

РЕПАРАЦИОННАЯ ПЕРЕСТРОЙКА ЭПИТЕЛИЯ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА С ПОЗИЦИИ ТЕОРИИ САМОНАПРЯЖЕННЫХ КОНСТРУКЦИЙ

Урываев А.М., Евсеев Г.М.

Военно-медицинский факультет в УО «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь

Актуальность. Республика Беларусь входит в группу стран с высокой заболеваемостью и смертностью от рака желудка, что делает крайне актуальным изучение предраковых изменений слизистой оболочки желудка.

Несмотря на то, что репарационную регенерацию при ульцерогенезе считают стереотипным процессом, описанным во многочисленных отечественных и зарубежных публикациях, на сегодняшний день, по-прежнему, ряд вопросов остается открытым.

Цель. Ознакомиться с общими представлениями о теории тенсегрити. Изучить механизмы репарационной перестройки эпителия желудочно-кишечного тракта с позиций теории тенсегрити. Определить роль миофибробластов в репарации эпителия ЖКТ и их взаимодействие с внеклеточным матриксом в контексте теории самонапряженных конструкций. Выделить последовательные этапы перестройки эпителия и их маркёры. Определить влияние биохимических и механобиологических сигналов на клетки во время репарации.

Материалы и методы. Материалом для исследования служили научные статьи, публикации, использовались тенсегральные геометрические модели строения клеток слизистой оболочки желудка, а также клеток миофибробластов. Использовались программы: VirtualTensegrities v1.2, Excel 2007.

Результаты. Тенсегрити (от английского “tensegrity”, “tensional integrity”, т.е. напряженная интегральность)- система взглядов, описывающих самонапряженные конструкции. Биолог Дональд Ингбер под влиянием идей архитектора Букминстера Фуллера применил принципы тенсегрити к биологическим структурам и выдвинул теорию о самонапряженном строении клеток, согласно которой цитоскелет клетки можно представить как самонапряженную конструкцию.

Заживление дефектов стенки желудочно-кишечного тракта представляет собой сложный процесс, направленный на ликвидацию повреждения. Его хронология и конечный результат зависят от эффективности реализации последовательных фаз, включая альтерацию и сосудистую реакцию, воспаление, ангиогенез, пролиферацию и дифференцировку клеток с закрытием дефекта грануляционной тканью, контракцию краев и эпителиальную реституцию,

завершающуюся ремоделированием внеклеточного матрикса с приобретением дефинитивного паттерна межтканевых отношений.

Миофибробласты – это вид клеток, в которые могут превращаться фибробласты. Функционально они подобны гладким мышечным клеткам, но, в отличие от последних, имеют хорошо развитую эндоплазматическая сеть.

Ассоциация миофибробластов с эндотелием сосудов и их базальной мембраной в слизистых оболочках определяет выполнение важнейшей морфогенетической роли данной линии клетки в новообразовании и ремоделировании микроциркуляторного русла зоны повреждения, регуляции сосудистой проницаемости. Миофибробласты способны продуцировать ряд ключевых компонентов внеклеточного матрикса (ВКМ), к которым относятся коллагены I, III, V, VII типов. Доказана возможность продукции миофибробластами также компонентов базальной мембраны (БМ)– коллагена IV типа и ламинина. Кроме того, данная линия клеток продуцирует широкий спектр сульфатированных протеогликанов матрикса и БМ (в частности, декорин, перлекан и нидоген), влияющих на пролиферативные и миграционные способности клеток соединительной ткани и эпителия. Важным продуктом секреции миофибробластов является фибронектин и тенасцин-С, экспрессия которого в физиологических условиях характерна только для эмбрионального морфогенеза, а в зрелом организме ассоциирована лишь с репаративным процессом.

Тенасцин-С привлекает фибробласты и, как и фибронектин, стимулирует их дифференцировку в миофибробласты при повреждении. Помимо компонентов ВКМ миофибробласты продуцируют также множество металлопротеиназ (ММП) и их тканевых ингибиторов (ТИМП), играющих существенную роль в ремоделировании матрикса, регуляции миграционной активности клеток, канцерогенезе. В реализации репарации и эпителиальной реституции ведущую роль играет продукция миофибробластами уникального спектра регуляторов, включая эпиморфин, простагландины, оксид азота, трансформирующие факторы роста (TGF)– TGF α , TGF β , эпидермальный фактор роста (EGF), кислый и основной факторы роста фибробластов (aFGF и bFGF), фактор роста гепатоцитов (HGF), фактор роста кератиноцитов (KGF), инсулиноподобный фактор роста IGF-I.

Процесс активации дифференцировки фибробластов в миофибробласты происходит под влиянием цитокинов, продуцируемых локально клетками воспаления, клетками соединительной ткани, а также продуцируемых при изменении химического состава межклеточного матрикса. Данный процесс является двухэтапным: Первый этап включает образование клетки–предшественницы– прото-миофибробласта для заселения зоны повреждения. Второй этап дифференцировки предполагает превращение прото-миофибробласта в миофибробласт. Образование миофибробласта– это специфический процесс, инициируемый активацией генетической экспрессии новой программы, маркёром которой является α -SMA.

Характерно, что во время репарации повреждений, миофибробласт работает не как отдельная независимая единица, а как часть системы, сопряженная с другими клетками и элементами матрикса. Это связано с особенностями контактов миофибробластов между собой и с ВКМ. Так, отростки соседних клеток связаны между собой с помощью щелевидных соединений, что обеспечивает формирование единой сети. Кроме того, миофибробласты активно регистрируют сигналы из внеклеточной среды посредством специализированных и уникальных по своей организации контактов – фибронексусов. Протяженность таких зон адгезии зависит от ригидности ВКМ и, в свою очередь, лимитирует силу натяжения, генерируемую стрессорными волокнами, фиксированными к плотным тельцам.

Изменение давления и химического состава ВКМ ведет к активации механо-сенситивных ионных каналов. Это сопровождается входом Ca^{2+} , что вызывает деполяризацию плазмолеммы миофибробластов, сокращение и передачу сигналов по сети миофибробластов. Кроме того Ca^{2+} является универсальным мессенджером, активирующим такие трансдукторы, как протеинкиназа С и p38-МАР киназа. В конечном итоге, основная роль цитоскелета миофибробласта сводится к механотрансдукции и формированию биохимических сигналов при участии тирозинкиназного и тирозинфосфатазного сигнального пути. А завершающим звеном трансдукции является активация p38-МАРкиназы, ведущая к усилению экспрессии факторов роста и секреторной активности миофибробластов.

Переоценить значение миофибробластов в регуляции функционирования ЖКТ сложно. Они являются связующим звеном между восстановлением и репарацией, выполняют роль носителей программы развития (пространственно-хронологического морфогенеза тканей), восстановления рельефа органов, регуляции органоспецифической дифференцировки клеток разных линий, необходимой для полноценного возобновления функций после повреждения. Раскрытие загадки миофибробластов позволит подойти к вопросу не только об управлении процессом репарации, но и возможностях реконструкции внешних и внутренних покровов после необратимых повреждений.

Выводы. Теория тенсегрити применяет принципы организации инженерных конструкций к биологическим структурам на различных уровнях строения живого организма. Заживление дефектов стенки желудочно-кишечного тракта представляет собой сложный процесс, в котором помимо эпителиоцитов принимают участие и миофибробласты. Структуры внутриклеточного цитоскелета, взаимодействие с интегринами и связь с внеклеточным матриксом, можно рассматривать в контексте теории тенсегрити. Процесс репарации – это система взаимодействующих между собой клеток, реагирующих не только на биохимические, но и на механобиологические сигналы.