

KARDIOMIOTSITLARNING REGENERATIV XUSUSIYATLARI

Istamova Sabrina Rajabovna

Buxoro tibbiyot instituti talabasi

(Ilmiy rahbar dots. Xasanov Baxtiyor Burtxonovich)

ANNOTATSIYA

Kardiomiositlar — bu yurak mushak to'qimasini tashkil etuvchi asosiy hujayralardir. Ularning asosiy vazifasi yurak qisqarishini ta'minlash, ya'ni qon aylanishini doimiy ravishda ushlab turishdir. Ammo boshqa ko'plab to'qimalar (masalan, jigar yoki teri) hujayralaridan farqli ravishda, kardiomiositlarning regenerativ (qayta tiklanish) qobiliyati juda cheklangan. Kardiomiositlarning hujayra bo'linish qobiliyati. Tug'ilishdan so'ng inson yuragidagi kardiomiositlar mitoz yo'li bilan bo'linish qobiliyatini deyarli yo'qotadi.

Ularning ko'pchiligi terminal differensiyalashgan hujayralardir, ya'ni ular o'zining o'sish va bo'linish dasturini to'xtatgan. Shuning uchun yurak to'qimasi shikastlansa (masalan, infarkt paytida), o'lgan kardiomiositlar biriktiruvchi to'qima (fibroz to'qima) bilan almashtiriladi. Bu esa yurakning qisqarish kuchini kamaytiradi

So'nggi yillarda olib borilgan tadqiqotlar shuni ko'rsatadiki: Kattalarda ham kardiomiositlar yiliga 1% gacha yangilanish qobiliyatiga ega (ba'zi manbalarda 0.5–1% deb ko'rsatiladi). Bu yangilanish, asosan, mavjud kardiomiositlarning cheklangan bo'linishi yoki yurakdagi ildiz hujayralaridan yangi kardiomiositlar hosil bo'lishi hisobiga kechadi. Yosh o'tgan sari bu qobiliyat sezilarli darajada kamayadi.

KALIT SO'ZLAR

Kardiomiosit, regenerativ, yurak-qon kasalliklari, miokard, ishemik shikastlanish, embrional rivojlanish, ultrastrukturaviy, terminal differensiyalashgan, biriktiruvchi to'qima, postnatal davr

Voyaga yetgan sutemizuvchilarda yurak qisqarishini belgilaydigan kardiomiositlar ko'payishining to'xtashi va ularning bo'linishini qayta tiklash yoki

yurak mushaklari shikastlanishi joyida to'liq funktsional kardiomiotsitlarga differentsiallana oladigan hujayralarni izlash yaqinda ushbu masalalarga bag'ishlangan ko'plab tadqiqotlarni olib borishga turtki bo'ldi. Amerikalik olimlar tomonidan bir kunlik sichqonlarda 15% chap qorincha rezektsiyasidan keyin miokard tuzilishi va funktsiyasini to'liq tiklash bo'yicha o'tkazilgan tadqiqotlar natijasida sutemizuvchilarda ilk postnatal davrda regenerativ salohiyat mavjudligini va hayotning birinchi haftasi oxiriga kelib bu funktsiyaning to'liq to'xtashini ko'rsatdi.

Ma'lumki, yurak-qon tomir kasalliklari bir necha o'n yillar davomida butun dunyo bo'ylab o'limning asosiy sababi bo'lib, saraton kasalligini o'z ichiga olgan boshqa barcha kasalliklardan sezilarli darajada ustun turadi. Xususan, miokard infarkti Qo'shma Shtatlarda har 34 soniyada uchraydigan eng keng tarqalgan o'limga olib keladigan kasalliklardan biridir. Yurak xurujidan keyin yurak mushagining bir qismi shikastlangan holda qolishini va kelajakda yurak yetishmovchiligi yoki boshqa yurak-qon tomir kasalliklari rivojlanish xavfini oshirishini kam bemor biladi. Yurak xurujining qisqa davom etishiga qaramay, inson yurak hujayralari kamdan-kam hollarda qayta tiklanadi (qon, soch yoki teri hujayralaridan farqli o'laroq). So'nggi yillarda epidemiya darajasiga yetgan yurak yetishmovchiligining ko'payishi yurak-qon tomir kasalliklari sohasidagi eng dolzarb muammolardan biridir. Bu asosan zamonaviy tibbiyotda yurak xurujlari va boshqa kasalliklar tufayli qaytarib bo'lmaydigan darajada shikastlangan miokardni tiklash uchun davolash usullarining yo'qligi bilan bog'liq.

So'nggi o'n yilliklardagi fundamental tadqiqotlar yurakning mitozdan keyingi regeneratsiyaga qodir bo'lmagan organ sifatidagi qariyb 100 yillik tushunchasini o'zgartirdi. Yurakning jarohatdan keyin doimiy ravishda yangilanish va regeneratsiyaga qodir ekanligi ko'rsatildi, garchi juda cheklangan darajada bo'lsa ham.

Yigirma yil oldin kardiolog va o'zak (yosh hali to'liq rivojlanmagan) hujayralari tadqiqotchisi Piero Anversa qiziqarli maqola nashr etdi. Valhalladagi Nyu-York tibbiyot kollejining taniqli tadqiqotchisi, u sichqonlarda, mashhur e'tiqodga zid ravishda, suyak iligidan olingan o'zak hujayralari yordamida [ishemik] jarohatdan keyin miokard regeneratsiyasi mumkinligini ko'rsatdi. Anversa ishining amaliy

ahamiyati aniq edi: cheksiz o'sish va ko'payish qobiliyati tufayli o'zak hujayralari yurak xuruji keltirib chiqargan zararni tiklashi va shu bilan yurak yetishmovchiligining oldini olishi mumkin.

Biroq, bu natijalarni sichqonlarda takrorlashga urinayotgan boshqa tadqiqotlar muvaffaqiyatsiz bo'ldi. Oxir-oqibat, soxtalashtirilgan natijalar ayblovlari paydo bo'la boshladi va keyinchalik Garvard tibbiyot maktabida va ikki yildan so'ng Brigham va ayollar kasalxonasida professor bo'lgan Anversa, Anversa va boshqalarning qo'shimcha tadqiqotlar uchun federal mablag' olish uchun arizada ma'lumotlarni soxtalashtirgani uchun AQSh hukumatiga 10 million dollar to'ladi. 2018-yilda Garvardda o'tkazilgan tergov Anversaning 31 ta maqolasining qaytarib olinishiga olib keldi.

Afsuski, bu jarayon ilgaridagi o'zak hujayralari tadqiqotlarga qiziqishni va g'ayratni susaytirdi. U bahs-munozaralar, asosiy ilmiy tamoyillarga rioya qilmaslik va Anversaning da'volariga qarshi dalillar butun sohaga soya solganini tan oladi. Bu achinarli, chunki boshqa ko'plab o'zak hujayralari olimlari qonun doirasida tadqiqotlar olib bormoqdalar.

Shu bilan birga, odamlardan farqli o'laroq, ishemik shikastlanishdan keyin yurak mushaklarini tiklash qobiliyatiga ega bo'lgan hayvonlardan ilhomlanib, miokard regeneratsiyasi uchun yana bir strategiya paydo bo'ldi. Tadqiqotchilar zebra baliqlarida (Danio rerio) avtoregeneratsiya paytida miokardda sintezlangan molekulalar haqida ko'proq ma'lumot olishga harakat qilmoqdalar. Ular, shuningdek, bir xil moddalarga asoslangan in'ektsiya dorilari inson miokardini tiklashda o'xshash natijalarga olib kelishi mumkinligini ham o'rganmoqdalar. Endi savol shundaki, yurak regeneratsiyasi uchun nima samaraliroq bo'ladi: o'zak hujayralari, kichik molekulali dorilar yoki ikkalasining kombinatsiyasi. Hayot davomida yurak hujayralarining yangilanish mexanizmlari va jarohatdan keyin uning qisman regeneratsiyasi haqidagi tushunchamiz so'nggi 20 yil ichida sezilarli o'zgarishlarga uchradi.

Embrional rivojlanish, ayniqsa yurak bilan bog'liq bilimlardan foydalangan holda, biz kardiomiotsitlarda o'z-o'zini tiklashning yo'qligi muammosini

o'rganmoqdamiz. Biroq, salamandrlar va zebra baliqlari kabi hayvonlar bu qobiliyatga ega va ular yurak xurujlarini boshdan kechirmasalar ham, kichik yurak-qon tomir hodisalaridan keyin yuraklarini qayta tiklashlari mumkin.

2020-yilda nashr etilgan tadqiqot o'zak hujayralari tomonidan ishlab chiqarilgan molekulalarning ahamiyatini ko'rsatdi. Tadqiqotning maqsadi yurak xurujiga uchragan sichqonlarning miokardidagi oqsillarning strukturaviy yaxlitligini o'rganish edi. Sakkizta balog'at yoshiga yetgan sichqonida yurak xuruji simulyatsiya qilindi (sun'iy ravishda qo'zg'atildi). To'rt hafta o'tgach, olimlar sichqonlarning yarmiga o'zak hujayralarini yuborishdi. To'rt hafta o'tgach, hayvonlar jonsizlantirilib, sichqonlarning miokard namunalari oqsillarni ajratib olish uchun bir qator bufer eritmalari va kimyoviy reagentlar bilan yuvildi. Keyin bu oqsillar tahlil qilindi. Tadqiqot shuni ko'rsatdiki, aslida yurakdagi har bir oqsilni massiv skanerlash amalga oshirildi. Mualliflar qariyb 4000 ta oqsilni aniqladilar va ularning qariyb 450 tasining tuzilishi yurak xuruji paytida buzilganligini ko'rsatdilar. Biroq, o'zak hujayralari terapiyasi tufayli buzilgan tuzilishga ega oqsillar soni 283 tagacha kamaydi, bu oqsillar yurakning to'g'ri ishlashini ta'minlaydigan muhim komponentlar ekanligini, ammo ular kasallik paytida shikastlanganligini ko'rsatadi. Ushbu o'zak hujayralarining regenerativ moddalarni ajratish qobiliyati mualliflar tomonidan kuzatilgan jarayonning asosiy elementi bo'lishi mumkin.

Barcha hujayralar va to'qimalar ma'lum bir hujayra guruhining mahalliy ehtiyojlari yoki stress haqida molekulyar darajada doimiy ravishda signallar almashadilar. Yurak xuruji (infarkt) natijasida ba'zi hujayralar yo'qolganda, bu hujayralararo aloqa buziladi. Kiritilgan o'zak hujayralari signal molekulalarini ajratish orqali hujayralar orasidagi buzilgan aloqani qoplashga yordam beradi.

Yuqoridagilarning barchasi dalda beruvchi ko'rinsa-da, o'zak hujayralari terapiyasining ba'zi jihatlari qayta tekshirilib yaxshilanishini talab qiladi. Boshqa bir tadqiqotda, taxminan 750 million kardiomyosit og'ir yurak xurujiga uchragan makakalarga ko'chirildi [4]. Operatsiyadan bir oy o'tgach, maymunlarning yuraklari nazorat guruhidagi 2,5% ga nisbatan 10,6% ko'proq qon quyishga muvaffaq bo'ldi.

Operatsiya qilingan hayvonlarda bu ustunlik uch oydan keyin ham saqlanib qoldi, garchi o'zak hujayralari bilan davolangan beshta maymundan biri aritmiyani boshdan kechirgan bo'lsa ham. Aritmiya ilgari kichik hayvonlarni o'rganishda aniqlanmagan edi, ammo uning infarktdan keyingi asorat sifatidagi holati uzoq vaqtdan beri ma'lum. Shunga qaramay, tadqiqotchilar aritmiyani ildiz hujayralarini yuborishning potentsial nojo'ya ta'siri deb hisoblashdi. Muallifning so'zlariga ko'ra, bu topilma statistik jihatdan ahamiyatli bo'lmasa-da, olimlar buni davolashning asorati deb bilishdilar.

Inson yuragi nima uchun qayta tiklana olmasligini tushuntiruvchi ko'plab nazariyalar mavjud. Ulardan biri qayta tiklana olmasligini murakkabroq inson immunitet tizimiga bog'laydi.

Yurak rivojlanishi uchun muhim bo'lgan ERBB2 oqsili, shuningdek, o'sish omili neyrogulin 1 (NRG1) ning mavjudligi aniqlandi; ular sichqonlarda yurakni hosil qilish uchun birgalikda ishlaydi. Tashqi ma'lumotni hujayraga uzatuvchi maxsus retseptor yoki oqsil bo'lgan ERBB2 va neyrogulin 1 miokard hujayralarining o'sishini rag'batlantiradi. Tadqiqotchilar yangi tug'ilgan sichqonlarda kardiomiotsitlar qayta tiklanishini, ammo bu jarayon yetti kundan keyin to'xtashini ta'kidladilar. Eliminatsiya jarayoni orqali ular yangi tug'ilgan sichqonlarning yurak hujayralarini qayta tiklash qobiliyatiga ega bo'lishining sababi, yetti kunlik sichqonlarda esa bunday qobiliyatga ega emasligi ularning hujayra membranalaridagi maxsus retseptor, ERBB2 miqdori bilan bog'liqligini ko'rsatdilar. Ushbu omilni ajratib olish orqali ular ERBB2 bo'lmagan va juda kam kardiomiotsitlarga ega bo'lgan sichqonlarni yaratdilar. Mavjud yurak hujayralari juda yupqa edi va qayta tiklanmadi. ERBB2 balog'at yoshiga etgan sichqonlariga yuborilganda, ularda ortiqcha kardiomiotsitlar paydo bo'lib, qon oqimini ta'minlay olmaydigan ulkan yurak hosil bo'ldi.

Bu kashfiyotlar olimlarni agar ERBB2 yurak xurujiga uchragan kattalarda faollashtirilsa, kardiomiotsitlar regeneratsiyasi va shikastlanishni tiklash mumkin bo'ladi, degan gipotezani ilgari surishga olib keldi. Tadqiqotchilar miokard infarktiga uchragan voyaga etgan sichqonlarida ijobiy natijalarni kuzatdilar: ular bir necha hafta ichida to'liq yurak regeneratsiyasini boshdan kechirdilar. Keng chandiqli nazorat

guruhidagi hayvonlaridan farqli o'laroq, ERBB2 ifodalovchi yuraklar asl holatigacha to'liq tiklandi.

Tasvirlash va molekulyar tadqiqotlar bizga bu o'zgarishlar qanday sodir bo'lishini aniqlash imkonini berdi: kardiomiotsitlar embrional va hujayra bosqichlari orasida asl shakliga qaytadi, bu ularga yangi yurak hujayralariga bo'linish va farqlanish imkonini beradi. Tadqiqot guruhi ERBB2 oqsili hujayra regeneratsiyasini faollashtirishi, hujayralarni embrional holatga qaytarishi mumkinligini aniqlab, potentsial tiklovchi davolash usullarida sezilarli yutuqlarga erishdi.

Ushbu ish ERBB2 ni qo'llashning mavjud yurak kasalliklariga ta'sirini o'rganishda davom etmoqda (davolash NRG1 in'ektsiyalarini o'z ichiga oladi), ammo natijalar hali ham dastlabki. Ushbu usul inson yuragida ishlashini tasdiqlash uchun ko'proq tadqiqotlar talab etiladi, ammo bu sohadagi kashfiyotlar allaqachon bu mumkinligini ko'rsatmoqda. Biroq, bu savol hali ham ochiq qolmoqda va aniq molekulyar biokimyoviy usullardan tashqari sitomorfologik va ultrastrukturaviy usullardan ham foydalanishni talab qilishi mumkin, chunki kardiomyotsitlarning ratsional qisqarishi genetik jihatdan belgilangan jarayonlar orqali boshqariladigan nafaqat qisqaruvchi kardiomyotsitlar, balki miokardning o'tkazuvchi kardiomyotsitlar tizimining tiklanishi bilan ham belgilanishi katta ahamiyatga egaligi ko'rsatilgan.

Foydalanilgan adabiyotlar

- 1.Leri A., Malhotra A., Liew CC., Kajstura J., Anversa P. Telomerase activity in rat cardiac myocytes is age and gender dependent. J. Mol. Cell. Cardiol. 2000; 32[3]:385–90.
- 2.Armstrong M.T., Lee D.Y., Armstrong P.B. Regulation of Proliferation of the Fetal Myocardium. Dev. Dynamics. 2000; 219:226–36.
- 3.Porrello E.R., Mahmoud A.I., Simpson E., Hill J.A., Richardson J.A., Olson E.N., Sadek H.A. Transient Regenerative Potential of the Neonatal Mouse Heart. Science. 2011; 331:1078–80. The Scientist Oct. 15, 2018

4.P. Anversa. Dozens of Retractions Requested for Heart Stem Cell Studies. The Scientist Oct. 15, 2018 Harvard and Brigham and Women's Hospital disavow the work by former faculty member.

5.Coleman, M. E., DeMayo, F., Yin, K. C., Lee, H. M., Geske, R., Montgomery, C., & Schwartz, R. J. (1995). Myogenic vector expression of insulin-like growth factor I stimulates muscle cell differentiation and myofiber hypertrophy in transgenic mice. Journal of Biological Chemistry, 270(20), 12109-12116.