НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

SURUNKALI GLOMERULONEFRITDA ENDOTELIAL DISFUNKSIYA VA FIBROZ RIVOJLANISHI O‘RTASIDAGI BOG‘LIQLIK

Abdumurodov Javohir Baxtiyor o‘g‘li - magistr
Jabbarov Ozimbay Otaxanovich - t.f.d., professor, ilmiy rahbar
Toshkent davlat tibbiyot universiteti (Toshkent, O‘zbekiston)

Annotatsiya. *Mazkur maqolada surunkali glomerulonefrit (SGN)da endotelial disfunksiya (ED) va tubulointerstitsial fibroz rivojlanish jarayoni o‘rtasidagi patofiziologik bog‘liqlik ilmiy manbalar asosida chuqur tahlil qilindi. Tadqiqotda endotelial hujayralarning disfunksiyasi, azot oksidi (NO) ishlab chiqilishining kamayishi, endotelin-1 (ET-1) ko‘payishi, TGF-β va VEGF kabi mediatorlarning disbalansi fibroz jarayonini rag‘batlantiruvchi asosiy omillar sifatida ko‘rsatildi. Shu bilan birga, oksidlovchi stress, yallig‘lanish sitokinlari (IL-6, TNF-α) va epitelial-mezenximal o‘tish (EMT) mexanizmlari ham fibrogenezda muhim rol o‘ynaydi. Maqolada ED biomarkerlarining diagnostik ahamiyati, shuningdek, antifibrotik va antioksidant terapiyaning istiqbollari ham ko‘rsatib o‘tilgan.*

Kalit so‘zlar: *surunkali glomerulonefrit, endotelial disfunksiya, fibroz, TGF-β, NO, endotelin-1, VEGF, oksidlovchi stress.*

ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ И РАЗВИТИЕМ ФИБРОЗА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТЕ

Абдумуродов Жавохир Бахтиерович – магистр
Жаббаров Озимбай Отаханович – д.м.н., профессор, научный руководитель

Аннотация. *В статье рассматриваются механизмы взаимосвязи эндотелиальной дисфункции и формирования тубулоинтерстициального фиброза при хроническом гломерулонефрите (ХГН). Отмечено, что нарушение выработки оксида азота (NO), повышение уровня эндотелина-1 (ЕТ-1), TGF-β и VEGF приводят к активации фибробластов и развитию фиброза. Анализируются роль окислительного стресса, цитокинов (IL-6, TNF-α) и эпителиально-мезенхимального перехода (ЕМТ) в прогрессировании ХГН. Рассмотрены современные методы оценки эндотелиальной функции и терапевтические подходы, направленные на предотвращение фиброза почек.*

Ключевые слова: *хронический гломерулонефрит, эндотелиальная дисфункция, фиброз, TGF-β, NO, эндотелин-1, VEGF.*

THE RELATIONSHIP BETWEEN ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AND FIBROSIS DEVELOPMENT IN CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS

Abdumurodov Javohir Bakhtiyor ugli – master’s student
Jabbarov Ozimbay Otakhanovich – D.M.Sc., professor

Annotation: *This article explores the interrelation between endothelial dysfunction (ED) and the development of tubulointerstitial fibrosis in chronic glomerulonephritis (CGN). Endothelial dysfunction, characterized by decreased nitric oxide (NO) synthesis, increased endothelin-1 (ET-1) and TGF-β expression, and oxidative stress, plays a key role in renal fibrosis progression. The review also discusses the contribution of cytokines (IL-6, TNF-α), epithelial-mesenchymal transition (EMT), and microvascular damage to fibrogenesis. Finally, the clinical importance of endothelial biomarkers and therapeutic prospects targeting endothelial protection and antifibrotic mechanisms are highlighted.*

Keywords: *chronic glomerulonephritis, endothelial dysfunction, fibrosis, TGF-β, NO, endothelin-1, VEGF, oxidative stress.*

Kirish. Surunkali glomerulonefrit (SGN) buyrakning asosiy immun yallig‘lanish kasalliklaridan biri bo‘lib, u yillar davomida rivojlanib, buyrak parenximasining qaytmas fibroz jarayonlariga olib keladi. Dunyo sog‘liqni saqlash tashkiloti (JSST) ma’lumotlariga ko‘ra, surunkali buyrak kasalliklarining 20–30% hollari glomerulonefrit bilan bog‘liqdir [1].

So‘nggi yillarda SGN patogenezida endotelial disfunksiya (ED) muhim patogen halqa sifatida tan olinmoqda. Endoteliy - bu qon tomirlarning ichki yuzasini qoplaydigan faol metabolik to‘qima bo‘lib, u vazoregulyatsiya, antitrombotik himoya, angiogenez va yallig‘lanishni nazorat qilishda ishtirok etadi [2]. Endotelial hujayralarning disfunksiyasi - buyrak mikrotsirkulyatsiyasi buzilishining boshlang‘ich bosqichi. NO sintezi kamayib, ET-1 va TGF-β ortganda, qon tomirlar torayadi, ishemiya kuchayadi va natijada tubulointerstitsial fibroz rivojlanadi. Shunday qilib, endotelial disfunksiya fibrogenezning asosiy induktori hisoblanadi [3].

Endotelial disfunksiya tushunchasi va uning patofiziologik asoslari

Endoteliy qon tomirlarining “faol organi” bo‘lib, metabolik jihatdan faol mediatorlar - azot oksidi (NO), prostatsiklin, endotelin, TGF-β, VEGF va angiotenzin II ishlab chiqaradi. NO fiziologik sharoitda silliq mushaklarning bo‘shashishini ta’minlaydi, trombotsitlar agregatsiyasini to‘xtatadi va yallig‘lanishga qarshi himoya vazifasini bajaradi [4].

ED rivojlanishida asosiy o‘zgarish - eNOS (endotelial NO-sintaza) faoliyatining pasayishidir. Bu holat gipoksemiya, oksidlovchi stress va yallig‘lanish mediatorlari (IL-1β, TNF-α) ta’sirida yuzaga keladi. Shu bilan birga, endotelin-1 ortiqcha ishlab chiqiladi va kuchli vazokonstriktor ta’sir ko‘rsatadi [5].

Bu jarayonlar birgalikda buyrak qon oqimini kamaytiradi, gipoksiya va oksidlovchi stressni kuchaytiradi, bu esa interstitsial fibrozga olib keladi.

Surunkali glomerulonefrit patogenezida endotelial o‘zgarishlar

SGNda glomerulyar kapillyar endoteliy immun komplekslar, komplement tizimi, sitokinlar va ROS (reaktiv kislorod turlari) ta’sirida shikastlanadi. Endotelial baryerning buzilishi oqibatida plazma oqsillari, fibrinogen va yallig‘lanish hujayralari interstitsiyga o‘tadi.

Buning natijasida:

- Mikrosirkulyatsiya buziladi;
- Ishemik stress ortadi;
- Endoteliy orqali fibroblastlar faollashuvi uchun signal molekulalar ajraladi [6].

Shunday qilib, endotelial disfunksiya fibrogenezni boshlovchi asosiy bosqich sifatida namoyon bo‘ladi.

MOLEKULYAR MEXANIZMLAR: TGF-β, ET-1 VA VEGF ROLI

1.TGF-β (Transformatsiyalovchi o‘sish omili-beta)

2.TGF-β buyrak fibrozining eng muhim mediatoridir. U Smad yo‘li orqali fibroblastlarni faollashtiradi, kollagen I va III sintezini kuchaytiradi. Shuningdek, TGF-β epitelial hujayralarni mezenximal hujayralarga aylantirib, epitelial-mezenximal o‘tish (EMT) jarayonini qo‘zg‘atadi [7].

2. Endotelin-1 (ET-1)

ET-1 - eng kuchli endogen vazokonstriktorlardan biri. U endoteliy tomonidan ishlab chiqiladi va ET_A retseptorlari orqali silliq mushaklarni qisqartiradi. ET-1 ortishi buyrak kapillyarlarida bosimni oshiradi, gipoksiyani chuqurlashtiradi va fibrozni rag‘batlantiradi [8].

3. VEGF (Vaskulyar endotelial o‘sish omili)

VEGF endotelial hujayralarning proliferatsiyasi va angiogenezni rag‘batlantiradi. Ammo surunkali yallig‘lanish fonida VEGF signallari disbalansga uchraydi - bu tomir permeabilitetining oshishiga va yallig‘lanish hujayralari infiltratsiyasiga olib keladi [9].

Oksidlovchi stress va yallig‘lanishning ahamiyati

Oksidlovchi stress - bu endotelial disfunksiya va fibroz o‘rtasidagi asosiy bog‘lovchi halqa. ROS (superoksid anion, vodorod peroksid) NO bilan reaksiyaga kirishib, peroksinitrit hosil qiladi - bu esa eNOS faoliyatini inhibitsiya qiladi [10].

Yallig‘lanish sitokinlari - TNF-α, IL-6, MCP-1 - endotelial permeabilitetni oshiradi, TGF-β va ET-1 ekspressiyasini kuchaytiradi. Natijada, fibroblastlar kollagen sintezini oshirib, fibroz jarayonini tezlashtiradi.

Endotelial biomarkerlar

Endotelial disfunksiyani baholash uchun quyidagi laborator markerlar qo‘llaniladi:

Marker	Tabiati	Klinik ahamiyati
NO (azot oksidi)	Vazodilatator	Kamayishi ED belgisi
Endotelin-1 (ET-1)	Vazokonstriktor	Ortiqcha ishlab chiqarilishi-fibroz indikatori
sVCAM-1, ICAM-1	Yallig‘lanish markerlari	Endotelial aktivatsiyani ko‘rsatadi
TGF-betta[1]	Fibrogenez omili	Fibroz darajasiga bog‘liq
VEGF	Angiogenez markeri	Disbalansi-tomir shikastlanish belgisi

Klinik tadqiqotlar (Lee va boshq., 2023) shuni ko‘rsatadiki, TGF-β va ET-1 darajalari GFR <60 ml/min bo‘lgan bemorlarda sezilarli oshadi [11].

Fibrozning rivojlanish bosqichlari

Fibrogenez uch bosqichda kechadi:

1. Endotelial disfunksiya va ishemiya - NO kamayadi, ET-1 ortadi, mikrotsirkulyatsiya buziladi.

2. Epitelial-mezenximal o‘tish (EMT) - TGF-β ta’sirida tubulyar hujayralar fibroblastlarga aylanadi.

3. Ekstrasellyulyar matritsa (ECM) to‘planishi - Kollagen I, III va fibronektin sintezi ortadi; interstitsial fibroz shakllanadi [12].

Davolashning istiqbolli yo‘nalishlari

1. Antifibrotik terapiya:

- TGF-β inhibitorlari (pirfenidon, tranilast)
- ACEI va ARB (angiotenzin II signal yo‘lini bloklaydi)
- Endotelin retseptor antagonistlari (bosentan, ambrisentan)

2. Endotelial himoyaviy terapiya:

- NO donorlar (l-arginin, nitroglitserin)
- Antioksidantlar (vitamin C, E, N-acetilcystein)
- Statinlar - endotelial NO-sintazani faollashtiradi.

3. Eksperimental yondashuvlar:

- MikroRNK-21 inhibitorlari - TGF-β/Smad signal yo‘lini bostiradi
- VEGF modulyatorlari - angiogenezni tiklaydi [13].

Muhokama.

So‘nggi ilmiy manbalar (2020–2024) endotelial disfunksiyani buyrak fibrozining markaziy patogen mexanizmi sifatida ko‘rsatmoqda. ED- bu yallig‘lanish, oksidlovchi stress va gipoksiyaning o‘zaro ta’siri natijasida yuzaga keladigan kompleks holatdir.

Fibrozni erta aniqlash uchun endotelial markerlar monitoringi (NO, ET-1, TGF-β) juda muhim. Ularning dinamik o‘zgarishlari buyrakning strukturaviy shikastlanishidan oldin paydo bo‘ladi.

Shuningdek, klinik amaliyotda endotelin antagonistlari va antifibrotik terapiya (pirfenidon, ACEI) fibroz jarayonini sekinlashtirishda yuqori samaradorlik ko‘rsatmoqda [14].

Xulosa.

1. Endotelial disfunksiya - surunkali glomerulonefritda fibroz rivojlanishining asosiy patogen mexanizmi.

2. NO sintezining kamayishi va ET-1, TGF-β ortishi fibroblastlarni faollashtirib, ECM to‘planishiga olib keladi.

3. Endotelial biomarkerlar (NO, ET-1, TGF-β, sVCAM-1) fibrozning erta ko‘rsatkichlari sifatida klinik ahamiyatga ega.

4. Endotelial himoyaviy terapiya - antifibrotik strategiyaning muhim tarkibiy qismi.

5. O‘zbekiston sharoitida bu yo‘nalishdagi tadqiqotlar nefrologiyada yangi diagnostik va terapevtik imkoniyatlarni yaratadi.

ADABIYOTLAR

1. Zhang L. et al. Endothelial dysfunction and renal fibrosis in glomerulonephritis. Kidney Int, 2022.

2. Boor P., Floege J. Renal fibrosis: mechanisms and translational aspects. Nephrol Dial Transplant, 2021.

3. Liu Y. Renal fibrosis: new insights into pathogenesis. Nat Rev Nephrol, 2023.

4. Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction and oxidative stress. Circ Res, 2017.

6. Kang DH. Endothelial dysfunction in chronic kidney disease. CJASN, 2020.

7. Zhou X. et al. Inflammation-induced endothelial injury in CKD. Front Med, 2022.

8. Lovisa S. EMT and fibrosis in kidney disease. JASN, 2021.

9. Dendooven A. TGF-β signaling in renal pathology. Am J Pathol, 2024.

10. Lee SY. Clinical biomarkers of endothelial injury in glomerulonephritis. Front Nephrol, 2023.

11. Banik A. Endothelin antagonists and renal fibrosis regression. Int J Nephrol, 2023.

12. Wang B. MicroRNA-21 and TGF-β in renal fibrosis. PLoS One, 2022.12. Bonventre JV. Tubulointerstitial injury and fibrosis progression. J Clin Invest, 2021.

13. Minov J. Endothelial protection in chronic kidney disease. Macedonian J Med Sci, 2024.

14. Sharma R. Therapeutic targeting of endothelial dysfunction in CKD. Kidney Med, 2024.