

**Міністерство охорони здоров'я України
Тернопільська державна медична академія
ім. І.Я. Горбачевського**

Шаторна Віра Федорівна

УДК 611.12:611.013.9] :57.017.22

ФОРМУВАННЯ КЛАПАННОГО АПАРАТУ СЕРЦЯ В ЕМБРІОГЕНЕЗІ

14.03.01 – нормальна анатомія

АВТОРЕФЕРАТ

**дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата біологічних наук**

Тернопіль – 2003

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Дніпропетровській державній медичній академії МОЗ України.

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор **Козлов Володимир Олексійович**, Дніпропетровська державна медична академія МОЗ України, завідувач кафедри анатомії людини.

Офіційні опоненти:

Доктор біологічних наук, професор **Волков Костянтин Степанович**, Тернопільська державна медична академія МОЗ України, завідувач кафедри гістології і ембріології.

Доктор медичних наук, професор **Васильєв Володимир Анатолійович**, Донецький медичний університет МОЗ України, завідувач кафедри анатомії людини.

Провідна установа: Харківський державний медичний університет МОЗ України, кафедра нормальної анатомії, м. Харків.

Захист відбудеться 24 жовтня 2003 року о 14⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради К 58.601.01 при Тернопільській державній медичній академії ім. І.Я. Горбачевського (46001, м. Тернопіль, майдан Волі, 1).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Тернопільської державної медичної академії ім. І.Я. Горбачевського (46001, м. Тернопіль, вул. Руська,12).

Автореферат розісланий 22 вересня 2003 року.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради,

доктор медичних наук, професор

Боднар Я.Я.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність роботи. Останні десятиріччя характеризуються особливою увагою вчених до проблем біології розвитку, оскільки практичні потреби медичної галузі вимагають досконалого розуміння особливостей і закономірностей пренатального морфогенезу. В теперішній час все частіше зустрічаються уроджені вади серця, пов'язані з ушкодженням окремих його структур (Непомнящих Л.М., 1981; Wenink A.G., 1982; Кирьякулов Г.С. 1985; Васильєв В.А, 2002;). Важливо відмітити, що значно змінилася структура цих пороків, збільшилося число сумісних та тяжких вад (Кулик Я.П. та ін., 1982; Круцяк В.Н. та ін., 1992; Горбачевский С.В., Хамидов А.В., 1999). Вивчення проблеми закладки, формування та гістогенетичних закономірностей становлення серця в цілому, його перегородкових компонентів і клапанного апарату серця сприяє розумінню механізмів нормального формоутворення цього важливого органа. Розширення уявлень про джерела, механізм і терміни розвитку клапанів серця є основою для розуміння теоретичних і прикладних аспектів кардіогенезу і пояснює походження уроджених вад серця (Цукерман Г.И., 1972; Петрова Р.М., 1986;). Без всебічного опанування медичною та експериментальною ембріологією неможливо вирішити такі важливі завдання практичної охорони здоров'я, як лікування та запобігання уроджених і спадкових вад серця.

У зв'язку з цим великий інтерес дослідників викликало вивчення онтогенетичних закономірностей розвитку тканинної і клітинної організації перегородкового і клапанного апарату серця, філогенетичних особливостей формування ультраструктури папілярно-трабекулярного апарату серця (Anderson R.H, 1974; Дробышева Р.А., 1978; Mandarim-de-Lasedra С.А., 1989). На цей день розробка окремих аспектів зазначених наукових напрямків достатньо представлена в наукових роботах (Али-Заде Б.Г., 1965; Аманов С.А., 1971; Manasek F.J., 1983; Брусиловский А.И., 1987), однак комплексна оцінка джерел, механізму та термінів формування клапанів і їх структури не проведена. Все ще недостатню увагу дослідників привертає застосування ембріологічних методів і методів кількісної морфології, що сприяють формуванню повноцінних уявлень про характер явищ, що спостерігаються.

Виходячи з цього, у даний час є **актуальним** комплексне дослідження морфологічних, функціональних проявів формування передсердно-шлуночкових перегородок і клапанів та елементів папілярно-трабекулярного апарату, а також відокремлення та розподіл аорти і легеневого стовбуру, формування їх клапанів на різних етапах онтогенезу.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота є фрагментом наукових досліджень кафедри нормальної анатомії людини Дніпропетровської державної медичної академії за плановою темою "Розвиток та становлення серця, його судин, папілярно-

трабекулярного апарату в онто- і філогенезі” (номер державної реєстрації 0101V000777). Тема дисертації затверджена вченою радою Дніпропетровської державної медичної академії (протокол № 11 від 23 травня 2002р.), у виконанні якої автором особисто досліджено механізми утворення та морфогенез клапанного апарату серця в ембріогенезі.

Мета дослідження: виявити терміни, джерела і механізм формування клапанного апарату, папілярно-трабекулярного апарату серця, клапанів аорти, легеневого стовбуру в ембріогенезі курки.

Задачі дослідження:

1. Виявити джерела, механізм і терміни формування м'язового клапану правого передсердно-шлуночкового отвору серця ембріона курки.
2. Виявити джерела, механізм і терміни формування лівого передсердно-шлуночкового клапану та елементів папілярно-трабекулярного апарату серця ембріона курки.
3. Виявити механізм і терміни відокремлення артеріального стовбуру від стінок шлуночків, формування аорто-легеневої перегородки і півмісячних клапанів аорти та легеневого стовбуру серця ембріона курки.
4. Провести морфометрію ендокардіальних подушок передсердно-шлуночкових клапанів серця та сполучнотканинних елементів клапанів аорти та легеневого стовбуру на різних етапах розвитку ембріона курки.
5. Провести аналіз змін структурних компонентів в клапанах серця, крупних судин ембріонів птахів на різних етапах ембріогенезу.

Об'єкт дослідження: онтогенез клапанів і елементів папілярно-трабекулярного апарату серця.

Предмет дослідження: серця ембріонів курки на різних термінах інкубації.

Методи дослідження: інкубація яєць, макроскопія, виготовлення гістологічних серійних зрізів, мікроскопія серій послідовних гістологічних та гісто-топографічних зрізів, звичайне та тонке препарування, графічне реконструювання. Методом морфометрії визначено розвиток та морфогенез елементів клапанного апарату серця. Для обробки цифрових даних застосовувались статистичні методи.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше комплексно вивчені джерело та механізм утворення клапанного апарату серця з урахуванням змін, що виникають у серці протягом онтогенезу. Визначено, що джерелом закладки стулок клапанів є мезенхіма ендокардіальних подушок передсердно-шлуночкового каналу та міокард шлуночків. Отримано ряд нових даних та уточнено існуючі дані про хронологію основних етапів формування клапанного апарату. Висунута оригінальна гіпотеза походження сухожилкових струн і соскоподібних м'язів.

Вперше, судячи з вивченої літератури, отримані відомості про джерело та механізм формування мускульного клапану правого шлуночку серця птахів та описано механізм делямінації стінки шлуночку, завдяки якому проходить утворення клапану. Зафіксовано терміни та проілюстровано як початкові етапи делямінації, так і формування самого клапану до кінця ембріогенезу.

Простежено формування, трансформацію і проведено морфометрію ендокардіальних подушок передсердно-шлуночкових отворів протягом усього ембріогенезу. Отримані дані про розміри ендокардіальних подушок на різних термінах розвитку, їх участь у формуванні клапанного апарату суперечать загальноприйнятим теоріям. З'ясовані критичні періоди та час можливого виникнення природжених вад клапанного апарату серця, таких як формування аномально розташованих сухожилкових струн клапанів. Визначено терміни, уточнено механізм відокремлення артеріального стовбуру від стінки шлуночків серця, розподіл його на аорту, легеневий стовбур, а також удосконалено уяву про джерело, механізм утворення півмісячних клапанів аорти і легеневого стовбуру. Пріоритет дослідження полягає у новому гісто-топографічному підході до проблем ембріонального розвитку, одержанні нових об'єктивних даних про ембріотопографію, гістологічну будову, розміри закладок клапанів та їх трансформацію.

Запропоновані оригінальні авторські схеми, які демонструють механізм утворення правого і лівого передсердно-шлуночкових клапанів серця.

Практичне значення одержаних результатів. Матеріали дисертації доповнюють існуючі уявлення про ембріогенез і становлення серця, формування клапанів. Отримані під час дослідження нові дані, що стосуються розвитку клапанного апарату серця, елементів папілярно-трабекулярного апарату, можуть використовуватись як еталони норми при дослідженнях, пов'язаних з уродженою патологією клапанів серця, оскільки виникнення будь-якої патології органу нерозривно поєднане з порушенням нормального розвитку клапанного апарату на етапах ембріогенезу.

Встановлені терміни утворення клапанного апарату, що є критичними в розвитку серця і тому становлять певний інтерес для розуміння процесів і профілактики уродженої патології серця.

Порівняльний і морфолого-математичний аналіз, встановлених у роботі даних дозволяє повному висвітлити загально-біологічні закономірності формування клапанного апарату, сухожилкових хорд, соскоподібних м'язів серця птахів у нормі.

Одержані дані є теоретичною основою для наступних експериментальних, порівняльно-анатомічних та порівняльно-ембріологічних досліджень. Результати проведеного дослідження можуть бути використані в навчальному процесі і враховуватися при проведенні наукових досліджень. Основні положення представленої роботи впроваджені у навчальний процес і науково-дослідну роботу на кафедрах анатомії людини, гістології з основами ембріології та топографічної

анатомії з оперативною хірургією вищих медичних навчальних закладів України: Тернопільської медичної академії ім. І.Я. Горбачевського, Івано-Франківської медичної академії, Запорізького державного медичного університету, Донецького державного медичного університету, Української медичної стоматологічної академії, Харківського державного медичного університету, Ужгородського національного університету, Львівського державного медичного університету, Кримського державного медичного університету ім. С.І. Георгієвського, Луганського державного медичного університету, Вінницького національного медичного університету, Буковинської державної медичної академії, про що отримано відповідні акти впровадження.

Особистий внесок здобувача. Автор самостійно провів аналіз наукової літератури, обґрунтував ідею, визначив тему і склав план та робочу програму дослідження, провів забір ембріонального матеріалу (120 ембріонів різного терміну інкубації), його обробку з використанням комплексу методик, аналіз отриманих даних, оформлення роботи. Частково гістологічні та напівтонкі серійні зрізи виконувались на базі лабораторії електронної мікроскопії ЦНДЛ. Сформульовано висновки роботи і практичні рекомендації, відредаговано і оформлено роботу.

Апробація результатів дисертації Результати роботи повідомлені на засіданнях Дніпропетровського обласного відділення Наукового Товариства анатомів, гістологів, ембріологів і топографоанатомів України (2002), на 4-му міжнародному конгресі з інтегративної антропології (2002., Санкт-Петербург), на наукових конференціях: першій всеукраїнській науково-практичній конференції “Україна наукова 2001” (2001., Дніпропетровськ-Дніпродзержинськ), другій всеукраїнській науково-практичній конференції “Україна наукова 2002” (2002 р., Дніпропетровськ-Дніпродзержинськ), V міжнародній науково-практичній конференції “Наука і освіта – 2002” Дніпропетровськ-Житомир-Донецьк, (2002) та на III національному конгресі анатомів, гістологів, ембріологів і топографоанатомів України (Київ, 2002).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 9 наукових праць: із них – 4 статті в журналах, затверджених переліком ВАК (3 статті опубліковані без співавторів), та 2 – тези в матеріалах наукових конференцій і 3 – тези в матеріалах конгресів.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена державною мовою на 160 сторінках машинописного тексту і складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалу та методів дослідження, власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків, рекомендацій щодо наукового і практичного застосування здобутих результатів і переліку використаної літератури. Робота ілюстрована 56 рисунками, з них: 42 мікрофотографії, 2 схеми, 5 таблиць, 4 діаграми та 3 графіка. Список літератури містить 181 джерел вітчизняних та зарубіжних авторів. Ілюстрації, бібліографічний опис літературних джерел та додатки викладені на 32 сторінках.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали і методи дослідження. Матеріалом для даного дослідження стали 120 сердець ембріонів курей, яких отримували згідно загальноприйнятим методикам інкубації (Астауров Б.Л., 1975) в лабораторних умовах. При використанні відповідних таблиць нормального розвитку ембріона курки за Гамбургером і Гамільтоном уточнювали відповідність отриманих ембріонів стандартним стадіям розвитку.

Для дослідження формування клапанного апарату серця нами використовувалися такі методи дослідження:

Морфологічні методики:

- Інкубація і препарування. Метою цієї методики було одержання ембріонів на фіксованих стадіях розвитку та ізольованих сердець ембріонів курки на пізніх термінах інкубації.
- Виготовлення гісто-топографічних зрізів, світлова мікроскопія (забарвлення залізним гематоксилином Гейденгайна, забарвлення на виявлення сполучнотканинних елементів). Метою даної методики стало уточнення просторової орієнтації і співвідношення структур серця з іншими органами грудної клітки.

Гістологічні методики:

- Виготовлення серійних гістологічних зрізів, світлова мікроскопія (забарвлення залізним гематоксилином Гейденгайна, фарбування на виявлення сполучнотканинних елементів, фарбування за методом Малорі-Слінченко). Метою даної методики було виявлення на ранніх стадіях розвитку елементів кардіогелю і на більш пізніх стадіях - виявлення колагенових волокон у клапанах серця, що формуються.
- Виготовлення напівтонких зрізів, світлова мікроскопія (забарвлення залізним гематоксилином Гейденгайна, забарвлення на виявлення сполучнотканинних елементів, забарвлення за методом Малорі-Слінченко). Метою даної методики було виявлення стадій утворення та редукції кардіогелю, дослідження мезенхімних клітин ендокардіальних подушок, а саме їх форми, щільності та утворення перших елементів сполучної тканини.

Враховуючи специфіку поставлених задач, у даному дослідженні була проведена кількісна оцінка таких показників:

- питома площа передньо-верхньої ендокардіальної подушки;
- питома площа нижньо-задньої ендокардіальної подушки;
- питома площа передсердь та шлуночків;
- питома площа стінки конотрункусу;
- питома площа ендокардіальної подушки конотрункусу;
- питома кількість мезенхімних клітин у зонах ендокардіальних подушок;

- питома площа та співвідношення площ мезенхімної та м'язової частин мускульної стулки правого передсердно-шлуночкового клапану.

Результати дослідження та їх аналіз. Нами встановлено, що ендокардіальні подушки утворюються як значна структура ембріонального серця після 48-ї години інкубації. Потовщення прошарку кардіогелю у передсердно-шлуночковому отворі на 50-й годині ембріогенезу можна вважати ендокардіальними подушками, такі дані відрізняються від загальноприйнятих даних, за якими подушки з'являються на 69-72-й годині інкубації. Ці утворення представляють собою здуття, виповнені кардіогелем і звернені у провіт серцевої трубки. Вони розташовані на межі між майбутнім передсердям та майбутнім шлуночком, тобто в атріо-вентрикулярному каналі. Зростаючи нерівномірно вони утворюють в провіті атріо-вентрикулярного каналу дві великих ендокардіальних подушки: передньо-верхню та нижньо-задню, а також дві малих латеральних, які розташовані по боках від великих подушок. Ендокардіальні подушки прилягають до міокарду атріо-вентрикулярного каналу, поблизу якого зберігається прошарок кардіогелю. З початку їхнього формування весь простір подушки заповнений кардіогелем, але пізніше, у результаті епітеліально-мезенхімних перетворень, вони заповнюються мезенхімними клітинами. Мезенхімні клітини утворюються з ендотелію ендокардіальних подушок та, розмножуючись, починають поступово заселяти об'єм ендокардіальних подушок, замінюючи кардіогель.

Досліджуючи механізм та топографію заселення об'єму ендокардіальних подушок мезенхімними клітинами на етапах раннього кардіогенезу, ми виділили три зони ендокардіальних подушок передсердно-шлуночкового каналу: перша зона – субендокардіальна, або зона, що прилягає до ендокарду і найпершою заселяється мезенхімою; друга – проміжна зона, що становить основну частину об'єму ендокардіальної подушки; третя зона - зона, що прилягає до міокарду передсердно-шлуночкового отвору. Мезенхімні клітини вперше з'являються в субендокардіальній зоні ендокардіальної подушки завдяки мезенхімно-епітеліальній трансформації. Найбільш щільне розташування клітин спостерігається саме в цій зоні, вздовж ендокарду подушки. Щільність та кількість клітин зменшується при міграції їх до другої зони – проміжної. В цій зоні мезенхімні клітини мають довгі відростки, але розташовані пухко, між ними зберігається невелика кількість кардіогелю у вигляді залишків. Ще менша кількість та щільність клітин спостерігалась нами в зоні прилягання до міокарду передсердно-шлуночкового каналу. Навколо міокарду до кінця злиття подушок зберігається шар кардіогелю, клітини можна описати як поодинокі, з відростками, що направлені вздовж довгої вісі передсердно-шлуночкового каналу.

Розподіл ендокардіальних подушок на окремі зони можна провести з 64-ї години інкубації. Наростання кількості мезенхімних клітин відбувається досить активно і рівномірно до 4-ї доби інкубації. А вже починаючи з 108-ї години інкубації (4,5-ю доби) кількість клітин збільшується не-

значно, аж до самого злиття ендокардіальних подушок та розділення загального передсердно-шлуночкового отвору (рис.1).

Рисунок 1. Діаграма збільшення питомої кількості мезенхімних клітин в зонах ендокардіальних подушок передсердно-шлуночкового каналу на ранніх стадіях ембріогенезу. Позначення: 1 зона – субендокардіальна, 2 зона – проміжна, 3 зона – прилягання до міокарду передсердно-шлуночкового каналу.

Нами проводилась також морфометрія ендокардіальних подушок на гісто-топографічних зрізах ранніх стадій розвитку курячого ембріону. Вимірюючи площу ендокардіальних подушок та площу самого серця ми вираховували співвідношення цих показників, що дозволило зробити висновки щодо розвитку ендокардіальних подушок. Ми можемо стверджувати, що до самого початку моменту злиття, тобто до 5,5-ю доби інкубації, ендокардіальні подушки збільшують свій відносний розмір, а не зменшують, як вважалося раніше. Представляє інтерес також той факт, що різна форма передньо-верхньої та задньо-нижньої подушок не зумовлює суттєвої різниці в їх площах. Площі цих ембріональних утворень майже рівні між собою. Інтенсивність зростання подушок стабілізується лише після того, як їх площа займає 20% від площі самого серця, що відбувається на 5-й добі інкубації. Після вказаного терміну збільшення ендокардіальних подушок уповільнюється тому, що подушки вже майже торкаються одна одної і це дає можливість для їх злиття та утворення перегородки в єдиному до цього передсердно-шлуночковому отворі. На цій стадії розвитку (стадія 28) кількість і щільність мезенхімних клітин вже достатні для рівномірного заповнення об'єму подушки і подальші проліферативні процеси значно уповільнюються. Ми простежували подальший розвиток ендокардіальних подушок і тому можемо зробити висновок, що ці структури не є короткочасними утвореннями на ранніх стадіях ембріогенезу, а, навпаки, існують до самого кінця ембріогенезу курки.

Формування єдиної стулки м'язового клапану, що знаходиться **в правому передсердно-шлуночковому** отворі серця курки, за часом сполучено з ростом шлуночкового міокарду, його трабекуляцією і формуванням міжшлуночкової перегородки.

Вже на 4,5-й добі інкубації процеси утворення трабекул в стінці майбутнього правого шлуночку активізуються та мають спрямований характер. Поява перших поодиноких щілин в середині вільної стінки правого шлуночку призводить до рихлення міокарду. Ці процеси найбільш активно на даному терміні розвитку проходять в області стінки шлуночку, що прилягає до передсердно-шлуночкового отвору. Поступово до 6-ї доби інкубації кількість щілин збільшується і вони починають зливатися поміж собою та утворювати загальну щілину між листками міокарду. Цей процес - делямінація - призводить до розшарування стінки серця та утворення внутрішнього та зо-

внішнього листків міокарду стінки шлуночку. Внутрішній листок, відокремлюючись, завдяки процесам делямінації, утворює в подальшому мускульну стулку клапану.

Вивільнення нижнього краю стулки клапану відбувається в період між 13-ю та 14-ю добою інкубації. До цього часу роль клапану виконують залишки ендокардіальних подушок, площа яких залишається досить значною. Наглядно демонструє процес делямінації спростована схема утворення мускульного клапану шляхом розшарування стінки шлуночка (рис. 2), вивільнення нижнього краю стулки клапану настає як результат розшарування. Процес делямінації приводить до того, що одна з подушок залишається на стулці мускульного клапану, причому розміри її досить значні, а друга розміщена на міжшлуночкової перегородці, її розміри значно зменшені в порівнянні з стулковою. Саму стулку можна поділити на м'язову та мезенхімну частини, що несе на собі залишки ендокардіальних подушок атріо-вентрикулярного каналу. Питома площа мезенхімної частини зменшується протягом від 12-ї до 21-ї доби інкубації майже у 3 рази, за рахунок збільшення питомої площі м'язової частини. Площа залишків ендокардіальних подушок зменшується, але не дорівнює нулю на кінець ембріогенезу.

Рисунок 2. Схема формування мускульного клапану правого шлуночку. Позначення: 1 - початок делямінації; 2 – глибоке розшарування стінки шлуночку; 3 – вивільнення нижнього краю стулки.

Досліджуючи формоутворюючі процеси в **лівому передсердно-шлуночковому** отворі та джерела утворення клапанного апарату (стулок клапанів, соскоподібних м'язів та сухожилкових струн), ми дійшли висновку, що в утворенні клапанного апарату серця беруть участь ендокардіальні подушки та міокард шлуночків, а відбуваються ці процеси завдяки делямінації стінки шлуночку. Формування клапану починається розшаруванням (делямінацією) верхньої частини шлуночкового міокарду аналогічно делямінації правого шлуночку, але ці процеси в лівій половині серця менш виражені, а в формуванні самих листків клапану відіграють значну роль ендокардіальні подушки. Обсяг подушок на цей період продовжує збільшуватися в лівій половині серця з 11% від

обсягу серця на стадії 10 (38 годин інкубації) до 20% на стадії 27 (до 5 діб інкубації) та до 22 % на стадії 29 (до 6-ти діб інкубації). Розшарування продовжується до 34-ї стадії (8 діб інкубації) і завершується відокремленням подушки разом з підлеглим шаром міокарду.

Відміна процесів формування клапану в лівому передсердно-шлуночковому отворі від правого полягає в тому, що не настає відокремлення (вивільнення) нижнього краю стулки клапану, а делямінація розділяє стінку шлуночку на дві нерівні частини: внутрішню тонку з залишками ендокардіальної подушки та більш товсту зовнішню, що залишається стінкою шлуночку (рис. 3).

Паралельно утворенню клапанів лівого передсердно-шлуночкового отвору відбувається формування **папілярно-трабекулярного апарату** серця. Утворення соскоподібних м'язів, сухожилкових струн та стулок клапану відбувається внаслідок делямінації стінки шлуночку: верхня частина внутрішнього листка міокарду та залишок ендокардіальних подушок дають початок стулці клапану, тонкий шар внутрішнього листка міокарду з шаром ендокарду утворюють первинну сухожилкову струну, а верхівка міокарду, що з'єднується з сухожилковою струною, дає початок соскоподібному м'язу (рис. 3).

Рисунок 3. Схема утворення лівого передсердно-шлуночкового клапану та папілярно-трабекулярного апарату серця птахів в ембріогенезі.

1. Початок розшарування стінки шлуночку і утворення порожнини між трабекулами; 2. Збільшення порожнини – делямінація стінки шлуночку; 3. Внаслідок делямінації утворилися первинні сухожилкові струни та первинні соскоподібні м'язи (см); **с с** - сухожилкові струни; **с м** - соскоподібний м'яз.

Вивчаючи наукову літературу, ми зіткнулися з фактом дефіциту інформації щодо джерел та механізму утворення сухожилкових струн та соскоподібних м'язів серця. Крім класичних уявлень про виникнення двох зростаючих назустріч один одному виростів ендокарду шлуночку, що зливаючись утворюють клапан та сухожилкову струну, в останні десятиріччя з'явилося небагато нових робіт. Ми дійшли висновку, що формування сухожилкових струн та соскоподібних м'язів лівого шлуночку – це єдиний процес, який відбувається разом з відокремленням стулок клапану, а значить, що стулка клапану, сухожилкова струна та соскоподібний м'яз відокремлюючись шляхом делямінації від стінки шлуночку з самого початку утворюють єдине ціле, а не ростуть назустріч одне одному, як вважалося раніше. Згодом різко змінюється співвідношення між м'язовою частиною і власне довжиною сухожилкової нитки за рахунок збільшення довжини папілярного м'яза. Таким чином, сухожилкові нитки і папілярні м'язи розвиваються як єдина структура, яка з'єднує стінку шлуночків і стулки атріо-вентрикулярних клапанів, при цьому первинна сухожилкова нитка є направляючою в рості папілярних м'язів. Як видно зі схеми (рис.3), у процесах утво-

рення клапанів серця беруть активну участь ендокардіальні подушки - саме вони дають основну частину стулки клапану. Внаслідок процесу делямінації утворюється внутрішній листок міокарду, який відокремлюється від стінки шлуночку. Ця частина підлягає перфорації в подальшому і утворює окремі сухожилкові струни. Стулка клапану спочатку містить в собі тонкий прошарок міоцитів та мезенхімні клітини ендокардіальної подушки. На пізніх стадіях ембріогенезу (після 16-ї доби інкубації) в стулках починають з'являтися перші сполучнотканинні елементи – колагенові пучки. Поява колагенових прошарків здійснюється одночасно у складі самої стулки, стінки шлуночку та верхівки соскоподібного м'яза. Товщина прошарків колагену значно збільшується на кінець ембріонального розвитку, а об'єм мезенхімної частини зменшується. Перші пучки колагенових волокон з'являються на 40-й стадії розвитку, що відповідає 14-й добі інкубації, а від 16-ї до 21-ї доби (кінець ембріогенезу) питома площа колагенових прошарків збільшується від 0,065 до 0,96 мм²/мм². Площа стулок клапану зменшується майже вдвічі наприкінці ембріонального розвитку, що доводить про активність процесів редукції надмірних об'ємів мезенхіми залишків ендокардіальних подушок. Паралельно відбувається зростання кількості колагенових волокон, що призводить до формування майбутніх фіброзних кілець в області стулок клапанів. Еластичних волокон в ембріональному серці птахів нами не виявлено, вочевидь, вони з'являються в постембріональному періоді. Формування стулок клапану та утворення колагенових волокон не закінчується з кінцем ембріонального періоду, тобто на момент виходу з ембріональних оболонок, серцеві клапани не є гістологічно зрілими структурами, бо в них зовсім відсутній шар еластичних волокон. Навіть на 21-у добу інкубації в клапанному апараті серця курчати не виявилось еластичних волокон.

Нами досліджувались також **розділення конотрункусу на аорту і легеневий стовбур, формування клапанів зазначених судин**. У результаті вигину серцевої трубки і ротації шлуночкових сегментів конотрункус займає переднє положення відносно випускного відділу і передсердя. Відокремлення відбувається при прямій участі ендокардіальних подушок. Ендокардіальні подушки конотрункусу мають таке ж саме походження і будову, що і ендокардіальні подушки передсердно-шлуночкового каналу. Ми простежили процес “змикання” ендокардіальних подушок і відокремлення артеріального стовбуру від порожнини шлуночків. Відросток ендокардіальної подушки, що збільшується, утворює первинну перегородку, що відокремлює стінки шлуночка від артеріального стовбуру. Спрямований ріст цього відростка відбувається, напевно, завдяки процесу розмноження мезенхімних клітин ендокардіальної подушки. Саме тут відбуваються активні проліферативні процеси, що направляють зростання ендокардіальної подушки в заданому напрямку. Слідом за змиканням ендокардіальних потовщень відбувається процес з'єднання стінок самого артеріального стовбуру і стінок шлуночка.

Формуються ендокардіальні гребені на початку 5-ї доби інкубації і мають сполучення з ен-

докардіальними подушками передсердно-шлуночкового каналу. Їх гістологічна будова повністю співпадає з будовою ендокардіальних подушок, тобто вони заповнені типовими мезенхімними клітинами, які мають чітко окреслене ядро та зірчасті відростки. Клітини розташовані досить пухко і не простежується наявність сполучнотканинних елементів. Таким чином, можна зробити висновок, що ендокардіальні подушки конотрункусу, як і ендокардіальні подушки передсердно-шлуночкового каналу, зростають лише тією мірою, що дозволяє торкнутися одна одної і для подальшого злиття збільшення їх площі вже не потрібне, тому їх площі стають сталими величинами.

Утворення клапанів аорти та легеневого стовбуру починається одразу ж після розділення конотрункусу (6-та доба інкубації) з речовини ендокардіальних подушок, що знаходилися в основі стовбуру. Ці клапани починають свій розвиток з накопичення мезенхімної тканини та розростання ендокардіальних подушок. Формування клапанного апарату аорти та легеневого стовбуру помітно відстає за часом від утворення передсердно-шлуночкових клапанів. Починаючи з 38-ї стадії розвитку (12-та доба інкубації) в отворах великих судин серця утворюються мезенхімні клапани, які не мають колагенових та еластичних волокон і виглядають як вирости мезенхіми в порожнину судин. Основа їх значно збільшена і кріпиться до стінки судини, а вільна поверхня - тонша. Ендотелій судини не перериваючись переходить на ці стулки клапану і щільність мезенхімних клітин більша під ним.

Формування сполучнотканинних елементів клапанів та стінок великих судин серця починається на пізніх стадіях ембріонального розвитку. Поява перших колагенових пучків виявлена тільки починаючи з 44-ї стадії розвитку (що відповідає 16-й добі інкубації), клапани аорти та легеневого стовбуру на момент закінчення ембріогенезу не є гістологічно зрілими будовами. Еластичні волокна в них зовсім відсутні. Тобто процеси утворення сполучної тканини в передсердно-шлуночкових клапанах, клапанах аорти, легеневого стовбуру синхронізовані і відбуваються на найпізніших стадіях ембріогенезу. Це не суперечить літературним даним.

Формування колагену у стулках півмісячних клапанів легеневого стовбуру відбувається аналогічно таким же процесам в аорті. Співпадає не тільки механізм утворення клапанів, а й терміни утворення перших сполучнотканинних елементів. Хоча сам клапан містить в собі багато мезенхімних клітин, які розташовані ще пухко, але по краю стулки вже формується колагенове кільце, яке не перериваючись переходить в основу стінки легеневого стовбуру. Колагенові прошарки утворюються одночасно в стінці судини, по краю стулки півмісячного клапану, утворюючи замкнене кільце з колагену. При цьому значно зменшується обсяг мезенхімної тканини в стулках клапанів, хоча вона ще залишається. Це обумовлено механічними особливостями роботи клапанів, що розвиваються. Найбільше навантаження на стулки клапану під час діастоли шлуночків припадає саме на край стулок: вони підлягають найбільшому тиску крові, яка їх заповнює. Тому пучки колагенових волокон переходять з стулки клапану на основу судини не перериваючись, формуючи

єдиний сполучнотканинний каркас.

На останніх стадіях ембріогенезу площа колагенових волокон зростає, їх кількість і щільність збільшуються. В цей же самий період виникають і перші колагенові пучки в стінках судин, причому їх концентрація збільшується на зовнішній поверхні стінки аорти та легеневого стовбуру. Поява еластичних волокон в кардіогенезі птахів нами не спостерігалася до кінця ембріогенезу.

Розподіл конотрункусу на аорту та легеневий стовбур відбувається одразу після відокремлення, тобто на 30-й стадії розвитку (6,5-ю діб інкубації) завдяки розростанню та об'єднанню ендокардіальних гребенів.

На всіх етапах ембріогенезу у складі клапанів як передсердно-шлуночкових, так і в клапанах великих судин, не простежуються кровоносні судини. Самі клапани не містять внутрішнього, середнього та зовнішнього шарів, бо вони представлені єдиним шаром пухко розташованих мезенхімних клітин та колагеновими пучками по краю. Клапани аорти та легеневого стовбуру наприкінці ембріогенезу курки мають дефінітивну форму, площа колагенових волокон значно зростає, але утворення клапанного апарату не закінчується з кінцем ембріогенезу.

Характерним є також розташування клапанів великих судин у серці ембріона. Вони розміщуються на межі між міокардом шлуночку та стінкою судини і мають безперервний зв'язок як з речовиною міокарду, так і з стінкою судини, що формується. Таке розташування клапанів зовсім не характерно для зрілого серця птахів.

ВИСНОВКИ

1. У дисертації дано теоретичне узагальнення і нове вирішення наукової проблеми, що виявляється у встановленні джерел, локалізації і термінів закладки та формування клапанів серця птахів. Одержані дані є основою для наступних експериментальних, порівняльно-анатомічних та порівняльно-ембріологічних досліджень в анатомії та ембріології.

2. Ендокардіальні подушки атріовентрикулярного каналу серця ембріонів птахів закладаються на найбільш ранніх стадіях розвитку курячого ембріону (з 48 години інкубації), виконуючи роль провізорних клапанів. Ці утворення на початку заповнені кардіогелем, а починаючи з 60-ї години інкубації заселяються мезенхімними клітинами, які з'являються внаслідок епітеліально-мезенхімної трансформації ендотелію серця.

3. Розподіл загального передсердно-шлуночкового отвору серця ембріона курки здійснюється завдяки розростанню та з'єднанню ендокардіальних подушок атріовентрикулярного каналу між 5-ю та 6-ю добою інкубації. Ендокардіальні подушки зберігаються в передсердно-

шлуночковому отворі до закінчення ембріогенезу, а не є тимчасовими структурами серця ембріона, як вважалося раніше.

4. Формування правого передсердно-шлуночкового клапану серця відбувається за рахунок делямінації стінки шлуночку і в результаті з'являється напівмісячної форми мускульна стулка, яка несе на своїй передсердній поверхні залишки ендокардіальної подушки. Термін утворення клапану відповідає 13-й добі інкубації.

5. Формування лівого передсердно-шлуночкового клапану серця хронологічно відстає від процесів утворення клапану у правій половині серця. Утворення стулок лівого передсердно-шлуночкового клапану відбувається шляхом делямінації (розшарування стінки шлуночку) при участі ендокардіальної подушки. Термін утворення клапану відповідає 15-й – 16-й добі інкубації.

6. Формування сухожилкових струн та соскоподібних м'язів лівого шлуночку – це єдиний процес, який відбувається разом з відокремленням стулок клапану, а це значить, що стулка клапану, сухожилкова струна та соскоподібний м'яз відокремлюючись шляхом делямінації від стінки шлуночку з самого початку утворюють єдине ціле, а не зростають назустріч одне одному, як вважалося раніше.

7. Процес утворення колагенових прошарків клапанів розпочинається не в стулках клапану, а в передсердно-шлуночкової борозні, термін виникнення перших колагенових волокон припадає на 16-ту добу інкубації. На кінець ембріогенезу стулки лівого передсердно-шлуночкового клапану не є гістологічно зрілими структурами і мають надмірні розміри, утворення сполучнотканинних елементів не завершено, еластичні волокна відсутні.

8. Відокремлення конотрункуса відбувається завдяки двом головним процесам: появі зовнішньої конотрункальної борозни та розростанню ендокардіальних подушок артеріального стовбуру зсередини. Термін, у який настає відокремлення – 6-та доба інкубації. Розподіл конотрункусу на аорту та легеневий стовбур відбувається одразу після відокремлення, тобто на 6,5-ю добу інкубації завдяки розростанню та об'єднанню ендокардіальних гребенів.

9. Джерелом формування клапанів аорти та легеневого стовбуру є залишки ендокардіальних подушок в основі стовбуру, а саме – мезенхімна тканина цих подушок. Утворення сполучної тканини починається на пізніх стадіях ембріонального розвитку. Поява перших колагенових пучків виявлена тільки з 18-ї доби інкубації.

РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО ПРАКТИЧНОГО

ВИКОРИСТАННЯ ОДЕРЖАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

1. Виконане дослідження доповнює існуючі уявлення про ембріогенез і становлення клапанного апарату серця, з нових позицій висвітлює їх джерела та механізм утворення. Одержані ре-

зультати можуть бути використані у навчальному процесі на кафедрах анатомії людини, гістології, ембріології, топографічної анатомії та оперативної хірургії, а також при написанні монографій, навчальних посібників і підручників з ембріології, анатомії.

2. Результати дослідження можуть стати базою для подальшого вивчення розвитку і ембріотопографії клапанного апарату серця, а також еталоном для вивчення патології формування клапанів серця і використовуватися для порівняльної характеристики морфологічних перебудов в серці тварин та людини.

3. Одержані дані дають змогу удосконалити ембріональні методи вивчення кардіогенезу.

СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ,

ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Шаторная В.Ф. Характеристика миграционного процесса в сердце млекопитающих на этапах онтогенеза // Вестник проблем биологии и медицины. - Харьков, 1997.- С.83-87.

2. Шаторная В.Ф. Формирование клапана в правом предсердно-желудочковом отверстии сердца в эмбриогенезе кур // Вісник морфології.- 2002.-№1.- С.119-120.

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

Автором виконувалась експериментальна частина роботи, проводилась статистична обробка та готовилися матеріали до друку.

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

5. Крамарь С.Б., Шаторная В.Ф., Машталир М.А., Шворак Н.И., Бондарева В.А. Формирование пространственной структуры эмбрионального миокарда млекопитающих // Наукові праці ІІ національного конгресу АГЕТ- “Актуальні питання морфології”. - Луганськ, 1998.- С. 148-150.

Автором проводився набір матеріалу, його фіксація, виготовлення гістологічних препаратів, а також частково статистична обробка отриманих результатів.

6. Козлов В.А., Шаторная В.Ф., Довгаль Г.В., Крамарь С.Б., Абдул-Оглы Л.В., Зозуля Е.С. Закладка папиллярных мышц и сухожильных нитей сердца в раннем эмбриогенезе // Матеріали першої Всеукраїнської науково-практичної конференції “Україна наукова 2001”.- Дніпропетровськ, 2001.- С.17-18.

Автором проводилося аналіз та узагальнення досліджень на ембріонах людини, курки та щура, виявлялися аналогії розвитку та джерел формування папілярних м'язів та сухожилкових струн.

7. Шаторная В.Ф., Абдул-Огли Л.В., Лященко О.В. Формирование клапанного аппарата правого предсердно-желудочкового соединения у эмбрионов кур // Матеріали V міжнародної науково-практичної конференції “Наука і освіта – 2002”.- Дніпропетровськ – Житомир – Донецьк, 2002.- С.36-38.

Автором формулювалося завдання, мета та спосіб вирішення даної задачі та узагальнювались результати досліджень.

8. Козлов В.А., Довгаль Г.В., Шаторная В.Ф., Крамарь С.Б., Абдул-Оглы Л.В., Зозуля Е.С. Анатомия сосочковых мышц и сухожильных нитей у плодов // Материалы IV международного конгресса по интегративной антропологии. - Санкт-Петербург, 2002.- С. 171-172.

Автор частково виконала експериментальну частину роботи, провела статистичну обробку та готовила матеріали до друку.

9. Козлов В.О., Шаторна В.Ф., Машталір М.А. Формування лівого передсердно-шлуночкового клапана серця в ембріогенезі курей // Актуальні питання морфології. Наукові праці III національного конгресу анатомів, гістологів, ембріологів і топографоанатомів України. - Київ, 21-23 жовтня 2002р., Тернопіль: Укрмедкнига, 2002.-С.146

Автор виконала експериментальну частину роботи та приймала участь в узагальненні результатів дослідження.

АНОТАЦІЯ

Шаторна В.Ф. Формування клапанного апарату серця в ембріогенезі. - Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата біологічних наук за спеціальністю 14.03.01 – нормальна анатомія. - Тернопільська державна медична академія ім. І.Я.Горбачевського МОЗ України. Тернопіль, 2003.

Дисертація присвячена уточненню джерел та термінів закладки і формування, а також анатомічним і гістологічним особливостям клапанного апарату серця. За допомогою сучасних морфологічних ембріональних методик досліджено закладку та розвиток передсердно-шлуночкових клапанів серця, відокремлення артеріального стовбуру та формування аортальних та легеневих клапанів конотрункусу. Доведено, що в формуванні стулок клапанів велику роль відіграють ендокардіальні подушки, які заповнені мезенхімними клітинами. Морфометрично визначили, що наростання обсягу подушок відбувається до 18-ї стадії розвитку. Формування папілярно-трабекулярного апарату здійснюється завдяки процесам делямінації – розділенню стінки шлуночку. Були уточнені терміни формування та джерело закладки сухожилкових струн, соскоподібних

м'язів. Визначені критичні періоди, морфологічні передумови та час можливого виникнення деяких уроджених вад клапанного апарату серця.

Ключові слова: кардіогенез, ендокардіальні подушки, сухожилкові струни, соскоподібні м'язи, кардіогель.

АННОТАЦІЯ

Шаторная В.Ф. Формирование клапанного аппарата сердца в эмбриогенезе. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.01 – нормальная анатомия. Тернопольская государственная медицинская академия им. И.Я.Горбачевского МЗ Украины. Тернополь, 2003.

Исследование проведено на 120 эмбрионах кур на разных стадиях инкубации. Использован комплекс морфологических методов исследования, который включал инкубацию куриных яиц, забор эмбрионального материала, изготовление и микроскопию серий гистологических и гистопографических срезов, обычное и тонкое препарирование под контролем бинокулярной лупы, морфометрии. Цифровые показатели размеров эндокардиальных подушек и самого развивающегося сердца подвергали статистической обработке. Наряду с обычными методиками окраски гистологических препаратов применялись и методики окраски для выявления элементов соединительной ткани.

Комплексно изучены источники закладки и механизм образования клапанов и папиллярно-трабекулярного аппарата сердца в эмбриогенезе. Установлено, что формирование мышечной створки в правом предсердно-желудочковом отверстии сердца происходит за счет процессов деляминации стенки желудочка на 39-й стадии развития эмбриона курицы (13-е сутки инкубации). Расслоение (деляминация) миокарда желудочка начинается на ранних стадиях развития и сопряжена с усиленной трабекуляцией миокарда. В результате этих процессов образуется 2 слоя миокарда: внутренний и наружный, просвет между которыми постоянно увеличивается в ширину и углубляется, опускаясь к верхушке сердца. Конечным этапом деляминации является высвобождение нижнего края внутреннего слоя и образование свободно свисающего мускульного листка правого предсердно-желудочкового клапана. На створке этого клапана сохраняются до конца эмбриогенеза остатки эндокардиальной подушки, заполненные рыхло расположенными мезенхимными клетками.

Формирование клапанного аппарата в левом предсердно-желудочковом отверстии происходит за счет процессов деляминации стенки желудочка при участии эндокардиальных подушек. Эндокардиальные подушки образуются еще в трубчатом сердце и заполнены кардиогелем. На стадии S-образного сердца кардиогель вытесняется образующимися мезенхимными клетками, кото-

рые постепенно заполняют весь объем подушки. Вопреки общепринятой теории о незначительном объеме и периоде существования подушки, а также ее роли в формировании клапана, наши исследования показали, что интенсивность роста и объем эндокардиальных подушек возрастает вплоть до 28 стадии развития эмбриона курицы.

Нами были выделены 3 зоны заселения мезенхимными клетками эндокардиальных подушек: субэндокардиальная зона – наиболее плотно заселяемая мезенхимными клетками; промежуточная зона – зона, содержащая рыхло расположенные клетки мезенхимы; зона, прилегающая к миокарду предсердно-желудочкового отверстия. Последняя зона заселялась клетками не полностью и сохраняла в себе слой кардиогеля даже на поздних стадиях формирования клапанного аппарата. Нами проводилась морфометрия эндокардиальных подушек до момента их слияния и разделения общего атриовентрикулярного отверстия на правое и левое.

Процесс образования левого предсердно-желудочкового клапана начинается также делением (расслоением) стенки желудочка и образованием пласта миокарда с остатками эндокардиальной подушки на его поверхности, обращенной в полость сердца. Эта структура сохраняет связь с миокардом желудочка в его нижней части. Таким образом, формируются первичный клапан, первичная сосочковая мышца и первичная сухожильная струна. С самого начала своего образования эти три структуры представляют собой единое целое, а не срастаются в желудочке, прорастая навстречу друг другу, как считалось ранее.

Особый интерес вызывает формирование соединительнотканых элементов стромы сердца. Только на 42-й стадии развития появляются первые коллагеновые пучки в створках клапана. Эти пучки, не прерываясь, переходят со створки на стенку сердца, со створки клапана на первичную сухожильную струну и дальше на сосочковую мышцу.

Нами предложены оригинальные схемы формирования левого и правого предсердно-желудочкового клапана и папиллярно-трабекулярного аппарата.

В работе исследовались также клапаны аорты и легочного ствола, а именно: их источники и сроки образования. Структура клапанов крупных сосудов на этапах кардиогенеза соответствует структуре клапанов предсердно-желудочковых отверстий, но сроки формирования данных клапанов явно отстают. Исследуя гистологический состав клапанов аорты и легочного ствола, мы обнаружили, что формирование соединительно-тканых структур начинается на поздних этапах эмбриогенеза, а именно с 42-й стадии развития, что соответствует 16-м суткам инкубации. Первые коллагеновые волокна появляются не в створках клапана, как считалось ранее, а в предсердно-желудочковой борозде. Эластических волокон мы не обнаружили до конца эмбриогенеза, по видимому, они образуются в постэмбриональный период. Таким образом, к концу эмбриогенеза клапанный аппарат сердца не является гистологически зрелым и его формирование продолжается в постэмбриональном периоде.

Ключевые слова: кардиогенез, эндокардиальные подушки, сухожильные струны, сосочковые мышцы, кардиогель.

SUMMARY

Shatornaya V.F. The heart valvular apparatus formation in embryogenesis.- Manuscript.

Thesis is for a scientific degree of Biological Sciences Candidate in speciality 14.03.01.- normal anatomy.- Gorbachevskiy's Ternopol State Medical Academy, Ternopol, 2003.

The dissertation is devoted to making more precise for the sources and terms of the heart valvular apparatus formation and anatomical and histological peculiarities of the heart valves.

We studied the formation and development of the atrio-ventricular valvular primordium, truncus cordis formation, aortic and pulmonary valves by modern morphological and embryological methods. It is establish the main part of the endocardial cushions in the valvular cusps formation. Morphometric analysis showed the cushion volume had increased till 18 stage of development. The papillar-trabecular apparatus formation is due to delaminations of ventricular wall. They were determined the terms of the formation and sources of the chordae tendineae and papillary muscles. The critical periods, morphological conditions and time points for possible arising of the heart valves malformations are elicidated.

Key words: cardiogenesis, endocardial cushions, chordae tendineae, papillary muscles, cardiac jelly.