

DOI 10.29254/2077-4214-2018-3-145-340-344
 УДК 611.1/8:611.1:611.12/13:611.127:611.061.1
 Шевченко І. В.

МОРФОЛОГІЧНІ ОСНОВИ МОРФОГЕНЕЗУ СЕРЦЯ У РАНЬОМУ ПОСТНАТАЛЬНОМУ РОЗВИТКУ В НОРМІ

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» (м. Дніпро)

inna.sheva5365602@gmail.com

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Дослідження виконано згідно теми кафедральної наукової роботи кафедри анатомії людини Державного Закладу «Дніпропетровської медичної академії Міністерства охорони здоров'я України», «Морфогенез органів та систем організму людини та експериментальних тварин в онтогенезі в нормі та під впливом зовнішніх чинників», № державної реєстрації 01170006976.

Вступ. Лабораторні тварини є універсальним модельним об'єктом для дослідження органів у нормі та патології. Сучасні лабораторні активно застосовують лабораторних щурів у модельних експериментах, а отримані дані екстраполюють на організм людини. Проте існує ряд відмінностей між морфогенезом серця людини і щурів, що може мати суперечливі результати при дослідженні закономірностей розвитку серця [1]. Тому анатомо-гістологічне дослідження морфогенезу серця щурів є актуальним напрямом морфології. Відомо, що у щурів кардіогенні поля закладаються на 9-ту добу ембріонального розвитку, а у терміни 10-15 доби починається ініціальний етап морфогенезу серцевої трубки, який полягає у формуванні кривизни трубки, диференціації на передсердя і шлуночок. Далі відбувається диференціація стінки, поява і розвиток міокарду.

Морфогенез серця на пренатальному етапі описано у ряді публікацій [2,3]. З цього періоду починають реєструвати так званий трабекулярний шлуночок і міжшлуночкову перегородку. На 15-ту добу випускний тракт майже повністю розділений двома об'ємистими, хоча й досі не з'єднаними, ендокардіальними валиками. Передній конус, що з'єднується з правим шлуночком, стає трабекулярним, задній конус частково сполучається з лівим шлуночком [4]. У дистальному сегменті ембріонального випускного тракту формуються артеріальні клапани. Аортальний мішок повністю розділений на стовбури аорти і легеневої артерії. На 16-ту добу закривається міжшлуночковий отвір, а міжшлуночкову перегородку можна розділити на три частини – апікальна, серединна та базальна [5]. У період з 17-тої доби внутрішньоутробного розвитку до народження (21-ша доба) серце та магістральні судини щура зазнають незначних морфологічних змін, камери серця сформовані.

Мета дослідження. Дослідити анатомо-гістологічні особливості морфогенезу серця на ранньому постнатальному етапі розвитку в нормі.

Об'єкт і методи дослідження. У дослідження включено вагітні самки щурів лінії Wistar вагою 200-220 г. Тварин утримували за стандартних умов віварію ДЗ «ДМА МОЗ України»: температура повітря 22±2°C, вологість повітря 55±15%, 12-годинний світлий /темний цикл, вільний доступ до води та їжі. Умови утримання тварин і проведення експериментів відповідали вимогам «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експе-

риментів та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986) [6] та «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених П'ятим національним конгресом з біоетики (Київ, 2013) [7], а також Закону України від 21.02.2006 № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження».

На 1, 5 і 7 добі після народження потомство вилучали для дослідження морфогенезу серця. Вилучали серце і фіксували у 10% розчині формаліну. Після зневоднення у висхідних концентраціях етанолу і ущільненні у ксилолі та парафіні. З дослідних зразків виготовляли гістологічні зрізи і забарвлювали гематоксиліном з еозином. Морфометрію серця проведено з використанням програмного забезпечення CarlZeiss (AxioVision SE64 Rel.4.9.1) при збільшенні ×400. Оцінку проведено на гістологічних зрізах, як це показано на **рисунку 1**.



Рис. 1. Поздовжній розріз серця. Шкала 1 мм.

Статистичну оцінку проводили з використанням непараметричних методів. Критерій Колмогорова-Смірнова використано для визначення нормальності розподілу вибірок даних. Міжгрупову різницю визначали за непараметричним критерієм Крускала-Уоліса. Результати морфометричного дослідження наведено у вигляді медіани і квартильних інтервалів [Q1-Q3]. Вибіркові дані аналізували з використанням програмного забезпечення Origin Lab version 8.0.

Результати дослідження та їх обговорення. Гістологічне дослідження морфогенезу серця полягало у аналізі змін будови шлуночків і передсердя, а також аорти. На основі результатів дослідження зроблено висновок про однорідність морфогенезу міокарду передсердь і шлуночків. Так, стінка передсердя була суттєво тоншою порівняно з шлуночком, організація

Таблиця 1.

Результати анатомо-морфометричного дослідження серця контрольної групи

Термін	Товщина стінки лівого передсердя, мм	Товщина стінки правого передсердя, мм	Діаметр порожнини лівого шлуночка, мм	Діаметр порожнини правого шлуночка, мм	Площа перерізу лівого шлуночка, мм ²	Площа перерізу правого шлуночка, мм ²	Площа перерізу міжшлуночкової перетинки, мм ²
1 доба	0,14±0,01	0,11±0,01	1,08±0,03	0,70±0,05	4,41±0,14	6,76±0,69	1,64±0,04
5 доба	0,24±0,01	0,15±0,03	0,93±0,03	0,79±0,15	8,68±0,36	7,62±0,76	3,86±0,51
7 доба	0,28±0,01	0,27±0,01	1,08±0,04	0,83±0,02	17,87±0,29	7,62±0,40	3,48±0,80

кардіоміоцитів також мала певні особливості. Морфометрична оцінка засвідчила динаміку змін лінійних розмірів серця, яку вимірювали від апекса лівого шлуночка до верхнього краю шлуночків серця (табл. 1, 2). Довжина серця на 1 добу становила 5,41±0,13 мм, на 5 добу – 6,19±0,11 мм, на 7 добу – 7,55±0,17 мм. Статистично значущий приріст становив в середньому 14,4% (p<0,05) і 39,5% (p<0,05) щодо 1 доби; 21,9% (p<0,05) щодо 5 доби розвитку. Зроблено висновок про збільшення лінійних розмірів камер серця, товщини стінки міокарду шлуночка і передсердя.

Збільшення обсягу камер у більшій мірі позначилось на площі перерізу лівого шлуночка і міжшлуночкової перетинки. Так, середнє збільшення товщини стінки лівого шлуночка на 7 добу було на 50,8% (p<0,05), міжшлуночкової перетинки майже на 180% (p<0,05), а стінка правого шлуночка залишилась без статистично значущої різниці. Збільшення обсягу міокарду відбувалось на рівні апекса і основи шлуночка. При цьому просвіт камери правого шлуночка достовірно збільшився, а у лівому відмічено лише динаміку до збільшення просвіту. Тобто постнатальний ріст серця характеризувався активним збільшенням морфогенезу лівого шлуночка. Найбільшу динаміку розвитку виявлено у термін 1-5 добу. На 1 добу лівий шлуночок мав овальний контур, а на 5 і 7 добу класичну конусоподібну.

Стінка правого і лівого передсердя характеризувалася пошаровою клітинною організацією. Ендокард представлений лише одним шаром ендотеліальних клітин. Основний обсяг стінки передсердя побудований міокардом. Зовнішній контур передсердя покритий шарами сполучної тканини. Просвіт передсердь мав неправильний контур. Стінка міокарду формувала склади, які входили у просвіт камери серця. У терміни 1-7 доби чіткої межі між епікардом та оточуючою сполучною тканиною, в тому числі перикардом не виявлено. Кардіоміоцити міокарду передсердя мали поздовжню і поперечну орієнтацію. Клітини внутрішнього шару локалізовані поздовжньо або різнонаправлено, середнього шару головним чином поперечно орієнтовані, а зовнішнього поздовжньо. На **рисунку 2** проілюстровано морфогенез передсердя на гістологічному рівні. Загальною морфологічною особливістю було збільшення товщини стінки передсердя на 7 добу, збільшення щільності ядер кардіоміоцитів, що є свідченням активного морфогенезу, поділу клітин. Кардіоміоцити мали веретеноподібну

форму і утворювали волокна. Цитоплазма клітин забарвлена неоднорідно, по всій площині стінки реєстрували клітини з світлою і вираженою ацидофілією, що вказує на різний рівень синтезу білків. Поперечна посмугованість наявна, але виражена слабо.

Морфогенез шлуночків серця характеризувався активним збільшенням обсягу міокарду. У порівнянні

Таблиця 2.

Результати анатомо-морфометричного дослідження шлуночків серця контрольної групи

Рівень морфометрії	Термін	Товщина стінки лівого шлуночка, мм	Товщина стінки правого шлуночка, мм	Товщина стінки міжшлуночкової перетинки, мм
на рівні апекса	1 доба	0,48±0,22	0,44±0,01	0,44±0,03
	5 доба	0,88±0,07	0,37±0,02	1,03±0,07
	7 доба	0,84±0,07	0,40±0,01	1,08±0,08
на рівні екватора	1 доба	0,55±0,11	0,55±0,02	0,55±0,03
	5 доба	0,88±0,08	0,48±0,05	1,50±0,01
	7 доба	0,83±0,12	0,48±0,01	1,50±0,06
на рівні основи	1 доба	0,69±0,02	0,37±0,02	0,56±0,01
	5 доба	1,13±0,10	0,38±0,04	1,72±0,11
	7 доба	0,92±0,02	0,43±0,02	1,73±0,04
середнє значення	1 доба	0,57±0,01	0,45±0,01	0,51±0,01
	5 доба	0,96±0,05	0,41±0,02	1,42±0,09
	7 доба	0,86±0,04	0,44±0,01	1,44±0,08

з передсердями кардіоміоцити шлуночків формували більш виражену пошарову морфологію. Зовнішній шар міокарду, що контактував з епікардом, містив кардіоміоцити з поздовжньою орієнтацією (**рис. 2**).

В середньому і найбільш вираженому шарі клітини формували циркулярні тяжі. Внутрішній шар міокарду містив попередні і поздовжні пучки кардіоміоцитів. Кардіоміоцити формували веретеноподібні волокна, між клітинами відмічено значну кількість міжклітинного простору. Цитоплазма клітин нерівномірно забарвлена, поперечна посмугованість як правило виражена. Чітких меж між клітинами майже не реєстрували, що свідчить про недостатній рівень завершеного формування міжклітинних контактів, зокрема вставних дисків між скоротливими кардіоміоцитами. Ядра овальної форми з диспергованим хроматином, значним відсотком еухроматину, що вказує на активні синтетичні процеси. Ядра локалізовані у центральній частині клітини (**рис. 2**).

У міокарді встановлено активний морфогенез кровоносних судин різного калібру (**рис. 2**). Судини великого калібру – артерії і вени – виявлено у середньому шарі міокарду шлуночків, в той час як у зовнішньому

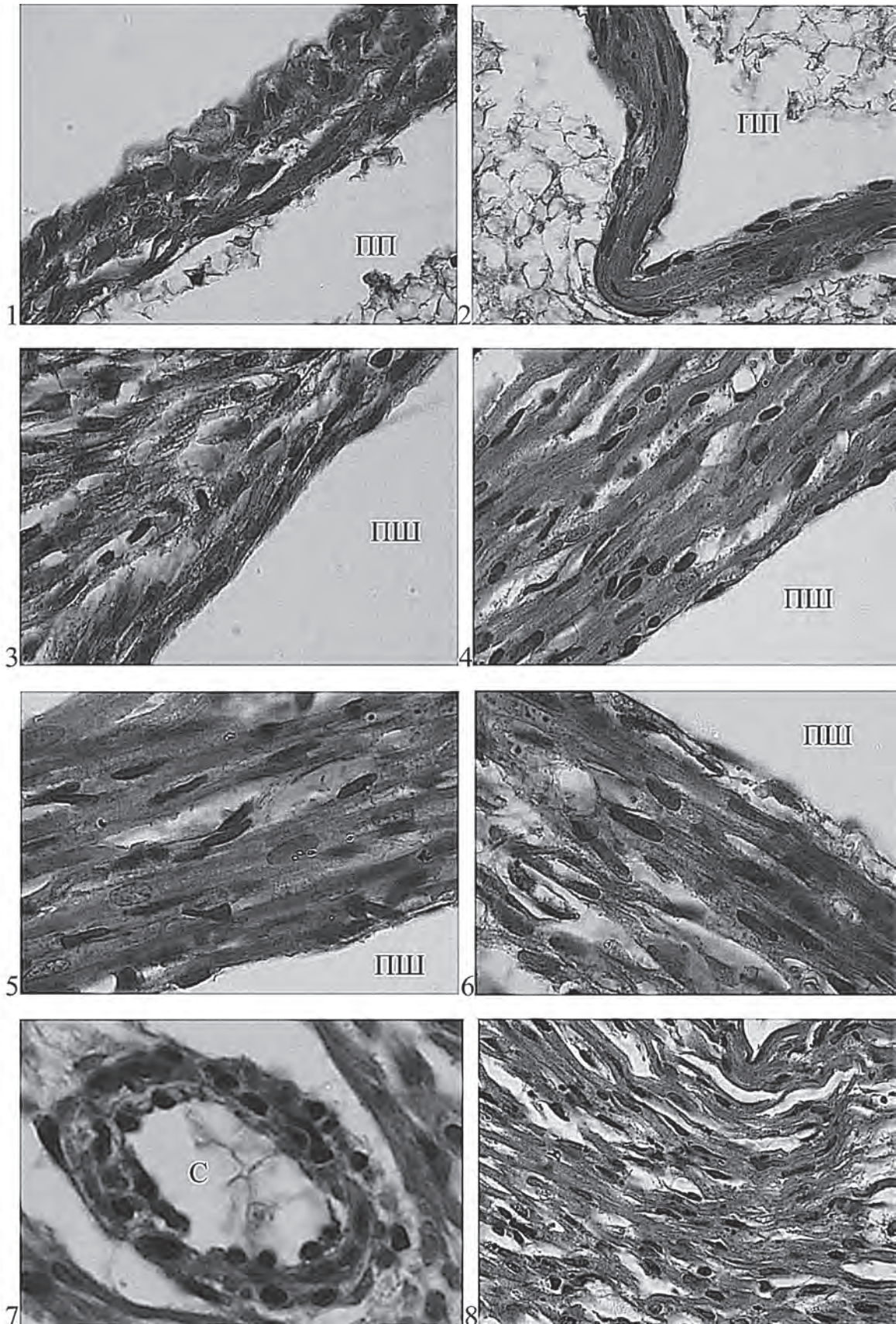


Рис. 2. Морфогенез правого і лівого передсердь та шлуночків на ранньому постнатальному розвитку. Примітка: 1 – праве передсердя, 1 доба; 2 – праве передсердя, 5 доба; 3 – правий шлуночок, 1 доба; 4 – правий шлуночок, 5 доба; 5 – правий шлуночок, 7 доба; 6 – лівий шлуночок, 1 доба; 7 – морфогенез артерії правого шлуночка, 5 доба; 8 – лівий шлуночок, 7 доба; ПП – просвіт передсердя; ПШ – просвіт шлуночка; С – морфогенез судини. Гематоксилін-еозин, ок. 10, об. 100.

шарі реєстрували значну кількість дрібних судин, переважно капілярів.

У просвіті судин виявлено окремі формені елементи крові, ознак порушеної перфузії судин не виявлено. Морфогенез стінки судин мав певні особливості. Якщо у судинах малого калібру клітини орієнтовані циркулярно, тобто по контуру просвіту судини, то у судинах більшого калібру з'являлись додаткові зовнішні шари клітин. Останні також мали поздовжню або поперечну орієнтацію, що дозволило їх диференціювати на артерії та вени.

Стінка епікарду представлена одним або декількома шарами плоских клітин. Епікард щільно контактував з міокардом. Ендокард також представлений одним шаром ендотеліальних клітин, які виступали камери серця і покривали клапани. Між ендотеліоцитами і кардіоміоцитами відмічено значний міжклітинний простір. Ендотеліальні клітини мали значну протяжність, а їх основну масу становили ядро і парануклеарна цитоплазма. Клітини щільно контактують між собою видовженими відростками.

Окрему увагу приділено морфогенезу аорти, як найбільшій магістральній судині організму (рис. 3). За результатами гістологічного дослідження встановлено активний морфогенез стінки аорти. Вже на 1 добу постнатального розвитку архітектоніка стінки мала стратифікацію. Чітко реєстрували клітинні утворення, які диференційовано на t.intima, t.media і t.adventitia. Інтима представлена одним шаром ендотеліальних клітин і щільно прилягала до середньої оболонки. Ядра ендотеліоцитів різної форми (від округлої до овальної). Стінка інтими збільшилась на 5-7 добу постнатального розвитку.

Середня оболонка характеризувалася пошаровою орієнтацією гладком'язових клітин. Між клітинами виявлено білкові мембрани, що вказує на морфогенез еластичних мембран аорти. На 1 добу число клітинних шарів було у межах 5-7, на 5 добу – 9-11, а на 7 добу – 11-19. Збільшення товщини стінки аорти супроводжувалось збільшенням розмірів гладком'язових клітин, при цьому відмічено і появу міжклітинного простору. Зовнішня оболонка представлена пухкою сполучною тканиною з дифузно локалізованими фібробластами. Інтерстиційний простір між клітинами адвентиції суттєвий. Вже на 1 добу постнатального розвитку у адвентиції реєстрували поодинокі судини, що вказує на те, що система власних судин – vasa vasorum – закладається на етапі пренатального розвитку.

Висновок. Таким чином, на основі анатомо-морфометричного та гістологічного досліджень зроблено висновок про основні закономірності морфогенезу серця на ранньому постнатальному періоді розвитку. По-перше, активний розвиток серця відбувається завдяки збільшенню об'єму міокарду шлуночків серця і у більшій мірі лівого шлуночка. У терміни 1-5 доби встановлено майже двократно збільшується обсяг лі-

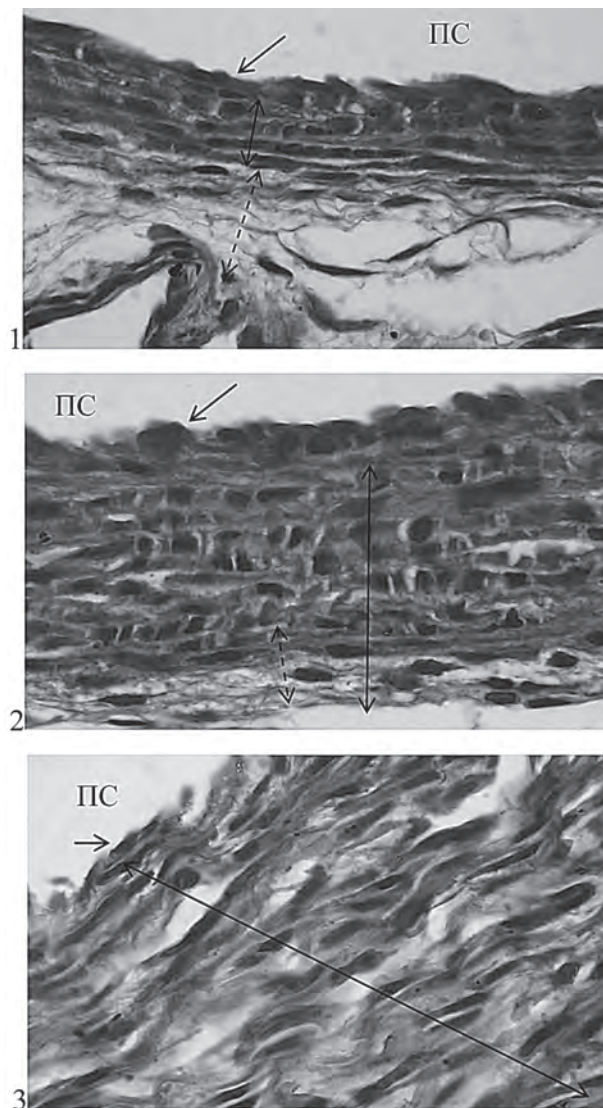


Рис. 3. Морфогенез аорти на ранньому постнатальному розвитку. Примітка: 1 – 1 доба; 2 – 5 доба; 3 – 7 доба; ПС – просвіт судини; ← ендотеліоцити (інтима); ↔ медія; ↔ адвентиція. Гематоксилін-еозин, ок. 10, об. 100.

вого шлуночка. По-друге, морфогенез міокарду шлуночка характеризується більшими морфогенетичними змінами порівняно з міокардом передсердя, які полягають у активному ангіогенезі, пошаровому розвитку волокон кардіоміоцитів. По-третє, у термін перших 7 діб відбувається активний морфогенез аорти, який реалізується завдяки збільшенню товщини стінки та щільності гладком'язових клітин. Морфогенез системи vasa vasorum починається на пренатальному розвитку.

Перспективи подальших досліджень. Дослідити морфологічні закономірності серця на ранньому постнатальному розвитку під впливом ацетату свинцю.

Література

1. Christoffels VM, Habets PEMH, Franco D, Campione M, de Jong F, Lamers WH, et al. Chamber formation and morphogenesis in the developing mammalian heart. *Dev Biol.* 2000;223:266-78.
2. Marcela SG, Cristina RM, Angel PG, Manuel AM, Sofía DC, Patricia de LR, et al. Chronological and morphological study of heart development in the rat. *Anat Rec (Hoboken).* 2012;295(8):1267-90.
3. Kozlov VA, Tverdohle IV, Shpon'ka IS, Mishalov VD. *Morfologiya razvivayushchegosya serdca. Struktura, ul'trastruktura, metabolism.* Dnepropetrovsk; 1995. 220 s. [in Russian].
4. Stalsberg H, DeHaan RL. The precardiac areas and formation of the tubular heart in the chick embryo. *Dev Biol.* 1969 Feb;19(2):128-59.
5. Anderson RH, Webb S, Brown NA, Lamers W, Moorman A. Development of the heart: (3) formation of the ventricular outflow tracts, arterial valves, and intrapericardial arterial trunks. *Heart.* 2003 Sep;89(9):1110-8.

6. Evropejs'ka konvenciya pro zahist hrebetnih tvarin, shcho vikoristovuyut'sya dlya doslidnih ta inshih naukovih cilej. Rada Evropi; Mizhnarodnij document vid 18.03.1986. Dostupno: <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/994137> [in Ukrainian].
7. Zagal'ni etichni principii eksperimentiv na tvarinah: materiali V Nacional'nogo Kongresu z bioetiki (Kiyv, 23-25 Ver. 2013 r.). Nac. Akad. nauk Ukr., Nac. nauk. centr z med.-biotekhn. problem, Nac. akad. med. nauk Ukr., In-t med. Praci, M-vo ohor. zdor. Ukr., Derzh. ekspertn. centr, Inform. centr z bioetiki. K. Nac. Naukov. centr z med.-biotekhn. problem NAN Ukr; 2013. [in Ukrainian].

МОРФОЛОГІЧНІ ОСНОВИ МОРФОГЕНЕЗУ СЕРЦЯ У РАНЬОМУ ПОСТНАТАЛЬНОМУ РОЗВИТКУ В НОРМІ **Шевченко І. В.**

Резюме. У дослідження включено вагітні самки щурів лінії Wistar вагою 200-220 г. На 1, 5 і 7 доби після народження потомство вилучали для дослідження морфогенезу серця. Вилучали серце і фіксували у 10% розчині формаліну. З дослідних зразків виготовляли гістологічні зрізи і забарвлювали гематоксилином з еозином. Морфометрію серця проведено з використанням програмного забезпечення. Гістологічне дослідження морфогенезу серця полягало у аналізі змін будови шлуночків і передсердя, а також аорти. На основі результатів дослідження зроблено висновок про однорідність морфогенезу міокарду передсердь і шлуночків. На основі анатомо-морфометричного та гістологічного досліджень зроблено висновок про основні закономірності морфогенезу серця на ранньому постнатальному періоді розвитку. Активний розвиток серця відбувається завдяки збільшенню об'єму міокарду шлуночків серця і у більшій мірі лівого шлуночка. У терміни 1-5 доби встановлено майже двократно збільшується обсяг лівого шлуночка. Морфогенез міокарду шлуночка характеризується більшими морфогенетичними змінами порівняно з міокардом передсердя, які полягають у активному ангиогенезі, поширеному розвитку волокон кардіоміоцитів. У термін перших 7 днів відбувається активний морфогенез аорти, який реалізується завдяки збільшенню товщини стінки та щільності гладком'язових клітин.

Ключові слова: постнатальний онтогенез, серце, шлуночки серця, передсердя серця, міжшлуночкова перегородка, кардіоміоцити, кровоносні судини.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ МОРФОГЕНЕЗА СЕРДЦА В РАННЕМ ПОСТНАТАЛЬНОМ РАЗВИТИИ В НОРМЕ **Шевченко И. В.**

Резюме. В исследование были задействованы беременные самки крыс линии Wistar весом 200-220 г. На 1, 5 и 7 сутки после рождения потомство изымали для исследования морфогенеза сердца. Изымали сердце из крысят и фиксировали в 10% растворе формалина. С образцов изготавливали гистологические срезы и окрашивали гематоксилином с еозином. Морфометрию сердца проводили с использованием программного обеспечения. Оценка проведена на гистологических срезах. Гистологическое исследование морфогенеза сердца состояло в анализе изменений строения желудочков и предсердий, а также аорты. На основе результатов исследования сделан вывод об однородности морфогенеза миокарда предсердий и желудочков на раннем постнатальном периоде развития. Активное развитие сердца происходит благодаря увеличению объема миокарда желудочков сердца и в большей степени левого желудочка. В сроки 1-5 суток установлено почти двукратно увеличивается объем левого желудочка. Морфогенез миокарда желудочка характеризуется большими морфогенетическими изменениями по сравнению с миокардом предсердий, которые заключаются в активном ангиогенезе, послыном развитии волокон кардиомиоцитов. В срок первых 7 суток происходит активный морфогенез аорты, который реализуется благодаря увеличению толщины стенки и плотности гладкомышечных клеток.

Ключевые слова: постнатальный онтогенез, сердце, желудочки сердца, предсердия сердца, межжелудочковая перегородка, кардиомиоциты, кровеносные сосуды.

MORPHOLOGICAL BASIS OF HEART MORPHOGENESIS IN EARLY POSTNATAL DEVELOPMENT IS NORMAL **Shevchenko I. V.**

Abstract. Laboratory animals are a universal model object for the study of organs in normal and pathology. Modern laboratories actively use laboratory rats in model experiments, and the obtained data are extrapolated to the human body. Therefore, the anatomical and histological study of morphogenesis in the heart of rats is an important trend in morphology. The aim of the study was to investigate the anatomical and histological features of the cardiac morphogenesis at the early postnatal stage of development in the normal. The study included pregnant female rats of the Wistar line weighing 200-220 g. The animals were kept under standard vivarium conditions. At 1, 5 and 7 days after birth, offspring were removed for the study of cardiac morphogenesis. The heart was removed and fixed in 10% formalin solution. From the prototype, histological sections were made and stained with hematoxylin with eosin. Histological examination of heart morphogenesis consisted in the analysis of changes in the structure of the ventricles and atrium, as well as aorta. On the basis of the results of the study, a conclusion was made on the homogeneity of atrophic myocardial and ventricular myocardial morphogenesis. Thus, the wall of the atrium was significantly thinner compared to the ventricle, the organization of cardiomyocytes also had certain features. Statistical estimation was carried out using nonparametric methods. The Kolmogorov-Smirnov criterion is used to determine the normality of the distribution of data samples.

On the basis of anatomic-morphometric and histological studies, a conclusion was made on the basic patterns of cardiac morphogenesis in the early postnatal developmental period. The active development of the heart occurs due to an increase in the volume of the myocardium of the ventricles of the heart and to a greater extent the left ventricle. In the period of 1-5 days, the volume of the left ventricle is almost doubled. The ventricular myocardial morphogenesis is characterized by greater morphogenetic changes in comparison with myocardium of the atrium, which consist in active angiogenesis, layer development of fibers of cardiomyocytes. During the first 7 days, active morphogenesis of the aorta occurs, which is realized by increasing the thickness of the wall and the density of the smooth muscle cells. Morphogenesis of the vasa vasorum system begins with prenatal development.

Key words: postnatal ontogeny, heart, ventricles of the heart, atrium of the heart, interventricular septum, cardiomyocytes, blood vessels.

*Рецензент – проф. Єрошенко Г. А.
Стаття надійшла 16.07.2018 року*