



# השפעת תהליכים ברקמת שריר הלב על התפתחות HFpEF



## מתחרים

יאיר סגל

יהל כהן סולאל

מיקה נוף

ביה"ס

תיכון הימלפרב, ירושלים

מדרשיית הרטמן לבנות, ירושלים

התיכון ליד האוניברסיטה, ירושלים

מורה מלווה

ד"ר יעל אברהם

מנחה

מר יאיר רוקח,

פרופ' רביע עאסלה,

האוניברסיטה העברית בירושלים

הנחיה מטעם התחרות

ד"ר אילנה כספי

**אישוש המודל:** שלושת התהליכים העיקריים המתרחשים הלב במהלך מחלת ה-HFpEF (דלקת, הצטלקות ואנגיוגנזה) נבדקו במישה ועשרה שבועות לתוך הניסוי. ברוב הבדיקות המדדים בכל הקבוצות היו סטנדרטיות, פרט לשינוי מובהק בממד E/e' (גרף 1B), המשמש לאבחון קליני של HFpEF. מדד זה עלה מאוד בקבוצת המודל, כמצופה מחולים בתסמונת. בבדיקת לחץ הדם (לא נראה כאן) נראתה עלייה בקבוצת המודל ובבדיקת המשקל (גרף 1C) נראה שלעכברים מקבוצת המודל ו-HFD הייתה השמנת יתר.

**בתוצאות צביעת אימונו-פלורסנציה** נצפו המגמות הבאות: בבדיקת החלבון CD11b (תרשים 2A) המסמן תהליכי דלקת, נראתה עלייה בדלקת בקבוצת HFD ועלייה נוספת וגדולה יותר בקבוצת המודל.

בבדיקת החלבון Collagen-1 המסמן רקמות צלקתיות, לא נראתה זריחה. על כן בוצעה על הרקמות בדיקת MT. **בתוצאות צביעת MT** (תרשים 2B) נראה כי אחוז שטח הצלקות ברקמות שריר הלב מקבוצת המודל גדול מאשר בקבוצת הביקורת ו-HFD.

בבדיקת החלבון CD31 (תרשים 2C) המסמן את מיקום כלי הדם ותהליך אנגיוגנזה, בקבוצת HFD נראו תהליכי אנגיוגנזה רבים יותר ברקמות שריר הלב ואילו בשאר הקבוצות התוצאות דומות.

**השינויים בתוצאות הצביעות, למעט בדיקת CD11b, מובהקים סטטיסטית**

## דין

**הבדיקות במהלך תקופת המעקב** בקבוצת המודל תואמות לתוצאות של חולי HFpEF, על כן אפשר לקבוע שהמודל עבד.

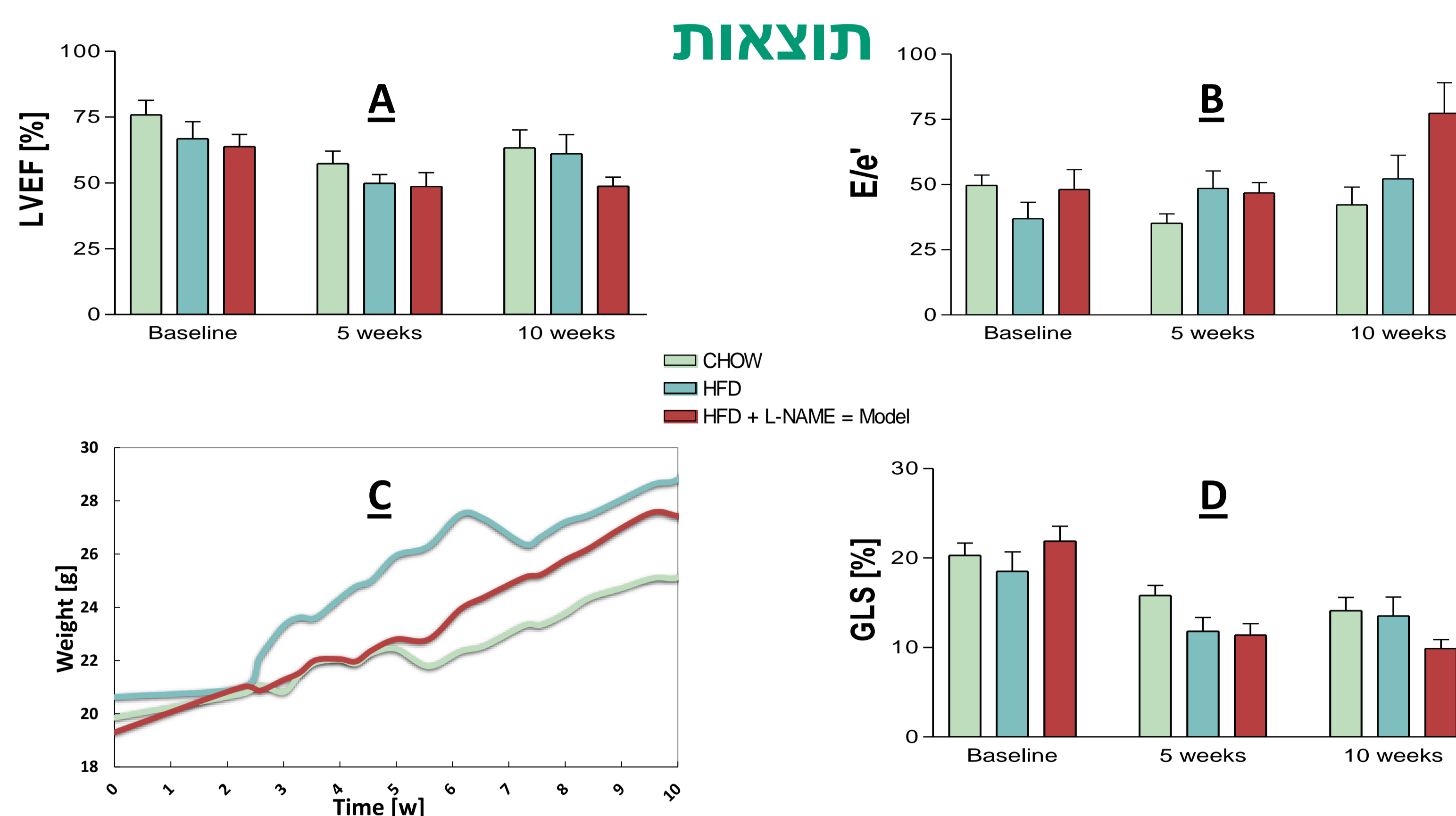
**צביעות רקמות שריר הלב** מעידות על עלייה בתהליכי הצטלקות ודלקת בעכברים עם HFpEF, לעומת ירידה באנגיוגנזה. אמנם ממחקר זה אין דרך לקבוע סיבתיות, אבל ניתן לשער ששינויים אלו בעכברים חולים נובעים מתהליכים של HFpEF, או ששינויים אלו נגרמים מגורם חיצוני והם הגורמים להתפתחות התסמונת.

**נראה שעלייה בכמות הדלקות ברקמת שריר הלב, ובפרט שמתפתחות לצלקות, במקביל לירידה באספקת הדם ללב בשל פגיעה באנגיוגנזה, קשורה להתפתחות תסמונת HFpEF בעכברים עם השמנת יתר, וכנראה באופן דומה גם באדם.**

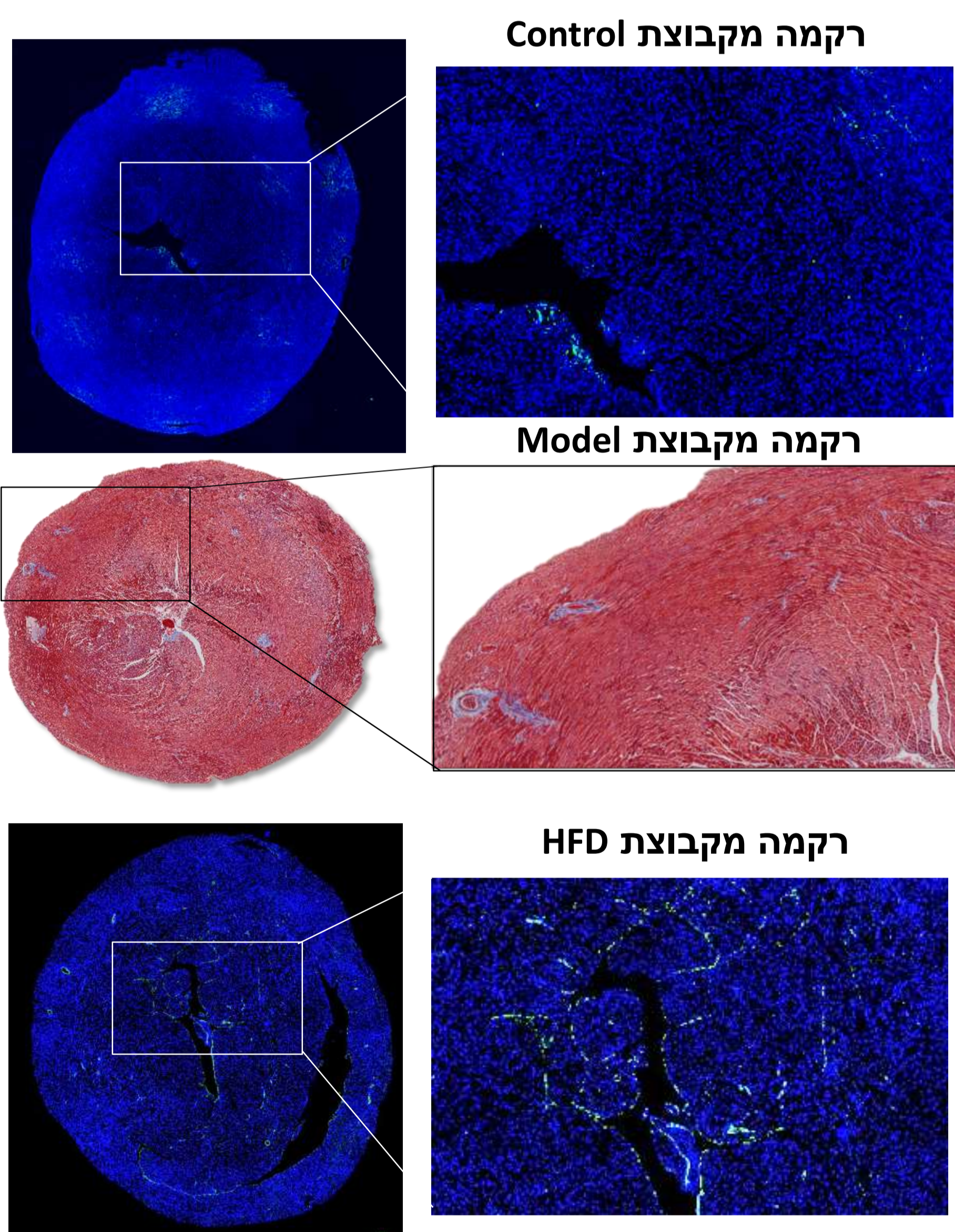
בבחינת שלוש הקבוצות, נראה שיש מגמת עלייה בדלקת, גם אם אינה מובהקת, בקבוצת שקיבלו HFD, כצפוי מהיות השמנת יתר מצב דלקתי כרוני. עם זאת, יש עלייה בהצטלקות רק בקבוצת המודל, שפיתחו HFpEF. בדיקת האנגיוגנזה מראה כי יש עלייה בקבוצה שקיבלה HFD בלבד, אך לא בקבוצת המודל, על אף שקיבלה HFD נוסף על L-NAME.

לכן, יתכן שבמצב של השמנת יתר, כאשר אין עלייה באנגיוגנזה בהתאמה לעלייה בדלקת, נוצרות יותר רקמות צלקת התורמות להתפתחות HFpEF. על מנת להוכיח זאת נדרש ביסוס התוצאות וביצוע מחקר נוסף.

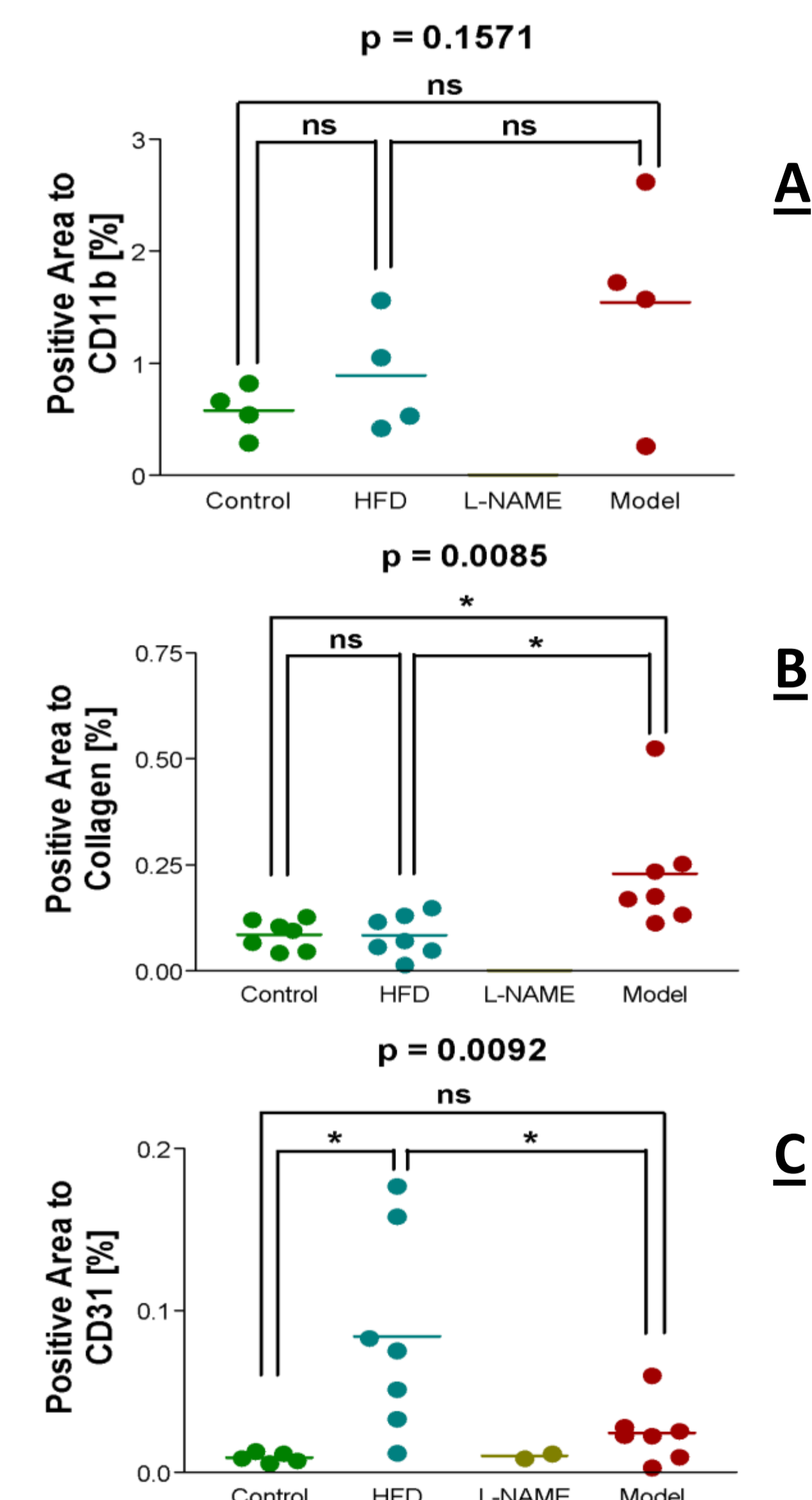
**המחקר הנוכחי מעמיק את ההבנה על HFpEF, עשוי לקדם למענה טיפולי ממוקד, ופותח שער למחקרים נוספים בתחום.**



**גרף 1:** בדיקות לאבחון HFpEF בעכברים במהלך הניסוי. נמדדו מדדים לבנים באמצעות אקוקרדיוגרפיה ומשקל העכברים השונים. A: אחוז התרוקנות חדר שמאל בסיסטולה; B: לחץ מילוי הלב בדיאסטולה; C: משקל גוף ממוצע של כל קבוצה לאורך זמן; D: קיצור סיבי הלב בפעימה. ירוק - Control, כחול - HFD, אדום - Model



**תרשים 2:** בדיקת התהליכים ברקמות לב העכברים. לכל תהליך מוצגת רקמה לדוגמה, הגדלה ותוצאות הכימות והמבחנים הסטטיסטיים. A: בדיקת דלקת - צביעה של מאקרופג'ים (ירוק); B: בדיקת הצטלקות - נוכחות קולגן (כחול); C: בדיקת אנגיוגנזה - צביעה של כלי הדם ברקמה (ירוק). בגרפים: ירוק - Control, כחול - HFD, אדום - Model.



## מבוא

**HFpEF** (Heart Failure with Preserved Ejection Fraction) היא סוג של אי ספיקת לב בה יש הפרעה במילוי (דיאסטולה) של חדר שמאל של הלב בגלל ירידה בגמישות הדופן. כתוצאה מהירידה בתפוקת הלב, יש הצטברות לחץ בנימי הריאה שגורם לגודש ריאתי. HFpEF אחראית לכמחצית מהתחלואה באי ספיקת לב בעולם, ולה טיפול אחד בלבד שהוכח יעיל.

עד לאחרונה, כל המודלים של HFpEF בעכברים השתמשו בטכניקות פולשוניות, ולא שיקפו נכונה את הצורה השכיחה של התסמונת בבני אדם. מודלים אלו יקרים וכרוכים בתמותה גבוהה של חיות הניסוי. **מודל חדש** שפורסם ב-2019, מדמה את תסמונת HFpEF בעכברים ע"י שימוש בתזונה עתירת שומנים, ותרופה הגורמת לעלייה בלחץ הדם. המודל מדמה שניים מגורמי הסיכון השכיחים ביותר של HFpEF: השמנת יתר ויתר לחץ דם.

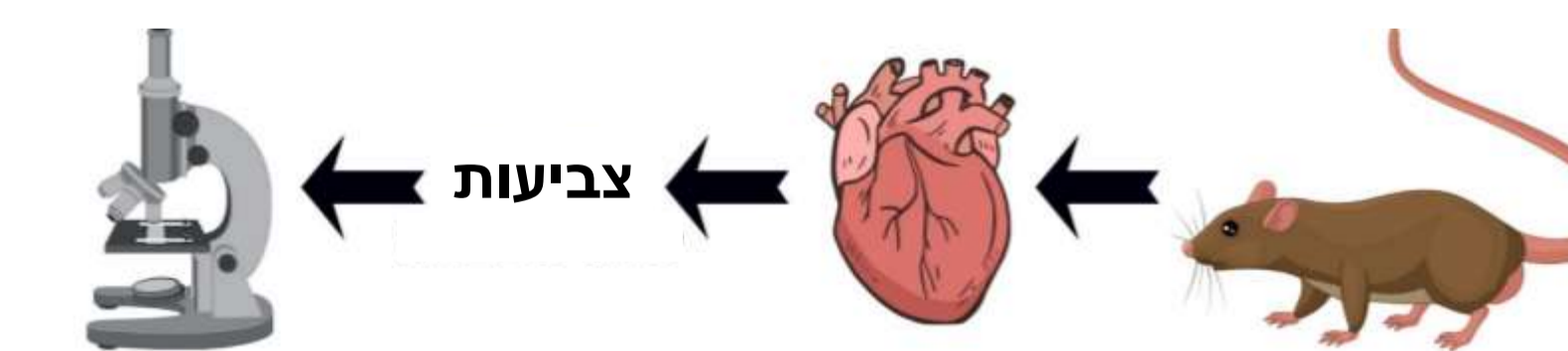
במחקר זה נחקרו במודל החדש שלושה מהתהליכים העיקריים שמתרחשים בשריר הלב וששוינויים בהם מקושרים להתפתחות HFpEF: **דלקת** (inflammation), **הצטלקות** (fibrosis) ו**אנגיוגנזה** (angiogenesis). ככלל, דלקת עשויה להסתיים בריפוי תקין או בהצטלקות, אך לא ברור מה הגורם לשינוי בין המקרים. יצירה של רקמת צלקת בשריר הלב מפחיתה את גמישותו ותורמת להתפתחות HFpEF. אנגיוגנזה הוא תהליך של יצירת כלי דם חדשים ע"י צמיחתם מכלי הדם הקיימים. לאנגיוגנזה תפקיד חשוב בשמירה על אספקת דם תקינה לרקמות ובריפוי תקין של נזק להן.

## מטרת המחקר

חקירת הפקדי הדלקת, הצטלקות ואנגיוגנזה בהתפתחות HFpEF בעכברים עם השמנת יתר.

## מהלך המחקר

העכברים חולקו לארבע קבוצות: (1) HFD - קיבלו מזון עתיר שומן; (2) L-NAME - קיבלו תרופה להעלאת לחץ הדם; (3) Model - קיבלו HFD ו-L-NAME; (4) Control. הניסוי נמשך 10 שבועות. תוצאות הניסוי כללו בדיקות אקוקרדיוגרפיות, לחץ דם, סוכר בדם ומשקל גוף. כמו גם בדיקות בשריר הלב בעזרת צביעות אימונו-פלורסנטיות לסמנים של התהליכים הנ"ל וצביעת Masson Trichrome (MT) המבדילה בין חלקי הרקמה ע"י צביעתם בצבעים שונים ומבליטה הצטלקות.



**תרשים 1:** מהלך המחקר. אילוסטרציה של בדיקת התהליכים לאחר תקופת המעקב

