

СУРУНКАЛИ ЮРАК ЕТИШМОВЧИЛИГИ ТУРЛИ ФЕНОТИПЛАРИДА ЭНДОТЕЛИАЛ ГЛИКОКАЛИКС ВА КАРДИОРЕНАЛ ФИБРОЗ ҲОЛАТИНИНГ ТАҲЛИЛИ

ГАДАЕВ А.Г., РАХИМОВА М.Э., АБУТАЛИПОВА О.У.

Тошкент давлат тиббиёт университети, Тошкент, Ўзбекистон

РЕЗЮМЕ

АНАЛИЗ СОСТОЯНИЯ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОГО ГЛИКОКАЛИКСА И КАРДИОРЕНАЛЬНОГО ФИБРОЗА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФЕНОТИПАХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Гадаев А.Г., Рахимова М.Э., Абуталипова О.У.

Ташкентский государственный медицинский университет, Ташкент, Узбекистан

В последние годы дисфункция эндотелиального гликокаликса (ЭГК) рассматривается как важное патогенетическое звено фиброзных процессов в сердце и почках. В данной статье проанализировано влияние деградации гликокаликса на развитие кардиоренального фиброза при различных фенотипах хронической сердечной недостаточности (ХСН). Известно, что оксидативный стресс, воспаление и гемодинамические изменения приводят к повреждению ЭГК. Этот процесс усиливает активацию фибробластов в миокарде и тканях почек, способствуя накоплению экстрацеллюлярного матрикса. В результате наблюдается значительное ухудшение функции сердца и почек. Биомаркеры, связанные с гликокаликсом, в частности синдекан-1, имеют важное значение для раннего выявления фиброзных процессов, оценки прогноза заболевания, совершенствования методов лечения и профилактики кардиоренальных осложнений.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, фенотипы ХСН, гликокаликс, эндотелиальная дисфункция, кардиоренальный синдром, фиброз, оксидативный стресс, синдекан-1, галектин, фиброз миокарда, фиброз почек.

SUMMARY

ANALYSIS OF ENDOTHELIAL GLYCOCALYX AND CARDIORENAL FIBROSIS STATUS IN DIFFERENT PHENOTYPES OF CHRONIC HEART FAILURE

Gadaev A.G., Rakhimova M.E., Abutolipova O.U.

Tashkent State Medical University, Tashkent, Uzbekistan

In recent years, endothelial glycocalyx (EG) dysfunction has been considered an important pathogenetic link in fibrotic processes affecting the heart and kidneys. This article analyzes the impact of glycocalyx degradation on the development of cardiorenal fibrosis in different phenotypes of chronic heart failure (CHF). It is known that oxidative stress, inflammation, and hemodynamic alterations lead to EG damage. This process enhances fibroblast activation in myocardial and renal tissues, contributing to the accumulation of extracellular matrix. As a result, significant deterioration of cardiac and renal function is observed. Glycocalyx-related biomarkers, particularly syndecan-1, play an important role in the early detection of fibrotic processes, assessment of disease prognosis, improvement of treatment strategies, and prevention of cardiorenal complications.

Keywords: chronic heart failure, CHF phenotypes, glycocalyx, endothelial dysfunction, cardiorenal syndrome, fibrosis, oxidative stress, syndecan-1, galectin, myocardial fibrosis, renal fibrosis.

ХУЛОСА

СУРУНКАЛИ ЮРАК ЕТИШМОВЧИЛИГИ ТУРЛИ ФЕНОТИПЛАРИДА ЭНДОТЕЛИАЛ ГЛИКОКАЛИКС ВА КАРДИОРЕНАЛ ФИБРОЗ ҲОЛАТИНИНГ ТАҲЛИЛИ

Гадаев А.Г., Рахимова М.Э., Абуталипова О.У.

Тошкент давлат тиббиёт университети, Тошкент, Ўзбекистон

Сўнги йилларда эндотелиал гликокаликс (ЭГК) дисфункцияси юрак ва буйракдаги фиброз жараёнларининг муҳим патогенетик бўғини сифатида қаралмоқда. Ушбу мақолада СЮЕнинг турли фенотипларида гликокаликс деградациясининг кардиоренал фиброз ривожланишига таъсири таҳлил қилинди. Маълумки, оксидловчи стресс, яллиғланиш ва гемодинамик ўзгаришлар ЭГК зарарланишига олиб келади. Ушбу жараён миокард ва буйрак тўқималарида фибробластлар фаол-

лашувини кучайтириб, экстрацеллюляр матрикс тўпланишига сабаб бўлади. Натижада юрак ва буйрак фаолиятининг кескин ёмонлашиши кузатилади. Гликокаликс билан боғлиқ биомаркерлар, жумладан синдекан-1, фиброз жараёнларини эрта аниқлаш ва касаллик оқибатини баҳолашда ҳамда даволашни такомиллаштиришда ва кардиоренал асоратларни олдини олишда муҳим аҳамиятга эга.

Калит сўзлар: сурункали юрак етишмовчилиги, СЮЕ фенотиплари, гликокаликс, эндотелиал дисфункция, кардиоренал синдром, фиброз, оксидловчи стресс, синдекан-1, галактин, миокард фибрози, буйрак фибрози.

КИРИШ. Сурункали юрак етишмовчилиги (СЮЕ) замонавий кардиологиянинг энг долзарб муаммоларидан бири бўлиб, бутун дунёда юқори касалланиш ва ўлим кўрсаткичлари билан тавсифланади [1]. Сўнгги ўн йилликларда ушбу синдромни ташхислаш ва даволаш борасида катта ютуқларга эришилган бўлса-да, унинг кўп омилли ва мураккаб патогенези ҳанузгача ўз ечимини топмади [1, 9]. Айниқса, СЮЕнинг турли фенотиплари – отиш фракцияси пасайган (ОФпСЮЕ), сақланган (ОФсСЮЕ) ва бироз пасайган (ОФбпСЮЕ) шаклларида патофизиологик механизмлар сезиларли даражада фарқ қилади [2, 9].

Сўнгги йилларда СЮЕ патогенезини тушунтиришда янги интегратив ёндашув – «яллиғланиш – эндотелиал дисфункция–фиброз» ўқи концепцияси шакллантирилиши кузатилмоқда [3, 10]. Ушбу назарияга кўра, тизимли яллиғланиш жараёнлари эндотелий фаолияти бузилишига ва бу эса ўз навбатида, тўқималарда фиброз ривожланишига олиб келади [3]. Мазкур жараёнлар нафақат миокардда, балки буйракларда ҳам кузатилиб, кардиоренал синдром шаклланишига замин яратади [8]. Эндотелиал дисфункция ривожланишида муҳим, аммо кўп ҳолларда етарлича баҳоланмаган таркибий элемент – бу эндотелиал гликокаликс ҳисобланади [5, 7]. Гликокаликс қон томир эндотелийсининг юзасини қоплаб турувчи мураккаб гликопротеин ва протеогликанлардан ташкил топган динамик қатлам бўлиб, у қатор ҳаётий муҳим вазифаларни бажаради. Жумладан, у томир девори учун механик ҳимоя, селектив тўсиқ, антикоагулянт муҳит ва механосенсор сифатида хизмат қилади ҳамда азот оксиди (NO) синтезини бошқаришда иштирок этади [5, 6].

Турли патологик ҳолатларда, айниқса оксидловчи стресс, гипергликемия ва яллиғланиш негизида, гликокаликснинг шикастланиши ва деградацияси (shedding) кузатилади [6, 7]. Бу жараён эндотелий фаолиятининг издан чиқишига, микроциркуляциянинг бузилишига ва тўқималарда гипоксия ривожланишига олиб келади [7]. Натижада фиброз жараёнлари фаоллашади, бу эса СЮЕ авжланишининг муҳим механизмларидан бири ҳисобланади [3, 10]. Сўнгги йилларда олиб борилган тадқиқотлар натижасида отиш фракцияси сақланган СЮЕ фенотипида гликокаликс дисфункцияси муҳим аҳамиятга эга эканлиги тасдиқланган [4]. Ушбу ҳолатда тизимли яллиғланиш ва микроваскуляр дисфункция устун бўлиб, гликокаликснинг зарарланиши орқали миокард ригидлиги ва диастолик дисфункцияси ривожланади [3, 4]. Шу билан бирга, буйракларда ҳам эндотелийнинг зарарланиши гломеруляр филтрация тўсиғи бузилишига ва тубулоинтерстициал фиброз ривожланишига олиб келади [8]. Шу нуқтаи назардан, гликокаликснинг кардиоренал синдромдаги «боғловчи занжир» сифатида қараш мумкин. Унинг ҳолати юрак ва буйракдаги патологик ўзгаришларни бирлаштирувчи умумий механизм сифатида намоён бўлади [5, 8].

Ушбу мақоланинг мақсади: сурункали юрак етишмовчилигининг турли фенотипларида эндотелиал гликокаликсдаги ўзгаришларнинг юрак ва буйракда фиброз жараёнлари ривожланишига таъсирини замонавий илмий манбалар асосида таҳлил қилишдан иборат.

Асосий қисм. СЮЕ замонавий кардиологияда гетероген синдром сифатида эътироф этилган бўлиб, уни фенотипик таснифлаш патофизиологик механизмларни индивидуал даражада тушуниш имконини беради [1]. Унинг ОФсСЮЕ, ОФбпСЮЕ ва ОФпСЮЕ фенотиплари нафақат гемодинамик кўрсаткичлар, балки молекуляр ва ҳужайралар даражасида ҳам фарқ қилади [11]. Шу сабабли, фенотипик ёндашув клиник қарор қабул қилишда ва терапевтик стратегияни белгилашда муҳим аҳамиятга эга ҳисобланади. ОФпСЮЕ фенотипида асосий патогенетик омил миокарднинг тизимли шикастланиши бўлиб, кўп ҳолларда ишемик касаллик натижасида юзага келади [12, 13]. Кардиомиоцитлар йўқотилиши ва некрози миокард контрактил фаолиятининг па-

сайишига олиб келади, бу эса систолик дисфункция билан намоён бўлади [14]. Ушбу ҳолатда организм компенсатор механизм сифатида симпатик нерв тизими ва ренин-ангиотензин-альдостерон тизимини (РААТ) фаоллаштиради ва бу жараён узоқ муддатда миокард ремоделланиши, фиброз ва вентрикуляр дилатацияни кучайтиради [15, 16]. ОФсСЮЕ фенотипи патофизиологик жиҳатдан анча мураккаб бўлиб, унда систолик функция сақланган ҳолда диастолик релаксация бузилади [3]. СЮЕнинг ушбу фенотипининг ривожланишида тизимли яллиғланиш, метаболик бузилишлар ва эндотелиал дисфункция етакчи ўрин эгаллайди [17]. Семизлик ва диабет каби коморбид ҳолатлар микроваскуляр яллиғланишни кучайтириб, эндотелийда азот оксиди (NO) синтезини пасайтиради [18]. Бу ҳолат кардиомиоцитлардаги cGMP-PKG (cyclic Guanosine Monophosphate- Protein Kinase G) сигнал узатилишини бузади ва миокарднинг қаттиқлашишига сабаб бўлади [19]. Натижада диастолик дисфункцияси ва чап қоринча тўлиш босимининг ошиши кузатилади [20]. ОФбпСЮЕ фенотипи эса оралиқ ҳолат бўлиб, унинг патогенези етарли даражада ўрганилмаган, лекин у ОФпСЮЕ ва ОФсСЮЕ хусусиятларини ўзида мужассамлаштиради [21]. Клиник кузатувларга кўра, ОФбпСЮЕ беморлар динамик равишда ОФпСЮЕ ёки ОФсСЮЕ йўналишида ўзгариши мумкин [22]. Бу эса ушбу фенотипни статик эмас, балки эволюцион ҳолат сифатида қараш зарурлигини кўрсатади [23].

СЮЕ фенотиплари ўртасидаги асосий фарқлар яллиғланиш даражаси, нейрогуморал фаоллашув ва микроциркулятор ўзгаришларда намоён бўлади [24]. ОФсСЮЕда яллиғланиш цитокинлари, хусусан интерлейкин-6 (IL-6) ва α -ўсма некроз омили (TNF- α) ва оксидловчи стресс юқори даражада бўлиб, эндотелиал дисфункцияни кучайтиради [25]. ОФпСЮЕда эса кардиомиоцит апоптози, митохондриял дисфункция ва нейрогуморал гиперфаоллик устунлик қилади [26]. Шунингдек, ОФсСЮЕда экстрацеллюляр матрикс ремоделланиши ва интерстициал фиброз кўпроқ учрайди [27]. Эндотелиал дисфункция СЮЕнинг барча фенотипларида учрайдиган умумий патогенетик механизм бўлиб, микроваскуляр перфузия бузилишига олиб келади [28]. Эндотелиал гликокаликсининг шикастланиши капилляр ўтказувчанликни оширади, плазма оқинини кучайтиради ва интерстициал шишга сабаб бўлади [29]. Бу ҳолат гипоксияни кучайтириб, гипоксия-индуцирланган омиллар (HIF-1 α) орқали фиброз жараёнларини рағбатлантиради [30]. Улар кардиоренал синдром патогенезида муҳим ўрин тутаяди ва юрак ҳамда буйрак ўртасидаги патологик ўзаро таъсир билан характерланади [8]. РААТ ва симпатик нерв тизимининг фаоллашуви буйрак перфузиясини камайтиради, натрий ва сув ушланишига олиб келади. Натижада юрак ва буйракда фиброз жараёнлари кескин авжланиб боради. [31, 33]. Ушбу биомаркерлар СЮЕнинг фенотипларни ажратиш ва унинг оқибатини баҳолашда муҳим аҳамиятга эга. NT-proBNP (N-terminal pro-B-type Natriuretic Peptide) юрак девори чўзилишига жавобан ошса, галектин-3 ва ST2 (Suppression of Tumorigenicity 2) фиброз ва яллиғланиш жараёнларини акс эттиради [34]. ОФсСЮЕда галектин-3 ва яллиғланиш маркерлари юқори бўлиши фиброз жараёнларининг устунлигини кўрсатади [28]. Маълумки, замонавий тадқиқотлар персоналлаштирилган тиббий ёндашувни қўллаб-қувватлайди, яъни ҳар бир фенотип учун алоҳида терапевтик стратегиялар қўлланилиши керак [29].

Хулоса қилиб айтганда, СЮЕ фенотиплари патогенетик жиҳатдан турлича бўлса-да, уларни бирлаштирувчи умумий механизмлар – яллиғланиш, эндотелиал дисфункция ва фиброз жараёнлари ҳисобланади. Фенотипик ёндашув клиник амалиётда индивидуал даволаш ва касаллик оқибатларини башоратлашда муҳим восита бўлиб хизмат қилади [36].

СЮЕ ривожланишида муҳим аҳамиятга эга бўлган эндотелиал гликокаликс қон томир эндотелийси юзасини қоплаб турувчи, юксак даражада гидратацияланган ва мунтазам равишда янгиланиб турувчи мураккаб биополимер қатлам ҳисобланади [5,7]. У асосан гликопротеинлар, протеогликанлар ва гликозаминогликанлардан ташкил топган бўлиб, унинг таркиби қон оқими ва биокимёвий омилларга жуда сезгир [5]. Гликокаликс таркибидаги асосий элементлар протеогликанлар ҳисобланиб, уларнинг энг муҳим ва кенг ўрганилган турлари – syndecan ва glypican оилаларига мансуб молекулалардир [7]. Айниқса, syndecan-1 эндотелиал шикастланиш ва гликокаликс деградациясининг муҳим биомаркери сифатида қаралади [7]. Протеогликанлар ўз навбатида, гликозаминогликан занжирлари билан боғланган бўлиб, уларнинг асосийлари гепаран сульфат, хондроитин сульфат ва гиалурон кислотасидан иборат [5].

Гликокаликсининг функционал аҳамияти жуда кенг қамровлидир. У биринчи навбатда томир девори учун селектив тўсиқ вазифасини бажариб, плазманинг таркибий қисмларини эндотелийга назоратсиз кириб келишини чеклайди [5]. Шу билан бирга, у альбумин ва бошқа макромолекуларни ушлаб туриш орқали онкотик босимни сақлашда иштирок этади [7]. Бундан ташқари, гликокаликс механосенсор сифатида ҳам муҳим аҳамиятга эга. Қон оқими натижасида юзага келадиган shear stress таъсири гликокаликс орқали эндотелиал ҳужайраларга узатилади ва бу жараён NO синтезини рағбатлантиради [6]. NO эса ўз навбатида, вазодилатация, тромбоцитлар агрегациясини ингибирлаш ва яллиғланишни камайтириш каби муҳим вазифаларни бажаради [6]. Гликокаликс шунингдек, антикоагулянт ва антиадгезив муҳитни таъминлайди. Унинг манфий зарядланган юзаси тромбоцитлар ва лейкоцитларнинг эндотелийга ёпишишини чеклайди, бу эса тромбоз ва яллиғланиш жараёнларининг олдини олишда муҳим аҳамиятга эга [7]. Гепаран сульфат каби компонентлари антитромбин III билан ўзаро таъсирга киришиб, антикоагулянт таъсир кўрсатади [5].

Шу билан бирга, гликокаликс микроциркуляцияни тартибга солишда ҳам иштирок этади. У қон ҳужайралари ва эндотелий ўртасидаги ўзаро таъсирни назорат қилиб, перфузиянинг самарадорлигини таъминлайди [7]. Шундай қилиб, эндотелиал гликокаликс нафақат пассив ҳимоя қатлами, балки қон томир гомеостазини таъминловчи фаол бошқарувчи тизим сифатида намоён бўлади. Унинг тузилиши ва фаолиятининг бузилиши эса юрак-қон томир ва буйрак касалликларида, хусусан СЮЕда муҳим патогенетик аҳамиятга эга [6, 7].

Эндотелиал гликокаликс таркибининг бузилиши (shedding) ва дисфункцияси турли патофизиологик механизмлар натижасида ривожланади ва СЮЕнинг асосий патогенетик босқичи ҳисобланади [5,6]. Ушбу жараёнларнинг асосий омиллари қуйидагилар:

Оксидловчи стресс – бу ҳужайрада реактив кислород турлари (ROS) ва нитрозогеник молекулаларнинг ортиқча ишлаб чиқиши билан тавсифланади [6]. ROS гликокаликсининг гликозаминогликан занжирларини ва протеогликанларни деградацияланишига, унинг таркибини ҳамда фаолиятининг бузилишига олиб келади [6, 7]. СЮЕда миокард гипоперфузияси ва микроваскуляр дисфункция оксидловчи стресснинг кучайишига сабаб бўлади [1, 3].

Бу касалликда яллиғланиш цитокинлари (IL-6, TNF- α) ва С-реактив протеин (CRP) даражаси кўтарилиши гликокаликсга салбий таъсир қилади [3, 10]. Яллиғланиш жараёни гликокаликсининг таркибий қисмларини, асосан syndecan-1 ва гепаран сульфатнинг плазмага чиқишини (shedding) рағбатлантиради [5, 7]. Бу эндотелиал дисфункцияни кучайтиради ва микроциркуляция бузилишига, миокард ва буйрак тўқималарида гипоксия ҳамда фиброз жараёнларининг ривожланишига яхши шароит яратади [8].

Гипергликемия ва метаболик стресс ҳолатларида, масалан, диабетик кардиомиопатияда гликокаликсда реактив қанд турлари тўпланиши кузатилади [6]. Бу гликацияланиш жараёнлари (AGEs) орқали гликокаликсининг эластиклиги ва гидратацияси камаяди, унинг тўсиқ ва механосенсор фаолияти сусаяди [6, 7]. ОФССЮЕда бу механизм микроциркуляция ва миокард релаксациясини бузилишига олиб келади [4, 9].

Юқорида қайд этилган жараёнлар оқибатида юзага келган миокард фибрози юрак-қон томир касалликларининг деярли барча шаклларида учрайдиган умумий якуний патофизиологик ҳолат бўлиб, у миокард таркибида ва фаолиятида қайтмас ўзгаришларга олиб келади. Сўнгги йилларда олиб борилган тадқиқотлар юрак фибрози фақатгина коллаген тўпланиши эмас, балки мураккаб ҳужайравий, молекуляр ва иммунологик ўзаро таъсирлар натижаси эканини кўрсатмоқда [16]. Миокард фибрози ривожланишида асосан юрак фибробластларининг фаоллашуви ва уларнинг миофибробластларга дифференциацияси муҳим аҳамиятга эга. Бу жараён трансформацияловчи ўсиш омили β (TGF- β), ангиотензин II, альдостерон ва эндотелин-1 каби медиаторлар орқали бошқарилади [26]. TGF- β /Smad сигнал йўли фибрознинг марказий регуляторларидан бири ҳисобланади ва коллаген I ҳамда III синтезини оширади ва экстрацеллюляр матрикс деградациясини сусайтиради [19].

Яллиғланиш ва оксидатив стресс жараёни фиброз ривожланишида яна бир муҳим омил ҳисобланади. Яллиғланиш ҳужайралари (макрофаглар, Т-лимфоцитлар) томонидан ишлаб чиқарилган цитокинлар (IL-6, TNF- α) фибробластларни фаоллаштиради ва ECM (Extracellular Matrix) аккумуляциясини кучайтиради [30]. Оксидатив стресс эса ROS орқали сигнал йўлларини фаол-

лаштириб, ҳужайра шикастланишини ва фибротик ремоделланишини тезлаштиради [31]. Миокардда юзага келган фиброз жараёни клиник жиҳатдан иккита асосий шаклда намоён бўлади: реактив (диффуз) ва репаратив (ўчоқли) фиброз. Реактив фиброз кўпроқ артериал гипертензия ва ОФсСЮЕ билан боғлиқ бўлиб, интерстициал коллаген ортиши билан тавсифланади. Репаратив фиброз эса миокард инфарктдан сўнг некротик ҳудудни «чандиқ» билан алмашиши натижасида ривожланади [22].

Сўнги йилларда олиб борилаётган тадқиқотларда юрак фибрози СЮЕнинг фенотипга боғлиқ ҳолда ўрганилмоқда. ОФсСЮЕ ва ОФпСЮЕ ҳолатларида фибрознинг патофизиологияси сезиларли фарқ қилади. ОФсСЮЕда кўпроқ микроваскуляри яллиғланиш, эндотелиал дисфункция ва диффуз интерстициал фиброз устунлик қилади, ОФпСЮЕда эса миокардда ҳужайра йўқолиши ва ўчоқли фиброз жараёнлари доминант ҳисобланади [25]. Эндотелиал дисфункция ва микроциркуляция бузилиши фиброз ривожланишининг муҳим омилларидан биридир. Эндотелийдан NO ишлаб чиқарилишининг камайиши ва эндотелин-1 даражасининг ошиши фибробласт пролиферациясини ва коллаген синтезини кучайтиради [33]. Шу нуқтаи назардан, эндотелиал гликокаликсининг шикастланиши ҳам фиброз патогенезида муҳим аҳамиятга эга, чунки у микроциркулятор барқарорликни таъминлайди ва унинг деградацияси яллиғланишни кучайтиради.

Юрак фиброзига мос равишда қатор клиник оқибатлар, жумладан, диастолик дисфункция, систолик функциянинг пасайиши, юрак ритм бузилишлари (айниқса, бўлмачалар фибрилляцияси) ва юрак етишмовчилигининг авжланиши кузатилади [34].

Умуман олганда, юрак фибрози кўп омилли, мураккаб ва прогрессив жараён бўлиб, унинг ривожланишида гемодинамик стресс, нейрогормонал фаоллашув, яллиғланиш, оксидатив стресс ва эндотелиал дисфункция ўзаро интеграциялашган ҳолда иштирок этади. Замонавий ёндашувлар фиброзни фақат симптом эмас, балки терапевтик target сифатида кўриб чиқишни талаб этади.

Буйрак фибрози СБКнинг якуний ва деярли барча этиологик омиллар учун умумий патофизиологик натижаси ҳисобланади. У гломерулосклероз, тубулоинтерстициал фиброз ва васкуляри склероз каби морфологик ўзгаришлар билан намоён бўлиб, нефронлар йўқолиши ва буйрак функциясининг босқичма-босқич пасайишига олиб келади [27]. Замонавий тадқиқотлар буйрак фиброзини фақат таркибий ўзгариш эмас, балки мураккаб молекуляр ва ҳужайравий жараёнлар натижаси сифатида қарашни таклиф этмоқда [15].

Буйрак фибрози ривожланишида тубулоинтерстициал ҳужайраларнинг шикастланиши катта аҳамиятга эга. Эпителиал ҳужайралар шикастланганда уларда эпителиал-мезенхимал трансформация (ЭМТ) жараёни фаоллашади, натижада мезенхимал фенотипга эга бўлган ҳужайралар миофибробластларга айланади ва ECM компонентларини ортиқча синтез қилади [26]. Бу жараён TGF- β /Smad сигнал йўли орқали бошқарилиб, коллаген I, III ва фибронектин синтезини кучайтиради [47].

Яллиғланиш буйрак фиброзининг муҳим механизмларидан бири ҳисобланади. Макрофаглар ва бошқа иммун ҳужайралар томонидан ажратиладиган цитокинлар (IL-1 β , TNF- α , IL-6) фибробластларни фаоллаштиради ва ЭСМ тўпланишини кучайтиради [28]. Сурункали яллиғланиш негизида иммун ҳужайралар инфильтрацияси тубулоинтерстициал муҳитда доимий шикастланиш ва фиброз жараёнларининг фаоллашишини таъминлайди. Гипоксия буйрак фиброзида муҳим патогенетик омиллардан бири ҳисобланади. Нефронлар йўқолиши ва капилляр редукцияси тўқималарда кислород етишмовчилигига олиб келади. Бу ҳолатда гипоксия-индуцирланувчи омиллар фаоллашиб, ангиогенез ва фиброз билан боғлиқ генларнинг фаолиятини жадаллаштиради [30]. Узоқ муддатли гипоксия фиброзни кучайтирувчи сигналларга айланади.

РААТ ҳам буйрак фиброзида муҳим аҳамиятга эга бўлиб, ангиотензин II фибробласт пролиферациясини, оксидатив стрессни ва TGF- β экспрессиясини оширади [31]. Альдостерон эса яллиғланиш ва ЭСМ тўпланишини кучайтиради, шу орқали фиброз жараёнини тезлаштиради. Бундан ташқари, оксидатив стресс буйрак тўқимасида ROS орқали ҳужайра шикастланишини кучайтиради ва сигнал йўллари фаоллаштириб, фиброзланишни кучайтиради [19].

ХУЛОСА

Эндотелиал гликокаликс юрак ва буйрак ўртасидаги патофизиологик ўзаро боғлиқликни таъминловчи муҳим тузилма бўлиб, унинг шикастланиши кардиоренал фиброз ривожланишининг бошланғич ва марказий босқичларидан бири ҳисобланади. Гликокаликснинг деградацияси эндотелиал дисфункция, микроциркуляция бузилиши, яллиғланиш ва оксидатив стрессни кучайтириб, юрак ва буйрак тўқималарида фиброз жараёнларини фаоллаштиради. СЮЕ фенотиплари кесимида таҳлил қилинганда, гликокаликс шикастланиши ва фиброз жараёнларининг ривожланиши турлича хусусиятга эга эканлиги кузатилади. ОФсСЮЕ фенотипида микроваскуляр яллиғланиш, эндотелиал дисфункция ва диффуз интерстициал фиброз устунлик қилса, ОФпСЮЕ ҳолатида кардиомиоцитлар йўқолиши ва ўчоқли (репаратив) фиброз жараёни асосий аҳамият касб этади. ОФбпСЮЕ эса ушбу икки фенотип орасида ўтиш ҳолати сифатида қаралиб, унинг патогенези ҳам аралаш хусусиятга эга.

Кардиоренал синдром доирасида гликокаликс деградацияси юрак ва буйрак ўртасидаги «ёпиқ ҳалқа»ни шакллантиради, эндотелиал тўсиқ мувозанатининг бузилиши, капилляр ўтқазувчанлигининг ошиши ва тўқималар гипоксияси фибробластларни фаоллаштириб, экстрацеллюляр матрикс тўпланишини кучайтиради. Бу эса ҳар икки аъзода фиброз жараёнини авжлантиради ва функционал етишмовчиликни чуқурлаштиради. Молекуляр даражада TGF- β /Smad, RAAS, NF- κ B (Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) ва HIF (Hypoxia-Inducible Factor) сигнал йўллари гликокаликс шикастланиши ва фиброз ўртасидаги боғлиқликни таъминлайди. Шунингдек, синдекан-1, галектин-3, ST2 каби биомаркерлар гликокаликс ҳолати ва фиброз даражасини баҳолашда муҳим аҳамият касб этади.

Замонавий терапевтик ёндашувлар фақат симптоматик эмас, балки патогенетик нуқтаи назардан ҳам гликокаликснинг муҳофаза қилиш ва тиклашга қаратилмоқда. RAAS блокаторлари, SGLT2 ингибиторлари ва эндотелиал функцияни яхшиловчи воситалар кардиоренал фиброз прогрессиясини секинлаштиришда истиқболли ҳисобланади.

Хулоса қилиб айтганда, эндотелиал гликокаликснинг кардиоренал фиброз патогенезининг марказий занжири сифатида қараш СЮЕ фенотипларини чуқурроқ тушуниш ва янги терапевтик стратегияларни ишлаб чиқиш учун муҳим илмий асос бўлиб хизмат қилади.

АДАБИЁТЛАР

1. Gadayev A.G., Raximova M.E., & Salixova M.F. (2025). Endotelial glikokaliks va uning arterial gipertoniya bilan og'riqan bemorlarda buyrak disfunktsiyasi rivojlanishidagi roli (sharh maqola). In Zamonaviy tibbiyotning dolzarb muammolari va istiqbollari: Respublika ilmiy-amaliy konferensiyasi materiallari (P. 150–156). Toshkent tibbiyot akademiyasi repository
2. Anker S.D., Butler J., Filippatos G., Ferreira J.P., Bocchi E., Böhm M., Brunner-La Rocca H.P. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. // *New England Journal of Medicine*. 2021. Vol. 385(16). P. 1451–1461.
3. Becker R.C., Giugliano R.P., Berg D.D. Biomarkers in cardiovascular disease and heart failure. // *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2023. Vol. 55(2). P. 240–252.
4. Bozkurt B., Coats A.J.S., Tsutsui H., Abdelhamid C.M., Adamopoulos S., Albert N., McDonagh T. Universal definition and classification of heart failure. // *Journal of Cardiac Failure*. 2021. Vol. 27(4). P. 387–413.
5. Butler J., Anker S.D., Filippatos G., Khan M.S., Ferreira J.P., Pocock S.J., Zannad F. Heart failure end points in cardiovascular outcome trials of SGLT2 inhibitors. // *European Heart Journal*. 2022. Vol. 43(5). P. 438–449.
6. Chappell D., Jacob M., Hofmann-Kiefer K., Conzen P., Rehm M. Role of the endothelial glycocalyx in critical illness and cardiovascular disease. // *Critical Care*. 2020. Vol. 24(1). P. 1–10.
7. Cosentino F., Grant P.J., Aboyans V., Bailey C.J., Ceriello A., Delgado V., Federici M. 2023 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. // *European Heart Journal*. 2023. Vol. 44(38). P. 3720–3826.

-
8. Damman K., Beusekamp J.C., Boorsma E.M., Swart H.P., Smilde T.D., Elvan A. Cardiorenal syndrome in heart failure: pathophysiology and treatment. // *Nature Reviews Cardiology*. 2021. Vol. 18(10). P. 732–747.
 9. Dekker N.A.M., Veerhuis R., van den Born B.J., van Gulik T.M., Boer C. The endothelial glycocalyx as a therapeutic target in cardiovascular disease. // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2021. Vol. 8. P. 1–13.
 10. Díaz R., Bonanad C., Núñez J., Sanchis J., Bodí V., Chorro F.J. Galectin-3 and fibrosis in heart failure: mechanisms and clinical implications. // *Journal of Clinical Medicine*. 2022. Vol. 11(5). P. 1–16.
 11. Gheorghide M., Vaduganathan M., Fonarow G.C., Bonow R.O. Contemporary management of heart failure. // *Lancet*. 2020. Vol. 396(10244). P. 1886–1898.
 12. Greene S.J., Butler J., Fonarow G.C., Vaduganathan M., Khan M.S., Solomon S.D. Updated management of chronic heart failure. // *JAMA*. 2023. Vol. 329(3). P. 249–260.
 13. Heidenreich P.A., Bozkurt B., Aguilar D., Allen L.A., Byun J.J., Colvin M.M., Yancy C.W. 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure. // *Circulation*. 2022. Vol. 145(18). P. e895–e1032.
 14. Ibrahim N.E., Januzzi J.L. Biomarkers in heart failure: current and future perspectives. // *Cardiology Clinics*. 2022. Vol. 40(4). P. 485–499.
 15. Ilyas A., Chen C.J., Ding Y., Shahid M., Kim H.R. Oxidative stress in cardiovascular disease. // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2023. Vol. 10. P. 1–14.
 16. Joffre J., Hellman J., Ince C., Ait-Oufella H. Endothelial responses in inflammation and glycocalyx injury. // *Critical Care*. 2020. Vol. 24(1). P. 1–9.
 17. Khariton Y., Fonarow G.C., Arnold S.V., Hellkamp A.S., Peterson E.D. Cardiorenal interactions in heart failure. // *Journal of the American College of Cardiology*. 2021. Vol. 77(9). P. 1101–1117.
 18. McDonagh T.A., Metra M., Adamo M., Gardner R.S., Baumbach A., Böhm M., Lyon A.R. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. // *European Heart Journal*. – 2021. – Vol. 42, №36. – P. 3599–3726.
 19. Mehta V., Cummings R.D. Glycocalyx biology and cardiovascular pathology. // *Trends in Molecular Medicine*. – 2021. – Vol. 27, №7. – P. 617–629.
 20. Metra M., Teerlink J.R. Heart failure. // *Lancet*. – 2020. – Vol. 396, №10244. – P. 1877–1889.
 21. Packer M. Critical reanalysis of the cardiorenal syndrome in heart failure. // *European Journal of Heart Failure*. 2020. Vol. 22(8). P. 1347–1357.
 22. Ronco C., Bellasi A., Di Lullo L. Cardiorenal syndrome: an overview. // *Advances in Chronic Kidney Disease*. 2021. Vol. 28(5). P. 382–390.
 23. Schiattarella G.G., Rodolico D., Hill J.A. Metabolic inflammation in heart failure. // *Nature Reviews Cardiology*. 2021. Vol. 18(9). P. 635–654.
 24. Schmidt E.P., Overdier K.H., Sun X., Lin L., Liu X., Yang Y. Urinary glycosaminoglycans predict glycocalyx degradation. // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2021. Vol. 204(8). P. 976–988.
 25. Shantsila E., Wrigley B.J., Lip G.Y.H. Endothelial dysfunction in cardiovascular disorders. // *Journal of the American College of Cardiology*. 2022. Vol. 80(2). P. 123–136.
 26. Syndecan-1 as a biomarker of endothelial glycocalyx injury in heart failure. // *Journal of Clinical Medicine*. 2023. Vol. 12(4). P. 1–15.
 27. Zannad F., Ferreira J.P., Pocock S.J., Anker S.D., Butler J., Filippatos G. Fibrosis and inflammation in heart failure. // *European Heart Journal*. 2022. Vol. 43(6). P. 474–484.
 28. Zhang X., Li Y., Wang Y., Zhao H., Chen J. Endothelial glycocalyx degradation in cardiovascular and renal diseases. // *Frontiers in Medicine*. 2024. Vol. 11. P. 1–17.
 29. Баймуратов Р.Б., Хамраев А.А. Эндотелиальная дисфункция и хроническая сердечная недостаточность. – Ташкент: Innovatsion rivojlanish, 2021. 214 с.
 30. Виллевальде С.В., Кобалава Ж.Д. Кардиоренальный синдром при хронической сердечной недостаточности. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2023. 352 с.
 31. Донецкая Е.Г., Мареев В.Ю. Современные подходы к диагностике хронической сердечной недостаточности. // *Кардиология*. 2021. Т. 61. № 7. С. 4–15.

-
-
32. Драпкина О.М., Ливзан М.А. Эндотелиальный гликокаликс и сосудистые заболевания. // Терапевтический архив. 2022. Т. 94. № 3. С. 312–318.
 33. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Беленков Ю.Н. Клинические рекомендации по хронической сердечной недостаточности. // Российский кардиологический журнал. 2022. Т. 27, № 1. С. 7–102.
 34. Петрищев Н.Н., Васина Л.В. Эндотелиальная дисфункция и микрососудистые нарушения. – Санкт-Петербург: СпецЛит, 2021. С. 286.
 35. Шляхто Е.В. Кардиология: национальное руководство. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2024. С. 912.