

АХМЕТОВА МЕРУЕРТ ЖАНАТОВНА

6D060700-Биология мамандығы бойынша философия докторы (PhD)
дәрежесіне іздену үшін ұсынылған диссертациясына

АННОТАЦИЯ

Онтогенездің эмбрионалдық кезеңінде серотонин концентрациясы өзгерген егеукүйрықтардың оң жақ қарынша миокардының жиырылғыштығының реттелуі

Диссертациялық жұмыс егеукүйрықтардың күшіктерінің оң жақ қарынша миокардының иноторопты қызметіне онтогенездің эмбрионалдық кезеңінде серотонин концентрациясының өзгерісінің әсерін зерттеуге арналған.

Зерттеу тақырыбының өзектілігі.

Соңғы кезде серотонинергиялық жүйені зерттеуге аса көп көңіл бөлінуде. Серотонин немесе 5-гидрокситриптамин (5-НТ) ағзада кеңінен таралған биогенді моноамин. Серотониннің жүрек-қантамырлар жүйесінің ауруларының дамуындағы ролі әлемдік әдебиеттерде кеңінен талқыланады. Бірқатар авторлар жүрек-қантамырлар жүйесінің қызметінің реттелуінің орталық механизмдерінде серотониндік рецепторлардың түрлері негізгі рөл атқаратынын дәлелдеді. Мысалы, 5-НТ_{1A} рецепторларының қозуы симпатикалық әсерлердің орталық тежелуін және одан әрі брадикардияны тудырады, 5-НТ₂ рецепторларының қозуы симпатикалық бөлімінің қозуына, қан қысымының жоғарылауына, тахикардияның, жүрекшелердің фибрилляциясының дамуына себеп болады.

Жүректің дамуы үнемі серотониннің бақылауында болады. Серотонин жүктілік кезінде плацента арқылы белсенді тасымалданады. Тышқан эмбриондарының культураларында дамып келе жатқан жүрек миокардында серотониннің жоғары деңгейі анықталды. Серотониннің мембраналық тасымалдаушысы сүтқоректілердің жүрегінде эмбрионалдық даму кезеңінде анықталды.

Серотонин миокардтың дамуына, жүрек камераларының бөлінуіне қатысатын негізгі сигналдық молекула болып саналады. 5-НТ_{2B} серотонин рецепторының эмбриогенез кезінде жүректің дамуында маңызды екендігі дәлелденді. Бұл рецептордың генінің нокауты болған тышқандарда жүрек ақауларын, миокардтың жиырылу қабілетінің өзгеруін, қарыншалар салмағының төмендеуін және эмбрионалдық өлімді тудырған. Миокардтың жиырылғыштық қабілетінің бұзылысына әкелетін механизмдерге миофибриллярлық аппаратының, интеркалирленген дискінің құрылымының өзгеруі, субэпикардиалдық бөліктерінде саркомерлердің қалыптан тыс ұйымдастырылуы және миокардта трабекулалардың болмауы жатады. Сондықтан, жатырдағы серотонинергиялық жүйеге араласу ұрықтың жүрек-қантамырлар жүйесінің қалыпты дамуына кедергі келтіруі мүмкін деген болжам туындады.

Жүректің оң жақ қарыншасының қызметін бағалауға соңғы уақытта көп көңіл бөлінуде. Өкпе гипертензиясы кезінде оң жақ қарыншаның дисфункциясын зерттеу маңызды мәселелердің бірі ретінде қарастырылады. Өкпенің артериялық гипертензиясымен асқынған туа біткен жүрек ақаулары бар жас сәбилердің жағдайын жақсарту бойынша шаралар ұтымсыз болуда. Сондықтан, бұл мәселені шешуде жануарлар үлгілерінде қосымша зерттеулер қажет етіледі.

Онтогенездің эмбрионалдық кезеңінде жүрек-қантамырлар жүйесінің қалыпты қызметі үшін ағзадағы серотониннің қалыпты деңгейі болғаны өте маңызды фактор деп тұжырымдауға болады. Сондықтан, серотонинді жүрек-қантамырлары ауруларын емдеуде қолданудың жаңа перспективаларын қарастыруға мүмкіндік береді. Серотониннің жүрек-қантамырлар жүйесіне әсері күрделі және оның миокардтың физиологиялық процестеріне қосатын үлесі жайлы зерттеу жұмыстары жеткіліксіз жүргізілген және одан әрі зерттеуді қажет етеді. Осыған байланысты пренаталдық даму кезеңіндегі серотонин концентрациясының өзгерісінің ерте постнаталдық онтогенездегі жүректің инотропты қызметіне әсерін зерттеу қажеттілігі туындады.

Зерттеу жұмысының мақсаты:

Онтогенездің эмбрионалдық кезеңінде серотониннің мембраналық тасымалдаушысының және серотонин синтезінің блокадасының егеуқұйрық күшіктерінің оң жақ қарынша миокардының инотропты қызметіне әсерін зерттеу.

Зерттеу жұмысының міндеттері:

1. Онтогенездің эмбрионалдық кезеңінде серотониннің мембраналық тасымалдаушысының және серотонин синтезінің блокадасы жасалынған 7 және 14 күндік егеуқұйрық күшіктерінің оң жақ қарынша миокардына серотониннің әртүрлі концентрацияларының әсерін зерттеу.

2. Эмбрионалдық даму кезеңінде серотониннің артық мөлшері мен тапшылығы болған 7 және 14 күндік егеуқұйрық күшіктерінің оң жақ қарынша миокардына адреналиннің жоғарылаған концентрацияларының әсерін зерттеу.

3. Серотонин тапшылығы мен артық мөлшері жағдайында дамыған 14 күндік егеуқұйрықтардың күшіктерінде оң жақ қарынша миокардындағы морфологиялық өзгерістерді анықтау.

4. Онтогенездің эмбрионалдық кезеңінде серотонин синтезі мен серотониннің мембраналық тасымалдаушысының блокадасы жасалынған 14 күндік егеуқұйрық күшіктерінің тромбоциттерінде SERT экспрессиясын анықтау.

Зерттеу объектілері: буаз болған Wistar егеуқұйрықтары және олардың 7 және 14 күндік күшіктері. Зерттеу нысаны – оң жақ қарынша.

Жануарлардағы эксперименталды зерттеу жұмыстары Қазан мемлекеттік медицина университетінің жергілікті этикалық комитетімен мақұлданды.

Зерттеу әдістері. Зерттеу нәтижелерін алу және оларды өңдеу үшін миокардтың жиырылғыштығын *in vitro* зерттеу әдісі, миокардтағы морфологиялық өзгерістерді анықтау әдісі, Вестерн-блоттинг әдісімен мембраналық серотонин тасымалдаушысының экспрессиясын анықтау әдісі

қолданылды. Зерттеудің статистикалық өңделуі Microsoft Excel 2019 және Statistica 7.0 бағдарламаларымен Стьюденттің t-критерийін анықтаумен жүзеге асырылды. Зерттеу жұмыстары КеАҚ «Е.А. Бөкетов атындағы Қарағанды университеті» биология-география факультетінің физиология кафедрасында, КеАҚ «Қарағанды медицина университеті» физиология кафедрасында және Қазан мемлекеттік медицина университетінің қалыпты физиология және жалпы патология кафедраларында орындалды.

Зерттеудің ғылыми жаңалығы.

Алғаш рет дамудың эмбрионалдық кезеңінде серотонин концентрациясының төмендеуінің және жоғарылауының ерте постнаталдық онтогенезде 7 және 14 күндік егеуқұйрық күшіктерінің оң жақ қарынша миокардының инотропты қызметіне әсері көрсетілді.

Алғаш рет онтогенездің эмбрионалдық кезеңінде серотонин концентрациясы өзгерген егеуқұйрық күшіктерінің оң жақ қарынша миокардының жиырылу қабілетіне серотонин мен адреналиннің әсері зерттелді.

Онтогенездің эмбрионалдық кезеңінде серотонинергиялық реттелудің өзгеруінен ерте постнаталдық онтогенезде кардиомиоциттердің морфологиялық өзгерістері анықталды.

Алғаш рет дамудың эмбрионалдық кезеңінде серотонин концентрациясы жоғарылаған және төмендеген егеуқұйрық күшіктерінің тромбоциттерінде серотонин тасымалдаушысының экспрессиясы анықталды.

Зерттеудің теориялық және практикалық маңыздылығы.

Жұмысты орындау барысында жүктілік кезінде серотонинергиялық жүйенің өзгеруі ұрықтың инотропты қызметінің бұзылуына әкелетіндігін растайтын деректер жұмыстың теориялық маңыздылығын құрайды. Зерттеу нәтижелері серотониннің жүрек-қантамырлар жүйесіне әсері және оның миокардтың физиологиялық процестеріндегі маңызы туралы білімді толықтырады.

Жануарларға үлгі жасау арқылы жүрек-қантамырлары ауруларын анықтауға бағытталған зерттеулер жүрек-қантамырлар жүйесінің физиологиясына қосқан құнды үлес болып табылады. Жұмыстың практикалық маңыздылығы: алынған деректер серотонинергиялық жүйенің жүрек жеткіліксіздігі, миокард гипертрофиясы және өкпе гипертензиясы ауруларының алдын алуда маңызын тереңірек түсінуге мүмкіндік береді.

Серотониннің жүректің инотропты қызметінің көрсеткіштеріне (жиырылу күші, жиырылу уақыты және босансу уақыты) әсері жасқа байланысты, жыныстық жетілу кезінде айтарлықтай өзгеріске ұшырайды. Психотроптық заттар серотониннің метаболизмін немесе оның рецепторларына әсер ету арқылы оларды өзгерте алатын фармакологиялық дәрілер ретінде қолданылады. Жүктілік кезінде оларды шамадан тыс пайдаланудың нәтижесінде ұрықтың жүрегінің қалыпты дамуында қауіп төнеді. Серотонин синтезіндегі негізгі ферменттің (триптофангидроксилаза) белсенділігін тежейтін заттарға параклорфенилаланин (рСРА) жатады. Серотониннің мембраналық тасымалдаушысын тежейтін заттарға серотонинді

кері кармаудың селективті ингибиторлары (SSRI) тобына кіретін флуоксетин жатады.

Алынған нәтижелер дамудың ерте постнаталдық кезеңінде егеуқұйрық күшіктерінің жүрегінің инотропты қызметіне серотониннің рөлі туралы түсініктерді дамытады. 7 және 14 күндік жануарларға жүргізілген тәжірибелердің нәтижелері бойынша, эмбрионалдық даму кезеңінде серотониннің артық мөлшері мен тапшылығы жағдайында дамыған егеуқұйрық күшіктерінде серотонин мен адреналинді енгізу арқылы адренергиялық және серотониндік рецепторлардың қатысуымен оң жақ қарыншаның жиырылу механизмдерінде ерекшелік болатыны көрсетілген.

Алынған нәтижелерді жас ерекшеліктеріне қарай егеуқұйрықтардың жүрек-қантамырлар жүйесінің қызметінің физиологиялық зерттеу жұмыстарының нәтижелерін түсіндіру үшін пайдалануда ұсынылады. Зерттеу материалдарын жануарлар физиологиясы, жас ерекшеліктер физиологиясы, қалыпты физиология курстарын оқыту барысында оқу процесінде қолдануға болады.

Қорғауға ұсынылатын негізгі қағидалар:

1. Пренаталдық даму кезеңінде серотонин концентрациясының өзгеруі жаңа туған егеуқұйрық күшіктерінде оң жақ қарынша миокардының жиырылу қызметін төмендетеді.

2. Онтогенездің эмбрионалдық кезеңінде серотонин концентрациясының өзгеруі жаңа туған егеуқұйрық күшіктерінің оң жақ қарынша миокардының жағымсыз морфологиялық өзгерістеріне әкеледі.

3 Дамудың эмбрионалдық кезеңінде серотонин концентрациясының төмендеуі мен жоғарылауы жаңа туған егеуқұйрық күшіктерінде серотониннің мембраналық тасымалдаушысының фосфорланған түрінің экспрессиясын төмендетеді.

Негізгі нәтижелер:

- Эмбриональды кезеңде серотонин тапшылығы жағдайында дамыған 7 және 14 күндік жаңа туған егеуқұйрық күшіктерінде басқа топтармен салыстырғанда оң қарынша миокардының серотонин концентрациясына жиырылу қабілетінің төмендеуі анықталды.

- 14 күндік егеуқұйрық күшіктерінде серотонин барлық топтарда оң жақ қарынша миокардына оң инотропты әсер ететіні анықталды.

- Эмбриональды онтогенезде серотонин тасымалдаушысының блокадасы бар 7 және 14 күндік егеуқұйрық күшіктерінің тәжірибелік тобында, бақылау тобымен және серотонин әсерінен эмбриональды онтогенезде серотонин синтезінің блокадасы бар егеуқұйрық күшіктерінің тәжірибелік тобымен салыстырғанда, оң жақ қарынша миокардының жиырылуының жалпы ұзақтығының ең аз қысқаруы жиырылу және босаңсу уақытының азаюына байланысты болды.

- 7 және 14 күндік егеуқұйрық күшіктерінде постнаталдық даму кезеңінде адреналиннің жоғарылаған концентрацияларына миокардтың жиырылу реакциясы тәжірибелік топтарда бақылау тобымен салыстырғанда төмендеген.

- Онтогенездің ерте эмбриональды кезеңінде флуоксетин (серотониннің артық моделі) әсеріне ұшыраған 7 күндік егеуқұйрық күшіктерінің тәжірибелік тобында басқалармен салыстырғанда адреналин әсерінің жалпы жиырылу уақытының төмендеуі анықталды.

- 14 күндік егеуқұйрық күшіктерінде онтогенездің эмбриональды кезеңінде триптофангидроксилаза ферментінің парахлорфенилаланин блокаторымен (серотонин тапшылығының үлгісі) оң жақ қарыншаның жалпы ұзақтығының басқа топтармен салыстырғанда қысқарғаны анықталды.

- 14 күндік егеуқұйрық күшіктерінің тәжірибелік топтарында оң жақ қарынша миокардында морфологиялық өзгерістер анықталды. Бірінші орында қанның микроциркуляторлы өзгерістері, бұлшықет талшықтарының декомплексациясымен айқын интерстициальды ісінулер. Кейбір бақылауларда кардиомиоциттердің микронекрозы анықталды.

- Онтогенездің эмбриональды кезеңінде серотонин концентрациясы өзгерген 14 күндік егеуқұйрықтардың күшіктерінде плазмадан тромбоциттерге серотонинді тасымалдауға тікелей қатысатын SERT белсенді фосфорланған түрі айтарлықтай төмендейтіні анықталды.

Жұмыс нәтижелерін енгізу.

Алынған нәтижелер академик КеАҚ «Е.А. Бөкетов атындағы Қарағанды университетінің» биология-география факультетінің физиология кафедрасында өткізілетін «Жүрек-қантамыр жүйесі» тарауы бойынша зертханалық жұмыстарын өткізуге енгізілген; КеАҚ «Қарағанды медицина университетінің» физиология кафедрасының оқу процесіне мына түрде: «Жалпы медицина» мамандықтары үшін модуль «Сұйықтық және транспорт», «Жүрек-қантамыр жүйесі. Лимфалық жүйе» атты пәніне «Фармация» мамандықтары үшін «Жүрек бұлшықетінің физиологиялық қасиеттері» атты тақырыбында, «Биомедицина» мамандықтары үшін «Қан айналым физиологиясы. Қан айналымның нейрогуморальдық реттелуі» атты тақырыбында тәжірибелік сабақтарын өткізуге енгізілген.

Жұмыстың ғылыми зерттеу бағдарламасымен байланыстылығы.

Диссертациялық жұмыс «Емшектегі балаларда өкпелік гипертензияны ерте диагностикалау әдісін клиникалық-физиологиялық негіздеу» №АР05136034 атты ғылыми жоба негізінде орындалды (2018-2020 ж.ж.).

Автордың жұмыстағы жеке үлесі: зерттелетін мәселе бойынша автор әдеби деректерді талдау, жұмыстың мақсат-міндеттерін анықтау, зерттеулерді жүргізу, нәтижелерді статистикалық өңдеу және талдау жұмыстарын, диссертацияны жазу және қол жазбаны рәсімдеуді орындады. Тәжірибелік зерттеу жұмыстары Қазан қаласының Қазан мемлекеттік медицина университетінің қалыпты физиология және жалпы патология кафедраларының ғылыми-зерттеу лабораторияларында автордың жеке қатысуымен орындалды.

Диссертацияның құрылымы мен көлемі. Диссертациялық жұмыс кіріспеден, әдебиеттерге шолудан, зерттеу әдістерінен және жеке зерттеу нәтижелері мен қорытындыдан, пайдаланылған әдебиеттер тізімінен тұрады. Диссертацияның жалпы көлемі – 133 бет. Пайдаланылған әдебиеттер тізімі – 288, диссертациялық жұмыста 10 кесте, 53 сурет және 3 қосымша келтірілген.

Жұмыстың апробациясы мен жарияланымдар.

Диссертацияның негізгі мазмұны 14 басылымдарда жарияланды, оның ішінде Scopus деректер қорында индекстелетін рецензияланатын ғылыми басылымдарда 2 мақала, Қазақстан Республикасы Ғылым және жоғары білім министрлігінің Ғылым және жоғары білім саласында сапаны қамтамасыз ету комитеті ұсынған басылымдарда 3 мақала. Бірқатар жұмыстар Ресейде өткен халықаралық конференциялардың материалдарында ұсынылып, жарияланды. Жұмыстың негізгі нәтижелері Ресей ғылым академиясының академигі Евгений Евгеньевич Никольскийді еске алуға арналған X Бүкілресейлік жас ғалымдар мектебінде «От нейрона к мозгу» Сателлиттік симпозиумінде (Қазан қ., 2019 ж.), «Актуальные проблемы биологии развития» жас ғалымдардың конференциясында (Мәскеу қ., 2021 ж.) талқыланды.