

ОЦЕНКА ПОЧЕЧНОЙ ДИСФУНКЦИИ И ВЛИЯНИЕ ГЛИФЛОЗИНОВ НА ХРОНИЧЕСКУЮ СЕРДЕЧНУЮ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ, РАЗВИВШУЮСЯ НА ПОЧВЕ РЕВМАТИЧЕСКИХ ПОРОКОВ СЕРДЦА

Хотамова Райхон Сулаймоновна¹

ABSTRACT: *Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) - заболевание с высокой распространенностью в старших возрастных группах - развивается в результате постепенного снижения функции сердца при нормальном старении, возрастзависимой патологии, прогрессирующих болезней сердца на определенном этапе сердечно-сосудистого континуума. Хроническая сердечная недостаточность является ведущей причиной заболеваемости и смертности в мире, которая приводит к потере трудоспособности и остаётся важнейшей проблемой здравоохранения [28].*

Ключевые слова: *Хроническая сердечная недостаточность, цистатина С, КИМ-1, хроническая болезнь почек, скорость клубочковой фильтрации*

Актуальность. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) - заболевание с высокой распространенностью в старших возрастных группах - развивается в результате постепенного снижения функции сердца при нормальном старении, возрастзависимой патологии, прогрессирующих болезней сердца на определенном этапе сердечно-сосудистого континуума [1,3,7]. Хроническая сердечная недостаточность является ведущей причиной заболеваемости и смертности в мире, которая приводит к потере трудоспособности и остаётся важнейшей проблемой здравоохранения [28]. Распространенность клинически выраженной ХСН в популяции остается значительной, в разных странах от нее страдает от 0,4 до 2 % населения и более [29]. Среди лиц старше 50 лет частота встречаемости ХСН возрастает до 6–10 % [31], а декомпенсация становится самой частой причиной госпитализации пожилых больных [33]. По подтвержденным данным, ХСН обнаружена у 7% населения Российской Федерации, 1,0 - 2,6% населения Европы, 2,2% США и показано, что с возрастом этот показатель более вероятно увеличивается. Эти цифры убедительно свидетельствуют об очевидной актуальности вопросов патогенеза, лечения и профилактики сердечной недостаточности [15]. В последнее время большое внимание уделяется связи ХСН с поражением почек в рамках кардиоренального континуума: почки не просто являются органом мишенью сердечной недостаточности, а играют значительную роль в развитии и прогрессировании этого синдрома [21]. Считается, что многие факторы, ассоциирующиеся с развитием хронической болезни почек (ХБП), одновременно являются и традиционными сердечно – сосудистыми факторами риска (ФР) [11]. С другой стороны, не традиционные факторы кардиоваскулярного риска (анемия, хроническое воспаление, оксидативный стресс, гиперурикемия и др.) ассоциируются, а возможно, причинно обусловлены прогрессирующей дисфункцией почек

¹ Бухарский государственный медицинский институт, Узбекистан



[5]. До настоящего времени механизм развития ХБП у больных с ХСН окончательно не изучен [34]. Считается, что нарушение функции почек обусловлено, главным образом, снижением сердечного выброса (СВ) и хронической гипоперфузией почек [25]. Однако нет доказательств взаимосвязи снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ). СКФ у больных с ХСН с сохраненной систолической функцией ЛЖ, по имеющимся данным, сравнима с СКФ у больных со сниженной ФВ ЛЖ [9]. Показано, что почки обладают удивительной способностью поддерживать СКФ: пока сердечный индекс (СИ) остается выше 1,5 л/мин/м², почечный кровоток у больных с сердечной недостаточностью сохраняется. Лишь при снижении СИ ниже указанных значений он уменьшается [10]. В исследовании ESCAPE1 не было выявлено взаимосвязи между большинством гемодинамических показателей (за исключением давления в правом предсердии), измеренных при катетеризации легочной артерии, и креатинином сыворотки крови у 194 больных [17]. Это способствует снижению почечного кровотока, развитию ишемии и повреждения ткани почек. Причем, поскольку выносящие артериолы под влиянием ангиотензина II суживаются больше, чем приносящие, на ранних стадиях ХСН, несмотря на снижение почечного кровотока, повышаются почечное перфузионное давление и фильтрационная фракция (ФФ) и сохраняются нормальные значения СКФ (хотя связанная с этим гиперфильтрация способствует повреждению почечного фильтра и развитию микроальбуминурии, усугубляющей нарушение функционального состояния почек) В последние годы в ряде наблюдений было подтверждено, что нарушение функции почек, сопровождающееся повышением уровня креатинина в сыворотке крови и снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ), ухудшает исход ХСН. [23]. При прогрессировании ХСН значительно снижается почечный кровоток, истощаются сосудорасширяющие нефропротективные системы, что способствует выраженному снижению почечного перфузионного давления, ФФ и, следовательно, уменьшению СКФ [16]. Помимо вазоконстрикторного действия, норадреналин, ангиотензин II, эндотелин и АДГ, несмотря на избыток внеклеточной жидкости, усиливают задержку натрия и воды почками [22]. Сначала это способствует сохранению внутрисосудистого объема и поддержанию экскреторной функции почек [20], однако затем усугубляет кардиальную дисфункцию вследствие повышения преднагрузки на сердце, а также связанные с ней нейрогуморальную активацию и, следовательно, нарушение функционального состояния почек [2]. Кроме влияния на почечную гемодинамику и реабсорбцию натрия и воды, ангиотензин II и альдостерон стимулируют продукцию мезангиальными клетками клубочков трансформирующего фактора роста β , под действием которого увеличивается синтез компонентов внеклеточного матрикса, таких, как бигликан, коллаген I типа и фибронектин [12]. Накопление клубочкового матрикса приводит к развитию нефросклероза морфологического субстрата ХБП [14]. На ряду со снижением сердечного выброса и нейрогуморальными влияниями, основными звеньями, участвующими в развитии ХБП при ХСН, являются оксидативный стресс и активация системы воспаления [4]. В последние годы было доказано наличие оксидативного стресса, ассоциированного с повышением продукции активных радикалов кислорода и снижением уровня антиоксидантов, у больных с ХБП [8]. Показано, что оксидативный стресс способствует апоптозу и некрозу кардиомиоцитов, развитию аритмий и эндотелиальной дисфункции [19]. Имеются данные, свидетельствующие о том, что оксидативный стресс развивается и при ХСН [13]. Так, в миокарде больных, перенесших инфаркт, выявлено снижение антиоксидантной активности, которое тесно связано с прогрессированием сердечной недостаточности [6]. Длительная гипоксия и высокая концентрация уремических токсинов оказывают выраженное



кардиотоксическое, вазотоксическое и нефротоксическое действие. Нефротоксические свойства уремических токсинов обусловлены в основном их способностью секретироваться в избыточных количествах в проксимальных сегментах нефрона и ускорять процессы тубулоинтерстициального фиброза, являющегося главной причиной потери почечной функции. В клетках проксимальных канальцев они активируют никотинамид аденин динуклеотид фосфат (НАДФ(Н)) – оксидазу и вызывают локальный оксидативный стресс, который с участием ядерного транскрипционного фактора NF- κ B индуцирует продукцию профибротического цитокина – ТФР- β 1. Последний включается в процессы склеротического повреждения почечных канальцев и окружающей их интерстициальной ткани. ТФР- β 1 является ключевым фактором в пролиферативной цепи не только в сердце и сосудах, но и при развитии нефросклероза, относится к классическим цитокинам, которые в активном состоянии стимулируют рост кардиомиоцитов и пролиферацию миофибробластов, одновременно оказывая на них антиапоптотическое влияние. В конечном итоге с ТФР- β 1 связывают развитие гипертрофии миокарда, интерстициального фиброза, снижение эластических свойств миокарда и сосудов [30]. Источником ТФР- β 1 в почках являются местные макрофаги, стимуляция и гиперэкспрессия ТФР- β 1 приводят к активации синтеза коллагена и других компонентов матрикса в почках. Увеличение уровня ТФР- β 1 в крови больных с ХСН и дополнительное нарастание этого цитокина в крови при соединении ХБП по сравнению с ХСН без ХБП отражает связь фибропластических процессов в почках и регулирует процесс коллагеногенеза а также нефросклеротических изменений в интерстициальной ткани почек [32]. Таким образом, как было указано выше, уремические токсины, секреторирующиеся в избыточных количествах в проксимальных сегментах нефрона, увеличивают концентрацию ТФР- β 1 и ускоряют процессы тубулоинтерстициального фиброза, являющегося главной причиной потери почечной функции. Т. Yamamoto и соавт. полагают [27], что ТФР- β 1 играет роль в прогрессировании гломерулосклероза и интерстициального фиброза. Иммуногистохимическим методом была отмечена выраженная экспрессия ТФР- β 1 в гломерулахинтерстиции при различных формах нефрита (IgA-нефропатии, фокально-сегментарном гломерулосклерозе, нефрите с полулуниями и диффузном пролиферативном волчаночном нефрите), сопровождающихся накоплением фибронектина, а также ингибитора активатора плазминогена-1 (РАI-1).

Цистатин- С представляет собой полипептид, состоящий из 120 аминокислотных остатков с молекулярной массой 13,4 кДа. Он синтезируется многими клетками организма, постоянно поступает в кровоток, свободно фильтруется в клубочках почек, полностью метаболизируется в проксимальных канальцах и не секретировается в них [18]. Многочисленные исследования подтвердили высокую диагностическую ценность использования цистатина С в качестве маркера почечной экскреторной функции у взрослых пациентов. [24]. Преимущество исследования цистатина С как более раннего по сравнению с креатинином маркера повреждения почек (даже незначительного) обусловлено малой зависимостью его плазменного уровня от мышечной массы, пола и возраста (кроме детей до 1 года), а также практическим отсутствием канальцевой реабсорбции и секреции. Клиническая чувствительность определения цистатина С в отношении повреждения почек составляет 86%, специфичность – 82% [26]. В результате недавних исследований была отмечена важная роль почечных канальцев в развитии и прогрессировании ХБП. Независимо от основного заболевания и наличия усугубляющих условий, патогенные механизмы, вызывающие прогрессирующее повреждение почек, сводятся к тубулоинтерстициальным заболеваниям, характеризующимся атрофией и гипоксией канальцев, повреждением перитубулярных капилляров и интерстициальным фиброзом, в конечном счете, объясняя



необратимый процесс развития хронической уремии. [35]. В соответствии с этой точкой зрения, в настоящее время широко признается то, что степень снижения функции почек при ХБП скорее связана со степенью тубулоинтерстициального поражения, чем с тяжестью поражения клубочков. Действительно некоторые канальцевые белки определенным образом используются в исследовании патогенеза повреждения канальцев и перехода в хронический фиброз, который приводит к уремии [36]. Для того чтобы оценить степень повреждения почек, их функциональные возможности предлагаются различные варианты диагностики. Часть данных методов невозможно применить в клинической практике из-за высокой стоимости, сложности в исполнении. В клинических условиях наиболее простыми методами является контроль суточного диуреза, измерение концентрации креатинина сыворотки крови.

Определение концентрации креатинина сыворотки крови и его динамика является наиболее распространенным методом определения функциональной способности почек в стационаре. Креатинин свободно фильтруется в клубочках и не реабсорбируется и не метаболизируется в почках. Клиренс креатинина используется для расчёта СКФ. В качестве диагностических критериев предложены биомаркеры ОПП, которые не зависят от фильтрационной функции почек [37].

Молекула-1 поражения почек (KIM-1) – трансмембранный гликопротеин 1-го типа, который в норме присутствует в почечной ткани в минимальном количестве. В результате ишемического или нефротоксического ОПП происходит его значительное увеличение в клетках проксимальных почечных канальцев. KIM-1 является ранним неинвазивным биомаркером для ОПП, связанного с повреждением проксимальных почечных канальцев [38].

Структура, источники и функции KIM-1 в норме и при повреждении почечных канальцев KIM-1 представляет собой трансмембранный гликопротеин 1-го типа молекулярной массой 104 кДа. В его структуру входят трансмембранный домен, сравнительно короткий цитоплазматический домен и внеклеточный фрагмент массой 90 кДа. В состав последнего включено 6 цистеиновых остатков, иммуноглобулиноподобный домен и прикрепленный к нему богатый треонином / серином и пролином домен, характерный для муциноподобных O-гликозилированных белков [39,40]. KIM-1 – высококонсервативный белок, описанный у грызунов, собак и приматов [41]. У человека идентифицировано 2 сплайсинговых варианта этого белка – KIM-1a и KIM-1b, структурно идентичных, за исключением C-терминального участка цитоплазматического домена. KIM-1b (359 аминокислотных остатков) содержит в составе цитоплазматического домена сигнальную последовательность для фосфорилирования тирозина и экспрессирован в основном в почках. В то же время KIM-1a (334 аминокислотных остатка) не имеет этого сайта фосфорилирования и представлен главным образом в печени. Известно, что печеночная форма KIM-1 является рецептором 1-го типа для вируса гепатита А (HAVCR-1), который обеспечивает проникновение вируса в клетку через мембрану гепатоцитов. В ткани здоровой почки экспрессия KIM-1 находится на очень низком уровне. Однако после ишемического или токсического повреждения почечных канальцев его синтез резко возрастает [18, 23]. Параллельно с этим активируется отщепление внеклеточного участка KIM-1 массой 90 кДа с поверхности эпителия канальцев под действием металлопротеиназ, вследствие чего уровни этого белка в моче возрастают. Данный процесс опосредован активацией сигнального пути ERK, находится под контролем фактора некроза опухоли α и стимулируется альбумином, а также активными формами кислорода [46]. Вероятно, KIM-1 задействован и в механизме восстановления клеток почечных канальцев после повреждения [21]. Этот процесс до конца не изучен, однако показано, что регенерация эпителия проксимальных почечных канальцев включает пролиферацию



References:

1. Atroshenko Ye. S. Patient with chronic heart failure and preserved systolic function of the left ventricle / Ye. S. Atroshenko // Heart failure ' . - 2007. - Т. 8. - 6. - P. 297-300
2. Хазратов У.Х., Нарзиев Ш.С., Эркинова Н.Э. Оценка эффективности ультразвуковой ингаляции при рефлюкс индуцированной астме// Терапевтический вестник Узбекистана - 2019.- №3 .- С. 51-55.
3. Khazratov U.Kh., Tosheva Kh.B., Khalilova F.A. Studying the frequency of the symptoms of gastroesophageal reflux disease. Proceedings of multidisciplinary International Scientific-Practical Conference "Current Issues of Science.Education and Inducation and Industry in Modem Research" 10-12 th. December 2020., Journal INX – ISSN No: 2581-4230.
4. Narzиеv Sh. S., Khazratov U.Kh., Tosheva Kh.B. Effectiveness of nebuliserotherapy in reflux-associated asthma. Asian Journal of Multidimensional Research 2021. April. Vol 10. P. 944-948.
5. Kh, K. U. Tosheva Kh. B., Khalilova FA Studying the frequency of the symptoms of gastroesophageal reflux disease. In *Proceedings of multidisciplinary International Scientific-Practical Conference "Current Issues of Science. Education and Inducation and Industry in Modem Research* (pp. 10-12).
6. Bekmurodovna, T. K., & Gadaevich, G. A. (2021). Dynamics of Renal Fibrosis Markers on the Basis of Complex Treatment in Chronic Heart Failure with Anemia.
7. Tosheva, K. B., Erkinova, N. E., Khalilova, F. A., Gadaev, A. G., & Djuraeva, N. O. (2020). Comorbid states in patients with chronic heart failure. Regional level of the problem (Preliminary Study). *Journal of Cardiovascular Disease Research*, 11(2), 59-65.
8. Khazratov, U. X., Narzиеv, S. S., & Tosheva, B. K. (2021). Effectiveness of nebuliserotherapy in reflux-associated asthma. *ASIAN JOURNAL OF MULTIDIMENSIONAL RESEARCH*, 10(4), 944-948.
9. Гадаев, А. Г., Туракулов, Р. И., Курбонов, А. К., Тошева, Х. Б., Эркинова, Н. А., Халилова, Ф. А., & Джураева, Н. Д. (2019). Сурункали юрак етишмовчилиги камконлик билан кечганда даволаш тамойиллари.
10. Гадаев, А. Г., Халимова, Х. Х., Элмуратов, Ф. Х., Тошева, Х. Б., & Халилова, Ф. А. (2018). Роль некоторых маркеров в оценке течения Хронического кардиоренального синдрома.
11. Тошева, Х. Б., & Кенжаева, З. О. (2014). Пропаганда здорового образа жизни в селе как механизм сохранения здоровья сельского населения.
12. Bekmurodovna, T. K., Erkinovna, E. N., Gadaevich, G. A., Oripovna, D. N., & Abdusalolovna, K. F. (2020). Comorbid States in Patients with Chronic Heart Failure. Regional Level of the Problem (Preliminary Study). *Journal of Cardiovascular Disease Research*, 11(2), 59-65.
13. Клычева, М. А., Тошева, Х. Б., Халилова, Ф. А., & Нуритов, А. И. (2015). Роль психологии семейного воспитания в формировании поведенческих реакций у подростков. *Наука молодых–Eruditio Juvenium*, (2), 75-79.
14. Хазратов, У. Х. (2022). Особенности Течения Бронхиальной Астмы В Условиях Жаркого Климата. *Central Asian Journal of Medical and Natural Science*, 3(4), 227-233.
15. Khotamova, R. S. (2022). Monitoring of Kidney Fibrosis Changes in Patients with Chronic Heart Failure. *Central Asian Journal of Medical and Natural Science*, 3(4), 199-204.
16. Bekmurodovna, T. K., & Chorievich, Z. A. (2021). Study of frequency indicators of comorbid states at different functional classes of heart failure. *ACADEMICIA: An International Multidisciplinary Research Journal*, 11(3), 2556-2560.
17. Тошева, Х., & Кайимова, Д. И. (2017). Метаболик синдромнинг ривожланишида



- ирсиятнинг ахамияти. *Биология и интегративная медицина*, 1, 132.
18. Ашурова, Н. Г. (2022). Значение Немедикаментозной Коррекции Нарушений Углеводного Обмена. *Central Asian Journal of Medical and Natural Science*, 3(5), 10-22.
 19. Джураева, Н. О. (2022). Оценка Кардиореспираторных Показателей На Основе Комплексное Лечение Хронической Обструктивной Болезни Легких Заболевание С Легочной Гипертензией. *Central Asian Journal of Medical and Natural Science*, 3(5), 23-30.
 20. Khalilova, F., Tosheva, K., Gadaev, A., Erkinova, N., & Djuraeva, N. (2020). COMORBID CASES IN CARDIORENAL SYNDROME AND ITS IMPACT ON PATIENTS' QUALITY OF LIFE. *InterConf*.
 21. Тошева, Х., Хазратов, У., & Нарзиев, Ш. (2020). РОЛИ ДИСФУНКЦИИ ПОЧЕК В РАЗВИТИИ КОМОРБИДНОСТИ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ. *Журнал вестник врача*, 1(3), 93-96.
 22. Гафуровна А.Н. (2022). Симуляционное обучение как метод современных технологий в медицинской практике студентов медицинских вузов. *Среднеевропейский научный бюллетень*, 24, 276-280.
 23. Ашурова Нодира Гафуровна, Эркинова Нигора Эркиновна РОЛЬ СИМУЛЯЦИОННОГО ОБУЧЕНИЯ В ФОРМИРОВАНИИ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ КОМПЕТЕНТНОСТИ СТУДЕНТОВ МЕДИЦИНСКИХ ВЫСШИХ УЧЕБНЫХ ЗАВЕДЕНИЙ // *ORIENSS*. 2021. №5.
 24. Ашурова Н.Г. (2016). О натуре лекарственных средств в древневосточной медицине. *Биология и интегративная медицина*, (2), 189-199.
 25. Ашурова Нодира Гафуровна (2020). Прополис и современные медикаменты. *Биология и интегративная медицина*, (2 (42)), 140-156.
 26. Ашурова Нодира Гафуровна, & Эркинова Нигора Эркиновна (2021). РОЛЬ СИМУЛЯЦИОННОГО ОБУЧЕНИЯ В ФОРМИРОВАНИИ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ КОМПЕТЕНТНОСТИ СТУДЕНТОВ МЕДИЦИНСКИХ ВЫСШИХ УЧЕБНЫХ ЗАВЕДЕНИЙ. *Oriental renaissance: Innovative, educational, natural and social sciences*, 1 (5), 234-242.
 27. Ашурова Нодира Гафуровна и Хазифа Хикматовна Тухтаева. (2021). РОЛЬ СИМУЛЯЦИОННОГО ОБУЧЕНИЯ В ФОРМИРОВАНИИ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ КОМПЕТЕНЦИИ СТУДЕНТОВ МЕДИЦИНСКОГО ВУЗА. *Academicia Globe: Inderscience Research*, 2 (6), 303–307.
 28. Khotamova R. S. Frequency of Comorbid Conditions in Chronic Heart Failure // *Middle European Scientific Bulletin*. – 2022. – Т. 24. – С. 260-264.
 29. Khotamova R.S. The Role of Folk Medicine in the Treatment of Patients with Cardiovascular Diseases // *Central Asian Journal of Medical and Natural Science (ISSN:2660-4159)* Oct. 14, 2021. Page: 280-283.
 30. Orifovna, D. N. (2021). Comparative Characteristic of the use of Glucose-Containing Drugs in A Complex and Separate with Diabetes Mellitus Associated with Chronic Renal Pathology. *CENTRAL ASIAN JOURNAL OF MEDICAL AND NATURAL SCIENCES*, 393-396.
 31. K.F. Abdusalolovna. Assessment of Intracardiac Hemodynamics and Electrolyte Balance in Various Hemodynamic Types of Chronic Heart Failure Accompanied By Anemia // *European Multidisciplinary Journal of Modern Science* 7,63-71, 2022
 32. Gadaev A.G., Xalilova F.A., Elmuradov F.X., Tosheva X.B. Structural and functional changes in the kidneys and heart in patients with XSN. *Therapy Bulletin of Uzbekistan*. 2018. -1 - S. 100-104.



33. K.F. Abdjalolovna. Assessment of Intracardiac Hemodynamics and Electrolyte Balance in Various Hemodynamic Types of Chronic Heart Failure Accompanied By Anemia // European Multidisciplinary Journal of Modern Science 7,63-71, 2022
34. Khalilova F. A. et al. COMORBIDE CASES IN CARDIORENAL SYNDROME AND ITS IMPACT ON PATIENTS'QUALITY OF LIFE //EDITOR COORDINATOR. – 2020. – C. 741.
35. Aslonova I. J. et al. The prevalence of chronic pyelonephritis in women with disturbed tolerance for glucose //Asian Journal of Multidimensional Research (AJMR). – 2019. – T. 8. – №. 11. – C. 81-85.
36. Aslonova I. Z., Erkinova N. E., Tosheva K. B. The prevalence of chronic pyelonephritis in women with disturbed tolerance for glucose //International Journal of Pharmaceutical Research. – 2019. – T. 11. – №. 4. – C. 866-868.
37. Erkinova, N. (2021). OBSERVATION OF ALBUMINURIA IN CHRONIC HEART FAILURE AND SOME OF ITS CLINICAL FEATURES. Galaxy International Interdisciplinary Research Journal, 9(05), 442-446.
38. Nigora, E., & Nargiza, X. (2021). OBSERVATIONS, CLINICAL FEATURES OF ALBUMINURIA WITH RENAL CHANGES IN CHRONIC HEART FAILURE. Academia Globe: Inderscience Research, 2(05), 335-339.
39. Erkinovna, E. N., & Ulugbekovna, O. A. (2021, August). THE COURSE OF COMORBID CONDITIONS IN DIFFERENT FUNCTIONAL CLASSES OF CHRONIC HEART FAILURE. In INTERNATIONAL CONFERENCE ON MULTIDISCIPLINARY RESEARCH AND INNOVATIVE TECHNOLOGIES (Vol. 1, pp. 131-134).
40. COMPARATIVE ANALYSIS OF CERTAIN LABORATORY AND FUNCTIONAL INDICATORS IN PATIENTS WITH DIABETES AND WITHOUT CHRONIC HEART FAILURE. NO Djuraeva, AG Gadaev International Conference of Education, Research and Innovation 1 (2), 17-20
41. Orifovna, D. N., Gadaevich, G. A., & Ismatullaevich, T. R. (2023). THE ROLE OF TRANSFORMING GROWTH FACTOR- β 1 IN THE DEVELOPMENT OF PROCESSES OF FIBROSIS IN THE HEART AND KIDNEY IN PATIENTS WITH DIABETES WITH CHRONIC HEART FAILURE. Art of Medicine. International Medical Scientific Journal, 3(1).

