



THE ROLE OF GENETIC FACTORS IN THE DEVELOPMENT OF CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS

Zhumanazarov SB,
Jabbarov AA

Tashkent Medical Academy, Tashkent, Uzbekistan



Announcement

The article provides information on the etiology and pathogenesis of chronic glomerulonephritis. It has been shown that the expression products of candidate genes can affect the pathological processes occurring in the kidney tissue and the degree of disease progression.

Keywords:

Chronic glomerulonephritis, molecular genetic factors, genes of vasoactive hormones



Сўнги ўн йил ичида сурункали гломерулонефрит (СГН) етиологияси ва патогенезини ўрганиш ва тушунишда илм-фан соҳасида муҳим кадам ташланди. СГН ҳосил бўлиш механизмлари жуда мураккаб, бу касалликнинг етиопатогенези тўлиқ ўрганилмаган, шунинг учун илмий изланувчилар бу соҳада катта илмий изланишлар олиб бормоқда [1, 2, 3, 4].

Сурункали гломерулонефритнинг етиопатогенезини шартли равишда икки компонентга бўлиш мумкин: иммунокомплексли ва антителали [5, 6]. Иммунокомплекс механизм антигенлар ва уларга қарши антитаналарни ўз ичига олган иммункомплексларнинг буйрак коптокчаларига ўтириши натижасида ривожланади [2]. Ушбу комплекслар қон томирларида айланиб, кейин буйрак коптокчалари капиллярлари базал мембранасининг ташқи юзасига ва мезангиумга ёпишади. Ҳосил бўлган иммункомплекслар яллиғланишни келтириб чиқаради, уларнинг атрофида нейтрофиллар ва макрофаглар тўпланиб буйрак коптокчаларининг тузилишига зарар етказиши [7].

Сурункали гломерулонефрит ривожланишининг антителали механизми қуйидагича амалга ошади: иммунокомпетент тизим капиллярларнинг базал мембранасини шикастлайдиган антитаналарни ишлаб чиқаради [2, 8]. Базал мембрана антигенлари танага бегона бўлиб қолади ва бу антигенларга нисбатан аутоантитаналар ишлаб чиқарилади. Ҳосил бўлган комплимент мембранада аутоантиген - аутоантитело комплексининг локализацияси соҳасида жойлашади [8]. Кейин нейтрофиллар базал мембранага кўчиши ва мембрананинг шикастланишини кучайтирадиган ферментларнинг ишлаб чиқарилиши бошланади. Яллиғланиш жараёнини

кучайтирадиган вазоактив моддаларнинг чиқарилиши мембрана шикастланадиган жойда жойлашган тромбоцитлар билан боғлиқ.

СГН ривожланишида ва авж олишида юқорида муҳокама қилинган механизмлар иммун характерга эга, аммо касалликнинг ноиммун характерга эга бўлган механизмлари мавжудлигини ҳам еслатиб ўтиш керак, буларга биринчи навбатда кининлар, серотонин, ренин, қонда простагландинлар, артериал гипертензия, гломеруляр капиллярларда фибрин йўқолиши, буйрак коптокчаларида ва найчаларда протеинуриянинг зарарли таъсири киради [1, 9].

Гемодинамик бузилишларни (ҳам тизимли, ҳам ички гипертензия) биринчи навбатда коптокчалар шикастланишининг ноиммун характерга эга бўлган механизмлари қаторига киритиш керак [10].

Мезангиал хужайраларнинг кўпайиши ва мезангиал матрицанинг гиперпродукцияси мезангиумга ўтадиган гломеруляр капиллярлар ичидаги босимнинг ошиши натижаси ҳисобланади. Оксиллар, липидлар ва бошқа плазма таркибий қисмларининг макромолекулалари коптокча капиллярларнинг базал мембранасига кириб, мезангиумга ўтириб, уни кенгайтишига, мезангиал хужайраларнинг кўпайишига ва мезангиал матрицанинг гиперпродукциясига ёрдам беради ва натижада гломеруляр склерозга учрайди.

Шуни таъкидлаш керакки, буйраклар ҳолати ва артериал гипертензия (АГ) ўртасидаги боғлиқлик жуда мураккаб, чунки буйраклар артериал гипертензиянинг ҳам сабабчиси, ҳам нишон аъзосидир [11]. Буйрак функцияси пасайганда, артериал гипертензия учраш частотаси кескин ошиб, буйрак етишмовчилиги босқичида буйрак касалликлари нозологиясидан қатъий назар деярли 90% га етади [10].

Бугунги кунга келиб, буйрак гипертензиясининг патогенезида ренинангиотензин-алдостерон тизимининг (РААС) роли тўғрисида муҳим илмий маълумотлар тўпланган [13, 14]. РААС фаоллашганда қон айланиши ҳажмининг ошиши ва бошқа вазоконстриктор омиллар (ангиотензин I, ангиотензин II, ангиотензин ўзгартирувчи ферменти ва бошқалар) фаоллигининг ошиши туфайли қон босимининг кўтарилишига олиб келади. Масалан, ангиотензин II қон босими даражасининг кўтарилиши ва сақланишига олиб келади, организмдаги буйрак томонидан натрий ва сувнинг ушлаб қолинишини оширади ва қон томирларнинг қаршилигини оширади [14].

Алдостерон буйраклардаги натрий реабсорбциясининг ва шу билан бирга хужайрадан ташқари суюқлик миқдори ва калий метаболизмининг регулятори [15]. Алдостерон секрециясининг кўпайиши РААС активациясининг барча ҳолатларида гипертензия ривожланишига олиб келади. Қон томирлари деворининг эндотелияси томонидан ишлаб чиқарилган эндотелин-1 концентрациясининг ортиши қон томирларининг спазмини келтириб чиқариши мумкин, бу еса қон босимининг кўтарилишига олиб келади [16]. Буйрак қон томирлари қаршилигининг сезиларли даражада ошиши, протеинуриянинг кўпайиши ва гломерулар склерознинг тез ривожланиши билан артериал гипертензия ривожланишига масъул бўлган яна бир омил бу азот оксиди. Азот оксиди буйрак қон оқими ва ренин чиқарилишини тартибга солади [17].

Еътибор беринг, сурункали гломерулонефритнинг етиопатогенези анча мураккаб ва тўлиқ ўрганилмаган, аммо буйрак томирларидаги патологик ўзгаришлар, коптокча ичи ва тизимли гипертензия ушбу касалликнинг ривожланиши ва авж олишида муҳим рол ўйнайди. Шу сабабли, экспрессион маҳсулотлари ушбу патологияда қон томир реакцияларининг ривожланишида бевосита ёки билвосита иштирок етишга қодир бўлган молекуляр генетик белгиларни кўриб чиқиш мантиқан тўғри келади.

Шуни таъкидлаш керакки, касаллик учун номзод генларнинг полиморфик маркерларини ўрганиш катта амалий аҳамиятга эга [19, 20]. СГН генетик омилларининг

ролини ўрганишга бағишланган молекуляр генетик ишларнинг катта қисми РААС тизими генларининг полиморфизмларини ушбу касаллик билан боғлиқлигини ўрганишга қаратилган. [18, 19, 21].

Самуелссон О. ва бошқ (2000) ангиотензинни ўзгартирадиган фермент (АСЕ) генининг DD маркери сурункали буйрак етишмовчилиги бўлган еркакларда буйрак функциясининг тезроқ пасайиши билан боғлиқлигини аниқладилар. 2001 йилда Ловати Е. ва унинг жамоаси томонидан олиб борилган тадқиқотлар шуни кўрсатдики, генотипларнинг частоталари (ангиотензинни ўзгартирувчи ферментнинг локуслари - I/D АСЕ, ангиотензиноген - M235T AGT ва цитохром 11 В2 -344Т / С СYP11В2) терминал буйрак етишмовчилиги бор беморлар ва назорат гуруҳ беморлари ўртасида фарқ қилмади.

Стратта П. ва бошқ. (2004) нинг иши мембранали гломерулонефрит ривожланишида 1-тип ангиотензин II рецепторлари АТIIР1 (-1166А / С), AGT (M235T), АСЕ (I/D) ва эндотелиал азот оксиди синтаз eNOS (4a/4b) генларининг ролини ўрганишга бағишланган.

Камишова Е.С. ва бошқалар (2005) СГН билан оғриган беморларда eNOS генининг 174 аллел 4a, АСЕ генининг D аллели ва СYP11В2 генининг С аллели комбинацияларини ташиш тез-тез учрайдиган нефротик синдром билан боғлиқлигини аниқладилар. Ж.П.Шарнова (2006) ишида АТIIР1 генининг генотиби - 1166АС изоляцияланган стероидга чидамли нефротик синдром ва гематурия билан нефротик синдром ривожланишининг асосий омили эканлигини аниқладилар. Ушбу генотипнинг пролифератив ва пролифератив бўлмаган сурункали гломерулонефрит билан, шунингдек унинг морфологик вариантлари: фокал-сегментал гломерулосклероз ва мезангиокапилляр гломерулонефрит билан алоқаси ўганилди [22]. Адабиётлардан маълумки, эндотелин эндотелий томонидан синтез қилинган асосий вазоактив моддадир. Эндотелин-1 энг кучли вазоконстриктор, шунингдек хужайра пролиферацияси ва гормонал ишлаб чиқаришнинг модуляторидир.

Хулоса қилиб айтганда, гломерулонефрит билан касалланган беморларда генетик текширувларни эрта ўтказилиши, бу касалликни прогнозини яхшилайти, асоратларини олдини олади ва ўлим хавфини камайтиради.

Фойдаланилган адабиётлар рўйхати

1. Locatelli, F. Hrjgress in dialysis technology: membrane selection and patient outcome / F. Locatelli, F. Valderrabano, N. Hoenich [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. – 2000. – Vol. 15. – P. 1133-1139.
2. Шилов, Е.М. Первичный фокально-сегментарный гломерулосклероз: клинические и морфологические факторы прогноза/Е.М. Шилов, И.Е. Тареева, А.А. Иванов [и др.] // Терапевтический архив. – 2000. – №6. – С. 21-25.
3. Юшина, И. А. Оценка роли генетических и иммунологических факторов в формировании хронической почечной недостаточности на фоне хронического гломерулонефрита/И. А. Юшина, Е. В. Калмыкова, Е. В. Некипелова [и др.]//Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2008. – № 2. – С. 117-125.
4. Литовкина, О.Н. Анализ ассоциаций полиморфных маркеров генов вазоактивных гормонов с особенностями клинического проявления хронического гломерулонефрита. О.Н. Литовкина, Е.В. Некипелова, К.И. Прощаев [и др.] // Научные ведомости БелГУ. Сер. Медицина. Фармация. – 2012. – № 22(141), вып. 20. – С. 115-118.

5. Segerer, S. Chemokines, Chemocine Receptors, and Renal disease: From Basis Science to pathophysiologic and therapeutic studies / S. Segerer, P.J. Nelson, P. Schlondorff // J. Am. Soc. Nephrol. – 2000. – Vol. 11, № 21. – P. 152-176.
6. Шулудко, Б.И. Нефропатия как сосудистая патология / Б.И. Шулудко // Нефрология. – 2003. – Т. 7, № 4. – С. 21-28.
7. Gomez-Guerrero, C. Mesangial cells and glomerular inflammation: from the pathogenesis to novel therapeutic approaches / C. Gomez-Guerrero, P. Hernandez-Vargas, O. Lopez-Franco [et al.] / Curr Drug Targets Inflamm Allergy // – 2005. – Vol. 4 – P. 341-351.
8. Тареева, И.Е. Пути торможения развития хронической почечной недостаточности / И.Е. Тареева, И.М. Кутырина, А.Ю. Николаев [и др.] // Терапевтический архив. – 2000.-№ 6. – С. 9-14.
9. Рябов, С.И. Нефрология. Руководство для врачей / С.И. Рябов – СПб.: Спец. Лит., 2000. – 672 с.
10. Нефрология: Руководство для врачей / Под ред. Тареевой И.Е. – М.: Медицина, 2000. – 668 с.
11. Кузьмин, О.Б. Хроническая болезнь почек и состояние сердечно сосудистой системы / О.Б. Кузьмин // Нефрология. – 2007. – Т. 11, № 1. – С. 28-37.
12. Боровкова, Н.Ю. Суточная динамика артериального давления у больных хроническим гломерулонефритом с артериальной гипертонией и сохранной функцией почек / Н.Ю. Боровкова // Клиническая медицина. – 2009. – № 6. – С. 19-21.
13. Мустафина, О.Е. Полиморфизм гена ангиотензин-превращающего фермента и риск мультифакториальных заболеваний / О.Е. Мустафина, З.Н. Тхаркахова, А.М. Бикмеева [и др.] // Медицинская генетика. – 2002. – Т. 1, № 5. – С. 212-220.
14. Карабаева, А.Ж. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система при хронической болезни почек / А.Ж. Карабаева, И.Г. Каюков, А.М. Есаян, А.В. Смиронов // Нефрология. – 2006. – Т. 10, № 4. – С. 43-47.
15. Карабаева Кардиоваскулярные эффекты альдостерона / А.Ж. Карабаева, А.М. Есаян, И.Г. Каюков // Нефрология. – 2008. – Т. 12, № 2. – С. 36-38.
16. Шишкин, А.Н. Дисфункция эндотелия у пациентов с прогрессирующим заболеванием почек / А.Н. Шишкин, Д.В. Кирилюк // Нефрология. – 2005. – Т.9, № 2. – С. 16-22.
17. Зозуля, О.В. Оксид азота: роль в развитии осложнений беременности и в их профилактике у женщин с гипертонической болезнью и хроническим гломерулонефритом / О.В. Зозуля, В.А. Рогов, Н.В. Пятакова, И.Е. Тареева // Терапевтический архив. – 1997. – Т. 6, № 6. – С.17-20.
18. Samuelsson, O. Angiotensin I-converting enzyme gene polymorphism in non-diabetic renal disease / O. Samuelsson, P.O. Attman, R. Larsson [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. – 2000. – Vol. 15. – P. 481-486.
19. Lovati, E. Genetic polymorphisms of the renin-angiotensin-aldosterone system in end-stage renal disease / E. Lovati, A. Richard, B.M. Frey [et al.] // Kidney Int. – 2001. – № 60 (1). – P. 46-54.
20. Stratta, P. Interaction between gene polymorphisms of nitric oxide synthase and renin-angiotensin system in the progression of membranous glomerulonephritis / P. Stratta, F. Bermond, S. Guarrera [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. – 2004. – Vol. 19. – P. 587-595.

21. Шарнова, Ж.П. I/D-полиморфизм гена АПФ и T174M-полиморфизм гена ангиотензиногена при нефротическом синдроме у детей / Ж.П. Шарнова, А.Н. Цыгин, Е.Е. Тихомиров [и др.] // Нефрология и диализ. – 2006. – Т. 8, № 1. – С. 64-68.
22. Шарнова, Ж.П. Полиморфизм генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при нефротическом синдроме у детей. Обзор литературы / Ж. П. Шарнова, А. Н. Цыгин, Е. Е. Тихомиров // Нефрология и диализ. – 2006. – Т. 8, № 3. – С. 216-224.