

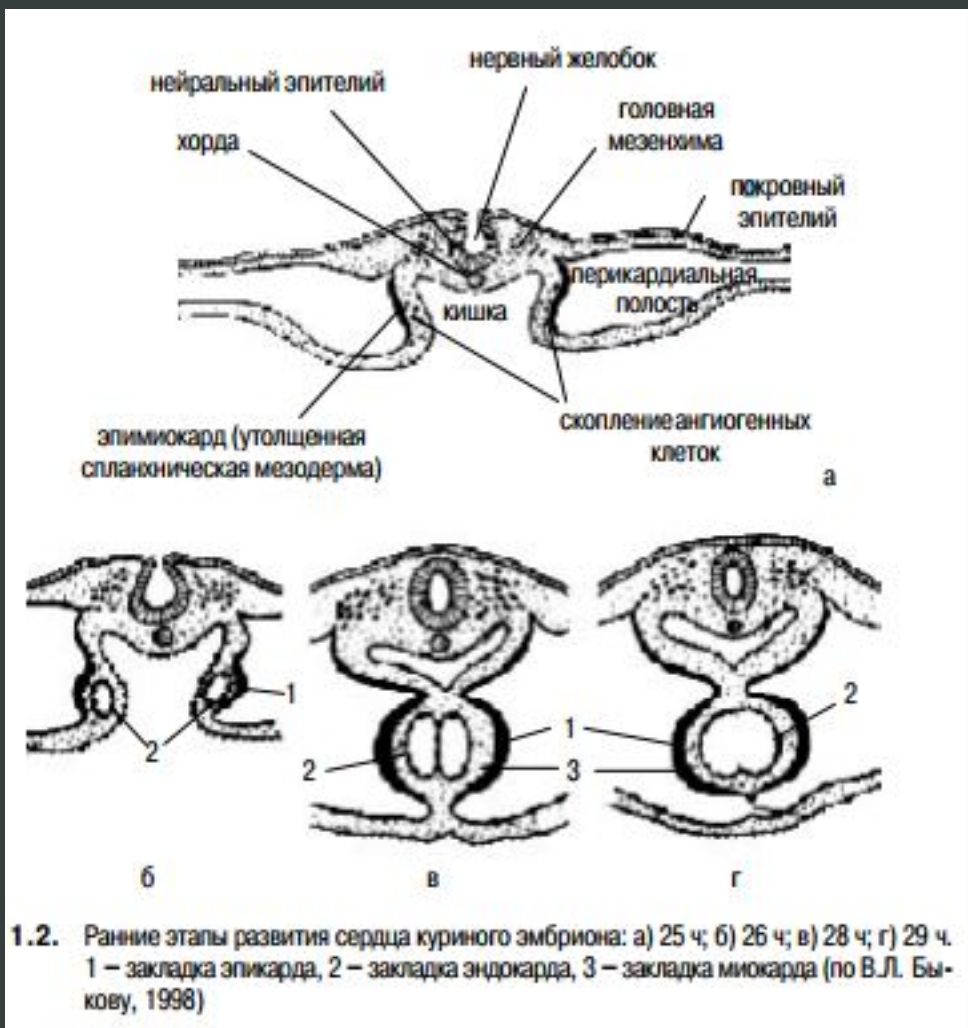
Особливості формування серця і стимуляція регенерації серцевої м'язової тканини в умовах сучасної медицини

Підготувала студентка 1-го медичного факультету
2 курсу 24 групи
Савченко Дар'я Сергіївна

Актуальність питання

- Потреба в органах і тканинах для трансплантації значно перевищує їх доступність. Більш як 100 000 пацієнтів потребують донорів та близько 22 людей в середньому гинуть кожного дня, очікуючи потрібного органу чи тканини.
- Щороку в країні реєструється 40 тисяч інфарктів, а 9 мільйонів дорослого населення мають симптоми ішемічної хвороби серця.
- Лікарі-кардіологи зазначають, що за останні 10 років інфаркт міокарда значно “помолодшав”. Зазвичай, проблеми з серцем починаються лише після 50 років, однак останнім часом ця хвороба почала вражати людей працездатного віку від 35 років. Лікарі навіть згадують випадки, коли до них привозили 25-ти річних.

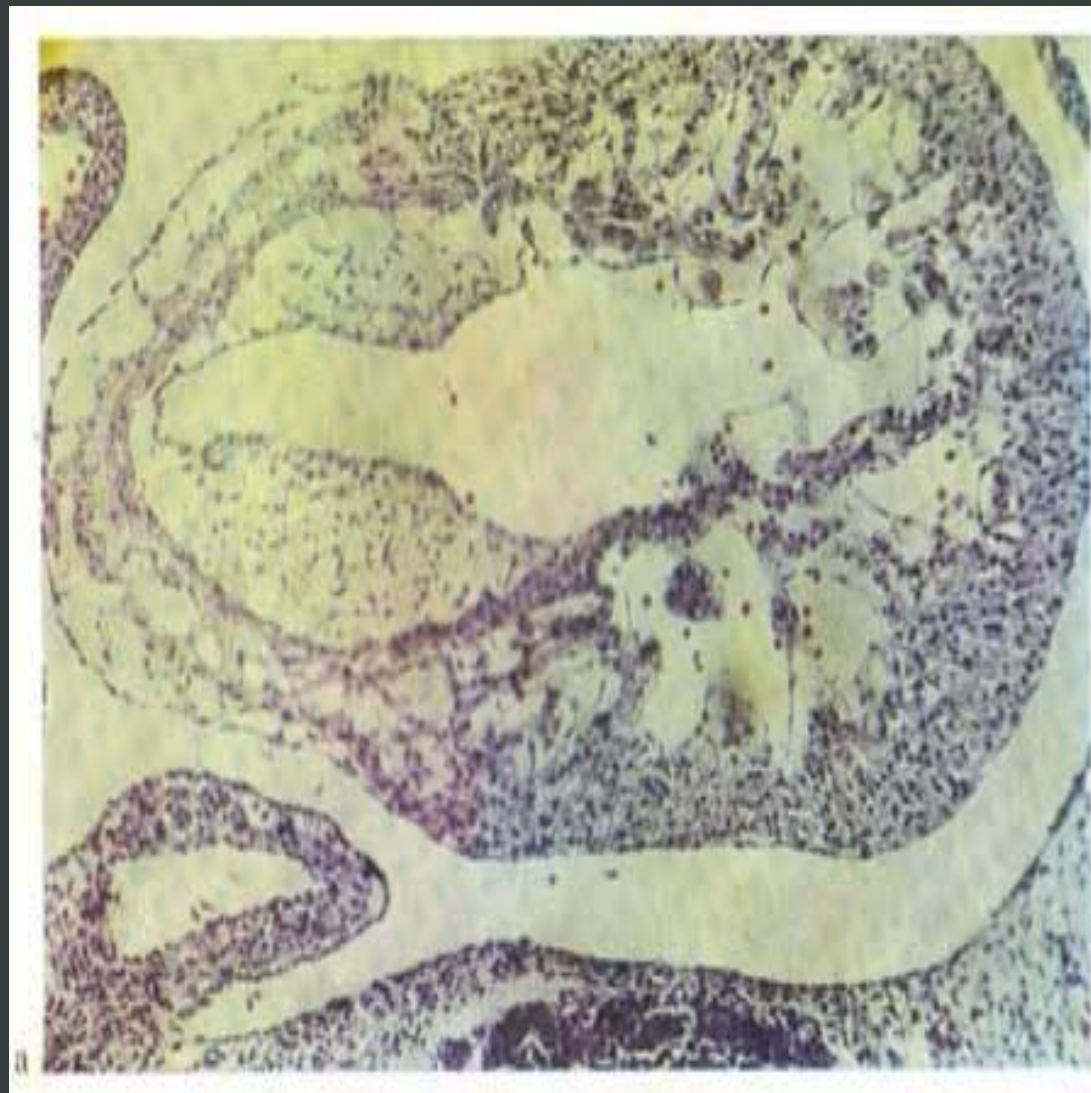
Розвиток серця



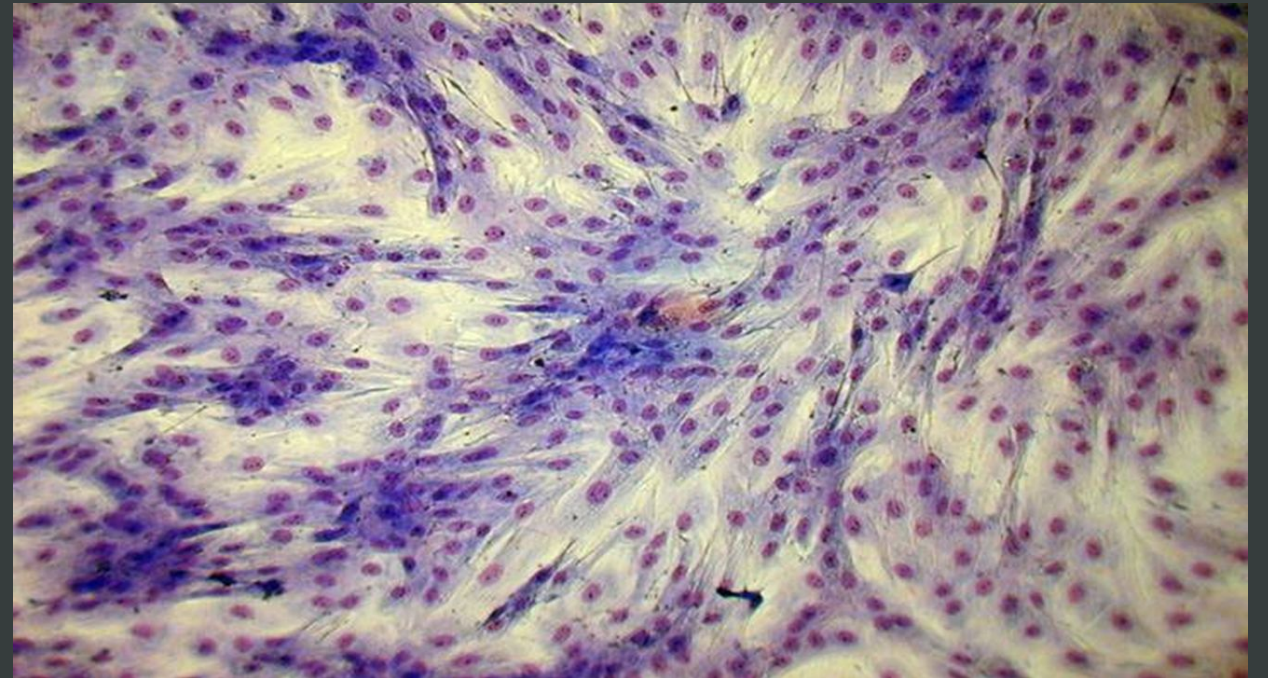
Джерела розвитку серцевої м'язової тканини знаходяться в прекардіальній мезодермі. В гістогенезі виникають парні складчасті потовщення вісцерального листка спланхнотомы - міоепікардіальні пластинки, що містять стовбурові клітини серцевої м'язової тканини.

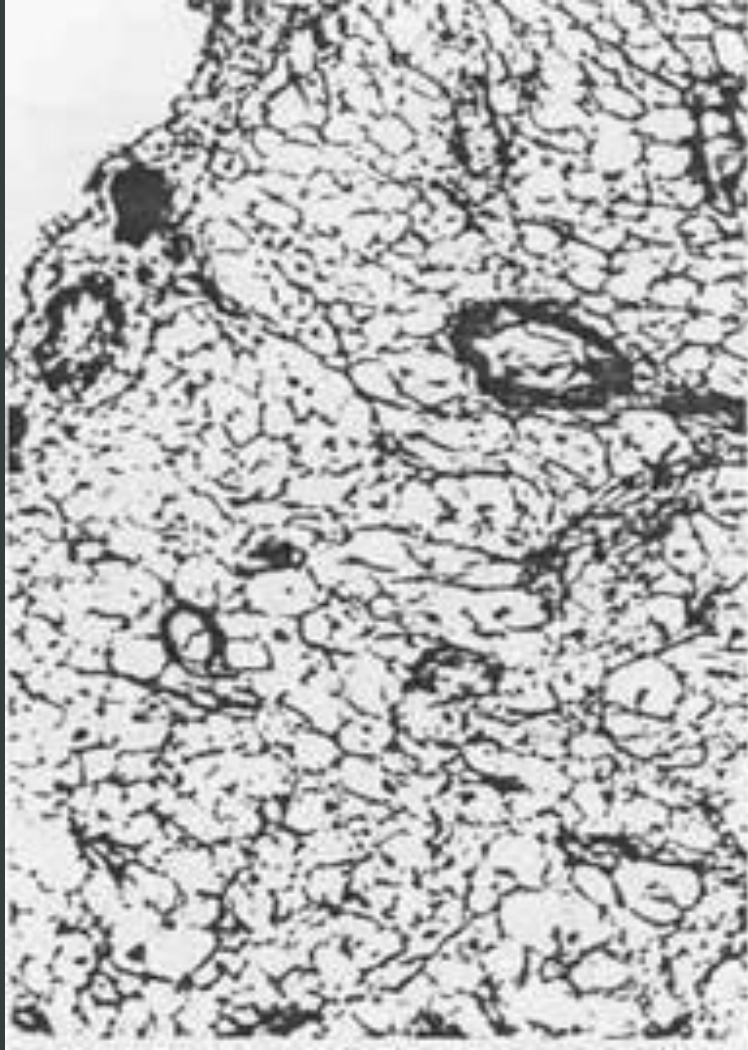
Стовбурові клітини шляхом дивергентного диференціювання дають початок наступним клітинним дифферонам: робочим, пейсмейкерним, провідним і секреторним кардіоміоцитам.

Серце зародка людини на 4 тижні



Початкові клітини серцевої м'язової тканини - кардіоміобласти характеризуються рядом ознак: клітини плоскі, містять велике ядро, світлу цитоплазму, бідну на рибосоми і мітохондрії. Надалі відбувається розвиток комплексу Гольджі, гранулярної ендоплазматичної сітки. У кардіоміобластах виявляються фібрилярні структури, але міофібрил немає. Клітини мають високий проліферативний потенціал.



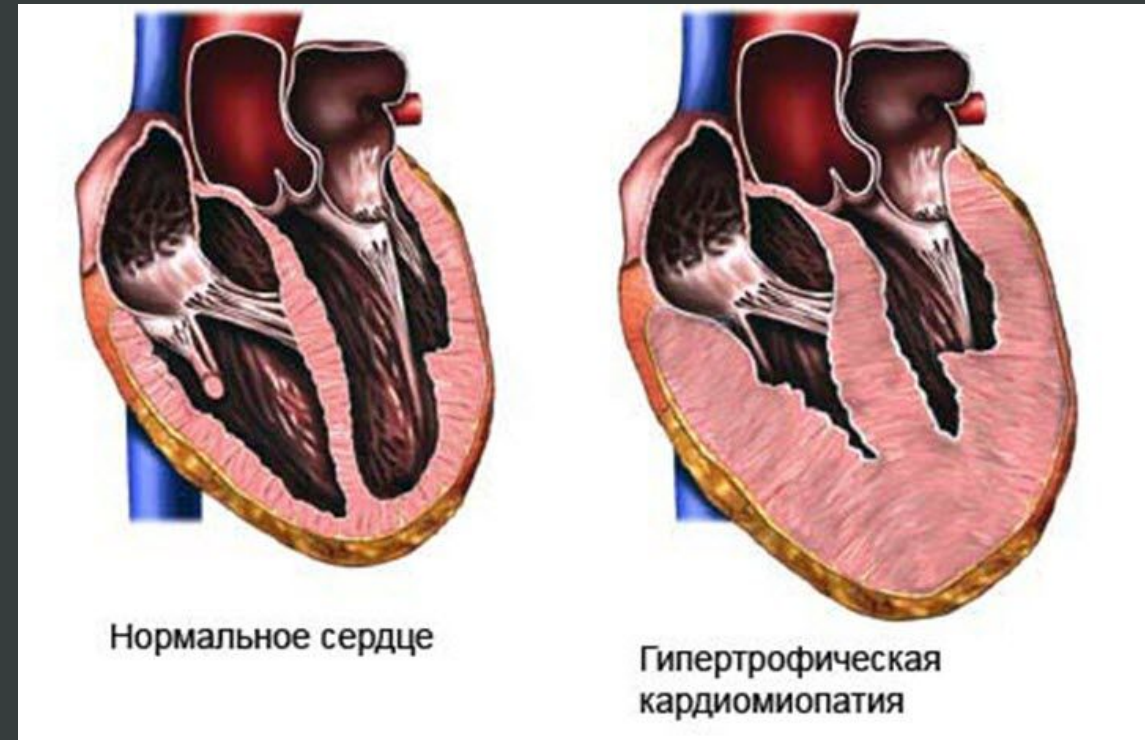


Після ряду мітотичних циклів кардіоміобласти диференціюються в кардіоміоцити, в яких починається саркомерогенез.

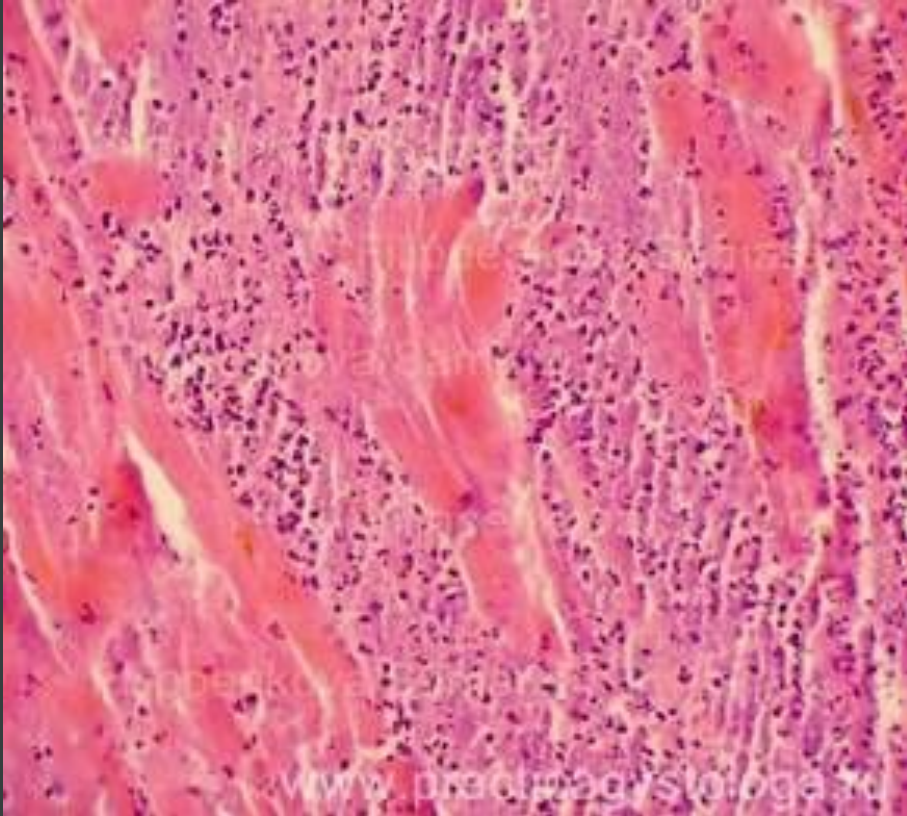
Диференціація кардіоміоцитів супроводжується збільшенням числа мітохондрій, розподілом їх у полюсів ядер і між міофібрилами. Кардіоміоцити шляхом контактів "кінець в кінець", "кінець в бік" формують клітинні комплекси - серцеві м'язові волокна, і в цілому тканина являє собою сіткоподібну структуру.

Можливості регенерації тканин серцевого м'яза

Фізіологічна регенерація серцевої м'язової тканини реалізується на внутрішньоклітинному рівні і протікає з високою інтенсивністю і швидкістю, оскільки серцевий м'яз несе величезне навантаження. При цьому відбувається постійне зношування компонентів цитоплазми кардіоміоцитів і заміщення їх новоствореними. При підвищеному навантаженні на серце відбувається гіпертрофія (збільшення розмірів) і гіперплазія (збільшення кількості) органел, в тому числі і міофібрил. Робоча гіпертрофія міокарда характеризується адекватним адаптивним розростанням його судинного русла.



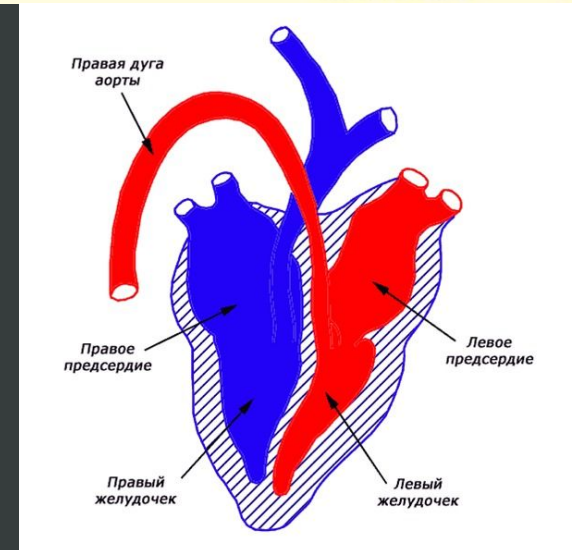
Репаративна регенерація.



Відбувається при пораненнях серцевого м'яза, інфарктах міокарду. Регенераторні і адаптивні процеси йдуть на внутрішньоклітинному рівні в сусідніх кардіоміоцитах: вони збільшуються в розмірах і беруть на себе функцію загиблих клітин. На місці загиблих кардіоміоцитів утворюється сполучнотканинний рубець. Останнім часом встановлено, що некроз кардіоміоцитів при інфаркті міокарда захоплює тільки кардіоміоцити порівняно невеликої ділянки зони інфаркту. Більш значна кількість кардіоміоцитів, що оточують зону інфаркту, гине шляхом апоптозу, і цей процес є провідним в загибелі клітин серцевого м'яза.

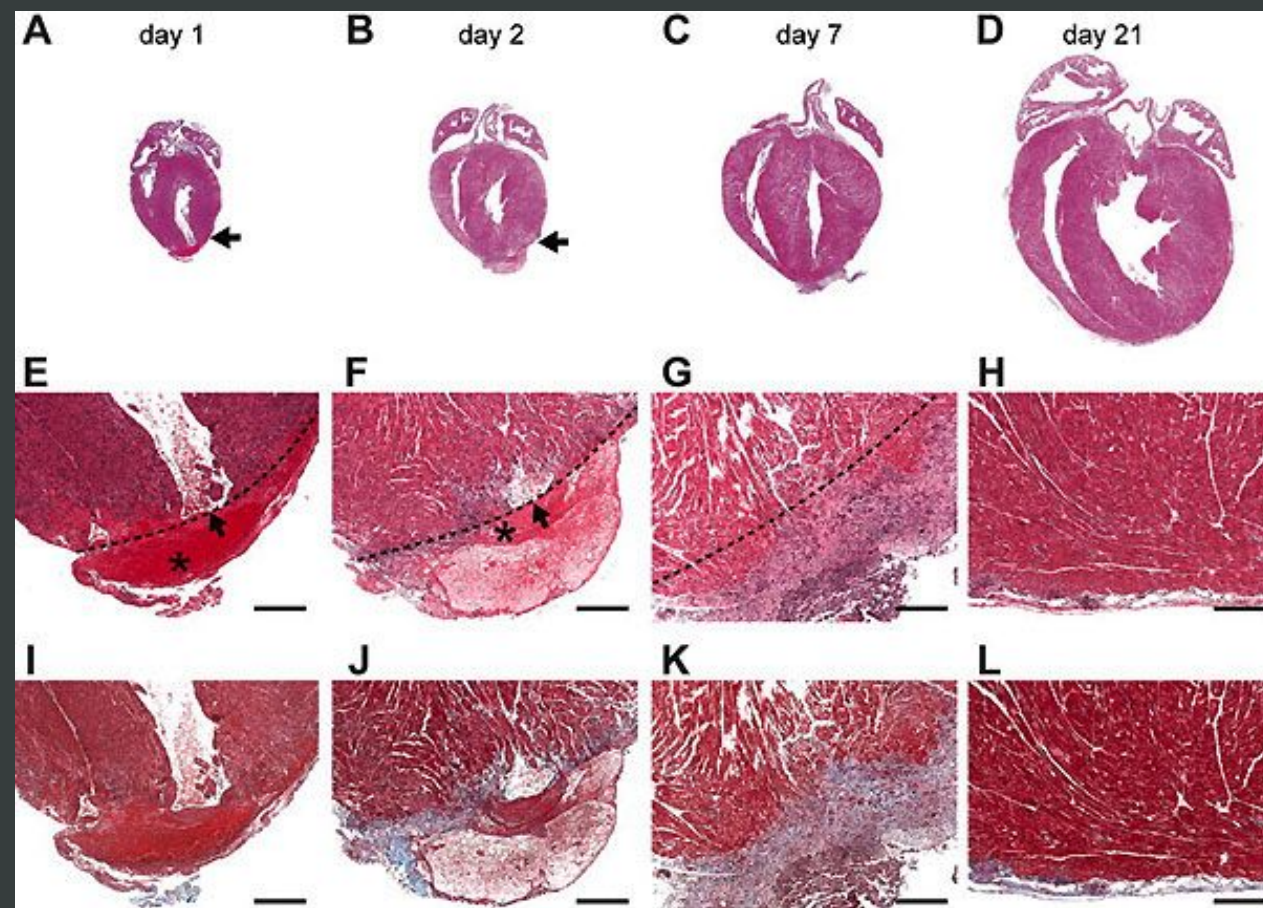
Природна регенерація

- На відміну від більшості інших тканин ссавців, м'язова тканина серця не може відновитися після пошкодження. У той же час, деякі риби і амфібії здатні регенерувати серце. Певні дані дозволяють припустити, що існують можливості і для відновлення серця ссавців. Дослідники з Південно-Західного медичного центру системи Техаського університету виявили, що серце мишеняти одного дня від роду ще здатне до відновлення, а серце семиденного мишеняти - вже ні.
- У риб серце двокамерне і має тільки одне коло кровообігу; у ссавців камер - чотири, а кіл кровообігу - два. Кардіоміоцити зрілого серця у ссавців виходять з клітинного циклу і стають двоядерними, а риб'ячі залишаються одноядерними і здатними до поділу. Проте, в процесі розвитку серця (див. Heart development) до початку септації (освіти «септи» - перегородки - між серцевими камерами) серце ссавця анатомічно дуже схоже на риб'яче. Звідси - один крок до припущення, що «незріле» серце ссавців володіє і властивостями, подібними з риб'ячим серцем, зокрема здатне до регенерації.

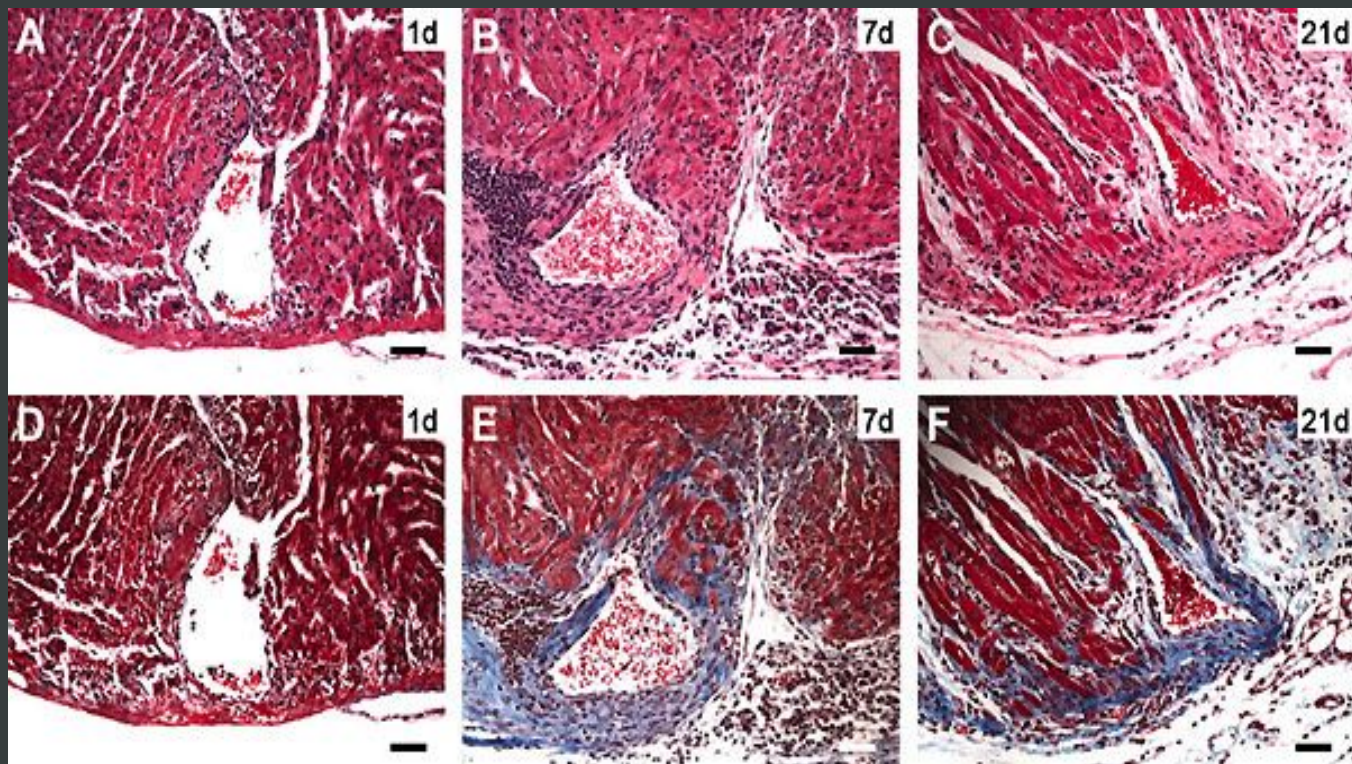


Вчені провели на новонароджених мишенятах операцію з видалення кінчика лівого шлуночка і вивчили відновлення у них серцевого м'язу.

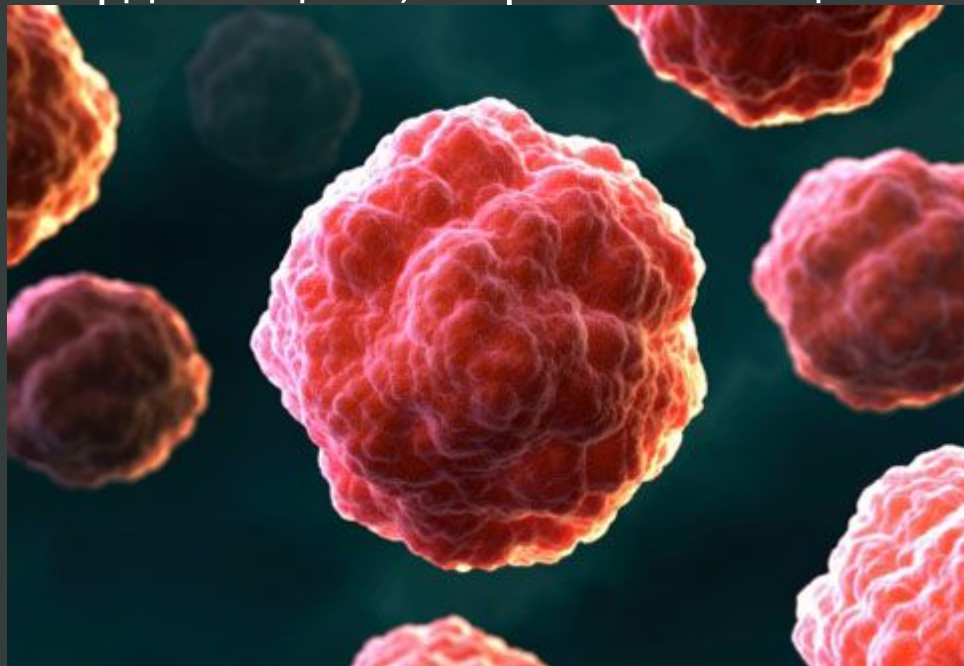
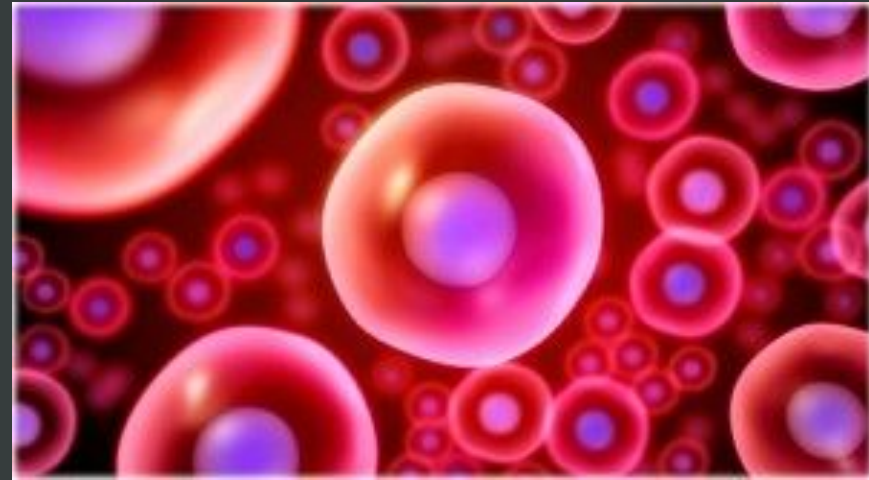
Гістологічні дослідження показали практично повне відновлення вже через три тижні після операції. На перший день в прооперованій ділянці помітний згусток крові і виникає запальна реакція, але поступово і те й інше сходить нанівець, і в даній області виникає повноцінна м'язова тканина. Все це дуже відрізняється від відновлення серця у дорослих тварин, коли на місці пошкодження починається фіброз (розростання сполучної тканини). Іншими словами, гістологічно відновлення серця ссавців подібно з таким у риб.



Провели подібні експерименти вже не на новонароджених мишенят, а на тих, яким була тиждень від народження (до 7-го дня життя у мишенят припиняється проліферація кардіоміоцитів). М'язова тканина не змогла відновитися; на пошкодженій ділянці розвинувся фіброз; Отримані результати відкривають нові горизонти для досліджень. Якщо існує період після народження, в який можливе відновлення серцевого м'яза, чи не можна подовжити його або «включити» при пошкодженні серця в дорослому віці? Чому цей період закінчується (а точніше, в зв'язку з чим перестають пролиферувати кардіоміоцити)? Хоча на ці питання поки відповідей немає, попереду маячить надія, що ми зможемо управляти відновлювальною здатністю серця.



- Вчені активно займаються дослідженням процесів формування нових клітин серця (кардіоміоцитів). На сьогоднішній день доведено, що серцевий м'яз може відновлюватися протягом життя за рахунок новостворених кардіоміоцитів. У лабораторних умовах ведуться роботи по отриманню зрілих кардіоміоцитів, їх трансплантації в



Інший перспективний напрямок, давно зарекомендувало себе, як безпечний і ефективний метод в боротьбі з функціональними і структурними змінами серця - застосування мезенхімальних стовбурових клітин (МСК). При введенні в організм, ці клітини здатні перетворюватися в повністю функціонуючі кардіоміоцити і інтегруватися (в тканину міокарда реципієнта. Ще в 2001 році були отримані кардіоміоцити людини шляхом диференціювання з МСК *in vitro* і пересажені в серце свині.

- Хоча серце дорослого ссавця не здатне до значимого функціонального відновлення після значних втрат кардіоміоцитів, тепер ясно, що помірний оборот кардіоміоцитів зустрічається у серці дорослих мишей (а також і людини) і опосередковано насамперед поширенням раніше існуючих кардіоміоцитів. Однак картування цих циклічних кардіоміоцитів поки не було можливим через відсутність ідентифікованих генетичних маркерів.
- У мишей, що несуть трансген creERT2-ODD, що приводиться або всюдисущим промотором CAG, або промотором важкого ланцюга з міозином, специфічним для кардіоміоцитів, ідентифікують рідкісну популяцію гіпоксичних кардіоміоцитів, які виявляють характеристики проліферативних неонатальних кардіоміоцитів, таких як менший розмір, моноплеація і більш низьке пошкодження окислювальному ДНК. Примітно, що ці гіпоксичні кардіоміоцити в значній мірі сприяли формуванню нових кардіоміоцитів в дорослому серці. Ці результати вказують на те, що сигналізація гіпоксії є важливою відмінною рисою циклічних кардіоміоцитів і передбачає, що картування гіпоксії може бути потужним інструментом для визначення циклічних клітин у дорослих ссавців.

Біологи з університетського коледжу Лондона, спільно з колегами з інших британських університетів, а також американських і китайських інститутів, в досвіді на мишах встановили, що у дорослих особин в епікарді (зовнішній шар стінки серця) є клітини-попередники, здатні за певних умов мігрувати вглиб і перетворюватися в клітини серцевого м'яза - кардіоміоцити.

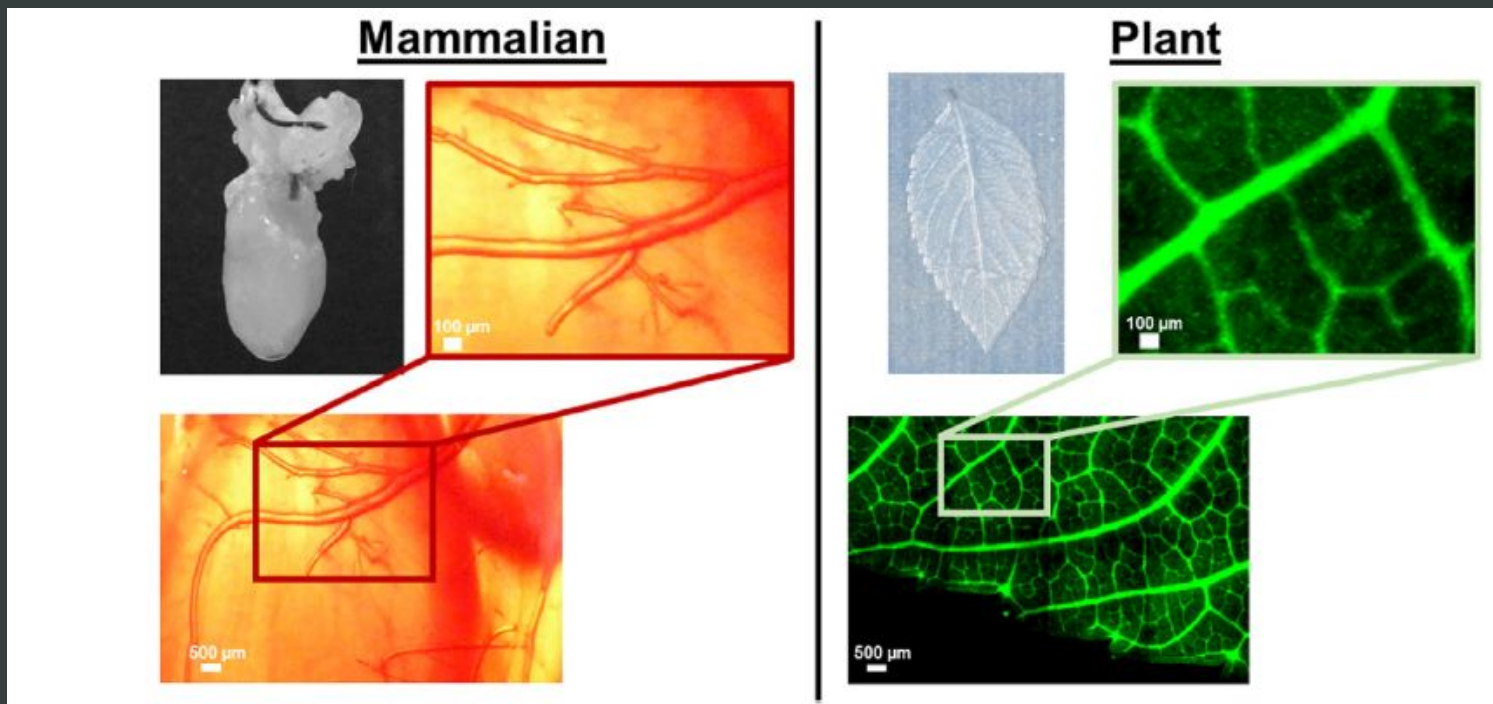
Правда для того, щоб таке самостійне перепрограмування сталося, клітини-попередники потрібно розбудити. Зробити це, як з'ясувалося, можна за допомогою пептиду тимозин-бета-4 (thymosin beta 4), раніше в досліджах уже показав свій потенціал в плані відновлення тканин. Але вводити його потрібно до нападу. Тільки заздалегідь створений фон з тимозина забезпечував належний ефект.



- Автори експерименту штучно викликали пошкодження серця у піддослідних тварин. Особи, які завчасно отримували тимозин-бета-4, активували клітини-попередники і загоювали пошкодження. Здатність їх серця перекачувати кров поліпшувалася на 25%, зменшувалася рубцева тканина, збільшувалася товщина стінки серця.
- Такий запобіжний препарат за рекомендацією медиків варто було б приймати людям, що живуть з серцевою недостатністю після ішемічної хвороби серця або гострого інфаркту міокарда. Пептид-стимулятор міг би виявитися корисним для пацієнтів з підвищеним ризиком нового нападу. А такий ризик може бути у людей, в яких вже був інфаркт, та у людей з сімейною схильністю.

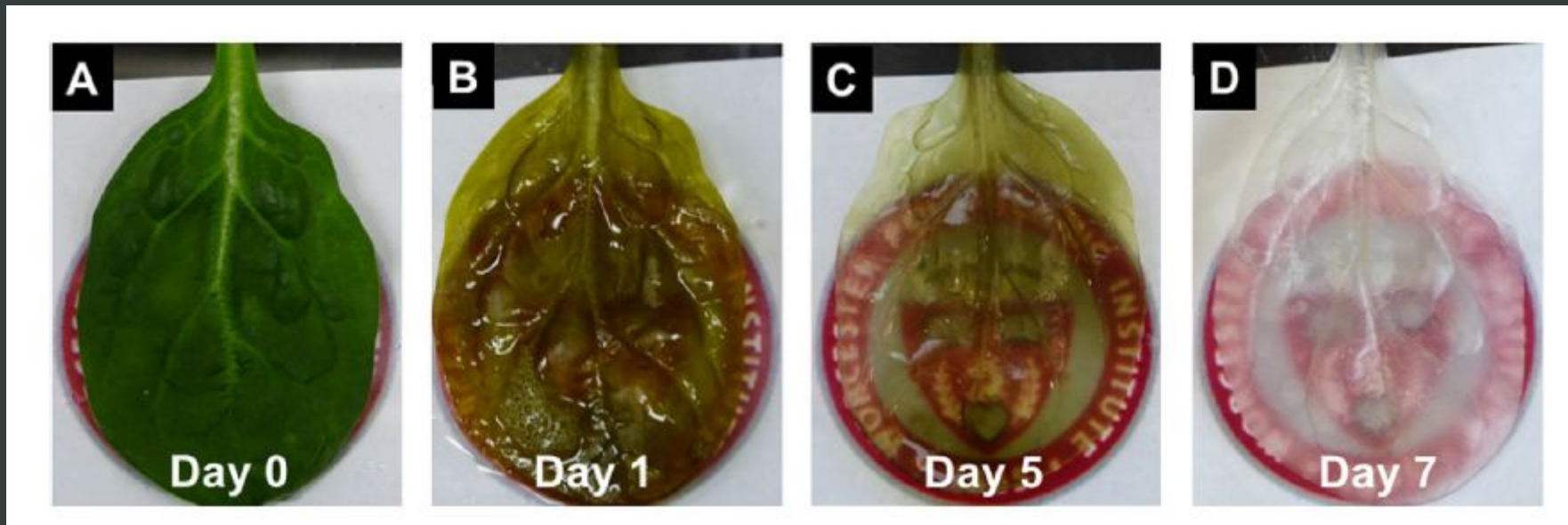
Тканини серця змогли відтворити, на листках шпинату

Незважаючи на значні успіхи в біоінженерії, доставка поживних речовин в складних тканинах людини залишається проблемою. Скориставшись подібностями в судинній структурі тканин рослин і тварин, вчені розробили децеллюлярну рослинну тканину як предваскулярізійний каркас для застосування в тканинній інженерії.

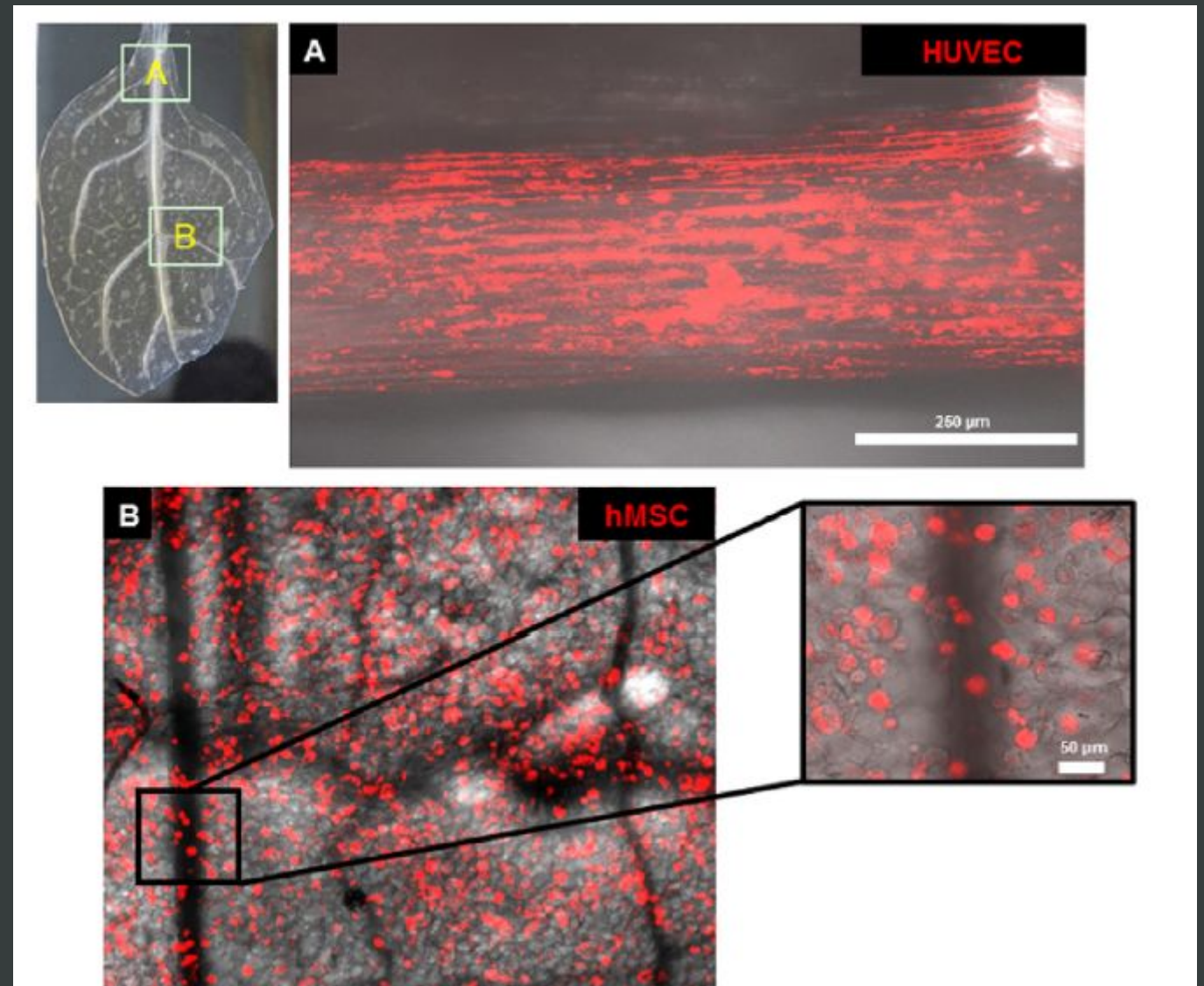


Нещодавно запропонували вирішити проблему браку донорських органів і значно знизити вартість створення тканин серцевого м'яза за допомогою листя шпинату. Існує декілька способів створення тканин для трансплантації. Можна виростити її зі стовбурових клітин, можна надрукувати на 3д принтері. Головним обмежуючим фактором для тканинної інженерії є відсутність судин. Мікроскопічні капіляри дуже складно створити, використовуючи навіть найсучасніші методи. У листя шпинату, як і в тілі людини, є тонкі судини, по яких переміщається вода і поживні речовини. Для того, щоб лист рослини можна було використовувати для вирощування клітин тканин тварин і людини, його необхідно позбавити рідних клітин і всіх компонентів крім целюлози.

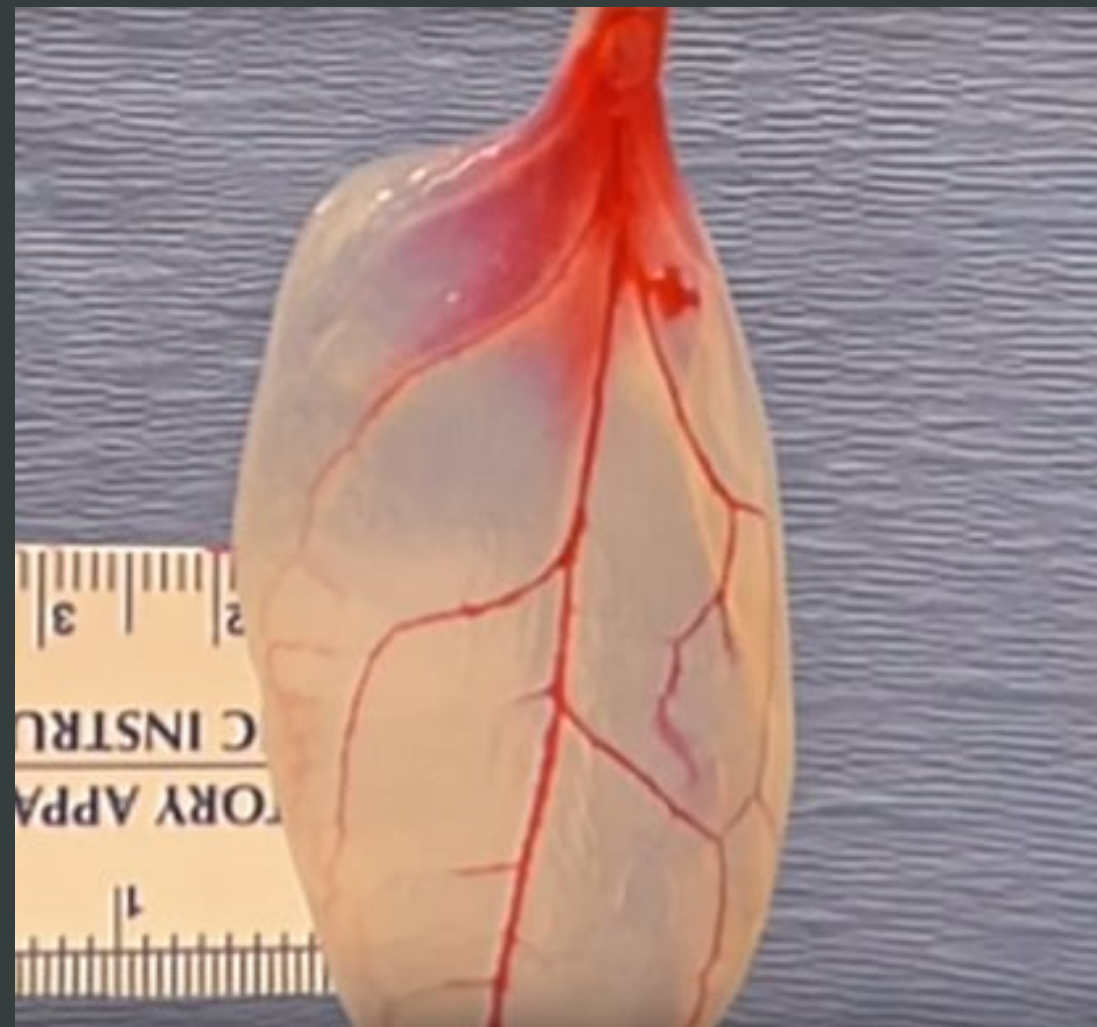
- Целлюлозна основа і стала базою для розвитку клітин. Це добре вивчений біоматеріал, що застосовується в клінічних дослідженнях. Целюлозні каркаси, введені в тіло ссавців швидко обростають клітинами тварин, які спокійно розвиваються на колись рослинному матеріалі. Фахівці використовували метод децеллюлозації (видалення клітин з тканини зі збереженням позаклітинного матриксу) При цьому зберігають тривимірну структуру тканин листка шпинату, ізолюючи його позаклітинний матрикс.



Потім додали в нього людські ендотеліальні клітини (клітини, що вистилають кровоносні судини). Ці клітини колонізували внутрішні поверхні тканин рослини. В результаті стовбурові клітини і кардіоміоцити стали приєднуватися до зовнішніх поверхонь. Після того, як трансформація була завершена, дослідники пропускали рідину, схожу за характеристиками з кров'ю людини. Клітини серцевого тканини розміщувалися уздовж капілярів з циркулюючої фізіологічної рідиною, що забезпечує клітини поживними речовинами і киснем.



- В результаті клітини не тільки не загинули, а й продовжували розвиватися. На думку авторів дослідження відкриває можливість вирощування цілих шарів м'язової тканини серця. Отриманий біологічний матеріал являє собою тканину, яка може застосовуватися для лікування пацієнтів з порушеннями роботи серця і постраждалих від інфаркту. Використовуючи рослинні тканини можливо подолати обмеження і знизити високу вартість складнокомпозиційних матеріалів.



Висновок:

- 1) Регенерація серця має велике значення у медицині. Вона допомагає у боротьбі з інфарктами та іншими хворобами, що пошкоджують серцеву м'язову тканину.
- 2) Можливості регенерації серцевої тканини можуть сприяти швидкому одужанню пацієнтів.
- 3) Регенерація клітин серця може використовуватися у виготовленні донорських органів
- 4) Розуміння механізмів регенерації серцевої тканини можуть сприяти розвитку наукових технологій та у подальшому створенні спеціальних механізмів відновлення серця без проведення операцій.

Дякую за увагу!