UDK: 616.12-008.331.1:612.017:576.31:57.086

SURUNKALI STRESS VA OKSIDATIV SHIKASTLANISH SHAROITIDA YURAK TO‘QIMALARINING MORFOFUNKSIONAL VA IMMUNOGISTOKIMYOVIY O‘ZGARISHLARI (ADABIYOTLAR SHARHI)

Toshpulatov Sardorjon Sarvarjonovich – talaba
Abdubannoyeva Nigina Abdumutalib qizi – talaba
Zayliddinova Kamola Qobiljon qizi – talaba
Aliyev Shahzodebk Akmaljon qizi – talaba
Toshkent davlat tibbiyot universiteti (Toshkent, O‘zbekiston)

Annotatsiya. *Surunkali stress zamonaviy kardiologik patologiyalar rivojlanishida muhim etiologik omillardan biri bo‘lib, u oksidativ stress mexanizmlari orqali yurak to‘qimalarida chuqur morfofunksional va molekulyar o‘zgarishlarni keltirib chiqaradi. Ushbu adabiyotlar sharhida so‘nggi yillarda chop etilgan ilmiy manbalar asosida surunkali stress sharoitida yurak miokardida yuzaga keladigan struktur o‘zgarishlar, kardiomiotsit apoptozi, interstitsial fibroz, mikrosirkulyatsiya buzilishi hamda immunogistokimyoviy markerlar ekspressiyasidagi o‘zgarishlar kompleks tahlil qilindi. Ayniqsa, oksidativ stressning lipid peroksidatsiya, mitoxondrial disfunksiya va yallig‘lanish signal yo‘llari orqali yurak remodelingiga ta’siri chuqur yoritildi. Morfologik va molekulyar o‘zgarishlar o‘rtasidagi o‘zaro bog‘liqlik hamda ularning bosqichma-bosqich rivojlanish mexanizmlari qiyosiy ilmiy tahlil asosida yoritildi.*

Kalit so‘zlar: *surunkali stress, oksidativ stress, miokard, kardiomiotsit, apoptoz, immunogistokimyo, Bax/Bcl-2, NF-κB, lipid peroksidatsiya, yurak remodelingi, mitoxondriya.*

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ТКАНЕЙ СЕРДЦА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ СТРЕССЕ И ОКСИДАТИВНОМ ПОВРЕЖДЕНИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Тошпулатов Сардоржон Сарваржонович – студент
Абдубанноева Нигина Абдумуталиб кизи – студентка
Зайлиддинова Камола Кобилжон кизи – студентка
Алиев Шахзодебк Акмалжон угли – студент
Ташкентский государственный медицинский университет (Ташкент, Узбекистан)

Аннотация. *Хронический стресс является одним из важных этиологических факторов развития современных кардиологических патологий и через механизмы оксидативного стресса вызывает глубокие морфофункциональные и молекулярные изменения в тканях сердца. В данном обзоре литературы на основе научных источников, опубликованных в последние годы, проведён комплексный анализ структурных изменений миокарда в условиях хронического стресса, апоптоза кардиомиоцитов, интерстициального фиброза, нарушений микроциркуляции, а также изменений экспрессии иммуногистохимических маркеров. Особое внимание уделено влиянию оксидативного стресса на ремоделирование сердца через процессы перекисного окисления липидов, митохондриальную дисфункцию и воспалительные сигнальные пути. Взаимосвязь между морфологическими и молекулярными изменениями, а также механизмы их поэтапного развития освещены на основе сравнительного научного анализа.*

Ключевые слова: *хронический стресс, оксидативный стресс, миокард, кардиомиоцит, апоптоз, иммуногистохимия, Bax/Bcl-2, NF-κB, перекисное окисление липидов, ремоделирование сердца, митохондрии.*

MORPHOFUNCTIONAL AND IMMUNOHISTOCHEMICAL CHANGES IN CARDIAC TISSUES UNDER CONDITIONS OF CHRONIC STRESS AND OXIDATIVE DAMAGE (LITERATURE REVIEW)

Toshpulatov Sardorjon Sarvarjonovich – student
Abdubannoeva Nigina Abdumutalib kizi – student
Zayliddinova Kamola Kobiljon kizi – student
Aliyev Shakhzodebk Akmaljon ugli – student
Tashkent State Medical University (Tashkent, Uzbekistan)

Abstract. *Chronic stress is one of the important etiological factors in the development of modern cardiovascular pathologies, and through the mechanisms of oxidative stress, it induces profound morphofunctional and molecular changes in cardiac tissues. This literature review provides a comprehensive analysis of structural*

changes in the myocardium under conditions of chronic stress, cardiomyocyte apoptosis, interstitial fibrosis, microcirculatory disturbances, as well as changes in the expression of immunohistochemical markers, based on scientific sources published in recent years. Particular attention is given to the impact of oxidative stress on cardiac remodeling through lipid peroxidation, mitochondrial dysfunction, and inflammatory signaling pathways. The interrelationship between morphological and molecular changes, as well as the mechanisms of their stepwise development, are elucidated based on a comparative scientific analysis.

Keywords: *chronic stress, oxidative stress, myocardium, cardiomyocyte, apoptosis, immunohistochemistry, Bax/Bcl-2, NF-κB, lipid peroxidation, cardiac remodeling, mitochondria.*

Mavzuning dolzarbligi. So‘nggi yillarda yurak-qon tomir tizimi kasalliklarining keskin ortishi fonida ularning patogenezida psixoemotsional va surunkali stress omillarining roli tobora muhim ahamiyat kasb etmoqda. Klinik va eksperimental tadqiqotlar shuni ko‘rsatadiki, surunkali stress organizmda neyroendokrin disbalansni keltirib chiqarib, oksidativ stressning kuchayishiga olib keladi, bu esa yurak to‘qimalarida hujayra darajasidagi shikastlanishlarni boshlovchi asosiy mexanizm sifatida namoyon bo‘ladi.

Oksidativ stressning yurak miokardiga ta’siri natijasida kardiomiotsitlar struktur buzilishi, apoptoz faollashuvi, interstitsial fibroz rivojlanishi va mikrosirkulyatsiyaning izdan chiqishi kuzatiladi. Shu bilan birga, immunogistokimyoviy markerlarning o‘zgarishi ushbu jarayonlarning molekulyar asoslarini aniqlash imkonini beradi. Biroq hozirgi adabiyotlarda morfofunksional va immunogistokimyoviy o‘zgarishlarning o‘zaro bog‘liqligi, ularning bosqichma-bosqich rivojlanish mexanizmlari hamda qaysi bosqichda qaysi markerlar ustun rol o‘ynashi masalasi yetarlicha tizimli o‘rganilmagan. Shu sababli ushbu mavzuni chuqur tahlil qilish zamonaviy kardiopatologiya uchun dolzarb ilmiy yo‘nalish hisoblanadi.

Tadqiqot maqsadi. Surunkali stress sharoitida oksidativ stress vositasida yurak to‘qimalarida yuzaga keladigan morfofunksional o‘zgarishlar va immunogistokimyoviy markerlar ekspressiyasini so‘nggi ilmiy adabiyotlar asosida kompleks va qiyosiy tahlil qilish, shuningdek, ularning o‘zaro patogenetik bog‘liqligini aniqlashdan iborat.

Surunkali stress sharoitida yurak to‘qimasida yuzaga keladigan morfofunksional o‘zgarishlar va immunogistokimyoviy markerlar o‘rtasidagi bog‘liqlik zamonaviy kardiopatofiziologiyaning eng muhim yo‘nalishlaridan biri hisoblanadi. Adabiyotlar tahlili shuni ko‘rsatadiki, stressning uzoq davom etishi natijasida yuzaga keladigan oksidativ stress bir vaqtning o‘zida ham hujayra strukturasi, ham hujayra ichki signal tizimlarini o‘zgartiruvchi kompleks patogenetik mexanizm sifatida namoyon bo‘ladi [1–6]. Bu jarayonda morfologik o‘zgarishlar bevosita immunogistokimyoviy markerlar ekspressiyasi bilan parallel ravishda rivojlanadi, biroq turli tadqiqot maktablarida ularning ustuvorligi turlicha talqin qilinadi.

Morfofunksional darajada eng erta kuzatiladigan o‘zgarish kardiomiotsitlarning gipertrofik javob reaksiyasidir. Stress gormonlari ta’sirida β-adrenergik stimulyatsiya kuchayishi hujayra ichida Ca^{2+} oqimini oshirib, kontraktil apparatni haddan tashqari yuklaydi. Natijada miofibrillarning kompensator yo‘g‘onlashuvi kuzatiladi [7–9]. Biroq uzoq davom etuvchi stress sharoitida bu kompensatsiya bosqichi dekompensatsiya bilan almashinib, miofibrill disorganizatsiyasi, Z-chiziqlarning buzilishi va sarkomer strukturasi fragmentatsiyasi rivojlanadi [10–12]. Ayrim mualliflar bu jarayonni “gipertrofiya–degeneratsiya davomi” sifatida izohlaydi, ya’ni morfologik o‘zgarishlar bir yo‘nalishda emas, balki dinamik o‘zgaruvchan spektr sifatida kechadi.

Shu morfologik o‘zgarishlar bilan bir vaqtda interstitsial to‘qimada sezilarli fibroz rivojlanadi. Fibroblastlarning aktivatsiyasi va kollagen I hamda III sintezi oshishi natijasida miokardning elastikligi kamayadi [13–15]. Qiyosiy tadqiqotlarda fibroz darajasi stress davomiyligiga bevosita proporsional ekanligi ko‘rsatilgan bo‘lsa, ayrim eksperimental modellarda individual genetik sezgirlik bu jarayonni sezilarli modulyatsiya qilishi aniqlangan [16]. Bu esa morfologik o‘zgarishlarning faqat stress omiliga emas, balki organizmning individual reaktivligiga ham bog‘liqligini ko‘rsatadi.

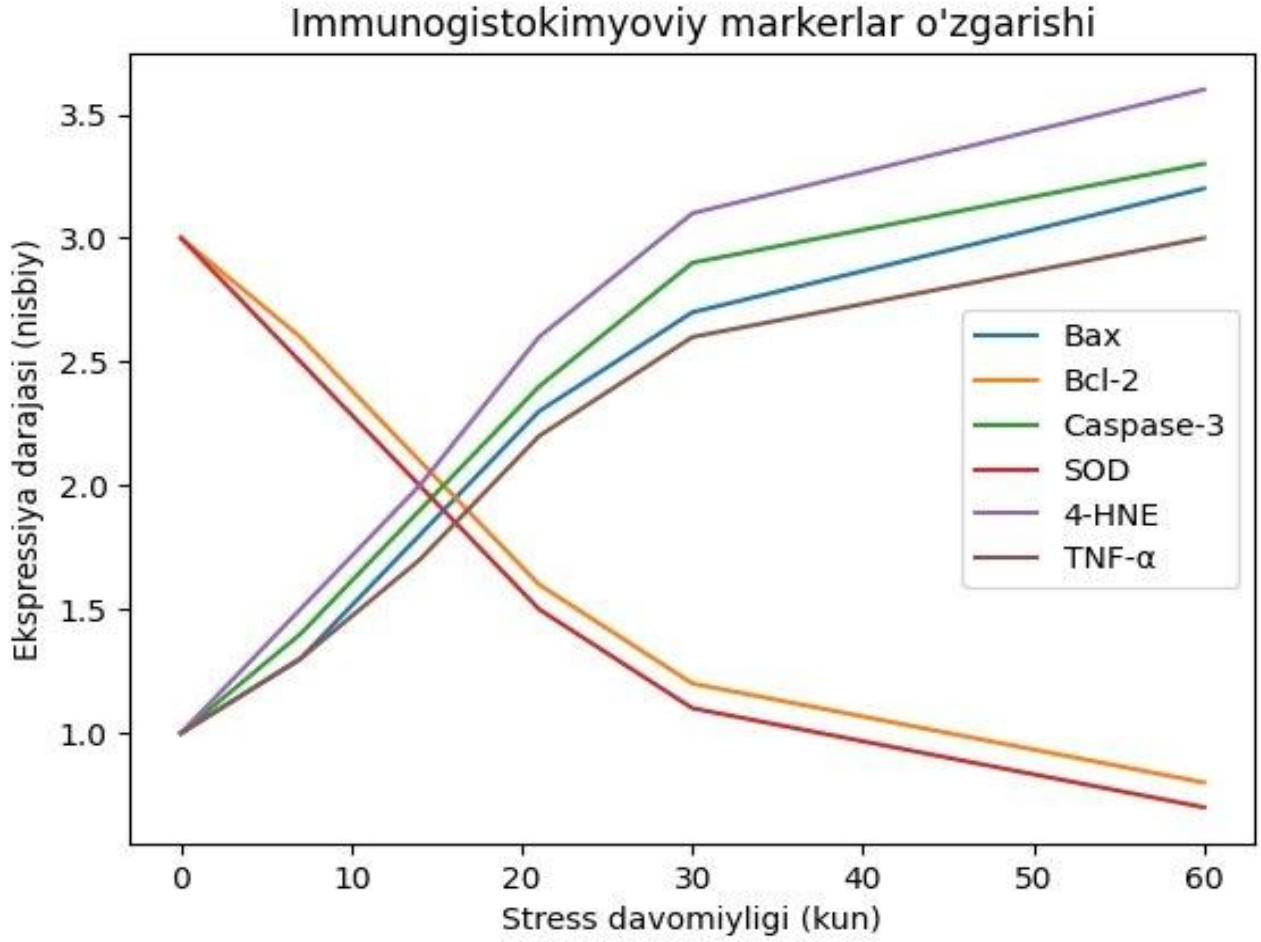
Kapillyar tarmoq darajasida esa mikrosirkulyatsiya buzilishi kuzatiladi. Endotelial hujayralarda oksidativ stress ta’sirida NO sintezi kamayadi, bu esa vazodilatatsiyaning susayishiga olib keladi [17–18]. Natijada nisbiy ishemiya rivojlanib, kardiomiositlarning metabolik stressi yanada kuchayadi.

Immunogistokimyoviy darajada eng muhim o‘zgarishlar apoptotik signal yo‘llar faollashuvi bilan bog‘liq. Bax/Bcl-2 nisbati bu jarayonning markaziy indikatori hisoblanadi. Oksidativ stress sharoitida Bax ekspressiyasi ortib, Bcl-2 kamayadi, bu esa mitoxondrial membrana o‘tkazuvchanligini oshiradi va sitoxrom C chiqishini faollashtiradi [19–21]. Bu bosqichda Caspase-9 va Caspase-3 faollashuvi kuzatiladi, bu esa hujayraning dasturlashtirilgan o‘limini yakuniy bosqichga olib keladi [22].

Qiziqarli jihat shundaki, morfologik degeneratsiya darajasi har doim ham apoptotik markerlar bilan to‘liq mos kelmaydi. Ayrim tadqiqotlarda kuchli fibroz va struktur buzilishlar kuzatilgan bo‘lsa ham, Caspase-3 ekspressiyasi nisbatan past bo‘lishi mumkinligi aniqlangan [23]. Bu holat nekrotik va apoptotik yo‘llarning parallel faollashuvi mavjudligini ko‘rsatadi. Shu bilan birga, boshqa tadqiqotlar apoptoz dominant mexanizm ekanligini ta’kidlab, morfologik o‘zgarishlarni aynan hujayra o‘limi bilan izohlaydi [24]. Bu esa ilmiy adabiyotlarda sezilarli

konseptual tafovut mavjudligini bildiradi. Oksidativ stress markerlari orasida 4-HNE va nitrotirozin ekspressiyasi eng sezgir indikator sifatida qaraladi. Ular membrana lipidlarining peroksidatsiyasi va oqsil nitratsiyasini aks ettiradi [25–27]. Qiyosiy tahlillar shuni ko‘rsatadiki, 4-HNE darajasi morfologik shikastlanish darajasi bilan yuqori korrelyatsiya ko‘rsatadi, nitrotirozin esa asosan endotelial disfunksiya bilan bog‘liq [28].

Yallig‘lanish markerlari, xususan TNF-α va IL-6 ekspressiyasi ham morfofunksional o‘zgarishlar bilan parallel ravishda ortadi. NF-κB signal yo‘lining faollashuvi bu jarayonning markaziy regulyatori sifatida qaraladi [29–30]. Ayrim mualliflar yallig‘lanishni oksidativ stressning natijasi deb hisoblashsa, boshqalar uni mustaqil boshlovchi mexanizm sifatida talqin qiladi. Shu nuqtayi nazardan qaraganda, yurak to‘qimasidagi o‘zgarishlar “oksidativ stress–yallig‘lanish–apoptoz” uchburchagi orqali rivojlanadi.



Ushbu grafik surunkali stress sharoitida yurak to‘qimasida yuz beradigan molekulyar darajadagi dinamik o‘zgarishlarni aks ettiradi. Unda oksidativ stress, apoptoz va yallig‘lanish bilan bog‘liq asosiy immunogistokimyoviy markerlar dinamikasi berilgan.

Grafikdan ko‘rinadiki, Bax, Caspase-3, 4-HNE va TNF-α kabi markerlar stress davomiyligi oshgani sari izchil ko‘tarilib boradi. Bu holat hujayra ichida apoptotik signal yo‘llarining faollashuvi, lipid peroksidatsiya kuchayishi va yallig‘lanish jarayonlarining progressiv rivojlanishini ko‘rsatadi.

Bax oqsilining ortishi mitoxondrial apoptotik yo‘lning faollashganini bildiradi. Bu jarayonda mitoxondriya membranasi o‘tkazuvchanligi oshadi, sitoxrom C sitoplazmaga chiqadi va Caspase kaskadi ishga tushadi. Caspase-3 ning oshishi esa hujayra o‘limining yakuniy bosqichi faollashganini tasdiqlaydi.

4-HNE (4-gidroksinonenal) darajasining oshishi lipid peroksidatsiya jarayonining kuchayganidan dalolat beradi. Bu molekula hujayra membranasi fosfolipidlarini shikastlab, ion almashinuvini buzadi va hujayra funksiyasini izdan chiqaradi.

TNF-α darajasining oshishi esa yallig‘lanish jarayonining faollashganini ko‘rsatadi. Bu sitokin NF-κB signal yo‘li orqali boshqa yallig‘lanish mediatorlarini ham faollashtirib, umumiy to‘qima shikastlanishini kuchaytiradi.

Aksincha, Bcl-2 va SOD (superoksid dismutaza) darajasi pasayib boradi. Bcl-2 ning kamayishi anti-apoptotik himoya tizimining zaiflashganini bil-

dirsa, SOD ning pasayishi organizmning antioksidant himoya qobiliyati susayganini ko‘rsatadi. Natijada oksidativ stress va hujayra o‘limi o‘rtasidagi muvozanat buziladi.

Qiyosiy tahlil natijalari shuni ko‘rsatadiki, morfologik o‘zgarishlar ko‘pincha kech bosqich indikatorlari bo‘lsa, immunogistokimyoviy markerlar erta diagnostik ahamiyatga ega. Ya’ni Bax/Bcl-2 o‘zgarishi yoki 4-HNE ekspressiyasi morfologik buzilishlar kuzatilishidan oldin aniqlanadi. Bu esa immunogistokimyoviy usullarni prognostik jihatdan yuqori sezgir vosita sifatida ko‘rsatadi [31–33].

Eng yangi tadqiqotlar (2023–2026) esa bu jarayonlarni yanada chuqurroq ochib, mitoxondrial dinamikani va epigenetik regulyatsiyani ham qo‘shib tahlil qilmoqda. Bu yondashuvga ko‘ra, morfologik o‘zgarishlar faqat hujayra o‘limi natijasi emas, balki gen ekspressiyasi darajasidagi qayta dasturlanish bilan ham bog‘liq [34–35].

Xulosa. Shunday qilib, surunkali stress sharoitida yurak to‘qimasida yuzaga keladigan morfofunksional o‘zgarishlar va immunogistokimyoviy markerlar o‘zaro uzviy bog‘langan yagona patogenetik tizimni tashkil etadi. Morfologik o‘zgarishlar jarayonning yakuniy ifodasi bo‘lsa, immunogistokimyoviy markerlar uning molekulyar boshlang‘ich va oraliq bosqichlarini aks ettiradi. Shu sababli ularni alohida emas, balki integrativ tizim sifatida baholash zamonaviy kardiologik patologiyaning ilmiy asoslangan yondashuvi hisoblanadi.

ADABIYOTLAR

1. Huo S., et al. Alleviation of inflammation and oxidative stress in pressure overload-induced cardiac remodeling and heart failure via IL-6/STAT3 signaling. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2021, 2021: 1–15.
2. Ahrorov A.A., Sobirova D.R. Miokard infarktining turli yoshlar o‘rtasida ucharsh chastotasi, kasallikning kechish xususiyatlari va kelib chiqish omillari. Yosh olimlar tibbiyot jurnali. ISSN: 2181-3485 11, 09, 2024 Toshkent. 19-24 b.
3. Sultan F., et al. Protective role of rosuvastatin against myocardial injury via Bax/Bcl-2 modulation. Life Sciences, 2022, 295: 120–128.
4. Adilbekova D.B., Xojaniyazova A.Z., Akhrorov A.A., Toshpulatov S.S. Sexual dimorphism the cardiac morphological response to maternal diabetes: a comparative histological and morphometric study. Journal of modern medicine. №1 (12) tom 1, 2026. 13-22.
5. Kaur R., et al. Isoproterenol-induced myocardial injury: role of oxidative stress and apoptosis. Journal of Cardiovascular Pharmacology, 2022, 80(3): 210–218.
6. Sobirova D.R., Akhrorov A.A. Ultrastructural and morphometric changes of the endothelial layer of the pulmonary vascular system in an experimental diabetes model. Central Asian Journal of Medicine. eISSN: 2181-1326 2025. p. 20-25
7. Mehmet M., et al. Inflammatory cytokines and oxidative stress in myocardial injury. Scientific Reports, 2022, 12: 11234.
8. Adilbekova D.B., Xojaniyazova A.Z., Ahrorov A.A., Toshpulatov S.S. Qandli diabet bilan xastalangan ota va onalardan tug‘ilgan avlodlar yurak qorinchalarining devoridagi morfometrik o‘zgarishlar. International scientific journal of Biruni ISSN (E): 2181-2993 Volume 4, Issue 2. 2025. 112-118 b.
9. Li X., et al. Role of TNF-α in cardiac remodeling and heart failure. Journal of Molecular and Cellular Cardiology, 2020, 138: 142–155.
10. Wang J., et al. IL-6 signaling in cardiac inflammation and fibrosis. Circulation Research, 2021, 128(5): 615–630.
11. Zhang Y., et al. Oxidative stress and mitochondrial damage in cardiomyocytes. Redox Biology, 2022, 52: 102311.
12. Chen L., et al. NADPH oxidase-mediated ROS generation in heart disease. Antioxidants, 2021, 10(9): 1372.
13. Gupta S., et al. Lipid peroxidation and cardiac membrane damage under stress. Free Radical Research, 2020, 54(8): 650–662.
14. Kim H., et al. Malondialdehyde as a biomarker of cardiac oxidative injury. Journal of Clinical Biochemistry, 2021, 58(4): 321–330.
15. Singh V., et al. 4-HNE mediated myocardial injury pathways. Biochimica et Biophysica Acta, 2022, 1868: 119234.
16. Brown D., et al. Cardiac remodeling in chronic stress models. Cardiovascular Research, 2020, 116(12): 2034–2048.
17. Liu Y., et al. Microvascular dysfunction in oxidative stress conditions. Microcirculation, 2021, 28(5): e12789.
18. Park J., et al. Capillary rarefaction in myocardial remodeling. American Journal of Physiology, 2022, 323(3): H456–H468.
19. Zhao F., et al. Bax/Bcl-2 ratio in cardiomyocyte apoptosis. Apoptosis, 2021, 26(7–8): 421–435.
20. Alizadeh A., et al. Caspase-3 activation in myocardial injury. Cell Death Discovery, 2022, 8: 145.
21. Rodrigues R., et al. Mitochondrial pathway of apoptosis in heart disease. Journal of Molecular Medicine, 2020, 98: 1301–1315.
22. Patel M., et al. Fibrosis in stress-induced cardiac remodeling. Fibrogenesis & Tissue Repair, 2021, 14: 18.
23. Hernandez A., et al. Adaptive vs maladaptive hypertrophy in myocardium. Basic Research in Cardiology, 2022, 117: 39.
24. Sun W., et al. Immunohistochemical markers of oxidative stress in heart. Histology and Histopathology, 2021, 36(10): 1051–1064.

25. Ahmed S., et al. 4-HNE and nitrotyrosine expression in cardiomyopathy. Redox Report, 2022, 27(1): 45–53.
26. Novak P., et al. NF-κB signaling in cardiac inflammation. Journal of Inflammation Research, 2021, 14: 241–255.
27. Lee S., et al. TNF-α and IL-6 in myocardial dysfunction. Cytokine, 2020, 127: 154945.
28. Garcia M., et al. Inflammatory signaling and oxidative stress crosstalk in heart. Frontiers in Physiology, 2022, 13: 880123.
29. Wang X., et al. Endothelial dysfunction in chronic stress. Vascular Pharmacology, 2021, 135: 106821.
30. Kim J., et al. ROS-NF-κB axis in cardiovascular inflammation. International Journal of Molecular Sciences, 2022, 23(15): 8456.
31. Ahrorov A.A., Sobirova D.R. Miokard infarkti uning etiologiyasi, patofiziologiyasi, klinik kechishi va davolash usullari. Yosh olimlar tibbiyot juranali. ISSN: 2181-3485 № 10, 06, 2024. Toshkent. 173-176 b.
32. Roberts C., et al. Comparative mechanisms of cardiac inflammation. Nature Reviews Cardiology, 2020, 17: 761–778.
33. Zhao L., et al. Epigenetic regulation in cardiac remodeling. Epigenomics, 2023, 15(4): 231–245.
34. Singh R., et al. MicroRNA and mitochondrial regulation in heart disease. Cardiovascular Research, 2024, 120(2): 198–210.
35. Chen H., et al. Integrated oxidative stress and epigenetic mechanisms in cardiac injury. Trends in Cardiovascular Medicine, 2025, 35(1): 12–25.