



THE IMPACT OF HEME SYNTHESIS DISORDER ON THE DEVELOPMENT OF HEART FAILURE

Shuxratov Alisher Shoxmat o'g'li

Tashkent Medical Academy, 1st Faculty of Treatment, Group 202

<https://doi.org/10.5281/zenodo.14905640>

ARTICLE INFO

Received: 15th February 2025

Accepted: 20th February 2025

Online: 21st February 2025

KEYWORDS

CHF, ID, CKD, heme, cytochrome P450, enzyme, oxygen, hemoglobin, heart failure, iron deficiency, anemia, ALAS2.

ABSTRACT

The association between chronic heart failure (CHF) and iron deficiency (ID) anemia is frequently observed in current medical practice and has a negative prognostic impact, reducing patients' exercise capacity. Moreover, anemia is common in patients with chronic kidney disease (CKD) and CHF, forming an association known as cardio-renal anemia syndrome (CRAS), which significantly increases the risk of mortality. This article aims to present the impact of ID in CHF patients and the benefits of iron supplementation in CHF, based on the relationship between functional and absolute ID in CHF. A complex pathophysiological interaction is described, including decreased erythropoietin levels and activation of the renin-angiotensin-aldosterone system. These mechanisms exacerbate anemia, CHF, and CKD, worsening patient outcomes.

ВЛИЯНИЕ НАРУШЕНИЯ СИНТЕЗА ГЕМА НА РАЗВИТИЕ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Шухратов Алишер Шохмат угли

Ташкентская медицинская академия, 1-й лечебный факультет, группа 202

<https://doi.org/10.5281/zenodo.14905640>

ARTICLE INFO

Received: 15th February 2025

Accepted: 20th February 2025

Online: 21st February 2025

ABSTRACT

Связь между хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и железodefицитной (ЖД) анемией часто наблюдается в современной медицинской практике и оказывает негативное прогностическое влияние, снижая физическую выносливость пациентов. Кроме того, анемия широко распространена у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) и ХСН, образуя так называемый кардио-ренальный анемический синдром (CRAS), который значительно повышает риск смертности. В данной статье рассматривается влияние ЖД у пациентов с ХСН и польза железосодержащих добавок при ХСН, основываясь на взаимосвязи между



KEYWORDS

XCH, ЖД, ХБП, гем, цитохром P450, фермент, кислород, гемоглобин, сердечная недостаточность, железodeficit, анемия, ALAS2.

функциональным и абсолютным ЖД при XCH. Описываются сложные патофизиологические взаимодействия, включая снижение уровня эритропоэтина и активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Эти механизмы усугубляют анемию, XCH и ХБП, ухудшая прогноз пациентов.

GEM SINTEZI BUZILISHINING YURAK YETISHMOVCHILIGI RIVOJLANISHIGA TA'SIRI

Shuxratov Alisher Shoxmat o'g'li

Toshkent Tibbiyot Akademiyasi 1-davolash fakulteti 202-guruh talabasi

<https://doi.org/10.5281/zenodo.14905640>

ARTICLE INFO

Received: 15th February 2025

Accepted: 20th February 2025

Online: 21st February 2025

KEYWORDS

CHF, ID, CKD, gem, sitoxrom P450, ferment, kislorod, gemoglobin, yurak yetishmovchiligi, temir tanqisligi, kamqonlik, ALAS2.

ABSTRACT

Surunkali yurak etishmovchiligi (CHF) va temir tanqisligi (ID) anemiya bilan bog'lanishi hozirgi tibbiy amaliyotda tez-tez uchraydi va salbiy prognostik ta'sir ko'rsatadi, bemorlarning jismoniy mashqlar qobiliyatini yomonlashtiradi. Bundan tashqari, surunkali buyrak kasalligi (CKD) va CHF bilan og'rigan bemorlarda anemiya keng tarqalgan bo'lib, kardio-renal anemiya sindromi (CRAS) deb nomlanuvchi assotsiatsiya o'lim xavfini sezilarli darajada oshiradi. Maqsad: Ushbu maqolada CHF bilan funktsional va mutlaq ID o'rtasidagi bog'liqlik asosida CHF bemorlarida IDning ta'siri va CHFda temir qo'shimchasining foydasi haqida taqdim etishga qaratilgan. Murakkab fiziopatologik o'zaro ta'sir tasvirlangan - eritropoetin darajasining pasayishi, renin angiotensin-aldosteron tizimining faollashishi. Ushbu mexanizmlar anemiya, CHF va CKD kasalliklarni kuchaytiradi va bemorlarning natijalarini yomonlashtiradi.

Asosiy qism

To'qimalarning metabolizmi va ko'plab muhim biokimyoviy yo'llar muhim temirni o'z ichiga oladi. Temirning asosiy iste'molchisi eritroid suyak iligi bo'lib, uni qizil qon tanachalarini hosil qilish uchun ishlatadi. Temir kislorod gomeostazining asosiy elementlaridan biri. Surunkali yurak etishmovchiligi (CHF) tez-tez uchraydigan kasallik bo'lib, dunyo bo'ylab 64 milliondan ortiq holatlarda bemorlar shu kasallik bilan kasallangan bo'ladi. CHF tez-tez anemiya bilan yoki temir tanqisligi (ID) bilan bog'liq bo'ladi. Anemiya va ID terapevtik natijalarni yomonlashtiradi, kasalxonaga yotqizish zaruratini oshiradi va CHF bilan og'rigan bemorlarda umumiy hayot sifatini pasaytiradi. Anemiyaning yurak etishmovchiligiga qo'shgan hissasi to'liq aniqlanmagan. Bir qator gipotezalar tavsiflangan: temir tanqisligi, sitokinlarning ortiqcha sekretsiyasi, gemodilyutsiya va yurak kaxeziyasi. Bu anemiya va CHF o'rtasidagi bog'liqlikni va ushbu zaif bemorlar guruhida anemiya boshlanishi ehtimolini



yanada ta'kidlaydi. Surunkali buyrak kasalligi (CKD) - eritropoetin darajasining pasayishini o'z ichiga olgan bu holat bilan bog'liqligi kardio-renal anemiya sindromi (CRAS) deb ta'riflanadi. Ushbu patologik holatda bitta organning (yurak yoki buyrak) ishlamay qolishi boshqasining funksiyasini o'zgartirishni belgilaydi. Fiziopatologik mexanizmlar o'rtasidagi o'zaro bog'liqlik har bir disfunktsiya doimiy ravishda kuchayib boradigan siklni yaratadi.

Temir tanqisligi yurak etishmovchiligi bo'lgan bemorlarning taxminan 30 foizida mavjud bo'lib, odatda surunkali normositar anemiya deb tasniflanadi. Funktsional temir tanqisligi bemorlarning uchdan birida uchraydi. Yurak etishmovchiligi bo'lgan bemorlarda kamqonlikning mavjudligi salbiy prognostik omil hisoblanadi. Yurak kasalligi va keksa yoshdagi, surunkali buyrak kasalligi bilan bog'liqligi, past tana massasi indeksi, bo'yin vena bosimining ko'tarilishi va N-terminal proB natriuretik peptid (NT-proBNP) va C-reaktiv oqsil (CRP) darajasi yuqori bo'lgan bemorlarda kamqonlik xavfi ortadi. Temir yetishmovchiligi yurak mushaklarining normal funksiyasini ta'minlaydigan gem sintezi va kislorod tashish tizimini izdan chiqaradi. Temir bilan kardiomiotsitlar sitoplazmasi va mitoxondriyasi fermentlari asosan gem moddasi orqali taminlanadi. Gem kislorodni tashish (gemoglobin), kislorodni saqlash (miyoglobin), kislorod almashinuvi (oksidazalar), oksidlanish (peroksidazalar, katalazalar) va elektron tashish (sitoxromlar) kabi ko'plab yurak-qon tomir jarayonlarida ishtirok etadigan gemoproteinlar uchun muhim guruhidir.

Gem temir atomi va geterotsiklik tetrapirrol halqa tizimidan iborat bo'lib, ular porfirin deyiladi. Porfirinning 4 ta pirrol halqalari metilen guruh bilan siklik ravishda bog'langan. Gemoglobinda 4 ta gem qismining har biri globin polipeptidiga konjugatsiyalanib, 4 ta subbirlikdan tashkil topgan globulyar molekulani hosil qiladi. Fermentlar oilasi jigarni detoksifikatsiya qilishdagi roli bilan yaxshi ma'lum, bir nechta sitoxrom P450 izoformlari yurakda ham ifodalanadi va araxidon kislotasining oksidlanishini katalizlaydi, bu esa miyokard ishemik shikastlanishini susaytiradi.

Gem biosintezi mitoxondriyada boshlanib, sitozolda davom etadigan ko'p bosqichli jarayondir. Dastlab, suksinil-KoA va glitsin o'zaro ta'sirlashib, 5-aminolevulin kislotasini hosil qiladi. Ushbu bosqich piridoksal fosfat (B6 vitamini) ishtirokida amalga oshadi va fermentativ jarayon sifatida aminolevulinat sintetaza tomonidan katalizlanadi. Keyingi bosqichda 5-aminolevulin kislotasining ikkita molekulasi qo'shilib, porfobilinogen hosil qiladi. Ushbu reaksiyada aminolevulinat dehidrataza fermenti ishtirok etadi. Sink ionlari bu ferment faoliyatini qo'llab-quvvatlaydi, lekin qo'rg'oshin ta'sirida uning faolligi pasayishi mumkin. Porfobilinogen molekulalarining to'rt donasi birlashib, gidroksimetilbilan hosil bo'ladi. Bu jarayon porfobilinogen deaminaza fermenti tomonidan boshqariladi. Shundan so'ng, uroporfirinogen III hosil bo'ladi, bu bosqich uroporfirinogen III sintetaza fermenti yordamida amalga oshadi. Uroporfirinogen III molekulasi dekarboksillanib, koproporfirinogen III shaklini oladi. Ushbu bosqich uroporfirinogen dekarboksilaza fermenti tomonidan katalizlanadi. Keyinchalik, koproporfirinogen III mitoxondriyaga qaytib, koproporfirinogen oksidaza ta'sirida protoporfirinogen IX hosil qiladi. Protoporfirinogen IX kislorod ishtirokida oksidlanib, protoporfirin IX shakliga o'tadi. Bu jarayon protoporfirinogen oksidaza fermenti tomonidan boshqariladi. Yakuniy bosqichda temir ionlari protoporfirin IX tarkibiga kiritiladi va natijada ferroxelataza fermenti ta'sirida gem hosil bo'ladi. Gem sintezi qat'iy nazorat ostida bo'lib, ayniqsa aminolevulinat sintetaza fermenti orqali tartibga solinadi. Gem miqdori



ortganda, ushbu ferment faoliyati tormozlanadi. Eritropoetik hujayralarda esa temir yetishmovchiligi ALAS2 fermentining faolligini kamaytirishi mumkin. Qo'rg'oshin ionlari ALAD va ferroxelataza fermentlariga ta'sir ko'rsatib, porfiriya va gematologik kasalliklarning yuzaga kelishiga sabab bo'lishi mumkin. Temir yetishmovchiligi yurak mushak hujayralarida kislorod tashish jarayonining buzilishiga olib keluvchi muhim biokimyoviy omillardan biridir. Yurak mushaklari uzluksiz yuqori energiya talab qiluvchi to'qima bo'lib, ularning normal faoliyati uchun kislorod tashuvchi molekulalar, ayniqsa, gemoproteinlar yetarli miqdorda sintez qilinishi zarur. Temir yetishmovchiligida gem biosintezi buziladi, natijada yurak mushak hujayralarida kislorod tashish va utilizatsiya qilish jarayoni sezilarli darajada pasayadi. Biokimyoviy jihatdan, temir yetishmovchiligi aminolevulinat sintetaza (ALAS2) faolligining pasayishiga sabab bo'ladi. Ushbu ferment yurak mushaklarida gem biosintezining boshlang'ich bosqichini katalizlaydi. Temir yetishmaganda ALAS2 faoliyati ingibirlanib, natijada 5-aminolevulin kislotasi sintezi kamayadi va butun gem biosintez yo'li sekinlashadi. Sitoxromlar yurak mushaklarining mitoxondriyalari tarkibida muhim ahamiyatga ega bo'lib, oksidlanish-fosforillanish jarayonida elektron tashuvchi kompleks sifatida ishtirok etadi. Temir yetishmovchiligi sharoitida sitoxromlar sintezi kamayadi, ATP ishlab chiqarishning pasayishiga olib keladi. Energetik tanqislik miokard kontraktil faolligining susayishi, yurak yetishmovchiligining rivojlanishi va ishqalanish ortishi bilan namoyon bo'ladi.

Gem biosintezini stimulyatsiya qilish orqali CHF simptomlarini kamaytirish va yurak mushaklarining metabolik faolligini tiklash mumkin. Quyidagi farmakologik agentlar istiqbolli hisoblanadi:

1. 5-aminolevulin kislotasi (5-ALA) – ALAS2 faolligini oshirib, gem biosintezini kuchaytiradi;
2. Suktsinil-CoA donor moddalari – Krebs siklini faollashtirib, ALAS2 substratini oshiradi;
3. Temir kompleksi preparatlari–ferroxelataza faolligini normallashtirib, protoporfirin IX ning Fe²⁺ bilan to'lishini yaxshilaydi;

Xulosa

Yuqoridagi omillar natijasida yurak mushaklarida oksidlanish jarayonlari buzilib, metabolik disbalans yuzaga keladi. Kislorod yetishmovchiligi va energetik ta'minotning pasayishi yurak yetishmovchiligi bilan bog'liq patologik jarayonlar paydo qiladi. Temir tanqisligi sharoitida yurak mushak hujayralari gipoksiyaga moslashishga harakat qiladi, biroq uzoq muddatli yetishmovchilik mitoxondriyal disfunksiya va yurak mushaklari fibrozining rivojlanishiga olib kelishi mumkin. Shunday qilib, temir yetishmovchiligi yurak mushaklarining normal funksiyasini ta'minlaydigan gem sintezi va kislorod tashish tizimini izdan chiqaradi. Bunday sharoitda yurak hujayralariga energetik resurslar yetmaydi va oksidlanish jarayonlarining buzilishi natijasida yurak yetishmovchiligi xavfi oshadi. Shu sababli, temir yetishmovchiligi bilan bog'liq yurak patologiyalarini oldini olish va davolashda temir moddasining yetarli miqdorda qabul qilinishini ta'minlash muhim ahamiyatga ega.

References:

1. Sawicki, K. T.; Chang, H.-C.; Ardehali, H. (2015). Role of Heme in Cardiovascular Physiology and Disease. *Journal of the American Heart Association*, 4(1), e001138–e001138. doi:10.1161/JAHA.114.001138



2. Morrison GR. Fluorometric microdetermination of heme protein. *Anal Chem.* 1965;37:1124–1126.
3. Wahl S, Vichinsky E. Pulmonary hypertension in hemolytic anemias. *F1000 Med Rep.* 2010;2:10.
4. Moan J. Porphyrin photosensitization and phototherapy. *Photochem Photobiol.* 1986;43:681–690.
5. Bowman SE, Bren KL. The chemistry and biochemistry of heme C: functional bases for covalent attachment. *Nat Prod Rep.* 2008;25:1118–1130.
6. Dawson JH. Probing structure-function relations in heme-containing oxygenases and peroxidases. *Science.* 1988;240:433–439.
7. Lin S, Yin Q, Zhong Q, Lv FL, Zhou Y, Li JQ, Wang JZ, Su BY, Yang QW. Heme activates TLR4-mediated inflammatory injury via MyD88/TRIF signaling pathway in intracerebral hemorrhage. *J Neuroinflammation.* 2012;9:46.
8. Shuxratov A (2025). GEM BIOSINTEZI STIMULYATORLARI ORQALI YURAK YETISHMOVCHILIGINING KORREKSIYASI. *Инновационные исследования в современном мире: теория и практика*, 4(6), 32–33