

О.А. Черкас

Дніпровський державний медичний університет, Дніпро, Україна



Надійшла: 11.08.2021

Прийнята: 05.09.2021

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2021.3.30-38>

УДК 611.12:575.16:618.3:616.12:612.393]-092.9

ТЕРАТОГЕННИЙ ВПЛИВ АЛКОГОЛЮ НА МІОКАРД ЛАБОРАТОРНИХ ТВАРИН НА ЕТАПАХ ПРЕНАТАЛЬНОГО ОНТОГЕНЕЗУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Cherkas O.A.   Teratogenic effect of alcohol on the myocardium of laboratory animals at the stages of prenatal ontogenesis (literature review).

Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine.

ABSTRACT. Background. To date, close attention is paid to the problems of formation and development of the myocardium in general and in particular its structural components. This phenomenon is associated with an increase in cardiovascular malformations in both adults and infants. These defects can be caused by genetic factors, as well as various teratogenic substances. One such substance is alcohol. Despite the risks, many women still drink alcohol during pregnancy. The main problem is that almost half of pregnancies are unplanned, so a woman may continue to consume alcohol for several weeks before learning about her condition. Especially in young women, fertilization can occur in a state of intoxication. In addition, under the influence of ethanol, cardiac function may be impaired in the absence of structural abnormalities. Chronic alcohol intoxication causes changes in the myocardium at all levels of its structural organization. First of all, teratogenic changes caused by the action of ethanol affect the development of cardiomyocytes in the process of embryogenesis, which contributes to the underdevelopment of the structure or function of heart cells. Although the effect of maternal alcohol consumption on the fetus has been studied for decades, there are still conflicting conclusions about the severity of myocardial morphological changes depending on the time, frequency and duration of alcohol consumption. **Objective:** to conduct a retrospective analysis of literature sources devoted to the study of adverse effects on the fetus caused by alcohol. **Methods.** The paper conducted a retrospective analysis of literature references and formed an understanding of the changes in the structure of the myocardium caused by teratogenic effects of alcohol. **Results and conclusion.** Analysis of literature sources showed a high level of adverse effects observed in offspring born to alcoholic mothers. Detrimental effects of alcohol cause changes in the myocardium at all levels of structural organization, including its ultrastructure. It was studied that prenatal exposure to ethanol induces significant changes in relative heart weight, left ventricular wall thickness and cardiomyocyte size. Exposure to high concentrations of alcohol in experimental animals during gestation can lead to congenital heart defects, such as atrial, ventricular, and septal defects. The main manifestation of the prenatal effect of alcohol after birth is the fetal alcohol syndrome, which combines various degrees of deviation in the development of the child.


Key words: myocardium, alcohol, ethanol, laboratory animals, cardiomyocyte, cardiogenesis.

Citation:

Cherkas OA. [Teratogenic effect of alcohol on the myocardium of laboratory animals at the stages of prenatal ontogenesis (literature review)]. *Morphologia*. 2021;15(3):30-8. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2021.3.30-38>

 Cherkas O.A. ORCID 0000-0001-5422-0189

 helga.cherkas@gmail.com

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

Вступ

Світова статистика, заснована на дослідженні глобального тягаря хвороб (Global Burden of Disease) показує, що у 2019 році серед основних причин смерті у всіх вікових категоріях обох статей перше місце посідають серцево-судинні захворювання (ССЗ). Хвороби серця залишаються домінуючою причиною смертності у всьому світі протягом останніх 20 років. З 2000 року кількість випадків смерті від ССЗ збільшилась більше чим на 2 мільйони і в 2019 році цей пока-

зник досяг майже 9 мільйонів. Загальна глобальна смертність від ССЗ за останні 29 років зростає майже на 8%. На теперішній час хвороби серця займають 16% випадків від усіх причин смерті у світі (World Health Organization) [1,2].

У вітчизняній і закордонній літературі значне місце посідають дослідження, що розглядають вплив різних тератогенних речовин на формування серцево-судинної системи (ССС). Провідна роль відводиться на вплив етанолу. Численні дослідження на тваринах показали, що вплив алко-

лю на матір під час гестаційного періоду збільшує частоту виникнення аномалій з боку ССС. Тератогенний вплив залежить від частоти і тривалості вживання, кількості алкоголю, а також від генетичної схильності [3,4,5,6]. Пренатальна дія алкоголю пов'язана з численними аномаліями потомства: внутрішньоутробна смерть, затримка росту, вади розвитку, поведінкові порушення. В 1968 році Lemoine P. з колегами вперше описали тератогенні ефекти етанолу на дітей, народжених від алкоголізованих матерів [7].

Мета дослідження: провести ретроспективний аналіз літературних джерел присвячених вивченню неблагоприємних ефектів на плід, спричинених алкоголем.

Матеріали та методи

Проведено ретроспективний аналіз літературних посилань та сформовано розуміння перебудов структури міокарда, спричинених тератогенним впливом алкоголю.

Результати та їх обговорення

Завдяки своїй розчинності, алкоголь не зв'язується з тканинами і білками плазми крові, але може проникати через гематоенцефалічний бар'єр і плаценту [8]. Пренатальна дія алкоголю може спричинювати широкий спектр неблагоприємних ефектів на плід, таких як вроджені вади серця, черепно-лицьові аномалії, дефіцит росту, дисфункції ЦНС, а також нейроповедінкові порушення, що відомі як розлади алкогольного спектру плода або фетальний алкогольний синдром (FASD) [9,10]. FASD характеризується дисгенезією багатьох систем органів. Вади розвитку ССС з'являються у 50% дітей з діагнозом FASD. У людини найбільш пагубний вплив тератогену припадає на 2 – 8 тижні вагітності. Досліди попередніх років відображають, що серцеві міоцити під час ембріогенезу за умов дії алкоголю не дозрівають морфологічно та функціонально. Пригнічення росту кардіоміоцитів (КМц) і функції мітохондрій, затримка розвитку міозину та актину, зміни транспорту Ca^{2+} та порушення захвату і зв'язування Ca^{2+} саркоплазматичним ретикуломом, а також внутрішньоклітинного гомеостазу Ca^{2+} були зареєстровані на численних моделях тварин з FASD [11].

Зміни, викликані надмірним споживанням алкоголю, також вивчалися з точки зору гістопатології. Emmanuel R. проаналізував біопсію серцевого м'яза людей, які раніше ніколи не споживали алкоголь та дотримувались збалансованої дієти з тими, хто споживав його в великих кількостях протягом одного місяця. При використанні світлової мікроскопії не було виявлено значних змін. Електронна мікроскопія продемонструвала наступне: внутрішньоклітинне набухання, накопичення глікогену та ліпідів, зміни в структурі саркоплазматичного ретикулула і мітохондрій [12].

Ferrans V. і Hibbs R. виявили аналогічні

структурні прояви у людей з діагнозом алкогольної кардіоміопатії. При гістологічному дослідженні були описані різні ступені фіброзу, вогнищеві ділянки ендокардіального фіброеластозу і скупчення опухлих клітин в епікарді та ендокарді. Крім того, спостерігались значні розбіжності в розмірах міофібрил, які показали відносне зменшення кількості міофіламентів з набуханням, вакуолізацією і гіалінізацією. Ядра КМц були крупнішими в порівнянні з «нормальними», їх було складно виявити морфологічно. Було підкреслено наявність внутрішньоклітинного накопичення нейтральних ліпідів у формі невеликих цитоплазматичних крапель. У наступному з використанням електронної мікроскопії автори виявили наявність схожих гістологічних змін у серці, що були зафіксовані після гіпоксії та ішемії [13,14].

Існує ряд експериментів, які демонструють токсичний вплив алкоголю та його метаболіту – ацетальдегіду на функцію мітохондрій та саркоплазматичного ретикулула. Ацетальдегід погіршує скоротливу функцію серця, порушує зв'язок між збудженням та скороченням серця і перекисному окисненню ліпідів [15]. Алкоголь пригнічує процеси мітохондріального «дихання» і активність ферментів в циклі трикарбонових кислот, що в свою чергу запобігає поглиненню і зв'язуванню кальція мітохондріями. Спорідненість мітохондрій з секвестрацією кальція впливає на скорочення серцевого м'яза [16,17,18]. Це призвело до необхідності проведення широкого комплексу досліджень, присвячених аналізу загальносистемних і локальних процесів, які відбуваються в організмі за умов впливу етанолу.

Ще в попередньому столітті було доведено, що дисфункція КМц може сприяти активації клітин симпатичної нервової системи та ренін-ангіотензинової системи. Adams M. з колегою Hirst M. продемонстрували, що високий рівень норадреналіну спричинює негативний вплив на міокард, включаючи гіпертрофію та апоптоз КМц, ремодулювання ЛШ [19,20]. Досліди в цьому напрямку доводять безпосередній вплив катехоламінів на індукцію алкогольної гіпертрофії [21]. Ці дані були підтверджені Gabriel K. в 2019 році за умов хронічного катехоламінового стресу [22], а також Wang S. і Ren J. в 2018 році, що також ілюструють роль аутофагії в розвитку алкогольної кардіоміопатії [23].

Досить відомий факт того, що вплив високих доз етанолу під час вагітності може призвести до вроджених вад серця плода, а саме – дефекти міжпередсердної перегородки, міжшлуночкової перегородки, відкрита артеріальна протока, атрезія тристулкового клапану, аномальна хорда лівого шлуночка, крім того може спостерігатись порушення серцевої функції за відсутності структурних аномалій [24,25].

Karunamuni G. з колегами проводили оцінку

вроджених дефектів серця, пов'язаних з пренатальною дією етанолу, за допомогою оптичної когерентної томографії. Дослідження базувалося на пізній стадії ембріонального серця перепілки. Було виявлено, що товщина міжшлуночкової перегородки в експериментальній групі значно менша, ніж в контрольній групі. Також було визначено, що зовнішній діаметр і діаметр вентродорсального просвіту гілок аорти суттєво зменшився після впливу етанолу. Загальний клапанний об'єм був зменшений на 24%. Деякі ембріони з експериментальної групи показали аномальну морфологію клапанів серця, зокрема зменшення об'єму мітрального клапана. Було продемонстровано, що аномалії в будь-якому з серцевих клапанів можуть викликати турбулентний рух крові в результаті зміненої регургітації, що в свою чергу сприяє росту мікропошкоджень на їх поверхні. Деякі ембріони після дії етанолу демонстрували перимембранозні і м'язові дефекти міжшлуночкової перегородки, відсутні або зміщені магістральні судини, правий шлуночок з подвійним виходом і гіпопластичні або аномально повернуті шлуночки [26]. Таким чином за останні роки було чітко сформульовано, що вживання алкоголю також тісно пов'язано з розвитком порушень серцевого ритму, гіпертонічної хвороби, алкогольної кардіоміопатії, ішемічної хвороби серця [27,28,29].

Хронічне зловживання алкоголем є основною причиною кардіомегалії. Серце збільшується у розмірах, має в'язкий м'язовий тонус, представляє собою ділянки м'язової дегенерації, фіброзу, внутрішньоклітинного набряку, лімфоцитарної інфільтрації з численними краплями жиру в саркоплазмі КМц. Ці зміни приводять до втрати клітин шляхом некрозу та апоптозу, що є вірогідним механізмом зниження скоротливої функції [8].

В науковій літературі встановлено, що хронічне вживання алкоголю сприяє апоптозу КМц, який в свою чергу є фактором розвитку ССЗ [30]. Rodriguez A. з колегами на щурах досліджували вплив високої та низької дози алкоголю на активність каспатази-3, як маркер апоптозу. Було показано, що активність апоптозу знижується при споживанні низькоалкогольної дієти, а також зберігаються показники підвищеної або нормальної скоротливості. На противагу – високі дози етанолу призводять до підвищення активності каспатази-3, а також до зниження швидкості скоротливої діяльності [31]. Дослідниками був описаний токсичний вплив на КМц, в яких спостерігається набряк саркоплазматичного ретикулума, руйнування скоротливих елементів, як наслідок вставні диски більш крихкі, а також збільшується відкладення жирових крапель. Останні оточені гранулами глікогену, які як правило знаходяться під сарколемою [31, 32]. Етанол викликає зміни в просторовій реорганізації мітохондрій:

міжмітохондріальні контакти зникають і мітохондріальна популяція перегруповується в окремі кластери, рівномірно розподілені по м'язовій клітині. Мітохондрії виглядають роздутими з менш щільним упакуванням розширених крист. В наслідок цього з'являються «мегамітохондрії», що свідчать про безпосереднє порушення роботи міокарда [8].

Було досліджено, що ізольовані КМц щурів, які отримували алкоголь, не підтримували необхідного рівня АТФ через підвищення активності мітохондріальної АТФ-синтази, що в кінцевому результаті призводило до втрати КМц. Порушення ультраструктури скоротливого апарата після впливу етанолу пов'язано з пригніченим синтезом міофібрилярних і саркоплазматичних білків у міокарді [33,34].

Основними механізмами появи локальних змін в міокарді, викликаних дією алкоголю, є апоптоз, зміни зв'язку між збудженням і скороченням в КМц, структурні і функціональні зміни мітохондрій і саркоплазматичного ретикулума, зміни цитозольних потоків кальцію, зміни кальцієвої чутливості міофіламентів, зміни мітохондріального окислення, порушення синтезу білка, зменшення кількості скоротливих білків і диспропорція між різними типами міофібрил, посилення окисного стресу, активація ренін-ангіотензинової системи і симпатичної нервової системи [35].

Дослідження, які наведені вище, чітко окреслюють механізми дисфункції внутрішньоклітинних органел, що в свою чергу викликає зміни в ліпідно-енергетичному метаболізмі і гомеостазі кальцію, що є особливо важливим для скоротливої активності міофібрил. Не дивлячись на численні експерименти, послідовність змін, які відбуваються при пошкодженні міокарда, викликаним алкоголем, все ще є досить спірним моментом. Деякі науковці стверджують, що першим є поява гіпертрофії, інші вважають, що ключовим етапом є втрата КМц [31,32,34,35]

Велика частка наукових досліджень були направлені на вивчення пренатального впливу алкоголю на міокард шлуночків і передсердь. Goh J. з колегами оцінювали вплив пренатальної дії етанолу на пізніх термінах вагітності, коли відбувається розвиток КМц [36]. Науковці в експериментальній моделі використовували овець, тому що терміни формування їх КМц схожі на терміни формування КМц людини. Було виявлено, що дія етанолу на пізніх термінах вагітності може підвищувати експресію генів апоптозу, прискорити дозрівання КМц, збільшити об'єм КМц і ЛШ в серці плода. На 134 день вагітності міокард потомства експериментальної групи містив 76% двоядерних КМц, а міокард контрольної групи – 64% двоядерних КМц. Ці дані свідчать про те, що КМц під впливом етанолу дозрівають раніше, ніж в контрольній групі. В дослідженні

Goh J. доля двоядерних КМц збільшилась на 12%, а кількість одноядерних КМц зменшилась на аналогічний показник. Було наглядно доведено, що вплив алкоголю викликає значне збільшення відносної маси серця, відносного об'єму стінки ЛШ, а також площі поперечного перерізу КМц [36]. Схожі результати були виявлені в дослідженні Shirroog A. з колегами, але в цьому експерименті маса серця потомства була знижена [37].

Вплив високих доз етанолу під час вагітності призводить до зниження маси серця паралельно зі зниженням маси тіла і маси інших органів [38]. В дослідженні Goh J. було показано, що при помірних дозах етанолу на пізніх періодах вагітності у потомства формується гіпертрофія ЛШ [36]. Схожі результати були отримані у овець після гострого впливу етанолу на 116, 117 і 118 дні вагітності, але в цьому дослідженні маса серця зберігалась при зниженні маси тіла плода [39]. Аномальний ріст серця часто пов'язаний з підвищеним відкладенням інтерстиційного колагену, що призводить до ущільнення стінки шлуночків і свідчить про серцевий фіброз [40]. Фіброз міокарда характеризується непропорційним співвідношенням усіх типів колагену і неорганізованим розташуванням колагенових волокон. Імуногістохімічним методом Liang. В з колегами в дослідженні на щурах визначили, що рівень експресії колагену I типу в модельній групі був значно вищим в порівнянні з контрольною групою щурів [41].

Велика увага досліджень були спрямовані на визначення основних етапів формування міоархітектоніки та ангіоархітектоніки міокарда. Ембріональне серце – це перший орган, який починає функціонувати під час розвитку плода. Формування серця – дуже складний і динамічний процес, який в остаточному етапі призводить до появи чотирикамерного серця з єдиної трубчастої структури. Кардіогенез починається з формування серпа серця на 7,5-й день ембріона миші і відповідно 14-й день гестації у людини [42].

Серце складається зі спеціалізованих типів клітин, які утворюються з різноманітних ембріональних попередників. Було ідентифіковано 3 популяції клітин, що утворюють міоцитарні і неміоцитарні форми. До них відносяться кардіогенні клітини мезодерми, проепікард і клітини нервового гребеня. Кардіогенна мезодерма дає початок утворенню міокарда шлуночків, передсердь і системи відтоку крові, а також вносить вклад у розвиток клітин ендокарда і провідної системи. Клітини проепікарду диференціюються в інтерстиційні фіброласти, ендотелій, а також у клітини гладкої м'язової тканини судин. Взаємодія епікарда з міокардом відіграє вирішальну роль для дозрівання камер і росту шлуночкових м'язів. Клітини нервового гребеня дають початок клапанам і перегородкам серця, а також його

вегетативній нервовій системі [42]. Важливість клітин нервового гребеня була продемонстрована в досліджах, які показали зменшення діаметра великих судин і об'ємів стулок атріовентрикулярного клапана у ембріонів, у яких ці клітини-попередники були видалені. Важливим є факт того, що вади розвитку були схожими на дефекти, які спостерігались на пташиних моделях алкогольного синдрому плода. Це дозволяє зробити припущення, що одним з ймовірних механізмів алкогольного ураження серця є аномальний розвиток клітин нервового гребеня [43]. Зв'язок між дією етанолу і дисфункцією клітин нервового гребеня може полягати в тому, що ці клітини мають високу чутливість до дії вільних радикалів, а отже більш високу швидкість апоптозу через зниження активності ендогенної супероксиддисмутази [44,45]. В дослідженні Chen S. зі співробітниками було доведено, що вплив алкоголю може перешкоджати міграції клітин нервового гребеня [45].

На більш пізніх термінах пренатального розвитку відбувається повне злиття верхньої та нижньої атріовентрикулярних подушок, міжшлуночкові отвори закриваються, шлях відтоку зародка розділений двома об'ємними ендокардіальними гребенями. Тракт відтоку ПШ добре розвинений, ЛШ також починає його формувати. Після утворення повністю сформованої вторинної перегородки і овального отвору – розвиваються стулки атріовентрикулярного клапана, сухожильні тяжі, сосочкові м'язи і артеріальні клапани. ЛШ повністю отримує свою систему відтоку [46]. На завершальному етапі формується зріле серце – три правих і дві лівих легеневі вени, повністю закривається міжшлуночковий отвір, залишаються частково зрілими клапани серцевих перегородок [47,48,49,50].

У 2014 році Jennifer W. зі співавторами проводили наукове дослідження з метою вивчення міофібрилогенезу у мишей задля підтримання моделі преміофібрил, яка спостерігається у птахів. У цій моделі преміофібрили формуються першими по всій довжині новоутвореної мембрани міотрубок. [51].

Збірка преміофібрил починається на розповсюджених кінцях або сторонах м'язових клітин. Преміофібрили складаються з мінісаркомерів, які містять саркомерні білки в Z-тільцях, збагачених α -актиніном і прикріплених тонких філаментів, пов'язаних з білками. Філаменти нем'язового типу міозину присутні в міні-A-зонах преміофібрил. Z-тільця перетворюються на Z-подібні намистини в дозріваючих міофібрилах, які в свою чергу трансформуються в Z-смуги в зрілих міофібрилах. Дозріваючі містять два різних типу міозину II - нем'язовий і м'язовий. Нем'язові білки міозину II відсутні у зрілих міофібрилах [51,52].

В основі міофібрилогенезу – приєднання

нових структурних білків, а також специфічне розташування в саркомери міофібрилярних компонентів. Білки найбільш динамічні в преміофібрилах на ранніх стадіях і найменш динамічні в зрілих міофібрилах на заключних стадіях міофібрилогенезу. На думку Sanger J. це може бути пов'язано з посиленою взаємодією між білками в процесі дозрівання. Важлива роль у збірці міофібрил належить білкам нуклеації актину, які відповідають за формування, підтримання, розташування актинових філаментів [53,54]. На даний час цей момент потребує більш достатнього вивчення.

Досліди, проведені на рибах, показали, що розбіжності в тривалості дії етанолу можуть привести до серцевих аномалій різного ступеня. При цьому хронічна дія алкоголю з великою ймовірністю викликає розвиток більш значних дефектів ендокардіальної подушки в порівнянні з дефектами, спричиненими тимчасовим впливом етанолу. В експерименті Sarmah S. серця, уражені хронічним впливом алкоголю на момент кардіогенезу, виявились малими з відсутністю внутрішньою тканиною, яка розділяє камери [55]. Пташині моделі продемонстрували роль концентрації етанолу у визначенні ступеня серцевих ефектів, при цьому клапанні аномалії були наявні в 68% сердець ембріонів, які підлягали впливу високих концентрацій [56]. Досліди, проведені на личинках, показали, що вплив таких концентрацій призводить до різкої деструкції дорсальної аорти і коарктації сегментарної артерії, а також до зміни морфологічних показників, таких як розмір серця [57]. При низьких концентраціях алкоголю було виявлено зміни частоти серцевих скорочень, яка виявилась нижчою в порівнянні з показниками контрольної групи [58].

Leu Y. з колегами продемонстрували, що вплив етанолу в ранньому віці може вплинути на мезенхімальні стовбурові клітини, тим самим підвищуючи сприйнятливості до захворювань у більш пізньому віці [59]. В інших дослідках на щурах були виявлені наступні наслідки: підвищення інсулінорезистентності, гіпертригліцеридемію, зниження маси тіла, виживання та імун-

ної відповіді, а саме відповідь В- і Т- клітин, загострення хронічних запальних процесів [60].

Вище зазначене дає чітке розуміння вважати проблему тератогенних ефектів алкоголю актуальною і такою, що потребує продовження наукових пошуків із застосуванням трансмісійної електронної мікроскопії, імуногістохімічного дослідження, 3-D моделювання, морфометричного аналізу в проведенні експериментального і морфологічно обґрунтованого дослідження.

Проведений аналіз літератури висвітлює актуальність проблеми та підкреслює ряд питань для подальшого вирішення.

Висновки

Вплив різних концентрацій алкоголю на експериментальних тварин під час гестаційного періоду призводить до різноманітних неблагоприємних ефектів локальної і системної дії. Вивчення цього тератогенного впливу дає провести паралель впливу на людський організм. Досліджено, що пренатальний вплив алкоголю призводить до структурної реорганізації міокарда, сприяє пригніченню росту і розвитку КМц, а також їх органел, впливає на процеси кардіогенезу і викликає порушення серцевої функції. Основним проявом пренатальної дії алкоголю після народження є фетальний алкогольний синдром, який об'єднує різноманітні за ступенем вираженості відхилення у розвитку потомства.

Перспективи подальших досліджень

Матеріали контентного аналізу включено до теми дисертаційного дослідження «Онтогенетичні перебудови міокарда шлуночків і передсердь серця щурів за умов пренатальної дії алкоголю».

Джерела фінансування

Виконання роботи проводиться в рамках науково-дослідної теми «Гістогенез компонентів серцево-судинної системи людини та лабораторних тварин у нормі та за умов експерименту» (номер державної реєстрації 0118U004730).

Інформація про конфлікт інтересів

Потенційних або явних конфліктів інтересів, що пов'язані з цим рукописом, на момент публікації не існує та не передбачається.

Літературні джерела References

1. Rana J, Khan S, Lloyd-Jones D, Sidney S. Changes in Mortality in Top 10 Causes of Death from 2011 to 2018. *Journal of General Internal Medicine*. 2020;36(8):2517-2518.
2. O'Rourke K, VanderZanden A, Shepard D, Leach-Kemon K. Cardiovascular Disease Worldwide, 1990-2013. *JAMA*. 2015;314(18):1905.
3. Yang J, Qiu H, Qu P, Zhang R, Zeng L, Yan H. Prenatal Alcohol Exposure and Congenital Heart Defects: A Meta-Analysis. *PLOS ONE*. 2015;10(6):e0130681.
4. [Internet]. 2021 [cited 13 September 2021]. Available from: <http://Ungerer M, Knezovich J, Ramsay M. In utero alcohol exposure, epigenetic changes, and their consequences. Alcohol Res. 2013; 35:37-46.>
5. Vall O, Salat-Batlle J, Garcia-Algar O. Alcohol consumption during pregnancy and adverse neurodevelopmental outcomes. *Journal of Epidemiology and Community Health*.

2015;69(10):927-929.

6. Sbrana M, Grandi C, Brazan M, Junquera N, Nascimento M, Barbieri M et al. Alcohol consumption during pregnancy and perinatal results: a cohort study. *Sao Paulo Medical Journal*. 2016;134(2):146-152.

7. Lemoine P, Harousseau H, Borteyru J, Menuet J. Children of Alcoholic Parents—Observed Anomalies: Discussion of 127 Cases. *Therapeutic Drug Monitoring*. 2003;25(2):132-136.

8. Manzo-Avalos S, Saavedra-Molina A. Cellular and Mitochondrial Effects of Alcohol Consumption. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2010;7(12):4281-4304.

9. Tsang T, Lucas B, Carmichael Olson H, Pinto R, Elliott E. Prenatal Alcohol Exposure, FASD, and Child Behavior: A Meta-analysis. *Pediatrics*. 2016;137(3):e20152542.

10. Petrelli B, Weinberg J, Hicks G. Effects of prenatal alcohol exposure (PAE): insights into FASD using mouse models of PAE. *Biochemistry and Cell Biology*. 2018;96(2):131-147.

11. Ren J. Influence of prenatal alcohol exposure on myocardial contractile function in adult rat hearts: role of intracellular calcium and apoptosis. *Alcohol and Alcoholism*. 2002;37(1):30-37.

12. Bleich HL, Moore MJ, Rubin E. Alcoholic myopathy in heart and skeletal muscle. *New England Journal of Medicine*. 1979;301(1):28-33.

13. Ferrans VJ, Hibbs RG, Weilbaecher DG, Black WC, Walsh JJ, Burch GE. Alcoholic cardiomyopathy: a histochemical study. *American Heart Journal*. 1965;69(6):748-765.

14. Hibbs RG, Ferrans VJ, Black WC, Weilbaecher DG, Walsh JJ, Burch GE. Alcoholic cardiomyopathy. an electron microscopic study. *American Heart Journal*. 1965;69(6):766-779.

15. Ren J, Wold LE. Mechanisms of alcoholic heart disease. *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease*. 2008;2(6):497-506.

16. Segel L. Alcohol-induced cardiac hemodynamic and Ca^{2+} flux dysfunctions are reversible. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 1981;13(5):443-455.

17. SEGEL LD, RENDIG SV, CHOQUET Y, CHACKO K, AMSTERDAM EA, MASON DT. Effects of chronic graded ethanol consumption on the metabolism, ultrastructure, and mechanical function of the rat heart. *Cardiovascular Research*. 1975;9(5):649-663.

18. Sarma J. Biochemical and contractile properties of heart muscle after prolonged Alcohol administration. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 1976;8(12):951-972.

19. Adams MA, Hirst M. Ethanol-induced cardiac hypertrophy: Correlation between development and the excretion of adrenal catecholamines. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 1986;24(1):33-38.

20. Adams MA, Hirst M. Metoprolol sup-

presses the development of ethanol-induced cardiac hypertrophy in the rat. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*. 1990;68(5):562-567.

21. Shah AB, Bechis MZ, Brown M, Finch JM, Loomer G, Groezinger E. Catecholamine response to exercise in patients with non-obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *The Journal of Physiology*. 2019;597(5):1337-1346.

22. Adzika GK, Machuki JO, Shang W, Hou H, Ma T, Wu L. Pathological cardiac hypertrophy: The synergy of adenylyl cyclases inhibition in cardiac and immune cells during chronic catecholamine stress. *Journal of Molecular Medicine*. 2019;97(7):897-907.

23. Wang S, Ren J. Role of autophagy and regulatory mechanisms in alcoholic cardiomyopathy. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*. 2018;1864(6):2003-2009.

24. Wen Z, Yu D, Zhang W, Fan C, Hu L, Feng Y. Association between alcohol consumption during pregnancy and risks of congenital heart defects in offspring: Meta-analysis of epidemiological observational studies. *Italian Journal of Pediatrics*. 2016;42(1):1-11.

25. Riga OO, Konovalova NM. Physical development of young children born by alcohol drinking mothers. *Ukrainian Journal of medicine, biology and sport*. 2018;3(1):190-193. Ukrainian.

26. Karunamuni G, Gu S, Doughman YQ, Noonan AI, Rollins AM, Jenkins MW. Using optical coherence tomography to rapidly phenotype and quantify congenital heart defects associated with prenatal alcohol exposure. *Developmental Dynamics*. 2015;244(4):607-618.

27. Chiva-Blanch G, Badimon L. Benefits and risks of moderate alcohol consumption on cardiovascular disease: Current findings and controversies. *Nutrients*. 2019;12(1):108.

28. Rosoff DB, Davey Smith G, Mehta N, Clarke T-K, Lohoff FW. Evaluating the relationship between alcohol consumption, tobacco use, and cardiovascular disease: A multivariable mendelian randomization study. *PLOS Medicine*. 2020;17(12):e1003410.

29. Wong JA, Conen D. Alcohol consumption, atrial fibrillation, and cardiovascular disease: Finding the right balance. *European Heart Journal*. 2021;42(12):1178-1179.

30. Hajnoczky G, Buzas CJ, Pacher P, Hoek JB, Rubin E. Alcohol and mitochondria in cardiac apoptosis: Mechanisms and visualization. *Alcoholism: Clinical & Experimental Research*. 2005;29(5):693-701.

31. Rodriguez A, Chawla K, Umoh N, Cousins V, Ketegou A, Reddy M. Alcohol and apoptosis: Friends or foes? *Biomolecules*. 2015;5(4):3193-3203.

32. FADEEV GA, TSIBULKIN NA, MIKHOPAROVA OY, TUKHVATULLINA GV. Pathogenetic mechanisms of alcoholic cardiomyopa-

- thy development. *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2019;12(4):74–80. Russian.
33. Das AM, Harris DA. Regulation of the Mitochondrial ATP synthase is defective in rat heart during alcohol-induced cardiomyopathy. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*. 1993;1181(3):295–299.
34. Maisch B. Alcoholic cardiomyopathy. *Herz*. 2016;41(6):484–93.
35. Guzzo-Merello G, Cobo-Marcos M, Gallego-Delgado M, Garcia-Pavia P. Alcoholic cardiomyopathy. *World Journal of Cardiology*. 2014;6(8):771.
36. Goh JM, Bensley JG, Kenna K, Sozo F, Bocking AD, Brien J, Black MJ. Alcohol exposure during late gestation adversely affects myocardial development with implications for postnatal cardiac function. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2011;300(2): 645 – 651.
37. Shirpoor A, Nezami MF, Gaderi REZA, Naderi R. Comparison of myocardial apoptosis in 21 and 90 days after birth in pups induced by maternal long term ethanol consumption. *Journal of Research in Applied and Basic Medical Sciences*. 2019;5(1): 30–35.
38. Kelly SJ, Goodlett CR, Hannigan JH. Animal models of fetal alcohol spectrum disorders: Impact of the social environment. *Developmental Disabilities Research Reviews*. 2009;15(3):200–208.
39. Gatford KL, Dalitz PA, Cock ML, Harding R, Owens JA. Acute ethanol exposure in pregnancy alters the insulin-like growth factor axis of fetal and maternal sheep. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2007;292(2):494 – 500.
40. Jones WK. A murine model of alcoholic cardiomyopathy. *The American Journal of Pathology*. 2005;167(2):301.
41. Liang B, Xiao T, Long J, Liu M, Li Z, Liu S, Yang J. Hydrogen sulfide alleviates myocardial fibrosis in mice with alcoholic CARDIOMYOPATHY by downregulating autophagy. *International Journal of Molecular Medicine*. 2017; 40(6):1781–1791.
42. Brade T, Pane LS, Moretti A, Chien KR, Laugwitz KL. Embryonic heart Progenitors and Cardiogenesis. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 2013;3(10):a013847.
43. Ma P, Gu S, Karunamuni GH, Jenkins MW, Watanabe M, Rollins AM. Cardiac neural crest ablation results in early endocardial cushion and hemodynamic flow abnormalities. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2016;311(5):1150 –1159.
44. Smith SM, Garic A, Flentke GR, Berres ME. Neural crest development in fetal alcohol syndrome. *Birth Defects Research Part C: Embryo Today: Reviews*. 2014;102(3):210–220.
45. Chen SY, Sulik KK. Free radicals and ethanol-induced cytotoxicity in neural crest cells. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 1996;20(6):1071–1076.
46. Yabe T, Hoshijima K, Yamamoto T, Takada S. Mesp quadruple zebrafish MUTANT reveals different roles OF Mesp genes IN SOMITE segmentation between mouse and zebrafish. *Development*. 2016;143(15): 2842–2852.
47. Marcela SG, Cristina RM, Angel PG, Manuel AM, Sofia DC, Patricia DL. Chronological and morphological study of heart development in the rat. *The Anatomical Record: Advances in Integrative Anatomy and Evolutionary Biology*. 2012;295(8):1267–1290.
48. Leri A, Rota M, Pasqualini FS, Goichberg P, Anversa P. Origin of cardiomyocytes in the adult heart. *Circulation Research*. 2015;116(1):150–166.
49. Lansford R, Rugonyi S. Follow me! a tale of avian heart development with comparisons to mammal heart development. *Journal of Cardiovascular Development and Disease*. 2020;7(1):8.
50. Moysés-Oliveira M, Cabral V, Gígek CO, Corrêa DC, Di-Battista A, Stumpp T. Search for appropriate reference genes for quantitative reverse transcription pcr studies in somite, prosencephalon and heart of early mouse embryo. *Gene*. 2019;710:148–155.
51. White J, Barro MV, Makarenkova HP, Sanger JW, Sanger JM. Localization of Sarcomeric proteins During MYOFIBRIL assembly in CULTURED Mouse PRIMARY SKELETAL MYOTUBES. *The Anatomical Record*. 2014;297(9):1571–1584.
52. Martin TG, Kirk JA. Under construction: The dynamic assembly, maintenance, and degradation of the cardiac sarcomere. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2020;148:89–102.
53. Sanger JW, Wang J, Fan Y, White J, Mi-Mi L, Dube DK, Pruyne D. Assembly and maintenance OF myofibrils in striated muscle. *The Actin Cytoskeleton*. 2016;3(1):39–75.
54. Colpan M, Iwanski J, Gregorio CC. Cap2 is a regulator of actin pointed end dynamics and myofibrillogenesis in cardiac muscle. *Communications Biology*. 2021;4(1):1–15.
55. Sarmah S, Marrs JA. Complex cardiac defects after ethanol exposure during discrete cardiogenic events in zebrafish: Prevention with folic acid. *Developmental Dynamics*. 2013;242(10):1184–1201.
56. Serrano M, Han M, Brinez P, Linask KK. Fetal alcohol syndrome: Cardiac birth defects in mice and prevention with folate. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2010;203(1):75–77.
57. Li X, Gao A, Wang Y, Chen M, Peng J, Yan H, et al. Alcohol exposure leads to unrecoverable cardiovascular defects along with edema and motor function changes in developing zebrafish larvae. *Biology Open*. 2016;5(8):1128–1133.
58. Lunde ER, Washburn SE, Golding MC, Bake S, Miranda RC, Ramadoss J. Alcohol-induced

developmental origins of adult-onset diseases. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 2016;40(7):1403–1414.

59. Leu YW, Chu PY, Chen CM, Yeh KT, Liu YM, Lee YH. Early life ethanol exposure causes long-lasting disturbances in rat mesenchymal stem cells via epigenetic modifications. *Biochemical and*

Biophysical Research Communications. 2014;453(3):338–344.

60. Moore EM, Riley EP. What happens when children with fetal alcohol spectrum disorders become adults? *Current Developmental Disorders Reports*. 2015;2(3):219–227.

Черкас О.А. Тератогенний вплив алкоголю на міокард лабораторних тварин на етапах пренатального онтогенезу (огляд літератури).

РЕФЕРАТ. Актуальність. На сьогоднішній день пильна увага надається проблемам формування та розвитку міокарда як в цілому, так і, зокрема, його структурних компонентів. Це явище пов'язано зі зростанням вад серцево-судинної системи як у дорослих, так і у немовлят. Ці вади можуть бути викликані генетичними факторами, а також різними тератогенними речовинами. Однією з таких речовин є алкоголь. Не дивлячись на ризики, багато жінок все ще вживають алкоголь під час вагітності. Основна проблема полягає в тому, що майже половина вагітностей є незапланованими, а тому жінка може продовжувати споживати алкоголь на протязі декількох тижнів, перед тим як дізнається про своє положення. Важливим є те, що у молодих жінок запліднення може відбутись у стані алкогольного сп'яніння. Крім того, за умов впливу етанолу функції серця можуть бути порушені при відсутності структурних аномалій. Хронічна алкогольна інтоксикація викликає зміни у міокарді на всіх рівнях його структурної організації. Перш за все, тератогенні зміни, які викликані дією етанолу, впливають на розвиток кардіоміоцитів у процесі ембріогенезу, що сприяє недорозвинутості структури або функції серцевих клітин. Хоча вплив споживання алкоголю матір'ю на плід вивчається на протязі десятиліть, все ще є суперечливі висновки щодо виразності морфологічних змін міокарда в залежності від часу, частоти і тривалості вживання алкоголю. **Мета:** провести ретроспективний аналіз літературних джерел присвячених вивченню неблагоприятних ефектів на плід, спричинених алкоголем. **Методи.** У роботі був проведений ретроспективний аналіз літературних посилань та сформовано розуміння перебудов структури міокарда, спричинених тератогенним впливом алкоголю. **Результати та висновки.** Аналіз літературних джерел показав високий рівень неблагоприятних ефектів, які спостерігаються у потомства, народженого від алкоголізованих матерів. Пагубний вплив алкоголю спричинює зміни міокарда на всіх рівнях структурної організації, зокрема його ультраструктури. Досліджено, що пренатальний вплив етанолу індукує значні зміни відносної ваги серця, товщини стінки лівого шлуночка і розмірів кардіоміоцитів. Вплив високої концентрації алкоголю на експериментальних тварин під час гестаційного періоду може призводити до вроджених вад серця, таких як дефекти передсердь, шлуночків та перегородок. Основним проявом пренатальної дії алкоголю після народження є фетальний алкогольний синдром, який об'єднує різноманітні за ступенем вираженості відхилення у розвитку дитини.

Ключові слова: міокард, алкоголь, етанол, лабораторні тварини, кардіоміоцит, кардіогенез.

Черкас О.А. Тератогенное влияние алкоголя на миокард лабораторных животных на этапах пренатального онтогенеза (обзор литературы).

РЕФЕРАТ. Актуальность. На сегодняшний день пристальное внимание уделяется проблемам формирования и развития миокарда как в целом, так и, в частности, его структурных компонентов. Это явление связано с ростом пороков сердечно-сосудистой системы как у взрослых, так и у новорожденных. Эти недостатки могут быть вызваны генетическими факторами, а также различными тератогенными веществами. Одним из таких веществ является алкоголь. Несмотря на риски, многие женщины все еще употребляют алкоголь во время беременности. Основная проблема заключается в том, что почти половина беременных являются незапланированными, а потому женщина может продолжать потреблять алкоголь в течение нескольких недель, прежде чем узнает о своем положении. Важно то, что у молодых женщин оплодотворение может произойти в состоянии алкогольного опьянения. Кроме того, в условиях воздействия этанола функции сердца могут быть нарушены при отсутствии структурных аномалий. Хроническая алкогольная интоксикация вызывает изменения в миокарде на всех уровнях его структурной организации. Прежде всего, тератогенные изменения, вызванные действием этанола, влияют на развитие кардиомиоцитов в процессе эмбриогенеза, что способствует недоразвитости структуры или функции сердечных клеток. Хотя влияние потребления алкоголя матерью на плод изучается на протяжении десятилетий, все еще имеются противоречивые выводы по выраженности морфологических изменений миокарда в зависимости от времени, частоты и длительности употребления алкоголя. **Цель:** провести ретроспективный анализ литературных источников посвященных изучению неблагоприятных эффектов на

плод, вызванных алкоголем. **Методы.** В работе был проведен ретроспективный анализ литературных источников и сформировано понимание перестроек структуры миокарда, вызванных тератогенным воздействием алкоголя. **Результаты и выводы.** Анализ литературных источников показал высокий уровень неблагоприятных эффектов, наблюдаемых у потомства, рожденного от алкоголизированных матерей. Пагубное влияние алкоголя вызывает изменения миокарда на всех уровнях структурной организации, в частности его ультраструктуры. Доказано, что пренатальное влияние этанола индуцирует значительные изменения относительного веса сердца, толщины стенки левого желудочка и размеров кардиомиоцитов. Влияние высокой концентрации алкоголя на экспериментальных животных во время гестационного периода может приводить к врожденным порокам сердца, таким как дефекты предсердий, желудочков и перегородок. Основным проявлением пренатального действия алкоголя после рождения является фетальный алкогольный синдром, объединяющий различные по степени выраженности отклонения в развитии ребенка.

Ключевые слова: миокард, алкоголь, этанол, лабораторные животные, кардиомиоцит, кардиогенез.