

МОНГОЛ УЛСЫН БОЛОВСРОЛ, СОЁЛ, ШИНЖЛЭХ УХААН, СПОРТЫН ЯАМ
АНАГААХЫН ШИНЖЛЭХ УХААНЫ ҮНДЭСНИЙ ИХ СУРГУУЛЬ

Гар бичмэлийн эрхтэй ©

ТӨМӨРБААТАРЫН БАТЗУЛ

**ХАРХНЫ ХӨВРӨЛИЙН ЗҮРХНИЙ ЭДИЙН ЯЛГАРАН ХӨГЖИЛД
ЭТАНОЛЫН ҮЗҮҮЛЭХ НӨЛӨӨ**

Е-09120103 Морфологи

Анагаах ухааны магистрын зэрэг горилсон нэг сэдэвт бүтээл

Улаанбаатар хот

2018 он

МОНГОЛ УЛСЫН БОЛОВСРОЛ, СОЁЛ, ШИНЖЛЭХ УХААН, СПОРТЫН ЯАМ
АНАГААХЫН ШИНЖЛЭХ УХААНЫ ҮНДЭСНИЙ ИХ СУРГУУЛЬ

ТӨМӨРБААТАРЫН БАТЗУЛ

ХАРХНЫ ХӨВРӨЛИЙН ЗҮРХНИЙ ЭДИЙН ЯЛГАРАН ХӨГЖИЛД
ЭТАНОЛЫН ҮЗҮҮЛЭХ НӨЛӨӨ

Эрдэм шинжилгээний ажлын удирдагч:

АУ-ны доктор А.Долгорсүрэн

Эрдэм шинжилгээний ажлын зөвлөх:

АУ-ны доктор, профессор Ж.Сарантуяа

Эрдэм шинжилгээний ажлын шүүмжлэгч:

АУ-ны доктор А.Аюурзана

Улаанбаатар хот

2018 он

ТОВЧ ХУРААНГУЙ

Түлхүүр үг: Этанол, төрөлхийн гажиг, ургийн архины хам шинж

ХАРХНЫ ХӨВРӨЛИЙН ЗҮРХНИЙ ЭДИЙН ЯЛГАРАН ХӨГЖИЛД ЭТАНОЛЫН ҮЗҮҮЛЭХ НӨЛӨӨ

Үндэслэл: ДЭМБ-ын тайлан мэдээнд төрөлхийн гажиг, гаж хөгжлийн улмаас 276000 нярай жил бүр нас бардаг гэж дурдагдсан байдаг (2014). Тус тоон үзүүлэлт цаашид ч өсөх хандлагатай байгаа бөгөөд энэхүү төрөлхийн гажгуудыг үүсгэж байгаа шалтгааны 50 орчим хувь нь тодорхой шалтгаангүй, үлдсэн 50 хувь нь архи, халдвар, хар тамхи, сэтгэц нөлөөт эм хэрэглэх, цацрагийн нөлөөнд өртөх зэрэг шалтгаантай байдаг байна. Үүнээс архины шалтгаант гаж хөгжлийн үзүүлэлтийн индекс өндөр байгаа бөгөөд энэ нь дан ганц болон олон эрхтнүүдийг хамарсан хавсарсан хүнд хэлбэрийн төрөлхийн гажиг, үүсгэдэг байна. Хүнд хэлбэрийн гажигт зүрхний төрөлхийн гажиг, мэдрэлийн гуурсны гаж хөгжил, болон Дауны хам шинж эзэлж байна.

Зорилго: Тиймээс бид туршилтын амьтанд этанолын хордлогын загвар үүсгэн хөврөлийн хөгжлийн зүрхний ялгаран хөгжилд хэрхэн нөлөөлж байгааг судлах зорилго тавьлаа.

Хэрэглэгдэхүүн, арга зүй: Судалгаанд вистар үүлдрийн 40 толгой хээлтэй эм хархыг хяналтын болон туршилтын бүлэг 1 (5г/кг), туршилтын бүлэг 2 (10г/кг) тус тус 3 бүлэг болгон хуваав. Туршилтын амьтны хөврөлийн хөгжлийн 7 дахь хоногт эрхтний ялгаран хөгжилтэй дүйцүүлэн этанолыг хэвлийн хөндийд 12 хоног тарьж биеийн жин, хооллолт болон усны хэрэглээг 1, 4, 7, 11, 15, 19 дэх хоногуудад тооцож үнэлгээ өгөв. Цусан дахь этанолын хэмжээг спектрофотометрийн аргаар тодорхойлсон. Этанолын хордлоготой хээлтэй хархны хэвлийн хөндийг мэс заслын аргаар нээж гөлчгийнүүдийг авч зүрхийг гаргалгааны аргаар гарган, 10 хувийн саармаг формалины уусмалд 24 цаг бэхжүүлж, Гематоксилин еозиноор будаж эд эсийн үнэлгээг эд судлалын аргаар хийж, электрон микроскопид харах эдийг 4 хувийн глютаральдегидийн уусмалд 24 цаг бэхжүүлэн скайнинг электрон микроскопид эдийг харж зургийг авсан.

Үр дүн: Туршилтын амьтны биеийн жин, хооллолт болон усны хэрэглээ нь этанолын тун болон хэрэглэсэн хугацаатай шууд хамааралтай болох нь харагдаж байна. Туршилтын бүлгийн хөврөлийн зүрхний эд эсийн шинжилгээг хяналтын бүлэгтэй харьцуулахад туршилтын бүлэгт кардиомиоцит эсийн бөөм томорсон, зүрхний

булчингийн эсүүд хөөж хавагнасан, булчингийн ширхгүүдийн хооронд тэлэлт, судасны хөндий тэлэгдэж зогсонгишил гиалиноз үүссэн өөрчлөлтийн шинж байгаа нь ажиглагдлаа.

Дүгнэлт: Этанолын хэт их хэмжээ нь хархны хөврөлийн зүрхний ялгаран хөгжилд нөлөөлдөг байна.

ABSTRACT

Keywords: ethanol, fetal alcohol syndrom, cardiac malformation, overdose

THE AFFECTS OF ETHANOL IN DEVELOPMENT OF RAT EMBRYO'S CARDIOGENESIS

Backgrounds: According to the World Health Organization report, 276000 infants die due to congenital malformation and anomaly every year (2014). The number will be increasing in the future. The 50 percent of the congenital malformation is not associated with an underlying disease and remaining 50 percent arise from alcohol, infection, drugs, drug usage for mentality and radiation effect. Alcohol malformation index is higher and causes serious congenital malformation including in separate and numerous organs. Serious malformations are cardiac malformation, neural crest malformation and Down's syndrome.

Objective: We aimed to study how to affect Embryo's cardiogenesis on ethanol induced animal design.

Materials and methods: The 40 pregnant rats of Wistar breed were randomly divided into 3 groups (control group, experimental group 1 (5 g/kg) and experimental group 2 (10 g/kg). Weight, diet, and water consumption were analyzed in 1st, 4th, 7th, 11th, 15th and 19th days. Experimental animals embryogenesis at 7th day equalized with organogenesis and injected ethanol in intraperitoneal for 12 days. Ethanol rate of blood was analyzed by using spectrophotometer. Ethanol intoxication pregnant rat is surged by hysterotomy and rat fetal were given birth. The heart samples were observed by the light microscope and scanning electron microscope.

Result: It is considered that experimental animal weight, diet and water consumption inverse related on ethanol dose and used date. It was observed cardiomyocytic cell enlargement, cardiac muscle cells triggering swelling, throbbing muscle inflammation, vasculitis and vascularization in histology of rat embro's heart in comparism with control group and experimental group.

Conclusion: Overdose ethanol consumption affected in the rat embryo's cardiogenesis.

ГАРЧИГ

ТОВЧИЛСОН ҮГИЙН ЖАГСААЛТ	5
ЗУРГИЙН ЖАГСААЛТ	7
ХҮСНЭГТИЙН ЖАГСААЛТ	8
УДИРТГАЛ	9
Судалгааны ажлын үндэслэл	9
Судалгааны ажлын зорилго, зорилт	10
Судалгааны ажлын шинэлэг тал	10
Судалгааны ажлын практик ач холбогдол	10
Судалгааны ажлын ёс зүйн асуудал	10
Судалгааны ажлын үр дүнг хэлэлцүүлсэн байдал	11
Судалгааны ажлыг хэвлүүлсэн байдал	11
НЭГДҮГЭЭР БҮЛЭГ. ХЭВЛЭЛИЙН ТОЙМ	13
1.1 Этанолын бүтэц, химийн чанар	13
1.1.1 Этанолын солилцоо	14
1.1.2 Ацетальдегидын солилцоо ба хорт чанар	15
1.1.3 Этанолоор өдөөгдсөн исэлдлийн стресс	17
1.2 Харх, хархны хөврөлийн зүрхний ялгаран хөгжил	21
1.3 Этанолын амьтны хөврөлийн хөгжилд үзүүлэх нөлөөг туршилтын загвар дээр судалсан судалгааны тойм	29
ХОЁРДУГААР БҮЛЭГ. СУДАЛГААНЫ ХЭРЭГЛЭГДЭХҮҮН БА АРГА ЗҮЙ	32
2.1 Судалгааны загвар	32
2.2 Судалгааны ажлын хэрэглэгдэхүүн	32
2.3 Судалгааны ажлын арга аргачлал	33

2.3.1	Туршилтын амьтанд этанолын хордлогын загвар үүсгэсэн арга зүй	33
2.3.2	Туршилтын амьтны биеийн жин, хооллолт усны хэрэглээг хэмжсэн арга зүй	34
2.3.3	Туршилтын амьтны цусанд спектрофотометрийн аргаар этанолын концентрацийг тодорхойлсон арга зүй	34
2.3.4	Бичил бэлдмэл бэлтгэх арга зүй	35
2.3.5	Электрон микроскопт харах эд бэлтгэх, эдийг харах арга зүй	36
2.4	Судалгааны үр дүнгийн боловсруулалт	37
	ГУРАВДУГААР БҮЛЭГ. СУДАЛГААНЫ АЖЛЫН ҮР ДҮН	38
3.1	Туршилтын амьтдын биеийн жинг харьцуулсан судалгааны дүн	38
3.2	Туршилтын амьтдын хоолны хэрэглээг харьцуулсан судалгааны дүн	39
3.3	Туршилтын амьтдын усны хэрэглээг харьцуулсан судалгааны дүн	41
3.4	Туршилтын амьтны цусан дахь этанолын концентрацийг тодорхойлсон дүн	43
3.5	Туршилтын амьтдын хөврөлийн зүрхний эдийн ялгаран хөгжилд үзүүлэх этанолын нөлөөг эд судлалын аргаар судалсан дүн	44
3.6	Хархны хөврөлийн зүрхний булчинт давхаргын зузааныг хэмжсэн дүн	46
3.7	Туршилтын амьтдын хөврөлийн зүрхний эдийн ялгаран хөгжилд үзүүлэх нөлөөг скайнинг электрон микроскопид харах аргаар судалсан дүн	50
	ДӨРӨВДҮГЭЭР БҮЛЭГ. СУДАЛГААНЫ ҮР ДҮНГИЙН ХЭЛЦЭМЖ	53
	ТАВДУГААР БҮЛЭГ. СУДАЛГААНЫ АЖЛЫН ДҮГНЭЛТ	58
	ХАВСРАЛТ	
	ТАЛАРХАЛ	
	НОМ ЗҮЙ	

НОМ ЗҮЙ

1. Seyed Mostafa Monzavi et al. Alcohol Related Disorders in Asia Pacific Region: Prevalence, Health Consequences and Impacts on the Nations. Asia Pacific Journal of Medical Toxicology APJMT. 2015;4(1):1-8
2. Kartik Shankar et al. Effects of Pregnancy and Nutritional Status on Alcohol Metabolism. Alcohol Research & Health. 2007;30(1):55-59.
3. WHO. Congenital anomalies fact sheet 2016. №370.
4. WHO. Global status report on alcohol and health. 2014;12-41.
5. Пүрэвдорж И нар. Лабораторын хулганад этанол ба ацетальдегидийн нөлөөллөөр хөнөөлт давамгайлагч мутаци үүсгэсэн нь. Монголын анагаах ухаан, 1981;4(40).-5
6. Аюурзана А нар. Этанол хархны үр хөврөлд болон гамма туяа хүний лимфоцит эсд мутаци үүсгэх нөлөөг судалсан дүн. АУ-ны докторын зэрэг горилсон нэг сэдэвт бүтээл. Улаанбаатар: Эрүүл Мэндийн Шинжлэх Ухааны Их Сургууль; 2012. х. 21.
7. Ueno S et al. Biphasic role for Wnt/beta-catenin signaling in cardiac specification in zebrafish and embryonic stem cells. Proc Natl Acad Sci USA. 2007. 104:9685-9690.
8. Kwon C et al. Wnt/beta-catenin signaling acts at multiple developmental stages to promote mammalian cardiogenesis. Cell Cycle. 2008;7:3815-3818.
9. Yeh CH et al. Ethanol may suppress Wnt/beta-catenin signaling on human bone marrow stroma cells: a preliminary study. Clin Orthop Relat Res. 2008;466:1047-1053.
10. Goh J. M et al. Alcohol exposure during late gestation adversely affects myocardial development with implications for postnatal cardiac function. Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2011;300:645–651.
11. Бямбагар Б. Организ хими. Улаанбаатар: Хөх Монгол; 2014. х.252-253.
12. Amitava Dasgupta. Alcohol and Its Biomarkers: Clinical Aspects and Laboratory Determination. San Dioga, USA: Elsevier; 2-4. 2015
13. Добрынина ВИ. Биологическая химия М. 1982. с. 412-427.
14. Подымова СД. Механизмы алкогольного повреждения печени. Российский журнал гастроэнтерологии, гематологии, копрпроктологии 1998;(6). с. 21-25
15. Amitava Dasgupta. Alcohol and Its Biomarkers: Clinical Aspects and Laboratory Determination. San Dioga, USA: Elsevier; 40-47. 2015

16. Энэбиш Д, Мөнхцэцэг Ж. Эд эрхтэн тогтолцооны биохими. Улаанбаатар хот. 2006 он.
17. Эрдэнэбаяр Л. Мансуурал судлал. Улаанбаатар хот. 2010. х. 25-26.
18. Батцэцэг Г. нар. Архины цочмог хордлогын үед биологийн зарим шингэнд этанолын хэмжээг судалсан дүн. АУ-ны магистрын зэрэг горилсон нэг сэдэвт бүтээл. Улаанбаатар: Анагаахын Шинжлэх Ухааны Үндэсний Их Сургууль; УБ. 2016 он.
19. Robbins and Cotran. Өвчний эмгэг судлалын үндэс-I. 2016; х22-29
20. Галиндэв Б, Цэрэнсүрэн Х. Лабораторийн амьтан судлал I. Удам соёл хэвлэлийн үйлдвэр. УБ 2017; х91-93
21. Karl et al. Islet1 cardiovascular progenitors: a single source for heart lineages?. Development 135. 2008; 193-205.
22. Salazar García Marcela et all. Chronological and Morphological Study of Heart Development in the Rat. The Anatomical Record Advances in Integrative Anatomy and Evolutionary Biology. 2012;1-25.
23. Francisco X. Galdos et al. Cardiac Regeneration: Lessons From Development. Circ Res. 2017;120:941-959.
24. Cudd TA et al. Thurd trimester binge ethanol exposure results in fetal hypercapnea and acidemia but not hypoxemia in pregnant sheep. Alcohol Clin Exp Res. 2001;25(2):269-76.
25. Hunter BE et al. Ethanol dependence in the rat: a parametric analysis. Pharmacol Biochem Behav. 1975;3(4):619-629.
26. George J Krinke et al. Handling the laboratory rat book. 2000; (1):39-41.
27. Miller MW et al. Effect of early exposure to ethanol on the protein and DNA contents of specific brain regions iin the rat. Brain Res. 1996 Sep 23;734(1-2):286-294.
28. Serrano M et al. Fetal alcohol syndrome: cardiac birth defects in mice and prevention with folate. Am J Obstet Gynecol. 2010;203:75:7-15.-37
29. Kersti K et al. Folate Protection of Congenital Heart Defects Linked with Canonical Wnt Signaling and Epigenetics. Curr Opin Pediatr. 2010; 22(5): 561–566.
30. Shannon L. Byers et al. Mouse Estrous Cycle Identification Tool and Images. Plos one. 2012;7(4):1-5
31. Vivian B. Nguyen et al. Low-dose maternal alcohol consumption: effects in the hearts of offspring in early life and adulthood. Physiol Rep. 2014; 2 (7):12087.

32. Pooja Muralidharan et al. Fetal Alcohol Spectrum Disorder (FASD) Associated Neural Defects: Complex Mechanisms and Potential Therapeutic Targets. *Brain Sci.* 2013;3:964-991.
33. Jun Ren et al. Influence of Prenatal Alcohol exposure on Myocardial Contractile Function in Adult Rat Heart: Role of Intracellular Calcium and Apoptosis. *Alcohol and Alcoholism.* 2002;37(1):30-37.
34. David Gilliama et al. Maternal effects on ethanol teratogenesis in a cross between A/J and C57BL/6J mice. *Alcohol Alcohol.* 2011;45:441-449.
35. Sakata-Haga H et al. Adverse effects of maternal ethanol consumption on development of dorsal hippocampus in rat offspring. *Acta Neuropathol.* 2003;105(1):30-36.
36. Jessica Godfrey et al. Chronic Voluntary Ethanol Consumption Induces Favorable Ceramide Profiles in Selectively Bred Alcohol-Preferring (P) Rats. *PLoS One.* 2015;10(9).
37. Mitchel H. Dejonge et al. The Effect of Maternal Ethanol Ingestion on Fetal Rat Heart Vitamin A: A Model for Fetal Alcohol Syndrome. *Pediatr Res.* 1995; 37:418-423
38. William S Webster et al. Alcohol and congenital heart defects: an experimental study in mice. *Cardiovascular Research,* 1984;18:335-338.
39. Hermann Loser et al. Type and frequency of cardiac defects in embryofetal alcohol syndrome. *British Heart J*ournal. 1977; 39:1374-1379.
40. Chris Downing et al. Ethanol Teratogenesis in Five Inbred Strains of Mice. *Alcohol Clin Exp Res.* 2009; 33(7): 1238–1245.
41. Hugo Brandt Corstius et al. Effect of Intrauterine Growth Restriction on the Number of Cardiomyocytes in Rat. *HeartsPediatric Research.* 2005;57(6).
42. Howard C. Becker et al. Teratogenic Actions of Ethanol in the Mouse: Pharmacology Biochemistry and Behavior. 1996;55(4):501-513.
43. Megan E, Probyn A D et al. A rodent model of low- to moderate-dose ethanol consumption during pregnancy: patterns of ethanol consumption and effects on fetal and offspring growth. *Reprod Fertil Dev.* 2012;24(6):859-870.
44. Doser TA et al. Transgenic overexpression of aldehyde dehydrogenase-2 rescues chronic alcohol intake induced myocardial hypertrophy and contractile dysfunction. *Circulation.*2009;119:1941–1949.

45. Kandi Sabitha et al. Alcoholism and Its Role in the Development of Oxidative Stress and DNA Damage: An Insight. American Journal of Medical Sciences and Medicine. 2014;2(3):64-66.
46. Patel VB et al. The effects of alcohol on the heart. Adverse Drug React Toxicol Rev. 1997;16:15–43.
47. Rui Guo, Jun Ren. Alcohol Dehydrogenase Accentuates Ethanol-Induced Myocardial Dysfunction and Mitochondrial Damage in Mice: Role of Mitochondrial Death Pathway. PLoS ONE J. 2010;5(1):8757.