

Национальный исследовательский Томский политехнический университет
Национальный исследовательский Томский государственный университет
Томский государственный архитектурно-строительный университет
Томский государственный университет систем управления и радиоэлектроники
Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН

ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ ФУНДАМЕНТАЛЬНЫХ НАУК

Том 4. Биология и фундаментальная медицина

Сборник научных трудов
XV Международной конференции студентов, аспирантов
и молодых ученых

24–27 апреля 2018 г.

PROSPECTS OF FUNDAMENTAL SCIENCES DEVELOPMENT

Volume 4. Biology and Fundamental Medicine

XV International Conference of students, graduate students
and young scientists

April 24–27, 2018

Томск 2018

РОЛЬ STABILIN-1 ПОЗИТИВНЫХ МАКРОФАГОВ В ПОСТИНФАРКТНОЙ РЕГЕНЕРАЦИИ МИОКАРДА

Б.Е. Ким¹

Научные руководители: профессор, д.м.н. Е.Г. Чурина^{1,2}, профессор, д.м.н. В.В. Рябов^{1,2}

¹Национальный исследовательский Томский государственный университет

Россия, г. Томск, пр. Ленина, 36, 634050

²Сибирский государственный медицинский университет

Россия, г. Томск, Московский тракт, 2, 634050

E-mail: kim_boris@list.ru

ROLE OF STABILIN-1 OF POSITIVE MACROPHAGES IN POSTMYOCARDIAL INFARCTION REGENERATION OF THE MYOCARDIUM

B.E. Kim¹

Scientific Supervisors: Prof., MD, Dr. E.G. Churina, Prof., MD, Dr. V.V. Ryabov

¹Tomsk State University, Russia, Tomsk, Lenin Ave., 36, 634050

²Siberian State Medical University, Russia, 634050, Tomsk, Moskovsky Trakt, 2

E-mail: kim_boris@list.ru

Abstract. *Remodeling of heart and developing thereof a heart failure still is one of the main reasons for fatal outcomes of the patients who carried a myocardial infarction. Led need of increasing knowledge of the factors leading to various outcomes of a myocardial infarction to the shift of accent of scientific interest towards studying of a phenotype of resident cages of immune system (macrophages) in different morphological structures of a myocardium depending on a stage of pathological process. There are two subpopulations of macrophages: inflammatory M1, in charge of extermination of stranger agents as directly, and due to engaging and activation of other cages of immune system and M2 the macrophages performing adaptive, regenerator and antiinflammatory functions. One of markers of M2 of macrophages is the membranous glycoprotein capable to chemically connect the modified lipoproteins of low density – is stabilin - 1.*

Введение. Ремоделирование сердца и развивающаяся вследствие этого сердечная недостаточность по-прежнему является одной из основных причин фатальных исходов больных, перенесших инфаркт миокарда. Необходимость углубления знаний о факторах, приводящих к различным исходам инфаркта миокарда, привело к смещению акцента научного интереса в сторону изучения фенотипа резидентных клеток иммунной системы (макрофагов) в разных морфологических структурах миокарда в зависимости от стадии патологического процесса. Выделяют две субпопуляции макрофагов: воспалительные M1-макрофаги, отвечающие за уничтожение чужеродных агентов как напрямую, так и за счет привлечения и активации других клеток иммунной системы и M2-макрофаги, выполняющие адаптивную, регенераторную и противовоспалительную функции. Макрофаги, помимо различия в выполняемых функциях, обладают свойством пластичности, которое позволяет им изменять свой фенотип и функции в ответ на сигналы микроокружения [1]. Многообразие фенотипов макрофагов требует дальнейшего их изучения [2]. Молекулярные биомаркеры макрофагов, известные на сегодняшний день,

продемонстрировали широкие диагностические возможности [3]. Одним из ключевых маркеров M2-макрофагов является мембранный гликопротеин, способный химически связывать модифицированные липопротеиды низкой плотности и модулировать регуляторные свойства макрофагов – стабиллин 1 [4]. Целью настоящего исследования явилось установление роли stabilin-1-позитивных макрофагов в постинфарктной регенерации миокарда.

Материал и методы. В настоящей работе объектом исследования являлись фрагменты миокарда больных, умерших от инфаркта миокарда I типа в течение 2013-2014гг. С парафиновых блоков были приготовлены микротомные срезы для последующего иммуногистохимического исследования. В каждом случае проводился забор от трёх до пяти парафиновых блоков. С каждого блока выполнено двадцать срезов. Срезы фиксировались на стёклах с полилизинным покрытием (по два среза на одно стекло); при этом один из срезов в каждом стекле использовался для отрицательного контроля. Гистологическое и иммуногистохимическое исследование проводилось на универсальном прямом исследовательском микроскопе. Локализация и давность инфаркта миокарда определяли рутинным гистопатологическим анализом. Исследовали образцы инфарктированного миокарда, перинфарктных зон и областей, отдаленных от инфаркта. Пациенты разделены по группам в зависимости от наступления летального исхода: 1-я группа — умершие в течение первых суток; 2-я — умершие в течение 24-72 часов; 3-я группа — умершие на 4-10-е сутки; и 4-я группа — на 11-21-е сутки. Кроме гистопатологического исследования, оценка макрофагальной инфильтрации производилась методом иммуногистохимического анализа. В качестве основного общего маркера макрофагов был использован CD68, а в качестве маркера M2-макрофагов — стабиллин-1. Исследование миокарда проводили с помощью набора мышинных моноклональных антител к CD68 и кроличьих поликлональных антител к стабиллин-1. Применяли систему визуализации HRP-DAB (horseradishperoxidase, 3,3'-diaminobenzidine, пероксидаза-3,3'-диаминобензидин). Количественный анализ проводился двумя независимыми исследователями. Количество CD68 и стабиллин-1 макрофагов подсчитано в зоне инфаркта, перинфарктной зоне и зоне отдаленной от инфаркта миокарда. Каждая область оценивалась в 20 случайных полях зрения (микрофотографии х 630). Обработка данных выполнялась с использованием пакета программ “Statistica 10.0”.

Результаты. В инфарктной зоне интенсивность CD68 и стабиллин-1 макрофагальной инфильтрации в течение воспалительной фазы была ниже, чем в фазе регенерации. На более поздних сроках (11-21 сутки) содержание CD68 и стабиллин-1 макрофагов по-прежнему оставалось высоким (рис. 1).

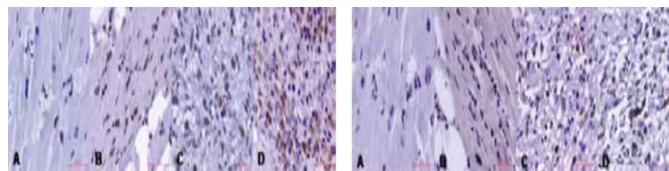


Рис. 1 Динамика сердечных CD68 и стабиллин-1 макрофагов в зоне инфаркта миокарда, иммуногистохимия. А — группа 1, В — группа 2, С — группа 3, D — группа 4

Отличная динамика наблюдалась в количестве стабиллин-1 макрофагов. В течение воспалительной фазы содержание стабиллин-1 макрофагов не изменялось. Количество стабиллин-1 макрофагов увеличивалось в регенераторной фазе и было значимо выше в инфарктированном миокарде, чем в перинфарктной и отдаленной от инфаркта зонах. На 11-28-й день течения инфаркта миокарда

интенсивность стабиллин-1 макрофагальной инфильтрации в зоне инфаркта оставалась неизменной и была выше таковой в других зонах. Помимо этого, содержание стабиллин-1 клеток в перинфарктной области было выше, чем в отдаленных от инфаркта участках (рис. 2).

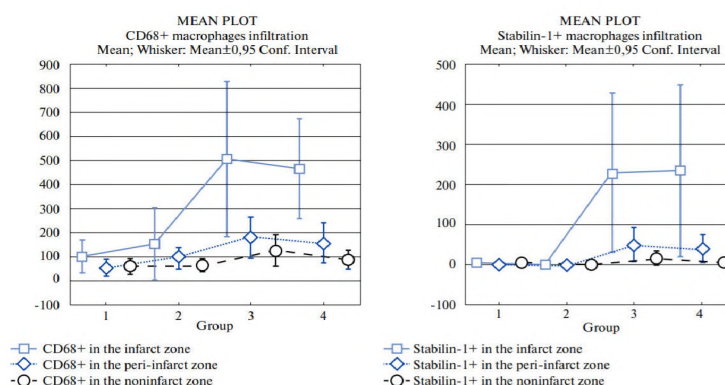


Рис. 2 CD68 и стабиллин-1 макрофаги в зоне инфаркта, перинфарктной зоне и зоне, отдаленной от инфаркта. Infarct area — зона инфаркта, peri-infarct area — перинфарктная зона, non-infarct area — зона, отдаленная от инфаркта

Закключение. M2-макрофаги выполняют противовоспалительные функции и создают условия для процессов заживления повреждений и регенерации. С другой стороны, длительное воздействие повреждающего фактора может приводить к неконтролируемой активации M2-макрофагов и трансформировать их в антагонистов тканевого заживления. Возможно, в настоящем исследовании мы наблюдали чрезмерную активацию M2-макрофагов на поздних сроках инфаркта миокарда вследствие хронизации воспалительного процесса в поврежденной ткани сердца. Полученные данные, во-первых, свидетельствуют о развитии воспалительного иммунного ответа в миокарде в острый период инфаркта и его поддержании на поздних сроках заболевания, обусловленного функциональной пластичностью ключевых клеток-эффекторов воспаления – макрофагов, во-вторых, доказывают участие stabilin-1-позитивных макрофагов в процессе заживления и постинфарктного ремоделирования миокарда.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Troidl C., Mollmann H., Nef H, et al. (2009) Classically and alternatively activated macrophages contribute to tissue remodelling after myocardial infarction. J Cell Mol Med, no 13, pp. 3485-3496.
2. Nahrendorf M., Swirski F.K. (2013) Monocyte and macrophage heterogeneity in the heart. Circ Res., no 112. pp. 1624-1633.
3. Kzhyshkowska J. (2010) Multifunctional receptor stabilin-1 in homeostasis and disease. Scientific World Journal, no 10, pp. 2039-2053.
4. Гомбожапова А.Э., Роговская Ю.В., Ребенкова М.С. и др. Стабиллин-1-позитивные макрофаги в миокарде пациентов с фатальным исходом инфаркта миокарда // Сибирский медицинский журнал. - 2016. - Т. 3. - С. 100-103.