



## ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ТРАНСФОРМИРУЮЩЕГО ФАКТОРА РОСТА- $\beta$ В ПАТОЛОГИИ И НОРМЕ

---

*Асадова Феруза Джума кизи*

*Ассистент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии  
Самаркандского государственного медицинского университета*

*Ортикова Юлдузхон Одилхон кизи*

*Студентка факультета медицинской профилактики  
Самаркандского государственного медицинского университета*

### Аннотация

Данная работа представляет собой обзор функциональных аспектов трансформирующего фактора роста- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) в нормальных и патологических условиях. Введение рассматривает значение TGF- $\beta$  в регуляции клеточных процессов и основную цель обзора - анализ функциональных аспектов TGF- $\beta$  в различных биологических контекстах. Работа освещает роль TGF- $\beta$  в нормальных биологических процессах, таких как регуляция клеточного цикла, участие в дифференциации клеток, развитие тканей и органов, а также влияние на иммунную систему. Далее рассмотрены патологические изменения при дисрегуляции TGF- $\beta$ , включая связь с онкогенезом, фиброзом, хроническими заболеваниями и воспалением. Затем представлены молекулярные механизмы действия TGF- $\beta$  в клетке, включая сигнальные пути и взаимодействие с рецепторами. Обзор завершается анализом терапевтического потенциала TGF- $\beta$  и вызовов, с которыми сталкиваются исследователи и клиницисты. Работа подводит итоги по функциональным аспектам TGF- $\beta$  и обсуждает перспективы будущих исследований в данной области.

**Ключевые слова:** трансформирующий фактор роста- $\beta$ , TGF- $\beta$ , сигнальные пути, рецепторы, клеточный цикл, дифференциация клеток, онкогенез, фиброз, иммунная система, молекулярные механизмы, терапевтический потенциал.

FUNCTIONAL ASPECTS OF TRANSFORMING GROWTH FACTOR- $\beta$  IN  
PATHOLOGY AND NORMAL PHYSIOLOGY



### Abstract

This paper provides a comprehensive review of the functional aspects of transforming growth factor-beta (TGF- $\beta$ ) in both normal and pathological conditions. The introduction explores the significance of TGF- $\beta$  in regulating cellular processes, with the primary aim of analyzing its functional aspects in various biological contexts. The review elucidates the role of TGF- $\beta$  in normal biological processes, such as cell cycle regulation, participation in cell differentiation, tissue and organ development, and its influence on the immune system. Subsequently, pathological alterations associated with TGF- $\beta$  dysregulation, including its connection to oncogenesis, fibrosis, chronic diseases, and inflammation, are examined. The paper then delves into the molecular mechanisms of TGF- $\beta$  action within the cell, encompassing signaling pathways and interactions with receptors. The review concludes with an analysis of the therapeutic potential of TGF- $\beta$  and the challenges faced by researchers and clinicians. The paper summarizes key findings on the functional aspects of TGF- $\beta$  and discusses future research prospects in this field.

**Keywords:** transforming growth factor-beta, TGF- $\beta$ , signaling pathways, receptors, cell cycle, cell differentiation, oncogenesis, fibrosis, immune system, molecular mechanisms, therapeutic potential.

### Введение

Трансформирующий фактор роста- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) представляет собой ключевую биологическую молекулу, играющую существенную роль в регуляции различных клеточных процессов и биологических функций у многих организмов. Являясь членом семейства цитокинов, TGF- $\beta$  обладает уникальной способностью контролировать клеточную пролиферацию, дифференцировку, апоптоз и образование экстрацеллюлярной матрицы. Этот фактор роста активно вовлечен в различные физиологические и патологические процессы, такие как развитие эмбриона, регенерация тканей, иммунные реакции и формирование опухолей [6]. Систематическое понимание молекулярных механизмов действия TGF- $\beta$  становится все более важным в контексте развития новых методов лечения различных заболеваний, включая онкологические заболевания и хронические воспалительные процессы. Этот фактор роста обладает двойственной природой, способной одновременно ингибировать и стимулировать клеточные процессы в зависимости от контекста и наличия других сигнальных путей.



Цель настоящего исследования состоит в детальном рассмотрении роли и механизмов действия трансформирующего фактора роста- $\beta$  в клеточных процессах, сфокусировавшись на его влиянии на развитие различных патологий.

Трансформирующий фактор роста- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) - важнейший биологический сигнал, регулирующий различные клеточные процессы. Он препятствует продвижению клеток по клеточному циклу, контролирует их пролиферацию и влияет на дифференцировку клеток. TGF- $\beta$  выполняет двойную функцию в иммунной системе, одновременно стимулируя и подавляя иммунные реакции для поддержания баланса. Он активирует иммунные механизмы, стимулируя защитные реакции, и контролирует чрезмерное воспаление, регулируя иммунологический баланс. TGF- $\beta$  также играет важную роль в регенерации и ремоделировании тканей, способствуя формированию внеклеточного матрикса и регулируя фиброз. Однако дисрегуляция TGF- $\beta$  может способствовать развитию таких заболеваний, как рак, фиброз и аутоиммунные расстройства. Поэтому точное регулирование TGF- $\beta$  необходимо для поддержания здоровья и потенциального терапевтического применения [3,7].

Трансформирующий фактор роста- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) играет ключевую роль в нормальной биологии, регулируя дифференциацию клеток и ориентируя их развитие в организме. Этот фактор роста влияет на судьбу клеток, подавляя дифференциацию эпителиальных клеток и стимулируя мезенхимальную дифференциацию, что существенно важно для различных биологических процессов, включая эмбриональное развитие и регенерацию тканей. Также, TGF- $\beta$  активно участвует в формировании и развитии органов, контролируя процессы клеточной дифференциации и морфогенеза. Важную роль он играет в регуляции стволовых клеток, воздействуя на их самообновление и дифференциацию, что приобретает практическое значение в области медицины и регенеративной медицины [2,4].

Общим результатом участия TGF- $\beta$  в дифференциации клеток является создание баланса и контроля в процессах развития и поддержания тканевой гомеостазии. Недавние исследования продолжают расширять наше понимание молекулярных механизмов, лежащих в основе этих процессов, что в свою очередь может обеспечить новые стратегии в лечении заболеваний и регенеративной медицине.

Дисрегуляция трансформирующего фактора роста- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) тесно связана с патологическими изменениями, связанными с воспалением и



иммунодефицитами. Нарушения в сигнальном пути TGF- $\beta$  могут вызывать imbalance в иммунном ответе, приводить к хроническому воспалению и повышать уязвимость организма к инфекциям [5].

TGF- $\beta$  играет роль в регуляции пролиферации и активации различных клеток иммунной системы. При дисрегуляции этот баланс может смещаться в сторону чрезмерной активации или, наоборот, подавления иммунного ответа, что создает предпосылки для развития воспалительных и иммунодефицитных состояний [1].

TGF- $\beta$  обладает свойствами регулятора воспалительных ответов. Дисрегуляция этого фактора может сопровождаться усилением воспалительных процессов, что может привести к хроническим воспалительным заболеваниям, таким как ревматоидный артрит или воспалительные болезни кишечника.

TGF- $\beta$  играет решающую роль в формировании баланса между различными подпопуляциями T-лимфоцитов, включая регуляторные T-лимфоциты. Дисрегуляция этого процесса может влиять на иммунную толерантность и способствовать развитию иммунодефицитных состояний.

Воспаление, связанное с дисрегуляцией TGF- $\beta$ , может способствовать ремоделированию тканей, приводя к изменениям в их структуре и функции. Этот процесс может содействовать развитию патологий в различных органах [10,14].

TGF- $\beta$  является ключевым элементом контроля иммунного равновесия. Дисрегуляция этого фактора может нарушить баланс между противовоспалительными и провоспалительными механизмами, что может привести к длительным и непродуктивным воспалительным состояниям.

Понимание взаимосвязи TGF- $\beta$  с воспалением и иммунодефицитами имеет важное значение для разработки стратегий лечения и профилактики иммунных расстройств. Исследования в этой области обещают расширить наши возможности в лечении хронических воспалительных заболеваний и иммунодефицитных состояний.

Трансформирующий фактор роста- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) в клетке осуществляет своё воздействие через сложные сигнальные пути, регулирующие различные клеточные процессы, такие как пролиферация, дифференциация, апоптоз, и клеточная адгезия. Сигнальные пути TGF- $\beta$  представляют собой интегрированный механизм, включающий в себя множество белков и рецепторов, а их активация запускает цепочку биохимических событий [24].



На начальном этапе сигнального пути трансформирующего фактора роста- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) происходит связывание TGF- $\beta$  с высокоаффинными рецепторами типа II (TGF- $\beta$ RII). Это взаимодействие приводит к фосфорилированию рецепторов типа II и их активации. Фосфорилированный TGF- $\beta$ RII образует комплекс с рецепторами типа I (TGF- $\beta$ RI), что вызывает их фосфорилирование и последующую активацию. Активированные рецепторы далее передают сигнал внутриклеточно, влияя на различные клеточные процессы. Этот строго регулируемый процесс на уровне рецепторов является фундаментальным для модуляции сигнального пути TGF- $\beta$  и его разнообразного влияния на поведение клеток, развитие тканей и поддержание гомеостаза [20].

После активации высокоаффинных рецепторов типа II (TGF- $\beta$ RII) они фосфорилируют рецепторы типа I (TGF- $\beta$ RI). Фосфорилированные TGF- $\beta$ RI приобретают киназную активность и способность фосфорилировать различные целевые белки внутри клетки. Этот последующий этап в сигнальном пути TGF- $\beta$  активирует каскад реакций, включая воздействие на молекулярные механизмы, регулирующие клеточные функции. Фосфорилированные белки могут модулировать генную экспрессию и влиять на разнообразные клеточные процессы, включая регуляцию клеточного цикла, дифференциацию, и другие биологически важные функции. Этот сложный механизм играет ключевую роль в передаче сигнала TGF- $\beta$  и влияет на клеточные ответы на это важное биологическое вещество [11,22].

В дальнейшем, фосфорилированные рецепторы типа I (TGF- $\beta$ RI) фосфорилируют смады — ключевые медиаторы сигнального пути трансформирующего фактора роста- $\beta$  (TGF- $\beta$ ). Фосфорилированные смады затем образуют комплексы с другими смадами, создавая тем самым молекулярные комплексы, которые регулируют передачу сигнала от рецепторов до ядра клетки. Этот процесс является ключевым моментом в трансдукции сигнала TGF- $\beta$ , где активированные смады аккумулируются в ядре клетки и взаимодействуют с транскрипционными факторами, регулируя тем самым экспрессию генов и влияя на клеточные функции. Такая тщательная регуляция сигнального пути обеспечивает точный и сбалансированный ответ клеток на TGF- $\beta$  [23].

Сигнальный путь TGF- $\beta$  включает в себя перемещение активированных smad-комплексов в ядро, где они взаимодействуют с факторами транскрипции, регулируя экспрессию генов. Этот процесс направлен на изменение



функционального состояния клетки. Путь регулирует экспрессию генов-мишеней, влияя на контроль клеточного цикла, дифференцировку и апоптоз. Изменение экспрессии генов - основной механизм, с помощью которого TGF- $\beta$  влияет на клеточные функции и биологические процессы. Чтобы предотвратить чрезмерную активацию пути, существуют механизмы отрицательной обратной связи, такие как белки-ингибиторы и факторы, ослабляющие сигнальный путь. Эти механизмы помогают сбалансировать и точно настроить клеточный ответ на TGF- $\beta$ , поддерживая гомеостаз и предотвращая чрезмерную сигнализацию [13].

Понимание молекулярных механизмов сигнальных путей TGF- $\beta$  в клетке является ключевым для раскрытия его роли в различных физиологических и патологических процессах, а также для разработки стратегий лечения заболеваний, связанных с дисрегуляцией этого фактора роста.

Регуляция экспрессии генов под действием трансформирующего фактора роста- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) включает в себя несколько молекулярных механизмов, которые контролируют, какие гены активируются или репрессируются в ответ на этот сигнал. Факторы транскрипции семейства Smad играют важнейшую роль в сигнальном пути TGF- $\beta$ , мигрируя в клеточное ядро для взаимодействия с факторами транскрипции, что в конечном итоге определяет клеточный ответ на TGF- $\beta$ . TGF- $\beta$  также взаимодействует с активаторами транскрипции, такими как Smad4, усиливая сигнал и контролируя активацию генов, связанных с такими клеточными процессами, как дифференцировка и пролиферация. Сигнализация TGF- $\beta$  влияет на экспрессию микроРНК (miRNA), которые регулируют стабильность и трансляцию мРНК, обеспечивая дополнительный контроль над экспрессией генов. Путь TGF- $\beta$  также изменяет хроматин, чтобы изменить доступность генов для факторов транскрипции. Кроме того, TGF- $\beta$  регулирует клеточный цикл, контролируя экспрессию генов, участвующих в делении клеток, обеспечивая жесткий контроль над клеточной пролиферацией. Для предотвращения чрезмерной активации TGF- $\beta$ -пути существуют механизмы отрицательной обратной связи и белки-ингибиторы [15,25].

Разработка препаратов, модулирующих активность трансформирующего фактора роста- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), является перспективным направлением развития лекарственных средств. Ингибиторы TGF- $\beta$  обладают потенциальными терапевтическими преимуществами при лечении таких заболеваний, как фиброз, рак и воспалительные заболевания, хотя чрезмерное ингибирование может привести к негативным последствиям. Другой подход - специфическая



модуляция smads, которые являются ключевыми медиаторами сигнального пути TGF- $\beta$ . Это может обеспечить более точный контроль над сигнальными путями и минимизировать побочные эффекты. В онкологии TGF- $\beta$  играет двойную роль, выступая в качестве ингибитора роста на ранних стадиях, но способствуя прогрессированию опухоли на более поздних. Разработка препаратов, способных избирательно воздействовать на TGF- $\beta$  в зависимости от контекста, является сложной задачей. Еще одной проблемой является тканевая специфичность, поскольку TGF- $\beta$  может оказывать различное действие в разных тканях. Минимизация побочных эффектов, таких как нарушение заживления ран и повышенная восприимчивость к инфекциям, имеет решающее значение при разработке лекарств. В целом разработка препаратов, модулирующих TGF- $\beta$ , требует тщательного рассмотрения вопроса о соотношении терапевтических преимуществ и потенциальных рисков [8,9,16].

Клиническое применение модуляции трансформирующего фактора роста- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) открывает широкие возможности для лечения заболеваний, однако существуют трудности, которые необходимо преодолеть. Во-первых, действие TGF- $\beta$  зависит от конкретной ситуации: в одних случаях он подавляет рост клеток, в других - стимулирует миграцию и инвазию. Это препятствует разработке универсальных стратегий лечения. Во-вторых, ингибиторы TGF- $\beta$  могут иметь токсичные побочные эффекты, нарушая процесс заживления, повышая восприимчивость к инфекциям и риск развития опухолей [12,19]. Разработка препаратов, эффективно модулирующих TGF- $\beta$  и при этом минимизирующих эти эффекты, является сложной задачей. В-третьих, разработка ингибиторов сталкивается с препятствиями, связанными с тканевой специфичностью и балансом между ингибированием патологических процессов и сохранением нормальных функций. В онкологии TGF- $\beta$  может как подавлять, так и стимулировать рост опухолей, что делает сложным разработку эффективного подхода для различных типов и стадий рака. [18,21]. Для преодоления этих проблем необходимы индивидуальные подходы, учитывающие генетические, молекулярные и контекстуальные особенности каждого пациента. Кроме того, необходимы долгосрочные исследования, чтобы понять эффективность и безопасность TGF- $\beta$ -модулирующих препаратов. Несмотря на существующие проблемы, продолжающиеся исследования и инновационные подходы могут привести к созданию эффективных стратегий лечения, включая интеллектуальные методы терапии,



способные дифференцировать TGF- $\beta$  в зависимости от условий и потребностей пациента [17].

### **Заключение**

Трансформирующий фактор роста- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) играет важную роль в онтогенезе, регулируя рост и развитие тканей и органов. Он также влияет на клеточный цикл, дифференциацию и специализацию клеток, и поддерживает гомеостаз. TGF- $\beta$  оказывает влияние на морфогенез и ремоделирование тканей, а также на иммунную систему, участвуя в иммунологической толерантности и регуляции воспаления. Несоответствие в функционировании TGF- $\beta$  связано с различными патологическими изменениями, включая фиброз, хронические заболевания и иммунодефициты. Понимание молекулярных механизмов TGF- $\beta$  включает сложные сигнальные пути и регуляцию экспрессии генов. Будущие исследования в этой области включают понимание контекстуальной зависимости, модулирование молекулярных путей, разработку тканеспецифических терапий и изучение роли TGF- $\beta$  в онкологии и иммунотерапии. Углубление знаний о TGF- $\beta$  поможет улучшить понимание физиологии клеток и откроет новые возможности для терапевтических подходов в медицине.

### **Литература**

1. Вербо Е. В., Крайтор А. С. Концепция патогенеза остеорадионекроза челюстей //Head and Neck/Голова и шея. Российское издание. Журнал Общероссийской общественной организации Федерация специалистов по лечению заболеваний головы и шеи. – 2018. – №. 1. – С. 65-70.
2. Гришина А. Ю. СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ ИДИОПАТИЧЕСКОГО ЛЕГОЧНОГО ФИБРОЗА //Молодая фармация-потенциал будущего. – 2023. – С. 76-81.
3. Гунин А. Г., Голубцова Н. Н. Трансформирующий фактор роста- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) в коже человека в процессе старения //Успехи геронтологии. – 2019. – Т. 32. – №. 1-2. – С. 12-19.
4. Корж Н. А. и др. Инновационные методы оптимизации регенерации кости: обогащенная тромбоцитами плазма (сообщение 1)(обзор литературы) //Ортопедия, травматология и протезирование. – 2017. – №. 3. – С. 123-135.
5. Костюнина, Варвара Григорьевна. "РОЛЬ ПЕПТИДА TGF-В В РАЗВИТИИ РАКОВОЙ ОПУХОЛИ." *ИННОВАЦИИ* 43: 814-830.



6. Тимофеев Е. В. и др. Активность трансформирующего фактора роста- $\beta$  у лиц молодого возраста с марфаноидной внешностью //Педиатр. – 2019. – Т. 10. – №. 1. – С. 48-55.
7. Черных В. В. и др. Особенности содержания трансформирующих факторов роста-бета 1, 2, 3 (TGF- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 2, TGF- $\beta$ 3) во внутриглазной жидкости при первичной открытоугольной глаукоме //Офтальмохирургия. – 2019. – №. 2. – С. 13-17.
8. Ahmadi A. et al. Transforming growth factor- $\beta$  signaling: tumorigenesis and targeting for cancer therapy //Journal of cellular physiology. – 2019. – Т. 234. – №. 8. – С. 12173-12187.
9. Akhurst R. J. Targeting TGF- $\beta$  signaling for therapeutic gain //Cold Spring Harbor perspectives in biology. – 2017. – Т. 9. – №. 10. – С. a022301.
10. Aschner Y., Downey G. P. Transforming growth factor- $\beta$ : master regulator of the respiratory system in health and disease //American journal of respiratory cell and molecular biology. – 2016. – Т. 54. – №. 5. – С. 647-655.
11. Baba A. B. et al. Transforming growth factor-beta (TGF- $\beta$ ) signaling in cancer-a betrayal within //Frontiers in Pharmacology. – 2022. – Т. 13. – С. 791272.
12. Bellomo C., Caja L., Moustakas A. Transforming growth factor  $\beta$  as regulator of cancer stemness and metastasis //British journal of cancer. – 2016. – Т. 115. – №. 7. – С. 761-769.
13. Budi E. H., Duan D., Derynck R. Transforming growth factor- $\beta$  receptors and Smads: regulatory complexity and functional versatility //Trends in cell biology. – 2017. – Т. 27. – №. 9. – С. 658-672.
14. Chen L. et al. Central role of dysregulation of TGF- $\beta$ /Smad in CKD progression and potential targets of its treatment //Biomedicine & Pharmacotherapy. – 2018. – Т. 101. – С. 670-681.
15. Fang S. et al. Umbilical cord-derived mesenchymal stem cell-derived exosomal microRNAs suppress myofibroblast differentiation by inhibiting the transforming growth factor- $\beta$ /SMAD2 pathway during wound healing //Stem cells translational medicine. – 2016. – Т. 5. – №. 10. – С. 1425-1439.
16. Haque S., Morris J. C. Transforming growth factor- $\beta$ : A therapeutic target for cancer //Human vaccines & immunotherapeutics. – 2017. – Т. 13. – №. 8. – С. 1741-1750.
17. Huang C. Y. et al. Recent progress in TGF- $\beta$  inhibitors for cancer therapy //Biomedicine & Pharmacotherapy. – 2021. – Т. 134. – С. 111046.



18. Huynh L. K., Hipolito C. J., Ten Dijke P. A Perspective on the Development of TGF- $\beta$  Inhibitors for Cancer Treatment //Biomolecules. – 2019. – Т. 9. – №. 11. – С. 743.
19. Ramundo V., Giribaldi G., Aldieri E. Transforming growth factor- $\beta$  and oxidative stress in cancer: a crosstalk in driving tumor transformation //Cancers. – 2021. – Т. 13. – №. 12. – С. 3093.
20. Ren L. L. et al. Transforming growth factor- $\beta$  signaling: from tissue fibrosis to therapeutic opportunities //Chemico-biological interactions. – 2023. – Т. 369. – С. 110289.
21. Seoane J., Gomis R. R. TGF- $\beta$  family signaling in tumor suppression and cancer progression //Cold Spring Harbor perspectives in biology. – 2017. – Т. 9. – №. 12. – С. a022277.
22. Shi X. et al. Transforming growth factor- $\beta$  signaling in fibrotic diseases and cancer-associated fibroblasts //Biomolecules. – 2020. – Т. 10. – №. 12. – С. 1666.
23. Yan X. et al. Smad7 protein interacts with receptor-regulated Smads (R-Smads) to inhibit transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ )/Smad signaling //Journal of Biological Chemistry. – 2016. – Т. 291. – №. 1. – С. 382-392.
24. Zhang Y., Alexander P. B., Wang X. F. TGF- $\beta$  family signaling in the control of cell proliferation and survival //Cold Spring Harbor perspectives in biology. – 2017. – Т. 9. – №. 4. – С. a022145.
25. Zhao M., Mishra L., Deng C. X. The role of TGF- $\beta$ /SMAD4 signaling in cancer //International journal of biological sciences. – 2018. – Т. 14. – №. 2. – С. 111.