

SURUNKALI YURAK YETISHMOVCHILIGIDA MITOXONDRIAL DISFUNKTSIYA VA MIOKARD ENERGIYA TANQISLIGI

Mamedova G.T

Buxoro davlat tibbiyot instituti

mamedova.guletar@bsmi.uz

Annotatsiya

Surunkali yurak yetishmovchiligi yurak-qon tomir tizimining og‘ir patologiyalaridan biri bo‘lib, uning rivojlanishida hujayra energetikasining buzilishi muhim o‘rin tutadi. Mitoxondrial disfunktsiya kardiomiositlarda ATP sintezining pasayishi, oksidlovchi stressning kuchayishi va kaltsiy gomeostazining izdan chiqishi bilan namoyon bo‘ladi. Mitofagiya, mitoxondrial birlashish va bo‘linish jarayonlarining buzilishi shikastlangan mitoxondriallarning to‘planishiga va miokard remodellasiyasining kuchayishiga olib keladi. Ushbu maqolada mitoxondrial disfunktsiyaning surunkali yurak yetishmovchiligi patogenezidagi o‘rni tahlil qilinib, uning klinik va morfologik ahamiyati yoritilgan.

Kalit so‘zlar: yurak yetishmovchiligi, mitoxondrial disfunktsiya, energiya tanqisligi, oksidativ stress, mitofagiya, kardiomiosit, apoptoz, yurak remodellasiyasi, bioenergetika, hujayra gomeostazi.

Yurak yetishmovchiligi (YY) - bu yurakning normal yoki ortib borayotgan venoz to‘ldirish bilan to‘qimalarni yetarli darajada perfuziya bilan ta‘minlay olmasligi bilan tavsiflangan murakkab klinik va patofiziologik sindrom [1]. Farmakoterapiya va intervension texnologiyalardagi yutuqlarga qaramay, YYda o‘lim va nogironlik yuqori bo‘lib qolmoqda, bu esa kasallikning rivojlanishiga asoslangan molekulyar mexanizmlarni aniqlashtirishni talab qiladi [2]. YYni zamonaviy tushunishdagi asosiy patogenetik bog‘liqliklardan biri kardiomiositlarning mitoxondrial funktsiyasining buzilishi hisoblanadi, bu esa energiya yetishmovchiligiga, oksidlovchi stressning kuchayishiga va hujayra o‘lim yo‘llarining faollashishiga olib keladi [3, 4].

Kardiomiosit mitoxondriallari oksidlovchi fosforillanish orqali ATP sintezining asosiy qismini ta‘minlaydi, ion gomeostazini saqlaydi va hujayra ichidagi kaltsiyni boshqarishda, apoptozni nazorat qilishda va stress signalizatsiyasida ishtirok etadi [5]. Surunkali stress yoki shikastlanish sharoitida mitoxondrial adaptiv mexanizmlar (mitofagiya, biogenez, sintez/bo‘linish dinamikasi) hujayra energiya holatini saqlashga qaratilgan [6]. Bu jarayonlar buzilganda, shikastlangan organellalar to‘planadi va bioenergetik potensial kamayadi, bu esa mitoxondriallarni yurak yetishmovchiligi patogenezining asosiga aylantiradi [7].

Yurak yetishmovchiligida mitoxondriyal disfunktsiyaning asosiy mexanizmlari ATP sintezining pasayishi va energiya tanqisligidir. Nafas olish zanjiri komplekslarining buzilishi va mitoxondriyal membrana potensialining yo'qolishi ATP ishlab chiqarishning pasayishiga olib keladi [8]. Yuqori energiya talabiga ega bo'lgan kardiomiotsitlar, hatto o'rtacha ATP yetishmovchiligi bo'lsa ham, normal ion faolligini (Na^+/K^+ -ATPaza, Ca^{2+} -ATPaza) saqlab qolish qobiliyatini yo'qotadi, bu esa kaltsiy nomutanosibligiga, diastolik disfunktsiyaning rivojlanishiga va qisqarish qobiliyatining pasayishiga olib keladi [9]. Reaktiv kislorod turlarining (ROS) ishlab chiqarilishining ko'payishi. Nafas olish zanjirining I va III komplekslarining disfunktsiyasi elektron oqishini va superoksid anioni va boshqa ROS hosil bo'lishini oshiradi [10]. Surunkali oksidlovchi stress mitoxondriyal fosfolipidlar, oqsillar va DNKga zarar yetkazadi, membrana lipid peroksidatsiyasini boshlaydi va miokardning qayta tuzilishini rag'batlantiruvchi yallig'lanish reaksiyasini qo'zg'atadi [11, 12].

Mitoxondriyal dinamikaning buzilishi: birlashish/bo'linish va mitofagiya. Mitoxondriyal sintez (OPA1, Mfn1/2 vositachiligida) va bo'linish (Drp1) o'rtasidagi biomexanik muvozanat mitoxondriyal populyatsiya sifatini saqlab qolish uchun zarurdir [13]. Haddan tashqari bo'linish va/yoki mitofagiyaning yetarli emasligi past ishlaydigan mitoxondriallarning to'planishiga olib keladi, bu esa energiya tanqisligi va oksidlovchi stressni kuchaytiradi [14]. Mitofagiyaning buzilishi shikastlangan organellalarni olib tashlashni va sog'lom mitoxondriyal hovuzni shakllantirishni qiyinlashtiradi [15].

Mitoxondriyalar hujayra ichidagi kaltsiyni buferlashda ishtirok etadi va ularning disfunktsiyasi patologik kaltsiyning ortiqcha yuklanishiga olib keladi [16]. Mitoxondriyal kaltsiyning ortiqcha bo'lishi mitoxondriyal membrana o'tkazuvchanlik o'tishini (mPTP) boshlaydi, bu membrana potensialining yo'qolishiga, proapoptotik omillarning ajralib chiqishiga va tez energiya qulashiga olib keladi [17, 18].

Mitoxondriallar shikastlanganda, sitoxrom c va boshqa proapoptotik oqsillar ajralib chiqadi, kaspazaga bog'liq va kaspazaga bog'liq bo'lmagan dasturlashtirilgan hujayra o'lim yo'llarini boshlaydi [19]. Bundan tashqari, kuchli energiya kamayishi bilan nekrotik, nazoratsiz hujayralar yo'q qilinishi rivojlanadi, bu yallig'lanish hujayralari infiltratsiyasi va fibrozini kuchaytiradi [20]. Ko'plab eksperimental modellar (yurak bosimining ortiqcha yuklanishi, miokard infarkti, surunkali ishemiya, toksik modellar) aniq qisqarish disfunktsiyasi boshlanishidan oldin erta mitoxondriyal o'zgarishlarni namoyish etadi: ATP va kreatin fosfat darajasining pasayishi, elektron oqishi, mitoxondriyal strukturaviy o'zgarishlar (shishish, kristallarning yo'qolishi) va nafas olish zanjiri komplekslari faolligining pasayishi [21].

Klinik jihatdan yurak yetishmovchiligi bo'lgan bemorlarda mitoxondriyal disfunktsiya belgilari kuzatiladi: miokard biopsiyalarida mitoxondriyal nafas olish rezervi potensialining pasayishi, oksidlovchi shikastlanish belgilarining ko'payishi va

mitoxondrial disfunktsiya darajasi bilan alomatlarining og'irligi va prognoz o'rtasidagi bog'liqlik [22, 23]. Multi-omics tadqiqotlari mitoxondrial biogenezni (PGC-1 α , NRF1) tartibga soluvchi genlarning ifodalanishi va mitoxondrial dinamikadagi o'zgarishlarni ko'rsatadi, bu yurak yetishmovchiligida mitoxondrial tarmoqning tizimli buzilishini aks ettiradi [24, 25].

Mitoxondrial disfunktsiya profibrotik yo'llarning faollashishiga yordam beradi, kardiomiotsitlar apoptozini keltirib chiqaradi va yallig'lanish hujayralarini jalb qiladi - bularning barchasi mushaklararo fibrozning rivojlanishiga, miokard mexanikasi va o'tkazuvchanligining o'zgarishiga yordam beradi, bu esa klinik jihatdan yurak yetishmovchiligining rivojlanishi, aritmiyalarning rivojlanishi va prognostik potentsialning pasayishi sifatida namoyon bo'ladi [26, 27].

Adabiyotlar

1. Braunwald E. Yurak yetishmovchiligi. JACC. 2013;61(14):1249–1263.
2. McDonagh T.A. va boshqalar. O'tkir va surunkali yurak yetishmovchiligini tashxislash va davolash bo'yicha 2021 ESC qo'llanmasi. Eur. Heart J 2021;42(36):3599–3726.
3. Murphy E., Steenbergen C. Mitoxondriyani nima qatil qiladi? J. Mol. Cell. Cardiol. 2019;133:103–112.
4. Rosca M.G., Hoppel C.L. Yurak yetishmovchiligidagi mitoxondriya. Cardiovasc. Res. 2010;88(1):40–50.
5. Dorn G.W. Yurak kasalliklarida mitoxondrial dinamika. Biochim. Biophys. Acta. 2013;1833(1):233–241.
6. Siasos G. va boshqalar. Yurak-qon tomir kasalliklarida mitoxondriyal funksiya. Yurak yetishmovchiligi. Rev. 2022;27(2):403–415.
7. Bugger H., Abel E.D. Diabetik kardiomiopatiyaning molekulyar mexanizmlari. Diabetologia. 2014;57:660–671.
8. Lesnefsky E.J. va boshqalar. Yurak kasalliklarida mitoxondriyal disfunktsiya. Biochim. Biophys. Acta. 2016;1857(7):1347–1353.
9. Doenst T. va boshqalar. Yurak yetishmovchiligida energiya almashinuvi. Circ. Res. 2013;113(6):709–724.
10. Tsutsui H., Kinugawa S., Matsushima S. Oksidlanish stressi va yurak yetishmovchiligi. Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2011;301:H2181–H2190.
11. Dai D. F. va boshqalar. Qarish va yurak yetishmovchiligida mitoxondriyal oksidlanish stressi. J. Mol. Cell. Cardiol. 2012;51:501–509.
12. Murphy M.P. Mitoxondriyal reaktiv kislorod turlarini qanday ishlab chiqaradi. Biochem. J. 2009;417:1–13.
13. Chen Y., Dorn G.W. Kardiomiotsitlarda mitoxondriyal birlashish va bo'linish. Circ. Res. 2013;112(2):357–369.

14. Shirakabe A. va boshqalar. Yurakdagi Drp1 ga bog'liq mitoxondrial avtofagiya. *Nature Med.* 2016;22:264–272.
15. Kubli D.A., Gustafsson A.B. Miyokarddagi mitoxondrial sifat nazorati. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2012;55:93–101.
16. Kwong J.Q., Molken J.D. Mitoxondrial o'tkazuvchanlik o'tish teshigining fiziologik va patologik rollari. *Circ. J.* 2015;79:1379–1387.
17. Bernardi P. va boshqalar. Mitoxondrial o'tkazuvchanlik o'tish teshigi: Sir hal qilindimi? *Front. Physiol.* 2015;6:112.
18. Ong S.B. va boshqalar. Yurak-qon tomir salomatligi va kasalliklarida mitoxondrial dinamika. *Antioksid. Redoks signali.* 2015;22:489–505.
19. Tait S.W., Green D.R. Hujayra o'limining mitoxondrial regulyatsiyasi. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2010;11:621–632.
20. Gustafsson A.B., Gottlieb R.A. Yurak mitoxondrialari: hayot va o'lim darvozalari. *Cardiovasc. Res.* 2008;77:334–343.
21. Chaanine A.H. va boshqalar. Yurak yetishmovchiligida mitoxondrial disfunktsiya. *Circ. Heart Fail.* 2014;7(3):441–450.
22. Rosca M.G., Tandler B., Hoppel C.L. Yurak ishemiyasi-reperfuziya shikastlanishida mitoxondriyal. *Biochim. Biophys. Acta.* 2010;1797(6):1171–1185.
23. Wang W. va boshqalar. Mitoxondrial disfunktsiya va yurak yetishmovchiligi: molekulyar mexanizmlar va terapevtik maqsadlar. *Pharmacol. Ther.* 2020;210:107502.
24. Rowe G.C. va boshqalar. Yurakdagi PGC-1 α va mitoxondrial biogeneza. *Circ. Res.* 2010;107:218–232.
25. Zhang Y. va boshqalar. Yurak yetishmovchiligida mitoxondrial dinamikani tartibga solish. *Front. Cardiovasc. Med.* 2021;8:676900.
26. Shires S.E., Gustafsson A.B. Mitofagiya va yurak kasalligi. *J. Mol. Med.* 2015;93(3):253–262.
27. Boudina S. va boshqalar. Yurak yetishmovchiligida mitoxondrial energetika. *Circ. Res.* 2019;125:315–335.
28. Dorn G.W., Vega R.B., Kelly D.P. Rivojlanayotgan va kasal yurakda mitoxondrial biogeneza va dinamikasi. *Genes Dev.* 2015;29(19):1981–1991.
29. Schulz R. va boshqalar. Yurak yetishmovchiligida mitoxondrial disfunktsiya va oksidlovchi stress. *Cardiovasc. Res.* 2022;118(4):961–974.
30. Ponomareva E.N., Sidorenko A.A. Surunkali yurak yetishmovchiligi patogenezida mitoxondrial kasalliklarning roli. *Kardiologiya.* 2021;61(11):23–31.