

BOLALARDA YURAK VA U BILAN BOG'LIQ KASALLIKLARNING RIVOJLANISH MEXANIZMLARI

Shamansurova Elmira Amannulayevna- Toshkent davlat tibbiyot universiteti Oilaviy shifokorlik №1, jismoniy tarbiya, fuqaro muhofazasi kafedrası mudiri, professor, tibbiyot fanlari doktori

Rasulov Hamidulla Abdullayevich- Anatomiya, gistologiya va patologik anatomiya kafedrası mudiri, professor, tibbiyot fanlari doktori

Isaxanova Nigora Xikmatovna- Toshkent davlat tibbiyot universiteti Oilaviy shifokorlik №1, jismoniy tarbiya, fuqaro muhofazasi kafedrası dotsenti, tibbiyot fanlari nomzodi

Annotatsiya.

Yurakning rivojlanishi ko'plab molekular signallar va yo'llarni o'z ichiga olgan murakkab va chalkash jarayondir. Tadqiqotchilar morfologik o'zgarishlarni kuzatishga qaratilgan erta tadqiqotlardan boshlab, turli molekular biologiya usullari yordamida molekular mexanizmlarni o'rganishgacha bo'lgan uzoq yo'l davomida yurakning rivojlanishini o'rganishmoqda.. Xirurgik texnologiyalarning rivojlanishi va klinik genetik testlashning rivojlanishi TYuNni erta tashxislash va davolash imkonini berdi. Biroq, bu texnologiyalar hali ham jiddiy cheklanishlarga ega. Sekvensiyalash va sun'iy intellekt texnologiyalari kabi yangi texnologiyalarning rivojlanishi bizga yurak rivojlanishining molekular mexanizmlarini yaxshiroq tushunishga yordam beradi va bunga yordam beradi.

Kalit so'zlar: Tug'ma yurak nuqsonlari, gen, HIF-1.

Аннотация. Формирование сердца - сложный и запутанный процесс, включающий в себя множество молекулярных сигналов и путей. Исследователи проделали долгий путь в изучении развития сердца, начиная с ранних исследований, сосредоточенных на наблюдении морфологических изменений, и заканчивая изучением молекулярных механизмов с использованием различных методов молекулярной биологии. Развитие хирургических технологий и прогресс в клиническом генетическом тестировании позволили проводить раннюю диагностику и лечение ВПС (врожденных пороков сердца). Однако эти технологии все еще имеют серьезные ограничения. Развитие новых технологий, таких как секвенирование и технологии искусственного интеллекта, помогает нам лучше понимать молекулярные механизмы развития сердца и способствует этому.

Ключевые слова: Врожденные пороки сердца, ген, HIF-1.

Abstract.

Heart development is a complex and intricate process involving numerous molecular signals and pathways. Researchers have been studying heart development for a long time, starting from

early studies focused on observing morphological changes, to investigating molecular mechanisms using various molecular biology techniques. The advancement of surgical technologies and progress in clinical genetic testing have enabled early diagnosis and treatment of Congenital Heart Defects (CHD). However, these technologies still have significant limitations. The development of new technologies such as sequencing and artificial intelligence will help us better understand the molecular mechanisms of heart development and contribute to this endeavor.

Key words: Congenital heart defects, gene, HIF-1.

Yurak homilaning birinchi funksional organi sifatida gastrulyatsiya vaqtida mezodermal hujayralarning differensiyalanishidan boshlanadigan murakkab rivojlanish jarayonini boshidan kechiradi. Bu jarayon yurak hujayralarining uchta asosiy sohasiga ta'sir qiladi: kardiogen mezoderma, proepikard va yurak nerv qirrasini. Turli signal yo'llarining muvofiqlashgan tartibga solinishi tufayli yurak rivojlanishi mezodermal hujayralarning embrionning o'rta chizig'ining ikkala tomonidagi birlamchi chiziqdan ko'chishidan boshlanadi va har biri old-yon tomonda birinchi yurak maydoni (BYuM) va old-medial tomonda ikkilamchi yurak maydonidan (IYuM) iborat bo'lgan ikkita yurak hosil qiluvchi soha (YuHQ) hosil qiladi. Keyin YuHQlar birlashib, yurak yarim oyini hosil qiladi, undan IYuM hujayralari oxir-oqibat buralib, birlamchi yurak nayini hosil qiladi va keyingi pulsatsiyani boshlaydi. Keyinchalik yurak nayi YuHQdan hujayralarni jalb qilish va hujayralarning ko'payishi hisobiga tez o'sishga duchor bo'ladi. Shu bilan birga, u o'ngga egiladi va halqa hosil bo'lishini boshlaydi, bu oxir-oqibatda o'ng va chap qorinchalar va bo'lmachalarning shakllanishiga olib keladi va bu miokard trabekulalarining rivojlanishi, epikardning o'sishi, koronar qon tomirlari tizimining rivojlanishi va keyinchalik yurak to'siqlari va klapanlarining shakllanishi bilan birga keladi.[1-3].

Yurak rivojlanishiga bag'ishlangan avvalgi tadqiqotlar asosida ko'plab signal yo'llari, ayniqsa turli transkripsiya omillari (TO) va o'sish omillarini (O'O) o'z ichiga olgan yo'llar yurak rivojlanishining turli bosqichlarida muhim rol o'ynashi aniqlangan. [4-5] Masalan, transkripsiya omili NK2 homeobox 5 (NKX2-5) yurakning erta rivojlanish bosqichlarida ushbu hujayralarning ko'payishi [6] va differensiyatsiyasini tartibga soluvchi yurak hujayralarining markeridir. Yurak rivojlanishi uchun yana bir muhim transkripsiya omili, GATA bilan bog'lanuvchi oqsil 4 (GATA4) o'zining rux barmog'i tuzilishi va C-oxirgi kengayishdagi maxsus qoldiqlar orqali NKX 2-5 bilan o'zaro aloqada bo'lishi aniqlangan, shu bilan birga embrional yurak rivojlanishi uchun zarur bo'lgan O'Olardan biri bo'lgan suyak morfogenetik oqsili (BMP) 4 GATA 4 orqali NKX2-5 ifodasini tartibga soladi. [7] Shunday qilib, yurak rivojlanishining molekular mexanizmlari murakkab va chalkash bo'lib, turli hujayralardagi ko'plab molekulalar va yo'llarni o'z ichiga oladi, ular o'zaro ta'sir qilib, nozik tarzda sozlangan tartibga solish tarmog'ini hosil qiladi va shu bilan yurakning normal rivojlanishiga yordam beradi.

So'nggi o'n yillarda genetika, molekular va hujayra biologiyasi sohasidagi yutuqlar yurak rivojlanishi mexanizmlari haqidagi tushunchamizni chuqurlashtirdi. Stvol hujayralari va organoid texnologiyalarining rivojlanishi bizga yurak rivojlanish jarayonini taqlid qilish imkonini beradi.

Yurak rivojlanishining molekular tartibga solish tarmog'ining genetik yoki no-genetik omillar ta'sirida buzilishi tug'ma yurak nuqsonlari (TYuN)ga xos bo'lgan yurak rivojlanishining turli xil nuqsonlariga olib kelishi mumkin, ularning eng keng tarqalgani qorinchalararo to'siq defektlari (QTD)dir. TYuN turli xil turlarni o'z ichiga oladi va yurak rivojlanishi nuqsonining joylashuviga qarab ularni to'siq nuqsonlari, konotrunkal nuqsonlar, klapan nuqsonlari va boshqalar sifatida klassifikatsiyalash mumkin. Chap yurak bo'limlari gipoplaziyasi sindromi (ChYuBGS), magistral arteriyalar transpozitsiyasi va o'pka arteriyasi atreziyasini o'z ichiga olgan ba'zi tanqidiy TYuNlar o'z vaqtida davolanmasa, jiddiy oqibatlariga olib kelishi mumkin. Qolaversa, bir nechta organ tizimlariga ta'sir qiluvchi ba'zi rivojlanish nuqsonlari ko'pincha TYuNning yuqori chastotasi bilan bog'liq, masalan, odatda Fallo tetradasini (FT) [8] bilan birga keladigan Di Jorji

sindromi va ko'pincha o'pka klapani stenoz (O'KS) [9] bilan birga keladigan Nunan sindromi. Bu turli xil TYuNlar turli patogenetik mexanizmlarga ega.

Bioinformatikaning rivojlanishiga asoslangan multiomli tahlil ham yurak rivojlanishi jarayonini turli darajalarda tushunish uchun texnik yordam ko'rsatadi. Xu va mualliflarning tadqiqoti multiomli tahlil yordamida yangi asosiy TOlarni [Kruppel omili 11 (KLF11) va transkripsiya omili E2F 6 (E2F6)] va boyitilgan asosiy yo'llardagi dinamik o'zgarishlarni aniqladi. [10] Boshqa bir tadqiqot inson yuragining 8 sohasidagi hujayra uyalarini tasvirlab berdi va yurak o'tkazuvchi tizimidagi hujayralarning xususiyatlarini va ularning ko'p hujayrali uyalarini aniqladi. [11] Bu yangi texnologiyalar bizga turli hujayra va tartibga solish darajalarida yurak rivojlanishining molekular mexanizmlarini tushunishga imkon beradi va yurak rivojlanishi haqidagi bilimlarimizni har tomonlama kengaytiradi.

Misol uchun TBX5dagi mutatsiyalar ko'pincha to'siq nuqsonlariga olib keladi, Notch va TGF β signal yo'llaridagi anomaliyalar ko'pincha klapanlarning nuqsonli rivojlanishi bilan bog'liq. Biroq, TYuN patogenezi noaniqligicha qolmoqda, faqat 15% holat genetik merosxo'rlik bilan bog'liq va 30% holat isitma, infeksiyalar, onaning chekishi, alkogol iste'moli, diabet va gipertoniya kabi atrof-muhit xavf omillari bilan bog'liq. [12] Bu omillar yurak rivojlanishining tartibga solish tarmog'ining har qanday jihatiga ta'sir qilishi mumkin, bu kardiomiotsitlar, endokardial hujayralar va silliq mushak hujayralarining differensiyalanishi va ko'payishidagi anomaliyalarga olib keladi va oxir-oqibat tug'ma yurak nuqsonlariga olib keladi. [12-13] Xirurgik muolajalar va palliativ yordam TYuNni davolashning asosiy usullari bo'lsa-da, yurak rivojlanishini tushunishdagi yutuqlar, ayniqsa, TYuNning erta oldini olish va davolashda innovatsion terapevtik yondashuvlar uchun istiqbolli yo'llarni ochadi. Genetik texnologiyalar, bioinformatika va katta ma'lumotlarni tahlil qilish sohasidagi yutuqlar, TYuN rivojlanishiga hissa qo'shuvchi genetik va nogenetik omillarni aniq aniqlash imkonini beradi, bu kasallikni aniq va individuallashtirilgan bashorat qilish modellarini ishlab chiqishga va oldini olishning yanada samarali strategiyalariga yordam beradi, bu esa oxir-oqibatda TYuN holatining kamayishiga va kelajakda jarrohlik aralashuvlariga bo'lgan ehtiyojni kamaytirishga imkon beradi.

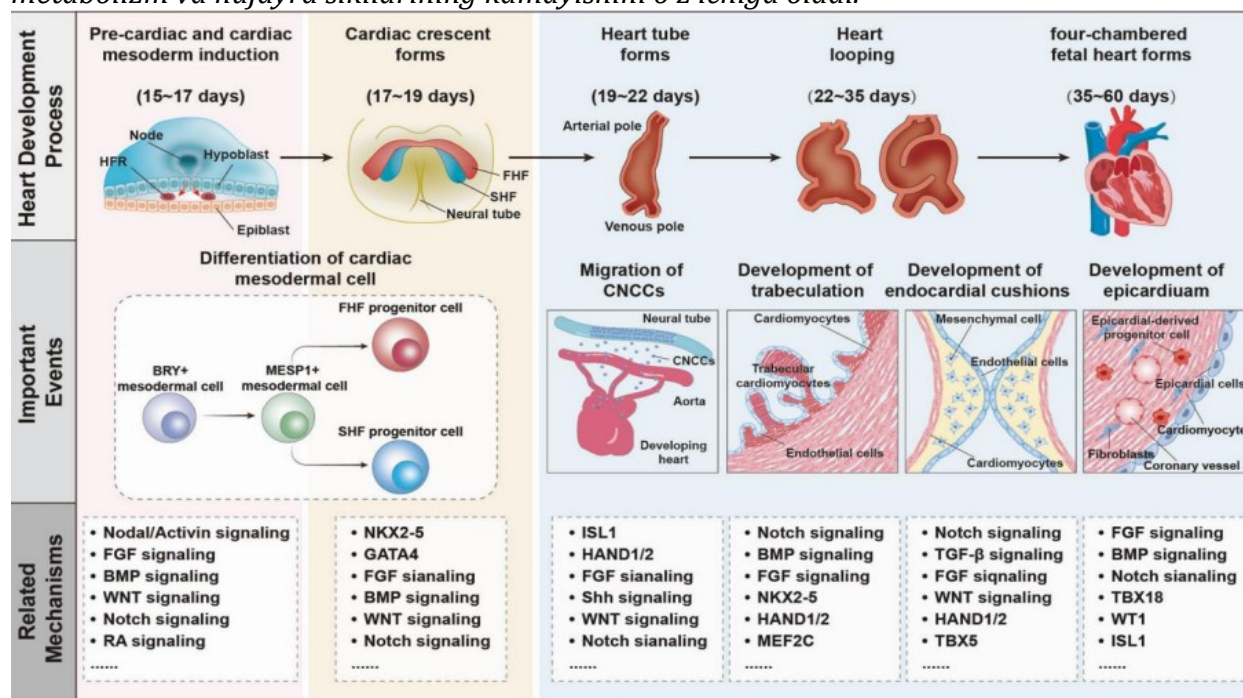
Ushbu sharhning maqsadi yurak rivojlanishida ishtirok etayotgan jarayonlar va molekular mexanizmlarni, shuningdek, ushbu sohadagi eng yangi amaliy texnologiyalar va kashfiyotlarni umumlashtirishdan iborat, bu esa yurak rivojlanishi haqidagi tushunchalarimizni sezilarli darajada yaxshilaydi.

XVII asrda embriologiya shiddatli rivojlanishni boshdan kechirdi. Bu taraqqiyotga Uilyam Garvey (1578–1667) bug'u va jo'ja embrionlarini kuzatish orqali, Kaspar Fridrix Volf (1733–1794) esa uning epigenez nazariyasi bilan va Karl Ernst fon Ber (1792–1876) fon Ber qonunlarini shakllantirishi bilan katta ta'sir ko'rsatdilar. Bu asosiy ishlar Robert Remakning (1815–1865) embrional rivojlanishdagi uchta embrional varaqlari [14,15] haqidagi nazariyasi uchun yo'l ochdi. 1927 yilda Devis inson yuragi embrionlarining birinchi morfologik tadqiqotini o'limdan keyingi materialdan foydalanib o'tkazdi. Uning taxmin qilishicha, yurak turli segmentlardan iborat bo'lib, ularning har biri muayyan yurak bo'shlig'ini keltirib chiqaradi, u bularni "ilk yurak bo'shliqlari" deb atagan, ularga aorta piyozi, yurak piyozi, chap qorincha va bo'lmachalar (o'ng va chap) kiradi. Devis shuningdek, splanxoplevra ichidagi V shaklidagi plastinkani, kardiogen plastinkani va venoz sinusning paydo bo'lishini tasvirladi. [15]

1977 yilda de la Kruz va uning hamkasblari yurak nayi hosil bo'lganidan keyin chiqaruvchi yo'l (ChY) ta'sirlanishini aniqladilar, lekin bu ikkilamchi qo'shilgan hujayralarning kelib chiqishi noaniqligicha qoldi. 2001 yilda bir nechta guruhlar jo'ja yuraklarida (HH18-22) ChY klassik yurak hosil qiluvchi hududdan tashqaridagi mezodermal hujayralar tomonidan hosil bo'lishini va sichqonlarda (E8.25dan E10.5gacha) o'ng qorincha (O'Q) va ChY miokardi xalqum yoyi yadrosi va splanxnik mezodermadan qo'shilishini, ushbu soha IYuM deb ataladigan hududdan paydo bo'lishini aniqladilar.

Hozirgi vaqtda asosiy e'tibor IYuM markerlari, funksiyalari va tartibga solinishiga qaratilgan. Hozirgi vaqtda IYuM xalqum mezodermasida joylashgan bo'lib, yurakning arterial va venoz qutblariga turli hissa qo'shadi, deb hisoblanadi. IYuMning oldingi qismidan kelgan hujayralar o'ng qorincha miokardi va tashqi tomir devorining shakllanishida, shuningdek, magistral arteriyalar bilan bog'liq silliq mushak hujayralarida ishtirok etadi. Venoz qutbga qo'shilgan hujayralar bo'lmachalar va bo'lmachalar aro to'siq miokardiga hissa qo'shadi. Orolcha 1 (ISL1), FGF8 va sine oculis 2 gomeoboks gomologi (SIX2) IYuM markerlari sifatida aniqlangan, garchi bu markerlarning ba'zilari boshqa embrional hududlarda, jumladan BYuM hududida nospesifik tarzda ifodalansa ham. Texnologiyalarning rivojlanishi va yurak rivojlanishini chuqurroq tushunishimiz bilan epigenetik tartibga solish va kipriklarning rivojlanishdagi roli kabi batafsil molekular tartibga solish mexanizmlari o'rganilmoqda.

Yurak rivojlanishining asosida yotgan molekular mexanizmlarni yaxshiroq tushunish uchun yurak rivojlanish jarayonini o'rganish zarur. Yurak rivojlanishi tadqiqotlarida turli hayvonlardan foydalanilgan, masalan, jo'jalar, sichqonlar va inson embrionlari. Turli turlarda farqlar bo'lsada, jarayonlarda va jalb qilingan tartibga solish signallarida o'xshashliklar mavjud. Bu yerda biz, asosan, rivojlanish jarayonini tasvirlash uchun inson yuragining rivojlanishiga e'tibor qaratdik (3-rasm). Umuman olganda, yurak shakllanishi bir necha bosqichlarni o'z ichiga oladi, ular jumlasiga prekardial va yurak mezodermasining induksiyasi, yurak yarim oyining shakllanishi, yurak nayining shakllanishi, yurak halqasi va homilaning to'rt kamerali yuragining shakllanishi kiradi. Tug'ilgandan so'ng kardiomiotsitlarning yanada yetilishi hujayra sitosketining tuzilishi, metabolizm va hujayra sikllarining kamayishini o'z ichiga oladi.



3-rasm. Inson yuragining rivojlanishi va uning tartibga solish mexanizmlari.

Yurak rivojlanishi beshta alohida bosqichdan iborat. Birinchi bosqich, yurak mezodermasining induksiyasi (15-17 kun), kardial mezodermaning asos hujayralarining birlamchi chiziqdan yurak shakllantirish sohasiga, chiziqqa nisbatan oldingi-yon tomonga ko'chishidan boshlanadi. Ko'chish vaqtida bu mezodermal hujayralar yurak hujayralariga aylanish qobiliyatini qo'lga kiritadi va Brachyury va MESP1 kabi markerlarni ifodalaydi. Asosiy signal yo'llariga Nodal/Activin, BMP va WNT signal yo'llari kiradi. Ikkinchi bosqichda (17-19 kun) yurak yarim oyi shakllanadi va MESP1dan olingan yurak mezodermal hujayralari BYuM va IYuM asos hujayralariga aylanadi. WNT signal yo'llari, BMP signal yo'llari va turli xil transkripsiya omillarini o'z ichiga olgan molekular signallar muhim ahamiyatga ega. Yarim oyda oldinroqda va yonroqda joylashgan BYuM

asos hujayralari molekular signallarga osongina javob beradi va farqlanishni boshlaydi. IYuM asos hujayralari ko'payish qobiliyatini saqlab qoladi va keyingi bosqichlarga yetguncha farqlanmaydi, qachonki ular yurak nayiga o'z hissasini qo'shsa. Uchinchi-beshinchi bosqichlarga yurak nayining shakllanishi (19–22 kun), yurak halqasi (22–35 kun) va homilaning to'rt kamerali yuragining shakllanishi (35–60 kun) kiradi. Ushbu bosqichlarda yurak yarim oyi o'rta chiziq bo'ylab birlashadi va BYuMdan olingan Y shaklidagi chiziqli yurak nayiga aylanadi. IYuM hujayralari tez ko'payadi va yurak nayining arterial va venoz qutblariga o'z hissasini qo'shadi. Keyinchalik yurak nayi tez o'sish va o'ng tomonlama halqa shaklini hosil qiladi, taxminan 32-kunga kelib odamlarda alohida kameralar hosil qiladi, ular to'siqlar bilan to'liq ajratilgan va o'pka stvoli va aorta bilan homila rivojlanishining 7-haftasiga kelib bog'lanadi. CNCC migratsiyasi, miokard trabekulyatsiyasi va endokardial yostiqlar va epikardning shakllanishi kabi hodisalar ushbu bosqichlarda hal qiluvchi rol o'ynaydi. FGF, Notch va Shh kabi signal yo'llari CNCC migratsiyasida ishtirok etadi va aorta yoyi va chiqaruvchi yo'lining rivojlanishiga yordam beradi. FGF, Notch, BMP va boshqa signallar miokard trabekulyatsiyasiga yordam beradi. Qolaversa, FGF, Notch, TBX5, HAND1/2 va ular bilan bog'liq signallar endokardial yostiqlarning shakllanishiga yordam beradi va keyinchalik to'siq va klapanlarning shakllanishiga yordam beradi. Nihoyat, FGF, TBX18, WT1, Notch va boshqa signal yo'llari epikardning rivojlanishiga yordam beradi, koronar arteriyalarning shakllanishiga va keyinchalik miokard hujayralarining ko'payishiga yordam beradi. BRY – brachyury, BMP – suyak morfogenetik oqsili, CNCCs – yurak nerv qirradi hujayralari, FGF – fibroblastlarning o'sish omili, FHF – yurakning birinchi maydoni, GATA – GATA bilan bog'lovchi oqsil, HAND – yurak va nerv qirralarining ifodalangan hosilalari, HFR – yurak shakllantiruvchi soha, ISL1 – orolcha 1, MEF – miotsitlarning kuchaytiruvchi omili, MESP1 – orqa mezodermal sayt 1, NKX2-5 – NK2 Homeobox 5, RA – retinoy kislota, Shh – sonic hedgehog, SHF – yurakning ikkinchi maydoni, TBX – T-box transkripsiya omili, TGF – transformatsiyalovchi o'sish omili, TFs – transkripsiya omillari, WT1 – Vilms o'smasi 1. Ushbu rasm Adobe Illustratorda yaratilgan.

Yaqindagi sharhlarda yurakning ushbu bosqichdagi rivojlanishi batafsil muhokama qilingan. Ushbu sharhda esa asosiy e'tibor prenatal rivojlanishga qaratiladi. Yurakning rivojlanishi kardial mezodermaning asos hujayralari birlamchi chiziqdan ko'chib o'tishi va chiziqqa nisbatan oldingi-yon tomonda, yurak shakllantirish sohasi (YuShS) deb nomlanuvchi sohada birlashishidan boshlanadi. Bu mezodermal hujayralar ko'chish vaqtida kardial hujayralarga aylanish qobiliyatini qo'lga kiritadi, bu MESP1 genining ifodalanishi bilan tavsiflanadi, bu esa keyinchalik BYuM va IYuMning asos hujayralarini keltirib chiqaradi. Bu jarayon turli signal yo'llari va molekularlar, jumladan Activin/Nodal, BMP, FGF va WNT/ β -katenin signal yo'llari orqali tartibga solinadi. Kardial mezoderma hujayralarining ko'chishi va farqlanishi bilan bir vaqtda ularning ba'zilar epitelial-mezenximal o'tishni (EMO') boshidan kechiradi va birlamchi kardial mezoderma va entoderma o'rtasida endokardial hujayralarni hosil qiladi. Bu endokardial hujayralar kichik kanallar tarmog'iga birlashadi va ular biriktirilgani sari kattalashadi.

Inson homiladorligining taxminan 2-haftasida ushbu yurak mezodermasi hujayralari YuShSda taqa shaklidagi yurak yarim oyini hosil qiladi, shu bilan birga yurak taqdiriga sodiqlik o'zgaruvchanligicha qoladi. Ushbu faza davomida MESP1+ hujayralari BYuM va IYuMning asos hujayralarigacha yanada farqlanadi. Yarim oyda joylashuvi tufayli (IYuM asos hujayralariga nisbatan oldinroqda va yonroqda), BYuM asos hujayralari BMP va FGF oilalarining tartibga solinishiga, shuningdek, WNT yo'lining ingibitorlariga nisbatan sezgirroq bo'ladi, bu esa ularning farqlanishini boshlaydi. Bundan farqli o'laroq, keyingi bosqichda IYuM asos hujayralari yurak nayiga kirib borgunga qadar proliferativ farqlanmagan holatda qoladi. Inson homiladorligining taxminan 3-haftasida yurak yarim oyi tez o'sadi va o'ngga egilib, ikkita orqa oqib keluvchi yo'l (venoz qutblar) va bitta oldingi chiqib ketuvchi yo'l (arterial qutb yoki chiqaruvchi yo'l) bilan chiziqli yurak nayini hosil qiladi. Yurak nayi tashqi qavatlardan iborat bo'lib, u ikki-uch qavatli [miokardial hujayralardan iborat] va hujayradan tashqari matritsa (HTM) bilan ajratilgan, bu

soha yurak jelesi deb ataladi. Ushbu bosqichda yurak nayi sekin qisqarishni namoyish eta boshlaydi, u qisqarishlar venoz qutblardan kelib chiqadi va elektrokardiogrammalarda sinusoidal morfologiyani kuzatish mumkin. Keyinchalik perikard bo'shlig'ining dorsal va kaudal sohalaridan kelgan IYuM asos hujayralari yurak nayining venoz va arterial qutblariga ko'chib o'tishni davom ettiradilar.

IYuM hujayralari WNT/ β -kateninning klassik signalizatsiyasi orqali vositachilik qilinadigan yuqori tezlikda ko'payadi va farqlanish vaqtida yurak nayining arterial va venoz qutblariga o'z hissasini qo'shadi. Shu bilan birga yurak nerv qirrasi hujayralari (YuNQH) nerv nayidan ajraladi va BMP, FGF, WNT/ β -katenin va RA signal yo'llari orqali vositachilik qilinadigan oldindan belgilangan yo'llar orqali yurakka ko'chib o'tadilar. Inson homiladorligining 3-haftasi oxiriga kelib, yurak nayi yanada o'sish va o'ng tomonlama halqa hosil qilishni boshidan kechiradi va 32-kunga yaqin odam rivojlanishida aniq ifodalangan kameralarni ko'rish mumkin.[12,13]

7-haftaga kelib homila yuragi to'siqlarga to'liq ajratiladi va o'pka stvoli va aorta bilan bog'lanadi. Ushbu faza davomida IYuM yurak nayining venoz va arterial qutblariga ko'chib o'tishni davom ettiradi. Yurak nayining tashqi egriligidagi miokard hujayralari va bo'lmachalarning miokard hujayralari kameralarning shakllanishi bilan bog'liq transkripsiya dasturlariga duchor bo'ladi va hujayra sikli va ko'payishga qaytadan kiradi, bu qorinchalarning «shishishiga» olib keladi.[15]

Shu bilan birga endokardial va miokardial qavatlar orasidagi yurak jelesi yo'q bo'lib ketadi va kameraning endokardial tomonida miokardial trabekulalar ko'rina boshlaydi. Qorincha kameralari Notch, Neuregulin (NRG), Ephrin (EFN) va BMP10 signallari nazorati ostida trabekulalarni shakllantira boshlaydi. Keyinchalik miokardning tashqi qavati zichlasha boshlaydi va bu miokardial trabekulalarning ko'payishini kamaytiradi. Ushbu davrda yurak to'sig'i, klapanlar, epikard va o'tkazuvchi tizim rivojlanadi. Bo'lmachalararo to'siqning shakllanishi rivojlanishning to'rtinchi davrida boshlanadi va bo'lmacha hujayralarining ko'payishi orqali vositachilik qilinadi.

Shu bilan birga qorinchalararo to'siq ham shakllana boshlaydi. To'siq hosil qilish jarayoni endotelial hujayralar qavati va atrioventrikulyar kanal (AVK) va ChYning miokardial hujayralari qavati orasidagi yurak jelesimon moddasining kengayishidan boshlanadi va bu birinchi navbatda AVKdagi orqa va old atrioventrikulyar yostiqliklarga, shuningdek ChYdagi parietal va septal chiqaruvchi yostiqliklarga ta'sir qiladi. Endokarddan olingan mezenximal hujayralar bilan dastlab to'ldirilgan Notch, BMP va TGF- β signallari yostiqliklardagi endokardial-mezenximal o'tishni (EndMT) tartibga soladi. Yostiqliklardagi hujayralardan tashqari aorta va o'pka stvolidagi yarim oysimon klapanlar YuNQHdan ekstrakardial hissalarini oladi. Bu hujayralar EFN, FGF, semaforinlar va konneksin 43 orqali vositachilik qilinadigan maxsus yo'llar orqali yurakka ko'chib o'tadi va aorta yoyi arteriyalari va ChYning rivojlanishiga yordam beradi.

Proepikard (PE) odamda homiladorlikning taxminan 21-kunida chiziqli yurak nayining venoz qutbi yaqinidagi ko'ndalang to'siqning selomik mezenximasidan hosil bo'ladi. Uning rivojlanishi birinchi navbatda FGF va BMP signal yo'llari orqali vositachilik qilinadi. Ushbu hujayralar TBX18 va Vilms o'smasi 1 (WT1)ni maxsus tarzda ifodalaydi va PE hujayralarining vezikulalari yordamida PE asosidan ajralib chiqadi, yupqalashib va ochilib, yalang'och miokard bilan aloqa qilganda epikardni hosil qiladi. Shakllangan epikard TGF- β , Notch va RA signallari orqali vositachilik qilinadigan epikardial EMO' va epikarddan olingan hujayralar (EOH)ning hosil bo'lishi orqali yurak fibroblastlari, qon tomirlari va klapanlarning silliq mushak hujayralarining shakllanishiga yordam beradi. Epikard, shuningdek, FGF9, insulinga o'xshash o'sish omili (IGF)-2 va RA kabi o'sish omillarini ajratib chiqaradi, ular qorinchalar miokardining ko'payishini qattiq tartibga soladi.

TYuNlarning aksariyatining genetik va epigenetik asosi katta darajada noma'lumligicha qolmoqda. Qizig'i shundaki, avvalgi tadqiqotlar TYuN bilan kasallangan bir nechta

bemorlardagina kodlovchi ketma-ketliklarda mutatsiyalarni aniqlagan, shu bilan birga mutatsiyalarning yuqori ulushi epigenetik tartibga solish omillarida aniqlangan, bu esa yurak rivojlanishida epigenetik tartibga solishning muhimligini ta'kidlaydi. Asosiy epigenetik o'zgarishlar DNK modifikatsiyalari, giston modifikatsiyalari, xromatin tuzilishining o'zgarishlari va kodlanmaydigan RNK (nkRNK)ning tartibga solinishini o'z ichiga oladi.

Kodlanmaydigan RNK, jumladan uzun kodlanmaydigan RNK (dnRNK, >200 nukleotid), mikroRNK (miRNK, 22 nukleotidgacha) va halqali RNK (siklRNK, 1–5 ekzonlar bilan hosil qilingan), keng o'rganilgan nkRNKlardir. Ular epigenetik tartibga soluvchilar vazifasini bajaradi yoki transkripsion yoki posttranskripsion darajada genlar ekspressiyasini modulyatsiya qiladi, shu bilan yurak rivojlanishini tartibga solishda ishtirok etadi. miRNA aqsillarni kodlovchi va kodlanmaydigan genlarni susaytirib, genlar ekspressiyasini posttranskripsion ravishda tartibga soladi. LncRNA DNK halqalarining hosil bo'lishi, xromatin modifikatorlarini jalb qilish va transkripsiya omillari, miRNA gubkasi kabi harakat qilish qobiliyati va splayasing, translyatsiya yoki mRNK degradatsiyasiga ta'sir qilish qobiliyati kabi turli mexanizmlar yordamida genlar ekspressiyasini tartibga soladi. CircRNA miRNA gubkasi sifatida harakat qilishi, miRNA orqali susaytirishga qarshi turishi va RNK bilan bog'lanuvchi oqsillarning tartibga solinishida ishtirok etishi mumkin. Ammo yurak rivojlanishida circRNAning rolini o'rganish hali ham cheklangan. Avvalgi tadqiqotlarda inson embrional yuragining rivojlanishi va hESCdan CMLarga farqlanish vaqtida turli xil circRNA ekspressiyasi haqida xabar berilgan, ammo ularning maxsus funksiyalarini yanada o'rganish talab etiladi. Yurakning erta rivojlanish bosqichlarida ncRNA transkripsionning ekspressiyasini tartibga solishda ishtirok etadi.[35-36]

Masalan, linc1405 yurak mezodermasini aniqlashda Mesp1ning faollashishiga vositachilik qiladi. Bir nechta nkRNKlar yurak hujayralari asos hujayralari va transkripsion omillar bilan birga ifodalanadi, masalan, EOMES, ISL1, TBX5 va TBX2, ammo ularning aniq rollarini yanada o'rganish talab etiladi

Yurak nayining halqa hosil qilish vaqtida miR-322/-503, X-xromosomaning miRNA klasteri Mesp1+ hujayralarida boyitilgan va RNK bilan bog'lovchi oqsil CUG-bog'lovchi oqsil Elav-ga o'xshash oqsillar oilasining 1 (Celf1)ga qaratilgan holda yurak mushaklarining differensiyalanishini boshqarishi mumkin. Yurak nayining keyingi differensiyalanishida BMP yurak rivojlanishi vaqtida Isl1 va Tbx1 ekspressiyasini ingibirlash uchun miRNA-17-92 kompleksini boshqaradi va SHF miokardining differensiyalanishiga yordam beradi. MiRNA-17-92 tanqisligi bo'lgan sichqonlar o'pka gipoplaziyasi va QATD tufayli tug'ilganidan keyin ko'p o'tmay o'ladi. MiR-1 yurakning morfogenezig, miokard sarkomerining rivojlanishiga va o'tkazuvchi tizimga, shuningdek, hujayra siklini nazorat qilishga ta'sir qiladi.

Homilaning rivojlanishi kattalardagi kislorod kuchlanishiga nisbatan nisbatan gipoksiya sharoitida sodir bo'ladi. Yurakning rivojlanishi vaqtida kislorodning past bo'lishi yurakning normal shakllanishi va yetilishi uchun hal qiluvchi ahamiyatga ega. Avvalgi tadqiqot gipoksiya bilan bo'yashning ko'payishini va ChYda kardiomiotsitlar apoptozining avj nuqtasi vaqtida gipoksiya ta'siridagi omil 1 (HIF-1)ning to'planishini ko'rsatdi, bu ChYni o'zgartirish uchun zarur jarayondir. Bu kashfiyot gipoksiya embrional ChYni o'zgartirishda muhim rol o'ynashini taxmin qiladi. Gipoksiya, shuningdek, yurak rivojlanishi vaqtida VEGF orqali koronar tomirlarning shakllanishiga yordam beradi.

Yurakning rivojlanishida gipoksiya. Sichqonlarda homila yuragidagi gipoksik sohalar embrional rivojlanish davomida kuzatiladi va HIFning stabilizatsiyasi ushbu sohalar bilan bog'liq. HIF-1 α ning yo'qligi kardiyaning yorilishiga, yurak halqasi tuzilishining anomaliyasiga va MEF2C va HAND1 ekspressiyasining pasayishi, shuningdek, CNCC migratsiyasining buzilishi tufayli bosh miya qon tomirlarining rivojlanishiga olib keladi. HIF-1 β ni olib tashlash homilaning o'limiga, yo'ldosh va yurak nuqsonlariga olib keladi. Qolaversa, yurak rivojlanishida HIF genlarining rolini o'rganish uchun to'qimalarga xos shartli genlarni o'chirish texnologiyasidan foydalanilgan.

Embrional mezodermada HIF-1aning shartli ravishda o'chirilishi yurakning anomaliyalariga, jumladan ustma-ust keluvchi aorta, yurak ektopiyasi va to'liq bo'lmagan bo'lmachalararo to'siqqa olib keladi.

Xulosa qilib aytganda, biz yurak rivojlanishidagi anomaliyalar natijasida kelib chiqadigan kasalliklarni, jumladan, ko'p tarqalgan TYuNlarni, masalan, qorinchalararo to'siq defektlari, konotrunkal defektlar, klapan nuqsonlari, ochiq arterial yo'l, chap yurak bo'limlari gipoplaziyasi sindromini, shuningdek, TYuNning yuqori chastotasi bilan bog'liq bo'lgan turli rivojlanish nuqsonlarini tasvirlaymiz. Ayni paytda TYuN umrbod davolanishni talab qiladi, asosan jarrohlik va palliativ xarakterga ega. TYuNni davolashning mavjud imkoniyatlarining cheklanganligi yurak rivojlanishini tartibga soluvchi mexanizmlarni to'liq tushunmaslik bilan bog'liq.

Kelajakda yurak rivojlanishi mexanizmlari haqidagi tushunchalarimiz chuqurlashgani sari biz aksariyat TYuNlarning yuzaga kelishining oldini ola olamiz, shuningdek, ularni erta bosqichda aniqlab, davolay olamiz va shu orqali yurakning anomal rivojlanishining oldini olamiz va uni normal yo'lga qaytaramiz. Biroq, bu maqsadga erishish hozircha uzoq, lekin yangi texnologiyalarning rivojlanishi umid bag'ishlaydi. Shuning uchun TYuNni davolashning yangi va samarali usullarini ishlab chiqish uchun yurak rivojlanish jarayonlari va mexanizmlarini yanada tushunish zarur.

Foydalanilgan adabiyotlar

1. Brade, T., Pane, LS, Moretti, A., Chien, KR u Laugwitz, KL. Эмбриональные клетки-предшественники сердца и кардиогенез. Cold Spring Harb. Perspect. Med. 3, a013847 (2013)
2. Биггс, С.Э., Гилкрист, Б. и Мэй, К.Р. Делеция хромосомы 22q11.2 (синдром ДиДжорджи): иммунологические особенности, диагностика и лечение. Curr. Allergy Asthma Rep. 23, 213–222 (2023).
3. Бойд, Р., МакМаллен, Х., Бекадж, Х. и Калфа, Д. Воздействие окружающей среды и Врожденный порок сердца. Педиатрия 149 (2022).
4. Буйтендейк М.Ф.Дж., Барнетт П. и ван ден Хофф М.Дж.Б. Развитие человеческого сердца. Являюсь. Дж. Мед. Жене. С Семин. Мед. Жене. 184, 7–22 (2020).
5. Гржибовски, А. и Пьетшак, К. Роберт Ремак (1815–1865): первооткрыватель грибковой природы дерматофитозов. Clin. Dermatol 31, 802–805 (2013).
6. Гу, И. и др. Мультиомное профилирование визуализирует динамику развития сердца и функции. Cell Rep. 41, 111891 (2022).
7. Канемару, К. и др. Пространственно-разрешённая мультиомика сердца человека. Природа 619, 801–810 (2023).
8. Киннунен, С. и др. Структура ядерного рецептора и взаимодействие связанных с врожденными пороками сердца. PLoS One 10, e0144145 (2015).
9. Лингларт, Л. и Гелб, Б. Д. Врожденные пороки сердца при синдроме Нунан: диагностика, ведение и лечение. Am. J. Med. Genet. C. Semin. Med. Genet. 184, 73–80 (2020).
10. Мейлак, С.М. и Бакингам, М.Э. Развертывание клеточных линий, которые формируют Сердце млекопитающих. Nat. Rev. Cardiol. 15, 705–724 (2018)
11. Миямото, М. и Квон, К. Раскрытие происхождения и маркеров генеалогического древа человека Поля сердца. Клетка Стволовая Клетка 29, 1285–1287 (2022).
12. Мортон, SU, Куат, D., Сейдман, JG и Сейдман, CE Геномные рубежи в врожденный порок сердца. Nat. Rev. Cardiol. 19, 26–42 (2022).
13. Мурман, А. Ф. и Кристоффелс, В. М. Формирование камер сердца: развитие, гены и эволюция. Physiol. Rev. 83, 1223–1267 (2003).
14. Нидхэм, Дж. История эмбриологии (Cambridge Univ. Press, 1959).

15. Цао, К. и др. Nkx2.5: важнейший регулятор развития сердца и регенерации и заболевания. Фронт. Кардиоваскулярная медицина. 10, 1270951 (2023)/