

*В.С. Храмченко*

**ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ И РЕПАРАТИВНАЯ  
РЕГЕНЕРАЦИЯ КАРДИОМИОЦИТОВ**

*Научный руководитель: канд.мед.наук, ассист. Н.А. Юзефович*

*Кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии*

*Белорусский государственный медицинский университет, г.Минск*

*V.S. Khramchenko*

**PHYSIOLOGICAL AND REPARATIVE  
REGENERATION OF CARDIOMYOCYTES**

*Tutor: assistant N.A. Juzefovich*

*Department of histology, cytology and embryology*

*Belarusian State Medical University, Minsk*

**Резюме.** В статье проанализированы современные литературные данные, касающиеся возможных механизмов физиологической и репаративной регенерации кардиомиоцитов, а также возможностей репаративной клеточной трансплантации.

**Ключевые слова:** кардиомиоциты, физиологическая регенерация, репаративная регенерация, стволовые клетки сердца.

**Resume.** The current literature data on the possible mechanisms of physiological and reparative regeneration of cardiomyocytes, as well as the possibilities of reparative cell transplantation are analyzed in this article.

**Keywords:** cardiomyocytes, physiological regeneration, reparative regeneration, heart stem cells.

**Актуальность:** Заболевания сердца – одна из ведущих причин инвалидизации и смертности населения экономически развитых стран. В настоящее время терапия не обеспечивает восстановления поврежденного миокарда, поэтому изучение возможностей регенерации миокарда остается весьма актуальной.

**Цель:** обобщить современные литературные данные о физиологической и репаративной регенерации сердечной мышечной ткани

**Задачи:**

- 1) Представить понятие регенерации и ее механизмов
- 2) Определить возможности физиологической регенерации СМТ
- 3) Дать представление о стволовых клетках СМТ
- 4) Представить возможности репаративной регенерации СМТ

**Материалы и методы.** Регенерация – это способность ткани восстанавливать, обновлять свои элементы при естественной убыли или после повреждения.

Согласно классификации выделяют 3 группы клеточных популяций, отличающихся различной способностью к восстановлению: обновляющаяся (за счет стволовых клеток, например, кровь, эпидермис), растущая (за счет деления любой функционирующей клетки, например, эпителий печени, щитовидной железы) и статическая (клетки которой не способны к делению, как нервные клетки и кардиомиоциты КМЦ).

Согласно общепринятой точке зрения, КМЦ являются терминально дифференцированными, поэтому для них характерна только внутриклеточная регенерация: за счет небольшого количества органелл общего назначения клетки синтезируют новые сократительные белки, обновляют миофиламенты, миофибриллы, элементы мембраны, опорного аппарата. Действительно, невозможно представить,

чтобы зрелый сокращающийся КМЦ в составе функционального волокна лишился миофибрилл, разрушил межклеточные контакты, дедифференцировался в миобласт и поделился, не нарушая при этом процесса сокращения. Именно поэтому при массовой гибели КМЦ при патологии миокарда, на месте гибнущих клеток формируется соединительная ткань, а не сократительный миокард, а соседние с рубцом КМЦ, благодаря внутриклеточной регенерации, увеличиваются в размерах (гипертрофируются) и берут на себя работу погибших клеток [1,2].

Вместе с тем, в конце прошлого столетия появились работы, которые неопровержимо доказывают, что КМЦ здорового миокарда постоянно обновляются. В частности, благодаря количественным методам определения некроза и апоптоза КМЦ в миокарде животных и человека, было доказано, что клетки миокарда постоянно погибают, но при этом их общее количество не уменьшается. Было рассчитана также скорость обновления миокарда в норме: за 10 лет миокард полностью обновляется [3].

Дальнейшие исследования позволили выделить из миокарда клетки, в которых была заблокирована терминальная дифференцировка: в них присутствовали маркеры стволовых клеток, они создавали клоны в клеточной культуре, имели высокий уровень теломеразы и поддержания целостности структур теломер. Из этих клеток в культуре получены КМЦ, эндотелиальные клетки, гладкие мышечные клетки ГМК. Нишей для этих стволовых клеток сердца СКС являются участки с наименьшей механической нагрузкой – это участки предсердий (главным образом, правого, и, очевидно, ушко) [4].

Тогда почему же при инфарктах миокарда эти клетки не восполняют дефект? В ответах на этот вопрос преобладают две точки зрения: во-первых, предлагается считать, что клинически ишемия проявляется только тогда, когда исчезает резерв СКС или теряется их функциональная активность. Другая точка зрения основывается на том, что СКС приспособлены к поддержанию нормального баланса клеточной гибели и самообновления миокарда в норме (низкими темпами). Даже усиления их пролиферативных способностей (скорость митоза СКС в участках, соседних с поврежденными, возрастает в 70 раз) недостаточно для обеспечения адекватной реакции при ишемии. И самое главное, они не успевают за обновлением соединительной ткани: фибробласты быстрее делятся, а главное, скорость синтеза ими элементов межклеточного матрикса всегда выше скорости митоза [2].

Поэтому весьма перспективным направлением в лечении повреждений миокарда является регенеративная клеточная трансплантация. Все большее количество исследований подтверждает высокий терапевтический потенциал трансплантации различных типов стволовых клеток при повреждениях миокарда [4].

Какие же клетки можно использовать в целях репаративной регенерации миокарда? Как и откуда их получают? Каким образом они восстанавливают дефект?

В 90-х гг. прошлого века, когда только начались работы с пересадкой стволовых клеток, огромные надежды возлагали на ЭСК. Казалось, что это прорыв в медицине, который откроет ранее невиданные возможности в лечении всех болезней человека. Несмотря на задокументированную возможность дифференцировки ЭСК в КМЦ, плюрипотентность ЭСК привела к большому числу их перерождения в тератомы. К тому же не был решен ряд этических и моральных проблем [5].

Поэтому с начала 2000-х более обнадеживающей считается работа с регионарными стволовыми клетками РСК. За этот период разработаны методики получения КМЦ из [4;5]:

- фибробластов,
- миосателлитоцитов,
- костномозговых мононуклеаров (гетерогенная популяция, полученная из пунктата КМ),
- МСК жировой ткани или КМ,
- ГСК или предшественников эндотелиальных клеток (популяция CD34+клеток, полученная из КМ).

Наилучшие результаты были получены при трансплантации МСК КМ и CD34+клеток КМ. Обе группы клеток выделяют из пунктата КМ, помещают в культуру, воздействуют определёнными факторами дифференцировки, и переносят различными способами (внутривенным, интракоронарным, интрамиокардиальным, трансэндокардиально) [1]. Потомки этих клеток восполняют дефект функционирующей ткани, и кроме того, обеспечивают формирование новых кровеносных сосудов (неоваскулогенез).

При проведении этих исследований был получен еще один интересный результат. Обнаружено, что успех операции и улучшение здоровья экспериментального животного и пациента определяется не только заполнением дефекта мышечными клетками, но и тем, что прогениторы вносят с собой индукторы дифференцировки, факторы роста, которые улучшают состояние и неповрежденных КМЦ, и резидентных СКС. Более того, выяснилось, что они же привлекает эндогенные МСК из периферической крови [4,5].

В последние годы появился еще один способ получения субстрата для трансплантации: во время операции АКШ забирают участок миокарда, т.н. эндокардиальный биоптат. В нем обнаружены прогениторные клетки, которые не только дифференцируются в КМЦ и в эндотелиальные клетки для неоваскулогенеза, но и синтезируют цитокины и факторы роста. Пока не ясно, какова природа этих клеток: это могут быть как резидентные СКС, а могут быть МСК из периферической крови. И те, и другие поступают в место ишемии под действием сигнальных молекул [6].

#### **Выводы:**

1. Популяция КМЦ не является абсолютно стационарной, поскольку в ней обнаружены СК, пролиферативный потенциал которых, очевидно, обеспечивает лишь физиологическую регенерацию.

2. Одним из перспективных направлений репаративной регенерации миокарда является использование МСК КМ, которые обеспечивают образование новых КМЦ, а также эндотелиоцитов и ГМК для новых кровеносных сосудов.

3. Идеальным способом репаративной регенерации миокарда в будущем представляется фармакологическая стимуляция – влияние на миокард факторов роста, которые:

- а) обеспечили бы деление резидентных СКС или мобилизацию МСК в очаг поражения, а также неоваскуляризацию зоны некроза;
- б) супрессировали пролиферацию фибробластов и формирование рубца;
- в) сэкономили время, необходимое для получения, выделения, выращивания и введения СК в миокард.

4. В целом, хотя клинические испытания СК в кардиологии сопряжены с рядом трудностей, они все равно опережают фундаментальные исследования в этой

области. Несмотря на стремительный прогресс, многие принципиальные вопросы терапии стволовыми клетками при повреждении миокарда остаются нерешенными, что требует дополнительных исследований и наблюдений.

#### Литература

1. Костномозговые стволовые клетки в лечении ишемической болезни сердца/Т.М.Рахмат-Заде, Е.А.Скридлевская, Р.С. Акчурин// Кардиология (KARDIOLOGIA) –2007. – № 1 – с.47-51
2. Резидентные клетки-предшественники в сердце и регенерация миокарда/К.А.Рубина, В.С.Мелихова, Е.В.Парфенова// Клеточная трансплантология и тканевая инженерия – 2007. – Том 2, № 1 – с.29-35
3. Регенерация миокарда человека/ Л.Н.Маслов, В.В.Рябов, С.И.Сазонова и др.// Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2006. – № 4 – с.28-31
4. Стволовые клетки и регенерация миокарда человека/ А.В. Казаков, П.Мюллер, А.П.Бельтрами и др.// Кардиология (KARDIOLOGIA) – 2005. – № 11 – с.65-75
5. Направления клеточной терапии в лечении сердечной недостаточности/Г.Г. Хубулава, К.Л. Козлов, В.Н. Кравчук и др.// Вестник российской военно-медицинской академии. – 2016. – № 2(54)– с.223-229
6. Ельский В.Н. Регенеративная медицина и патология сердца/ В. Н. Ельский// Вестник неотложной и восстановительной медицины. – 2011. – Том 12, №2 – с. 268-271