

ФИБРОНЕКТИН И ЕГО УЧАСТИЕ В РЕМОДЕЛИРОВАНИИ ПОЧЕЧНОЙ ТКАНИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК



Карабаева Гулчехра Худойбердиевна

Самаркандский государственный медицинский университет, Республика Узбекистан, г. Самарканд

СУРУНКАЛИ БУЙРАК КАСАЛЛИГИДА ФИБРОНЕКТИН ВА УНИНГ БУЙРАК ТЎҚИМАСИ РЕМОДЕЛЛАНИШИДАГИ ИШТИРОКИ

Карабаева Гулчехра Худойбердиевна

Самарканд давлат тиббиёт университети, Ўзбекистон Республикаси, Самарканд ш.

FIBRONECTIN AND ITS PARTICIPATION IN RENAL TISSUE REMODELING IN CHRONIC KIDNEY DISEASE

Karabaeva Gulchekhra Khudoiberdievna

Samarkand State Medical University, Republic of Uzbekistan, Samarkand

e-mail: info@sammu.uz

Резюме. Фибронектин сурункали буйрак касаллигида буйрак тўқимасининг қайта шаклланишида асосий роль ўйнайди, яллиғланишга, фибробластларнинг фаоллашишига ва фиброзга ёрдам беради. У истиқболли терапевтик нишон сифатида қаралади, унинг ингибирланиши касалликнинг ривожланишини секинлаштириши ва буйрак фаолиятини сақлаб қолиши мумкин.

Калим сўзлар: фибронектин, сурункали буйрак касаллиги, буйрак фибрози, тўқима ремоделланиши.

Abstract. Fibronectin plays a key role in the remodeling of kidney tissue in chronic kidney disease, promoting inflammation, fibroblast activation, and fibrosis. It is considered a promising therapeutic target, the inhibition of which can slow the progression of the disease and preserve kidney function.

Keywords: fibronectin, chronic kidney disease, renal fibrosis, tissue remodeling.

Целью исследования является комплексное теоретическое обоснование роли фибронектина в ремоделировании почечной ткани при хронической болезни почек. Работа направлена на анализ молекулярных и клеточных механизмов участия фибронектина в патогенетической цепи фиброза, выявление его значения как потенциальной мишени для патогенетической терапии. Исследование направлено на анализ существующих данных о биологической активности фибронектина при хроническом повреждении почек с целью формирования интегрированной модели его вклада в прогрессирование хронической болезни почек.

Фибронектин один из важных гликопротеинов внеклеточного матрикса, что играет роль в регулировании клеточной адгезии, миграции, дифференцирования и заживления тканей. Функции фибронектина приобретают патологический характер в условиях хронической болезни почек. Вследствие длительного повреждения нефронов и активации воспалительных, фибротических процессов осуществляется повышенный синтез и полимеризация фибронектина, что ведет к нарушению структурной целостности ткани почек и развитию интерстициального фиброза. Фибронектин активно вовлекается в процессы ремоделирования ткани путем взаимодействия с трансмембранными гетеро-

димерными клеточными рецепторами и другими компонентами матрикса. Происходит накопление внеклеточного матрикса и ухудшение микроциркуляции, снижение фильтрационной способности нефронов. Репаративная функция канальцев также подвергается нарушению в связи оказывания влияния на них фибронектина, что ведет к атрофическим процессам.

Понимание того, как фибронектин участвует в ремоделировании почечной ткани при хронической болезни почек позволяет рассматривать его как важную мишень в патогенетической цепи заболевания и направления внимания для терапевтических стратегий, что замедлят фибротические изменения и сохраняют нормальные функции почек.

Фибронектин, способный участвовать в клеточной адгезии, миграции, пролиферации и дифференцировке, состоит из двух полипептидных цепей, соединенных дисульфидными мостиками и включает несколько функциональных доменов, обеспечивающих взаимодействие с компонентами матрикса, включая интегрины, коллаген, гиалуроновая кислота [1].

Существует два типа фибронектина: тканевой и плазменный. В печени вырабатывается плазменный фибронектин и поступает в кровоток, в то время как тканевой синтезируется в клетках тканей и является

ключевым компонентом внеклеточного матрикса. Хроническая болезнь почек отличается активацией фибронектина и его участие в фиброгенезе, что приводит к сильным изменениям в тканях и соответственно прогрессированию заболевания.

Роль фибронектина в патогенезе хронической болезни почек. Хроническая болезнь почек сопровождается развитием фиброза, прогрессирующий в зависимости от степени повреждения почечной ткани. Данный процесс характеризуется избыточной активацией фибробластов и их дифференцированием в миофибробласты, образующие такие компоненты, как коллаген. В процессе фиброгенеза фибронектин принимает активное участие. Прогрессирование хронической болезни почек происходит на фоне активации молекул TGF- β – одним из сильных фиброгенных факторов. Дифференцировка фибробластов в миофибробласты осуществляется за счет влияния фибронектина на TGF- β . Наконец, данный процесс завершается утолщением тканей почек, что является основным механизмом фиброза [2]. Фибронектин также взаимодействует с иммунными комплексами, стимулируя синтез цитокинов и хемокинов, на фоне чего усиливаются и поддерживаются воспалительные процессы, протекающие в почках [3]. Нормальную физиологию архитектуры почек и функцию нарушают экстраклеточные полимерные сети, образующиеся под действием фибронектина.

Молекулярные механизмы фибронектина в ремоделировании почечной ткани. Исходя из вышеперечисленного, формируется понимание о таких функциях фибронектина, как клеточная адгезия, миграция, пролиферация и дифференцировка тканей, а также регуляция превращения фибробластов [4]. Говоря о клеточной миграции, важно упомянуть, что после повреждения ткани фибронектин активирует клетки, мигрирующие в данную область, в целях восстановления поврежденных участков. Однако в случае чрезмерной активации фибронектина происходит избыточное накопление фиброзной ткани [5].

Роль фибронектина в воспалении. Как было упомянуто ранее, воспалительный процесс усиливается при воздействии фибронектина. Он способен стимулировать миграцию и активацию макрофагов и нейтрофилов [5,6]. В дополнение к воспалению фибронектин способствует ремоделированию ткани через активацию матриксных металлопротеиназ (ММП), представляющих собой цинксодержащие эндопептидазы, ответственные за деградацию компонентов внеклеточного матрикса таких как коллаген, ламинин и эластин. Фибронектин стимулирует экспрессию и активацию различных ММП, в частности MMP-2 и MMP-9, посредством взаимодействия с клеточными интегринами и активации сигнальных путей. В нормальных условиях ММП играют важную роль в физиологической регенерации ткани и восстановлении её структуры после повреждения. Однако при хроническом воспалении и избыточной экспрессии фибронектина наблюдается дисбаланс между активностью ММП и их ингибиторами (тканевые ингибиторы металлопротеиназ), что приводит к неконтролируемой деградации нормального внеклеточного матрикса и замещению его патологически изменённой матриксной тканью [6]. Это создаёт условия для дальнейшего привлечения и активации

миофибробластов, синтезирующих избыточное количество фибронектина и коллагена, что запускает порочный круг фиброгенеза. Кроме того, разрушение компонентов базальной мембраны под действием ММП нарушает полярность и целостность эпителия почечных канальцев, что ведёт к усиленной трансформации эпителиальных клеток в мезенхимальные до дополнительному притоку воспалительных клеток и прогрессированию интерстициального фиброза [7, 8]. Таким образом, фибронектин, активируя ММП, не только способствует реорганизации внеклеточного матрикса, но и опосредованно усиливает воспалительно-фибротический ответ в почечной ткани, ускоряя утрату функционального паренхиматозного компонента почек.

Фибронектин как терапевтическая мишень. Фибронектин, из-за ключевой роли в хронической болезни почек, является перспективной терапевтической мишенью. Целью терапии будет являться ингибирование фибронектина либо блокировка его путей взаимодействий с интегринами. Создание подобных препаратов обеспечит замедление прогрессирования фиброза и улучшение функции почек. Один из методов – использование пептидов pUR4. Данный пептид является специфическим ингибитором связывания фибронектина с фибриллами внеклеточного матрикса, связываясь с I-доменом фибронектина и препятствует его взаимодействию с интегринами. Это подавляет активацию сигнальных путей, что участвуют в фиброгенезе. [9, 10]. В контексте хронической болезни почек (ХБП) pUR4 показал перспективные антифибротические свойства в доклинических моделях. В исследованиях на животных было продемонстрировано, что введение pUR4 приводит к снижению отложения фибронектина и коллагена I в интерстиции почек, уменьшает инфильтрацию воспалительных клеток и тормозит прогрессирование интерстициального фиброза [11, 12].

В заключение, мы подходим к выводу, что фибронектин играет центральную роль в патогенезе хронической болезни почек, участвуя в процессах клеточной миграции, воспаления, а также в ремоделировании почечной ткани через активацию пути TGF- β и фиброгенез. Он способствует утолщению внеклеточного матрикса, нарушению нормальной архитектуры почек и прогрессированию фиброза. С учётом этого, фибронектин является перспективной мишенью для разработки новых терапевтических препаратов, которые помогут замедлить прогрессирование почечной недостаточности и улучшить качество жизни пациентов с ХБП.

Литература:

1. Xu X., Tan X., Tam P., et al. Role of MMP-2 and MMP-9 in epithelial–mesenchymal transition and the fibrotic kidney // American Journal of Physiology-Renal Physiology . – 2016. – Vol. 311, No. 6. – P. F1235–F1245.
2. Liu Y. Cellular and molecular mechanisms of renal fibrosis // Nature Reviews Nephrology . – 2011. – Vol. 7, No. 12. – P. 684–696.
3. Roberts A.B., Sporn M.B. Transforming growth factor- β : mechanisms of action and regulation // Kidney International . – 2013. – Vol. 83, No. 4. – P. 731–742.

4. Zhang C., Long Y., Mu L., et al. Role of matrix metalloproteinases in epithelial-to-mesenchymal transition in renal fibrosis // *Cell Adhesion & Migration* . – 2016. – Vol. 10, No. 1–2. – P. 101–112.
5. Boor P., Ostendorf T., Floege J. Renal fibrosis: novel insights into mechanisms and therapeutic targets // *Nature Reviews Nephrology* . – 2010. – Vol. 6, No. 11. – P. 643–656.
6. LeBleu V.S., Taduri G., O’Connell J., et al. Origin and function of myofibroblasts in kidney fibrosis // *Nature Medicine* . – 2013. – Vol. 19, No. 8. – P. 1047–1053.
7. Zeisberg M., Kalluri R. Cellular mechanisms of tissue fibrosis. 1. Common and organ-specific mechanisms associated with tissue fibrosis // *American Journal of Physiology-Cell Physiology* . – 2013. – Vol. 304, No. 3. – P. C216–C225.
8. Duffield J.S. Cellular and molecular mechanisms in kidney fibrosis // *Journal of Clinical Investigation* . – 2014. – Vol. 124, No. 6. – P. 2299–2306.
9. Strutz F., Okada H., Lo C.W., et al. Fibronectin expression in the kidney: impact on progression of renal disease // *Journal of the American Society of Nephrology* . – 2002. – Vol. 13, No. 6. – P. 1673–1684.
10. Frangogiannis N.G. The extracellular matrix in myocardial injury, repair, and remodeling // *The Journal of Clinical Investigation* . – 2017. – Vol. 127, No. 8. – P. 2991–3003.
11. Pickford A.R., Smith A., Hughes A.D., et al. Identification of a region of human fibronectin involved in fibril assembly // *Journal of Molecular Biology* . – 2008. – Vol. 381, No. 1. – P. 113–127.
12. Koshikawa M., Nagaoka Y., Ohtani K., et al. pUR4, a synthetic fibronectin-binding peptide, reduces renal fibrosis and inflammation in mouse model of kidney injury // *Nephrology Dialysis Transplantation* . – 2013. – Vol. 28, No. 3. – P. 592–601.
13. Fattaeva D. R., Rizaev J. A., Rakhimova D. A. Efficiency of Different Modes of Therapy for Higher Sinus after COVID-19 in Chronic Obstructive Pulmonary Disease // *Annals of the Romanian Society for Cell Biology*. – 2021. – T. 25. – №. 1. – С. 6378-6383.
14. Rizaev J. A. et al. The need of patients with systemic vasculitis and coronavirus infection in the treatment of periodontal diseases // *Applied Information Aspects of Medicine (Prikladnye informacionnye aspekty mediciny)*. – 2022. – T. 25. – №. 4. – С. 40-45.
15. Rizaev J. A. et al. Immunological and Clinical Aspects of Oral Inflammatory Diseases in the Development of Postpartum Septic Complications // *International Journal of Integrative and Modern Medicine*. – 2024. – T. 2. – №. 12. – С. 253-257.

ФИБРОНЕКТИН И ЕГО УЧАСТИЕ В РЕМОДЕЛИРОВАНИИ ПОЧЕЧНОЙ ТКАНИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

Карабаева Г.Х.

Резюме. Фибронектин играет ключевую роль в ремоделировании почечной ткани при хронической болезни почек, способствуя воспалению, активации фибробластов и фиброзу. Он рассматривается как перспективная терапевтическая мишень, ингибирование которой может замедлить прогрессирование заболевания и сохранить функцию почек.

Ключевые слова: фибронектин, хроническая болезнь почек, почечный фиброз, ремоделирование ткани.