**Машталір Марина Анатоліївна. Морфогенез серця при ураженні нервового гребеня етанолом та ретиноєвою кислотою : Дис... д-ра мед. наук: 14.03.01 / Дніпропетровська держ. медична академія. — Д., 2006. — 361арк. : рис. — Бібліогр.: арк. 335-361**

|  |  |
| --- | --- |
| |  | | --- | | **Машталір М.А. Морфогенез серця при ураженні нервового гребеня етанолом та ретиноєвою кислотою.– Рукопис**.  Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.03.01 – нормальна анатомія.- Харківський державний медичний університет МОЗ України, Харків, 2006.  Дисертація присвячена з’ясуванню механізмів морфогенезу вад розвитку серця, обумовлених дією етанолу та ретиноєвої кислоти. Вивчені морфологічні перебудови, що призводять до формування вад серця в експериментальних моделях з використанням етанолу та ретиноєвої кислоти. Кількісно оцінені структурні зміни в різних відділах серця – передсердях та шлуночках, міжшлуночковій і міжпередсердній перегородках, атріо-вентрикулярному каналі, конусно-стовбуровому відділі та клапанах серця – при формуванні вад розвитку серця в моделях, що відтворюють ураження нервового гребеня. Зіставлені механізми аномального морфогенезу в різних моделях. Проведена тривимірна реконструкція нормально та аномально розвинутих ділянок серця зародків курки та миші; отримані просторові уявлення про етапи формування різних вад серця, що викликані ушкодженням нервового гребеня. Проведені зіставлення нормального кардіогенезу серця експериментальних тварин і людини. Визначені механізми аномального розвитку серця після дії етанолу та ретиноєвої кислоти, які пов’язані з похідними нервового гребеня. | |
| |  | | --- | | У дисертації наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення наукової проблеми, яка полягає у визначенні морфогенетичних механізмів розвитку серця у нормі та при формуванні вад серця, що викликані дією етанолу та ретиноєвої кислоти, встановлена роль НГ у цих процесах, визначена хронологія основних подій в органогенезі серця курки, миші і людини. Отримані дані є основою для наступних експериментальних і кардіоембріологічних досліджень у галузі морфології та ембріології.  1. Основними рисами розвитку курячого та мишачого зародків від початку формування трубчастого серця до стадії сигмоподібного серця є диференціація відділів серця за рахунок варіювання товщини кардіального гелю, формування серцевої петлі, початок ЕМТ та розвиток шлуночкової трабекуляції. Після дії РК на курячий зародок на стадії 9 за НН спостерігається смертність 63% через 24 години; 100% зародків мають порушення у формуванні серця. Відбувається пригнічення проліферації усіх типів клітин, процесу петлеутворення і формування трабекул, утворення лівобічної петлі серця, а також порушення розподілу кардіального гелю в АВ каналі, шлуночках і КСВ серця. Одним з механізмів тератогенної дії РК є ушкодження міжклітинних контактів ендотелію, що призводить до крововиливів у мезенхімні структури серця та в субепікардіальний простір. У зародків обох видів після впливу РК відбувається дилатація камер серця.  2. У період формування перегородок серця після дії етанолу на 72 годині інкубації курячих зародків та РК на стадії 15 за НН, а також після введення мишачим зародкам етанолу та РК у середині 9 доби гестації, основними порушеннями розвитку серця є затримка конвергенції кінців серця, порушення у характері трабекуляції шлуночків, пригнічення проліферації КМ та мезенхімних клітин, затримка ЕМТ. Найбільших ушкоджень зазнають мезенхімна частина МПП, подушки АВ каналу, гребені КСВ. Центральним механізмом формування аномалій цих структур є пригнічення синтезу позаклітинного матриксу, зміни його складу за рахунок зниження секреції ГАГ та їх аномального розподілу. Другим механізмом є зміни у складі глікопротеїдів клітинних мембран – затримка накопичення рецепторів до лектину зав’язей пшениці, гороху та сочевиці, що обумовлює пригнічення диференціювання клітин, а також зменшення кількості рецепторів до лектинів ікри окуня, кліщовини та бобівника, що знижує міграційні властивості клітин.  3. На строк моніторингу вад розвитку серця, що відповідає закінченню септації серця (у курки – 8 доба інкубації, у миші – 14 доба гестації), у курячих зародків після дії етанолу ПВПШ виникає у 5,1% випадків, ДА – у 7,7%, ізольований ДМШП – у 64,1%; після дії РК ПВПШ формується у 15,1% зародків, ДА – у 28,3%, ПТМС – у 1,88%, ізольований ДМШП – у 18,9%. У мишачих зародків після дії етанолу ПВПШ формується у 7,5% випадків, ДА – у 10,0%, ізольований ДМШП – у 52,5%; після дії РК ПВПШ утворюється у 10,2% зародків, ДА – у 6,12%, ПТМС – у 68,4%, ізольований ДМШП – у 6,1%. Спільними механізмами формування вад є затримка скорочення КСВ через пригнічення апоптотичних процесів, порушення у формуванні перегородок серця. У патоморфогенезі ПТМС у мишачих зародків має місце відсутність ротації порожнини КСВ. Після впливу тератогенів виживаність зародків постійно знижується протягом ембріогенезу та зростає частка зародків, що мають зовнішні вади розвитку та серцеві вади.  4. Про участь НГ у формуванні вад розвитку серця після дії етанолу та РК свідчить обмеження міграції щільної мезенхіми, що має походження з НГ, від зябрових дуг до КСВ, затримка внаслідок цього утворення перегородки стовбуру, зниження інтенсивності апоптотичних процесів у КСВ серця, міокарді та мезенхімі АВ каналу, місцях формування провідної системи серця, дилатація серцевих камер, а також значна частка ДМШП, ДА, ПВПШ у спектрі вад.  5. Серце людини за послідовністю подій протягом періоду септації серця, а саме початком трабекуляції і формування МШП, перегородки стовбуру та АВ перегородки, а також за морфологічними особливостями міграції щільної мезенхіми, що походить з НГ, та апоптотичних процесів, має схожість із серцем миші. У нормальному розвитку серця курки та миші існує період, коли лектингістохімічні властивості клітин серця змінюються у бік інтенсивного підвищення зрілості. У курячих зародків це відбувається на 8 добу інкубації, у мишачих – на 12 добу ембріогенезу. У розвитку серця людини лектингістохімічні властивості клітин змінюються у бік підвищення зрілості на 10 тиждень пренатального онтогенезу, що є більш пізньою подією порівняно до кардіогенезу експериментальних тварин. У цей термін формуються відмінності у складі глікопротеїдів початкових відділів аорти та ЛС. | |