

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

LITERATURE REVIEW

DOI: 10.38095/2181-466X-20251192-96-99

УЎТ 616.12-008.331.1

АРТЕРИАЛ ГИПЕРТЕНЗИЯДА БУЙРАКЛАР ДИСФУНКЦИЯСИ
РИВОЖЛАНИШИ АСОСЛАРИ

Д. Р. Адизова

Бухоро давлат тиббиёт институти, Бухоро, Ўзбекистон

Таянч сўзлар: АГ, эндотелиал дисфункция, оксидатив ва антиоксидатив тизим, азот оксиди, супероксиддисмутаза, NO синтаза.

Ключевые слова: АГ, эндотелиальная дисфункция, окислительная и антиоксидантная системы, закись азота, супероксиддисмутаза, NO-синтаза.

Key words: AH, endothelial dysfunction, oxidative and antioxidative systems, nitrous oxide, superoxide dismutase, NO synthase.

Артериал гипертензия (АГ) аҳоли ўртасида жадал тарқалиб бораётган касалликлар ҳисобланади. Ушбу патологик жараёнда буйрақларнинг зарарланиши ҳос бўлиб, аксарият ҳолларда унинг юзага келиши узоқ муддат ногиронлик ва ўлим билан якунланади. АГнинг асоратланишида кўпгина патогенетик механизмлар мавжуд бўлиб, улар томир эндотелийсининг дисфункцияси, ренин – ангиотензин - альдостерон механизми, оксидатив ва антиоксидатив тизим орасидаги мувозанатнинг бузилиши шулар жумласидандир. Ушбу механизмлар ривожланиш маркёрларини эрта аниқлаш ва бу механизмлар бошқарувида роль ўйновчи генлар ва генлар полиморфизмини ўрганиш асоратланишни бартараф этиш учун ўзига ҳос моҳият касб этади. Шу сабабли АГ да буйрақдаги ўзгаришларни ўрганиш ҳамда наслий мойилликларини баҳолаш илмий-амалий аҳамиятга эга.

ОСНОВЫ РАЗВИТИЯ ДИСФУНКЦИИ ПОЧЕК ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Д. Р. Адизова

Бухарский государственный медицинский институт, Бухара, Узбекистан

Артериальная гипертензия (АГ) является быстро распространяющимся заболеванием среди населения. Этот патологический процесс характеризуется поражением почек и в большинстве случаев приводит к длительной инвалидности и летальному исходу. Осложнения АГ обусловлены множеством патогенетических механизмов, включая дисфункцию эндотелия сосудов, активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, а также нарушение баланса между оксидативной и антиоксидативной системами. Раннее выявление маркеров, сигнализирующих о развитии этих механизмов, а также изучение генов и их полиморфизмов, играющих роль в их регуляции, имеет особое значение для предотвращения осложнений. Поэтому исследование изменений в почках при АГ и оценка наследственной предрасположенности представляют значительный научно-практический интерес.

BASICS OF KIDNEY DYSFUNCTION DEVELOPMENT IN ARTERIAL HYPERTENSION

D. R. Adizova

Bukhara State medical institute, Bukhara, Uzbekistan

Arterial hypertension (AH) is a rapidly spreading disease among the population. This pathological process is characterized by kidney damage and in most cases leads to long-term disability and death. Complications of hypertension are caused by a variety of pathogenetic mechanisms, including vascular endothelial dysfunction, activation of the renin-angiotensin-aldosterone system, as well as an imbalance between the oxidative and antioxidant systems. Early detection of markers signaling the development of these mechanisms, as well as the study of genes and their polymorphisms that play a role in their regulation, is of particular importance for preventing complications. Therefore, the study of changes in the kidneys in hypertension and the assessment of hereditary predisposition are of considerable scientific and practical interest.

Ўзининг асоратланиши, ногиронлик ва ўлим кўрсаткичи структурасида салбий юқори ўрнига эга бўлган артериал гипертензия (АГ) ер юзида энг кенг тарқалган касалликлардан ҳисобланади. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилотининг 2024 йил 8 январда янгиланган маълумотларига кўра дунёда 30-79 ёш оралиғидаги аҳолининг 33,1% гипертензияга чалинган (2018 йил 31 декабрда тугалланган тадқиқот натижалари). Гипертензия билан оғриган беморлар сони 1990 йилдаги 650 миллиондан 1919 йилда 1,3 миллиардга етди. Уларнинг 2/3 қисми паст ва ўрта даражадаги иқтисодий кўрсаткичларга эга бўлган мамлакатларда яшайди [1,2]. Баҳолашнича катта ёшдаги 46% беморлар ўзларида касаллик мавжудлигини билмайдилар. Афсуски, беморларнинг ярмидан камроғида (42%) касалликга ташхис қўйилади ва муолажалар буюрилади. Уларнинг 1/5 да артериал гипертензия назоратда ушлаб турилади. Шунинг учун жаҳон тиббиёти ҳамжамияти ушбу касалликни 2030 йилга қадар 33% га камайтиришни ўз олдида мақсад қилиб қўйган. Бутун дунёдаги

каби Республикамизда ҳам юқори қон босими ўлимнинг етакчи сабабларидан бири ҳисобланади [1,2, 3, 4].

Ўлимга олиб келишнинг асосий сабаблари нишон аъзоларининг зарарланиши ҳисобланиб, улар орасида буйракларда юзага келадиган ўзгаришлар юрак-қон томир касалликлари билан биргаликда етакчи ўрин тутати. Россия Федерациясида 15 570 кишини қамраб олган ЭССЕ-РФ кузатувида СКД-ЕРІ формуласи ёрдамида юқори қон босими мавжуд беморларда ҳисобланган коптокчалар филтрацияси тезлиги (хКФТ) аниқланган. Ва унда 36,6% беморларда сурункали буйрак касаллиги (СБК) қайд этилган [5].

Томирлар тузилмасидаги ўзгаришлар юқори қон босими сақланишида муҳим ўрин ўйнайди. АГ ривожланишига жавобан томирларда структур ўзгаришлар, жумладан, унинг медиасини қалинлашиши ҳамда диаметрининг торайиши кузатилади ва улар томирлардаги эрта бузилишларнинг белгиси ҳисобланади. Натижада қон томирлар деворини ортиқча юкламаларга чидамлилигини сақлайди. Лекин унча кўп бўлмаган томир деворидаги ўзгаришлар ҳам пировард оқибатда қон босимини кўтарилишига олиб келади. Буйрак афферент томирлари гипертрофияси уларни деворининг физиологик мослашуви ҳисобланади. Ушбу физиологик жараён буйрак перфузион босимини сурункали кўтарилишига жавобан томир девори гемодинамик стрессини ва уни камайишини таъминлашга қаратилган. Буйрак томирлари девори гипертрофияси сабабли унинг силлиқ мушакларидан кислород диффузиясининг ўзгариши пировард оқибатда коптокчалар ва тубуло-интерстициал тузилмаларни ишемик ўзгаришига олиб келади [6].

Ренин-ангиотензин-альдостерон тизимининг (РААТ) таркибий қисми ҳисобланган ангиотензин II нинг фаоллашуви афферент ҳамда кўпроқ эфферент томирларнинг вазоканстрикциясини юзага келтиради ва бу ўз навбатида коптокча ичи босимининг кўтарилишига сабаб бўлади. Унинг ошиши коптокчалар капиллярларининг кенгайиши, эндотелийнинг зарарланиши, оксил филтрациясининг юзага келишига олиб келади ва оқибатда гломеруляр коллапс (томирлар бўшлиғини сегментар ёки тотал облитерацияси, подоцитлар гипертрофияси ва гиперплазияси сабабли коптокчалар базал мембранасини бўлмашиши ҳамда коллапси), сегментар некроз ҳамда гломерулосклероз юзага келади [7]. Гипертония касаллигида нефросклероз ривожланишида оксидатив стресс ҳолатларини юзага келиши муҳим аҳамиятга эга [8].

Буйрак артериолалари, гломеруляр ва каналчалар ҳужайраларида, зич доғ соҳасида ва подоцитларда кислороднинг фаол шакллари ишлаб чиқарилади. Томирнинг фаол агентлари, механик (кучланишдаги оғишлар) ва метаболик омиллар NADPH-оксидаза (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase) ёки митохондрияларни индукциялаш орқали ҳужайралар яллиғланиши ва кислороднинг фаол шакллари ишлаб чиқарилишини рағбатлантиради. Кислороднинг фаол шакллари томир торайиши ва кенгайишининг кучли бошқарувчиси ҳисобланади ва эндотелийни релаксацияловчи омил – азот оксидини (NO) биосингувчанлигини сусайтиради. Улар липидлар перекис оксидланишига олиб келиб, транскрипциянинг яллиғланиш олди омиллари фаоллаштиради, ўсиш омили ишлаб чиқарилишини кучайтиради ва фиброз чақиради.

Кислороднинг фаол шакллари афферент артериолалар тонусини ва реактивлигини билвосита (тубулогломеруляр қайта боғланишни кучайтириш орқали) ёки бевосита (NO миқдорини пасайишига олиб келувчи кичик томир механизмлари ёрдамида) ошириши мумкин. Шунингдек, буйрак оксидатив стресси ва АГ ривожланиши барқарорлашиши орасида узвий боғлиқлик мавжуд [9].

Шу ўринда таъкидлаш лозимки, АГ мавжуд барча беморларда буйраклар дисфункцияси аниқланмайди, мабодо у юзага келган ҳолларда ҳам жараённинг кечиши беморларда бир-биридан бирмунча фарқ қилади. Гипертония касаллигида буйрак етишмовчилигининг терминал босқичигача кечиши ва жараённинг оиланинг бошқа аъзоларида ҳам мавжудлиги касаллик ривожланишида наслий мойиллик борлигидан далолат беради [9]. АГ да турли ирқларга мансуб беморларда касалликнинг авлоддан авлодга ўтиши, шу жумладан унда буйраклар зарарланиши ўрганилган. Лекин кўп ҳолларда креатинин клиренси ва альбуминурияга таъсир этувчи локуслар аниқланмаган. Геном локусларини ўрганиш билан шуғулланувчи кўпгина муаллифлар тадқиқотларида инсон геноми 2, 3, 4, 7, 10, 14, и 19 хромасомаларида коптокчалар филтрацияси тезлиги, зардоб

креатинин клиренси вариациясини бошқарувчи локуслар аниқланганлигига доир натижаларни кўриш мумкин. Айниқса гипертония билан касалланган оқ танли ва афроамерикаликларда сурункали буйрак касалликлари билан боғлиқ локуслар 3-хромосомада (оқ танлиларда 3 pter дан 115 cM ва қора танлиларда 3 pter дан 215 cM масофада) аниқланган [10,11,12,13].

Хайвонларда ўтказилган тадқиқотларда азот оксиди синтезасини сурункали ингибирлаш тизимли ва гломеруляр гипертензияга, ишемияга, гломерулосклерозга ҳамда тубулоинтерстициал зарарланишга ва протеинурияга олиб келган [14]. Шунингдек, баъзи клиник ва экспериментал тадқиқотларда азот оксиди танқислиги оқибатида СБК ривожланиши ҳамда зўрайиб боровчи буйраклар дисфункцияси билан боғлиқлиги исботланган [15]. Ассиметрик диметиларгининни (азот оксиди синтазаси ингибитори) юқорилиги СБК нинг жадаллашишига ва юрак-қон томир касалликлари хавфини ошишига олиб келиши кўп сонли илмий кузатувларда ўз исботини топган. Айрим кузатувларда диметиларгинин диметиламиногидролазанинг томир фаоллиги зардобдаги ассиметрик диметиларгининни назорат қилади ва балки айрим буйраги зарарланган инсонларда жараённи компенсация қилади. Лекин нисбатан муҳим бўлса ҳам ҳозирга қадар бу жараёнлар тўлиқ ўрганилмаган ва келажакда улардан даволашни муқобиллаштиришда фойдаланиш мумкин [16].

Гипертония касаллигида ўтказилган кузатувда супероксиддисмутаза кўрсаткичлари билан буйракнинг эрта зарарланиши орасида ишончли манфий корреляцион боғлиқлик аниқланган. Бинобарин шундай экан супероксиддисмутаза буйракда химоя вазифасини ўтайди деган тахминга келиш мумкин. Маълумки, супероксиддисмутаза клиникада аниқлаш унча мураккаб бўлмаган кўрсаткич бўлиб, оксидатив стрессини ишончли маркери саналади. Гипертония касаллигида буйракларни эрта зарарланиш ҳолатларида уни корреляцияда эканлиги жараён механизмини аниқлаш ва даволашда янги истиқболлар очиши мумкин [17].

Юқорида баён қилганимиздек гипертония касаллиги юзага келиши ҳамда уларда буйрак дисфункцияси ривожланишида наслий мойиллик, хусусан, бемор ирки, яшаш ҳудуди, муҳим аҳамиятга эгаллиги кўрсатилган.

Улар орасида супероксиддисмутаза ва азот оксиди синтазаси генларининг ўрни тўғрисида адабиётларда қатор маълумотлар келтирилган. Супероксиддисмутаза ферменти антиоксидант хусусиятга эга бўлиб, инсон организмда муҳим ўрин ўйнайди. Инсон рекомбинант супероксиддисмутаза 8 ҳафталик эркак сичқонларга қорин орқали ҳафтада 1 марта 8 ҳафта давомида юборилган. Кузатувда албуминурия, менингиал кенгайишлар ва интерстициал фиброз камайганлиги тасдиқланган. Молекуляр даражада рекомбинант супероксиддисмутазани юборилиши протеинкиназани фаоллаштирувчи аденозин-монофосфатни фосфолирланишини кўпайтириши, 1a пероксисом коактиваторнинг пролифератив фаоллиги ёрдамида рецепторларни жадаллаштириши, FoxO1 (Forkhead box 1) ва FoxO3a транскрипция омилларини дефосфорилланиши кузатилган. Натижада гипергликемия таъсирида юзага келган апоптоз ва оксидатив стресс камайганлиги қайд этилган [18].

Эндотелиал азот оксиди синтазаси eNOS 4b/a гени полиморфизмини буйрак дисфункцияси билан мустаҳкам боғлиқликда эканлиги аниқланган. Инсонларда азот оксиди синтазаси гени 7q35-q36 хромосомада жойлашган, тўлиқ узунлиги 21-22 кб, таркибида 25 интрон ва 26 экзонлар сақлайди. Ундан ташқари ушбу генни кўп сонли полиморфизмлари, хусусан 5 марта қайталанувчи b аллели ва 4 марта қайталанувчи a аллелларини ичига олган 4 интронда 27bp мавжуд. Улар ўз навбатида кўплаб 4 b/b, 4 a/a ва 4 b/a генотипларини ҳосил қилади [19, 20].

Юқорида баён қилинганлар гипертония касаллигида нефропатиянинг ривожланиш механизмлари мураккаб эканлигини тасдиқлайди. АГда буйрак зарарланиши юзага келишида супероксиддисмутаза тизими ўзгариши таъсирида кузатиладиган оксидатив стресс ҳамда азот оксиди химоялаш ҳолати сусайиши муҳим аҳамиятга эга эканлиги тасдиқланган. Шу билан бир қаторда ушбу икки тизим генларининг гипертония касаллигида буйраклар дисфункцияси ривожланишида қатнашиши тўғрисида маълумотлар бўлса ҳам улар мунозарали ва турли миллат ҳамда ирқ вакилларида бир хил эмаслиги

келтирилган. Шуларни этиборга олиб АГ да оксидатив тизим, кислороднинг фаол кўринишлари, антиоксидатив тизим, бу тизим бошқарувида роль ўйновчи генлар ва генлар полиморфизмини ўрганиш касалликлар асоратларини башоратлашга имкон беришини инобатга олган ҳолда уларни олдини олишга қаратилган чораларни ишлаб чиқиш ва тадбиқ этиш янада чуқур илмий тадқиқотлар ўтказишга тақозо этади.

Фойдаланилган адабиётлар:

1. Всемирная организация здравоохранения. Стандартизированная по возрасту распространенность артериальной гипертензии среди взрослых в возрасте от 30 до 79 лет (%). 608DE39. NCD_HYP_PREVALENCE_A. <https://data.who.int/ru/indicators/i/7DA4E68/608DE39>.
2. Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC)., Lancet 2021; 398: 957–80. doi:10.1016/ S0140-6736(21) 01330-1).
3. Guideline for the pharmacological treatment of hypertension in adults. Geneva: World Health Organization; 2021.
4. Таджиев Ф.С., Искандарова Ф.И., Кобилова Н.А. Распространенность и факторы риска артериальной гипертензии среди населения Самаркандской области// Тюменский медицинский журнал. – 2017. - №1 (19). – С 54-58
5. Кузьмин О.Б., Жежа В.В., Белянин В.В., Бучнева Н.В. Раннее повреждение почек у больных артериальной гипертензией: прогностическое значение и подходы к нефропротективной терапии. Артериальная гипертензия. 2016;22(5): 519–527. doi: 10.18705/1607-419X-2016-22-5-519-527.
6. Mennuni, S., Rubattu, S., Pierelli, G., Tocci, G., Fofi, C., & Volpe, M. Hypertension and kidneys: unraveling complex molecular mechanisms underlying hypertensive renal damage. Journal of human hypertension, 2014, 28(2), 74–79. <https://doi.org/10.1038/jhh.2013.55>.
7. Муркамилов И.Т., Сабилов И.С., Фомин В.В. и др. Фокально-сегментарный гломерулосклероз: современное состояние проблемы. Архивъ внутренней медицины. 2020; 10(1): 38–46. DOI:10.20514/2226-6704-2020-10-1-38-46.
8. Mennuni, S., Rubattu, S., Pierelli, G., Tocci, G., Fofi, C., & Volpe, M. Hypertension and kidneys: unraveling complex molecular mechanisms underlying hypertensive renal damage. Journal of human hypertension, 2014, 28(2), 74–79. <https://doi.org/10.1038/jhh.2013.55>.
9. Mennuni, S., Rubattu, S., Pierelli, G., Tocci, G., Fofi, C., & Volpe, M. Hypertension and kidneys: unraveling complex molecular mechanisms underlying hypertensive renal damage. Journal of human hypertension, 2014, 28(2), 74–79. <https://doi.org/10.1038/jhh.2013.55>
10. Chen G, Adeyemo AA, Zhou J, et al. A genome-wide search for linkage to renal function phenotypes in West Africans with type 2 diabetes. Am J Kidney Dis. 2007;49:394–400.
11. Leon JM, Freedman BI, Miller MB, et al. Genome scan of glomerular filtration rate and albuminuria: the HyperGEN study. Nephrol Dial Transplant. 2007;22:763–771.
12. Suraksha Agrawal. SS Agarwal. Sita Naik. Genetic contribution and associated pathophysiology in end-stage renal disease//The Application of Clinical Genetics. -2010:3. P. 65–84.
13. DeWan AT, Arnett DK, Atwood LD, et al. A genome scan for renal function among hypertensives: the HyperGEN study. Am J Hum Genet. 2001;68:136–144
14. Baylis C. Nitric oxide deficiency in chronic kidney disease. Gottschalk Lecture 2007. AJP Renal.2008; 294:F1–F9.
15. Martens CR, Edwards DG. Peripheral vascular dysfunction in chronic kidney disease. Cardiol Res Pract. 2011; 2011:267–257.
16. Baylis C. Nitric oxide synthase derangements and hypertension in kidney disease. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2012 Jan;21(1):1-6. doi: 10.1097/MNH.0b013e32834d54ca.
17. Yu X, Xu R, Huang W, Lin L, Zheng F, Wu X. Superoxide dismutase as a protective factor for microalbuminuria in hypertensive patients. Sci Rep. 2022 Nov 28;12(1):20432. doi: 10.1038/s41598-022-24804-3.
18. Hong YA, Lim JH, Kim MY, Kim Y, Park HS, Kim HW, Choi BS, Chang YS, Kim HW, Kim TY, Park CW. Extracellular Superoxide Dismutase Attenuates Renal Oxidative Stress Through the Activation of Adenosine Monophosphate-Activated Protein Kinase in Diabetic Nephropathy. Antioxid Redox Signal. 2018 Jun 10;28(17):1543-1561. doi: 10.1089/ars.2017.7207.
19. Denimal D, Monier S, Brindisi MC, et al. Impairment of the Ability of HDL From Patients With Metabolic Syndrome but Without Diabetes Mellitus to Activate eNOS: Correction by S1P Enrichment. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2017;37:804-11.
20. Sun X, Gan H, Xia Y. A. Metaanalysis of the effects of endothelial nitric oxide synthase 4ba polymorphism on renal interstitial fibrosis in diabetic nephropathy. Ann Palliat Med 2021;10(1):633-645. doi:10.21037/apm-20-2585