



Фундаментальная медицина

Оригинальное исследование

УДК 612.17:599.323.4-092.9

<http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2024-3-7>

СТРУКТУРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ МИОКАРДА 7-СУТОЧНЫХ БЕЛЫХ КРЫС, ПЕРЕНЕСШИХ ВНУТРИУТРОБНУЮ ГИПОКСИЮ

Илья Алексеевич Гусев^{1✉}, Михаил Николаевич Перцев², Юлия Борисовна Малофей³,
Ольга Викторовна Каплиева⁴, Зинаида Анатольевна Плотonenko⁵, Елена Николаевна Сазонова⁶

¹⁻⁶Дальневосточный государственный медицинский университет, Хабаровск, Россия

^{1✉}gusilia99@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6199-4278>

²mishanya_percev@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0009-2729-1323>

³malofey2009@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5698-3665>

⁴habmed@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3074-6706>

⁵basset_2004@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4054-1675>

⁵sazen@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8668-492X>

⁶Хабаровский филиал ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства, Хабаровск, Россия

Аннотация. Исследовали влияние внутриутробной гипоксии (ВУГ) на некоторые структурные характеристики миокарда белых крыс в неонатальном периоде. Установлено, что ВУГ (гипобарическое воздействие на 15-19 сутки гестации, экспозиция – 4 часа, парциальное давление кислорода – 55 мм рт. ст.) индуцировала достоверное повышение уровня экспрессии эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) на 27 % в кардиомиоцитах (КМЦ) левого желудочка и на 37 % в КМЦ правого желудочка 7-суточных животных. Наблюдаемые изменения сочетались с нарушениями со стороны нуклеолярного аппарата КМЦ правого желудочка: в группе «ВУГ» наблюдалось достоверное уменьшение среднего количества ядрышек на 11,3 %; увеличение доли КМЦ с одним ядрышком на 58 % на фоне значимого снижения доли КМЦ с тремя ядрышками на 37 %. Гипоксическое воздействие не вызвало статистически значимых изменений объёмной плотности ретикулярных волокон в межклеточном матриксе миокарда. Полученные данные позволяют предположить, что постгипоксические повреждения нуклеолярного аппарата КМЦ в сочетании с повышенной экспрессией eNOS не сопровождаются ремоделированием межклеточного матрикса миокарда за счёт ретикулярных волокон в неонатальном периоде.

Ключевые слова: миокард, внутриутробная гипоксия, оксид азота, ядрышки, ретикулярные волокна

Для цитирования: Структурные особенности миокарда 7-суточных белых крыс, перенесших внутриутробную гипоксию / И.А. Гусев, М.Н. Перцев, Ю.Б. Малофей и др. // Дальневосточный медицинский журнал. – 2024. – № 3. – С. 42-47. <http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2024-3-7>.

STRUCTURAL PECULIARITIES OF THE MYOCARDIUM OF 7-DAYS OLD ALBINO RATS, EXPOSED TO INTRAUTERINE HYPOXIA

Iliia A. Gusev^{1✉}, Michael N. Pertsev², Yulia B. Malofey³, Olga V. Kaplieva⁴, Zinaida A. Plotonenko⁵,
Elena N. Sazonova⁶

¹⁻⁶Far Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russia

^{1✉}gusilia99@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6199-4278>

²mishanya_percev@mail.ru



³malofey2009@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5698-3665>

⁶sazen@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8668-492X>

⁶Khabarovsk branch of the Far Eastern Scientific Center for Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute for the Protection of Motherhood and Childhood, Khabarovsk, Russia

Abstract. The effects of intrauterine hypoxia (IUH) to the several structural parameters of the myocardium of albino rats in the neonatal period were examined in the study. It was established, that IUH (15-19 days of gestation, duration – 4 hours, oxygen partial pressure – 55 mm. Hg) induced the significant increase of the expression level of endothelial synthase of nitric oxide (eNOS) in 27 % in cardiomyocytes (CMC) of the left ventricle and in 37 % in cardiomyocytes of the right ventricle of the 7-days old animals. The observed changes were associated with the impairment of the nucleolar apparatus of the right ventricle CMC: the significant decrease of the increase average nucleolar number in 11,3 %; the increase of the 1-nucleolar CMC proportion in 58%, combined with the significant decrease of the 3-nucleolar CMC proportion in 37 %, was registered in the «IUH» group. Hypoxic exposure did not cause any statistically relevant changes of the volume density of reticular fibers in the myocardial extracellular matrix. Received data suggests that the posthypoxic damage of nucleolar apparatus of CMC during IUH, combined with the increased expression of eNOS, does not lead to the remodeling of myocardial extracellular matrix by reticular fibers in the neonatal period.

Keywords: myocardium, intrauterine hypoxia, nitric oxide, nucleoli, reticular fibers

For citation: Structural peculiarities of the myocardium of 7-days old albino rats, exposed to intrauterine hypoxia / I.A. Gusev, M.N. Pertsev, Yu.B. Malofey, et al. // Far Eastern medical journal. – 2024. – № 3. – P. 42-47. <http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2024-3-7>.

Внутриутробная гипоксия (ВУГ) индуцирует кардиальные нарушения, которые диагностируются в 40-70 % случаев ВУГ и занимают одно из ведущих мест в структуре перинатальной заболеваемости и смертности [1]. Морфологические проявления повреждения сердца после ВУГ включают деструкцию митохондрий в сочетании с уменьшением количества митохондриально-нексусных комплексов [2], лизис миофибрилл, снижение экспрессии кардиальных тропонинов Т и I [3]. Постгипоксические повреждения вызывают активацию апоптоза [4] и снижение уровня пролиферации кардиомиоцитов (КМЦ) [5], что приводит к выраженному структурному дефициту сердца. Структурный дефицит, в дальнейшем, сочетается с ремоделированием интерстиция миокарда в виде утолщения коллагеновых волокон [6], увеличения доли коллагена I типа [4].

Ранее работами нашей лаборатории было показано, что у 7-суточных белых крыс, перенесших ВУГ, регистрируется уменьшение массы сердца, снижение ДНК-синтетической активности КМЦ и количества ядрышек в ядрах КМЦ [7]; достоверное уменьшение размеров ядер КМЦ, увеличение в КМЦ экспрессии маркера макроаутофагии беклин-1 [8]. Также нами было зарегистрировано отдалённое последствие ВУГ в виде фиброза миокарда у половозрелых крыс [9]. Сведений литературы о раннем ремоделировании межклеточного матрикса миокарда, а также роли синтеза оксида азота в миокарде новорожденных животных, перенесших ВУГ, нами выявлено не было.

Цель настоящего исследования – экспериментальное изучение ранних постнатальных структурных нарушений сердца, индуцированных ВУГ.

Материалы и методы

В исследовании использовали 3-месячных беременных самок белых крыс Вистар и их 7-суточное потомство. Постановку опытов и содержание животных выполняли в соответствии с ГОСТ 33216-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами». Исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО ДВГМУ Минздрава России (протокол № 1 от 15.11.2021). Внутриутробную гипоксию (ВУГ) моделировали путём 4-часового гипобарического воздействия на беременных самок белых крыс в экспериментальной гипобарической камере ежедневно с 15-х по 19-е сутки гестации (давление воздуха – 310 мм рт. ст., парциальное давление кислорода – 55 мм рт. ст., что соответствует «высоте» 7 000 м над уровнем моря).

После рождения потомства формировали следующие экспериментальные группы:

1) «Контроль» (n=10): 7-суточное потомство интактных самок белых крыс;

2) «ВУГ» (n=10): 7-суточное потомство самок белых крыс, подвергнутых гипобарической гипоксии с 15 по 19 сутки гестации.

В каждую экспериментальную группу входили 7-суточные животные из 4 выводков (по 2-3 животных из выводка). Всего в эксперименте было использовано 30 белых крыс.

После выведения 7-суточных животных из эксперимента путём быстрой декапитации, сердце извлекали из грудной клетки, промывали изотоническим раствором хлорида натрия, обсушивали фильтровальной бумагой и взвешивали на электронных



весах. Затем орган фиксировали в 10 % забуференном нейтральном формалине, после фиксации проводили препаровку сердец: выполняли вскрытие полостей правого и левого желудочков путём продольного разреза от основания сердца к верхушке для получения гистотопографического среза. Полученные биоптаты подвергали стандартной гистологической обработке для изготовления парафиновых срезов.

Для оценки количества ядрышек в ядрах КМЦ, срезы сердца окрашивали нитратом серебра по методике AgNOR в модификации Коржевского Д.Э. [10]. Проводили подсчёт количества ядрышек в ядрах КМЦ субэндокардиальных зон миокарда левого и правого желудочков сердца на основании оценки не менее 200 КМЦ каждой зоны. В оцениваемых зонах анализировали среднее количество ядрышек на ядро КМЦ, а также доли субпопуляций КМЦ с различным количеством ядрышек (в %).

Для оценки содержания ретикулярных волокон гистотопографические срезы сердца окрашивали методом импрегнации серебром по Гомори с использованием диагностического набора («Эрго-Продакшн», Россия). Полученные препараты оценивали в программе-анализаторе изображений TourView (Tourtek, США), при увеличении 100×10 с использованием точечной сетки по методике Г.Г. Автандилова [11]. Объёмную плотность ретикулярных волокон определяли как отношение числа точек, занятых

ретикулярными волокнами, к общему количеству точек в сетке, и выражали в %.

Для иммуногистохимического исследования срезы сердца монтировались на предметные стёкла с адгезивным электростатическим покрытием Super Frost Plus (Thermo Fisher Scientific, Германия). Выявляли КМЦ, меченные поликлональными антителами к белку эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) (Affinity Biosciences, Китай), окрашивание меченых КМЦ проводили с помощью набора Novolink TM Polymer Detection System («Leica Biosystems», Великобритания) в соответствии с протоколом производителя. Подсчёт eNOS+ КМЦ проводили на световом микроскопе Микмед-6 (АО «ЛОМО», Россия) при увеличении 10×100 при анализе не менее 500 клеток субэндокардиального слоя миокарда левого и правого желудочков.

Статистическую обработку полученных данных выполняли в программе «Statistica 6.0». Гипотезу о нормальности распределения проверяли при помощи тестов Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. При нормальности распределения данных достоверность отличий оценивали с использованием t-критерия Стьюдента, данные представляли в виде $M\pm m$. Если распределение отличалось от нормального, значимость отличий определяли при расчёте непараметрического критерия Манна-Уитни и выражали результаты в виде Me (Q1;Q3). Различия между группами считали статистически достоверными при $p\leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Количество ядрышек в ядрах КМЦ косвенно отражает активность анаболических (пролиферативных и белок-синтетических) процессов в клетках миокарда [12], а также является чувствительным критерием уровня клеточного стресса [13, 14]. У 7-суточных крыс, перенесших ВУГ, в КМЦ левого желудочка не было выявлено достоверного изменения показателей среднего количества ядрышек на ядро. Также отсутствовали достоверные изменения соотношения субпопуляций КМЦ с разным количеством ядрышек (рис. 1а). Вместе с тем следует отметить тенденцию к снижению среднего количества ядрышек на ядро и возрастанию доли одноядрышковых КМЦ с уменьшением доли двуядрышковых КМЦ в подопытной группе животных.

Анализ нуклеолярного аппарата КМЦ правого желудочка в группе «ВУГ» выявил достоверное снижение среднего количества ядрышек на ядро, достоверное повышение количества одноядрышковых КМЦ на 58 %, при статистически значимом уменьшении доли КМЦ с тремя ядрышками на 27 % (рис. 1б). Зарегистрированный эффект совпадает с полученными нами ранее сведениями о влиянии ВУГ на нуклеолярный аппарат КМЦ [7]. В ранее проведенных исследованиях нами были зарегистрированы выраженные проявления окислительного стресса на

органным уровне у новорожденных белых крыс, перенесших ВУГ [7, 8]. Дестабилизация ядрышек на фоне клеточного стресса вызывает нарушения транскрипции рРНК и белок-синтетической функции клеток, приводит к накоплению проапоптотического белка p53 [13].

Большая тяжесть структурных последствий ВУГ в правом желудочке по сравнению с левым желудочком в нашем исследовании подтверждает данные литературы [1]. Низкое парциальное давление кислорода в альвеолах на фоне гипоксии индуцирует гипертензию в сосудах малого круга, которая способна привести к селективной перегрузке правого желудочка давлением и вызвать его структурные изменения [15].

На фоне постгипоксического ремоделирования миокарда соотношение компонентов стромы может измениться в пользу волокон, содержащих коллаген [16]. Начальные этапы миокардиального фиброза проявляются увеличением количества коллагена III типа [17]. Данный вид коллагена является главным компонентом ретикулярных волокон, образующих сеть в строме миокарда [18].

В нашем исследовании, мы не выявили достоверных отличий у 7-суточных животных подопытной группы от контроля по количеству ретикулярных волокон в строме миокарда обоих желудочков сердца



(рис. 2). Отсутствие признаков ремоделирования миокарда за счёт ретикулярных волокон можно объяснить тем, что основной вклад в фиброз миокарда после ВУГ вносит накопление коллагена I типа [6].

Ремоделирование миокардиальной стромы может регулироваться синтезом оксида азота. По данным литературы, на фоне «нокаута» NO-синтазы наблюдается усиленный миокардиальный фиброз, что позволяет предположить наличие антифиброгенной активности у NO в межклеточном матриксе миокарда [19]. В связи с этими данными, мы провели исследование активности экспрессии eNOS в миокарде исследуемых животных. Внутривентрикулярное гипоксическое воздействие привело к росту экспрессии эндотелиальной синтазы оксида азота: наблюдалось повышение количества eNOS+ КМЦ на 37 % и на 27 % в миокарде правого и левого желудочка, соответственно (рис. 3).

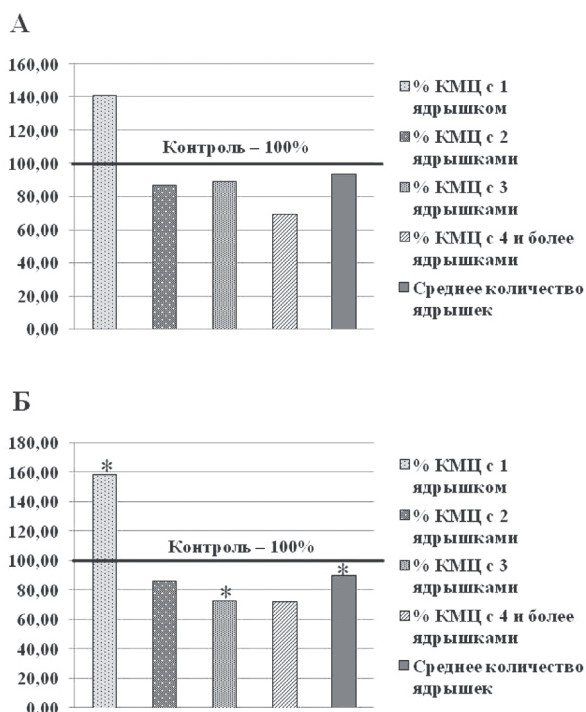


Рис. 1. Показатели количества ядрышек в ядрах кардиомиоцитов (КМЦ) и доля (%) КМЦ с разным количеством ядрышек в субэндокардиальной зоне миокарда желудочков у белых крыс в группе «ВУГ» (в % от контрольных значений): а – левый желудочек; б – правый желудочек

Примечание. * – $p < 0,05$ по отношению к группе «Контроль».

Оксид азота (NO), продуцируемый эндотелиальной NO-синтазой (eNOS), тесно вовлечён как в процессы морфогенеза коронарных артерий и микроциркуляторного русла фетального миокарда, так и в созревание ткани сердца в раннем неонатальном периоде [20]. NO может обладать кардиопротективной активностью [21]. Увеличение экспрессии eNOS в КМЦ, после ВУГ

может быть компенсаторным механизмом, направленным на адекватное обеспечение тканевой перфузии, уменьшение избыточной активности катехоламинов и других вазоконстрикторных молекул [22].

Вместе с тем прямые эффекты NO в миокарде могут иметь различную направленность. Избыточный синтез NO, индуцированный ВУГ, приводит к накоплению пероксинитрита в ткани сердца, что может усугубить окислительный стресс миокарда [23]. С другой стороны, повышение уровня NO на фоне ранних последствий ВУГ может нести адаптивный характер и улучшать выживаемость КМЦ за счёт регулирования активности проапоптотического фермента каспазы-3 [24]. Кроме того, NO может предотвращать деградацию фактора HIF-1 α в протеасомах, который активирует синтез ряда кардиопротективных молекул: эритропоэтина, индуцибельной NO-синтазы, гемоксигеназы-1 [23]. Поскольку высокая экспрессия NO-синтазы не сопровождалась выраженным структурным повреждением миокарда новорожденных животных, полученные результаты свидетельствуют о компенсаторном повышении синтеза оксида азота.

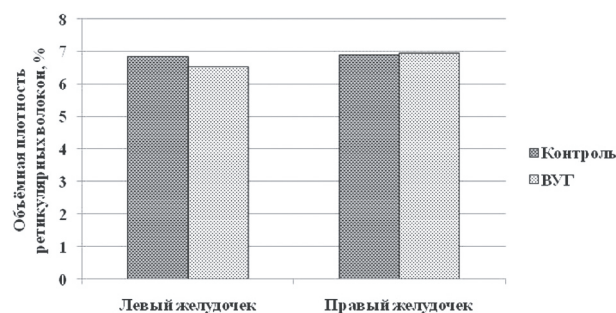


Рис. 2. Объёмная плотность ретикулярных волокон в межклеточном матриксе миокарда белых крыс исследуемых групп

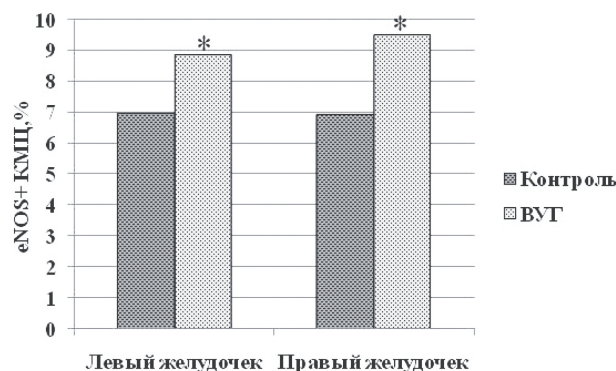


Рис. 3. Доля eNOS+КМЦ в миокарде белых крыс исследуемых групп

Примечание. * – $p < 0,05$ по отношению к группе «Контроль».



Выводы

1. Воздействие ВУГ приводит к нарушениям со стороны нуклеолярного аппарата КМЦ белых крыс в неонатальном периоде.
2. ВУГ не привела к значимому накоплению ретикулярных волокон в межклеточном матриксе миокарда в неонатальном периоде у белых крыс, перенесших ВУГ.
3. ВУГ индуцирует повышение экспрессии эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) в КМЦ подопытных животных, что может иметь компенсаторное значение.

Список литературы

1. Кулида Л.В., Малышева М.В., Перетятко Л.П., Сарыева О.П., Проценко Е.В. Патоморфология гипоксически-ишемических повреждений миокарда у новорожденных 22-27 недель гестации // Архив патологии. – 2021. – Т. 83, № 4. – С. 29-34.
Kulida L.V., Malysheva M.V., Peretyatko L.P., Saryeva O.P., Protsenko E.V. Morphopathology of myocardial hypoxic-ischemic injuries in newborns at 22-27 weeks' gestation // Archive of Pathology. – 2021. – Vol. 83, № 4. – P. 29-34.
2. Петрук Н.С., Иванченко М.В., Твердохлеб И.В. Взаимосвязь реакций митохондриального аппарата и распределения нексусов сократительных кардиомиоцитов в постнатальном онтогенезе в ответ на воздействие хронической внутриутробной гипоксии в эксперименте // Вестник ВолГМУ. – 2014. – Т. 50, № 2. – С. 97-100.
Petruk N.S., Ivanchenko M.V., Tverdokhle I.V. Relationship of mitochondria reactions and distribution of gap junctions in contractile cardiomyocytes in postnatal ontogenesis induced by experimental chronic intrauterine hypoxia // Bulletin of VolGMU. – 2014. – Vol. 50, № 2. – P. 97-100.
3. Кулида Л.В., Проценко Е.В., Сарыева О.П. Морфологическая характеристика миокарда глубоконедоношенных новорожденных, развивавшихся в условиях хронической внутриутробной гипоксии // Современные проблемы науки и образования. – 2023. – № 1. – С. 66.
Kulida L.V., Protsenko E.V., Saryeva O.P. Morphological characteristics of the myocardium of extremely premature newborns developing under conditions of chronic intrauterine hypoxia // Modern Problems of Science and Education. – 2023. – № 1. – P. 66.
4. Chai N., Zhang H., Li L., Yu X., Liu Y., Wang L., Yan J., Nikolaevna S.E., Zhao Y. Spermidine Prevents Heart Injury in Neonatal Rats Exposed to Intrauterine Hypoxia by Inhibiting Oxidative Stress and Mitochondrial Fragmentation. // Oxid Med Cell Longev. – 2019. – Vol. 2019. – P. 5406468.
5. Tong W., Xue Q., Li Y., Zhang L. Maternal hypoxia alters matrix metalloproteinase expression patterns and causes cardiac remodeling in fetal and neonatal rats. // Am J Physiol Heart Circ Physiol. – 2011. – Vol. 301, № 5. – P. H2113-21.
6. Kumar P., Morton J. S., Shah A. [et al.] Intrauterine exposure to chronic hypoxia in the rat leads to progressive diastolic function and increased aortic stiffness from early postnatal developmental stages // Physiol Rep. – 2020. – Vol. 8, № 1. – P. e14327.
7. Sazonova E.N., Tsimbalist N.A., Kaplieva O.V., Lebed'ko O.A. The influence of non-opiate analogue of leu-enkephalin to the cardiac consequences of intrauterine hypoxia of albino rats // Russian Open Medical Journal. – 2019. – Vol. 8. – № 4. – P. e0401
8. Sazonova E.N., Lebedko O.A., Tsimbalist N.A., Gusev I.A., Samarina E.Yu., Malofey Yu.B. The role of amino acid arginine and nitric oxide system in implementing cardioprotective effect of non-opioid analogue of leu-enkephalin in newborn albino rats after intrauterine hypoxia // Russian Open Medical Journal. – 2020. – Vol. 9, № 4. – P. 404.
9. Зубенко С.И., Лю Янь, Жульков М.О., Лебедько О.А., Сазонова Е.Н. Влияние антенатальной гипоксии на тканевой гомеостаз миокарда белых крыс: ранние и отдаленные последствия // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2014. – Т. 157, № 3. – С. 294-297.
Zubenko S.I., Liu Yan, Zhulkov M.O., Lebedko O.A., Sazonova E.N. Effects of antenatal hypoxia on tissue homeostasis in the myocardium of albino rats: early and delayed consequences // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 2014. – Vol. 157, № 3. – P. 294-297.
10. Коржевский Д.Э. Гилерович Е.Г., Кирик О.В., Сухорукова Е.Г., Григорьев И.П. Морфологическая диагностика. Подготовка материала для гистологического исследования и электронной микроскопии: руководство – СПб.: СпецЛит, 2013. – 127 с.
Korzhevsky D.E., Gilerovich E.G., Kirik O.V., Sukhorukova E.G., Grigoriev I.P. Morphological diagnostics. Preparation of the material for histological study and electron microscopy: a guide – SPb.: SpetsLit, 2013. – 127 p.
11. Автандилов, Г. Г. Медицинская морфометрия – М.: Медицина, 1990. – 383 с.
Avtandilov G.G. Medical morphometry. – M.: Medicine, 1990. – 383 p.
12. Boisvert F.M., van Koningsbruggen S., Navascués J., Lamond A.I. The multifunctional nucleolus // Nat Rev Mol Cell Biol. – 2007 – Vol. 8, № 7 – P. 574-585.



13. Boulon S., Westman B.J., Hutten S., Boisvert F.M., Lamond A.I. The nucleolus under stress // *Mol Cell*. – 2010. – Vol. 40, № 2 – P. 216-227.
14. Hariharan N., Sussman M.A. Stressing on the nucleolus in cardiovascular disease // *Biochim Biophys Acta*. – 2014. – Vol. 1842, № 6 – P. 798-801.
15. Ball M.K., Waypa G.B., Mungai P.T., Nielsen J.M., et al. Regulation of hypoxia-induced pulmonary hypertension by vascular smooth muscle hypoxia-inducible factor-1 α // *Am J Respir Crit Care Med*. – 2014. – Vol. 189, № 3. – P. 314-324.
16. Каде А.Х., Поляков П.П., Муратова А.Ю., Богданова Ю.А., Вчерашнюк С.П., Туровая А.Ю., Занина Е.С. Механизмы миокардиального фиброза // *Современные проблемы науки и образования*. – 2021. – № 2. – С. 192.
Kade A.Kh., Polyakov P.P., Muratova A.Yu., Bogdanova Yu.A., Vcherachnyuk S.P., Turovaya A.Yu., Zanina E.S. Mechanisms of cardiac fibrosis // *Modern Problems of Science and Education*. – 2021. – № 2. – P. 192.
17. Shimizu M., Umeda K., Sugihara N., et al. Collagen remodelling in myocardia of patients with diabetes // *Journal of Clinical Pathology*. – 1993. – Vol. 46. – P. 32-36.
18. Frangogiannis N.G. The Extracellular Matrix in Ischemic and Nonischemic Heart Failure // *CircRes*. – 2019. – Vol. 125, № 1. – P. 117-146.
19. Liu Y., Feng Q. NOing the heart: role of nitric oxide synthase-3 in heart development // *Differentiation*. – 2012. – Vol. 84, № 1. – P. 54-61.
20. Oyama J., Frantz S., Blais C., Jr, Kelly R., Bourcier T. Nitric oxide, cell death, and heart failure // *Heart Fail Rev*. – 2002. – Vol. 7, № 4. – P. 327-334.
21. Tsutsui M., Tanimoto A., Tamura M., Mukae H., Yanagihara N., Shimokawa H., Otsuji Y. Significance of nitric oxide synthases: Lessons from triple nitric oxide synthases null mice // *J Pharmacol Sci*. – 2015. – Vol. 127, № 1. – P. 42-52.
22. Sutovska H., Babarikova K., Zeman M., Molcan L. Prenatal Hypoxia Affects Foetal Cardiovascular Regulatory Mechanisms in a Sex- and Circadian-Dependent Manner: A Review // *Int J Mol Sci*. – 2022. – Vol. 23, № 5. – P. 2885.
23. Figueroa H., Alvarado C., Cifuentes J., Lozano M., Rocco J., Cabezas C., Illanes S.E., Eixarch E., Hernández-Andrade E., Gratacós E., Irarrazabal C.E. Oxidative damage and nitric oxide synthase induction by surgical uteroplacental circulation restriction in the rabbit fetal heart // *Prenat Diagn*. – 2017. – Vol. 37, № 5. – P. 453-459.
24. Evans L.C., Liu H., Thompson L.P. Differential effect of intrauterine hypoxia on caspase 3 and DNA fragmentation in fetal guinea pig hearts and brains // *Reprod Sci*. – 2012. – Vol. 19, № 3. – P. 298-305.

Вклад авторов: все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Contribution of the authors: the authors contributed equally to this article.

The authors declare no conflicts of interests.

Статья принята к публикации 12.07.2024.

The article was accepted for publication 12.07.2024.

