

УДК: 616.12-008

TGF- $\beta$ 1 - СУРУНКАЛИ ЮРАК ЕТИШМОВЧИЛИГИ ПАТОГЕНЕЗИДАГИ ОМИЛ СИФАТИДА

Адизова Дилнавоз Ризакуловна

Бухоро давлат тиббиёт институти, Ўзбекистон Республикаси, Бухоро ш.

TGF- $\beta$ 1 - КАК ФАКТОР ПАТОГЕНЕЗА ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Адизова Дилнавоз Ризокуловна

Бухарский государственный медицинский институт, Республика Узбекистан, г. Бухара

TGF- $\beta$ 1 - AS A FACTOR IN THE PATHOGENESIS OF CHRONIC HEART FAILURE

Adizova Dilnavoz Rizokulovna

Bukhara State Medical Institute, Republic of Uzbekistan, Bukhara

e-mail: [adilnavoz79@gmail.com](mailto:adilnavoz79@gmail.com)

**Резюме.** Сурункали юрак етишмовчилиги (СЮЕ) глобал юқумли бўлмаган пандемия бўлиб, унинг патогенезида кўплаб омиллар, шу жумладан яллиғланиш цитокинлари кўриб чиқилади. Цитокинлар иммунитет тизимининг эрувчан пептид медиаторлари гуруҳи бўлиб, иммун тизим ривожланиши, ишлаши ва бошқа тана тизимлари билан ўзаро таъсири учун зарур востига ҳисобланади. TGF- $\beta$ 1 мультифокал цитокинлар гуруҳининг вакили ҳисобланади. Кўпгина тадқиқотлар гипертензия, юрак гипертрофияси ва юрак фибрози каби юрак етишмовчилигига олиб келувчи юрак-қон томир касалликлари (ЮҚТК) ривожланишида, шунингдек коронар аралашувдан кейин рестенозга ва атеросклерозга TGF- $\beta$ 1 фаоллашувининг ролини кўрсатади. Ўтказилган тадқиқотлар натижаларини таҳлил қилиш TGF- $\beta$ 1 ва унинг генетик таркибининг юрак етишмовчилигида миокарднинг ремоделлашув жараёнларида бевосита иштирок этишини кўрсатади, шунингдек, ушбу йўналишида кейинги тадқиқотлар зарурлигини асослайди.

**Калит сўзлар:** сурункали юрак етишмовчилиги, цитокинлар, TGF- $\beta$ 1, юрак фибрози, гипертрофия

**Abstract.** Chronic heart failure (CHF) is considered as a global non-communicable pandemic. In the pathogenesis of CHF, many factors are considered, including inflammatory cytokines. Cytokines is a group of soluble peptide mediators of the immune system, which is necessary for its development, functioning and interaction with other body systems. TGF- $\beta$ 1 is a member of the group of multifocal cytokines. Many studies have shown the roles of TGF- $\beta$ 1 activation in the development of CVD, such as hypertension, cardiac hypertrophy and cardiac fibrosis leading to heart failure, as well as restenosis after coronary intervention and other osclerosis. Analysis of the results of the studies performed indicates the direct involvement of TGF- $\beta$ 1 and its genetic structure in the processes of myocardial remodeling in heart failure, and also substantiates the need for further research in this direction.

**Keywords:** Chronic heart failure, cytokines, TGF- $\beta$ 1, cardiac fibrosis, hypertrophy.

Ҳозирги кунда сурункали юрак етишмовчилиги(СЮЕ)га биринчи навбатда кекса ва қари ёшдаги инсонларни қамраб олган ноинфекцион пандемия сифатида қаралади. «СЮЕ нафақат тиббий, балки ўзининг кенг тарқалганлиги, юқори ўлим даражаси ва беморларни даволашда кўп харажат талаб этиши туфайли юқори ижтимоий аҳамиятга эга бўлган муаммо ҳисобланади. СЮЕ беморлар ҳаёт сифатини кескин ёмонлаштиради ва ўлим хавфини 4 марта оширади...»[1]. Замонавий тиббиётнинг юрак-қон томир касалликларини даволашдаги муҳим ютуқларига қарамаздан, касалликнинг тарқалиши нафақат камаймаяпти, балки барқарор ўсишда давом этмоқда. Статистик

маълумотларга кўра, СЮЕнинг тарқалиши ёш улғайиши билан ошиб бориб, 50 ёшдан бошлаб ҳар ўн йилда икки мартага кўпаяди, 65 ёшдан ошган одамларда эса унинг тарқалиши 6-15% га етади, қайсики катта ёшли аҳоли ўртасида бу кўрсаткич 2,2%ни ташкил этади[2]. Аҳоли орасида кенг тарқалганлиги ва кекса беморларнинг ҳаёт сифатига сезиларли таъсир кўрсатиши СЮЕнинг турли жиҳатлари тиббиётда ҳали ҳал қилинмаган муаммо эканлигини кўрсатади ва шу сабабли бу йўналишдаги тадқиқотлар замонавий тиббиёт учун долзарблигича қолмоқда.

Бугунги кунда дунёда СЮЕ авж олишининг патогенетик асосларини ўрганиш ва уларга таъсир

етиш усулларига йўналтирилган, шунингдек СЮЕ билан хасталанган беморлар давосида юкори самарадорликка эришишга бағишланган қатор илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Хусусан, СЮЕ оғирлиги билан тизимли эндотелиал дисфункция якқоллиги, цитокинларнинг даражаси орасидаги ўзаро боғлиқликни ўрганиш шулар жумласидандир. Шу муносабат билан СЮЕ кечишини муайян гуруҳлардаги беморларда ўрганиш ва улар давосини мақбуллаштириш усулини ишлаб чиқиш ушбу соҳа мутахассислари олдида турган долзарб вазифалардан хисобланади.

Цитокинлар иммунитет тизимининг ривожланиши, фаолият кўрсатиши ва бошқа тана тизимлари билан ўзаро таъсири учун зарур бўлган эрувчан пептид воситачилари гуруҳидир ва улар таъсир механизми бўйича яллиғланишга қарши ва иммунорегулятор гуруҳларга бўлинади:

1. Яллиғланиш реакциясини амалга оширишни таъминлайдиган яллиғланишга қарши цитокинлар: интерлейкинлар (ИЛ) 1, 2, 6, 8,  $\alpha$  - ўсма некрози омили ( $\alpha$  -ЎНО), интерферон- $\gamma$ .

2. Яллиғланишни чеклайдиган яллиғланишга қарши цитокинлар: ИЛ-4, ИЛ-10, ўсишнинг трансформацион  $\beta$ -омили.

3. Ўзининг самарадор хусусиятларига (вирусга қарши, цитотоксик) эга бўлган хужайра ва гуморал иммунитетнинг регуляторлари (табiiй ёки махсус). [3].

Баъзи яллиғланишга қарши цитокинлар юрак-қон томир тизимига турли механизмлар орқали таъсир қилиш орқали СЮЕ шаклланиши ва ривожланишига аҳамиятли таъсир кўрсатади. Улар салбий инотроп таъсирга эга, оқсил синтезини рағбатлантиради, капиллярларнинг ўтказувчанлигини оширади, миокард гипертрофиясининг ривожланишига хисса қўшади ва чап қоринча(ЧҚ) ремоделлашув жараёнларида иштирок этади [4,5]. Илмий адабиётларга кўра, цитокин тизими СЮЕ билан касалланган беморларнинг 17,5-46 фоизида фаоллашади. Цитокин тизими фаоллашувининг сабабини тушунтирувчи маълумотлар ҳар хил, цитокин ишлаб чиқаришни симпатoadренал тизим, ренин-ангиотенсин-алдостерон тизими, сурункали гипоксия билан рағбатлантирилиши тўғрисида маълумотлар мавжуд.

TGF- $\beta$ 1 мультифокал цитокинлар гуруҳининг вакили бўлиб, 1990 йилда тромбоцитлардан ажратиб олинган. Метаболик стрессга жавобан кўплаб хужайралар, шу жумладан кардиомиоцитлар томонидан ишлаб чиқарилиши мумкин. Одатда TGF- $\beta$ 1 хужайра пролиферацияси, дифференциацияси, апоптози, иммун реакцияси ва хужайрадан ташқари матрицани ремоделлашув жараёнлари учун жавобгардир. Турли хил ЮҚТКда TGF- $\beta$ 1 ўзига

хос механизмга кўра сурункали яллиғланиш, неоваскуляризация, миёкард фиброзига олиб келиши мумкин [6,7,8]

Кўпгина тадқиқотлар гипертония, юрак гипертрофияси ва юрак фибрози каби юрак етишмовчилигига олиб келувчи юрак-қон томир касалликлари ривожланишида, шунингдек коронар аралашувдан кейин рестенозга ва атеросклерозга TGF- $\beta$ 1 фаоллашувининг ролини кўрсатди. [9]. TGF- $\beta$ 1 ЧҚ миокард гипертрофиясининг мустақил башоратчиси хисобланади. ЧҚ миокардининг гипертрофияси ва интерстициал фибрози, қоида бўйича, ЧҚ отиш фракцияси сақланган (ОФС) СЮЕ билан оғирган беморлар миокардини гистологик текширишда аниқланса, қондаги TGF- $\beta$ 1 даражасининг ошиши эса ушбу тоифадаги беморларда касалликнинг оғирлигини акс эттириши мумкин. Шунингдек, TGF- $\beta$ 1 экспериментал буйрак касалликларининг ривожланишига сабаб бўлади ва қон зардобидаги TGF- $\beta$ 1 даражаси ва одамларда клиник аҳамиятга эга буйрак касалликларининг ривожланиши учун хавф омиллари ўртасида ассоциациялар мавжудлиги кўрсатилган [10].

TGF- $\beta$ 1 фаол ҳолатда кардиомиоцитлар ўсишини ва миофибробластларнинг кўпайишини рағбатлантиради ва шу билан бирга уларга антиапоптотик таъсир кўрсатади. Интерстициал фибрознинг ривожланиши, юрак мушаклари ва қон томирларининг эластиклигининг пасайиши TGF- $\beta$ 1 таъсири билан боғлиқ.

TGF- $\beta$ 1 кўплаб юрак-қон томир касалликлари учун прогностик биомаркер хисобланади: юрак ишемик касалликлари бўлган беморларда қон зардобида TGF- $\beta$ 1 даражасининг ошиши коронар ҳодисалар ва аралашувлар частотасининг пасайиши билан омон қолиш даражасининг ошиши билан сезиларли даражада боғлиқ[11]. Аксинча, ангиопластикадан сўнг, процедурадан 15 дақиқа, 24 соат ва 2 ҳафта ўтгач, қонда TGF- $\beta$ 1 даражаси қори бўлган беморларда рестеноз ривожланиш хавфи катта [12]. Трансген сичқонларда TGF- $\beta$ 1нинг ҳаддан ташқари кўпайиши юрак гипертрофиясига олиб келади, бу интерстициал фиброз ва кардиомиоцитларнинг гипертрофик ўсиши билан тавсифланади[13]. Тадқиқотлар шуни кўрсатдики, тезлаштирилган TGF- $\beta$ 1 сигнал йўли артериялар диаметрининг пасайишига олиб келади, сўнгра қон томир қаршилиги ошиши ва гипертензия ривожланади[14].

СЮЕ билан оғирган беморларда TGF- $\beta$ 1 нинг юкори даражаси фиброз жараёнларини кучайтириш орқали қон томир стенозининг ривожланиши билан ассоцирланади ва ЧҚ ОФС СЮЕ ривожланишига олиб келувчи яллиғланиш реакциясининг муҳим таркибий қисми сифатида тавсифланади[15]. TGF- $\beta$ 1нинг СЮЕ

патогенезидаги роли ҳақидаги маълумотлар F. Zhang ва унинг муаллифдошлари томонидан олиб борилган хайвонларда (куёнларда) ўтказилган экспериментал тадқиқотда ҳам тасдиқланган, изланишларда юрак етишмовчилигининг кучайиши билан TGF- $\beta$ 1 даражасининг ошишини аниқланган[16].

Таҳлил натижаларига кўра, назорат гуруҳига нисбатан отиш фракциясидан қатъий назар, сурункали юрак етишмовчилиги бўлган барча беморларда TGF- $\beta$ 1 даражасининг статистик жихатдан сезиларли даражада ошиши аниқланди. Сурункали юрак етишмовчилиги бўлган барча беморларда TGF- $\beta$ 1 даражаси функционал синфнинг ошиши билан ошгани аниқланди, паст фракцияли IV функционал синфдаги беморлар бундан мустасно. Ушбу тенденция чап қоринча отиш фракцияси сақланган сурункали юрак етишмовчилиги билан оғриган беморларда айниқса яққол ифодаланди[17].

Адабиётларда бир-бирига зид маълумотлар мавжуд, Y. Izumiya ва бошқалар муаллифдошлар ишларида ЧҚ ОТС СЮЕ билан оғриган беморларда TGF- $\beta$ 1 ва BNP нинг ижобий корреляцион алоқалари аниқланди[18]. Бойко А. М ва бошқаларнинг изланишларида эса СЮЕни аниқлаштиришда "олтин стандарт" бўлган BNP ва TGF- $\beta$ 1 ўртасида аҳамиятли корреляцион боғлиқлик топилмади[19]. Шу билан бирга, яқинда ўтказилган тадқиқотлар натижалари [20, 21, 22] шуни кўрсатадики, конда BNP миқдори ЧҚ ОФ даражаси пасайган СЮЕ билан оғриган беморларда ЧҚ ОФС СЮЕ билан оғриган беморларга қараганда анча юқори.

Бойко А. М ва бошқалар тадқиқотларида. шунингдек, ЧҚ ОФС СЮЕ билан оғриган беморларда TGF- $\beta$ 1нинг қон зардобидаги миқдори ЧҚ орқа деворининг қалинлиги, ЧҚ миокард массаси ва қоринчалараро тўсик деворининг қалинлиги, ҳамда, ЧҚ ОФС СЮЕ билан оғриган беморларда металлопротеиназа 1 тўқима ингибитори ва матрикс металлопротеиназа 3 қон зардобидаги даражаси билан ишончли корреляцион боғлиқлиги кўрсатилган. Ушбу ишда TGF- $\beta$ 1нинг ЧҚ миокард массаси индекси, E ва A (E/A) нисбати, чап бўлмача ҳажми билан ўзаро боғлиқлиги аниқланмаган ва бу изланиш натижаларининг DIAST-CHF обсервацион тадқиқотлари маълумотларига мос келмаслигини кўрсатди[19]

Яқинда ўтказилган тадқиқотларга кўра, яққол ифодаланган чап қоринча гипертрофияси мавжуд бўлган гипертензив беморларда TGF- $\beta$ 1 ишлаб чиқарилишининг сезиларли даражада ошиши аниқланди ва TGF- $\beta$ 1 ҳосил бўлиши ва кардиомиоцитлар гипертрофияси ўртасида ижобий корреляцион боғлиқлик аниқланди.

Иккита миссенс мутацияси аниқланди, иккита синоним алмаштириш ва сайт сплайсингни полиморф варианты улардан бири биринчи марта аниқланди, [23, 24, 25, 26].

Ўтказилган тадқиқотлар натижаларини таҳлил қилиш TGF- $\beta$ 1 ва унинг генетик таркибининг юрак етишмовчилигида миокардни ремоделлашув жараёнларида бевосита иштирок этишини кўрсатади, шунингдек, ушбу йўналишда кейинги тадқиқотлар зарурлигини асослайди.

#### Адабиётлар:

1. Аляви А.Л., Камилова У.К., Расулова З.Д. Диагностика и лечение хронической сердечной недостаточности. // Монография. – 2016. – 196 с
2. Emelia J. Benjamin, Paul Muntner, Alvaro Alonso et.al. Heart Disease and Stroke Statistics – 2019 Update: American Association. Report From Heart <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000659>. Circulation. 2019. Vol 139. No 10:e56–e528.).
3. Токмачев Р.Е., Будневский А.В., Кравченко А.Я. Роль воспаления в патогенезе хронической сердечной недостаточности. Терапевтический архив. 2016;88(9):106-110.
4. Волкова С.Ю. Диагностические возможности ряда нейрогуморальных систем в определении систолической дисфункции левого желудочка у больных ИБС с сердечной недостаточностью // Журнал Сердечная Недостаточность. –2008. –Т. 9, No1 (45). –С. 25-30.
5. Abbate, A. Alterations in the Interleukin-1/Interleukin-1 Receptor Antagonist Balance Modulate Cardiac Remodeling following Myocardial Infarction in the Mouse/ A. Abbate, F.N. Salloum, B.W. Van Tassel // PLoS One. –2011. –Vol.6, No11. –P. e27923.
6. Москалев А. В., Рудой А. С., Апчел А. В. Характеристика отдельных иммунологических аспектов атерогенеза. Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2017;1(57):205-9.5.
7. Kajdaniuk D, Marek B, Borgiel-Marek H, et al. Transforming growth factor  $\beta$ 1 (TGF $\beta$ 1) in physiology and pathology. Endokrynol Pol. 2013;64(5):384-96.
8. Брусенцов Д. А., Никулина С. Ю., Шестерня П. А., Чернова А. А. Ассоциация полиморфных вариантов RS1800470 гена трансформирующего ростового фактора  $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1) с тяжестью коронарного атеросклероза. Российский кардиологический журнал 2018; 23 (10)]. –С. 43-46.
9. Ken-ichi Aihara,1 Yasumasa Ikeda, 2 Shusuke Yagi,3 Masashi Akaike,3 and Toshio Matsumoto. Transforming Growth Factor- $\beta$ 1 as a Common Target Molecule for Development of Cardiovascular Diseases, Renal Insufficiency and Metabolic Syndrome. Cardiology Research and Practice. Volume 2011, Article ID 175381, 9 pages doi:10.4061/2011/175381.

10. Suthanthiran M., Gerber L. M., Schwartz J. E. et al., "Circulating transforming growth factor- $\beta$ 1 levels and the risk for kidney disease in African Americans," *Kidney International*, vol. 76, no. 1, pp. 72–80, 2009.
11. Tashiro H., Shimokawa H., Sadamatu K. et al., "Prognostic significance of plasma concentrations of transforming growth factor- $\beta$  in patients with coronary artery disease," *Coronar y Ar te r y D i s e a s e*, vol. 13, no. 3, pp. 139–143, 2002.
12. Tashiro H., Shimokawa H., Sadamatu K. et al., "Prognostic significance of plasma concentrations of transforming growth factor- $\beta$  in patients with coronary artery disease," *Coronar y Ar te r y D i s e a s e*, vol. 13, no. 3, pp. 139–143, 2002.
13. Rosenkranz S., Flesch M., Amann K. et al., "Alterations of  $\beta$ -adrenergic signaling and cardiac hypertrophy in transgenic mice overexpressing TGF- $\beta$ ," *American Journal of Physiology*, vol. 283, no. 3, pp. H1253–H1262, 2002.
14. Zacchigna L., Vecchione C., Notte A. et al., "Emilin1 links TGF- $\beta$  maturation to blood pressure homeostasis," *Cell*, vol. 124, no. 5, pp. 929–942, 2006.
15. Mancini, D. New methodologies to accurately assess circulating active transforming growth factor- $\beta$ 1 levels: implications for evaluating heart failure and the impact of left ventricular assist devices / D. Mancini, J. Monteagudo, M. Suárez-Fariñas, J. Bander, R. Varshney, J. Gonzalez, B. S. Coller, J. Ahamed // *Transl Res.* - 2018. - Vol. 192. -P. 15-29.
16. Zhang, F. Dang Y., Li Y., Hao. Q. Cardiac Contractility Modulation Attenuate Myocardial Fibrosis by Inhibiting TGF- $\beta$ 1/ Smad3 Signaling Pathway in a Rabbit Model of Chronic Heart Failure // *Cellular Physiology and Biochemistry.* - 2016. - Vol. 39. - P. 294-302.
17. Воронина Л.П., Шварц Ю.Г., Якушев Р.Б., Полунина Е.А. Анализ уровня трансформирующего фактора роста  $\beta$ 1 при хронической сердечной недостаточности. Астраханский медицинский журнал. – 2018. - 13.3. - С. 9-15.
18. Izumiya Y., Hanatani S., Kimura Y. et al. Growth Differentiation Factor-15 is a useful prognostic marker in patients with heart failure with preserved ejection fraction // *Can. J. Cardiol.* – 2014 Mar. – Vol. 30(3). – P. 338–344.
19. Бойко А.М., Шурупов В.С., Сулова Т.Е., Рябов В.В. Корреляционные связи сывороточного уровня трансформирующего ростового фактора  $\beta$  с клинико- инструментальными и лабораторными маркерами хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка. Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. 2016;31(2):57-60.
20. Тулабаева ГМ, Адизова ДР. Торасемид у женщин с хронической сердечной недостаточностью, обусловленной артериальной гипертензией// Научный медицинский вестник Югры, - 2013. -№1. – С. 70-75.
21. De Denus S., Lavoie J., Ducharme A. et al. Differences in biomarkers in patients with heart failure with a reduced vs preserved left ventricular ejection fraction // *Can. J. Cardiol.* – 2012 Jan(Feb. – Vol. 28(1). – P. 62–68. 11.
22. Mason J.M., Hacock H.C., Close H. et al. Utility of biomarkers in the differential diagnosis of heart failure in older people: findings from the Heart Failure in Care Homes (HFinCH) diagnostic accuracy study // *PloS One.* – 2013. – Vol. 8(1). – P. e535560.
23. Пушкарева А.Э, Хусаинова Р.И., Валиев Р.Р.. Изучение экспрессии рецептора ростового фактора и структуры гена трансформирующего фактора роста при сердечной недостаточности// *Международный научно-исследовательский журнал.*- 2016. - №9 (51).
24. Rizokulovna A. D. Concomitant Conditions and Chronic Heart Failure // *Central Asian Journal of Medical and Natural Science.* – 2022. – Т. 3. – №. 5. – С. 87-96.
25. Dilnavoz A. R. Assessment of the expression of endothelial dysfunction in chronic heart failure in female patients // *Assessment.* –2021. –Т. 44. –No. 05.
26. Гадаев, А. Г., Тошева, Х. Б., Элмурадов, Ф. Х., & Халилова, Ф. А. (2018). Фиброзные изменения в почках у больных ХСН. *Терапевтический вестник. Ташкент*, 2, 86-90.

**TGF- $\beta$ 1 - КАК ФАКТОР ПАТОГЕНЕЗА  
ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ  
НЕДОСТАТОЧНОСТИ**

Адизова Д.Р.

**Резюме.** Хроническую сердечную недостаточность (ХСН) рассматривают в качестве мировой неинфекционной пандемии. В патогенезе ХСН рассматривается множество факторов, в том числе, воспалительные цитокины. Цитокины представляют собой группу растворимых пептидных медиаторов иммунной системы, которые необходимы для ее развития, функционирования и взаимодействия с другими системами организма. TGF- $\beta$ 1 является представителем группы мультифокальных цитокинов. Многие исследования показали роль активации TGF- $\beta$ 1 в развитии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), таких как гипертония, гипертрофия сердца и сердечного фиброза, приводящие к сердечной недостаточности, а также к рестенозу после коронарного вмешательства и атеросклерозу. Анализ результатов проведенных исследований указывают на непосредственное участие TGF- $\beta$ 1 и его генетической структуры в процессах ремоделирования миокарда при сердечной недостаточности, а также обосновывают необходимость дальнейших исследований в этом направлении.

**Ключевые слова:** Хроническая сердечная недостаточность, цитокины, TGF- $\beta$ 1, сердечный фиброз, гипертрофия