

**О.Ю.Потоцкая  
И.В.Твердохлеб**

Днепропетровская  
государственная ме-  
дицинская академия

**Ключевые слова:**  
развитие коронарных  
сосудов, венозный  
синус, эндотелий,  
проэпикард.

*Надійшла: 17.08.2010  
Прийнята: 11.09.2010*

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2010.3.32-38>

УДК 611.11.013.018:611.36:616-089.873

## **ЗАДЕРЖКА РАННЕГО ЭМБРИОНАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ ПЕЧЕНИ ПРИВОДИТ К НАРУШЕНИЮ ОБРАЗОВАНИЯ ЭПИКАРДА И ЕГО ЭПИТЕЛИО-МЕЗЕНХИМНОЙ ТРАНСФОРМАЦИИ, НО НЕ ВЛИЯЕТ НА ФОРМИРОВАНИЕ КОРОНАРНОГО ЭНДОТЕЛИЯ**

*Исследование выполнено в рамках научно-исследовательской работы „Анализ нормального и аномального гистогенеза тканевых компонентов сердечно-сосудистой системы человека и экспериментальных животных” (номер государственной регистрации 0105U007837).*

**Резюме.** Несмотря на интенсивное исследование эмбрионального развития сердца, происхождение коронарного эндотелия до сих пор остается не выясненным. Существование тесной взаимосвязи между проэпикардом, зачатком печени, венозным синусом и ранними коронарными сосудами является очевидным, но природа их взаимодействия, также как и источник коронарного эндотелия не известны. Следовательно, целью нашего исследования было определить последствия задержки развития зачатка печени на формирование коронарных сосудов. Для угнетения развития печени проводилось введение амингуанидин сульфата в желточный мешок куриных эмбрионов на 14 стадии по НН (первая группа) – для предупреждения контакта проэпикарда с зачатком печени; на 16 стадии по НН (вторая группа) – для допущения контакта между проэпикардом и печенью в течение короткого времени. В результате, в первой группе наблюдалось нарушение формирования эпикарда и ранняя смертность (в течение первых трех суток инкубации). У эмбрионов отмечалось утончение миокарда и атрио-вентрикулярных подушек, нарушение петлеобразования – вероятно из-за отсутствия эпикарда. Смерть была обусловлена сердечно-сосудистой недостаточностью. Во второй группе формирование эпикарда начиналось, но дефекты развития сердца были такими же, как и в первой группе – вероятно из-за отсутствия клеток-дериватов эпикарда. У эмбрионов этой группы, которые выжили до 26 стадии по НН (4,5 суток инкубации), несмотря на отсутствие клеток в субэпикардальном пространстве и практически полное отсутствие печени, наблюдалось образование коронарных сосудов. Они были сосредоточены на дорсальной поверхности атрио-вентрикулярного канала и представляли собой продолжение эндотелия венозного синуса.

**Морфологія.** – 2010. – Т. IV, № 3. – С. 32-38.

© О.Ю.Потоцкая, И.В.Твердохлеб, 2010

**Pototskaya O.Yu., Tverdokhle I.V. Delay in liver bud development during early embryogenesis leads to violation of epicardium formation and its epithelial-to-mesenchymal transformation, but do not affect coronary endothelium formation.**

**Summary.** Despite intensive investigation of heart embryogenesis the origin of coronary endothelium is still under debate. Existence of close interrelation between proepicardium, liver bud, sinus venosus and early coronary vessels is obvious, but the nature of this interconnection is unclear as well as exact source of endothelial cells. Thus, the purpose of our research was to investigate the effect of inhibition of liver bud development on formation of coronary vessels. To inhibit the liver bud we injected aminoguanidine sulfate into the yolk sack of chick embryos on 14 stage of development by HH (first group) - to prevent contact between proepicardium and liver, and on 16 stage (second group) to allow contact between proepicardium and liver during a short period of time. In the first group it was observed the violation of epicardium formation and early death during first 3 days of incubation. At embryos it was revealed thinning of myocardium and atrio-ventricular cushions, abnormal looping – presumably due to the absence of epicardium. The death was caused by heart insufficiency. In the second group it was observed the beginning of epicardium formation, but the heart defects were the same as in the first group – presumably due to the absence of epicardium-derived cells. At embryos of this group, who survived till 26 stage of development (4.5 day of incubation), despite absence of cellular component in subepicardial space and almost completely absence of liver, we observed formation of coronary vessels. They were concentrated on the dorsal surface of atrio-ventricular channel and were presented by continuation of endothelium of the sinus venosus.

**Key words:** coronary vessels development, sinus venosus, endothelium, proepicardium.

## Введение

Процесс развития сердца является одним из наиболее сложных событий эмбриогенеза, чем и объясняется большое количество врожденных аномалий именно этого органа. Несмотря на интенсивное накопление знаний в этой области, многие вопросы все еще остаются открытыми. К таковым по-прежнему относится происхождение коронарного эндотелия.

Ряд доказательств свидетельствует о происхождении эндотелия коронарных сосудов из эпикарда путем эпителио-мезенхимной трансформации. В поддержку этой теории служит ряд экспериментов, в ходе которых в мезотелий перикардальной области вводили метку (ретровирусную, флуоресцентную, генетическую) и через время обнаруживали ее в составе коронарного эндотелия (Pérez-Pomares J.M. et al., 2002; Tomanek R.J. et al., 2006). В других работах наблюдали колокализацию маркера мезотелия и эндотелиальных клеток (Pérez-Pomares J.M. et al., 2006). Основным затруднением в проведении подобного рода исследований является то, что для мезотелия эпикарда еще не обнаружено специфических маркеров, поэтому прицельное введение метки затруднено и, таким образом, нельзя отрицать, что эндотелий происходит из мезотелия другого региона перикардального региона, а в субэпикард попадает путем иммиграции через вторичный мезокард.

Несколько другого рода эксперименты включали создание химерных животных (как правило, перепела и курицы) *in vivo*, - у которых проэпикард (ПЭ) одного животного пересаживали другому и затем исследовали сердце реципиента на предмет обнаружения клеток донора (Pérez-Pomares J.M. et al., 2002), - и *in vitro*, - совместное культивирование ПЭ перепела с органами куриного эмбриона (сердцем, печенью, мезонефросом, почками конечностей, структурами ЖКТ, другим ПЭ) (Pérez-Pomares J.M. et al., 2004; Pérez-Pomares J.M. et al., 2006; J.A.Guadix et al., 2006). В результате подобных манипуляций в составе эндотелия коронарных сосудов курицы (которые развивались в том числе эктопично) обнаруживались клетки перепела. Но эти доказательства также являются сомнительными, по причине изъятия ПЭ донора на достаточно поздних стадиях развития (НН 16-17), что предполагает возможность иммиграции в него мезенхимных клеток из других регионов, что вполне вероятно, поскольку проэпикардальная и околопеченочная мезенхимы на этих стадиях общаются между собой (Winter E.M., Gittenberger-de Groot A.C., 2007). Кроме того, при создании трехмерных компьютерных моделей ПЭ и прилежащих структур, выяснилось, что на 17 стадии по НН зачаток печени находится внутри основания ПЭ (Потоцкая О.Ю., 2009а). Следовательно, можно предположить, что гепатоциты оказывают

индуктивное воздействие на клетки ПЭ, детерминируя их развитие в направлении различных клеточных популяций. В одной из наиболее убедительных работ продемонстрировано наличие маркера эндотелия не только в мезенхиме ПЭ птичьих эмбрионов, но и в клетках мезотелия к моменту его контакта с сердцем (Ishii Y. et al., 2009).

Согласно альтернативной теории эндотелий коронарных сосудов происходит из поперечной перегородки и мигрирует в сердце через ПЭ (Wilting J. et al., 2007; H.Lie-Venema et al., 2007; Ishii Y. et al., 2009). В пользу этой точки зрения приводятся следующие аргументы. Во-первых, формирование коронарного русла начинается с организации сети из эндотелиальных клеток, которые не имеют просвета и еще не окружены другими клеточными компонентами сосудистой стенки (Mikawa T., Gourdie R.G., 1996; Gittenberger-de Groot A.C. et al. 1998; Vrancken Peeters M.P. et al., 1999). Именно клетки эндотелия представляют собой первую волну иммиграции в миокард и только вслед за ними появляются предшественники гладких миоцитов, фибробластов (Tomanek R.J. et al., 1996; Lie-Venema H. et al., 2005). Во-вторых, при проведении иммуногистохимических исследований, на первых стадиях существования проэпикарда (ПЭ) клетки эндотелия обнаруживаются только в его основании и только со временем – в отростках (Kattan J. et al., 2004; Lie-Venema H. et al., 2005). В-третьих, эксперименты по химеризации, в которых пересаживали только ПЭ (без кусочка прилежащей печени), показали отсутствие признаков формирования эндотелия у реципиентного эмбриона (Poelmann R.E. et al., 1993).

По мнению J.M.Pérez-Pomares и соавторов (2002), подобные расхождения результатов можно объяснить разницей в происхождении эндотелия коронарных вен и артерий. Еще одним фактором, который влиял на достоверность результатов исследований, было отсутствие специфического маркера лимфангиобластов, которые, хотя имеют независимое от ангиобластов происхождение, пространственно сопровождают их во время коронарогенеза (Wilting J. et al., 2007).

Важно отметить, что все вышеупомянутые работы по определению источника коронарного эндотелия использовали птиц в качестве объекта. Возможно, потому результаты последних исследований развития коронарного сплетения у мышей оказались абсолютно неожиданными. Kristy Red-Horse вместе с Mark Krasnow (2010) в серии элегантных исследований обнаружили, что у мышиных эмбрионов коронарное сплетение начинается формироваться путем встраивания в субэпикард эндотелия венозного синуса (то есть путем ангио-, а не васкулогенеза). При этом в начале формирования коронарных сосудов их эндотелий экспрессирует лишь венозные маркеры (на

подобие венозного синуса), а артериальные маркеры появляются лишь при инвазии сосудов в миокард; на основании этих данных авторы сделали вывод, что коронарные артерии образуются путем репрограммирования вен.

Таким образом, на данный момент существуют три теории, объясняющие происхождение коронарного эндотелия: из эпикарда путем эпителио-мезенхимной трансформации (ЭМТ); из окологепаточной мезенхимы путем иммиграции в субэпикард через вторичный дорзальный мезокард (ПЭ); из венозного синуса путем врастания эндотелия через вторичный дорзальный мезокард. Очевидна взаимосвязь между ПЭ, зачатком печени и коронарным эндотелием на ранних этапах их существования. Поэтому **цель** нашей работы состояла в изучении и анализе последствий абляции зачатка печени в отношении формирования коронарных сосудов.

#### **Материалы и методы**

В качестве материала были использованы куриные эмбрионы кросса Cobb 500; проводились стандартные гистологические процедуры обработки; срезы толщиной 5 мкм окрашивали гемалауном и эозином, железным гематоксилином Гейденгайна и по Сидмену.

Абляция печени осуществлялась путем введения в желток 20 мг аминоксидин сульфата в 0,2 мл воды на 14 и 16 стадии по Гамбургеру и Гамильтону (НН) (Hamburger V., Hamilton H.L., 1951). В ходе независимых исследований ранее продемонстрировано избирательное воздействие аминоксидин сульфата на эмбриональное развитие печени, за счет угнетения индуцибельной NO-синтазы – одного из ключевых регуляторов этого процесса (Nosal R.A., Watterson R.L., 1959; Sugiyama T. et al., 1980; Sugiyama T. et al., 1985).

#### **Результаты и их обсуждение**

На 14 стадии по НН ПЭ только появляется на правом роге венозного синуса, а печень закладывается путем выпячивания верхней части передних кишечных ворот. Поэтому введение аминоксидин сульфата производили именно на этом сроке (сразу после формирования ПЭ до его контакта с зачатком печени).

У экспериментальных эмбрионов отмечалась ранняя смертность (до 18 стадии по НН), что согласовывается с данными других исследований (Nosal R.A., Watterson R.L., 1959; Sugiyama T. et al., 1985). На 18 стадии по НН печень обнаруживалась в виде единичных балок, не покрытых мезенхимой, которые располагались ниже уровня ПЭ. Следовательно, можно исключить факт пространственного сближения этих двух эмбриональных структур, что происходит в ходе нормального эмбрионального развития. В свою очередь ПЭ наблюдался на венозном синусе, позади атриовентрикулярного канала, точнее сохранял правильное топографическое расположение. В его составе отмечалось снижение доли

мезенхимной ткани по сравнению с нормой. Несмотря на достаточное развитие объема ПЭ, его контакта с миокардом не происходило, что вело к задержке формирования эпикардального слоя сердца на несколько стадий развития.

Среди аномалий сердечно-сосудистой системы особенно обращали на себя внимание истончение миокарда желудочка, недоразвитие подушек атриовентрикулярного канала (рис. 1), нарушение петлеобразования. Аналогичный спектр пороков описан в ряде работ после абляции ПЭ (Gittenberger-de Groot A.C. et al., 2005; Männer J., 2005), следовательно, можно предположить, что наблюдаемые нами дефекты развития сердца обусловлены именно отсутствием эпикарда. Вследствие истончения миокарда (а точнее отсутствия его утолщения и компактизации) развивалась дилатация камер сердца и магистральных сосудов, что свидетельствует о сердечно-сосудистой недостаточности, которая и явилась причиной гибели эмбрионов, у многих из которых обнаруживались разрывы кардинальных и желточных вен.

Второй группе эмбрионов введение аминоксидин сульфата производили на 16 стадии по НН, когда в норме окологепаточная и проэпикардальная мезенхимы пространственно объединяются между собой. Таким образом, можно предположить, что ПЭ на первых стадиях существования испытывает индуктивное воздействие зачатка печени. У таких эмбрионов печень была значительно недоразвита и располагалась ниже ПЭ. В отличие от первой группы, на 19 стадии по НН ПЭ контактировал с сердцем, и наблюдались первые признаки формирования эпикарда. Несмотря на это, спектр аномалий сердечно-сосудистой системы был аналогичен описанному для первой группы (рис. 2). Мы объясняем это нарушением эпителио-мезенхимной трансформации эпителия эпикарда, вследствие чего нарушается образование клеток-дериватов эпикарда, которые и контролируют основные процессы раннего кардиогенеза. Это предположение подкрепляется данными, полученными при исследовании эмбрионов, доживших до более поздних стадий развития. Так, на 26 стадии по НН наблюдалось покрытие эпикардом большинства отделов сердца. Но субэпикардальное пространство было сужено, в нем практически не обнаруживались мезенхимные клетки, которые в норме происходят путем выселения из эпикарда (рис 3). В свою очередь клеточность подушек атрио-вентрикулярного канала значительным образом не отличалась от таковой нормальных эмбрионов, что свидетельствует об относительно нормальной эпителио-мезенхимной трансформации эндокарда, в отличие от эпикарда.

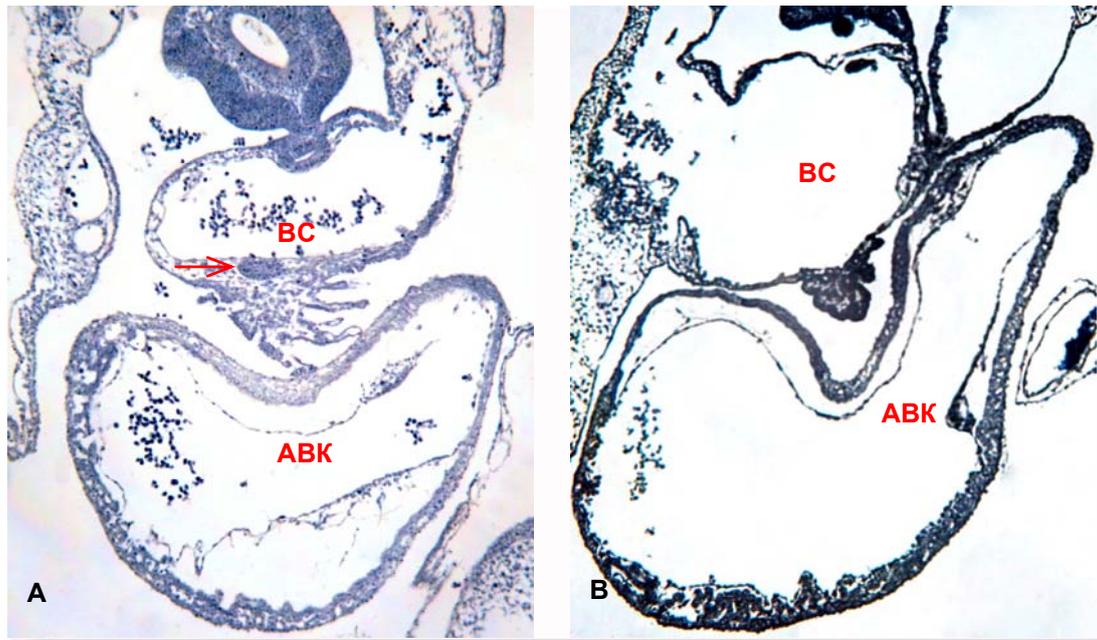


Рис. 1. Куриный эмбрион: А - на 17 стадии развития по НН (64 часа инкубации) в норме и В - 18 стадии (72 часа инкубации) после введения аминогуанидин сульфата на 14 стадии по НН. Окраска железным гематоксилином Гейденгайна.  $\times 100$ . ВС – венозный синус, АВК – атрио-вентрикулярный канал. Обратите внимание на выраженную дилатацию желудочка сердца и венозного синуса у экспериментального эмбриона. Стрелкой обозначен зачаток печени, расположенный внутри мезенхимы ПЭ.

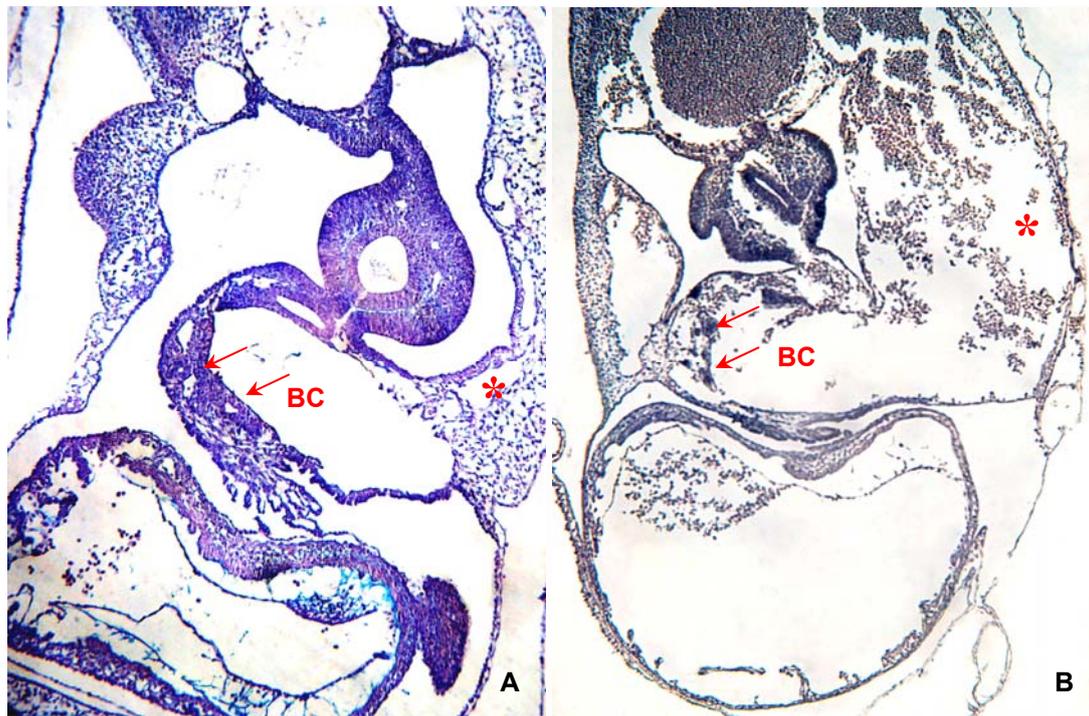


Рис. 2. Куриный эмбрион на 19 стадии развития по НН: А - в норме и В - после введения аминогуанидин сульфата на 16 стадии по НН. Окраска по Сиддмену с докрасшиванием гемалауном (А) и железным гематоксилином Гейденгайна (В).  $\times 100$ . ВС – венозный синус. Обратите внимание на выраженную дилатацию сердца и левой общей кардинальной вены, обозначенной звездочкой, у экспериментального эмбриона и разницу в размерах печени (указана стрелками).

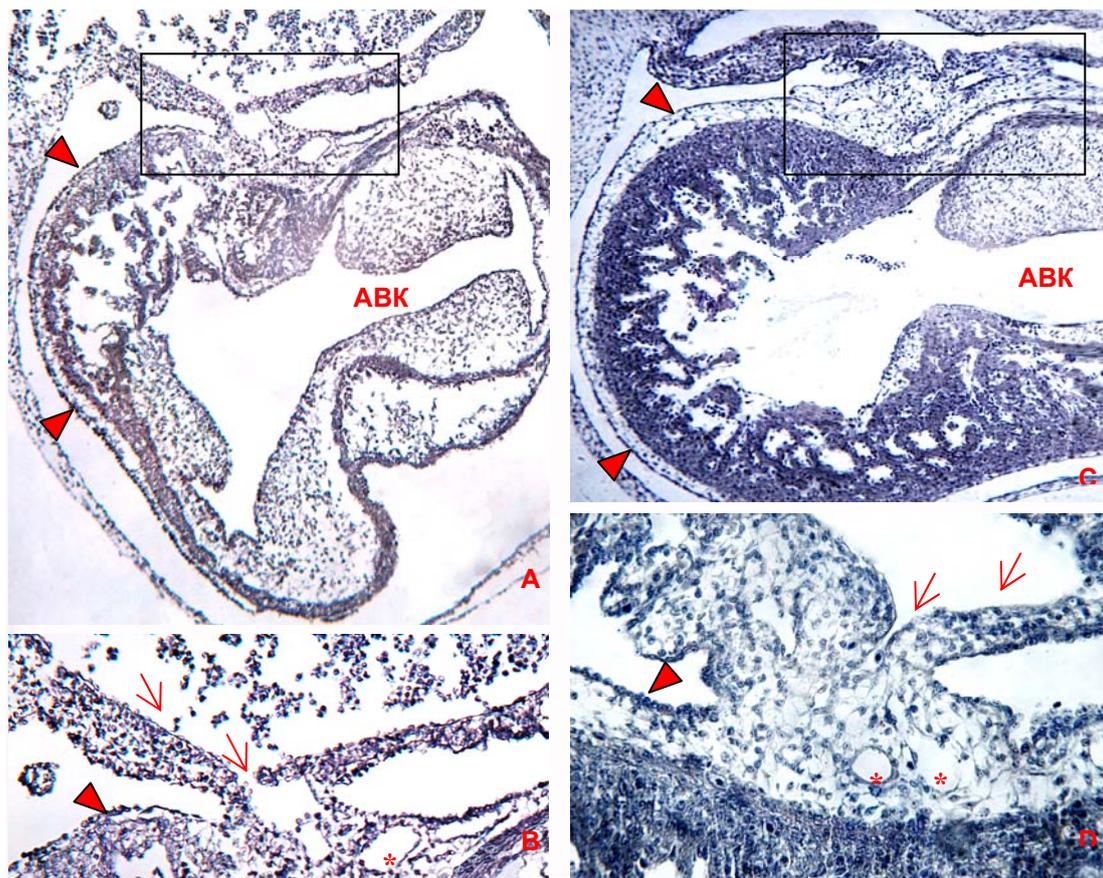


Рис. 3. Куриный эмбрион на 26 стадии развития по НН (4,5-5 суток инкубации): А - после введения аминоксидин сульфата на 16 стадии по НН и С - в норме. В и D – увеличенные фрагменты на А и С, соответственно. Окраска железным гематоксилином Гейденгайна. А, С  $\times 100$ , В, D  $\times 400$ . АВК – атрио-вентрикулярный канал. Обратите внимание на переход эндотелиальной выстилки венозного синуса (обозначено стрелками) в субэпикардальные сосуды (обозначены звездочками) и на разницу в толщине и клеточности субэпикардальных пространств (обозначено головками стрелок).

Ранее нами было описано, что начиная с 23 стадии по НН в субэпикардальном пространстве наблюдается появление первых люменизированных коронарных сосудов, которые сообщаются с полостью венозного синуса через проэпикард (Потоцька О.Ю., 2009а). Неожиданно, у экспериментальных эмбрионов, доживших до 26 стадии по НН, не смотря на значительное недоразвитие печени и нарушение ЭМТ эпикарда (отсутствие клеток в субэпикардальном пространстве) было обнаружено формирование коронарных сосудов! Как продемонстрировано на рис. 3, на дорсальной поверхности АВК обнаруживались сосуды, эндотелий которых сообщался с таковым венозного синуса опосредовано через сосуд, находящийся во вторичном дорсальном мезокарде (ПЭ). Следует также отметить, что по сравнению с нормой, коронарное сплетение было значительно меньших размеров.

#### Выводы

1. Задержка развития печени на 14 стадии по НН приводит к нарушению контакта проэпикарда с примитивным сердцем, отсутствию эпи-

карда и развитию сердечно-сосудистой недостаточности, которая обуславливает раннюю смертность эмбрионов.

2. Задержка развития печени на 16 стадии по НН приводит к несвоевременному формированию эпикарда, нарушению его эпителио-мезенхимной трансформации и развитию сердечно-сосудистой недостаточности.

3. Несмотря на нарушение взаимодействия печени с проэпикардом и угнетение эпителио-мезенхимной трансформации эпикарда, коронарные сосуды формируются путем врастания эндотелия из венозного синуса в субэпикард через вторичный дорсальный мезокард, образованный проэпикардом.

#### Перспективы дальнейших исследований

В дальнейшем целесообразно проследить эффект задержки развития печени на более поздних этапах развития, после того, как она оказала предполагаемый индуктивный эффект на формирование эпикарда и его эпителио-мезенхимную трансформацию.

## Литературные источники

- Потоцька О. Ю. Кількісна характеристика гістогенеза проепікарда птахів / О. Ю. Потоцька / Вісник морфології. – 2009. – Т. 16, № 2. – С. 271-273.
- Потоцкая О. Ю. Взаимосвязь проэпикарда, проэпикардоподобных структур и поперечной перегородки на ранних этапах пренатального онтогенеза кур кросса Cobb 500 / О. Ю. Потоцкая // Морфология. – 2009. – Т. III, № 4. – С. 62-70.
- Contribution of mesothelium-derived cells to liver sinusoids in avian embryos / J. M. Pérez-Pomares, R. Carmona, M. González-Iriarte [et al.] // *Developmental Dynamics*. – 2004. – Vol. 229. – P. 465-474.
- Contribution of the primitive epicardium to the subepicardial mesenchyme in hamster and chick embryos / J. M. Pérez-Pomares, D. L. Macías, R. García-Garrido, Muñoz-Chápuli // *Dev. Dyn.* – 1997. – Vol. 210, № 2. – P. 96-105.
- Coronary arteries form by developmental reprogramming of venous cells / Kristy Red-Horse, Hiroo Ueno, Irving L. Weissman, Mark Krasnow // *Nature*. – 2010. – Vol. 464, № 7288. – P. 549–553.
- Coronary vascularization during development in the rat and its relationship to basic fibroblast growth factor / Robert J. Tomanek, Li Haung, Padma R. Suvarna, Laura C. O'Brien [et al.] // *Card. Res.* – 1996. – Vol. 31. – P. 116-126.
- Development of the cardiac coronary vascular endothelium, studied with antiendothelial antibodies, in chicken-quail chimeras / R. E. Poelmann, A. C. Gittenberger-de Groot, M. M. Mentink [et al.] // *Circ. Res.* – 1993. – Vol. 73, № 3. – P. 559-68.
- Effects of aminoguanidine sulfate on the incorporation of amino acids and bases into chick embryonic liver and body / Takashi Sugiyama, Nobuo Suguro, Akira Hayashida // *J. Pharm. Dyn.* – 1980. – Vol. 3. – P. 649-658.
- Endothelial cell lineages of the heart / Yasuo Ishii, Jonathan Langberg, Kelley Rosborough, Takashi Mikawa // *Cell Tissue Res.* – 2009. – Vol. 335, № 1. – P. 67–73.
- Epicardial outgrowth inhibition leads to compensatory mesothelial outflow tract collar and abnormal cardiac septation and coronary formation / A. C. Gittenberger-de Groot, M. - P. F. M. Vrancken Peeters, M. Bergwerff [et al.] // *Circ. Res.* – 2000. – Vol. 87. – P. 969-971.
- Epicardium-derived cells contribute a novel population to the myocardial wall and the atrioventricular cushions / A. C. Gittenberger-de Groot, M. P. F. M. Vrancken Peeters, M. M. T. Mentink [et al.] // *Circ. Res.* – 1998. – Vol. 82. – P. 1043-1052.
- Hamburger V. A series of normal stages in the development of the chick embryo / V. Hamburger, H. L. Hamilton // *J. Morphol.* – 1951. – Vol. 88. – P. 49-92.
- Histological studies on developing chick embryos treated with aminoguanidine sulfate / Takashi Sugiyama, Kenichi Miyamoto, Shizuo Katagiri // *J. of Toxicol. Sci.* – 1985. – Vol. 10. – P. 143-154.
- In vitro self-assembly of proepicardial cell aggregates: An embryonic vasculogenic model for vascular tissue engineering / J. M. Pérez-Pomares, V. Mironov, J. A. Guadix [et al.] // *Anat. Rec.* – 2006. – Vol. 288A. – P. 700-713.
- In vivo and in vitro analysis of the vasculogenic potential of avian proepicardial and epicardial cells / J. A. Guadix, R. Carmona, R. Muñoz-Chápuli, J. M. Pérez-Pomares // *Developmental Dynamics*. – 2006. – Vol. 235. – P. 1014-1026.
- Kattan J. Formation and remodeling of the coronary vascular bed in the embryonic avian heart / J. Kattan, R. W. Dettman, J. Bristow // *Develop. Dynamics*. – 2004. – Vol. 230. – P. 34-43.
- Männer J. Experimental analyses of the function of the proepicardium using a new microsurgical procedure to induce loss-of-proepicardial-function in chick embryos / J. Männer, J. Schlueter, T. Brand // *Developmental Dynamics*. – 2005. – Vol. 233. – P. 1454-1463.
- Mikawa T. Pericardial mesoderm generates a population of coronary smooth muscle cells migrating into the heart along with ingrowth of the epicardial organ / T. Mikawa, R. G. Gourdie // *Dev. Biol.* – 1996. – Vol. 174. – P. 221–232.
- Myocardial heterogeneity in permissiveness for epicardium-derived cells and endothelial precursor cells along the developing heart tube at the onset of coronary vascularization / H. Lie-Venema, I. Eralp, S. Maas [et al.] // *Anat. Rec.* – 2005. – Vol. 282A. – P. 120-129.
- Origin of coronary endothelial cells from epicardial mesothelium in avian embryos / J. M. Pérez-Pomares, R. Carmona, M. Gonzales-Iriarte [et al.] // *Int. J. Dev. Biol.* – 2002. – Vol. 46. – P. 1005-1013.
- Origin, fate, and function of epicardium-derived cells (EPCDs) in normal and abnormal cardiac development / H. Lie-Venema, N. M. S. van den Akker, N. A. M. Bax [et al.] // *Scientific World J.* – 2007. – Vol. 7. – P. 1777–1798.
- Partial destruction and recovery of the liver of chick embryos following injection of aminoguanidine sulfate into the yolk / R. A. Nosal, R. L. Waterson // *J. Morphol.* – 1959. – Vol. 105. – P. 529-567.
- Smooth muscle cells and fibroblasts of the coronary arteries derive from epithelial-mesenchymal transformation of the epicardium / M. P. Vrancken Peeters, A. C. Gittenberger-de Groot, M. M. Mentink, R. E. Poelmann // *Anat. Embryol. (Berl.)*. – 1999. – Vol. 199, № 4. – P. 367-78.
- The proepicardium delivers hemangioblasts but not lymphangioblasts to the developing heart / J. Wilting, K. Buttler, I. Schulte [et al.] // *Dev. Biol.* – 2007. – Vol. 305. – P. 451–459.

The proepicardium delivers hemangioblasts but not lymphangioblasts to the developing heart / J. Wilting, K. Buttler, I. Schulte [et al.] // Dev. Biol. - 2007. - Vol. 305. - P. 451–459.

VEGF family members regulate myocardial tubulogenesis and coronary artery formation in the

embryo / R. J. Tomanek, Y. Ishii, J. S. Holifield [et al.] // Circ. Res. - 2006. - Vol. 98. - P. 947–953.

Winter E. M. Epicardium-derived cells in cardiogenesis and cardiac regeneration / Winter E.M., Gittenberger-de Groot A.C. // Cell. Mol. Life Sci. - Vol. 64. - 2007. - P. 692-703.

**Потоцька О.Ю., Твердохліб І.В. Затримка раннього ембріонального розвитку печінки призводить до порушення утворення епікарда та його епітеліо-мезенхімної трансформації, але не впливає на формування коронарного ендотелію.**

**Резюме.** Не дивлячись на інтенсивне дослідження ембріонального розвитку серця, походження коронарного ендотелію досі залишається не з'ясованим. Існування тісного взаємозв'язку між проепікардом, брунькою печінки, венозним синусом та ранніми коронарними судинами є очевидним, але природа їх взаємодії, також як і джерело коронарного ендотелію не відомі. Отже, метою нашого дослідження було визначити наслідки затримки розвитку бруньки печінки на формування коронарних судин. Для пригнічення розвитку печінки проводилось введення аміногуанідин сульфату в жовтковий мішок курячих ембріонів на 14 стадії за НН (перша група) – для попередження контакту проепікарда з брунькою печінки; та на 16 стадії за НН (друга група) – для допускання контакту між проепікардом і печінкою протягом короткого часу. В результаті, в першій групі спостерігалось порушення формування епікарда та рання смертність протягом перших трьох діб інкубації. У ембріонів відзначалось витончення міокарда та атріо-вентрикулярних подушок, порушення петлеутворення - імовірно через відсутність епікарда. Смерть була обумовлена серцево-судинною недостатністю. В другій групі формування епікарда починалось, але дефекти розвитку серця були такими ж, як і в першій групі – ймовірно через відсутність клітин-дериватів епікарда. У ембріонів цієї групи, які вижили до 26 стадії за НН (4,5 доби інкубації), не дивлячись на відсутність клітин в субепікардіальному просторі та практично повну відсутність печінки, спостерігалось утворення коронарних судин. Вони були зосереджені на дорсальній поверхні атріо-вентрикулярного каналу та являли собою продовження ендотелію венозного синусу.

**Ключові слова:** розвиток коронарних судин, венозний синус, ендотелій, проепікард.