, представляется интересным.

С этой целью проведены единичные экспериментальные исследования ультраструктуры кардиомиоцитов у животных, которым моделировали недоношенность. При моделировании недоношенности исследователями выбрана модель содержания доношенных грызунов в период новорождённости в гипероксических условиях [8]. Наше исследование проведено на крысах-самцах, рождённых на 24 ч ранее срока, поскольку, по нашему мнению, феномен недоношенности заключается в первую очередь в рождении организма со структурно и функционально незрелыми органами и не может быть приравнен исключительно к эффектам гипероксии.

Нами установлены структурно-функциональные изменения кардиомиоцитов недоношенных животных в отдалённом постнатальном периоде онтогенеза. Наблюдаемые в кардиомиоцитах недоношенных животных деструкция митохондриальных мембран, диссоциация кластеров митохондрий, а также концентрическая организация митохондриальных крист приводят к нарушению энергопродукции в клетках, а также разобщению процессов окисления и фосфорилирования, а кроме того, к продукции активных форм кислорода. В своём исследовании K.N. Goss и соавт. [8] продемонстрировали в отдалённом постнатальном периоде в миокарде крыс, которым моделировали недоношенность (неонатальная гипероксия), снижение активности супероксиддисмутазы 1 и 2. Повышенная продукция активных форм кислорода на фоне угнетения активности антиоксидантных ферментов может быть причиной выраженного окислительного стресса.

Причины появления митохондрий с концентрическим расположением крист не вполне изучены, однако

известно, что подобная пространственная организация крист появляется при повреждении митохондриального или ядерного генома, в том числе в результате окислительного стресса [9, 10]. Пространственная организация крист обеспечивается белками и фосфолипидами внутренней мембраны митохондрий. Повреждение генома может приводить к нарушению функций как структурных белков, так и ферментов, ответственных за продукцию фосфолипидов митохондриальных мембран [11]. На модели недоношенности, заключающейся в содержании доношенных крыс в период новорождённости в условиях гипероксии, показано выраженное повреждение митохондриального генома в кардиомиоцитах в отдалённом постнатальном периоде онтогенеза (1 год) [8]. Повреждение фосфолипидов митохондриальных мембран, в частности кардиолипина, принимающего важное участие в пространственной организации крист, может быть вызвано и непосредственным действием активных форм кислорода [12, 13]. Кроме того, нарушение продукции кардиолипина может быть индуцировано гипоксией [14]. Нарушение количества или структуры кардиолипина может приводить к формированию концентрических крист в митохондриях [11]. Концентрическая организация крист митохондрий, по мнению A. Vincent и соавт. [10], приводит к снижению эффективности энергопродукции в них.

В кардиомиоцитах в норме митохондрии формируют структурно-функциональные кластеры. Координированное функционирование митохондрий в пределах кластера обусловлено наличием специфических белковых межмитохондриальных контактов [15]. В кардиомиоцитах недоношенных крыс митохондрии располагаются разрозненно, не формируя межмитохондриальных контактов. Таким образом, можно сделать вывод о функциональной дискоординации митохондрий кардиомиоцитов у недоношенных животных. Одной из причин диссоциации митохондрий из кластера является их повреждение. Известно также, что в состав кластера не входят делящиеся и новообразованные митохондрии [15].

Наблюдаемые в кардиомиоцитах недоношенных животных истончение миофибрилл и набухание перинуклеарной цитоплазмы могут быть следствием как энергодефицита, так и повреждения активными формами кислорода.

Таким образом, в отдалённом постнатальном периоде у преждевременно рождённых крыс, как и у недоношенных новорождённых детей [6, 7], в кардиомиоцитах наблюдаются набухание цитоплазмы и повреждение митохондрий. Следовательно, можно сделать вывод о длительных стереотипных нарушениях структурных элементов кардиомиоцитов, вызванных преждевременным рождением. Примечательно, что в отдалённом постнатальном периоде у людей, рождённых недоношенными, также продемонстрированы признаки нарушения энергетического метаболизма. В возрасте 25–26 лет в моноцитах людей, рождённых недоношенными, показано увеличение активности

митохондриального окисления, но при этом — снижение эффективности продукции аденозинтрифосфата [16].

Ограничения исследования

Ограничением исследования является малый объём выборки. В дальнейшем планируется сопоставление наблюдаемых структурных нарушений с результатами функциональных исследований активности и эффективности окислительного фосфорилирования в митохондриях кардиомиоцитов недоношенных крыс.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Преждевременное рождение оказывает пролонгированное негативное влияние на ультраструктуру кардиомиоцитов. Наблюдаемые структурные изменения приводят к нарушению энергопродукции в кардиомиоцитах недоношенных крыс в отдалённом постнатальном периоде онтогенеза.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Исследование проведено при поддержке Российского научного фонда (проект № 24-25-00015).

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

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим

образом: В.В. Иванова — проведение эксперимента, сбор и анализ литературных источников, написание текста и редактирование статьи; И.В. Мильто — проведение эксперимента, редактирование статьи.

Благодарности. Авторы выражают признательность ведущему инженеру ЦКП ИФПМ СО РАН «NANOTECH», канд. физ.-мат. наук Миллеру Андрею Александровичу и заведующей Группой микроскопических исследований ИХБФМ СО РАН, д-ру биол. наук, профессору Рябчиковой Елене Ивановне за возможность проведения электронно-микроскопического исследования на современном оборудовании.

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. This work was supported by the Russian Science Foundation (project No. 24-25-00015).

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. V.V. Ivanova — experimental procedures, collection and analysis of literary sources, writing the text and editing the article; I.V. Milto — experimental procedures, editing the article.

Acknowledgments. We thank the leading engineer of the Center for collective use of the Institute of Physics and Mathematics of the Russian Academy of Sciences “NANOTECH”, Candidate of Physical and Mathematical Sciences Andrey A. Miller and the head of the Microscopic Research Group of the Institute of Physical and Mathematical Physics of the SB RAS, Doctor of Biological Sciences, Professor Elena I. Ryabchikova for the opportunity to conduct electron microscopic research on a modern equipment.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Lewandowski A.J., Levy P.T., Bates M.L., et al. Impact of the vulnerable preterm heart and circulation on adult cardiovascular disease risk // *Hypertension*. 2020. Vol. 76, N 4. P. 1028–1037. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15574
2. Lewandowski A.J., Augustine D., Lamata P., et al. Preterm heart in adult life: Cardiovascular magnetic resonance reveals distinct differences in left ventricular mass, geometry, and function // *Circulation*. 2013. Vol. 127, N 2. P. 197–206. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.126920
3. Lewandowski A.J., Raman B., Bertagnolli M., et al. Association of preterm birth with myocardial fibrosis and diastolic dysfunction in young adulthood // *J Am Coll Cardiol*. 2021. Vol. 78, N 7. P. 683–692. doi: 10.1016/j.jacc.2021.05.053
4. François C.J., Barton G.P., Corrado P.A., et al. Diffuse myocardial fibrosis at cardiac MRI in young adults born prematurely: A cross-sectional cohort study // *Radiol Cardiothorac Imaging*. 2022. Vol. 4, N 3. P. e210224. EDN: AOVHNR doi: 10.1148/ryct.210224
5. Dudley D.J., Branch D.W., Edwin S.S., Mitchell M.D. Induction of preterm birth in mice by RU486 // *BiolReprod*. 1996. Vol. 55, N 5. P. 992–995. doi: 10.1095/biolreprod55.5.992
6. Кулида Л.В., Проценко Е.В., Сарыева О.П. Морфологическая характеристика миокарда глубоко недоношенных новорожден-

ных, развивавшихся в условиях хронической внутриутробной гипоксии // *Современные проблемы науки и образования*. 2023. № 1. С. 66. EDN: QSRYZR doi: 10.17513/spno.32408

7. Малышева М.В., Кулида Л.В. Иммуногистохимические и ультраструктурные параметры гипоксических повреждений миокарда у новорожденных с экстремально низкой массой тела // *Детская медицина Северо-Запада*. 2020. Т. 8, № 1. С. 217–218. EDN: DHFCPZ

8. Goss K.N., Kumari S., Tetri L.H., et al. Postnatal hyperoxia exposure durably impairs right ventricular function and mitochondrial biogenesis // *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2017. Vol. 56, N 5. P. 609–619. doi: 10.1165/rcmb.2016-02560C

9. Paumard P., Vaillier J., Couлары B., et al. The ATP synthase is involved in generating mitochondrial cristae morphology // *EMBO J*. 2002. Vol. 21, N 3. P. 221–230. doi: 10.1093/emboj/21.3.221

10. Vincent A., Ng Y., White K., et al. The spectrum of mitochondrial ultrastructural defects in mitochondrial myopathy // *Sci Rep*. 2016, N 6. P. 30610. EDN: YEZXBE doi: 10.1038/srep30610

11. Zhu S., Chen Z., Zhu M., et al. Cardiolipin remodeling defects impair mitochondrial architecture and function in a murine model of Barth syndrome cardiomyopathy // *Circ Heart Fail*. 2021. Vol. 14, N 6. P. e008289. EDN: EYQMXJ doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.121.008289

12. Rampelt H., Wollweber F., Gerke C., et al. Assembly of the mitochondrial cristae organizer Mic10 is regulated by Mic26-Mic27 antagonism and cardiolipin // *J Mol Biol.* 2018. Vol. 430, N 13. P. 1883–1890. doi: 10.1016/j.jmb.2018.04.037
13. Li J., Romestaing C., Han X., et al. Cardiolipin remodeling by ALCAT1 links oxidative stress and mitochondrial dysfunction to obesity // *Cell Metab.* 2010. Vol. 12, N 2. P. 154–165. EDN: XSJVGR doi: 10.1016/j.cmet.2010.07.003
14. Paradies G., Petrosillo G., Pistolese M., et al. Decrease in mitochondrial complex I activity in ischemic/reperfused

- rat heart: Involvement of reactive oxygen species and cardiolipin // *Circ Res.* 2004. Vol. 94, N 1. P. 53–59. doi: 10.1161/01.RES.0000109416.56608.64
15. Glancy B., Hartnell L.M., Combs C.A., et al. Power grid protection of the muscle mitochondrial reticulum // *Cell Rep.* 2017. Vol. 19, N 3. P. 487–496. EDN: YYKDGH doi: 10.1016/j.celrep.2017.03.063
16. Kumari S., Barton G.P., Goss K.N. Increased mitochondrial oxygen consumption in adult survivors of preterm birth // *Pediatr Res.* 2021. Vol. 90, N 6. P. 1147–1152. EDN: ESALBB doi: 10.1038/s41390-021-01387-9

REFERENCES

1. Lewandowski AJ, Levy PT, Bates ML, et al. 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. Lewandowski AJ, Augustine D, Lamata P, et al. Preterm heart in adult life: Cardiovascular magnetic resonance reveals distinct differences in left ventricular mass, geometry, and function. *Circulation.* 2013;127(2):197–206. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.126920
3. Lewandowski AJ, Raman B, Bertagnoli M, et al. Association of preterm birth with myocardial fibrosis and diastolic dysfunction in young adulthood. *J Am Coll Cardiol.* 2021;78(7):683–692. doi: 10.1016/j.jacc.2021.05.053
4. François CJ, Barton GP, Corrado PA, et al. Diffuse myocardial fibrosis at cardiac mri in young adults born prematurely: A cross-sectional cohort study. *Radiol Cardiothorac Imaging.* 2022;4(3):e210224. EDN: AOVHNR doi: 10.1148/ryct.210224
5. Dudley DJ, Branch DW, Edwin SS, Mitchell MD. Induction of preterm birth in mice by RU486. *Biol Reprod.* 1996;55(5):992–995. doi: 10.1095/biolreprod55.5.992
6. Kulida LV, ProcenkoEV, Saryeva OP. Morphological characteristics of the myocardium in deeply premature infants developing under conditions of chronic intrauterine hypoxia. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya.* 2023;(1):66. (In Russ.). EDN: QSRYZR doi: 10.17513/spno.32408
7. Malysheva MV, Kulida LV. Immunohistochemical and ultrastructural parameters of hypoxic myocardial damage in extremely low birth weight neonates. *Children's Med North-West.* 2020;8(1):217–218. (In Russ.). EDN: DHFCPZ
8. Goss KN, Kumari S, Tetri LH, et al. Postnatal hyperoxia exposure durably impairs right ventricular function and mitochondrial

- biogenesis. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2017;56(5):609–619. doi: 10.1165/rcmb.2016-02560C
9. Paumard P, Vaillier J, Couлары B, et al. The ATP synthase is involved in generating mitochondrial cristae morphology. *EMBO J.* 2002;21(3):221–230. doi: 10.1093/emboj/21.3.221
10. Vincent A, Ng Y, White K, et al. The spectrum of mitochondrial ultrastructural defects in mitochondrial myopathy. *Sci Rep.* 2016;(6):30610. EDN: YEZXE doi: 10.1038/srep30610
11. Zhu S, Chen Z, Zhu M, et al. Cardiolipin remodeling defects impair mitochondrial architecture and function in a murine model of Barth syndrome cardiomyopathy. *Circ Heart Fail.* 2021;14(6):e008289. EDN: EYQMJ doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.121.008289
12. Rampelt H, Wollweber F, Gerke C, et al. Assembly of the mitochondrial cristae organizer Mic10 is regulated by Mic26-Mic27 antagonism and cardiolipin. *J Mol Biol.* 2018;430(13):1883–1890. doi: 10.1016/j.jmb.2018.04.037
13. Li J, Romestaing C, Han X, et al. Cardiolipin remodeling by ALCAT1 links oxidative stress and mitochondrial dysfunction to obesity. *Cell Metab.* 2010;12(2):154–165. EDN: XSJVGR doi: 10.1016/j.cmet.2010.07.003
14. Paradies G, Petrosillo G, Pistolese M, et al. Decrease in mitochondrial complex I activity in ischemic/reperfused rat heart: Involvement of reactive oxygen species and cardiolipin. *Circ Res.* 2004;94(1):53–59. doi: 10.1161/01.RES.0000109416.56608.64
15. Glancy B, Hartnell LM, Combs CA, et al. Power grid protection of the muscle mitochondrial reticulum. *Cell Rep.* 2017;19(3):487–496. EDN: YYKDGH doi: 10.1016/j.celrep.2017.03.063
16. Kumari S, Barton GP, Goss KN. Increased mitochondrial oxygen consumption in adult survivors of preterm birth. *Pediatr Res.* 2021;90(6):1147–1152. EDN: ESALBB doi: 10.1038/s41390-021-01387-9

ОБ АВТОРАХ

* **Иванова Вера Владимировна**, канд. биол. наук;
адрес: Россия, 634050, Томск, Московский тракт, д. 2;
ORCID: 0000-0002-2530-1112;
eLibrary SPIN: 9476-3329;
e-mail: ivvera92@rambler.ru

Мильто Иван Васильевич, д-р биол. наук, доцент;
ORCID: 0000-0002-9764-4392;
eLibrary SPIN: 4919-2033;
e-mail: milto_bio@mail.ru

AUTHORS' INFO

* **Vera V. Ivanova**, Cand. Sci. (Biology);
address: 2 Moscovski Trakt, 634050 Tomsk, 634050, Russia;
ORCID: 0000-0002-2530-1112;
eLibrary SPIN: 9476-3329;
e-mail: ivvera92@rambler.ru

Ivan V. Milto, Dr. Sci. (Biology), Assistant Professor;
ORCID: 0000-0002-9764-4392;
eLibrary SPIN: 4919-2033;
e-mail: milto_bio@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author