

Соотношение удельного объема коллагена I и III типа в миокарде левого желудочка преждевременно родившихся крыс

В.В. Иванова¹, О.Н. Серебрякова¹, И.В. Суходоло¹, И.В. Мильто^{1,2}

¹ ФГБОУ ВО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Томск, Россия

² ФГБУН Северский биофизический научный центр ФМБА России, Северск, Россия

Резюме. Введение. Соотношение коллагена I и III типа в строме миокарда играет ключевую роль в определении биомеханических свойств стенки сердца. Цель исследования – изучить соотношение удельного объема коллагена I и III типа стромы миокарда левого желудочка недоношенных крыс.

Материалы и методы. Эксперимент проведен на 120 крысах Вистар обоего пола, из которых сформированы группы: доношенные животные, 22 суток гестации; преждевременно родившиеся животные, 21,5 суток и 21 сутки гестации. Гистологическим (по методу Массона) и иммуногистохимическими (выявление коллагена I и III типа) методами анализировали миокард левого желудочка доношенных и преждевременно родившихся крыс спустя 1, 1,5, 2 и 6 месяцев после рождения.

Результаты. Преждевременное рождение приводит к развитию миокардиального фиброза, выраженность которого тем сильнее, чем больше степень недоношенности. Вследствие преждевременного рождения наблюдается ускорение темпов накопления коллагена I типа в миокарде левого желудочка. Начиная со 2-го месяца постнатального периода удельный объем коллагена I типа доношенных и преждевременно родившихся крыс не отличается. Увеличение удельного объема коллагена III типа в миокарде левого желудочка преждевременно родившихся крыс наблюдается до 6-го месяца постнатального периода. Преждевременное рождение крыс приводит к снижению соотношения коллагена I и III типа в миокарде левого желудочка на 2-м и 6-м месяцах постнатального периода.

Заключение. Преждевременное рождение крыс приводит к адаптивному ремоделированию соединительной ткани миокарда левого желудочка, которое заключается в первоначальном (на 1–1,5 месяцах постнатального периода) увеличении удельного объема коллагена I типа и дальнейшем (до 6-го месяца постнатального периода) увеличении удельного объема коллагена III типа по сравнению с аналогичными параметрами миокарда доношенных животных. Снижение на 2-м и 6-м месяцах постнатального периода онтогенеза соотношения удельного объема коллагена I и III типа свидетельствует об изменении биомеханических свойств миокарда левого желудочка преждевременно родившихся крыс.

Ключевые слова: преждевременное рождение, незрелость, ремоделирование сердца, миокардиальный фиброз, коллаген I типа, коллаген III типа

Для корреспонденции: Вера Владимировна Иванова. E-mail: ivvera92@ Rambler.ru

Для цитирования: Иванова В.В., Серебрякова О.Н., Суходоло И.В., Мильто И.В. Соотношение удельного объема коллагена I и III типа в миокарде левого желудочка преждевременно родившихся крыс. Клини. эксп. морфология. 2024;13(2):44–52. DOI: 10.31088/CEM2024.13.2.44-52.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного бюджетного финансирования.

Статья поступила 13.04.2023. Получена после рецензирования 16.05.2023. Принята в печать 20.06.2023.

Type I/III collagen ratio in the left ventricular myocardium of prematurely born rats

V.V. Ivanova¹, O.N. Serebryakova¹, I.V. Sukhodolo¹, I.V. Milto^{1,2}

¹ Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

² Seversk Biophysical Research Center, Seversk, Russia

Abstract. Introduction. Type I/III collagen ratio in the myocardium plays a key role in determining the biomechanical properties of the heart. The aim was to study type I/III collagen ratio of the myocardial stroma of the left ventricle in prematurely born rats.

Materials and methods. The experiment included 120 Wistar rats of both sexes, which were divided into three groups. The control group included full-term animals (22 days of gestation), and groups 1 and 2 involved

preterm animals (21.5 and 21 days of gestation, respectively). We used histological (Masson staining) and immunohistochemical (detection of type I and III collagens) methods to analyze the left ventricular myocardium in term and preterm rats on months 1, 1.5, 2, and 6 of the postnatal period.

Results. Preterm birth leads to the development of myocardial fibrosis, whose severity correlates with the degree of prematurity. Due to preterm birth, the accumulation rate of type I collagen in the left ventricular myocardium accelerates. From month 2 of the postnatal period, the specific volume of type I collagen in term and preterm rats does not differ. An increase in the specific volume of type III collagen in the left ventricular myocardium in preterm rats is observed up to month 6 of the postnatal period. Preterm birth of rats results in decreased type I/III collagen ratio in the left ventricular myocardium in months 2 and 6 of the postnatal period.

Conclusion. Preterm birth of rats leads to adaptive remodeling of the connective tissue of the left ventricular myocardium, which consists in the initial (1–1.5 months of the postnatal period) growth in the specific volume of type I collagen and further (up to month 6 of the postnatal period) increase in the specific volume of type III collagen, compared to the same parameters of the myocardium of full-term animals. The decrease in type I/III collagen ratio on months 2 and 6 of the postnatal period indicates a change in biomechanical properties of the left ventricular myocardium in prematurely born rats.

Keywords: preterm birth, prematurity, cardiac remodeling, myocardial fibrosis, type I collagen, type III collagen

Corresponding author: Vera V. Ivanova. E-mail: ivvera92@rambler.ru

For citation: Ivanova V.V., Serebryakova O.N., Sukhodolo I.V., Milto I.V. Type I/III collagen ratio in the left ventricular myocardium of prematurely born rats. Clin. exp. morphology. 2024;13(2):44–52 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2024.13.2.44-52.

Funding. The study was carried out within the framework of state budget funding.

Received 13.04.2023. **Received in revised form** 16.05.2023. **Accepted** 20.06.2023.

Введение

В мире ежегодно 5–15% беременностей заканчиваются преждевременными родами (рождение ребенка ранее 37 полных недель гестации) [1]. Совершенствование неонатального ухода сделало реальным сохранение жизни детям, родившимся на 22-й неделе беременности, с массой тела 500 граммов [2]. К сожалению, не только экстремально недоношенным детям, но даже детям с умеренной степенью недоношенности не гарантировано отсутствие отдаленных последствий преждевременного рождения на здоровье [3].

Развитие миокардиального фиброза вследствие преждевременного рождения продемонстрировано в клинических исследованиях [4] и в эксперименте [5]. Тем не менее соотношение коллагена I и III типа в стро-ме миокарда, которое играет ключевую роль в определении биомеханических свойств стенки сердца [6, 7], не рассматривалось.

Цель исследования – изучить соотношение удельного объема коллагена I и III типа стромы миокарда левого желудочка преждевременно родившихся крыс.

Материалы и методы

Исследование проведено на 120 крысах Вистар обоего пола, родившихся в срок (контрольная группа, 20 самцов и 20 самок крыс), на 12 часов ранее срока (1-я группа, 20 самцов и 20 самок крыс) или на 24 часа ранее срока (2-я группа, 20 самцов и 20 самок крыс). Животные 1-й, 2-й и контрольной групп получены от интактных крыс Вистар по описанной нами ранее ме-

тодике [8]. Из крыс, родившихся в срок, сформирована контрольная группа. Продолжительность внутриутробного периода развития животных контрольной группы составила 22 суток, что согласуется с данными литературы [9, 10].

Преждевременно родившиеся крысы вошли в 1-ю и 2-ю группы. Преждевременные роды индуцировали подкожным введением мифепристона (1 мл, 10 мг/кг массы тела, Sigma-Aldrich, США) беременным самкам [11]. Для получения крыс, недоношенных на 12 часов (1-я группа), мифепристон вводили на 20,5 сутки беременности. Продолжительность внутриутробного периода развития крыс 1-й группы составила 21,5 суток. Для получения крыс, недоношенных на 24 часа (2-я группа), мифепристон инъецировали на 20-е сутки беременности. Продолжительность внутриутробного периода развития крыс 2-й группы составила 21 сутки. Ранее на основании определения массы тела новорожденных животных нами верифицирована предложенная модель преждевременного рождения крыс [8].

Выведение крыс из эксперимента осуществляли асфиксией CO₂ на 1-м, 1,5-м, 2-м и 6-м месяцах постнатального периода. В каждой группе на каждый экспериментальный срок (1-й, 1,5-й, 2-й и 6-й месяцы) использовали 10 крыс: 5 самцов и 5 самок. При морфологическом исследовании изучали сердца крыс.

Уход за крысами и манипуляции с ними проводили согласно требованиям Совета Европейского сообщества об использовании лабораторных животных (86/609/ЕЕС). Протокол исследования одобрен реше-

нием локального этического комитета Сибирского медицинского государственного университета № 8475/1 от 30.11.2020.

Гистологический и иммуногистохимический анализ. Сердце крыс использовали для получения парафиновых поперечных срезов на микротоме HM335S (Thermo Fisher Scientific, Китай).

Для выявления коллагеновых волокон в миокарде левого желудочка доношенных и преждевременно родившихся крыс срезы окрашивали набором для окрашивания по методу Массона с анилиновым синим («Биовитрум», Россия).

Непрямым пероксидазным методом на срезах выявляли коллаген I типа и коллаген III типа, параллельно проводили постановку отрицательного контроля. Демаскировку антигенов осуществляли высокотемпературным воздействием на срезы в цитратном буфере (0,01 М, pH 6,0). В качестве первичных антител использовали кроличьи поликлональные антитела Anti-Collagen I antibody ab254113 (Abcam, Великобритания) и мышьиные моноклональные антитела Anti-Collagen III antibody [FH-7A] ab6310 (Abcam, Великобритания). Срезы инкубировали с первичными антителами в течение 45 минут при комнатной температуре (+25°C). Визуализацию иммуногистохимической реакции осуществляли при помощи Mouse and Rabbit Specific HRP/DAB IHC Detection Kit (Abcam, Великобритания), после чего срезы докрашивали гематоксилином Джилла («Биовитрум», Россия).

Гистологические и иммуногистохимические препараты исследовали при помощи Axioscope 40 (Zeiss, Германия). Фотосъемку микропрепаратов для последующей компьютерной морфометрии проводили цифровой камерой Canon G5 (Canon, Китай).

Морфометрическое исследование и статистический анализ. Стенка желудочка сердца может быть условно разделена на три равные зоны – верхушечную, среднюю и основную. Морфометрический анализ проведен для миокарда средней зоны боковой стенки левого желудочка сердца крыс.

На окрашенных по методу Массона микропрепаратах определяли удельный объем (УО) коллагеновых волокон миокарда левого желудочка преждевременно родившихся и доношенных крыс. На иммуногистохимических препаратах определяли УО позитивно окрашенных на коллаген I типа и коллаген III типа компонентов межклеточного вещества миокарда левого желудочка преждевременно родившихся и доношенных крыс. Соотношение УО коллагена I и III типа рассчитывали как отношение УО коллагена I типа к УО коллагена III типа.

Для компьютерной морфометрии применяли ImageJ 1.48 (NIH, США), определение УО проводили методом точечного счета [12]. Для анализа морфометрических показателей использовали фотографии пяти полей зрения каждого препарата.

Статистическая обработка количественных показателей проведена в SPSS 16.0 (IBM, США), применяли критерии Шапиро–Уилка и Манна–Уитни с поправкой Бонферрони, уровень статистической значимости принят $p \leq 0,05$. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха Me (Q_{25} ; Q_{75}).

Результаты

В миокарде самцов и самок крыс контрольной, 1-й и 2-й групп коллагеновые волокна определяются периваскулярно и интерстициально, очаги фиброза не обнаружены (рис. 1, 2). С 1-го по 6-й месяц постнатального периода онтогенеза связанные с полом отличия УО коллагеновых волокон в миокарде левого желудочка крыс контрольной и 1-й групп нами не выявлены. Исследуемый показатель в миокарде самок крыс 2-й группы выше, чем у самок крыс 2-й группы, исключительно на 2-м месяце постнатального периода онтогенеза. Преждевременное рождение приводит к увеличению УО коллагеновых волокон стромы миокарда левого желудочка самцов и самок крыс, которое нивелируется к 6-му месяцу постнатального периода у животных 1-й группы и сохраняется до конца эксперимента у крыс 2-й группы (табл.).

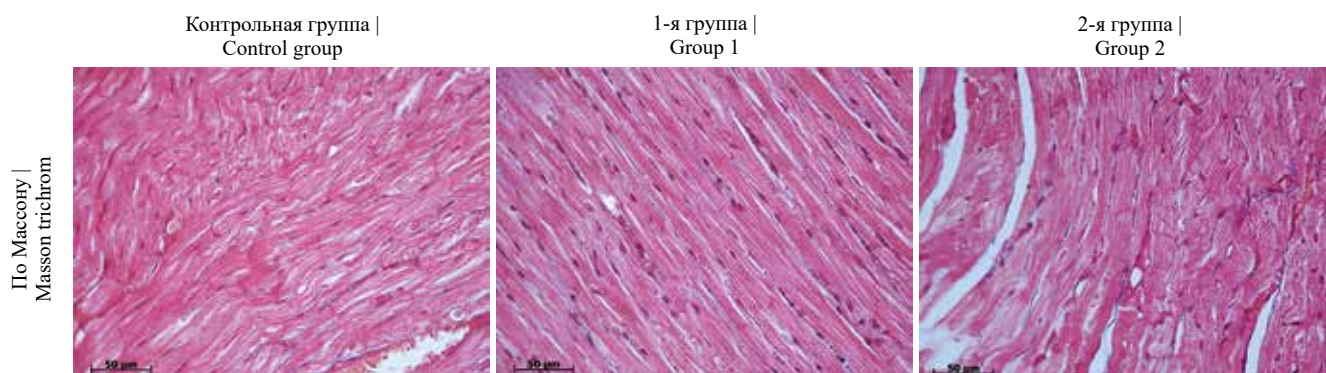


Рис. 1. Миокард левого желудочка доношенных (контрольная группа) и преждевременно родившихся (1-я и 2-я группы) самцов крыс, 6-й месяц постнатального периода. Окраска по методу Массона, $\times 400$

Fig. 1. Left ventricular myocardium in full-term (control group) and prematurely born (groups 1 and 2) male rats, month 6 of the postnatal development. Masson stain, $\times 400$

Коллагеновые волокна межклеточного вещества миокарда представлены преимущественно коллагеном I и III типа (рис. 2). Динамика накопления коллагена I типа в миокарде левого желудочка крыс продемон-

стрирована в таблице. В исследуемые сроки нами не обнаружено связанных с полом отличий УО коллагена I типа в миокарде крыс контрольной, 1-й и 2-й групп. Преждевременное рождение приводит к преходящему

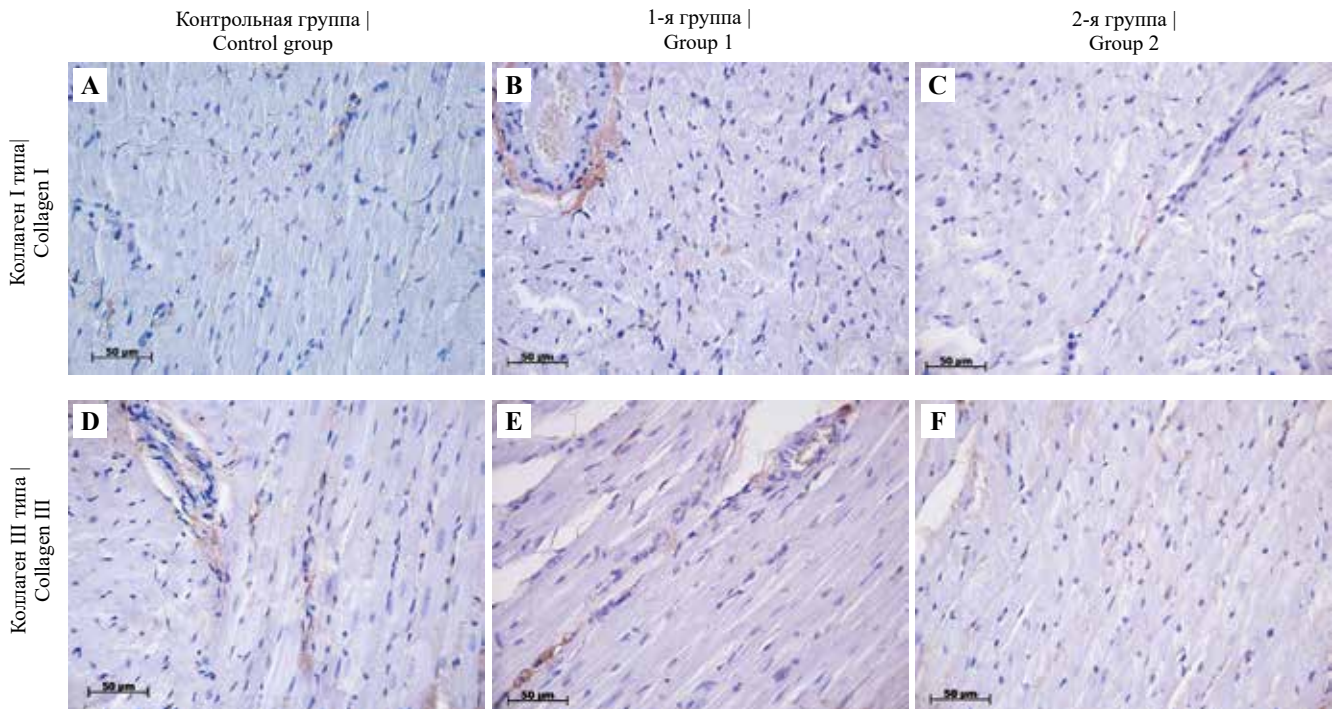


Рис. 2. Миокард левого желудочка доношенных (контрольная группа) и преждевременно родившихся (1-я и 2-я группы) самцов (B, D, F) и самок (A, C, E) крыс, 6-й месяц постнатального периода. Иммуногистохимическое выявление коллагена I типа (A, B, C) и коллагена III типа (D, E, F) с докрасиванием гематоксилином Джилла, $\times 400$

Fig. 2. Left ventricular myocardium in full-term (control group) and prematurely born (groups 1 and 2) male (B, D, F) and female (A, C, E) rats, month 6 of the postnatal development. IHC assay of type I collagen (A, B, C) and type III collagen (D, E, F) with additional staining with Gill's hematoxylin, $\times 400$

Таблица | Table

**Количественные показатели миокарда левого желудочка преждевременно родившихся и доношенных крыс |
Quantitative indicators of the left ventricular myocardium in preterm and full-term rats**

Группа Group	Постнатальный период онтогенеза, месяц Postnatal development, months							
	1-й Month 1		1,5-й Month 1.5		2-й Month 2		6-й Month 6	
Пол Sex	самцы males	самки females	самцы males	самки females	самцы males	самки females	самцы males	самки females
Удельный объем коллагеновых волокон в миокарде левого желудочка преждевременно родившихся и доношенных крыс, у.е., Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅) Collagen fibers specific volume of the left ventricular myocardium in preterm and full-term rats, с.л., Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)								
Контрольная группа Control group	8,0 (7,0; 10,5)	8,0 (8,0; 10,0)	12,0 (9,0; 16,0)	10,5 (8,8; 15,8)	12,0 (11,0; 17,0)	15,0 (12,0; 16,8)	12,0 (9,0; 23,0)	18,0 (11,0; 20,0)
1-я группа Group 1	24,0 (16,0; 26,0)	21,0 (17,0; 23,5)	22,0 (17,5; 28,0)	26,0 (22,5; 29,0)	25,0 (19,0; 29,0)	24,0 (21,0; 32,0)	20,0 (18,5; 27,0)	21,0 (16,0; 23,0)
	p ₂ =0,016	p ₂ =0,007	p ₂ =0,016	p ₂ =0,008	p ₂ =0,017	p ₂ =0,032		

Таблица (продолжение) | Table (continued)

Группа Group	Постнатальный период онтогенеза, месяц Postnatal development, months							
	1-й Month 1		1,5-й Month 1.5		2-й Month 2		6-й Month 6	
Пол Sex	самцы males	самки females	самцы males	самки females	самцы males	самки females	самцы males	самки females
2-я группа Group 2	25,5 (20,8; 30,0)	19,0 (17,0; 31,0)	21,5 (17,8; 24,5)	22,5 (18,8; 25,3)	22,0 (20,0; 25,0)	25,0 (21,0; 27,5)	28,5 (25,3; 30,8)	23,5 (21,3; 31,8)
	$p_2=0,008$	$p_2=0,009$	$p_2=0,017$	$p_2=0,016$	$p_2=0,008$	$p=0,042$ $p_2=0,008$	$p_2=0,016$	$p_2=0,013$
Удельный объем коллагена I типа в миокарде левого желудочка преждевременно родившихся и доношенных крыс, у.е., Me (Q_{25} ; Q_{75}) Type I collagen specific volume of the left ventricular myocardium in preterm and full-term rats, c.u., Me (Q_{25} ; Q_{75})								
Контрольная группа Control group	7,0 (6,0; 11,0)	6,0 (4,5; 9,0)	6,0 (5,3; 10,0)	9,5 (5,6; 11,8)	11,0 (7,5; 16,0)	11,0 (7,8; 12,5)	9,0 (7,5; 12,5)	10,0 (8,0; 14,0)
					$p_1=0,042$			
1-я группа Group 1	12,0 (10,0; 19,0)	12,0 (9,5; 15,5)	11,0 (7,0; 20,5)	13,0 (10,8; 13,0)	13,0 (9,5; 14,0)	13,0 (8,0; 16,5)	12,0 (9,0; 15,0)	7,0 (4,3; 12,5)
		$p_2=0,016$						
2-я группа Group 2	18,0 (9,0; 25,0)	15,0 (10,5; 22,0)	21,0 (14,0; 24,5)	18,0 (14,5; 21,5)	16,0 (10,5; 20,0)	12,0 (9,5; 13,5)	11,0 (8,5; 14,0)	11,0 (7,5; 14,5)
		$p_2=0,016$	$p_2=0,001$	$p_2=0,005$ $p_3=0,017$				
Удельный объем коллагена III типа в миокарде левого желудочка преждевременно родившихся и доношенных крыс, у.е., Me (Q_{25} ; Q_{75}) Type III collagen specific volume of the left ventricular myocardium in preterm and full-term rats, c.u., Me (Q_{25} ; Q_{75})								
Контрольная группа Control group	1,0 (0,5; 3,0)	3,0 (1,5; 4,5)	4,0 (2,0; 5,0)	4,0 (2,5; 4,5)	6,5 (3,8; 12,3)	7,0 (5,0; 8,0)	11,0 (8,0; 17,5)	11,0 (6,0; 16,5)
					$p_1=0,042$			
1-я группа Group 1	2,0 (1,0; 6,5)	3,0 (1,5; 7,0)	4,0 (2,5; 5,5)	4,0 (2,5; 7,5)	11,0 (8,0; 19,5)	10,0 (6,5; 16,0)	11,0 (5,0; 17,0)	11,0 (8,5; 20,5)
2-я группа Group 2	6,0 (4,5; 8,5)	5,0 (3,0; 8,0)	9,0 (4,5; 10,5)	8,0 (4,0; 10,5)	12,0 (8,5; 16,3)	10,0 (7,5; 14,0)	16,5 (11,0; 19,8)	16,0 (13,0; 17,8)
	$p_2=0,008$				$p_2=0,017$		$p_2=0,003$	$p_2=0,003$
Соотношение коллагена I и III типа в миокарде левого желудочка преждевременно родившихся и доношенных крыс, Me (Q_{25} ; Q_{75}) Type I/III collagen ratio of the left ventricular myocardium in preterm and full-term rats, Me (Q_{25} ; Q_{75})								
Контрольная группа Control group	5,0 (2,8; 6,5)	2,7 (1,7; 3,5)	2,3 (1,8; 2,7)	2,8 (2,6; 3,0)	2,0 (1,4; 2,1)	1,5 (1,4; 1,7)	1,1 (1,1; 1,3)	1,4 (1,1; 1,8)
		$p=0,043$				$p=0,042$ $p_1=0,041$	$p_1=0,043$	

Таблица (окончание) | Table (end)

Группа Group	Постнатальный период онтогенеза, месяц Postnatal development, months							
	1-й Month 1		1,5-й Month 1.5		2-й Month 2		6-й Month 6	
Пол Sex	самцы males	самки females	самцы males	самки females	самцы males	самки females	самцы males	самки females
1-я группа Group 1	4,8 (3,3; 11,5)	4,0 (2,3; 6,8)	3,5 (2,6; 3,8)	3,3 (1,8; 3,8)	1,2 (0,8; 1,2)	1,2 (1,1; 1,3)	1,0 (0,5; 1,9)	0,8 (0,6; 1,0)
		p=0,043			p ₁ =0,042 p ₂ =0,008	p ₁ =0,043 p ₂ =0,016		p=0,042 p ₁ =0,039 p ₂ =0,016
2-я группа Group 2	2,7 (1,6; 3,8)	3,0 (2,7; 3,8)	2,3 (2,3; 3,4)	2,3 (2,1; 3,8)	1,3 (0,9; 1,4)	1,2 (1,0; 1,3)	0,8 (0,7; 0,9)	0,7 (0,6; 0,8)
					p ₁ =0,042 p ₂ =0,008	p ₁ =0,043 p ₂ =0,008	p ₂ =0,008	p ₁ =0,042 p ₂ =0,008

p – отличие от показателя самцов крыс; p₁ – отличие от показателя предыдущего срока; p₂ – отличие от показателя у крыс контрольной группы; p₃ – отличие от показателя у крыс 1-й группы
Differences are significant in comparison with (1) the indicator of male rats (p), (2) the previous period indicator (p₁), (3) the control group (p₂), and (4) in comparison with the indicator of group 1 (p₃)

увеличению УО коллагена I типа в миокарде левого желудочка крыс: у самок крыс 1-й группы – на 1-м месяце, у самцов крыс 2-й группы – на 1,5-м месяце, у самок крыс 2-й группы – на 1-м и 1,5-м месяцах постнатального периода онтогенеза (табл.).

Значения УО коллагена III типа в миокарде левого желудочка приведены в таблице. Нами установлено, что изучаемый показатель у крыс контрольной, 1-й и 2-й групп в исследуемые сроки не зависит от пола, но связан с выраженностью недоношенности. УО коллагена III типа в миокарде левого желудочка крыс 1-й группы не отличается от такового у животных контрольной группы. Исследуемый показатель у самок крыс 2-й группы выше, чем у самцов крыс контрольной группы, на 1-й, 2-й и 6-й месяц; у самок крыс 2-й группы – выше такового у самок крыс контрольной группы на 6-м месяце постнатального периода онтогенеза (табл.).

Соотношение УО коллагена I и III типа в миокарде левого желудочка самцов и самок крыс всех экспериментальных групп уменьшается в ходе постнатального периода (табл.). Нами продемонстрировано, что соотношение коллагена I и III типа в миокарде левого желудочка у самцов крыс контрольной группы выше, чем у самок крыс контрольной группы, на 1-м и 2-м месяцах постнатального периода онтогенеза. Подобная тенденция наблюдается и в 1-й группе: соотношение УО коллагена I и III типа в миокарде левого желудочка самцов крыс превышает соответствующий показатель самок крыс на 1-м и 6-м месяцах постнатального периода онтогенеза. В исследуемые сроки у крыс 2-й группы

мы не наблюдали связанных с полом отличий изучаемого показателя. Преждевременное рождение приводит к уменьшению соотношения УО коллагена I и III типа в миокарде левого желудочка самцов и самок крыс на 2-м и 6-м месяцах постнатального периода (табл.).

Обсуждение

Мифепристон проходит через гематоплацентарный барьер, однако широко используется в клинической практике для стимуляции созревания шейки матки и индукции родовой деятельности, так как не оказывает негативного воздействия на состояние плода и новорожденного [13–16]. Тем не менее исследователи учитывают главным образом влияние мифепристона на перинатальные исходы и паттерн сердечной деятельности плода, тогда как его действие на пролиферацию, гибель кардиомиоцитов, ремоделирование межклеточного вещества миокарда остается неизученным.

В нашем исследовании основным фактором, оказывающим эффект на ремоделирование соединительной ткани миокарда левого желудочка, мы считаем не возможное влияние мифепристона, а структурную незрелость органов, так как выраженность наблюдаемых структурно-функциональных изменений миокарда возрастает с увеличением степени недоношенности животных.

Увеличение УО коллагеновых волокон в миокарде левого желудочка крыс в ходе эксперимента является закономерным возрастным изменением [17]. Нами показано ускорение накопления коллагеновых волокон в межклеточном веществе стромы миокарда левого

желудочка преждевременно родившихся крыс в сравнении с таковым у доношенных животных. Выраженность диффузного миокардиального фиброза тем больше, чем больше степень недоношенности.

Диффузный миокардиальный фиброз развивается в результате повышенных гемодинамических нагрузок, а также под влиянием нейроэндокринных и средовых факторов [18]. Вероятными причинами повышения гемодинамических нагрузок на сердце у преждевременно родившихся животных считается снижение эластических свойств аорты [19] и снижение плотности кровеносных капилляров [20].

Основные волокна межклеточного вещества стромы миокарда – коллаген I и III типа [21]. Мы продемонстрировали, что преждевременное рождение крыс приводит к увеличению темпов накопления коллагена I типа в миокарде левого желудочка. Однако начиная со 2-го месяца постнатального периода онтогенеза УО коллагена I типа доношенных и преждевременно родившихся самцов и самок крыс не отличается. Известно, что увеличение УО коллагена I типа сопровождается повышением ригидности стенок камер сердца: препятствует растяжению и способствует большей прочности миокарда, что можно расценивать как адаптацию сердца преждевременно родившихся животных к повышенным гемодинамическим нагрузкам [22, 23]. Изменение жесткости стенки сердца является причиной и ряда дезадаптивных проявлений. Интерстициальный и периваскулярный фиброз миокарда может ограничивать сокращение и расслабление кардиомиоцитов [24, 25], способствует аритмогенной активности [26] и ухудшает трофику кардиомиоцитов [27].

В настоящем исследовании показано, что увеличение УО коллагена III типа у преждевременно родившихся крыс сохраняется до 6-го месяца постнатального периода онтогенеза, что приводит к снижению соотношения УО коллагена I и III типа в миокарде левого желудочка преждевременно родившихся крыс на 2-м и 6-м месяцах постнатального периода онтогенеза. Известно, что коллаген III типа обладает меньшей прочностью и большей эластичностью в сравнении с коллагеном I типа. Увеличение УО коллагена III типа и снижение соотношения УО коллагена I и III типа способствуют сохранению пластических свойств миокарда [23]. Некоторые авторы связывают увеличение экспрессии коллагена III типа с сохранением систолической и диастолической функций миокарда [22, 28]. Однако известно, что экспрессия коллагена III типа повышена у пациентов с ишемической кардиомиопатией [29], а также при прогрессирующей дилатационной кардиомиопатии [30]. Таким образом, для оптимального функционирования сердца важен баланс прочности и пластичности миокарда, определяемый оптимальным соотношением коллагена I и III типа.

Наличие полового диморфизма соотношения коллагена I и III типа в миокарде левого желудочка крыс

в норме и при умеренной степени недоношенности (у крыс 1-й группы) может свидетельствовать о влиянии эстрогенов и прогестиннов на ремоделирование миокарда. Тем не менее нами показано, что более значительная степень недоношенности (у крыс 2-й группы) нивелирует модулирующее влияние женских половых гормонов на ремоделирование миокарда.

Заключение

Преждевременное рождение самцов и самок крыс приводит к адаптивному ремоделированию соединительной ткани миокарда левого желудочка, которое заключается в первоначальном (на 1–1,5-м месяце постнатального периода онтогенеза) увеличении удельного объема коллагена I типа и дальнейшем (до 6-го месяца постнатального периода онтогенеза) увеличении удельного объема коллагена III типа по сравнению с аналогичными параметрами миокарда доношенных животных. Снижение на 2-м и 6-м месяцах постнатального периода онтогенеза соотношения коллагена I и III типа стромы свидетельствует об изменении биомеханических свойств миокарда левого желудочка преждевременно родившихся крыс, а именно об увеличении пластичности стенки сердца.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования – В.В. Иванова, И.В. Мильто.
Сбор и обработка материала – В.В. Иванова, О.Н. Серебрякова.
Написание текста – В.В. Иванова.
Редактирование – И.В. Суходоло, И.В. Мильто.

Author contributions

Conceived the study and designed the experiment – V.V. Ivanova, I.V. Milto.
Collected the data and performed the analysis – V.V. Ivanova, O.N. Serebryakova.
Wrote the paper – V.V. Ivanova.
Edited the manuscript – I.V. Sukhodolo, I.V. Milto.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

1. *Harrison MS, Goldenberg RL.* Global burden of prematurity. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2016;21(2):74–9. DOI: 10.1016/j.siny.2015.12.007.
2. *Скрипниченко Ю.П., Баранов И.И., Токова З.З.* Статистика преждевременных родов. Проблемы репродукции. 2014;20(4):11–14. Доступно по адресу: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22320321> (получено 05.04.2023).
Skripnichenko YuP, Baranov II, Tokova ZZ. Statistics of the preterm births. *Russian Journal of Human Reproduction.* 2014;20(4):11–14 (In Russ.). Available from: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22320321> (accessed 05.04.2023).
3. *Софронова Л.Н., Федорова Л.А., Кянксен А.Н., Шеварева Е.А., Ялфимова Е.А.* Поздние недоношенные – группа высокого риска ранних и отдаленных осложнений. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского.* 2018;97(1):131–140. DOI: 10.24110/0031-403X-2018-97-1-131-140.

- Sofronova LN, Fedorova LA, Kyanksep AN, Shevareva EA, Yal'fimova EA.* Late preterm – a group of high risk of early and distant complications. *Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky.* 2018;97(1):131–140 (In Russ.). DOI: 10.24110/0031-403X-2018-97-1-131-140.
4. *Lewandowski AJ, Raman B, Bertagnolli M, Mohamed A, Williamson W, Pelado JL et al.* Association of preterm birth with myocardial fibrosis and diastolic dysfunction in young adulthood. *J Am Coll Cardiol.* 2021;78(7):683–92. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.05.053.
 5. *Lé B, Dahl MJ, Albertine KH, Sutherland MR, Black MJ.* Preterm birth with neonatal interventions accelerates collagen deposition in the left ventricle of lambs without affecting cardiomyocyte development. *CJC Open.* 2020;3(5):574–84. DOI: 10.1016/j.cjco.2020.12.017.
 6. *Wittig C, Szulcek R.* Extracellular matrix protein ratios in the human heart and vessels: how to distinguish pathological from physiological changes? *Front Physiol.* 2021;12:708656. DOI: 10.3389/fphys.2021.708656.
 7. *Попов М.А., Шумаков Д.В., Гуревич Л.Е., Федоров Д.Н., Зыбин Д.И., Ашевская В.Е и др.* Оценка функциональных свойств гибернирующего миокарда. Клиническая и экспериментальная морфология. 2023;12(1):59–67. DOI: 10.31088/CEM2023.12.1.59-67.
Popov MA, Shumakov DV, Gurevich LE, Fedorov DN, Zybin DI, Ashevskaya VE et al. The evaluation of hibernating myocardium function. Clinical and experimental morphology. 2023;12(1):59–67 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2023.12.1.59-67.
 8. *Иванова В.В., Мильто И.В., Серебрякова О.Н., Суходоло И.В.* Влияние преждевременного рождения на развитие миокарда крыс в раннем постнатальном периоде онтогенеза. Цитология. 2021;63(5):442–448. DOI: 10.31857/S0041377121050060.
Ivanova VV, Milto IV, Serebrjakova ON, Suhodolo IV. Influence of preterm birth on the rat myocardium development in the early postnatal period of ontogenesis. *Tsitologiya.* 2022;63(5):442–448 (In Russ.). DOI: 10.31857/S0041377121050060.
 9. *Shynlova O, Kwong R, Lye SJ.* Mechanical stretch regulates hypertrophic phenotype of the myometrium during pregnancy. *Reproduction.* 2010;139(1):247–53. DOI: 10.1530/REP-09-0260.
 10. *Saito FH, Damasceno DC, Kempinas WG, Morceli G, Sinzato YK, Taylor KN et al.* Repercussions of mild diabetes on pregnancy in Wistar rats and on the fetal development. *Diabetol Metab Syndr.* 2010;2(1):26. DOI: 10.1186/1758-5996-2-26.
 11. *Dudley DJ, Branch DW, Edwin SS, Mitchell MD.* Induction of preterm birth in mice by RU486. *Biol Reprod.* 1996;55(5):992–5. DOI: 10.1095/biolreprod55.5.992.
 12. *Автандилов Г.Г.* Медицинская морфометрия: Руководство. Москва: Медицина, 1990. 384 с.
Avtandilov GG. Medical morphometry: Guideline. Moscow: Medicine, 1990. 384 p. (In Russ.).
 13. *Yelikar K, Deshpande S, Deshpande R, Lone D.* Safety and efficacy of oral mifepristone in pre-induction cervical ripening and induction of labour in prolonged pregnancy. *J Obstet Gynaecol India.* 2015;65(4):221–5. DOI: 10.1007/s13224-014-0584-6.
 14. *Baev OR, Rummyantseva VP, Tsyachnyu OV, Kozlova OA, Sukhikh GT.* Outcomes of mifepristone usage for cervical ripening and induction of labour in full-term pregnancy. Randomized controlled trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017;217:144–9. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2017.08.038.
 15. *Ляличкина Н.А., Пешев Л.П.* Эффективность подготовки шейки матки и индукции родов мифепристоном. Современные проблемы науки и образования. 2015;6:157. Доступно по адресу: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=25389737> (получено 05.04.2023).
Lyalichkina NA, Peshev LP. Efficiency of preparation the cervix and induction labor with mifepristone. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya=Modern Problems of Science and Education.* 2015;6:157 (In Russ.). Available from: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=25389737> (accessed 05.04.2023).
 16. *Das R, Subedi N, Rajbhandari S, Gurung G.* Efficacy and safety of oral mifepristone in induction of labour in prolonged pregnancy. *J Kathmandu Med Coll.* 2022;11(1):42–7. DOI: 10.3126/jkmc.v11i1.45493.
 17. *Meschiari CA, Ero OK, Pan H, Finkel T, Lindsey ML.* The impact of aging on cardiac extracellular matrix. *Geroscience.* 2017;39(1):7–18. DOI: 10.1007/s11357-017-9959-9.
 18. *Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N.* Cardiac remodeling—concepts and clinical implications: A consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. Behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35(3):569–82. DOI: 10.1016/s0735-1097(99)00630-0.
 19. *Benny M, Hernandez DR, Sharma M, Yousefi K, Kulandavelu S, Batlahally S et al.* Neonatal hyperoxia exposure induces aortic biomechanical alterations and cardiac dysfunction in juvenile rats. *Physiol Rep.* 2020;8(1):e14334. DOI: 10.14814/phy2.14334.
 20. *Bonamy AK, Martin H, Jörneskog G, Norman M.* Lower skin capillary density, normal endothelial function and higher blood pressure in children born preterm. *J Intern Med.* 2007;262(6):635–42. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2007.01868.x.
 21. *Bashey RI, Martinez-Hernandez A, Jimenez SA.* Isolation, characterization, and localization of cardiac collagen type VI. Associations with other extracellular matrix components. *Circ Res.* 1992;70(5):1006–17. DOI: 10.1161/01.res.70.5.1006.
 22. *Uchinaka A, Yoshida M, Tanaka K, Hamada Y, Mori S, Maeno Y et al.* Overexpression of collagen type III in injured myocardium prevents cardiac systolic dysfunction by changing the balance of collagen distribution. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2018;156(1):217–226.e3. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2018.01.097.
 23. *Collier P, Watson CJ, van Es MH, Phelan D, McGorrian C, Tolan M et al.* Getting to the heart of cardiac remodeling; How collagen subtypes may contribute to phenotype. *J Mol Cell Cardiol.* 2012;52(1):148–53. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2011.10.002.
 24. *Maragiannis D, Alvarez PA, Ghosn MG, Chin K, Hinojosa JJ, Buegler JM et al.* Left ventricular function in patients with hypertrophic cardiomyopathy and its relation to myocardial fibrosis and exercise tolerance. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2018;34(1):121–9. DOI: 10.1007/s10554-017-1214-z.
 25. *Moreo A, Ambrosio G, De Chiara B, Pu M, Tran T, Mauri F et al.* Influence of myocardial fibrosis on left ventricular diastolic function: noninvasive assessment by cardiac magnetic reso-

- nance and echo. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2009;2(6):437–43. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.108.838367.
26. *Nguyen MN, Kiriazis H, Gao XM, Du XJ*. Cardiac fibrosis and arrhythmogenesis. *Compr Physiol*. 2017;7(3):1009–49. DOI: 10.1002/cphy.c160046.
 27. *Dai Z, Aoki T, Fukumoto Y, Shimokawa H*. Coronary perivascular fibrosis is associated with impairment of coronary blood flow in patients with non-ischemic heart failure. *J Cardiol*. 2012;60(5):416–21. DOI: 10.1016/j.jcc.2012.06.009.
 28. *Ravichandran LV, Puvanakrishnan R*. In vivo labeling studies on the biosynthesis and degradation of collagen in experimental myocardial infarction. *Biochem Int*. 1991;24(3):405–14. PMID: 1772419.
 29. *Mukherjee D, Sen S*. Alteration of collagen phenotypes in ischemic cardiomyopathy. *J Clin Invest*. 1991;88(4):1141–6. DOI: 10.1172/JCI115414.
 30. *Soufen HN, Salemi VM, Aneas IM, Ramires FJ, Benício AM, Benvenuti LA et al*. Collagen content, but not the ratios of collagen type III/I mRNAs, differs among hypertensive, alcoholic, and idiopathic dilated cardiomyopathy. *Braz J Med Biol Res*. 2008;41(12):1098–104. DOI: 10.1590/s0100-879x2008001200009.

Информация об авторах

Вера Владимировна Иванова – кандидат биологических наук, доцент кафедры морфологии и общей патологии Сибирского государственного медицинского университета.

Ольга Николаевна Серебрякова – аспирантка, ассистент кафедры морфологии и общей патологии Сибирского государственного медицинского университета.

Ирина Владимировна Суходоло – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры морфологии и общей патологии Сибирского государственного медицинского университета.

Иван Васильевич Мильто – доктор биологических наук, доцент, исполняющий обязанности заведующего кафедрой морфологии и общей патологии Сибирского государственного медицинского университета, заместитель директора по научной работе Северского биофизического научного центра.

Author information

Vera V. Ivanova – Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor, Department of Morphology and General Pathology, Siberian State Medical University. <https://orcid.org/0000-0002-2530-1112>

Olga N. Serebryakova – Postgraduate Student, Assistant, Department of Morphology and General Pathology, Siberian State Medical University. <https://orcid.org/0000-0002-2924-0724>

Irina V. Sukhodolo – Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor, Department of Morphology and General Pathology, Siberian State Medical University. <http://orcid.org/0000-0001-9848-2068>

Ivan V. Milto – Dr. Sci. (Biol.), Associate Professor, Head (actg.) of the Department of Morphology and General Pathology, Siberian State Medical University; Deputy Director for Research, Seversk Biophysical Research Center. <https://orcid.org/0000-0002-9764-4392>