YURAK TO‘QIMALARINING REGENERATSIYASI VA ILDIZ HUJAYRALARI

*Muallif**: Samadov Daler Suxrobovich***
Toshkent Davlat Tibbiyot Universiteti,
davolash fakulteti, 1-kurs talabasi
*Ilmiy rahbar**: Tursunmetov Ibodulla***

РЕГЕНЕРАЦИЯ СЕРДЕЧНОЙ ТКАНИ И СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ

*Автор**: Самадов Далер Сухробович***
Студент 1 курса, лечебный факультет,
Ташкентский государственный медицинский университет
*Научный руководитель**: Ибодулла Турсунметов***

REGENERATION OF CARDIAC TISSUE AND STEM CELLS

*Author**: Samadov Daler Sukhrobovich***
1st-year student, Faculty of General Medicine,
Tashkent State Medical University
*Scientific advisor**: Ibodulla Tursunmetov***

Annotatsiya: *Ushbu maqolada yurak mushak to‘qimasining regeneratsiyasi va stvol hujayralar orqali tiklanish imkoniyatlari tahlil qilinadi. Miokard infarktlaridan so‘ng paydo bo‘ladigan fibroz to‘qimalarning yurak faoliyatiga ta’siri, stvol hujayralarning differensiallashishi, parakrin ta’siri va angiogenezdagi roli chuqur ko‘rib chiqiladi. Ildiz hujayralar asosida yaratilgan zamonaviy biotibbiy texnologiyalar va klinik tadqiqotlar natijalari yoritilgan.*

Kalit so‘zlar: *Yurak regeneratsiyasi, miokard infarkti, ildiz hujayralar, parakrin signalizatsiya, angiogenez*

Аннотация: *В статье рассматриваются возможности регенерации сердечной мышцы с применением стволовых клеток. Анализируются последствия фиброза миокарда после инфаркта, механизмы дифференцировки клеток, паракринные эффекты и роль стволовых клеток в ангиогенезе. Представлены новейшие биомедицинские подходы и результаты клинических испытаний.*

Ключевые слова: *Регенерация сердца, инфаркт миокарда, стволовые клетки, паракринная сигнализация, ангиогенез*

Abstract: *This article explores the regenerative potential of cardiac muscle tissue using stem cells. It analyzes post-infarction myocardial fibrosis, mechanisms of cell differentiation, paracrine signaling, and the role of stem cells in angiogenesis. The paper highlights cutting-edge biomedical technologies and recent clinical research findings.*

Keywords: *Cardiac regeneration, myocardial infarction, stem cells, paracrine signaling, angiogenesis*

Mavzuga oid adabiyotlarning tahlili:

Yurak mushak to‘qimalari regeneratsiyasi bo‘yicha tadqiqotlar so‘nggi o‘n yillikda jadal rivojlandi. An’anaviy e’tiqodlarga ko‘ra, kardiomiositlar tug‘ilgandan so‘ng proliferatsiya qobiliyatini yo‘qotadi. Biroq 2009 yilda Bergmann et al. tomonidan o‘tkazilgan izotopli tadqiqotlar yurak mushaklarida yetuk yoshda ham hujayra yangilanishi mavjudligini isbotladi. Shunga qaramay, bu yangilanish darajasi klinik jihatdan yetarli emas**.**

Stvol hujayralar bu borada muhim rol o‘ynaydi. Mesenximal stvol hujayralar (MSH) parakrin omillar ajratib chiqarish orqali angiogenezni faollashtiradi va apoptozni kamaytiradi. Induktsiyalangan pluripotent stvol hujayralar (iPSK) esa kardiomiositlarga differensiallashish xususiyatiga ega. Shuningdek, yurakga xos progenitor hujayralar (CPC) miokardga integratsiyalanib, to‘qima tuzilishini tiklashda ishtirok etadi.

Molekulyar darajada hujayralar VEGF (vaskulyar endotelial o‘sish omili), IGF-1 (insulin o‘xshash o‘sish faktori), HGF (hepatotsit o‘sish faktori) kabi signal molekulalar orqali bir-biriga ta’sir qiladi. Bu omillar angiogenez, yallig‘lanishni kamaytirish va hujayra omon qolishiga xizmat qiladi. Yana bir muhim yo‘l – Wnt/β-katenin va Notch signal yo‘llaridir, ular hujayra o‘sishi va farqlanishini nazorat qiladi**.**

Обзор литературы:

Исследования по регенерации сердечной ткани стремительно развиваются, особенно с открытием того, что даже взрослый миокард способен к частичной регенерации (Bergmann et al., 2009). Однако естественная скорость обновления кардиомиоцитов чрезвычайно низка и неспособна восстановить функцию сердца после инфаркта.

Разные типы стволовых клеток изучаются в этом контексте. Мезенхимальные стволовые клетки (МСК) обладают мощным паракринным действием: они выделяют VEGF, HGF, IGF-1 и другие молекулы, способствующие ангиогенезу, снижению воспаления и улучшению выживаемости клеток. Индуцированные плюрипотентные стволовые клетки

(iPSC) можно направленно дифференцировать в кардиомиоциты. Также активно исследуются кардиальные прогениторные клетки (CPC), способные внедряться в миокард и участвовать в формировании функциональной ткани. Ключевыми сигнальными путями являются Wnt/β-катенин, Notch и Hippo — они управляют пролиферацией, апоптозом и специализацией клеток. Последние данные также указывают на важность микроРНК, особенно miR-1, miR-133 и miR-590, в регуляции кардиомиоцитарной регенерации**.**

Literature Review:

Research in cardiac tissue regeneration has gained momentum since the discovery that adult human cardiomyocytes exhibit limited turnover (Bergmann et al., 2009). Although this endogenous regeneration is insufficient for clinical recovery post-infarction, it opened avenues for stem cell–based therapies.

Mesenchymal stem cells (MSCs) are known for their paracrine effects, secreting growth factors like VEGF, HGF, and IGF-1, which promote angiogenesis and reduce inflammation. Induced pluripotent stem cells (iPSCs) have the capacity to differentiate into cardiomyocytes, offering personalized regenerative potential. Cardiac progenitor cells (CPCs), identified within the heart, contribute to tissue integration and repair.

On a molecular level, key signaling pathways include Wnt/β-catenin, Notch, and Hippo, which orchestrate cellular proliferation, survival, and differentiation. Additionally, microRNAs such as miR-1, miR-133, and miR-590 play a pivotal role in cardiac gene regulation during regeneration**.**

Методология исследования

В рамках настоящей работы была применена комбинированная методология, включающая теоретический анализ современных публикаций в области регенерации сердечной ткани, а также систематизацию экспериментальных и клинических данных по применению различных типов стволовых клеток в терапии инфаркта миокарда.

Теоретическая часть исследования основывалась на анализе более 50 источников, включая рецензируемые журнальные статьи, метаанализы, отчёты о клинических испытаниях I–III фазы и экспериментальные работы по тканевой инженерии. Внимание уделялось сравнительной характеристике трёх ключевых популяций стволовых клеток:

1. мезенхимальных стволовых клеток (МСК),
2. индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (iPSC),
3. кардиальных прогениторных клеток (CPC).

Изучались их молекулярно-клеточные свойства, потенциал к

дифференцировке в кардиомиоциты, а также способность к секреции трофических и ангиогенных факторов, таких как VEGF, IGF-1, HGF и TGF-β. Экспериментальные модели рассматривались на основе in vitro и in vivo исследований. В условиях культуры стволовые клетки инкубировались в дифференцирующих средах с последующей оценкой морфологических и функциональных признаков зрелости. Применялись следующие методы:
иммунофлуоресцентная окраска (α-актинин, тропонин-Т),
ПЦР в реальном времени (RT-PCR) для выявления экспрессии специфических генов, микроскопия высокого разрешения.

Для in vivo исследований изучались результаты трансплантации клеток в модели инфаркта миокарда у крыс и мышей. Введённые клетки доставлялись непосредственно в область ишемизированного миокарда. Через 7, 14 и 28 дней производился забор тканей с целью морфологической и молекулярной оценки: гистологический анализ (окраска гематоксилин-эозином, трихромом по Массону) иммуногистохимия на пролиферативные и сосудистые маркеры (Ki-67, CD31, VEGF)

ELISA-анализ для количественной оценки продукции ключевых цитокинов.
Дополнительно рассматривалась роль ключевых сигнальных путей (Notch, Wnt/β-катенин, Hippo), а также влияние микроРНК (miR-1, miR-133, miR-590) на процессы пролиферации, апоптоза и ангиогенеза.

Таким образом, применённая методология позволяет комплексно оценить потенциал различных типов стволовых клеток в контексте регенерации сердечной ткани, учитывая как структурные изменения миокарда, так и функциональное восстановление на молекулярном уровне.

Анализ и результаты

В результате анализа современных экспериментальных и клинических данных были выявлены ключевые закономерности действия различных типов стволовых клеток на регенерацию сердечной ткани. Эффекты рассмотрены как на клеточном, так и на тканевом уровне, с особым акцентом на структурные и функциональные изменения миокарда после ишемического повреждения.

1. Дифференцировка в кардиомиоциты:

Индуцированные плюрипотентные стволовые клетки (iPSC) продемонстрировали высокую способность к дифференцировке в зрелые кардиомиоциты in vitro. Уже через 10–14 дней инкубации в специфических культуральных средах наблюдалась экспрессия ключевых маркеров: GATA4, Nkx2.5, troponin-T и α-актинин. Эти клетки демонстрировали спонтанную

сократительную активность и были морфологически схожи с кардиомиоцитами, что указывает на их функциональную зрелость.

2. Паракринное воздействие и ангиогенез:

Мезенхимальные стволовые клетки (МСК), несмотря на ограниченный потенциал к превращению в кардиомиоциты, оказывали выраженное паракринное влияние. После трансплантации МСК в ишемизированную ткань миокарда отмечалось повышение уровня VEGF, IGF-1 и HGF, что стимулировало ангиогенез и снижало выраженность воспаления.

Иммуногистохимические исследования показывали увеличение числа CD31-положительных сосудов на 30–45% в сравнении с контролем.

3. Уменьшение фиброза и гибели клеток:

Через 28 дней после трансплантации как МСК, так и iPSC наблюдалось достоверное уменьшение фиброзной зоны в миокарде. Окраска трихромом по Массону выявила снижение площади коллагеновых отложений до 25–35% по сравнению с контрольной моделью, что свидетельствует о восстановлении архитектуры ткани. Также снижалась экспрессия маркеров апоптоза (caspase-3) и возрастала экспрессия Ki-67, маркера клеточной пролиферации.

4. Электрофизиологическая совместимость:

Несмотря на успехи в приживлении клеток, остаётся риск аритмогенности, особенно при введении iPSC-кардиомиоцитов. Некоторые исследования сообщают о несогласованной передаче импульса в области трансплантации. Однако использование кардиоспецифической преподготовки клеток (например, предварительное экспонирование к электростимуляции) снижает этот риск и повышает интеграцию с собственным ритмом миокарда.

5. Клинические наблюдения:

Клинические испытания (например, CADUCEUS, SCIPIO, BAMI) показали, что введение стволовых клеток пациентам с постинфарктной кардиомиопатией безопасно и может приводить к улучшению сократительной функции. У больных, получивших аутологичные СРС, через 6 месяцев наблюдалось увеличение фракции выброса ЛЖ на 8–12%, а также снижение объёма рубцовой ткани на 15–20% по данным МРТ

Таким образом, результаты доказывают, что стволовые клетки обладают многогранным действием: они не только частично замещают утраченные кардиомиоциты, но и создают благоприятную микросреду для восстановления за счёт активации собственных механизмов регенерации сердца.

Выводы:

Регенерация сердечной ткани с использованием стволовых клеток представляет собой один из наиболее перспективных и активно

развивающихся направлений современной регенеративной медицины. Проведённый анализ теоретических источников, экспериментальных и клинических данных позволил сделать следующие ключевые выводы:

1. Стволовые клетки обладают потенциалом для восстановления миокарда не только за счёт дифференцировки в кардиомиоциты, но и через мощное паракринное воздействие, стимулирующее ангиогенез, снижая воспаление и фиброз.
2. Индуцированные плюрипотентные клетки (iPSC) демонстрируют наибольший дифференцировочный потенциал, позволяя получить функциональные кардиомиоциты in vitro. Однако остаются риски, связанные с аритмогенностью и онкогенностью, что требует дальнейшей доработки методов преподготовки и безопасности.
3. Мезенхимальные стволовые клетки (МСК) более безопасны для клинического применения и активно используются в исследованиях, несмотря на их ограниченный потенциал к прямой дифференцировке.
4. Результаты клинических испытаний подтверждают улучшение сократительной функции сердца и уменьшение рубцовой ткани после введения стволовых клеток, особенно при использовании аутологичных кардиальных прогениторных клеток.
5. Интеграция клеточных технологий с методами тканевой инженерии, биоматериалов и генной терапии открывает путь к созданию биопротезов миокарда и персонализированных подходов в лечении сердечной недостаточности.

Таким образом, стволовые клетки представляют собой не просто источник замены утраченных кардиомиоцитов, но и биологический “инструмент”, способный запускать комплексный процесс восстановления сердечной ткани. Несмотря на сохраняющиеся ограничения, достижения последних лет свидетельствуют о реальной трансляции фундаментальных знаний в клиническую практику, открывая новую эру в лечении сердечно-сосудистых заболеваний.

Список литературы

1. Laflamme M.A., Murry C.E. Heart regeneration. Nature. 2011; 473(7347):326–335.
2. Menasché P. Stem cell therapy for heart failure: are arrhythmias a real safety concern? Eur Heart J. 2020;41(10):1036–1040.
3. Madonna R. et al. Stem cells and cardiac regeneration: where we are and where

we’re going. Curr Cardiol Rep. 2020;22(5):23.
4. Bolli R. et al. Cardiac stem cells in patients with ischemic cardiomyopathy: The SCIPIO trial. Lancet. 2011;378(9806):1847–1857.
5. Makkar R.R. et al. Intracoronary cardiosphere-derived cells for heart regeneration after myocardial infarction (CADUCEUS): a prospective, randomized phase 1 trial. Lancet. 2012;379(9819):895–904.
6. Zhang Y., Wang X. Role of the Wnt signaling pathway in cardiac repair after myocardial infarction. J Mol Cell Cardiol. 2021;154:152–160.
7. Sanganalmath S.K., Bolli R. Cell therapy for heart failure: a comprehensive overview of experimental and clinical studies, current challenges, and future directions. Circ Res. 2013;113(6):810–834
8. Gnecchi M. et al. Paracrine mechanisms in adult stem cell signaling and therapy. Circ Res. 2008;103(11):1204–1219.
9. Ieda M. et al. Direct reprogramming of fibroblasts into functional cardiomyocytes by defined factors. Cell. 2010;142(3):375–386.
10. Nguyen P.K., Rhee J.W., Wu J.C. Adult stem cell therapy and heart failure, 2000 to 2016: a systematic review. JAMA Cardiol. 2016;1(7):831–841.