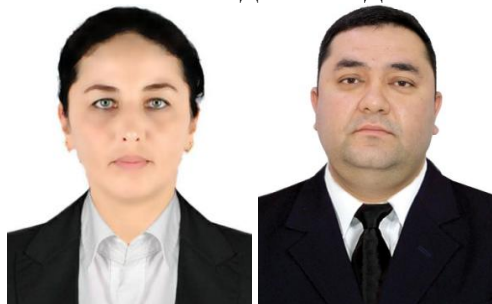


**СУРУНКАЛИ ЮРАК ЕТИШМОВЧИЛИГИ НЕГИЗИДА СУРУНКАЛИ БУЙРАК КАСАЛЛИГИ  
РИВОЖЛАНИШИДА ОКСИДАТИВ СТРЕСС АҲАМИЯТИ**



Джураева Нозима Орифовна, Холов Гуломжон Ахмадович  
Бухоро давлат тиббиёт институти, Ўзбекистон Республикаси, Бухоро ш.

**ЗНАЧИМОСТЬ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА В РАЗВИТИИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК НА  
ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ**

Джураева Нозима Орифовна, Холов Гуломжон Ахмадович  
Бухарский государственный медицинский институт, Республика Узбекистан, г. Бухара

**THE IMPORTANCE OF OXIDATIVE STRESS IN THE DEVELOPMENT OF CHRONIC KIDNEY DISEASE  
IN THE CONTEXT OF CHRONIC HEART FAILURE**

Djuraeva Nozima Orifovna, Kholov Gulomjon Ahmadovich  
Bukhara State Medical Institute, Republic of Uzbekistan, Bukhara

e-mail: [djurayeva.nozima@bsmi.uz](mailto:djurayeva.nozima@bsmi.uz)

**Резюме.** Мақолада сурункали юрак етишмовчилиги негизда сурункали буйрак касаллиги ривожланиши патогенезида оксидловчи стресснинг муҳим роли тўғрисидаги ҳозирги тадқиқот маълумотлари келтирилган. Оксидатив стресс тушунчасининг таърифи, шунингдек унинг зарarli таъсир механизмлари тасвирланган. Оксидловчи ва антиоксидант тизимларнинг умумий хусусиятлари берилган.

**Калит сўзлар:** оксидатив стресс, сурункали буйрак касаллиги, сурункали юрак етишмовчилиги, антиоксидант тизим, супероксид дисмутаза.

**Abstract.** The review article presents current research data on the important role of oxidative stress in the pathogenesis of chronic kidney disease against the background of chronic heart failure as well as modern approaches to eliminate the effects of exposure to active oxygen forms and/or preventing their excessive initiation. We described the markers of oxidative stress and the modern methods of determination of the free radical oxidation and antioxidant products in various tissues.

**Keywords:** oxidative stress, chronic kidney disease, chronic heart failure, antioxidant system, superoxide dismutase.

Ҳозирги вақтда оксидловчи стресснинг кўплаб касалликлар, шу жумладан сурункали буйрак касалликлари патогенезида етакчи омил сифатидаги роли тўғрисида кўплаб маълумотлар тўпланган. Оксидланиш стресси- бу кислород фаол формаларининг ҳужайра даражасида турли органлар ва тўқималарга зарар етказиши, бу прооксидант ва антиоксидант тизимларнинг функционал фаоллигидаги номуносиблик натижасида юзага келади. Бу жараён эндоген антиоксидантлар ишлаб чиқаришнинг бузилиши натижасида келиб чиққан антиоксидант химоянинг етишмаслиги ва ҳосил бўлган эркин радикалларнинг ҳаддан ташқари кўплиги натижаси бўлиши мумкин. Оксидатив стресс оксидланиш ҳамда антиоксидант тизим ўртасидаги мувозанатнинг бузилиши натижасида юзага келиб, биринчисининг устунлиги билан кечади ва оқибатда ҳужайралар зарарланиши кузатилади [1,2,3].

Сурункали юрак етишмовчилиги (СЮЕ) негизда сурункали буйрак касаллиги (СБК) ривожланиш механизмида гемодинамик бузилишлар,

нейрогуморал фаоллашув, эндотелиал дисфункция, атеросклероз, яллиғланиш цитокинларининг кўпайиши, оксидатив стресс, буйрак томирларида эмболия ва бошқа омиллар аҳамиятга эга.[1].

Юқорида санаб ўтилган омиллардан оксидатив стресс СЮЕ да буйрак зарарланиши юзага келиши ва ривожланишида муҳим аҳамиятга эга. Малон диалдегиди оксидатив стрессни аниқлашнинг ишончли маркери ҳисобланади ва қатор касалликлар, шу жумладан, СЮЕ ва СБК да ташхислаш ҳамда даволашни назорат қилишда фойдаланилади.

Организмда кислороднинг фаол шакллари юзага келишиунинг метаболизм жараёнларида учрашдан устунлик қилса ёки антиоксидант химоя механизми сусайса оксидатив стресс юзага келади. Улар унча катта бўлмаган молекула ҳисобланиб, таркибида супероксид, гидроксил, пероксил, алкоксил кислород радикаллари, шунингдек радикал бўлмаган водород пероксидини сақлайди. Кислороднинг фаол шакллари қатор ҳужайра жараёнларида қолдиқ маҳсулот сифатида кўпаяди. Аэробизмда митохондриялар нафас

занжирининг фаоллиги кислороднинг фаол шаклларининг аксарият қисми ишлаб чиқарилишига жавобгар ҳисобланади.

Ундан ташқари кўп сонли суббирликдаги никотинамидадениндинуклеотидфосфат (НАД(Ф)Н) оксидазанинг (NOX) трансмембранал оксиллари кислороднинг фаол шакллари юзага келишида муҳим роль ўйнайди. Оксидазалар оиласининг 7 тасидан фақат 4 таси (NOX1, NOX2, NOX4 ва NOX5) юрак-қон томир тизимидан чиқади. NOX2 ҳамда NOX4 кардиомиоцитларда мавжуд бўлган асосий изошакллар ҳисобланади. NOX2 фаоллашуви учун бир нечта цитозол суббирликлар (p47phox, p67phox, p40phox и Rac1) жалб қилинади ва улар асосан супероксид анионини индукциялаш учун флавоцитохром билан боғланади. NOX4 нинг фаоллашуви биринчи навбатда  $H_2O_2$  нинг ҳосил бўлишида қатнашади. У эндоплазматик ретикулумида ва кардиомиоцитларнинг перинуклеар соҳаларида жойлашади. Шунингдек, унинг митохондриял жойлашиши тўғрисида ҳам фикрлар айтилган[3].

Кислород радикаллариининг даражаси юқорилиги митохондриял ферментларни фаоллигини сўндиради ва ДНК зарарланишини чақиради, унинг ДНК репарацияси ферментлари ҳамда транскрипция омиллари билан ўзаро таъсир кўрсатиб, хужайралар ўлимига олиб келади. Томирлар релаксациясини чақирувчи эндотелиал азот оксиди омилнинг фаоллигини сусайиши кислороднинг фаол шакллариини иккиламчи таъсири ҳисобланади. Кислороднинг супер оксид аниони NO га таъсир кўрсатиб, кучли оксидловчи ва нитрозирловчи агент пероксинитритни ҳосил қилади ву унинг самарали таъсирини бартараф этади. Сўнги ҳосила липидларни, ДНК ва оксилларни оксидланишига сабаб бўлиб, оксидатив стрессини чақиради[4].

Ундан ташқари кислороднинг фаол шакллари ўз ўзини ҳосил бўлишини кучайтириб, салбий таъсир этувчи ҳалқа ҳосил қилади ва оқибатда митохондриял ғовакларнинг ўтказувчанлигини фаоллаштиради ҳамда натижада митохондриял дисфункция юзага келиб уларнинг янада кўпайишига сабаб бўлади [5].

Юрак меъёрида фаолият кўрсатиши учун мунтазам равишда юқори даражадаги аденозин трифосфор кислота (АТФ) таъминотини талаб этади. Маълумки, митохондрия АТФ нинг асосий манбаи ҳисобланади ва шу сабабли у билан юрак ўртасида мустаҳкам алоқа мавжуд [6].

Ҳайвонларда ўтказилган тажрибаларда СЮЕ да бир неча йўллариининг бузилиши оқибатида оксидатив стресс ва юрак зарарланиши кучайиши кўрсатилган. Юрак етишмовчилигининг зўрайиш жараёнида миокарда АТФ сақланиши меъёрига нисбатан 60-70% га камайиб кетади [7]. Бундай пасайиш митохондриял оксидланиш метаболизмининг сусайиши билан боғлиқ ва компенсатор глюкозани сўрилиши ва гликолиз жараёнининг кучайиши юзага келади [8].

Хужайраларда энергия манбаининг ўзгариши улардан АТФ ажралишини ҳам ўзгаришига олиб келади. СЮЕ да гликолиз жараёни кучайса ҳам ёғ кислотаси оксидланишига нисбатан кам АТФ ишлаб чиқарилиши сабабли юракни энэргияга бўлган талаби қондирилмайди. Оксидланиш метаболизмининг пасайиб кетиши озод ёғ кислоталарини

кардиомиоцитларда тўпланишига сабаб бўлади ва ўз ўзини қўллаб турувчи доимий механизм юзага келиб, оксидатив стресс кўпайиб боради ҳамда у юракга ўта салбий таъсир кўрсата бошлайди. Кислородни фаол шакллариининг буйракда ишлаб чиқарилиши қатор тизимлар, жумладан, ангиотензин-II ва алдостерон яратилишига жавобан кучаяди ва бир неча физиологик жараёнларга таъсир кўрсатади [9].

Ангиотензин-II кўпроқ буйрак каналчалари эпителиал хужайраларига таъсир кўрсатса, алдостерон подоцитларни зарарловчи ҳусусиятга эга деган фикрлар айтилган [10]. Буйрак пўстлоқ ва мия қисмлари томирларини силлиқ хужайраларида NOX ферментлари кислородни фаол шакллариининг асосий манбаи ҳисобланади [11]. Ангиотензин-II ва алдостерон билан рағбатлантирилганда НАД(Ф)Н-оксидазанинг цитозоллари митохондриял мембранага ўтиб, кислороднинг фаол шакллариини ишлаб чиқарилишини кучайтиради.

Кислороднинг фаол шакллариини байракда қон оқимини бошқарилишининг ҳал қилувчи механизми кислороднинг супероксид анионини азот оксиди билан реакцияси ҳисобланади ва бунинг натижасида унинг афферент артериолаларни бўшаштирувчи таъсири чегараланди [12].

Физиологик жараёнларда азот оксиди эндотелиал фаолиятни барқарорлаштиради, афферент артериолаларнинг кенгайишига ва оқибатда буйракларда қон оқимининг кўпайишига, тубуло-гломеруляр қайта боғланишни сусайишига, натрийурезнинг кучайишига ва кислороднинг фаол шакллариини паст концентрациясини чиқабир юборилишига олиб келади.[13]. Юқори оксидатив стресс жараёнида кислороднинг супероксид аниони азот оксиди билан реакция киришиб пероксинитрит ( $ONOO^{\cdot}$ ) ҳосил қилади. Пероксинитритнинг организмда йиғилиши каскад реакцияга олиб келиб, томирларнинг торайишига ва унинг фаолиятининг бузилишига, яллиғланишга ҳамда буйраклардаги ўзгаришларга сабаб бўлади. Юқорида санаб ўтилган СЮЕ мавжуд беморлар организмдаги мураккаб жараёнлар (ангиотензин-II, алдостерон, сув-электролит мувозанатининг бузилиши, оксидатив стресснинг хужайраларга, юракга ва буйракларга таъсири) пировард оқибатда ўзаро бир-бирини кучайтирувчи таъсир кўрсатиб, кардиоренал синдром ривожланишига ҳамда жадаллашига олиб келади. Инсон организмда юқорида баён қилинган оксидатив стресс жараёнларига супероксиддисмутаза антиоксидант тизими қарама-қарши таъсир кўрсатади. Супероксиддисмутаза оиласи оксидатив стрессини модуляцияловчи биринчи қатор ферментлар гуруҳига кириди. Инсон юрак-қон томир тизимида фаол хужайрадан ташқаридаги супероксиддисмутаза унинг устун изошакли ҳисобланиб, 70% га яқинни ташқил этади.[14].

Илгарироқ ўтказилган кузатувларда СЮЕ мавжуд беморларда супероксиддисмутазанинг фаоллиги эндотелий фаолияти билан боғлиқлиги аниқланган. Ундан ташқари оксидатив стресс қатор механизмлар орқали юрак ремодделанишини юзага келишида бир неча механизмлар орқали иштирок этиши кўрсатилган. Супероксиддисмутаза юракни оксидатив стрессдан ва қоринчалар ремодделанишидан

химоя қилиши сичқонларда ўтказилган тажрибаларда исботланган [15].

**Хулоса.** Аммо унча кўп бўлмаган тадқиқотларда супероксиддисмутазанинг бевосита чап қоринча ремоделланишига қатнашиши юрак етишмовчилигининг терминал босқичида унча кўп бўлмаган беморларда ўрганилган. Лекин супероксиддисмутазани чап қоринча ремоделланишининг СЮЕ га ўтиши билан боғлиқлиги тўғрисида йирик популяцион текширувларда олинган маълумотлар етарли эмас. Шу сабабли ушбу йўналишдаги ишларни СЮЕ, шу жумладан, кардиоренал синдромда ўрганиш илмий ҳамда амалий аҳамиятга эга.

#### Адабиётлар:

1. Арутюнов, Г.П. Патофизиологические процессы в почках у больных ХСН. Журнал сердечная недостаточность. 2008;9(5): 234-249.;
2. Sies, H. Oxidative stress: Oxidants and antioxidants. Exp. Physiol. 1997, 82, 291–295.
3. Hafstad, A.D.; Nabeebaccus, A.A.; Shah, A.M. Novel aspects of ROS signalling in heart failure. Basic Res. Cardiol. 2013, 108, 359.; Sirker, A.; Zhang, M.; Shah, A.M. NADPH oxidases in cardiovascular disease: Insights from in vivo models and clinical studies. Basic Res. Cardiol. 2011, 106, 735–747.
4. Modlinger, P.S.; Wilcox, C.S.; Aslam, S. Nitric oxide, oxidative stress, and progression of chronic renal failure. WB Saunders. Semin. Nephrol. 2004, 24, 354–365.
5. Maack, C.; Böhm, M. Targeting mitochondrial oxidative stress in heart failure. Throttling the afterburner. J. Am. Coll. Cardiol. 2011, 58, 83–86.
6. Chen, L.; Knowlton, A.A. Mitochondrial dynamics in heart failure. Congest. Heart Fail 2010, 17, 257–261.
7. Beer, M.; Seyfarth, T.; Sandstede, J.; Landschütz, W.; Lipke, C.; Köstler, H.; von Kienlin, M.; Harre, K.; Hahn, D.; Neubauer, S. Absolute concentrations of high-energy phosphate metabolites in normal, hypertrophied, and failing human myocardium measured noninvasively with (31)P-SLOOP magnetic resonance spectroscopy. J. Am. Coll. Cardiol. 2002, 40, 1267–1274.;
8. Kato, T.; Niizuma, S.; Inuzuka, Y.; Kawashima, T.; Okuda, J.; Tamaki, Y.; Iwanaga, Y.; Narazaki, M.; Matsuda, T.; Soga, T.; et al. Analysis of metabolic remodeling in compensated left ventricular hypertrophy and heart failure. Circ. Heart Fail 2010, 3, 420–430.;

9. Nagase, M. Activation of the aldosterone/mineralocorticoid receptor system in chronic kidney disease and metabolic syndrome. Clin. Exp. Nephrol. 2010, 14, 303–314.

10. Zou, A.P.; Li, N.; Cowley, A.W. Production and actions of superoxide in the renal medulla. Hypertension 2001, 37, 547–553.;

11. López, B.; Salom, M.G.; Arregui, B.; Valero, F.; Fenoy, F.J. Role of superoxide in modulating the renal effects of angiotensin II. Hypertension 2003, 42, 1150–1156.;

12. Raij, L. Nitric oxide and cardiovascular and renal effects. Osteoarthr. Cartil. 2008, 16, S21–S26.

13. Zelko IN, Mariani TJ, Folz RJ. Superoxide dismutase multigene family: a comparison of the CuZn-SOD (SOD1), Mn-SOD (SOD2), and EC-SOD (SOD3) gene structures, evolution, and expression. Free Radic Biol Med. 2002;33:337–349.

14. Alcaïno H, Greig D, Chiong M, Verdejo H, Miranda R, Concepcion R, Vukasovic JL, Diaz-Araya G, Mellado R, Garcia L, et al. Serum uric acid correlates with extracellular superoxide dismutase activity in patients with chronic heart failure. Eur J Heart Fail. 2008;10:646–651.

15. Rababa'h AM, Guillory AN, Mustafa R, Hijawi T. Oxidative stress and cardiac remodeling: an updated edge. Curr Cardiol Rev. 2018;14:53–59

#### **ЗНАЧИМОСТЬ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА В РАЗВИТИИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ**

*Джураева Н.О., Холов Г.А.*

**Резюме.** В обзорной статье приведены современные данные исследований, посвящённые важной роли окислительного стресса в патогенезе хронической болезни почек на фоне хронической сердечной недостаточности. Представлено определение понятия окислительный стресс, а также описаны механизмы его повреждающего действия. Приведена общая характеристика оксидантной и антиоксидантной систем.

**Ключевые слова:** окислительный стресс, хроническая болезнь почек, хроническая сердечная недостаточность, антиоксидантная система, супероксиддисмутаза.