

УДК 616-092.19+616.612-002+616.233-007.271

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ГИПОКСИЯ-ИНДУЦИРОВАННОГО
РАЗВИТИЯ ПОЧЕЧНОЙ ДИСФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ
ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ
(Обзор литературы)**

И.Г. Кинванлун, Б.А. Какеев, И.С. Сабиров

Представлены данные о развитии почечной дисфункции на фоне хронической гипоксии. Рассматриваются патогенетические механизмы влияния гипоксии на активацию молекулярных механизмов адаптации почки. Показана роль хронической гипоксии в развитии почечной дисфункции у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких.

Ключевые слова: гипоксия; почечная дисфункция; фиброз; гипоксия-индуцированный фактор.

**PATHOGENETIC MECHANISMS OF HYPOXIA-INDUCED DEVELOPMENT OF RENAL
DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE
(Review)**

I.G. Kinvanlun, B.A. Kakeev, I.S. Sabirov

The article reviews on the development of renal dysfunction on the influence of chronic hypoxemia. Pathogenetic mechanisms of the effect of hypoxia on the activation of molecular mechanisms of adaptation of the kidneys are considered. The role of chronic hypoxia in the development of renal dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease is shown.

Keywords: hypoxia; renal dysfunction; fibrosis; hypoxia-induced factor.

Актуальность. Проблема поражения почек в современных условиях по-прежнему остается актуальной. Согласно литературным данным, примерно каждый десятый человек имеет ту или иную степень нарушения функции почек [1–3]. Известно также, что в пожилом возрасте удельный вес лиц с хронической болезнью почек (ХБП) возрастает и достигает 37–40 % [4, 5], что сопоставимо с распространенностью дисфункции почек среди пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и сахарным диабетом (СД) [2, 5]. Второй проблемой, определяющей медико-социальную значимость ХБП, является сложность ранней диагностики, связанная, прежде всего, с малосимптомным ее течением, вплоть до потери 50 % нефронов, что соответствует С3-стадии [6]. В развитии почечной дисфункции при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) важное место занимают гипоксия, системное воспаление, эндотели-

альная дисфункция, активация симпатoadреналовой (САС) и ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС) систем [7–10]. Наличие ХОБЛ связано со значительным увеличением распространенности ХБП (отношение шансов [OR] = 2,20; 95 % доверительный интервал [ДИ] 1,83; 2,65) [11]. Среди механизмов поражения почки при ХОБЛ особый интерес вызывает хроническая гипоксия как основной патогенетический механизм системного поражения органов, в том числе и почки.

Непрерывное снабжение организма кислородом является абсолютным условием существования человека и высших животных. Молекулярный кислород необходим для производства энергии, нормального роста и функционирования клеток. Нарушение баланса между доставкой и потребностью кислорода приводит к развитию гипоксии. Несмотря на обильное 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. [12]. 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 [13]. Таким образом, кислородные напряжения в почечной паренхиме ниже, чем в большинстве других органов, и значительно ниже тех, которые измеряются в почечной вене [14]. Ограничение снабжения кислородом в почечной ткани делает почку восприимчивой к гипоксии и уже давно признано важным фактором в патогенезе острых почечных повреждений.

Чтобы выжить в условиях кислородного голодания, при гипоксии клетки и тканей включаются адаптивные реакции. Несколько лет тому назад стало известно, что важнейшую роль в этих процессах играет кислородчувствительный протеиновый комплекс, обладающий транскрипционной активностью – гипоксия-индуцируемый фактор (hypoxia inducible factor – HIF). Этот транскрипционный фактор впервые был идентифицирован Греггом Семензой с сотрудниками из университета Джона Хопкинса в Балтиморе в 1992 г. как регулятор экспрессии эритропоэтина (ЕРО) [15]. Наряду с другими недавно открытыми транскрипционными факторами, чувствительными к гипоксии, такими как металло-транскрипционный фактор (metal transcription factor 1 – MTF 1), ядерный фактор (nuclear factor – NFκβ) и др., HIF считается ведущим транскрипционным регулятором генов млекопитающих, ответственных за реакцию на недостаток кислорода. Он активируется в физиологически важных местах регуляции кислородных путей, обеспечивая быстрые и адекватные ответы на гипоксический стресс, включает гены, регулирующие процесс ангиогенеза, вазомоторный контроль, энергетический метаболизм, эритропоэз и апоптоз, влияя как на межклеточное взаимодействие (“клетка – клетка”), так и взаимодействие “клетка – субстрат” [16–20]. HIF представляет собой гетеродимер, в котором одна из субъединиц является кислородзависимой. В 2001 г. был определен механизм, благодаря которому происходит регуляция стабильности кислородзависимой субъединицы – гидроксилирование с помощью пролилгидроксилазы [21]. HIF, ключевой фактор транскрипции, облегчающий клеточную адаптацию к гипоксии, состоит из α- и β-субъединиц. Из них HIF-α имеет две основные активные изоформы:

HIF-1α и HIF-2α. HIF-1α в основном экспрессируется в трубчатом эпителии клеток гипоксической почки и функционирует как главный регулятор клеточной адаптации к гипоксии [22]. В противоположность, экспрессия HIF-2α в гипоксической почке ограничена к эндотелиальным и интерстициальным клеткам.

Наиболее изучены HIF-1 и HIF-2. HIF-1 – не тканеспецифичный, регулирует экспрессию основных ферментов гликолиза, ряд антиапоптозных факторов, активирует факторы роста сосудов. HIF-2 – тканеспецифичный, в том числе к ткани почки. Регулирует экспрессию факторов созревания сосудов, эритропоэтин и циклин [23]. 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. 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 [24]. При длительной хронической гипоксии на первых этапах активируются оба фактора HIF, доминирует HIF-1 [25]. Постепенно при длительной гипоксии переходит переключение на HIF-2. Усиливается ангиогенез, формируя неполноценное микрососудистое русло (извилистость, сосудистые перемычки), происходит дополнительная пролиферация клеток, развивается интерстициальный фиброз [26]. При продолжающейся длительной гипоксии HIF индуцирует апоптоз, что приводит к некрозу клеток.

Прогрессирование фиброза приводит к расширению тубулоинтерстициального пространства, увеличению расстояния между капиллярами и канальцами, что снижает эффективность диффузии кислорода и приводит к усилению гипоксии. 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 и зависит от кислорода для поддержания активной транслюбулярной реабсорбции растворенных веществ, в частности натрия. Пораженные тубулярные клетки приводят к поражению клубочкового аппарата за счет канальцевой обструкции и нарушению тубулогломерулярной обратной связи. Наконец, тубулоинтерстициальный фиброз ухудшает кровоток в соответствующей

области индуцирует ишемическое повреждение нефронов. Кроме этого, клетки могут индуцировать интерстициальный фиброз, усугубляя гипоксию. Безусловно, этот процесс приводит к прогрессированию ХБП [27]. Формируется порочный круг, при котором повреждается почечная ткань, ухудшаются ее функции, прогрессирует хроническая болезнь почек, приводящая к дополнительному дефициту кислорода. Высокая активность HIF онкогенна и может приводить к формированию опухоли почек [28].

Гистологические исследования почки человека и животных показали, что обширный тубуло-интерстициальный фиброз связан с повреждением почечных артериол и артерий, а также с потерей перитубулярных капилляров [29–33]. Поэтому неудивительно, что фиброзные почки с прогрессирующей почечной недостаточностью лишены перитубулярного капиллярного кровоснабжения и оксигенации соответствующего региона. Даже когда перитубулярные капилляры практически не повреждены, интерстициальный фиброз все еще ухудшает трубчатое снабжение кислородом. Примерно 20 лет назад A. Vohle и его коллеги отметили, что число перитубулярных капилляров снижается с прогрессирующей потерей почечной функции [34]. В этой связи следует отметить, что гипоксия сама по себе является профиброгенным стимулом для трубчатых клеток, интерстициальных фибробластов и почечных микрососудистых эндотелиальных клеток. Трубочатые клетки при гипоксических состояниях происходят эпителиально-мезенхимальная трансдифференцировка с формированием миофибробластов [35].

Таким образом, наличие ХОБЛ и ее прогрессирование с развитием хронической гипоксии приводит к развитию почечной дисфункции за счет активизации транскрипционного регулятора генов, ответственных за реакцию на недостаток кислорода – HIF (с преобладанием изоформы HIF-2), что приводит к усилению ангиогенеза, формированию неполноценного микрососудистого русла, дополнительной пролиферации клеток, развитию интерстициального фиброза и индуцированию апоптоза клеток.

Литература

1. *Couser W.G., Remuzzi G., Mendi S. et al.* The contribution of chronic kidney disease to the global burden of major noncommunicable diseases. *Kidney Int* 2011; 80:1258–1270.
2. *Zhang Q.L., Rothenbacher D.* Prevalence of chronic kidney disease in population-based studies: Systematic review. *BMC Public Health* 2008; 8: 117–124.
3. *Тонелли М.* Хроническая болезнь почек и старение популяции / М. Тонелли, М. Риелла // *Нефрология и диализ*. 2014. № 16 (1): С. 6–10.
4. *Гарсиа-Донаире Ж.А.* Кардиоваскулярно-ренальные связи в кардиоренальном континууме / Ж.А. Гарсиа-Донаире // *Нефрология*. 2013. № 17 (1): С. 11–19.
5. *Антонова Т.Н.* К вопросу о распространенности хронической болезни почек среди пожилых лиц в Москве и ее связи с сердечно-сосудистой патологией / Т.Н. Антонова, Б.Т. Бикбов и др. // *Нефрология и диализ*. 2011. № 13 (3): С. 353–354.
6. *Смирнов А.В.* Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. Национальные рекомендации / А.В. Смирнов, В.А. Добронравов и др. // *Нефрология*. 2012. № 16 (1): С. 89–115.
7. *Fabbri L.M. & Rabe K.F.* From COPD to chronic systemic inflammatory syndrome // *Lancet*. 2007. 370; 797–799. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61383-X.
8. *Van Gestel Y.R., Chonchol M. et al.* Association between chronic obstructive pulmonary disease and chronic kidney disease in vascular surgery patients // *Nephrol Dial Transplant*. 2009. 24 (9): 2763–2767. doi: 10.1093/ndt/gfp171.
9. *Van Manen J.G., Bindels P.J. et al.* Prevalence of comorbidity in patients with a chronic airway obstruction and controls over the age of 40 // *J Clin Epidemiol*. 2001. 54 (3): 287–293. doi: 10.1016/S0895-4356(01)00346-8.
10. *Долгалева Д.В.* Изучение частоты и величины микроальбуминурии при хронической обструктивной болезни легких в условиях низкогорья / Д.В. Долгалева, А.А. Ибрагимов, Д.А. и др. // *Вестник КPCY*. 2014. Т. 14. № 12. С. 96–98.
11. The third national health and nutrition examination survey, (NHANES III), 1988–94 Series 11 No. 1A.
12. *Haase Dr. Volker H.* Mechanisms of hypoxia responses in renal tissue // *Journal of the American society of nephrology*. April, 2013. № 24. P. 537–541.
13. *Roger G. Evans., Bruce S. Gardiner et al.* Intrarenal oxygenation: unique challenges and the biophysical basis of homeostasis // *American Journal of Physiology – Renal Physiology*. 2008. № 295. P. 59–70.
14. *Lubbers D.W., Baumgartl H.* Heterogeneities and profiles of oxygen pressure in brain and kidney as examples of the pO₂ distribution in the living tissue // *Kidney Int* 51:372–380, 1997.
15. *Semenza G.L., Wang, G.L.* A nuclear factor induced by hypoxia via de novo protein synthesis binds to the human erythropoietin gene enhancer at a site required for transcriptional activation // *Mol. Cell Biol*. 1992. V. 12. P. 5447–5454.
16. *Ausserer W.A., Bourrat & Floeck B., Green C.J., Laderoute K.R., Sut & Herland R.M.* Regulation of cjun expression during hypoxic and low glucose stress // *Mol Cell Biol*. 1994. V. 14 (8). P. 5032–5042.

17. Lando D., Gorman J.J., Whitelaw M.L., Peet D.J. Oxygen-dependent regulation of hypoxia-inducible factors by prolyl and asparaginyl hydroxylation // *Eur J Biochem.* 2003. V. 270 (5). P. 781–790.
18. Murphy B.J., Andrews G.K., Bittel D. et al. Activation of metallothionein in gene expression by hypoxia involves metal response elements and metal transcription factor-1 // *Cancer Res.* 1999. V. 59 (6). P. 1315–1322.
19. Risau W. Mechanisms of angiogenesis // *Nature.* 1997. V. 386. P. 671–674.
20. Semenza G.L. Oxygen-regulated transcription factors and their role in pulmonary disease // *Respir Res.* 2000. V. 1 (3). P. 159–162.
21. Nanduri R., Prabhakar, Gregg L., Semenza. Oxygen sensing and homeostasis // *Physiology* Published. 2015. № 30. P. 340–348.
22. Rosenberger C., Mandriota S., Jurgensen J.S. et al. Expression of hypoxia-inducible factor-1 α and -2 α in hypoxic and ischemic rat kidneys // *J Am Soc Nephrol* 13:1721–1732, 2002.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. Серебровская Т.В. Гипоксия-индуцибельный фактор: роль в патофизиологии дыхания / Т.В. Серебровская // *Украинский пульмонологический журнал.* 2005. № 3. С. 77–81.
27. Fine L.G., Bandyopadhyay D., Norman J.T. Is there a common mechanism for the progression of different types of renal diseases other than proteinuria? Towards the unifying theme of chronic hypoxia. *Kidney Int Suppl* 75: S22–26, 2000.
28. Schönenberger D., Harlander S., Rajski M. et al. Formation of renal cysts and tumors in Vhl/Trp53-deficient mice requires HIF-1 α and HIF-2 β // *Cancer research.* 2016. № 1. Published Online First.
29. Bohle A., von Gise H., Mackensen-Haen S., Stark-Jakob B. The obliteration of the postglomerular capillaries and its influence upon the function of both glomeruli and tubuli. Functional interpretation of morphologic findings // *Klin Wochenschr* 59: 1043–1051, 1981.
30. Choi Y.J., Chakraborty S., Nguyen V. et al. Peritubular capillary loss is associated with chronic tubulointerstitial injury in human kidney: Altered expression of vascular endothelial growth factor // *Hum Pathol* 31: 1491–1497, 2000.
31. Yuan H.T., Li X.Z., Pitera J.E., Long D.A., Woolf A.S. Peritubular capillary loss after mouse acute nephrotoxicity correlates with down-regulation of vascular endothelial growth factor-A and hypoxia-inducible factor-1 α // *Am J Pathol* 163: 2289–2301, 2003.
32. Kairaitis L.K., Wang Y., Gassmann M, Tay Y.C., Harris D.C. HIF-1 α expression follows microvascular loss in advanced murine adriamycin nephrosis // *Am J Physiol Renal Physiol* 288: F198–F206, 2005.
33. Ohashi R., Kitamura H., Yamanaka N. Peritubular capillary injury during the progression of experimental glomerulonephritis in rats // *J Am Soc Nephrol* 11: 47–56, 2000.
34. Bohle A., Mackensenhaen S., Wehrmann M. Significance of postglomerular capillaries in the pathogenesis of chronic renal failure // *Kidney Blood Press Res* 19:191–195, 1996.
35. Manotham K., Tanaka T., Matsumoto M. et al. Transdifferentiation of cultured tubular cells induced by hypoxia // *Kidney Int* 65: 871–880, 2004.