Д.Г. Марченко [1]
С.Б. Морозова [1]
Є.В. Пальтов [2]
А.В. Похил [1]
О.В. Смолькова [2]

[1] Дніпровський державний медичний університет, Дніпро, Україна
[2] ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького»
Львів, Україна

Надійшла: 22.04.2025
Прийнята: 12.06.2025

DOI: https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.2.97-104

УДК 618.2-006.6:612.17-053.3:577.27

ВПЛИВ ТЕРАТОГЕННИХ ФАКТОРІВ НА РОЗВИТОК ЕМБРІОНАЛЬНОГО СЕРЦЯ

Marchenko D.G. ✉, Morozova S.B., Paltov Ye.V., Pokhyl A.V., Smolkova O.V. Influence of teratogenic factors on embryonic heart development.
Dnipro State Medical University, Dnipro; Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine.

ABSTRACT. One of the key requirements of everyday perinatal medicine is to minimize the teratogenic effect on fetal organogenesis, especially in the cardiovascular system. The heart, the primary functionally active organ of the embryo, begins to form and quickly become noticeable already in the third term of pregnancy, passing through strictly regulated morphogenetic stages. Some exogenous teratogenic mixtures containing ethanol have high penetrability through the placental barrier and polysystemic cytotoxicity. Despite large-scale preventive measures, alcohol consumption during the period of vagitality affects the current problem, since the cause of congenital diseases (CVD) is the cause of neonatal mortality and infection. This article is aimed at analyzing the pathogenetic mechanisms of cardiogenesis disorders under the influence of ethanol, including disorders of clinical proliferation, apoptosis, myofibrilogenesis and epigenetic regulation. The data we selected for the literature review suggest the need for a multidisciplinary approach to early diagnosis, prenatal prevention, and interventions to reduce the risk of cardiovascular injury within the spectrum of fetal alcohol consumption.

Key words: cardiac vady occurrence, prenatal ethanol day, teratogenesis, cardiogenesis, apoptosis, epigenetics, myofibrilogenesis, fetal programming.

Marchenko DG, Morozova SB, Paltov YeV, Pokhyl AV, Smolkova OV. [Influence of teratogenic factors on embryonic heart development]. Morphologia. 2025;19(2):97-104. Ukrainian.
DOI: https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.2.97-104

Marchenko D.G. 0000-0001-7616-3613; Morozova S.B. 0009-0008-5526-2338;
Paltov Ye.V. 0000-0002-2622-4753; Pokhyl A.V. 0009-0002-2510-0676;
Smolkova O.V. 0000-0001-9474-7831
✉ **dasha19862305@ukr.net**
© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

Вступ

Розвиток серця – це один з найважливіших і критично значущих процесів, що відбуваються в ході внутрішньоутробного періоду розвитку людини. Серце — ключовий орган, від злагодженої роботи якого залежить функціонування всього організму, — починає свою активну діяльність вже третього тижня гестації. З цього моменту запускається тонко налагоджений каскад найскладніших морфогенетичних перетворень, спрямованих формування повноцінної серцево-судинної системи. Цей процес відрізняється не лише високим ступенем біологічної складності, а й крайньою чутливістю до впливу несприятливих зовнішніх та внутрішніх факторів. Найменше відхилення або збій у цьому механізмі може призвести до розвитку тяжких вроджених аномалій. Серед них особливо виділяються вроджені вади серця (ВВС), які і до цього дня залишаються одними з найпоширеніших патологій у новонароджених у всьому світі.

На особливу увагу у зв'язку заслуговують тератогенні фактори, тобто агенти, здатні порушувати нормальний розвиток ембріона. Одним із найбільш значущих і небезпечних тератогенів є етанол – речовина, яка міститься у всіх алкогольних напоях. Етанол має здатність з легкістю про-

никати через плацентарний бар'єр, надаючи токсичний вплив безпосередньо на організм плода, що розвивається. Його вплив зачіпає ключові процеси, такі як поділ і міграція клітин, формування судин, а також регулювання генетичної експресії, що робить його особливо небезпечним у контексті ембріонального розвитку серця.

Незважаючи на численні наукові публікації, регулярні інформаційні кампанії та активну просвітницьку діяльність, спрямовану на інформування майбутніх матерів про шкоду вживання алкоголю під час вагітності, проблема залишається актуальною. Вживання етанолу в період гестації продовжує фіксуватися в різних соціальних і вікових групах, що викликає занепокоєння медичного співтовариства.

У зв'язку з цим ця стаття спрямована на ретельний розгляд механізмів, за допомогою яких етанол робить свій патологічний вплив на формування серця у плода. Також буде представлено огляд сучасних даних та досліджень, присвячених виявленню взаємозв'язку між пренатальним впливом алкоголю та розвитком серцево-судинних аномалій. Подібний аналіз необхідний для глибшого розуміння проблеми та подальшого вироблення ефективних профілактичних стратегій.

Мета статті – проаналізувати, за рахунок відповідної бази наукових літературних джерел, морфологічні зміни в серцево-судинній системі, спричинених впливом етанолу, та оцінити його токсичний вплив на скорочення та функціонування серця.

Результати та їх обговорення

Серце є першим функціонально активним органом ембріона хребетних, включаючи людину. Його рання активність має вирішальне значення для нормального розвитку всіх інших тканин і органів, оскільки забезпечує постачання організму, що росте, киснем і поживними речовинами, а також видалення продуктів метаболізму. Процес ембріогенезу серця починається на самому початку гестаційного періоду і проходить через кілька стадій, що включають клітинну специфікацію, формування серцевої трубки, її звивистість, перегородкоутворення та розвиток судинної системи. Всі ці етапи є результатом точної взаємодії між генетичними програмами, сигнальними каскадами, міграцією клітин, міграцією, апоптозом і морфогенетичними рухами.

На ранніх етапах ембріонального розвитку, приблизно на 18–19 день гестації, у ембріона людини закладається мезодермальний зачаток серця. В області переднього кінця ембріона, у так званій кардіогенній зоні, відбувається проліферація клітин спланхнічної мезодерми, які мігрують та конденсуються, утворюючи два симетричні кардіогенні поля. Ці поля розвиваються вздовж латеральних країв ембріонального диска, а потім сходяться по середній лінії, зливаючись у первинну серцеву трубку. Цей процес злиття називається тубуляцією, і він завершується до кінця третього тижня вагітності. Сформована серцева трубка є примітивною структурою, що складається з трьох шарів: ендокарда (внутрішній епітеліальний шар), серцевої желатинозної тканини (кардіогелія), і міокарда (м'язовий шар). Пізніше поверх міокарда закладається епікард, що утворює зовнішню оболонку серця.

Після формування серцевої трубки починається процес її подовження та звивистості, відомий як серцева петля. Цей етап припадає приблизно на 22-28 день гестації. Серцева трубка починає згинатися спочатку вправо та вперед, формуючи так звану S-подібну петлю. Такий рух надзвичайно важливий для подальшого формування камер серця. У верхній частині трубки формується майбутній артеріальний кінець — вихідний тракт (конус артеріозус та булбус кордис), а в нижній — венозний полюс, куди впадають ембріональні вени. Між ними розташовується передсердний та шлуночковий відділи. Під впливом механічних напруг, генетичної регуляції та взаємодії з навколишніми тканинами, відбувається перерозподіл клітинної маси та подовження трубки. Це створює анатомічну асиметрію, необхідну остаточного формування чотирикамерного серця.

На четвертому тижні розвитку починається перегородкоутворення, або септація, в результаті якої з однокамерної серцевої трубки формуються два передсердя та два шлуночки. Одним із ключових моментів цього процесу є формування міжпередсердної перегородки. Спочатку закладається первинна міжпередсердна перегородка - septum primum, яка росте від верхньої стінки загального передсердя вниз, у напрямку ендокардіальних подушок. Між нижнім краєм цієї перегородки та подушками залишається отвір - первинний міжпредсердний отвір (ostium primum), що забезпечує кровотік між передсердями. Потім, у міру того, як первинний отвір закривається, у верхній частині перегородки перфорується новий - вторинне отвір (ostium secundum), яке забезпечує безперервний фетальний кровотік. Пізніше, праворуч від первинної перегородки формується друга — septum secundum, що перекриває ostium secundum, але залишає функціональний отвір (foramen ovale), життєво необхідний для ембріонального кровообігу.

Формування міжшлуночкової перегородки відбувається рахунок зрощення трьох компонентів: м'язової частини, що зростає знизу вгору; ендокардіальних подушок і вихідного перегородкового компонента, що формується з конотрабекулярної тканини. Ці структури поступово з'єднуються, розділяючи порожнину шлуночка на праву та ліву частини. Порушення будь-якого з цих етапів може призвести до утворення дефектів міжпередсердної або міжшлуночкової перегородки – одних із найпоширеніших вроджених вад серця.

Паралельно із септацією відбувається розвиток клапанного апарату серця. Атріовентрикулярні клапани формуються з ендокардіальних поду-

шок та навколишньої мезенхіми. Артеріальні клапани (аортальний і легеневий) утворюються з горбків, що виникають у вихідному тракті і піддаються ремоделюванню. Ці клапани забезпечують спрямований потік крові та запобігають її зворотному руху. На пізніх стадіях ембріогенезу відбувається потовщення та розшарування стінок серця, диференціювання міоцитів, а також розвиток провідної системи, включаючи синусно-передсердний вузол, атріовентрикулярний вузол та пучок Гіса з ніжками.

Серцево-судинна система починає функціонувати вже третьому тижні гестації, ще до завершення формування всіх анатомічних структур. На цьому етапі циркуляція крові здійснюється за простим типом: кров від серця прямує до тіла через первинні артерії та повертається по венах. Основними венозними магістралями є жовткові, пупкові та кардинальні вени. Артеріальна система починається з артеріального ствола, від якого відходять дуги, що утворюють систему зябрових артеріальних дуг. Пізніше вони трансформуються в структури аортальної системи та гілки, що кровопостачають голову, шию та кінцівки.

Фізіологія серця плода принципово відрізняється від фізіології дорослого серця. В умовах внутрішньоутробного існування легені не функціонують як органи газообміну, тому кровообіг плода організовано таким чином, щоб мінімізувати приплив крові до легень та спрямовувати її до життєво важливих органів – головного мозку, печінки та плаценти. З цією метою функціонують особливі шунти: овальний отвір, артеріальна протока (ductus arteriosus) та венозна протока (ductus venosus). Овальне отвір дозволяє крові з правого передсердя безпосередньо надходити в ліве, минаючи правий шлуночок і легеневу артерію. Артеріальна протока з'єднує легеневу артерію з аортою, дозволяючи крові з правого шлуночка пройти легені. Венозна протока спрямовує кров із пупкової вени, збагачену киснем від плаценти, минаючи печінку, безпосередньо в нижню порожню вену.

Ці адаптації забезпечують оптимальне постачання киснем швидко зростаючих тканин та органів. Після народження, з першим вдихом та початком легеневого дихання, відбувається різка зміна гемодинаміки: легеневі судини розширюються, тиск у лівому передсерді підвищується, що призводить до функціонального закриття овального отвору. Артеріальна та венозна протоки також поступово закриваються, перетворюючись на зв'язки. Серце переходить до звичного дорослого типу кровообігу, при якому обидва шлуночки працюють паралельно, прокачуючи кров у легеневе та системне кола кровообігу.

Клітинний склад серця також зазнає значних змін. На ранніх стадіях ключовими клітинами є кардіоміоцити - скорочувальні клітини міокарда, що походять із серцевих попередників. Однак серце також містить клітини ендокарда, гладком'язові клітини судин, фібробласти, епікардіальні похідні та клітини провідної системи. Усі вони формуються з різних популяцій попередників – серцевої мезодерми, вторинного серцевого поля та епікардіального органу. Індукція, диференціювання та міграція цих клітин регулюються безліччю сигнальних каскадів, включаючи шлях Wnt, BMP, FGF, Notch та Hedgehog, а також транскрипційні фактори NKX2.5, GATA4, TBX5 та MEF2C. Порушення експресії цих генів або мутації у відповідних білках може призводити до різноманітних аномалій розвитку серця, включаючи вади перегородок, порушену позицію серця (декстокардія), аномалії клапанів та судинних сполук.

Функціональна зрілість серця продовжується і після народження. Неонатальний період характеризується ремоделювання міокарда, посиленою васкуляризацією, а також активацією генетичних програм, що забезпечують адаптацію до позаутробного кровообігу. Електрофізіологічні властивості серця також змінюються: знижується частота серцевих скорочень, збільшується тривалість потенціалу дії, активуються механізми іонного транспорту та гомеостазу кальцію, що забезпечує більш стабільну скорочувальну функцію [1].

Таким чином, ембріогенез і фізіологія серця є складним інтегративним процесом, що залежить від чітко координованої роботи безлічі генетичних, клітинних і морфогенетичних механізмів. Будь-яке порушення на будь-якому етапі – від специфікації кардіогенних клітин до формування анатомічних структур та функціонального переходу до постнатальної циркуляції – може призвести до розвитку вроджених вад, які нерідко загрожують життю. Тому глибоке розуміння цих процесів має не лише фундаментальне наукове значення, а й величезне клінічне значення для ранньої діагностики, профілактики та лікування захворювань серця у новонароджених та дітей.

Тератогенна дія етанолу є однією з найбільш серйозних і досліджуваних форм внутрішньоутробного впливу несприятливих факторів навколишнього середовища на плід, що розвивається. В рамках ембріології та перинатальної патології цей аспект набув виняткової важливості, оскільки наслідки такого впливу виявляються часто незворотними та продовжують впливати на здоров'я дитини протягом усього життя. У той час як численні агенти, такі як певні медикаменти, вірусні інфекції та дефіцитні стани, можуть порушувати ембріональний розвиток, етанол займає особливе місце, насамперед через його широке поширення, соціальну доступність і часто недооцінений ризик. Незважаючи на багаторічну наукову дискусію, вже не викликає сумнівів той факт, що етанол має виражену тератогенність, і його вплив на плід не обмежується однією системою органів — він є полісистемним і комплексним.

Механізми тератогенності етанолу не можна розглядати як лінійний чи однофакторний процес.

Етанол та його первинний метаболіт – ацетальдегід – впливають на клітини ембріона у багатоступінчастому, каскадному режимі, викликаючи порушення кількох критично важливих біологічних процесів. На першому рівні впливу спостерігається порушення клітинної проліферації, тобто процесу розподілу клітин. Етанол уповільнює або повністю зупиняє мітотичну активність у клітинах, що знаходяться у фазі активного росту, особливо у ембіональному періоді, де клітинна маса має швидко збільшуватись. Це з інгібуванням клітинного циклу, пригніченням активності циклінзалежних кіназ, і навіть змінами в експресії генів, відповідальних за зростання і поділ. Внаслідок цього тканини, що знаходяться на ранньому етапі розвитку, залишаються недорозвиненими або формуються з грубими порушеннями архітектури.

Водночас етанол сприяє активації апоптотичних механізмів – запрограмованої клітинної загибелі. Апоптоз є нормальною частиною ембріонального розвитку, що забезпечує видалення зайвих або пошкоджених клітин, проте під впливом етанолу цей процес стає надмірним. Це особливо помітно в областях нейроектодерми та серцевого зачатку, де відзначається гіперекспресія проапоптотичних білків, таких як Bax та p53, та пригнічення антиапоптотичних сигналів, включаючи Bcl-2. Результатом стає потужна загибель клітин у критичні моменти органогенезу, що веде до порушення морфогенезу [2, 3].

Міграція клітин - ще один ключовий процес, критично важливий для формування нормальної анатомії органів. Клітини, особливо похідні з нейрального гребеня, повинні переміщатися на певні ділянки ембріона, де вони формують тканини обличчя, серця, судин та периферичної нервової системи. Етанол порушує ці міграційні процеси за рахунок дестабілізації цитоскелету, порушень клітинної адгезії, а також дисфункції білків, що регулюють спрямований рух клітин - наприклад, RhoGTP-аз і факторів ремоделювання актинового цитоскелета. Це особливо критично для кардіального розвитку, оскільки клітини вторинного серцевого поля та кардіального гребеня не досягають своїх мішеней, залишаючи дефекти у перегородках, артеріальних дугах та клапанах.

Поряд з цим, етанол надає потужне інгібуючу дію на процеси клітинної диференціювання. Це означає, що навіть ті клітини, які зберегли життєздатність та досягли своїх місць призначення, не здатні повноцінно спеціалізуватись у відповідних типах тканин. В нормі на цьому етапі включаються специфічні транскрипційні програми, що активують експресію генів, відповідальних за функціональну ідентичність клітини — кардіоміоциту, нейрона, ендотеліальної клітини та ін [4].

Крім того, етанол порушує клітинну сигналізацію – молекулярні каскади, які керують органогенезом. Зокрема, страждають сигнальні шляхи Wnt/β-катенін, Hedgehog, Notch та FGF, які беруть участь у просторово-часовій координації розвитку. Етанол може знижувати доступність лігандів, блокувати рецептори або порушувати транскрипційні відповіді клітин-мішеней. Це викликає дезорганізацію морфогенетичних градієнтів, у результаті тканини розвиваються хаотично, незалежно від свого розташування чи стадії розвитку. Особливо важкі наслідки викликає придушення шляху Hedgehog, який критично важливий для формування середньої лінії організму, включаючи серце, обличчя та мозок. Інгібування цього шляху призводить до цілого спектру порушень від гіпоплазії до повної відсутності структур.

Додатковим елементом патогенезу є оксидативний стрес. Етанол, метаболізуючись у тканин плода, сприяє накопиченню активних форм кисню (ROS), які ушкоджують ДНК, білки та ліпіди клітинних мембран. Ембріон, що розвивається, особливо вразливий до вільнорадикального пошкодження, оскільки його антиоксидантні системи - такі як супероксиддисмутаза, каталаза і глутатіонпероксидаза - ще не повністю активовані. Пошкодження клітинних компонентів, що виникає, веде до генетичної нестабільності та вторинної активації апоптозу [5].

Слід зазначити вплив етанолу на епігенетичні механізми регуляції. Епігенетика - це сукупність процесів, що управляють активністю генів без зміни їх послідовності. Метилювання ДНК, модифікації гістонів і РНК, що не кодують, відіграють важливу роль у перемиканні генів в ембріогенезі. Етанол втручається в ці процеси, що призводить до аномальної метиляції промоторів ключових регуляторних генів, що може блокувати або, навпаки, активувати експресію поза відповідним контекстом. Ці епігенетичні порушення не тільки сприяють формуванню аномалій, а й потенційно передаються до наступних поколінь через так звані ефекти епігенетичної спадковості.

Особливе значення має часовий аспект впливу. Ембріональна чутливість до етанолу неоднорідна: існує так звані «критичні вікна» — періоди, коли певні органи та тканини особливо чутливі до тератогенних впливів. У разі серця такими вікнами є третій і четвертий тижні ембріогенезу, коли відбувається формування серцевої трубки та початок її звивистості. Вплив етанолу в ці періоди може призводити до важких структурних вад, тоді як пізніше вживання може вплинути на провідну систему, судини або клапани. Нейророзвиток, навпаки, залишається чутливим до етанолу протягом усієї вагітності, що пояснює нейроповедінкові наслідки фетального алкогольного впливу, навіть за його епізодичному характері у другому чи третьому триместрі.

Крім біологічних факторів, велике значення має і генетична схильність. Різні ембріони навіть за однакового рівня впливу можуть демонструвати різний ступінь уразливості до етанолу. Це зумовлено поліморфізмами в генах, що кодують фе-

рменти метаболізму етанолу (такі як алкогольдегідрогеназа та альдегіддегідрогеназу), а також у генах, що регулюють апоптоз, репарацію ДНК та антиоксидантний захист. Таким чином, геном плода і матері створює унікальний контекст, в якому той самий вплив може призвести або до серйозних аномалій, або до мінімальних наслідків.

Також не можна виключити роль плаценти як посередника дії етанолу. Плацента не тільки пропускає етанол без перешкод, а й сама страждає від його токсичної дії. Етанол може викликати васкулопатію, запалення, порушення транспорту поживних речовин, що додатково посилює гіпоксію та метаболічний стрес плода. Плацентарна дисфункція разом із прямим впливом етанолу на плід утворює патогенетичний симбіоз, що призводить до системних наслідків [6].

Нарешті, варто наголосити, що наслідки тератогенної дії етанолу виходять далеко за межі структурних аномалій. Навіть у разі відсутності грубих вроджених вад, діти, які зазнали впливу алкоголю in utero, часто демонструють функціональні порушення: від затримок психомоторного розвитку до порушень уваги, імпульсивності, проблем із навчанням та соціальною адаптацією. Ці порушення можуть бути наслідком мікроаномалій у будові мозку, так і стійких біохімічних та епігенетичних змін, що закріпилися в ході ембріогенезу.

Формування серця у плода є надзвичайно чутливим до зовнішніх і внутрішніх факторів біологічним процесом, у якому навіть незначні відхилення можуть призвести до стійких морфологічних та функціональних аномалій. Відомо, що алкоголь (етанол), будучи одним із найпоширеніших серед екзогенних тератогенів, здатний порушувати ембріогенез різних органів, включаючи серце. Хоча загальновідомі ризики нейрогенетичних розладів при фетальному алкогольному синдромі, вплив етанолу на кардіогенез залишається менш вивченим, незважаючи на дані, що вказують на значну участь етанолу у формуванні вроджених вад серця. На перетині морфологічної, молекулярної та клітинної ембріології ця тема сьогодні набуває особливої актуальності.

Згідно з сучасними уявленнями, кардіогенез включає поетапну реалізацію програм клітинної проліферації, диференціювання, міграції та апоптозу з обов'язковою участю факторів транскрипції (GATA4, NKX2.5, MEF2C), сигнальних шляхів (Wnt, BMP, Notch, Hedgehog). Етанол, проникаючи через плацентарний бар'єр, має модулюючу або інгібуючу дію на більшість цих процесів. Первинним мішеням етанолу служать нейроектодермальні та мезодермальні популяції клітин, від яких залежить як первинна закладка серцевої трубки, так і подальше формування перегородок, клапанів та провідної системи.

На клітинному рівні етанол здатний викликати дисбаланс між проліферацією та апоптозом клітин зачатка серця. Експериментальні дані, отримані на моделях in vivo, особливо у щурів, показали, що пренатальна експозиція етанолу порушує активність клітинного циклу в міобластах і кардіоміоцитах, знижуючи експресію Cyclin D1 і збільшуючи експресію інгібіторів p21 і p27, що веде до блокування клітин. Паралельно активується шлях апоптозу через мітохондріально-залежний каскад, що було підтверджено підвищенням рівня Bax та зниженням Bcl-2 у серцевій тканині плодів, що зазнали алкогольної інтоксикації. Підвищений рівень циторедукції в серці у ембріонів призводить до формування стенозованих та гіпопластичних структур, у тому числі міжшлуночкових перегородок та клапанів.

Особливий інтерес має вплив етанолу на розвиток міофібрилярного апарату кардіоміоцитів. У низці морфологічних досліджень зафіксовано виражені ультраструктурні порушення у скоротливому апараті міокарда шлуночків ембріонів щурів після хронічної алкогольної інтоксикації матері. На ранніх етапах (16–20 добу гестації) у експериментальних тварин спостерігалося дифузне роз'єднання Z-дисків, атипова організація саркомерів, редукція актинових та міозинових філаментів, затримка формування I- та A-дисків. Крім того, виявлено ознаки незавершеної трансформації преміофібрилу у зрілі структури, що свідчить про блокування ключових фаз міофібрилогенезу [7].

Молекулярні механізми, що забезпечують складання міофібрилу, вимагають участі багатьох спеціалізованих білків: α-актиніна, тітіну, небулину, тропомодуліну, нем'язового міозину II типу. Дослідження [Sanger та колег (2005, 2008)] показали, що Z-диски є не просто структурними вузлами, а й центрами організації сигнальних білків, що впливають на збирання саркомірів. Етанол втручається в ці процеси, порушуючи просторову організацію Z-дисків і знижуючи експресію ключових компонентів, у тому числі тропомодуліну, що відповідає за стабільність довжини тонких ниток. У плодів, що зазнали впливу етанолу, фіксувалося порушення ініціації збирання зрілих фібрил, що корелювало із втратою функціонального синхронізму скорочень та зниженням міогенного потенціалу кардіоміоцитів [8, 9].

Однією з мішеней етанолу є також вторинне епікардіальне серцеве поле, звідки мігрують клітини, що формують виносять тракти серця і коронарні судини. Етанол порушує міграцію цих клітин за рахунок дестабілізації цитоскелету, особливо актинових філаментів, та інгібіції Rac1 та Cdc42 – головних регуляторів клітинної полярності. На цьому тлі у ембріонів спостерігаються порушення формування трактів, що виносять, стенози і неправильна конфігурація аортальної дуги.

Метаболічні аспекти тератогенної дії етанолу включають окислювальний стрес. Етанол індукує продукцію активних форм кисню, пригнічуючи при цьому активність антиоксидантних

ферментів, таких як супероксиддисмутаза та каталаза. Це веде до пошкодження мітохондріальних мембран у кардіоміоцитах, порушення фосфорилювання АТФ та дисфункції іонних каналів. У дослідженнях зафіксовані мітохондріальні розщеплення, втрата христів та набухання матриксу, що опосередковано підтверджує деградацію енергетичного апарату клітин серця під впливом етанолу. Порушення окисного метаболізму знижує рівень доступної енергії, необхідної для полімеризації структурних білків та механічної роботи міокарда [10].

Аналіз наукових джерел показав, що вплив етанолу поширюється як на паренхіму серця, а й міжклітинний матрикс. Етанол викликає активацію металопротеїназ та порушує синтез колагену I та III типів, що було підтверджено у дослідженнях, де у ембріонів після алкогольної інтоксикації виявлялися ознаки фіброзу, дезорганізація волокон та розширення інтерстиції. Подібне ремоделювання створює анатомічну схильність до дилатаційної та алкогольної кардіоміопатії вже на внутрішньоутробному етапі [11].

Зміни у васкуляризації серця також відіграють ключову роль. Етанол порушує ангіогенез, інгібуючи VEGF-залежне диференціювання ендотеліальних клітин. На ультраструктурному рівні зафіксовано зменшення кількості капілярів, їх дезорієнтацію та збільшення відстані між судинними елементами та міофібрилярним апаратом. Це погіршує дифузію кисню та метаболітів, посилюючи гіпоксію та апоптоз кардіоміоцитів. У сукупності з описаними вище механізмами такі зміни формують каскад порочних кіл, що порушують формування міокарда на всіх рівнях - від молекулярного до тканинного.

Цікавим є і статевий диморфізм у реакцію пренатальний вплив етанолу. У деяких дослідженнях відзначено велику чутливість жіночих ембріонів до ураження міокарда, що пов'язують з відмінностями в експресії рецепторів естрогену та прогестерону, що впливають на антиапоптотичні механізми та активність генів росту. Це може пояснити варіативність серцевих вад у дітей з ФАС, що спостерігається в клінічній практиці, залежно від статі.

Таким чином, етанол порушує кардіогенез не за допомогою одного універсального механізму, а через цілу мережу взаємопов'язаних впливів: від прямого пошкодження ДНК до епігенетичного репрограмування, від порушень біогенезу міофібрил до судинної гіпоплазії. Сучасні морфологічні та молекулярні дослідження, включаючи серію публікацій, що роблять значний внесок у розшифровку цих механізмів, підкреслюючи роль етанолу як системного тератогену з прицільною дією на пренатальний міокард [12].

Розуміння цих процесів як розширює уявлення про патогенезі вроджених вад серця, а й дозволяє формувати основу для профілактичних заходів. Сьогодні в умовах розвитку епігеномної та метаболомної медицини стає можливим визначення біомаркерів внутрішньоутробного ушкодження, що відкриває перспективи для індивідуалізованої пренатальної діагностики та навіть потенційної корекції на ранніх етапах гестації.

Фактори ризику та модифікатори дії етанолу є найважливішою ланкою в розумінні того, яким чином і за яких умов алкогольна дія в період вагітності призводить до порушення розвитку серця плода. Якщо механізми дії етанолу описують те, як речовина на клітинному і молекулярному рівнях руйнує структурно-функціональну цілісність органу, що розвивається, то модифікуючі фактори пояснюють, чому одні ембріони піддаються більш вираженому тератогенному впливу, ніж інші, навіть при однаковому рівні впливу. Ці відмінності обумовлені безліччю змінних, включаючи генетику, стан здоров'я матері, зовнішні умови і навіть психоемоційне тло, на якому протікає вагітність.

Одним з найважливіших факторів, що модифікують тератогенну дію етанолу, є генетична схильність. Насамперед це стосується варіацій в активності ферментів, що беруть участь у метаболізмі етанолу, таких як алкогольдегідрогеназа (ADH) та альдегіддегідрогеназа (ALDH). Ці ферменти каталізують перетворення етанолу спочатку в ацетальдегід, а потім менш токсичну оцтову кислоту. У людей із генетичними варіантами, що викликають зниження активності ALDH2 (зокрема, ALDH2*2, поширеної серед азіатських популяцій), ацетальдегід затримується в організмі довше, посилюючи інтоксикацію. Він має виражену мутагенну і цитотоксичну дію на клітини, що розвиваються, включаючи попередники кардіоміоцитів. Підвищення рівня цього метаболіту в амніотичній рідині та крові матері супроводжується збільшенням ймовірності порушення серцевої морфогенези. На моделі трансгенних мишей з інактивацією гена ALDH2 показано, що пренатальна дія етанолу у таких тварин призводить до більшої частоти дефектів міжшлуночкової перегородки та порушення формування аортального тракту.

Не менш важливим фактором ризику є внутрішньотивний статус матері. Стан дефіциту окремих мікронутрієнтів, особливо фолієвої кислоти, вітамінів групи В, цинку, селену, вітаміну Е та аскорбінової кислоти, посилює ушкоджуючу дію етанолу. Ці елементи критично необхідні для нормального поділу, диференціювання та антиоксидантного захисту клітин ембріона. Нестача фолієвої кислоти, як відомо, пов'язана з підвищенням ризику дефектів нервової трубки, але може вести до аномалій у розвитку серцево-судинної системи. Етанол додатково знижує рівень циркулюючого фолату та порушує його транспорт у тканині плода. В умовах гіповітамінозу відбувається ослаблення метилюючих процесів, що спричиняє епігенетичні мутації та виключення ключових ре-

гуляторних генів, що беруть участь у кардіогенезі. Крім того, порушений антиоксидантний баланс, особливо при дефіциті вітамінів Е і С, робить клітини кардіогенних зон більш уразливими до окислювального стресу, спричиненого метаболізмом етанолу. Це призводить до підвищення рівня пероксидного ушкодження ліпідів клітинних мембран, інактивації ферментів та активації каскадів апоптозу [13].

Найважливішою змінною, що впливає на ступінь тератогенної дії етанолу, є часовий профіль його дії. Найбільш небезпечним вважається період від третього до восьмого тижня вагітності, коли відбувається активне закладання органів – органогенез. Зокрема, кардіогенез починається вже на 18–22 добу гестації. Вплив етанолу в цей період може призводити до порушення процесів злиття ендокардіальних подушок, формування дефектів міжпередсердної та міжшлуночкової перегородок, гіпоплазії шлуночків, а також до помилок у поділі вихідних трактів. На пізніших термінах тератогенний вплив етанолу проявляється переважно на функціональному рівні – у вигляді порушення ритму, уповільнення дозрівання провідної системи або пізнього розвитку коронарних судин [14].

Підсумок

Узагальнюючи представлені дані, можна стверджувати, що пренатальний вплив етанолу багатогранно і глибоко впливає на розвиток серцево-судинної системи плода. Дослідження, проведені на різних модельних організмах, включаючи курячі ембріони та ембріонів щурів, демонструють, що етанол порушує процеси кардіогенезу, включаючи диференціювання кардіоміоцитів, формування ендокардіальних подушок та розвиток провідної та скоротливої систем серця. Ці порушення можуть призвести до структурних аномалій, таких як дефекти міжпередсердної та міжшлуночкової перегородок, а також до функціональних розладів, включаючи порушення ритму та скорочення серця.

Крім того, пренатальна дія етанолу пов'язана з епігенетичними змінами, такими як порушення метилювання ДНК та модифікації гістонів, що може призводити до довгострокових змін експресії генів, відповідальних за нормальний розвиток серця. Ці зміни можуть зберігатися після народження та підвищувати ризик серцево-судинних захворювань у пізнішому віці.

Перспективи подальших досліджень

У світлі представлених даних необхідно продовжувати дослідження, що спрямовані на більш глибоке розуміння механізмів тератогенної дії етанолу, розробку ефективних стратегій профілактики та втручання, а також на покращення діагностики та лікування наслідків пренатального впливу алкоголю. Тільки комплексний та міждисциплінарний підхід дозволить ефективно боротися з цією серйозною проблемою суспільної охорони здоров'я.

Інформація про конфлікт інтересів

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

Джерела фінансування

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

Літературні джерела
References

1. Allwork SP. Heart Muscle: Ultrastructural Studies. J Anat. 1988;159:200–6.
2. Wang Y, Li Y, Wang Y, et al. Prenatal ethanol exposure impairs the conduction delay at the atrioventricular junction of the embryonic heart. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2021;320(2):693–703.
3. Karunamuni G, Gu S, Doughman YQ, et al. Ethanol exposure alters early cardiac function in the looping heart: a mechanism for congenital heart defects? Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2014;306(3):414–21.
4. Clarren SK, Smith DW. The effect of maternal ethanol ingestion on fetal rat heart vitamin A. Pediatr Res. 1995;38(4):678–83.
5. Kovalenko O, Ivanov S, Petrenko V. Ultrastructural changes of the rat contractile apparatus of the heart under intrauterine alcohol intoxication. Womab. 2019;15(3):225–30.
6. Thomas AP, Rozanski DJ, Renard DC, Rubin E. Effects of ethanol on the contractile function of the heart: a review. Alcohol Clin Exp Res. 1994;18(1):121–31.
7. Ren J, Wold LE. Mechanisms of alcoholic heart disease. Adv. Cardiovasc. Dis. 2008;2:497–506.
8. Sanger JW, Ayoob JC, Chowrashi P, Zurawski D, Sanger JM. Assembly of myofibrils in cardiac muscle cells. Adv Exp Med Biol. 2000;481:89–102.
9. Sanger JW, Chowrashi P, Shaner NC, et al. Myofibrillogenesis in skeletal muscle cells. Clin Orthop Relat Res. 2002;403:153–62.
10. 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 ratheart. Cardiovasc Res. 1975;9(5):649–63.
11. Ren J, Wold LE. Mechanisms of alcoholic heart disease. Adv Cardiovasc. Dis. 2008;2:497–506.
12. Movva R, Figueredo VM. Alcohol and the heart: to abstain or not to abstain? Int J Cardiol. 2013;164:267–76.

13. Richardson PJ, Patel VB, Preedy VR. Alcohol and the myocardium. Novartis Found Symp. 1998;216:35–45.

14. Fernández-Solà J, Junyent JM, Urbano-Márquez A. Alcoholic myopathies. Curr Opin Neurol. 1996;9(5):400–5.

Марченко Д.Г., Морозова С.Б., Пальтов Є.В., Похил А.В., Смолькова О.В. Вплив тератогенних факторів на розвиток ембріонального серця.

РЕФЕРАТ. Одним із ключових завдань сучасної перинатальної медицини залишається мінімізація тератогенного впливу на органогенез плода, особливо щодо серцево-судинної системи. Серце – перший функціонально активний орган ембріона – починає формуватися і скорочуватися вже на третьому тижні гестації, проходячи через строго регламентовані морфогенетичні етапи. Серед екзогенних тератогенів особливе місце займає етанол, що має високу проникність через плацентарний бар'єр та полісистемну цитотоксичність. Незважаючи на широкомасштабні профілактичні заходи, споживання алкоголю під час вагітності залишається актуальною проблемою, яка спричиняє виникнення вроджених вад серця – провідної причини неонатальної смертності та інвалідизації. Дана стаття спрямована на аналіз патогенетичних механізмів порушення кардіогенезу під дією етанолу, включаючи розлади клітинної проліферації, апоптозу, міофібрилогенезу та епігенетичної регуляції. Дані, які ми отримали за рахунок аналізу літературних джерел, наголошують на необхідності міждисциплінарного підходу до ранньої діагностики, пренатальної профілактики та інтервенції для зниження ризику порушень розвитку серцево-судинної системи в рамках спектру фетальних алкогольних розладів.

Ключові слова: вроджені вади серця, пренатальна дія етанолу, тератогенез, кардіогенез, апоптоз, епігенетика, міофібрилогенез, програмування плоду.