

УДК 616.61-008.64-036.12-06:[616.1-008:616.24-008.4]-07-085.835.32

ЛИСЯНСКАЯ О.Ю.
Киевская областная клиническая больница

ГИПОКСИЯ — ВЕДУЩИЙ ФАКТОР ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

Резюме. Современные данные свидетельствуют об участии гипоксии в процессе формирования фиброза в почках и прогрессирования хронической болезни почек. Одним из основных факторов в цепочке повреждения при тканевом дефиците кислорода является индуцированный гипоксией фактор. Понимание процесса повреждения почки при гипоксии может дополнить представление о нефропротекции пациентов с хронической болезнью почек, даст возможность улучшить рекомендации по ведению данной группы больных.

Ключевые слова: гипоксия, хроническая болезнь почек, фиброз, индуцированный гипоксией фактор.

Достаточное снабжение кислородом клеток и тканей — неотъемлемое условие для нормального функционирования организма. Нарушение баланса между потребностью клеток и доставкой кислорода приводит к развитию гипоксии.

Необходимо понимать, что нормоксия — это состояние, при котором концентрация (напряжение) кислорода в окружающей клетке 85–90 мм рт.ст., соответственно, гипоксия — все, что ниже [17]. Понятия эти весьма условны, так как большинство тканей в норме прибывает в условиях так называемой физиологической гипоксии.

Последние данные свидетельствуют об участии гипоксии в процессе формирования фиброза в почках и прогрессирования хронической болезни почек (ХБП) [5].

Физиологическая гипоксия почки. Особенности строения

Несмотря на интенсивное кровоснабжение почки (400 мл на 100 г/мин, что составляет около 20 % от сердечного выброса) и соответствующую доставку кислорода, напряжение кислорода в почечной ткани соответствует примерно 30 мм рт.ст., меньше всего в мозговом слое — около 5 мм рт.ст. [3]. Такая физиологическая гипоксия почек связана с особенностями кровоснабжения. Между параллельно расположенными артериальными и венозными прегломерулярными и постгломерулярными сосудами возникает шунт диффузии. Кислород через шунт диффузии переходит из артериол в венозную систему [11].

Гипоксия и индуцированный гипоксией фактор

При гипоксии клетки включают адаптивные реакции, чтобы выжить в условиях кислородного голодания. Среди них гипоксией индуцированный

фактор (HIF), играющий решающую роль как в адаптивных процессах, так и в процессах апоптоза (Peter Carmeliet, 1998).

История изучения фактора начиналась с исследования вопроса, регулирующего активность промотора гена эритропоэтина в условиях гипоксии. Первооткрывателем был молодой врач-педиатр Грегг Семенза из госпиталя Джонса Хопкинса.

Так, в 1995 году стало известно, что фактор представляет собой гетеродимер, в котором одна из субъединиц является кислородзависимой. В 2001 году был определен механизм, благодаря которому происходит регуляция стабильности кислородзависимой субъединицы — гидроксигидроксилаз. Фактору дали название «гипоксией индуцированный фактор» (hypoxia-induced factor — HIF).

Первоначально HIF был открыт как транскрипционный активатор эритропоэза. Однако вскоре стало ясно, что функции HIF значительно шире, и он прямо или косвенно регулирует несколько сотен генов. HIF является ключевым медиатором клеточного гомеостаза кислорода. Играет главную роль в системном ответе на гипоксию, и его действие можно проследить в каждой реакции, в результате которой высвобождается кислород [8].

HIF представляют собой гетеродимерные белки, состоящие из HIF-β субъединицы и одной из трех кислородзависимых HIF-α субъединиц (HIF-1α, HIF-2α или HIF-3α), которые формируют при диме-

Адрес для переписки с автором:

Лисянская Оксана Юрьевна
E-mail: oksana_bardina@mail.ru

© Лисянская О.Ю., 2016

© «Почки», 2016

© Заславский А.Ю., 2016

ризации с β -субъединицами соответственно HIF-1, HIF-2 и HIF-3 [8].

Функции гипоксией индуцированного фактора — вазомоторная регуляция, транспорт глюкозы, эритропоэз, ангиогенез, апоптоз, клеточная пролиферация и множество других процессов, влияние как на межклеточное взаимодействие («клетка — клетка»), так и взаимодействие «клетка — субстрат» [7, 16].

Наиболее изучены HIF-1 и HIF-2. HIF-1 — не тканеспецифичный, регулирует экспрессию основных ферментов гликолиза, ряд антиапоптотических факторов, активирует факторы роста сосудов. HIF-2 — тканеспецифичный, в том числе к ткани почки. Регулирует экспрессию факторов созревания сосудов, эритропоэтин и циклин [14].

HIF в условиях гипоксии и нормоксии

В условиях нормоксии HIF разрушается пролилгидроксилазой с двухвалентным железом.

При гипоксии происходит каскад реакций, активируя HIF; α - и β -субъединицы образуют гетеродимер, перемещаются в ядро и взаимодействуют с особыми последовательностями в промоторах генов HRE (hypoxia responsive elements), что приводит к экспрессии HIF-зависимых генов (рис. 1).

При острой (кратковременной) гипоксии происходят процессы: переход на гликолиз, активация механизма защиты клеток от апоптоза, продукция факторов роста. В петле Генле эта активация приводит к ренопротекции острого ишемического повреждения [2].

При длительной хронической гипоксии на первых этапах активируются оба фактора HIF, доминирует HIF-1 [4]. Постепенно при умеренной и длительной гипоксии переходит переключение на HIF-2. Усиливается ангиогенез, формируя неполноценное микрососудистое русло (извилистость, сосудистые перемычки), происходит дополнительная пролиферация клеток, развивается интерстициальный фиброз [18]. При продолжающейся длительной гипоксии HIF индуцирует апоптоз, что

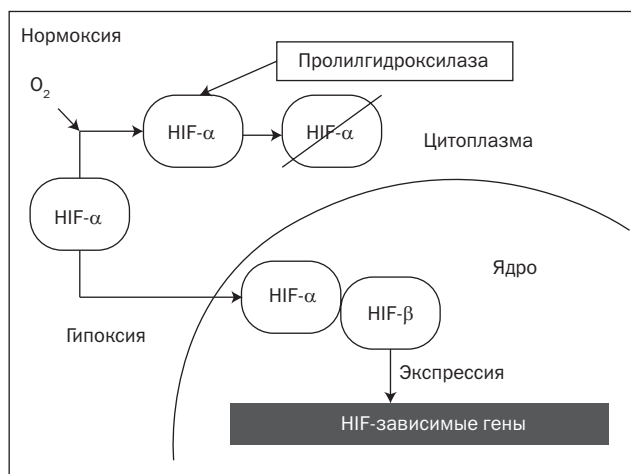


Рисунок 1. HIF в условиях гипоксии и нормоксии

приводит к некрозу клеток. Кроме того, высокая активность HIF онкогенна и может приводить к формированию опухоли почек [12].

Порочный круг: гипоксия — повреждение почки — гипоксия

Прогрессирование фиброза приводит к расширению тубулоинтерстициального пространства, увеличению расстояния между капиллярами и канальцами, что снижает эффективность диффузии кислорода и приводит к усилению гипоксии.

При ХБП дефицит кислорода в тканях усугубляется анемией, стенозом почечной артерии, уменьшением количества перитубулярных капилляров, с ослаблением их кровотока, интерстициальным фиброзом [15].

В первую очередь гипоксия вызывает канальцевое повреждение, так как проксимальные канальцы исключительно зависят от аэробного окислительного метаболизма и не способны эффективно переключаться на анаэробный гликолиз в условиях дефицита кислорода. Пораженные тубулярные клетки приводят к поражению клубочкового аппарата за счет канальцевой обструкции и нарушению тубулогломерулярной обратной связи. Кроме этого, клетки могут индуцировать интерстициальный фиброз, усугубляя гипоксию. Безусловно, этот процесс приводит к прогрессированию ХБП [6].

Формируется порочный круг, при котором повреждается почечная ткань, ухудшаются ее функции, прогрессирует хроническая болезнь почек, приводящая к дополнительному дефициту кислорода (рис. 2).

Выводы

Современное понимание роли гипоксии в прогрессировании ХБП может дополнить лечебно-профилактические мероприятия, направленные на сохранение функции почек при ХБП. Основные цели профилактики прогрессирования тубулоинтерстициальных поражений при ХБП — влияние на гипоксию и фиброз.

Можно выделить теоретические варианты снижения почечной тканевой гипоксии:

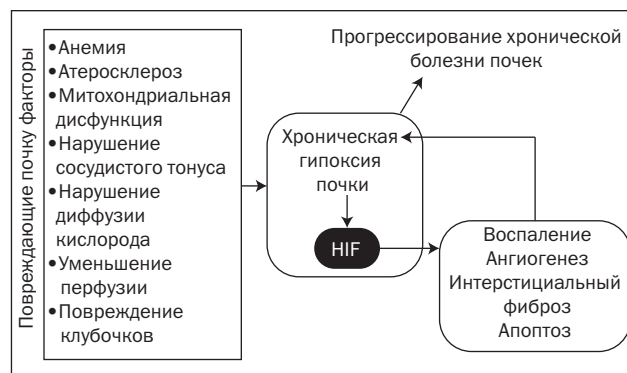


Рисунок 2. Порочный круг прогрессирования ХБП

— увеличение доставки кислорода как вариант увеличения концентрации гемоглобина (лечение анемии, оксигенотерапия);

— хирургические процедуры ревазуляризации, ангиопластика;

— ингибирование системы ренин-ангиотензина, сохранялся баланс между доставкой кислорода и потребления;

— уменьшение фиброза в тканях;

— регуляция HIF с помощью ингибиторов пролилгидроксилазы.

Вопрос влияния гипоксии и других факторов, поражающих почки, активно изучается многими научными центрами. Современные данные — это первые шаги к новым медицинским открытиям, новым методам лечения и профилактики болезни почек.

Конфликт интересов. Статья «Гипоксия — ведущий фактор прогрессирования хронической болезни почек» является литературным обзором материалов, указанных в списке литературы, с выводами автора. Материалы данной статьи можно использовать, корректно ссылаясь на источник. Статья никак не спонсировалась.

Список литературы

1. Birguel Kurt, Katharina Gerl. *Chronic Hypoxia-Inducible Transcription Factor-2 Activation Stably Transforms Juxtaglomerular Renin Cells into Fibroblast-Like Cells In Vivo* // *J. Am. Soc. Nephrol.* — Mar 1, 2015. — № 26. — P. 587-596.

2. Gunnar Schley, Bernd Klanke, Johannes Schudel, Frauke Forstreuter, Deepa Shukla, Armin Kurtz, Kerstin Amann, Michael S. Wiesener, Seymour Rosen, Kai-Uwe Eckardt, Patrick H. Maxwell, Carsten Willam. *Hypoxia-Inducible Transcription Factors Stabilization in the Thick Ascending Limb Protects against Ischemic Acute Kidney Injury* // *Journal of the American Society of Nephrology.* — 2010. — № 22. — P. 2004-2015.

3. Haase Dr. Volker H. *Mechanisms of Hypoxia Responses in Renal Tissue* // *Journal of the American Society of Nephrology.* — April 2013. — № 24. — P. 537-541.

4. Kaelin W.G. Jr, Ratcliffe P.J. *Oxygen sensing by metazoans: the central role of the HIF hydroxylase pathway* // *Molecular Cell.* — 2008. — № 4. — P. 393-402.

5. Eckardt K.-U., Rosenberger C., Jørgensen J.S. *Wiesener Role of Hypoxia in the Pathogenesis of Renal Disease* // *Blood Purification.* — 2003. — № 3. — P. 253-257.

6. Malou Friederich-Persson, Patrik Persson, Angelica Fasching, Peter Hansell, Lina Nordquist, Fredrik Palm. *Increased kidney metabolism as a pathway to kidney tissue hypoxia and damage: effects of triiodothyronine and dinitrophenol in normoglycemic rats* // *Advanced experimental medical biology.* — 2013. — № 789. — P. 9-14.

7. Mei Yee Koh, Garth Powis. *Passing the baton: The HIF switch* // *Trends in Biochemical Sciences.* — 2012. — № 37. — P. 364-372.

8. Nanduri R. Prabhakar, Gregg L. Semenza. *Oxygen Sensing and Homeostasis* // *Physiology Published.* — 2015. — № 30. — P. 340-348.

9. Nüría M. Pastor-Soler, *Muc1 is protective during kidney ischemia-reperfusion injury* // *J. Am. Soc. Renal Physiol.* — Jun 15, 2015. — № 308. — P. 452-462.

10. Peter Carmeliet, Yuval Dor, Jean-Marc Herbert, Dai Fukumura, Koen Brusselmans, Mieke Dewerchin, Michal Neeman, Françoise Bono, Rinat Abramovitch, Patrick Maxwell, Cameron J. Koch, Peter Ratcliffe, Lieve Moons, Rakesh K. Jain, Düsürü Collen. *Role of HIF-1 α in hypoxia-mediated apoptosis, cell proliferation and tumour angiogenesis* // *Nature.* — 1998. — № 394. — P. 485-497.

11. Roger G. Evans, Bruce S. Gardiner, David W. Smith, Paul M. O'Connor. *Intrarenal oxygenation: unique challenges and the biophysical basis of homeostasis* // *American Journal of Physiology — Renal Physiology.* — 2008. — № 295. — P. 59-70.

12. Schönerberger D., Harlander S., Rajski M., Jacobs R.A., Lundby A.K., Adlesic M., Hejhal T., Wild P.J., Lundby C., Frew I.J. *Formation of renal cysts and tumors in Vhl/Trp53-deficient mice requires HIF-1 α and HIF-2 α* // *Cancer research.* — 2016. — № 1. — Published Online First.

13. Qingdong Ke, Max Costa. *Hypoxia-Inducible Factor-1 (HIF-1)* // *Molecular Pharmacology.* — 2006. — Vol. 70. — P. 69-80.

14. Xiaofang Yu Yi Fang, Hong Liu, Jiaming Zhu, Jianzhou Zou, Xunhui Xu, Suhua Jiang, Xiaoqiang Ding. *The balance of beneficial and deleterious effects of hypoxia-inducible factor activation by prolyl hydroxylase inhibitor in rat remnant kidney depends on the timing of administration* // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2012. — № 27. — P. 110-119.

15. Xuan Li, Hideki Kimura, Kiichi Hirota. *Hypoxia reduces the expression and anti-inflammatory effects of peroxisome proliferator-activated receptor- γ in human proximal renal tubular cells* // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2007. — № 22. — P. 41-51.

16. Левина А.А. *Регуляция гомеостаза кислорода, фактор, индуцированный гипоксией (HIF), и его значение в гомеостазе кислорода* // *Педиатрия.* — 2009. — Т. 87, № 4. — С. 92-97.

17. Овсянников В.Г. *Патологическая физиология, типовые патологические процессы.* — Ростовский медицинский университет, 1987. — 192 с.

18. Серебровская Т.В. *Гипоксия-индуцибельный фактор: роль в патофизиологии дыхания* // *Украинский пульмонологический журнал.* — 2005. — № 3. — С. 77-81.

Получено 25.01.16

Принято в печать 27.01.16 ■

Лисяньська О.Ю.

Київська обласна клінічна лікарня

ГІПОКСІЯ — ПРОВІДНИЙ ЧИННИК ПРОГРЕСУВАННЯ ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК

Резюме. Сучасні дані свідчать про участь гіпоксії в процесі формування фіброзу в нирках і прогресування хронічної хвороби нирок. Одним з основних факторів у ланцюжку пошкодження при тканинному дефіциті кисню є індукований гіпоксією фактор. Розуміння процесу пошкодження нирки при гіпоксії може доповнити уявлення про нефропротекцію пацієнтів із хронічною хворобою нирок, дасть можливість поліпшити рекомендації щодо ведення даної групи хворих.

Ключові слова: гіпоксія, хронічна хвороба нирок, фіброз, індукований гіпоксією фактор.

Lysińska O.Yu.

Kyiv Regional Clinical Hospital, Kyiv, Ukraine

HYPOXIA — A LEADING FACTOR OF CHRONIC KIDNEY DISEASE PROGRESSION

Summary. Recent data indicate the involvement of hypoxia in the formation of kidney fibrosis and progression of chronic renal disease. One of the main factors in the chain of damage in the tissue oxygen deficiency is a hypoxia-induced factor. Understanding the process of kidney damage during hypoxia can complement the concept of nephroprotection in patients with chronic kidney disease, will provide an opportunity to improve the guidelines on the management of this group of patients.

Key words: hypoxia, chronic kidney disease, fibrosis, hypoxia-induced factor.