

УДК 612.17:612.646:612.57 — 092.9

О. О. Савенкова, В. В. Кошарний, В. Ф. Шаторна

## ВПЛИВ ТЕРАТОГЕННИХ ЧИННИКІВ НА БАЗОВІ ГІСТОГЕНЕТИЧНІ ПРОЦЕСИ ЕМБРІОНАЛЬНОГО СЕРЦЯ

Дніпропетровська державна медична академія (м. Дніпропетровськ)

Дане дослідження є фрагментом планової наукової роботи кафедри анатомії людини Дніпропетровської державної медичної академії «Морфогенез серця та судин після експериментальних втручань» (номер державної реєстрації 0106U012193).

**Вступ.** Зниження числа набутих вад серця призводить до актуалізації термінів і механізмів формування уроджених вад на етапах кардіогенезу під впливом різних чинників [1,2,3]. Серед цих факторів досить часто зустрічаються такі як гіпертермія та гіпоксія, але дослідження впливу зазначених факторів стосуються в основному фізіологічних зсувів, різноманітності викликаних порушень і не виявляють механізму утворення аномалії [4,7, 8].

Безпосереднє спостереження за розвитком вад у людини неможливо, тому за допомогою індукованих експериментальних моделей стає можливим аналіз морфогенетичних змін у серці при формуванні вад розвитку серця, пов'язаних з дією фізичних факторів зовнішнього середовища: дефектів будови камер та перегородок, вад розвитку магістральних судин серця та інших серцевих вад [5,6, 9,10]. При проведенні ембріологічних досліджень збільшується роль моделювання вад розвитку серця на ранніх етапах ембріогенезу, коли сам ембріон представляє собою досить нестабільну систему. Виявлення причин та механізму утворення аномалії розвитку серця в цілому, або його компонентів та великих судин під впливом високих температур або гіпоксії дозволить розробити модель виникнення вади розвитку серця. В експериментальних моделях, що використовували останнім часом був встановлений тісний зв'язок між строками впливу тератогенів та спектром і тяжкістю вад розвитку серця. Такі періоди, для яких характерна підвищена чутливість до дії ушкоджувальних чинників, називають «критичними періодами ембріогенезу». Вірогідність формування відхилень в розвитку в критичні періоди найбільш висока.

**Мета дослідження** — з'ясувати морфогенетичні зміни, що відбуваються в серці зародків щура на ранніх стадіях кардіогенезу, в період септації у нормі та після впливу гіпоксії і гіпертермії.

**Об'єкт і методи дослідження.** Матеріалом для даного дослідження були 40 сердець ембріонів білих лабораторних щурів. Комісією з біоетики Дніпропетровської державної медичної академії (протокол № 7 від 27.04.06р.) встановлено, що проведені наукові дослідження зародків експериментальних тварин відповідають етичним вимогам згідно наказу МОЗ України № 231 від 01.11.2005 року. Дослідження виконувались у відповідності до принципів Хельсінкської декларації, прийнятої Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації у 2000р.

В наших дослідженнях формувались експериментальні групи з впливу гіпертермією та гіпоксією на хід ембріогенезу. Підвищення температури самки викликали шляхом однократного внутрішньоочеревинного введення пірогеналу в дозі 3,0 мг/кг. У нашому дослідженні усі самки вижили. Забір матеріалу проводився, починаючи з 10,5 доби вагітності й до кінця пренатального розвитку (21 доба), але акцент у терміні забору матеріалу надавався важливим етапам кардіогенезу, тобто до 18 доби. На цей час вже або сформувалась вада розвитку серця, або вона не сформується.

Вплив гіпоксією на ембріонів щура проводився згідно методики Н. Ф. Іваницької та методичних рекомендацій Міністерства охорони здоров'я України (2003р.) підшкірним введенням нітрату натрію (50 мг/кг) одноразово. Тобто формували гемічну гіпоксію щура та ембріонів.

Поряд з класичними ембріональними та гістологічними методиками, використовували також імуногістохімічні методи. Проліферативну активність тканин ембріонального серця вивчали за допомогою моноклональних антитіл Ki-67, які ідентифікують ядерний антиген, що присутній у більшості проліферативних клітин.

Дослідження базового гістогенетичного процесу — запрограмованої загибелі клітин — апоптозу — проводили з використанням bcl-2 — маркеру апоптозу. В наших дослідженнях для порівняння впливу гіпоксії і гіпертермії на хід нормального кардіогенезу ми використовували проліферативно-апоптотичний індекс, тобто співвідношення кількості клітин, що знаходяться на будь-

якій стадії мітозу до кількості апоптотичних клітин  $\times 100$ . Даний індекс дозволяв визначити загальний напрямок розвитку ділянки серця, тобто виявити який з двох процесів превалює.

**Результати досліджень та їх обговорення.** Використання імуногістохімічних маркерів дало змогу підтвердити гострі термінаційні періоди розвитку на тканинному рівні при гістологічних дослідженнях, тобто дослідити вплив гіпоксії та гіпертермії на хід базових гістогенетичних процесів та їх зміни. Використання цих чутливих методик виявлення відходів від норми на рівні тканини дозволило співставити процеси проліферації та апоптозу, процеси васкулогенезу з адаптаційними механізмами тканин.

Проводячи порівняльний аналіз експресії антиапоптотичного білка bcl-2 та маркера проліферації клітин Ki-67 ми співставляли напрямок розвитку ділянки серця. Результати порівнянь впливу гіпоксії та гіпертермії на серце, що розвивається досить різна у різних груп тварин, але є і спільні риси. Аналіз накопичення маркера проліферації свідчить, що загалом гіпертермія знижує проліферативну активність клітин міокарду і в меншому ступені мезенхімних структур. Тут можна говорити про період впливу на тканину та ступінь її диференціювання. Можливо, що вплив гіпоксії або високих температур на м'язову тканину буде іншим, якщо тканина вже високо диференційована, тобто вплив проводиться наприкінці ембріонального розвитку.

Аналізуючи вплив тератогенів на структури ембріонального атріовентрикулярного каналу, ми спостерігали, що ендокардіальні подушки передсердно-шлуночкового отвору під впливом як гіпоксії так і гіпертермії змінювали свою форму та відставали на декілька стадій в розвитку. Нами визначались аномальні за формою і клітинним складом ендокардіальні подушки, незалежно від їх походження та терміну утворення. Майже завжди порушення клітинного складу ендокардіальних подушок було результатом порушень епітеліально-мезенхімних перетворень та редукцією кардіогелю. Враховуючі дані про участь позаклітинного матриксу у септаційних процесах, ми дійшли висновку, що склад кардіогелю, або позаклітинного матриксу подушок, змінюється на найбільш ранніх етапах їх розвитку до початку септації, що згодом має значення для аномального перебігу епітеліально-мезенхімних трансформацій. У формуванні атріовентрикулярних подушок виділялася стадія, коли максимальна кількість клітин накопичувалася під ендокардом. Можливо, що це стадія

характеризувалася меншою міграційною активністю клітин або особливостями складу матриксу в цій зоні. Лабільність форми атріовентрикулярних подушок у всіх нормальних зародків протягом другого періоду ембріогенезу, на нашу думку, відіграє важливу роль в ефективному закритті просвіту атріовентрикулярного каналу. Зміни у формі інтактних подушок у просторі коливались, але в жодного з зародків при нормальному кардіогенезі не було виростів та заворотів тканини подушок, які часто спостерігалося після дії гіпоксії та гіпертермії.

Зміна форми ендокардіальних подушок не може не впливати на скорочувальну функцію серця, бо відомо, що саме ці утворення первинного серця виконують роль презумптивних клапанів. Досліджуючи вплив таких тератогенних чинників гіпоксії та гіпертермії, ми спостерігали невластиве для нормального кардіогенезу порушення процесу делямінації міокарду атріовентрикулярного каналу утворення аномальних за формою ендокардіальних подушок. Під впливом гіпертермії делямінаційна пластинка не підлягала повній перфорації як то відбувається в нормі, а залишалася часткою внутрішнього шару стінки шлуночків, утворюючи «двохшаровий» міокард. Так як процес делямінації відбувається на самих ранніх етапах кардіогенезу, то і вплив тератогенними чинниками саме в ці швидкоплинні періоди призводить до порушень як формування стінок камер серця так і похідних всього процесу делямінації: стулок передсердно-шлуночкових клапанів, соскоподібних м'язів та сухожилкових струн.

Ми визначили, що термін впливу на кардіогенез прямо залежить від часу, а саме: найбільший результат зсувів формування серця припадає на час, коли відбуваються епітеліально-мезенхімні трансформації, існує кардіогель, або його залишки та відбувається процес делямінації атріовентрикулярного каналу та міокарду шлуночків. Таких даних ми не зустрічали в наукових публікаціях, тому порівняння провести не представляється можливим.

Після впливу гіпоксією ми спостерігали в серцях експериментальних тварин потовщення делямінаційної пластинки та порушення процесів трабекуляції. Таких процесів ми не виявлялося в контрольній групі, де механізм делямінації швидко минав і в результаті формувались первинні соскоподібні м'язи та сухожилкові струни. Зсуви процесу делямінації призводять, в свою чергу, не тільки до порушень формування стінки шлуночку, але і до порушення закладки та утворення передсердно-шлуночкових клапанів.

**Висновки.** Гіпертермія викликала пригнічення проліферації усіх типів клітин, а також порушення розподілу кардіального гелю в атріовентрикулярному каналі, шлуночках і клапанному апараті серця. Одним з механізмів тератогенної дії фізичних факторів є ушкодження міжклітинних контактів ендотелію, що порушує базовий процес формування клапанного апарату — епітеліально-мезенхісмі трансформації. Затримка процесу делямінації міокарду атріовентрикулярного каналу та шлуночків спричиняє формування вад розвитку трабекул і соскоподібних м'язів шлуночків. Вплив гіпоксії на тканини ембріонального серця стимулює проліферативні процеси, що призводить до збільшення кількості діючих судин та потовщення стінок камер серця.

**Перспективи подальших досліджень.** Перспективними, на наш погляд, є дослідження базових гістогенетичних процесів раннього ембріонального серця з використанням лектинів SNA та HPA в кардіогенезі та спостереження за міграційними процесами в хронологічному аспекті.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Козлов В.О. Формування структурних компонентів серця в нормі та при моделюванні вад розвитку

- ку/В.О. Козлов, В.Ф. Шаторна, О.О. Савенкова//Вісник наукових досліджень. — 2006. — № 3. — С. 106—108.
2. Козлов В.О. Формування клапанного апарату серця в ембріогенезі/В.О. Козлов, В.Ф. Шаторна//Клінічна анатомія та оперативна хірургія. — 2004. — Т. 3, № 3. — С. 21—24.
3. Козлов В.О. Формування сухожилкових струн серця людини на ранніх етапах кардіогенезу/В.О. Козлов, В.Ф. Шаторна, О.О. Шевченко//Вісник морфології. — 2004. — № 10. — С. 282—284.
4. Костиленко Ю.П. Форма и рельеф внутренней поверхности камер сердца человека в гемодинамическом аспекте/Ю.П. Костиленко, А.Ю. Костиленко, Е.А. Девяткин//Российские морфологические ведомости. — 2000. — № 1—2. — С. 212—214.
5. Шаторная В.Ф. Формирование предсердно-желудочковых клапанов сердца в кардиогенезе птиц/В.Ф. Шаторная, С.Б. Крамарь//Актуальные проблемы медицины. — 2002. — С. 22—23.
6. Шаторная В.Ф. Формирование эндокардиальных подушек сердца на этапах раннего эмбриогенеза птиц/В.Ф. Шаторная//Буковинський медичний вісник. — 2002. — № 2. — С. 132—134.
7. Anderson R.H. Anatomy of the human atrioventricular junctions revisited/R.H. Anderson, S.Y. Ho, A.E. Becker//Anat. rec. — 2000. — Vol. 260. — P. 81—91.
8. Anderson R.H. Clinical anatomy of the atrial septum with reference to its developmental components/R. H. Anderson, S. Webb, N.A. Brown//Clin. anat. — 1999. — Vol. 12, № 5. — P. 362—374.
9. Chamber formation and morphogenesis in the developing mammalian heart/V.M. Christoffels, P.E. Habets, D. Franco [et al.]/J. Dev. biol. — 2000. — Vol. 223, № 2. — P. 266—278.
10. Development of the heart: (1) formation of the cardiac chambers and arterial trunks/A. Moorman, S. Webb, N.A. Brown [et al.]/Heart. — 2003. — Vol. 89, № 7. — P. 806—814.

**УДК** 612.17:612.646:612.57 — 092.9

### ВЛИЯНИЕ ТЕРАТОГЕННЫХ ФАКТОРОВ НА БАЗОВЫЕ ГИСТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ ЭМБРИОНАЛЬНОГО СЕРДЦА

Савенкова О. О., Кошарный В. В., Шаторная В. Ф.

**Резюме.** Целью работы было выявление морфогенетических изменений, которые происходят в сердце зародышей крысы на ранних стадиях кардиогенеза, в период септации в норме и после влияния гипоксии и гипертермии. Исследование обнаружило, что гипертермия вызывала уменьшение пролиферации всех типов клеток эмбрионального сердца, а также нарушение распределения кардиального геля в атриовентрикулярном канале, желудочках и клапанном аппарате сердца. Одним из механизмов тератогенного действия физических факторов есть повреждение межклеточных контактов эндотелия, который нарушает базовый процесс формирования клапанного аппарата — эпителиально-мезенхимные трансформации. Задержка процесса деляминации миокарда атриовентрикулярного канала и желудочков влечет за собой формирование пороков развития трабекул и сосцевидных мышц желудочков. Влияние гипоксией на ткани эмбрионального сердца стимулирует пролиферативные процессы, что приводит к увеличению количества действующих сосудов и утолщения стенок камер сердца.

**Ключевые слова:** гипоксия, гипертермия, кардиогенез, пролиферация.

**УДК** 612.17:612.646:612.57 — 092.9

### ВПЛИВ ТЕРАТОГЕННИХ ЧИННИКІВ НА БАЗОВІ ГІСТОГЕНЕТИЧНІ ПРОЦЕСИ ЕМБРИОНАЛЬНОГО СЕРЦЯ

Савенкова О. О., Кошарний В. В., Шаторна В. Ф.

**Резюме.** Метою роботи було виявлення морфогенетичних змін, які відбуваються в серці зародків щура на ранніх стадіях кардіогенезу, в період септації в нормі і після впливу гіпоксії і гіпертермії. Дослідження виявило, що гіпертермія викликала зменшення проліферації всіх типів кліток ембріонального серця, а також порушення розподілу кардіального гелю в атріовентрикулярному каналі, шлуночках і клапанному апараті серця. Одним з механізмів тератогенної дії фізичних чинників є пошкодження міжклітинних контактів ендотелію,

який порушує базовий процес формування клапанного апарату — епітеліально-мезенхімні трансформації. Затримка процесу делямінації міокарду атріовентрикулярного каналу і шлуночків спричиняє формування пороків розвитку трабекул і соскоподібних м'язів шлуночків. Вплив гіпоксії на тканини ембріонального серця стимулює проліферативні процеси, що наводить до збільшення кількості судин, які діють, і потовщення стінок камер серця.

**Ключові слова:** гіпоксія, гіпертермія, кардіогенез, проліферація.

**UDC** 612.17:612.646:612.57 – 092.9

#### **INFLUENCE of TERATOGENS is on the BASE HYSTOGENESIS PROCESSES of EMBRYO HEART**

**Savenkova O. O., Kosharniy V. V., Shatorna V. F.**

**Summary.** The purpose of work is finding out of morphogenic changes which take place in the heart of embryos of rat on the early stages of cardiogenesis, in the period of septaishen in a norm and after influence of hypoxia and hyperthermia. Research discovered that hyperthermia had caused oppression of proliferation of all types of cages, and also maldistribution of cardiogel in a atrioventricular channel, ventricles and valvular vehicle of heart. One of mechanisms of teratogens action of physical factors there is a damage of intercellular contacts of endothelia which violates the base process of forming of valvular vehicle — epitelion-mesenchimal transformations. The delay of process of delaminated myocardium of atrioventricular channel and ventricles draws forming of defects of development of trabecular and papillary muscles of ventricles. Influence a hypoxia on fabrics of embryo heart stimulates of proliferation processes, that results in the increase of amount of operating vessels and bulge of walls of chambers of heart.

**Key words:** hypoxia, hyperthermia, cardiogenesis, of proliferation.

Стаття надійшла 18.08.2010 р.

**УДК** [611.31+611.428]:611.03.85–001.18–089.843

**А. Б. Селькіна**

### **РЕАКЦІЯ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ЯЗИКА НА ВВЕДЕННЯ КРІОКОНСЕРВОВАНОЇ ПЛАЦЕНТИ ПРИ ГОСТРОМУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ СТОМАТИТІ**

**ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія» (м. Полтава)**

Робота є фрагментом науково-дослідної роботи ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія» МОЗ України: «Експериментально-морфологічне вивчення дії трансплантатів кріоконсервованої плаценти на морфофункціональний стан ряду внутрішніх органів», № державної реєстрації 0108U001572.

**Вступ.** Інтерес клініцистів до проблеми уражень слизової оболонки порожнини рота, в тому числі слизової язика, при патології внутрішніх органів і систем організму не слабшає. В останні десятиріччя підвищився негативний вплив екологічно несприятливих факторів на організм і функціональну активність органів та систем людини, що веде до порушення їх морфофункціонального стану [6]. На сучасному етапі набуло практичного значення використання кріоконсервованих тканин для лікування пацієнтів [2,7], однак залишаються недостатньо вивченими гістофункціональні особливості впливу трансплантації кріоконсервованої плаценти

на органи ротової порожнини, зокрема слизової оболонки язика.

Запалення слизової оболонки ротової порожнини займають одне з провідних місць серед запальних процесів щелепно-лицевої ділянки. Вивчення цієї проблеми є актуальним питанням сучасної медицини [3,9]. Таким чином, дослідження структурно-функціональних змін слизової оболонки язика під впливом трансплантації кріоконсервованої плаценти та при асептичному стоматиті і корекції його трансплантацією кріоконсервованої плаценти має надзвичайно велику актуальність.

**Метою роботи** було встановлення впливу трансплантації кріоконсервованої плаценти на морфофункціональний стан слизової оболонки дорсальної поверхні язика щурів при гострому експериментальному асептичному стоматиті.

**Об'єкт і методи дослідження.** Експеримент виконано на 40 статевозрілих щурах-самцях лінії «Вістар», масою 128–134 грам, що утримувались в стандартних умовах ЕБК ВДНЗ