

**ФАКТОРЫ РИСКА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ВОЗНИКНОВЕНИЕ ВРОЖДЕННЫХ
ПОРОКОВ СЕРДЦА У ДЕТЕЙ: ОСОБЕННОСТИ СЫВОРОТОЧНОГО
СОДЕРЖАНИЯ ФАКТОРОВ РОСТА.**

Темирова Малика Ихтиёр кизи

Икромов Жасурбек Акмал угли

Саъдуллоева Ирода Курбановна

PhD доцент кафедры пропедевтики детских болезней и детской неврологии

Бухарский государственный медицинский институт имени Абу Али ибн Сино

Аннотация: Этиопатогенез врожденных пороков сердца (ВПС) характеризуется полиморфизмом, при этом преобладающая доля случаев обусловлена мультифакториальным взаимодействием. По мере развития диагностических возможностей наблюдается динамическое перераспределение значимости отдельных этиологических факторов. [1,6]

Внутриутробное формирование сердечно-сосудистой системы плода подвержено воздействию целого ряда факторов, влияющих на организм матери в период гестации. К ним относятся инфекционные агенты, в частности TORCH-инфекции, психоэмоциональный стресс матери, соматические неинфекционные заболевания, эндокринные дисфункции, анемические состояния, а также ятрогенные воздействия, связанные с приемом ксенобиотиков, противосудорожных и антидепрессивных препаратов. Кроме того, значимую роль играют возрастные характеристики репродуктивного периода, генетическая предрасположенность и наличие вредных привычек у матери. [2,3,7]

Следует отметить, что нарушения в сигнальных путях факторов роста, в частности трансформирующего фактора роста бета (TGF- β), могут играть немаловажную роль в патогенезе ВПС. Дисрегуляция TGF- β , включая как усиление, так и подавление его активности, способна нарушать процессы кардиогенеза, приводя к аномалиям развития клапанов сердца, перегородок и сосудов. Это может быть обусловлено как генетическими мутациями в генах, кодирующих компоненты сигнального пути TGF- β , так и воздействием неблагоприятных факторов среды, приводящих к aberrантной регуляции экспрессии генов. [4,5]

Таким образом, возникновение ВПС представляет собой сложный процесс, обусловленный взаимодействием генетических, эпигенетических и средовых факторов, включая дисбаланс сигнальных путей факторов роста, таких как TGF- β . Это подчеркивает необходимость комплексного изучения патогенеза ВПС для разработки эффективных профилактических и терапевтических стратегий.

Ключевые слова: врожденные пороки сердца, новорожденные, факторы роста,

цианоз, цитокины, сыворотка, дисбаланс.

BOLALARDA TUĞMA YURAK NUQSONLARINING PAYDO BO'LISHIGA TA'SIR QILUVCHI XAVF OMILLARI: ZARDOBDAGI O'SISH OMILLARINING XUSUSIYATLARI.

Annotatsiya: Tug'ma yurak nuqsonlarining (TYuN) etiopatogenezi polimorfizm bilan ajralib turadi, bunda holatlarning asosiy qismi multifaktorial o'zaro ta'sir bilan bog'liq. Diagnostika imkoniyatlarining rivojlanishi bilan alohida etiologik omillarning ahamiyati dinamik ravishda qayta taqsimlanishi kuzatilmoqda.

Homila yurak-qon tomir tizimining bachadonda shakllanishi gestatsiya davrida onaning organizmiga ta'sir qiluvchi bir qator omillar ta'siriga uchraydi. Bularga infeksiyon agentlar, xususan TORCH-infektsiyalari, onaning psixoemotsional stressi, somatik noinfektsion kasalliklar, endokrin disfunktsiyalar, anemik holatlar, shuningdek, ksenobiotiklar, titqanoqqa qarshi va antidepressant dori vositalarni qabul qilish bilan bog'liq yatrogen ta'sirlar kiradi. Bundan tashqari, reproduktiv davrning yosh xususiyatlari, genetik moyillik va onaning zararli odatlari muhim rol o'ynaydi. Shuni ta'kidlash kerakki, o'sish omillarining signal yo'llaridagi buzilishlar, xususan, o'sishning transformatsiya qiluvchi faktori beta (TGF- β), TYuN patogenezi muhim rol o'ynashi mumkin. TGF- β ning disregulyatsiyasi, uning faolligining kuchayishi va bostirilishini o'z ichiga olgan holda, kardiogenez jarayonlarini buzishi, yurak klapanlari, to'siqlari va qon tomirlarining rivojlanishida anomaliyalarga olib kelishi mumkin. Bu TGF- β signal yo'lining tarkibiy qismlarini kodlaydigan genlardagi genetik mutatsiyalar, shuningdek, genlar ekspressiyasining g'ayritabiiy regulyatsiyasiga olib keladigan noqulay atrof-muhit omillarining ta'siri bilan bog'liq bo'lishi mumkin.

Shunday qilib, TYuNning paydo bo'lishi genetik, epigenetik va atrof-muhit omillarining o'zaro ta'siri, shu jumladan, TGF- β kabi o'sish omillarining signal yo'llaridagi muvozanatning buzilishi bilan bog'liq bo'lgan murakkab jarayondir. Bu samarali profilaktika va davolash strategiyalarini ishlab chiqish uchun TYuN patogenezi har tomonlama o'rganish zarurligini ta'kidlaydi.

Kalit so'zlar: tug'ma yurak nuqsonlari, yangi tug'ilgan chaqaloqlar, o'sish omillari, tsianoz, sitokinlar, zardob, nomutanosiblik.

RISK FACTORS INFLUENCING THE DEVELOPMENT OF CONGENITAL HEART DEFECTS IN CHILDREN: CHARACTERISTICS OF SERUM GROWTH FACTOR LEVELS.

Abstract: The etiopathogenesis of congenital heart defects (CHDs) is characterized by polymorphism, with the majority of cases being due to multifactorial interactions. As diagnostic capabilities improve, there is a dynamic redistribution of the significance of individual etiological factors. Intrauterine development of the fetal cardiovascular system is influenced by a range of factors affecting the mother during gestation. These include infectious agents, particularly TORCH infections, maternal psychoemotional stress, somatic non-infectious

diseases, endocrine dysfunctions, anemic conditions, as well as iatrogenic effects related to the use of xenobiotics, anticonvulsants, and antidepressants. Furthermore, the age characteristics of the reproductive period, genetic predisposition, and the presence of harmful habits in the mother play a significant role.

It should be noted that disruptions in the signaling pathways of growth factors, particularly transforming growth factor beta (TGF- β), can play a significant role in the pathogenesis of CHDs. Dysregulation of TGF- β , including both increased and suppressed activity, can disrupt cardiogenesis, leading to abnormalities in the development of heart valves, septa, and vessels. This can be caused by genetic mutations in genes encoding components of the TGF- β signaling pathway, as well as by the effects of adverse environmental factors leading to aberrant regulation of gene expression

Thus, the occurrence of CHDs is a complex process resulting from the interaction of genetic, epigenetic, and environmental factors, including imbalances in the signaling pathways of growth factors such as TGF- β . This highlights the need for a comprehensive study of CHD pathogenesis to develop effective preventive and therapeutic strategies.

Keywords: *congenital heart defects, newborns, growth factors, cyanosis, cytokines, serum, imbalance.*

Вступление: Врожденные пороки сердца (ВПС) представляют собой гетерогенную группу структурных аномалий сердечно-сосудистой системы, возникающих в процессе эмбриогенеза. Эти дефекты могут затрагивать различные компоненты сердца, включая клапанный аппарат, перегородки, миокард и магистральные сосуды, отходящие от сердца.[7]

У детей с ВПС нередко наблюдается дисбаланс иммунного статуса, выраженность которого может коррелировать с тяжестью гемодинамических нарушений. ВПС, характеризующиеся выраженной гемодинамической декомпенсацией, приводят к гипоксии тканей и цианозу, что, в свою очередь, оказывает существенное влияние на функционирование иммунной системы. Иммунный ответ, опосредованный различными иммунокомпетентными клетками и цитокинами, играет критическую роль в адаптации организма к гипоксическим условиям. Факторы роста, являясь плеiotропными молекулами, активно вовлечены в регуляцию иммунных процессов, а также процессов ангиогенеза и ремоделирования сердечной ткани в условиях ВПС.

Важно подчеркнуть, что влияние факторов роста на иммунный ответ при цианотических ВПС носит многофакторный характер и зависит от специфики порока, степени выраженности гипоксии, возраста пациента и индивидуальных особенностей организма. Для более глубокого понимания роли конкретных факторов роста в патогенезе ВПС требуется проведение дополнительных исследований, включающих молекулярно-биологический анализ и клинические наблюдения.[5.8]

В рамках настоящего исследования, с целью определения содержания ключевых

факторов в системном кровотоке у детей с синими и белыми ВПС, был проведен анализ сыворотки периферической крови.

Материалы и методы: В данное исследование было включено 52 ребенка с диагностированными ВПС, разделенных на группы с "белыми" (n=28) и "синими" (n=24) пороками, а также 28 здоровых детей, составивших контрольную группу. Возраст всех участников варьировался от 1 до 12 лет.

Иммунологические исследования проводились в лаборатории иммунорегуляции Института иммунологии и геномики человека АН РУз. Концентрации основных факторов роста: bFGF и TGF- β в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-систем АО «ВЕКТОР-БЕСТ». Количественная оценка осуществлялась путем построения калибровочных кривых и сравнения с образцами стандартного антигена.

Статистический анализ данных проводился с использованием программного обеспечения Statistica 6.0. Статистическая значимость различий между группами оценивалась с применением критерия Стьюдента (t).

Результаты: В контексте поставленных задач настоящего исследования, нами было проведено количественное определение уровней ключевых факторов в сыворотке периферической крови у детей с цианотическими (синего типа) и незцианотическими (белого типа) ВПС.

Полученные результаты иммунологического анализа представлены в таблице 1 и в рисунке 1.

Уровень сывороточных факторов роста у обследованных

больных детей с ВПС синего типа

Показатель	M $\pm$ m, пг/мл	Me [Q1; Q3]	Min, пг/мл	Max, пг/мл
Контрольная группа, n=28				
TGF- β	47,42 $\pm$ 2,21	47,55 [36,52; 58,15]	28,73	66,90
ВПС синего типа (с цианозом), n=24				
TGF- β	201,45 $\pm$ 6,69***	200,05 [177,22; 226,85]	125,30	255,12

ВПС белого типа (без цианоза), n=28				
		191,15		
TGF-β	182,77±7,31***	[143,80; 214,62]	112,51	251,53

Таблица 1

Сывороточное содержание TGF-β у обследованных детей в сравнении

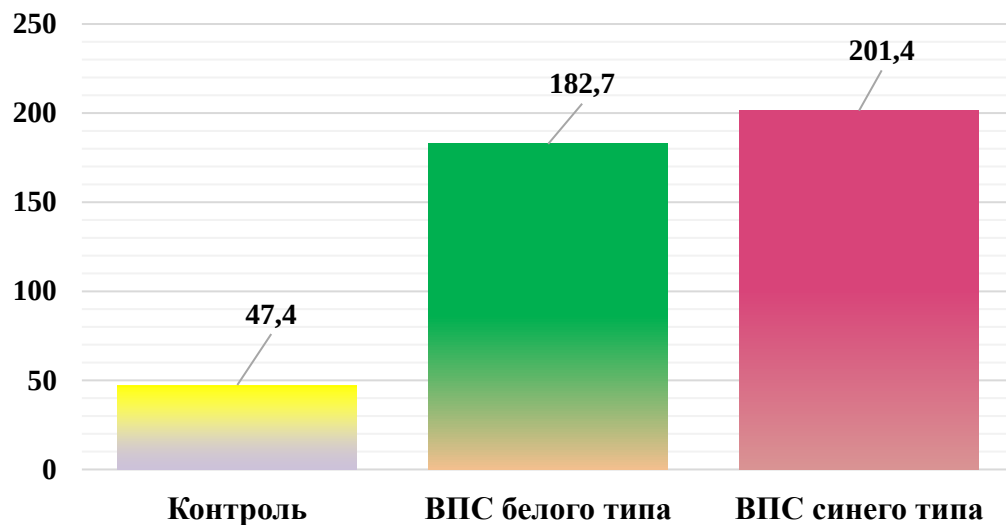


Рисунок 1.

Трансформирующий фактор роста бета (TGF-β) представляет собой плеiotропный цитокин, синтезируемый в различных тканях организма. Он проявляет синергизм с TGF-α, индуцируя фенотипическую трансформацию, а также способен функционировать как отрицательный аутокринный регулятор роста. TGF-β участвует в регуляции широкого спектра биологических процессов, включая иммунный ответ, ремоделирование тканей, заживление ран и анаболические процессы. В частности, при воздействии на иммунную систему преобладают его ингибирующие эффекты.[8]

Анализ данных, представленных на рис. 1, выявил статистически значимое повышение сывороточной концентрации TGF-β у детей с ВПС синего типа. Уровень TGF-β в основной группе был повышен в 4,2 раза, достигая среднего значения $201,45 \pm 6,69$ пг/мл (индивидуальный размах: 125,3-255,1 пг/мл), в то время как в контрольной группе данный показатель составил $47,42 \pm 2,21$ пг/мл ($P < 0,001$).

Полученные результаты позволяют предположить, что избыточная циркуляция

TGF- β может оказывать как защитное, так и деструктивное воздействие на организм, что определяется контекстом и длительностью его экспозиции. Повышенный уровень TGF- β в сыворотке крови при цианотических ВПС может быть следствием: 1) гипоксии и ишемии, которые стимулируют продукцию TGF- β в ответ на повреждение тканей и как механизм адаптации к измененной среде; 2) воспалительных процессов и ремоделирования тканей, где TGF- β выступает в роли медиатора, регулирующего процессы репарации и адаптации; 3) механических факторов, обусловленных гемодинамической перегрузкой, что приводит к активации продукции TGF- β в ответ на механическое напряжение.

Таким образом, установлено, что гипоксия и ишемия, характерные для цианотических ВПС, могут индуцировать продукцию факторов роста в ответ на повреждение и стресс в тканях. ВПС также инициируют воспалительные реакции в сердечной и сосудистой ткани вследствие аномального кровотока и измененной гемодинамики. В свою очередь, ВПС и гипоксия могут вызывать ремоделирование сердечно-сосудистой ткани, в котором TGF- β играет ключевую роль.

Кроме того, анализ данных, представленных на рис. 1, выявил статистически значимое повышение уровня TGF- β в сыворотке крови у детей с ВПС "белого" типа. Средняя концентрация TGF- β в основной группе составила $182,7 \pm 7,31$ пг/мл (индивидуальный размах: 112,5 - 251,5 пг/мл), что в 3,9 раза превышает показатели контрольной группы ($47,42 \pm 2,21$ пг/мл; $P < 0,001$).

Полученные данные позволяют предположить, что повышение уровня TGF- β в сыворотке крови при белых ВПС может быть ассоциировано с гемодинамической нагрузкой на сердечную мышцу, воспалительными реакциями, процессами ремоделирования тканей, а также с участием TGF- β в регуляции развития и дифференцировки клеточных популяций. Однако, принимая во внимание потенциальную гетерогенность этиопатогенеза ВПС, необходимы дальнейшие исследования для более точного определения причин повышения уровня TGF- β в каждом конкретном случае.

На основании полученных результатов можно заключить, что избыточная концентрация TGF- β в системном кровотоке может проявлять как протективный, так и патогенный эффекты, зависимо от контекста и продолжительности воздействия. Существенное повышение уровня TGF- β при синих ВПС, по всей видимости, обусловлено гипоксически-ишемическим повреждением тканей, активацией адаптивных механизмов, воспалительным процессом, ремоделированием, а также механической перегрузкой сердечно-сосудистой системы, что индуцирует продукцию TGF- β .

Иммунологические исследования выявили, что гипоксия и ишемия, сопровождающие как цианотические, так и нецианотические ВПС, стимулируют продукцию цитокинов и факторов роста в ответ на тканевый стресс и повреждение.

Выводы: Исходя из вышеизложенных полученных результатов можно понять, что выявленные иммунологические сдвиги инициируют каскад компенсаторно-приспособительных реакций, направленных на адаптацию организма к гипоксии и дефициту перфузии. Активация клеточных и тканевых компонентов для купирования повреждений и стресса приводит к усилению продукции разнообразных биологически активных молекул.

Для углубленного понимания роли этих медиаторов в патогенезе ВПС различных типов требуются дальнейшие фундаментальные исследования и клинические наблюдения.

Литература:

1. Белозеров, Ю.М. Детская кардиология /Ю.М. Белозеров. – М., 2004. – С. 9-221.
2. Бокерия, Л.А. Сердечно-сосудистая хирургия 2001. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения /Л.А. Бокерия, Р.Г. Гудкова. – М., 2002. – 348 с.
3. Закирова Н.Э., Закирова А.Н. Роль иммуновоспалительных реакций и дисфункции эндотелия в ремоделировании миокарда и прогрессировании ИБС. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2014;10(5):488-94]. DOI:10.20996/1819-6446-2014-10-5-488-494.
4. Корженевская К. В., Гавришева Н. А., Панов А. В. и др. Трансформирующий фактор роста- $\beta 1$ при различном клиническом течении ишемической болезни сердца после операции коронарного шунтирования. Медицинская Иммунология. 2010;12(6):521-8
5. Моисеева О.М., Шляхто Е.В. Трансформирующий фактор роста и маркеры активации лейкоцитов при гипертонической болезни. Артериальная Гипертензия. 2003;9(1):14-6]. DOI:10.18705/1607-419X-2003-9-1-14-16.
6. Подзолков В.П., Шведун В.Н. Врожденные пороки сердца. РМЖ. 2001; 10: 430
7. Шарыкин, А.С. Перинатальная кардиология: руков. для педиатров, акушеров, неонатологов /А.С. Шарыкин. – М., 2007. – 264 с
8. Ardizzone A., Scuderi S.A., Giuffrida D., Colarossi C., Puglisi C., Campolo M., Cuzzocrea S., Esposito E., Paterniti I. Role of Fibroblast Growth Factors Receptors (FGFRs) in Brain Tumors, Focus on Astrocytoma and Glioblastoma. Cancers. 2020; 12:3825. doi: 10.3390/cancers12123825. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
9. Arita S., Kikkawa F., Kajiyama H., Shibata K., Kawai M., Mizuno K., Nagasaka T., Ino K., Nomura S. Prognostic importance of vascular endothelial growth factor and its receptors in the uterine sarcoma. Int. J. Gynecol. Cancer, 2005, Vol. 15, no. 2, pp. 329-336