

**Література**

1. Бугерук В.В. Використання КВЧ-терапії в комплексному лікуванні хронічної імунної недостатності у хворих із хламідійною і герпесвірусними інфекціями / В.В. Бугерук // Одеський медичний журнал. – 2000. - №3. – С. 69 – 72.
2. Бецкий О.В. Миллиметровые волны и перспективные области их применения / О.В. Бецкий, Ю.Г. Яременко // Зарубежная радиоэлектроника. – 2002. - № 5. – С. 5-12.
3. Васильев Ю.В. Современная терапия язвенной болезни, ассоциируемой с *Helicobacter pilori* / Ю.В. Васильев // Трудный пациент. - 2007. - №6-7. - С. 35-41.
4. Добряков Ю.И. Скрининговый метод оценки антистрессорного действия препаратов / Ю.И. Добряков // Стресс и адаптация: Тез. Всесоюзного симпозиума. – Кишинев, - 1978. – С. 172-173.
5. Девятков Н.Д. Миллиметровые волны и их роль в процессах жизнедеятельности. / Н.Д. Девятков, М.Б. Голант, О.В. Бецкий // - М.: Радио и связь, - 1991. – 168 с.
6. Філіппов Ю.О. Захворюваність основними хворобами органів травлення в Україні: аналітичний огляд офіційних даних Центру статистики МОЗ України / Ю.О. Філіппов, І.Ю. Скірда, Л.М. Петречук // Гастроентерологія. – 2007. – Вип. 38. – С. 3–15
7. Чуян Е. Н. Физиологические механизмы биологических эффектов низкоинтенсивного ЭМИ КВЧ. / Е. Н. Чуян, Н. А. Темурьянц, О. Б. Московчук // – Симферополь: ЧП «Эльинь», - 2003. – 448 с.
8. Чуян Е.Н. Механизмы действия низкоинтенсивного миллиметрового излучения на тканевую микрогемодинамику: монография/ Е.Н. Чуян, Н.С. Трибрат, М.Н. Ананченко [и др.] // - Симферополь: ДИАИПИ, - 2011.- 325 с.
9. Chao J.C. Effects of Ginkgo biloba extract on cytoprotective factors in rats with duodenal ulcer / J.C. Chao, H.C. Hung, S.H. Chen [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2004. – Vol.10, № 4. – P. 560-566.
10. Goodwin R.D. Generalized anxiety disorder and peptic ulcer disease among adults in the United States. / R.D. Goodwin, M.B. Stein // Psychosom.Med. - 2002, Vol.64(6), P. 862-866.
11. Lahelma E. Multiple roles and health among British and Finnish women: the influence of socioeconomic circumstances / E. Lahelma, S.Arber, K. Kivela [et al.] // Soc. Sci. Med. – 2002. – Vol.54, №5. – P. 727-740.
12. Lantz P.M. Stress, life events, and socioeconomic disparities in health: results from the Americans' Changing Lives Study / P.M. Lantz, J.S. House, R.P. Mero [et al.] // J. Health Soc. Behav. – 2005. – Vol.46№ 3. – P. 274-288.
13. Pauls F. An assay method for anti ulcer substances / F. Pauls, A.M. Wick, E.M. Mac. Key [et al.] // - Gastroenterology.-1947.- №8.- P.774-782.
14. Porsolt R.D. Psychotropic screening procedures / R.D. Porsolt, R.A. McArthur, A. Lenegre // - New York, - 1993. – P. 2351.

**Резервати**

**ВПЛИВ ЕЛЕКТРОМАГНІТНОГО ВИПРОМІНЮВАННЯ НАДВИСОКОЇ ЧАСТОТИ НА СТРЕСОРНИЙ УЛЬЦЕРОГЕНЕЗ**

**Равасва М.Ю., Чуян О.М., Берегова Т.В.**

Досліджено антиульцерову ефективність електромагнітного випромінювання надвисокої частоти при превентивній і комбінованій зі стресом дії. Показано, що ЕМВ НВЧ обмежує утворення всіх видів виразкових деструкцій слизової оболонки шлунка і лімітує розвиток стрес-реакції в тесті вимушеного плавання.

**Ключові слова:** електромагнітне випромінювання надвисокої частоти, стресорний ульцеровгенез.

Стаття надійшла 2.11.2013 р.

**INFLUENCE OF EXTREMELY HIGH FREQUENCY ELECTROMAGNETIC RADIATION ON THE STRESSOR ULCEROGENESIS**

**Ravaeva M.Yu., Chuyan E.N., Beregovaya T.V.**

It is shown that electromagnetic radiation of extremely high frequency limits the formation of all kinds of destructions ulcerative gastric mucosa and limit the development of the stress response in the forced swimming test.

**Key words:** electromagnetic radiation of extremely high frequency ulcerogenesis stressor.

Рецензент Непорада К.С.

УДК 616.12:611.018.835:611.89:611.013.395

**Ю. В. Силкина, С. И. Хмель, Ю. В. Козлова**

**ЦІ «Днепропетровская медицинская академия МОЗ Украины», г. Днепропетровск**

**ХАРАКТЕРИСТИКА ГИСТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ ПРОВОДЯЩИХ КАРДИОМИОЦИТОВ ЭМБРИОНАЛЬНОГО СЕРДЦА ЧЕЛОВЕКА**

Исследованы сердца эмбрионов и плодов человека в период с 4-й по 12-ю неделю эмбриогенеза. С помощью антител к нейрофиламентам, мышечным белкам ( $\alpha$ -SMA, MSA) и лектинов (PNA, WGA, HPA) изучены гистогенетические свойства кардиомиоцитов раннего эмбрионального сердца человека. Установлено, что кардиомиоциты раннего миокарда полипотентны. До формирования участка пучка Гиса, который соединяет предсердную и желудочковую часть ПСС, желудочковый миокард берет на себя роль вентрикулярной проводящей системы. Формирование узлов проводящей системы происходит путем рекрутизации мультипотентных кардиомиоцитов, а не является результатом миграции клеток-дериватов нервного гребня или эпикарда. Клетки проводящей системы коэкспрессируют нейрональные и миофибрилярные белки, а также альфа-гладкомышечный актин. Выраженной миграционной активностью обладают в эмбриональном сердце только клетки пучка Гиса и его ножек. Дистальный отдел проводящей системы в предсердиях и желудочках до 12<sup>й</sup> недели развития не имеет специфической локализации и гистоструктуры. Клетки дистального отдела отличаются от сократительных кардиомиоцитов только иммуногистохимическими характеристиками.

**Ключевые слова:** проводящая система сердца, кардиомиоцит, эмбрион человека, кардиогенез.

Теоретическая база гистогенеза клеток проводящей системы сердца (ПСС) на сегодняшний день в некоторой степени ограничена, поскольку нет однозначных ответов на вопросы их происхождения, механизмов клеточных реакций и даже ультраструктурных особенностей в различные периоды кардиогенеза. Это связано как с определенной сложностью идентификации развивающихся проводящих кардиомиоцитов среди массы сократительных, так и с тем, что эти клетки экспрессируют некардиомиоцитарные антигенные детерминанты [6]. В частности, для них характерна экспрессия альфа-гладкомышечного актина ( $\alpha$ -SMA), белков триплета нейрофиламентов (NF), экспрессии эндотелиальных факторов (neuregulin). По причине недостаточной изученности «поведения» проводящих кардиомиоцитов в процессе их развития, до сих пор не ясны до конца пути образования дополнительных проводящих путей [2].

Гистогенетические процессы, которые реализует клетка в процессе своего развития – пролиферация, миграция, формирование контактов, дифференцировка, гибель – определяются не только генетическими, но и средовыми факторами, имею определенной последовательность согласно генетической программе [3]. Определить направленность реализуемого клеткой в тот или иной период процесса можно с помощью ядерных или цитоплазматических антигенных детерминант, а также лектиновых рецепторов, которые, в некоторой степени, характеризуют поверхностную рецепторную карту клетки.

**Целью** работы было изучение характеристик гистогенетических процессов, реализуемых проводящими кардиомиоцитами в процессе их эмбрионального развития.

**Материал и методы исследования.** Мы исследовали сердца эмбрионов и плодов человека с 4<sup>й</sup> по 12<sup>ю</sup> неделю развития. Применяли иммуногистохимический и лектинохимический методы исследования ткани с использованием моноклональных антител к: нейрофиламентам (NF), альфа-гладкомышечному актину ( $\alpha$ -SMA), тяжелой цепи альфа-миозина (MSA); лектинов: арахиса (PNA), специфичный к остаткам  $\beta$ -D-галактозы,  $\beta$ -D-Gal; зародышей пшеницы (WGA), специфичный к остаткам N-ацетил-D-глюкозамина и N-ацетил-нейраминной кислоты,  $\beta$ -Nac-D-Glc, NAc-Neu; виноградной улитки (HPA), специфичный к остаткам N-ацетил-D-галактозамина, NAc-D-Gal.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Экспрессия нейропептидов характерна для большинства клеток миокарда в раннем сердце: большинство клеток желудочкового и предсердного миокарда экспрессирует NF в виде исчерченности вследствие коэкспрессии миофибрилярных белков и белков триплета нейрофиламентов в определенных зонах саркомеров (предположительно в области Z-дисков) (рис.).

Благодаря этому, ранние миоциты полипотентны – они могут проводить импульс и сокращаться. Возникает вопрос: откуда кардиомиоциты раннего сердца получают импульс? Известно, что волна сокращения в раннем сердце идет от верхушки к основанию сердца, т.е. генератор импульсов находится в области желудочка, который сокращается в это время с частотой не более 30 раз/мин.

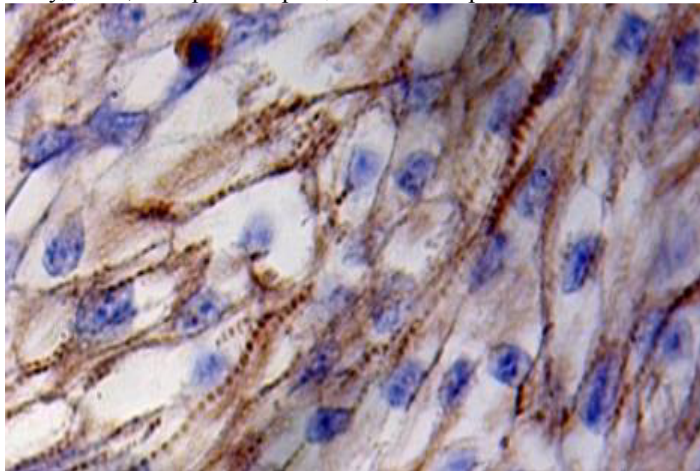


Рис. Реакция с антителами к NF кардиомиоцитов раннего эмбрионального сердца человека (4<sup>я</sup> неделя эмбрионального развития). Виден эффект исчерченности вследствие экспрессии белка. Докрашивание гематоксилином. Ув.:  $\times 1000$ .

Это свидетельствует о том, что кардиомиоциты в раннем сердце (еще до образования системы проведения) могут не только сокращаться и проводить импульсы, но и генерировать их.

Проведенные недавно эксперименты показали, что сократительные кардиомиоциты definitivoного миокарда предсердий способны не только реализовывать рабочий потенциал действия, но и генерировать специализированный [4].

Известно, что в зрелом сердце при нарушении проведения могут возникать эктопические очаги генерации импульса как в желудочках, так и в предсердиях с частотой около 20 генераций в минуту [5]. Таким образом, нельзя исключать существования «генетической памяти» у кардиомиоцитов, которая может активироваться.

Развитие синоатриального узла (CAU) – водителя ритма сердца – происходит из общего пула полипотентных миоцитов эмбрионального миокарда. В нем выявлены клетки, имеющие высокий миграционный потенциал (WGA-позитивные), которые, однако, принимают участие в формировании сосудов узла и являются дериватами эпикарда, а не мышечными клетками, что говорит в пользу детерминации водителей ритма из общего пула кардиомиоцитов. При традиционном гистологическом окрашивании структура клеток CAU на 5-6 нед. пренатального развития схожа с таковой миоцитов, входящих в состав миокарда предсердий и желудочков. Они тесно связаны с развивающейся нервной системой, т.к. врастающие нервные волокна являются индуктором развития CAU.

Пучок Гиса развивается из пула активно мигрирующих клеток, которые экспрессируют нейрофиламенты в виде исчерченности, накапливают антитела к  $\alpha$ -SMA, что характерно для гладких миоцитов и проводящих кардиомиоцитов, имеют на своей поверхности сиалогликоконъюгаты (метятся WGA). Известно, что сиаловые кислоты способствуют ослаблению сил межклеточной адгезии и обеспечивают реализацию миграционных процессов [1]. Важным является то, что в процессе развития проводящие пути, формирующие желудочковую часть пучка, взаимосвязаны с атриовентрикулярными клапанами, септальные створки которых содержат проводящие клетки, экспрессирующие NF в виде исчерченности (до 12<sup>й</sup> недели этот тип клеток в составе клапанов сохранялся).

Волокна Пуркинье являются дистальным отделом проводящей системы в желудочках. В примитивном желудочке клеток, обладающих нейрональными характеристиками, достаточно много. Однако и среди них выявляется градиент экспрессии NF: клетки люминальных трабекул содержат большее количество NF-специфических сайтов, чем клетки интрамуральных отделов. На протяжении всего периода исследования, т.е.

до 12<sup>ти</sup> тижня пренатального розвитку, ми не спостерігали сформованих волокон Пуркіньє в тому вигляді та локалізації, яка описана в зрілому серці. До 12<sup>ти</sup> тижня розвитку ендокард ще не сформований, а трабекули желудочків в цей період покриті тільки ендотелієм, експресуючи  $\alpha$ -SMA. Тому, на наш погляд, роль дистального відділу ПСС бере на себе первинна провідна система до того, як повністю сформуються ендокард і дефінітивні волокна Пуркіньє.

Дистальний відділ провідної системи передсердь формується подібним чином – клітини міокарда стінки передсердь експресують NF з ефектом виснаженості. Інтенсивна реакція зберігається тут достатньо довго і не зникає на максимальному досліджуваному нами терміні. При цьому слід зазначити, що кількість NF-позитивних клітин відносно негативних тут значно вище, ніж у шлуночках.

#### Висновки

1. Кардіомиоцити раннього міокарда поліпотентні. До формування ділянки пучка Гіса, який з'єднує передсердну і шлуночкову частину ПСС, шлуночковий міокард бере на себе роль вентрикулярної провідної системи (детермінація без комітації). Формування вузлів провідної системи відбувається шляхом рекрутизації мультипотентних кардіомиоцитів, а не є результатом міграції клітин-дериватів нервового гребеня або епікарда (поліпотентність).
2. Клітини провідної системи коекспресують нейрональні та міофібрилярні білки, а також альфа-гладком'язовий актін (мультивекторна диференціровка). Вираженої міграційної активності мають в ембріональному серці тільки клітини пучка Гіса і його ніжок.
3. Дистальний відділ провідної системи в передсердях і шлуночках до 12<sup>ти</sup> тижня розвитку не має специфічної локалізації та гістоструктури. Клітини дистального відділу відрізняються від скоротливих кардіомиоцитів тільки імуногістохімічними характеристиками (градієнт швидкості диференціровки в відділах ПСС).

*Перспективи подальших досліджень.* Планується вивчити аритмогенні властивості окремих областей ембріонального міокарда.

#### Література

1. Луцик А. Д. Лектини в гістохімії / А. Д. Луцик, Е. С. Дітюк, М. Д. Луцик // - Львів : Вища шк., - 1989. - 144 с.
2. Christoffels V. Development of the cardiac conduction system. Why are some regions of the heart more arrhythmogenic than others? / V. Christoffels, A. Moorman // Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology. - 2009. - Vol. 2. - P.195+207.
3. Christoffels V. Development of the pacemaker tissues of the heart / V. Christoffels, G. Smits, A. Kispert [et al.] // Circ. Res. - 2010. - Vol. 106, № 2. - P. 240-254.
4. Damani S. Molecular genetics of atrial fibrillation / S. Damani, E. Topol // Genome Med. - 2009. - Vol. 1, №5. - P. 54-61.
5. Jongbloed M. Development of the cardiac conduction system and the possible relation to predilection sites of arrhythmogenesis / M. Jongbloed, E. Mahtab, N. Blom [et al.] // Scien. World J. - 2008. - Vol. 8. - P. 239—269.
6. Postma A. Developmental aspects of cardiac arrhythmogenesis / A. Postma, V. Christoffels, C. Bezzina // Cardiovascular Research. - 2012. - Vol. 91. - P. 243-251.

#### Реферати

##### ХАРАКТЕРИСТИКА ГІСТОГЕНЕТИЧНИХ ПРОЦЕСІВ ПРОВІДНИХ КАРДІОМІОЦИТІВ ЕМБРІОНАЛЬНОГО СЕРЦЯ ЛЮДИНИ

Сілкина Ю. В., Хмель С. І., Козлова Ю. В.

Досліджено серця ембріонів і плодів людини в період з 4-го по 12-й тиждень ембріогенезу. За допомогою антитіл до нейрофіламентів, м'язових білків ( $\alpha$ -SMA, MSA) і лектинів (PNA, WGA, HPA) вивчені гістогенетичні властивості кардіомиоцитів раннього ембріонального серця людини. Встановлено, що кардіомиоцити раннього міокарда є поліпотентними. До формування ділянки пучка Гіса, який з'єднує передсердну та шлуночкову частину ПСС, шлуночковий міокард відіграє роль вентрикулярної провідної системи. Формування вузлів провідної системи відбувається шляхом рекрутизації мультипотентних кардіомиоцитів, а не є результатом міграції клітин-дериватів нервового гребеня або епікарда. Клітини провідної системи коекспресують нейрональні та міофібрилярні білки, а також білки гладкої м'язової тканини. Значну міграційну активність мають в ембріональному серці тільки клітини пучка Гіса та його ніжок. Дистальний відділ провідної системи в передсердях і шлуночках до 12-го тижня розвитку не має специфічної локалізації та гістоструктури. Клітини дистального відділу відрізняються у цей період від скоротливих кардіомиоцитів тільки імуногістохімічними характеристиками.

**Ключові слова:** провідна система серця, кардіомиоцит, ембріон людини, кардіогенез.

##### FEATURE HISTOGENETIC PROCESSES OF CONDUCTING CARDIOMYOCYTES OF THE HUMAN EMBRYONIC HEART

Silkina Yu.V., Chmel S.I., Kozlova Yu.V.

We explored the heart of human embryos and fetuses since 4th to 12th week of development. Used immunohistochemical and lectinohistochemical methods using a monoclonal antibody: NF,  $\alpha$ -SMA, MSA and lectins: PNA, WGA, HPA. We found that the early myocytes are pluripotent. Bundle of His developed from actively migrating cells. Continues Purkinje's fibers differentiation is after 12th weeks of prenatal development and before this period it not have the mature structure. We also established that before the final formation of the bundle of His area, that connects the atrial and ventricular myocardial portion, is the ventricular myocardium and it takes role of early conduction system. The formation of the sinoatrial and atrioventricular nodes is by recruiting of multipotent cardiomyocytes, but is not the result migration of neural crest cells or epicardium cells. The conductive system cells coexpression the neuronal and myofibrillar proteins and alpha-smooth muscle actin. Most migratory activity have the bundle of His and his branch. Distal conduction system in the atria and ventricles to 12th week of development do not have a specific location and histological structure. The conduction system cells and contractile myocytes in human embryonic heart are different only immunohistochemical characteristics.

**Key words:** cardiac conduction system, cardiomyocytes, human embryo, cardiogenesis.

Стаття надійшла 30.10.2013 р.

Рецензент Стеченко Л.О.