

**М.А.Машталір
І.В.Твердохліб
В.О.Козлов**

Дніпропетровська державна
медична академія

Ключові слова: серце, нервовий гребінь, ретиноева кислота, етанол, аномальний розвиток

Надійшла: 08.01.2007

Прийнята: 28.02.2007

УДК 611.12:611.012-02:547.262]-092.9

РОЛЬ НЕРВОВОГО ГРЕБЕНЯ У НОРМАЛЬНОМУ ТА АНОМАЛЬНОМУ КАРДІОГЕНЕЗІ

Огляд та фрагменти дослідження проведені у рамках науково-дослідної роботи „Морфогенез серця та судин після експериментальних втручань” (номер державної реєстрації 0106U012193).

Резюме. В огляді підсумковані дані про участь нервового гребеня в нормальному і аномальному кардіогенезі. Основні морфологічні феномени, які супроводжують взаємодію клітин нервового гребеня і ембріонального серця, - це міграція щільної мезенхіми, що походить з нервового гребеня, з області зябрових дуг в стовбурну частину серця, а також апоптотичні перебудови. Під впливом хімічних тератогенів, таких як ретиноева кислота і етиловий алкоголь, порушуються дистантні взаємодії нервового гребеня і серця, а також міграція цих клітин в серце. Морфологічно це виявляється у вигляді зниження інтенсивності апоптотичних процесів, затримці редукції міокарду конусно-стовбурної частини серця і міокарду атріовентрикулярного каналу, порушенні диференціювання мезенхімних структур серця. Під впливом етанолу і ретиноевої кислоти також порушується закриття міжшлуночкового отвору, розвиток провідної системи, а також клапанів серця, що, можливо, опосередковано популяцією клітин нервового гребеня.

Mashtalir M.A., Tverdokhle I.V., Kozlov V.A. The role of the neural crest in the normal and abnormal heart development.

Summary. The data about participation of the neural crest in the normal and abnormal cardiogenesis are summarized in the review. The main morphological phenomena which accompany the interaction of the neural crest cells and embryonic heart are the migration of the dense mesenchyme originated from neural crest from pharyngeal arches to the trunk of heart as well as apoptotic processes. After chemical teratogens treatment such as retinoic acid and ethyl alcohol the distant relationship between neural crest and heart and also the migration of neural crest cells to the heart were changed. The decrease of intensity of the apoptotic processes in the heart, the delay of reduction of the conotruncal and atrioventricular myocardium and lesion of mesenchyme structures were determined morphologically. The ethanol and retinoic acid treatment cause also the abnormalities in the interventricular foramen closure, in the development of conductive system, and heart valves. We suggest that these abnormalities are mediated by the neural crest cells.

Key words: heart, neural crest, retinoic acid, ethanol, abnormal development.

Вивчення нормального розвитку серця триває близько 100 років, але протягом останніх десятиріч інтенсивність фундаментальних досліджень залишається високою, що призвело до формування нових поглядів на розвиток серця. Відомі механізми кардіогенезу досліджуються все більш детально (Кириякулов Г.С. и соавт., 1994; 2000; Антипов Н.В. и соавт., 2004), з'ясовуються нові факти та концепції (Хлопонин П.А., Панченко О.Ю., 2003; Simoes-Costa M.S. et al., 2005).

Одним з ранніх морфогенетичних процесів у ембріональному серці є петлеутворення. У нормі серцева петля повертається вправо, спонтанний лівостороннє обертання спостерігається на моделях тварин і може бути зміненим експериментально під дією зовнішніх механічних зусиль (Manner J. et al., 1993). Цитодиференціювання, включаючи появу в кардіоміоцитах міофібрил, тісно зв'язане з початком петлеутворення (Manner J., 2000). Експериментальні ембріони, у яких порушували нормальну ротацію голови і тулуба або

їх флексію (Manner J. et al., 1993), мали якісні порушення петлеутворення. Авторами висловлено припущення, що морфогенетичні рухи під час петлеутворення є вторинними по відношенню до морфогенетичного руху всього ембріона. Порушення петлеутворення можуть виникати при видаленні нервового гребеня (НГ), що є свідченням непрямого впливу цієї популяції клітин на серце (Manner J. et al., 1996; Yelbuz T.M. et al., 2002).

Важливими структурами ембріонального серця, що активно вивчаються у теперішній час, є ендокардіальні подушки атріовентрикулярного (АВ) каналу та конусно-стовбурового відділу серця, які утворені примордіальною тканиною клапанів і перегородок (Шаторная В.Ф., 2002; Webb S. et al., 1998). Дані про роль цих структур на тепер уточнюються (Anderson R.H. et al., 2000; Kim J.S. et al., 2001). В той час, коли подушки сформовані, вони безклітинні, але ендокардіальні клітини починають мігрувати в подушки і набувають веретеноподібної форми. Цей процес, що отримав назву епітеліо-мезенхімної трансформа-

ції (ЕМТ), – критична подія в розвитку ендокардіальних подушок (Eisenberg L.M., Markwald R.R., 1995). Цей ембріональний феномен спостерігається у випускному тракті й АВ каналі. ЕМТ ініціюється індуктивними сигналами (адгеронами) переважно міокардіального походження, які переносяться до ендокарду через кардіогель (Markwald R.R., Eisenberg L.M., 1996). Аномалії розвитку ендокардіальних подушок обумовлюють уроджені вади серця (Sinning A., 1998). Зміни в гістохімічному складі позаклітинного матрікса відіграють істотну роль у цих клітинних процесах (Sinning A., 1998).

На стадії 17 за Hamburger і Hamilton у курячого зародка, коли розпочинається ЕМТ, ендокардіальні клітини в АВ і конотрункальній області піддаються серії характерних змін (Markwald R.R., Eisenberg L.M., 1996). У цих клітинах спостерігається початкова гіпертрофія з різко розвиненим ендоплазматичним ретикуломом і апаратом Гольджі; внутрішньоклітинна архітектура розвивається у бік появи секреторних властивостей. Потім втрачаються тісні клітинні контакти і зростає латеральна рухливість ендокардіальних клітин. Стає помітною полярність клітин з гіпертрофованим апаратом Гольджі на задньому краї та міграційним апаратом (філо- і псевдоподіями) на провідному краї. Синтез і секреція гепарансульфатів починається вслід за міграцією вже мезенхімних за фенотипом клітин у кардіогель. Процес міграції також супроводжується секрецією хондроїтинсульфата (Capehart A.A. et al., 1999). Це складає двофазний процес клітинної трансформації, наступний за процесом міграції клітин. Не всі клітини ендокарду АВ каналу і випускного тракту піддаються цим змінам і по ходу міграції клітин ендокардіальні клітини, що залишилися, діляться, щоб заповнити популяцію (Шаторная В.Ф., 2002). Експерименти *in vitro* (Nakajima Y. et al., 1998) показали, що здатність до трансформації мають тільки клітини ендокарду АВ каналу, а індукувати трансформацію може лише міокард АВ каналу. Оскільки клітини рухаються через мережу колагенових фібрил, вони секретують «доріжку», що частково складається з хондроїтинсульфатів. Ці дані свідчать про те, що підтримка субстрату під час міграції забезпечує регуляцію розподілу клітин у кардіогелі. Мікрогетерогенність позаклітинного матріксу, що складається завдяки секреції хондроїтин-4-сульфата, відіграє роль не тільки в формуванні АВ подушок, а й трабекул і міжпередсердної перерогодки (Capehart A.A. et al., 1999). Багатьма дослідниками встановлена провідна роль позаклітинного матріксу, як важливого морфогенетичного чинника (Канторова В.И., 1994), також у формуванні інших структур ембріонального серця (Горелова Н.І., Сілкіна Ю.В., 2004).

Протягом останніх років значна увага дослідників приділяється молекулярним механізмам ЕМТ. Так, у серії експериментів Nakajima Y. з співавторами (1998, 2000) та Camenisch T.D. з співавторами (2002) встановлено, що на початку

ЕМТ в ендотеліальних клітинах і мігруючих мезенхімоцитах експресується ростовий фактор β_3 , що трансформує (ТРФ β_3), тоді як кістковий морфогенетичний білок-2 експресується в прилеглому міокарді (Nakajima Y. et al., 2000; Azhar M. et al., 2003). Продемонстровано, що індуктивні сигнали, що виникають з міокарду на початку ЕМТ, підвищують експресію ТРФ β_3 ; цей фактор є необхідним ендокардіальним клітинам для запуску фенотипових перетворень у мезенхімні клітини, а кістковий морфогенетичний білок-2 діє як синергист ТРФ β_3 у ініціації ЕМТ.

Доведено також, що частина популяції мезенхімних клітин АВ подушок виникає не лише з ЕМТ, а походить з позасерцевих джерел або мігрує з епікарду (Gittenberger-de Groot A.C., 1998). В огляді (Farrell M.J., Kirby M.L., 2001) наведені і узагальнені результати досліджень клітинних популяцій, що роблять внесок у розвиток серця. Також наголошується на ролі позаклітинного матріксу серця, який є субстратом для морфологічних перетворень серця. У всіх досліджених видів експериментальних тварин АВ подушки зливаються, щоб сформувати АВ перегородку. Це відбувається при тім'яно-куприковій довжині 10 мм у зародка людини, а у курячого зародка – на стадії 28 за НН. Відсутність АВ перегородки викликає формування загального АВ каналу, в патогенезі якого має значення аномальний розвиток АВ подушок (Гусак В.К. и соавт., 2001).

У всіх вищих хребетних у формуванні листків передсердно-шлуночкового клапану беруть участь ендокардіальні подушки та шар міокарду під ними. Формування клапану починається розшаруванням (делямінацією) верхньої частини шлуночкового міокарду (Козлов В.А., Шаторная В.Ф., 2002; 2004; Козлов В.О., Дзяк Г.В., 2006). Ранні стадії формування передсердно-шлуночкових клапанів серця людини, незважаючи на істотні відмінності у зрілому серці, мало відрізняються від аналогічних стадій розвитку серця птахів. Так, у правому передсердно-шлуночковому отворі формується лійка, що нагадує єдиний листок правого АВ клапану у курячого зародка (Lamers W.H. et al., 1995). Формування папілярно-трабекулярного апарату серця також пов'язано з делямінацією (Козлов В.А., Шаторная В.Ф., 2002; 2004), яка за патологічних умов може перебігати аномально (Чередник С.А. и соавт., 2001; Козлов В.О., Дзяк Г.В., 2006). Виявлена роль апоптозів у формуванні АВ подушок (Keyes W.M., Sanders E.J., 2002).

Загалом, процес поділу серця перегородками відбувається завдяки декільком механізмам, причому завершення формування різних структур здійснюється в різний час. Цілоком цей процес завершується до 37 дня ембріонального розвитку людини, до 14 доби пренатального розвитку миші та на 8 добу інкубації курячого зародка.

В останні роки з'явилися нові дані про формування перегородок серця. Зокрема, було виявлено, що на артеріальному і венозному кінцях серця позасерцева мезенхіма бере участь у процесі поділу (Poelmann R.E., Gittenberger-de Groot A.C., 1999). Формування перегородки стовбуру пов'язано з міграцією у серце позасерцевої мезенхіми, що має походження з НГ (Webb S. et al., 2003). Останні роки детально досліджується участь клітин нервового гребеня, який є тимчасовою структурою в розвитку хребетних, у процесах кардіогенезу. Він бере участь у формуванні різних тканин і органів, в тому числі і серця, – в розвитку середньої оболонки судин, що походять із зябрових артерій, аортопульмональної (або стовбурної) перегородки, а також утворює всі структури, що належать до автономної іннервації серця (Kirby M.L., Waldo K.L., 1995; Waldo K.L. et al., 1998; Hutson M.R., Kirby M.L., 2003). Мікроманіпуляційне видалення НГ дало потужну експериментальну модель для вивчення дисморфогенезу серцево-судинної системи, оскільки видалення клітин НГ виконується до їх міграції в тому місці, яке не пов'язане з центрами розвитку серця та судин (Leatherbury L. et al., 1991; Yelbuz T.M. et al., 2002). Хоча НГ давно вивчався експериментальними ембріологами (Le Douarin N., 1982), з'ясування його впливу на розвиток серця продовжується й у теперішній час. На сьогодні чітко виділено дві ролі НГ в розвитку серцево-судинної системи: 1) участь у формуванні зябрових дуг; 2) міграція їх в серце й участь у формуванні випускного тракту (Kirby M.L., 2002; Boot M.J., 2004). Важливим моментом після видалення НГ є ранні зміни у функціональній здатності міокарду (Kirby M.L., Waldo K.L., 1995).

Зокрема, за останні роки значно змінилися уяви про формування примордія серця та відділів первинної серцевої трубки (Abu-Issa R. et al., 2004). Відтепер виділяють такі первинні відділи трубчастого серця: примітивний шлуночок, ембріональний шлуночок, чи впускний сегмент (він дає початок верхівковій і впускній частинам лівого шлуночка), випускний сегмент (Christoffels V.M. et al., 2000). Останній сегмент дає початок випускному відділу обох майбутніх шлуночків, верхівковій і випускній частинам правого шлуночка (Moortman A. et al., 2003). Новими фактами, що змінили класичну концепцію про сегментацію трубчастого серця, стало те, що примордій конусного сегменту правого шлуночка (ПШ), впускний сегмент лівого шлуночка (ЛШ) і передсердя додаються до серця під час петлеутворення (Yelbuz T.M. et al., 2003). Вже добре відомо стала участь клітин НГ у процесі септації випускного відділу серця (Waldo K. et al., 1998), але до недавнього часу вважали, що ці клітини надходять до серця відносно пізно і не беруть участі в утворенні міокардіальних мас. Останні дослідження доводять, що після видалення НГ вторинні серцеві поля не вбудовуються в артеріальний кінець серця, не відбувається нормального видовження

серця та, зокрема, його випускного тракту. Наслідки видалення НГ у цьому випадку – аномальне з'єднання конусно-стовбуровому відділі серця з системою зябрових аорт (Yelbuz T.M. et al., 2003; Waldo K.L. et al., 2005). Порушення включення вторинних ділянок також призводить до зменшення об'єму міокарду та формування аномальної його структури (Yelbuz T.M. et al., 2003). Аспекти цього процесу дедалі з'ясовуються.

Після видалення НГ знижується шкортність міокарду, що супроводжується розширенням шлуночків (Kirby M.L., Waldo K.L., 1995). При формуванні вад розвитку серця гемодинамічні порушення мають місце до закінчення септації серця (Leatherbury L. et al., 1991). Вважається, що компенсаторні реакції міокарду у вигляді дилатації шлуночків відіграють етіологічну роль для подальшого розвитку вад серця.

Значний внесок у розвиток сучасних уявлень про участь НГ в кардіогенезі зробило використання моделей на мишах. Зокрема, експерименти з *splotch*-мутантами – найближчі до моделі з видаленням НГ (Epstein J.A. et al., 2000). Давно відомо, що у цих мутантів виникають аномалії розвитку НГ: гомозиготи по відсутності цього гена мають артеріальний стовбур без перегородки.

Видалення частини НГ викликає порушення структури серця майже у всіх випадках, а специфічні часткові видалення призводять до специфічних дефектів. Два найбільш часто виникаючих дефекти – артеріальний стовбур без перегородки і подвійний випускний тракт правого шлуночка (Yelbuz T.M. et al., 2002). Порушення в атріовентрикулярному каналі і повна транспозиція магістральних судин рідко виникають після видалення НГ у курей. Наголошено на схожості між такою вагою, як артеріальний стовбур без перегородки, й іншими порушеннями розвитку при видаленні НГ у курячого зародка і синдромом Ді-Джорджі (Yelbuz T.M. et al., 2004).

Слід відзначити, що не всі аномалії при видаленні НГ можна пояснити прямою втратою клітин. Впускний відділ і перегородкові структури, які розвиваються без безпосередньої участі клітин НГ, також можуть розвиватися аномально (Yelbuz T.M. et al., 2003). Нові дані про роль НГ у розвитку серця отримані в експериментах (Waldo K. et al., 1999), в яких встановлена дистантна дія цих клітин на найбільш ранні стадії формування серця, коли клітини НГ ще не досягли органа. Інша популяція мезенхімних клітин може брати участь в розвитку серця і вона може повторно ушкоджуватися за відсутності клітин НГ. Міграція клітин НГ відбувається не лише у конусно-стовбуровому відділі серця, а й в зоні міжшлуночкового отвору (МШО) та клапанів серця (Poelmann R.E., Gittenberger-de Groot A.C., 1999). У зазначеній роботі висловлюється думка про те, що всі апоптогічні процеси у серці відбуваються при наявності клітин, що походять з НГ. Похідні НГ знайдені також у субепікарді при формуванні коронарного сплетіння (Poelmann R.E. et al., 2002). У серці зародка людини існує такий же

механізм формування аортопульмональної перегородки за рахунок вrostання мезенхіми, що має походження з НГ (Hutson M.R., Kirby M.L., 2003).

Одним з важливих механізмів формування серця вважаються апоптотичні перетворення (Fisher S.A., 2000). Останніми роками з'ясувалося, що апоптози мають ключову роль у розвитку конусу та стовбуру серця (Watanabe M. et al., 1998), атріовентрикулярного каналу (Keyes W.M., Sanders E.J., 2002), клапанів серця (Fisher S.A., 2000). В огляді (Poelmann R.E., Gittenberger-de Groot A.C., 2005) узагальнені результати численних експериментів, які показали, що при розвитку аномалій серця модель апоптозів порушується. При аномальному перебігу апоптотичних процесів розвиток перегородок серця, коронарних артерій порушується; також розвиваються аномалії, що нагадують синдром Ді-Джорджі. Велике значення апоптозів встановлено на кінцевих етапах септації (Sharma P.R., 2004). Формування провідної системи серця також пов'язано з клітинами НГ та апоптозами, що вони стимулюють у прилеглому міокарді (Poelmann R.E. et al., 2004).

Дослідження механізмів апоптозу в ембріональних тканинах та, зокрема, у серці виявило участь ферментів каспаз (Koseki T. et al., 1998). Центральну роль у розвитку апоптозу відіграє "дикий" тип гена – онкосупресора *wt p53* і кодований ним протеїн *p53* (Lichnovsky V. et al., 1998). На кінцевих етапах апоптотичних процесів має значення протеїн *bcl-2*, який теж пов'язаний з протоокогеном (Lichnovsky V. et al., 1998). Встановлено, що механізми апоптотичних процесів у серці є різними в ембріогенезі та при старінні (Phaneuf S., Leeuwenburgh C., 2002).

Ще одним механізмом у формуванні серця є нещодавно відкритий процес міокардіалізації, коли мезенхімні клітини перетворюються на КМ. Це було вперше описано у конусно-стовбуровому відділі серця (Hoff M.J. et al., 1999). Доведено, що в процесі міокардіалізації значну роль відіграє ТРФ β_3 1-3 та апоптози (Molin D.G. et al., 2003).

Протягом останнього десятиріччя змінилися погляди на формування епікарду серця. Спочатку вважалося, що епікард виникає з тих же клітин, що дають початок міокарду, об'єднаних назвою епіміокард. Нещодавно було встановлено, що епікард у курячого зародка походить з мезотелія венозного синуса (Gittenberger-de Groot A.C. et al., 1998). Епікард мігрує для того, щоб покрити серце, від ворсинчастих структур проепікардіального органу, які контактують з примітивним серцем в області дорсальної атріовентрикулярної борозни. Обгортання міокардіальної поверхні епікардом відбувається після формування добре розвиненого позаклітинного матриксу в субепікардіальному просторі. Субепікардіальний простір заповнюється мезенхімними клітинами, що мігрували від проепікардіального органу, і клітинами, що походять з епікарду. Субепікардіальні мезенхімні клітини диференціюються в коронарний ендотелій, коронарні гладкі м'язи і серцеву мезенхіму (фібробласти) (Dettman R.W. et al., 1998). Був ви-

явлений зв'язок процесів формування коронарного сплетення та взагалі судин при первинному та вторинному ангиогенезі з апоптотичними механізмами (Eralp I. et al., 2005). Доведена роль НГ у формуванні субепікардіального коронарного сплетіння (Poelmann R.E. et al., 2002).

Деякі хімічні тератогени викликають спектр аномалій, що має схожість із моделями з мікроманіпуляційним видаленням НГ. Це спостерігали у моделі з порушенням кардіогенезу з використанням етилового алкоголю (Daft P.A. et al., 1986). Ембріопатії, викликані похідним вітаміну А – ретиноевою кислотою (РК), у людини, мають спектр аномалій, також схожих із синдромом Ді-Джорджі (Sinning A., 1998). Автор висуває гіпотезу про зв'язок генетичних порушень при синдромі Ді-Джорджі з регуляцією диференціювання НГ.

Найбільш доцільною моделлю для вивчення впливу етанолу саме на формування серця у мишачих зародків є введення тератогену в середині 9 доби. За даними (Daft P.A. et al., 1986), після введення етанолу на 9 добу ембріогенезу відбувалося формування дефекту міжшлуночнової перегородки, була відсутня конусна перегородка. Інші аномалії розвитку серця включали подвійний випускник ПШ; також розвивалися вади зябрових артерій, їх перерваний хід, правобічна аорта. Спектр аномалій нагадував ті, що спостерігались при алкогольному синдромі та при синдромі Ді-Джорджі. У цій роботі вперше ми зустріли припущення про можливу роль ураження клітин НГ після впливу етанолу.

Істотний зв'язок вад після впливу етанолу, що об'єднують у фетальний алкогольний синдром, виявлявся у відношенні до строків та ступеня ураження клітин НГ (Hutson M.R., Kirby M.L., 2003). У дії етанолу на розвиток серця виділяють декілька механізмів. Було встановлено вплив алкоголю на клітини НГ через підвищення супероксидних аніонних радикалів. Виживання клітин у цих експериментах підвищувалося за умов одночасного додавання супероксиддисмутази та токоферолу (Chen S.Y., Sulik K.K., 1996).

В серії публікацій про вплив повного трансізомеру РК на розвиток серця курячих зародків автори роблять припущення, що РК впливає безпосередньо на КМ та епікардіальні подушки (Bozman H.G. et al., 1995; 1998). Як в попередній серії експериментальних робіт, так і в дослідженнях з використанням 13-цис ізомеру РК (Hart R.C. et al., 1990), максимальний тератогенний ефект на розвиток серця спостерігається при дії після завершення міграції НГ у зяброві дуги. Згідно з припущенням авторів, він пов'язаний з пригніченням диференціювання клітин краніального НГ.

Дослідження дії ретиноїдів на кардіогенез були проведені також із використанням моделей на щурах (Kim J.S. et al., 1999). Виявлено, що дія тератогену на 9 добу викликає аномалії латеральності, на 9,5 добу – аномалії, що пов'язані з міграцією клітин НГ. У людських плодів при лікуванні матерів препаратами, що містили РК, спостерігали конотрункальні дефекти серця і вади

розвитку крупних судин (Lammer E.T., 1985). Один із шляхів морфогенезу вад серця під впливом ретиноїдів, можливо, пов'язаний з порушенням міграції та диференціювання клітин "серцевого" НГ. Такого висновку дійшли, ґрунтуючись на співпадінні певних аномалій органу, що розвиваються при дії РК, і при видаленні НГ (Kirby M.L., Waldo K.L., 1995). Припускають, що РК може порушувати як диференціювання цього похідного ектодерми, що втілюється у зміні форми клітин НГ і їх контактів, так і їх міграції в серці (Kim J.S. et al., 1999).

Слід зауважити, що аномалії формування серцевої петлі при дії РК вважають причиною подальшого розвитку вад (Woutan H.G. et al., 1995), а з приводу значення аномалій петлеутворення при видаленні НГ поки не склалося певної думки. Зокрема, порушення з'єднання шлуночків з випускним трактом, що постійно спостерігалось в експериментальних роботах Kirby і Waldo (1986; 1995), не були підтверджені іншими дослідниками (Manner J. et al., 1996; Manner J., 2000). При цьому схожість вад при видаленні серцевого НГ і після дії РК знайдена саме по цій групі аномалій, що включає подвійний випускний тракт правого і лівого шлуночків, декстрапозицію аорти. У робо-

ті Waldo із співавторами (1999) встановлено, що клітини НГ мають дистанційний (до міграції в серце) вплив на синтез білків позаклітинного матрикса, а також на проліферацію кардіоміоцитів у ранньому серці, що співпадає з порушеннями при змінах метаболізму ретиноїдів. Результати цих досліджень, можливо, вказують на спільність механізмів паракринного впливу НГ і вітаміну А в ембріональному серці. Ті порушення у будові міофібрил при видаленні НГ, що спостерігали Waldo з співавторами (1999), пов'язуються з посиленням проліферації кардіоміоцитів. Той же механізм, можливо, лежить в основі змін будови міофібрилярного апарату при порушенні метаболізму ретиноїдів.

В наших дослідженнях впливу етанолу та РК на кардіогенез курячих та мишачих зародків ми виявили затримку міграції клітин НГ у стовбур серця, зменшення інтенсивності апоптозів, що призводить до затримки редукції міокарда конусу та стовбуру і міокарда атріовентрикулярного каналу, а також значні порушення у формуванні мезенхімних структур серця (Машталір М.А., 2004а; 2004б; 2005; 2006). Напрямки впливу етанолу і РК на окремі ланки кардіогенезу, що пов'язані з участю НГ, наведені на схемі (рис. 1).

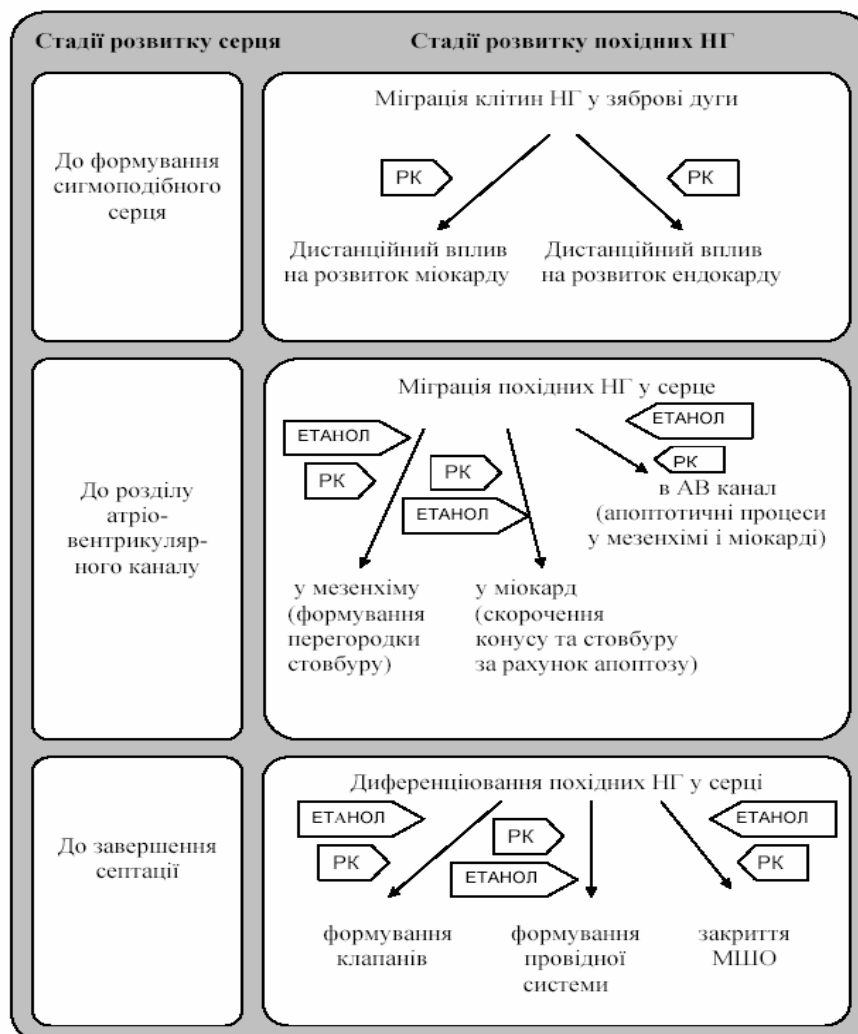


Рис. 1. Схематичне відтворення впливу етанолу і ретиноевої кислоти на ланки кардіогенезу, що пов'язані з участю НГ.

Таким чином, НГ відіграє ключову роль у формування конотрункальних і перегородкових вад серця. У численних дослідженнях був встановлений та підтверджений зв'язок клітин, що походять з НГ, та основних морфогенетичних перетворень ембріонального серця, зокрема, апоптотичних, ЕМТ, міокардіалізації, розвитку мезенхімної клітинної популяції серця та кардіоміоцитів. Морфологічні феномени кардіогенезу, встанов-

лені в експериментальних моделях з використанням РК та етанолу, свідчать про первинне ураження клітин НГ у генезі аномалій. Одним з важливих механізмів у формуванні вад є порушення метаболізму позаклітинного матриксу, що обумовлює затримку міграції, проліферації й інтеграції клітин серця і НГ. Подальші дослідження мають виявити молекулярні закономірності взаємодії клітин НГ та ембріонального серця.

Літературні джерела

Анатомия сложных врожденных пороков сердца / Г.С. Кирьякулов, В.А. Васильев, Т.В. Бородий и др. - Донецк: КИТИС, 2000. - 330 с.

Антипов Н.В., Кирьякулов Г.С., Антипов В.Н. Нейро-вазальные отношения в проводящей системе сердца // Вісник морфології.- 2004. -Т.10, № 1.- С. 28-29.

Горелова Н.І., Сілкина Ю.В. Гістогенетичні процеси в ранньому кардіогенезі людини // Вісник проблем біології і медицини.- 2004.- № 4.- С.78-84.

Канторова В.И. Пространственно-временная организация внеклеточного матрикса // Онтогенез.- 1994.- Т. 25, № 3.- С. 12-30.

Козлов В.А., Шаторная В.Ф. К вопросу происхождения сухожильных нитей сердца // Вісник проблем біології і медицини.- Полтава.- 2002.- № 3.- С.71-73.

Козлов В.О., Дзяк В.Г. Сухожилкові струни серця: Навчально-методичний посібник. - Дніпропетровськ: Ліра.- 2006. - 128 с.

Козлов В.О., Шаторна В.Ф. Формування клапанного апарату серця в ембріогенезі // Клінічна анатомія та оперативна хірургія.- 2004.- Т.3, № 3.- С. 21-24.

Машталір М.А. Перебудова атріовентрикулярного каналу у курячого зародка у нормі та при порушення розвитку серця під впливом етанолу // Медичні перспективи.- 2004.- Т.ІХ, № 3.- С.20-23

Машталір М.А. Розвиток конусно-стовбурового відділу серця у зародка миші у нормі та під впливом етанолу // Медичні перспективи.- 2005.-Т. X, № 3.- С. 6-10.

Машталір М.А. Формоутворення атріовентрикулярних подушок у курей у нормі і при дії ретиноевої кислоти // Медичні перспективи.- 2004.- Т. ІХ, № 4.- С.17-21.

Машталір М.А. Формування конусно-стовбурового відділу серця у мишачих та курячих зародків під впливом ретиноевої кислоти // Медичні перспективи. 2006.- Т. №1.- С.8-12.

Открытый предсердно-желудочковый канал / В.К.Гусак, Л.В. Васильева, Г.С. Кирьякулов и др. - Донецк: ООО "Лебедь", 2001 - 184 с.

Папиллярно-трабекулярный аппарат при отсутствии межжелудочковой перегородки / С.А. Чередник, Г.С. Кирьякулов, Е.В.Жданов и др. // Буковинський медичний вісник. - 2001. -Т. 5, № 3-4. - С. 105-107.

Шаторная В.Ф. Формирование эндокардиальных подушек сердца на этапах раннего эмбриогенеза птиц // Буковинський медичний вісник.- 2002.- №2.- С.132-134.

Експериментальное моделирование врожденных пороков сердца и магистральных сосудов / Г.С. Кирьякулов, В.А. Васильев, Ю.С. Петренко и др.- Киев: Вища школа, 1994.-160 с.

A novel role for cardiac neural crest in heart development / K.Waldo, M.Zdanowicz, J.Burch et al. // J. Clin. Invest.- 1999.- Vol. 103, № 11.- P. 1499-1507.

Abu-Issa R., Waldo K., Kirby M.L. Heart fields: one, two or more? // Dev. Biol.- 2004.- Vol. 272, № 2.- P. 281-283.

Anderson R.H., Ho S.Y., Becker A.E. Anatomy of the human atrioventricular junctions revisited // Anat. Rec.- 2000.- Vol. 260.- P.81-91.

ARC, an inhibitor of apoptosis expressed in skeletal muscle and heart that interacts selectively with caspases // T.Koseki, N.Inohara, S.Chen, G.Nunez // Proc. Natl. Acad. Sci. USA.- 1998.- Vol. 95, № 9.- P. 5156-5160.

Avian model for 13-cis-retinoic acid embryopathy: demonstration of neural crest related defects / R.C.Hart, P.A.McCue, W.L.Ragland et al. // Teratology.- 1990.- Vol. 41, № 4.- P. 463-472.

Cardiac laterality and ventricular looping in retinoic acid-treated rat embryos / J.S.Kim, J.W.Seo, Y.M.Lee, J.G.Chi // J. Korean Med. Sci.- 1999.- Vol. 14, № 2.- P. 138-146.

Cardiac neural crest provide new insight into septation of the cardiac outflow tract: aortic sac to ventricular septal closure / K. Waldo, S.Miyagava-Tomita, D.Kumiski, M.Kirby // Dev.Biol.- 1998.- Vol.196.- P. 129-144.

Chamber formation and morphogenesis in the developing mammalian heart / V.M. Christoffels, P.E.Habets, D. Franco et al. // Dev. Biol.- 2000.- Vol. 223, № 2.- P. 266-278.

Chen S.Y., Sulik K.K. Free radicals and ethanol-induced cytotoxicity in neural crest cells // Alcohol. Clin. Exp. Res.- 1996.- Vol. 20, № 6.- P. 1071-1076.

Common epicardial origin of coronary vascular smooth muscle, perivascular fibroblasts, and intermyocardial fibroblasts in the avian heart / R.W. Dettman, W.J.Denetclaw, C.P.Ordahl et al. // Devel. Biol.- 1998.- Vol. 193, № 2.- P.169-181.

Coronary artery and orifice development is as-

associated with proper timing of epicardial outgrowth and correlated fas ligand associated apoptosis patterns / I. Eralp, H.Lie-Venema, M.C. DeRuiter // *Circ. Res.*- 2005.- Vol. 96, № 5.- P. 526-3

Daft P.A., Johnston M.C., Sulik K.K. Abnormal heart and great vessels development following acute ethanol exposure in mice // *Teratology.*- 1986.- Vol. 33, № 1.- P. 93-104.

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.

Development of the myocardium of the atrioventricular canal and the vestibular spine in the human heart / J.S.Kim, S.Viragh, A.F.Moorman et al. // *Circ Res.*- 2001.- Vol. 88, № 4.- P.395-402.

Developmental remodeling and shortening of the cardiac outflow tract involves myocyte programmed cell death / M. Watanabe, A.Choudhry, M.Berlan et al. // *Development.*- 1998.- Vol. 125.- P. 3809-3820.

Diminished growth of atrioventricular cushion tissue in stage 24 retinoic acid-treated chicken embryos / H.G.Bouman, M.L.Broekhuizen, A.M.Baasten et al. // *Dev. Dyn.* - 1998.- Vol. 213, № 9.- P. 50-58.

Dynamic expression of a native chondroitin sulfate epitope reveals microheterogeneity of extracellular matrix organization in the embryonic chick heart / A.A. Capehart, C.H.Mjaatvedt, S.Hoffman, E.L. Krug // *Anat. Rec.*- 1999.- Vol. 254, № 2.- P.181-195.

Eisenberg L.M., Markwald R.R. Molecular regulation of atrioventricular valvuloseptal morphogenesis // *Circulat. Res.*- 1995.- Vol. 77, № 1.- P.1-6.

Epicardium-derived cells contribute a novel population to the myocardial wall and the atrioventricular cushions // A.C. Gittenberger-de Groot, M.F. Vrancken Peeters, M.M.Mentink et al. // *Circ. Res.*- 1998.- Vol. 82.- P.1043-1052.

Epicardium-derived cells contribute a novel population to the myocardial wall and the atrioventricular cushions // A.C. Gittenberger-de Groot, M.F. Vrancken Peeters, M.M.Mentink et al. // *Circ. Res.*- 1998.- Vol. 82.- P.1043-1052.

Epithelial-mesenchymal transformations in early avian heart development / R.Markwald, C.Eisenberg, L.Eisenberg et al. // *Acta Anat.* - 1996.- Vol. 156.- P. 173-186.

Expression patterns of Tgfbeta1-3 associate with myocardialisation of the outflow tract and the development of the epicardium and the fibrous heart skeleton / D.G.Molin, U.Bartram, K.Van der Heiden et al. // *Dev. Dyn.*- 2003.-Vol. 227, № 3.- P. 431-444.

Farrell M.J., Kirby M.L. Cell biology of cardiac development // *Int. Rev. Cytol.*- 2001.- Vol. 202.- P. 99-158.

Fisher S.A., Langille B.L., Srivastava D. Apoptosis during cardiovascular development // *Circ. Res.*- 2000.- Vol. 87.- P. 856.

Formation of the atrioventricular septal structures in the normal mouse / S.Webb, N.A.Brown, R.H.Anderson et al. // *Circ. Res.*- 1998.- Vol. 82.- P.

Vol. 82.- P. 645-656.

Formation of the tricuspid valve in the human heart / W.H. Lamers, S.Viragh, A.Wessels et al. // *Circulation.*- 1995.- Vol.91.- P.111-121.

Hemodynamic changes and compensatory mechanisms during early cardiogenesis after neural crest ablation in chick embryos / L. Leatherbury, D.M.Connuck, H.E.Gauldin, M.L.Kirby // *Pediatr. Res.*- 1991.- Vol.30.- P. 509-512.

Hutson M.R., Kirby M.L. Neural crest and cardiovascular development: a 20-year perspective // *Birth Defects Res. C. Embryo Today.*- 2003.- Vol. 69, № 1.- P. 2-13.

Keyes W.M., Sanders E.J. Regulation of apoptosis in the endocardial cushions of the developing chick heart // *Am J. Physiol. Cell Physiol.*- 2002.- Vol. 282.- P. 1348-1360.

Kirby M. L. Embryogenesis of transposition of the great arteries. A lesson from the heart // *Circ. Res.*- 2002.- Vol. 91, № 1.- P.87-88.

Kirby M.L., Waldo K.L. Neural crest and cardiovascular patterning // *Circ. Res.*- 1995.- Vol. 77, № 7.- P. 211- 215.

Kirby M.L., Waldo K.L. Role of neural crest in congenital heart disease // *Circulation.*- 1986.-Vol. 82, № 10.- P.322-340.

Le Douarin N. *The Neural Crest.*- Cambridge, England: Cambridge University Press; 1982.- P. 54-55.

Lichnovsky V., Kolar Z., Murray P. Differences in p53 and Bcl-2 expression in relation to cell proliferation during the development of human embryos // *Mol. Pathol.*- 1998.- Vol. 51, № 3.- P. 131-137.

Manner J. Cardiac looping in the chick embryo: a morphological review with special reference to terminological and biomechanical aspects of the looping process // *Anat Rec.*- 2000.- Vol. 259, № 3.- P. 248-262.

Manner J., Jeidl W., Steding G. Correlation between the embryonic head flexures and cardiac development // *Anat. Embryol.*- 1993.- Vol. 188, № 3.- P. 269-285.

Manner J., Seidl W., Steding G. Experimental study on the significance of abnormal cardiac looping for the development of cardiovascular anomalies in neural crest-ablated chick embryos // *Anat. Embryol.*- 1996.- Vol. 194, № 6.- P. 289-300.

Mechanisms involved in valvuloseptal endocardial cushion formation in early cardiogenesis: roles of transforming growth factor (TGF)-beta and bone morphogenetic protein (BMP) / Nakajima Y., Yamagishi T., Hokari S., Nakamura H. // *Anat. Rec.*- 2000.- Vol. 258.- № 2.- P. 119-127.

Migration of cardiac neural crest cells in splotchembryos / J.A. Epstein, J.Li, D.Lang et al. // *Development.*- 2000.- Vol. 127.- P. 1869-1878.

Myocardial volume and organization are changed by failure of addition of secondary heart field myocardium to the cardiac outflow tract / T.M.Yelbuz, K.L.Waldo, X. Zhang et al. // *Dev. Dyn.*- 2003.- Vol. 228, № 2.- P. 152-160.

Myocardialization of the cardiac outflow tract /

M.J. Van den Hoff, A.F. Moorman, J.M. Ruijter et al. // *Dev. Biol.*- 1999.- Vol. 212.- P. 477-490.

Phaneuf S., Leeuwenburgh C. Cytochrome c release from mitochondria in the aging heart: a possible mechanism for apoptosis with age // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*- 2002.- Vol. 282, № 2.- P.423-430.

Poelmann R.E., Gittenberger-de Groot A.C. A Subpopulation of apoptosis-prone cardiac neural crest cells targets to the venous pole: multiple functions in heart development? // *Dev. Biol.*- 1999.- Vol. 207.- P. 271-286.

Poelmann R.E., Gittenberger-de Groot A.C. Apoptosis as an instrument in cardiovascular development // *Birth. Defects Res. C. Embryo Today.*- 2005.- Vol. 75, № 4.- P. 305-313.

Poelmann R.E., Lie-Venema H., Gittenberger-de Groot A.C. The role of the epicardium and neural crest as extracardiac contributors to coronary vascular development // *Tex. Heart Inst. J.*- 2002.- Vol. 29, № 4.- P. 255-261.

Poelmann R.E., Lie-Venema H., Gittenberger-de Groot A.C. The role of the epicardium and neural crest as extracardiac contributors to coronary vascular development // *Tex. Heart Inst. J.*- 2002.- Vol. 29, № 4.- P. 255-261.

Retinoic acid embryopathy / E.T.Lammer, D.T.Chen, R.M.Hoar et al. // *N. Engl. J. Med.*- 1985.- Vol. 313, № 14.- P. 837-841.

Secondary heart field contributes myocardium and smooth muscle to the arterial pole of the developing heart / K.L.Waldo, M.R.Hutson, C.C.Ward // *Dev. Biol.*- 2005.- Vol. 281, № 1.-P. 78-90.

Septation and separation within the outflow tract of the developing heart / S.Webb, S.R.Qayyum, R.H.Anderson et al. // *J. Anat.*- 2003.- Vol. 202, № 4.- P.327-342.

Septation and separation within the outflow tract of the developing heart / S.Webb, S.R.Qayyum, R.H.Anderson et al. // *J. Anat.*- 2003.- Vol. 202, № 4.- P.327-342.

Shortened outflow tract leads to altered cardiac looping after neural crest ablation / T.M. Yelbuz, K.L.Waldo, D.H.Kumiski et al. // *Circulation.*-

2002.- Vol. 106, № 4. P. 504-510.

Sinning A. Role of vitamin A in the formation of congenital heart defects // *Anat. Rec.*- 1998.- Vol.253, №5.- P.147-153.

Spatiotemporal analysis of programmed cell death during mouse cardiac septation / P.R. Sharma, R.H.Anderson, A.J.Copp, D.J.Henderson // *Anat. Rec.*- 2004.- Vol. 277, № 2.- P.355-369.

Spatiotemporally separated cardiac neural crest subpopulations that target the outflow tract septum and pharyngeal arch arteries // M.J.Boot, A.C.Gittenberger-De Groot, L.Van Iperen et al. // *Anat. Rec.*- 2003.- Vol. 275, № 1.- P. 1009-1018. Spectrum of looping disturbances in stage 34 chicken hearts after retinoic acid treatment / H.G.Bouman, M.L.Broekhuizen, A.M.Baasten et al. // *Anat. Rec.*- 1995.- Vol. 243, № 9.- P. 101-108.

Temporal and distinct TGFbeta ligand requirements during mouse and avian endocardial cushion morphogenesis / T.D. Camenisch, D.G.Molin, A.Person et al. // *Dev. Biol.*- 2002.- Vol. 248, № 1.- P. 170-181.

TGFb2 and TGFb3 have separate and sequential activities during epithelial-mesenchymal cell transformation in the embryonic heart / A.S.Boyer, I.I.Ayerinskis, E.B.Vincent et al. // *Dev. Biol.*- 1999.- Vol. 208.- P. 530-545.

The evolutionary origin of cardiac chambers / M.S. Simoes-Costa, M. Vasconcelos, A.C. Sampaio et al. // *Dev Biol.*- 2005.- Vol.277, № 1.- P.1-15.

The neural crest is contiguous with the cardiac conduction system in the mouse embryo: a role in induction? R.E.Poelmann, M.R. Jongbloed, D.G. Molin et al. // *Anat. Embryol.*- 2004.- Vol.- 208, № 5.-P. 389-393.

Transforming growth factor beta in cardiovascular development and function / M. Azhar, J.Schultz Jel, I.Grupp // *Cytokine Growth Factor Rev.*- 2003.- Vol. 14, № 5.- P. 391-407.

Yelbuz T.M., Wessel A., Kirby M.L. Studies on morphogenesis and visualization of the early embryonic heart with regard to the development of conotruncal heart defects // *Z. Kardiol.*- 2004.- Vol. 93, № 8.- P. 583-594.

Машталер М.А., Твердохлеб И.В., Козлов В.А. Роль нервного гребня в нормальном и аномальном кардиогенезе.

Резюме. В обзоре суммированы данные об участии нервного гребня в нормальном и аномальном кардиогенезе. Основные морфологические феномены, которые сопровождают взаимодействие клеток нервного гребня и эмбрионального сердца,- это миграция плотной мезенхимы, происходящей из нервного гребня, из области жаберных дуг в стволовую часть сердца, а также апоптотические перестройки. Под влиянием химических тератогенов, таких как ретиноевая кислота и этиловый алкоголь, нарушаются дистантные взаимодействия нервного гребня и сердца, а также миграция этих клеток в сердце. Морфологически это проявляется в виде снижения интенсивности апоптотических процессов, задержке редукции миокарда конусно-стволовой части сердца и миокарда атриовентрикулярного канала, нарушении дифференцировки мезенхимных структур сердца. Под влиянием этанола и ретиноевой кислоты также нарушается закрытие межжелудочкового отверстия, развитие проводящей системы, а также клапанов сердца, что, возможно, опосредовано популяцией клеток нервного гребня.

Ключевые слова: сердце, нервный гребень, ретиноевая кислота, этанол, аномальное развитие.