



SURUNKALI BUYRAK ETISHMOVCHILIGIDA ANEMIYA RIVOJLANISHINING PATOFIZIOLOGIYASI

G'olib Tolmasovich Kurbanov

Ph.D.

Samarqand davlat tibbiyot universiteti
<https://doi.org/10.5281/zenodo.15632384>

ARTICLE INFO

Qabul qilindi: 01-June 2025 yil

Ma'qullandi: 07-June 2025 yil

Nashr qilindi: 10-June 2025 yil

KEY WORDS

surunkali buyrak kasalliklari,
yallig'lanish, anemiya,
eritropoetin, HIF (Hypoxia-
inducible factor).

ABSTRACT

Jahon Sog'liqni saqlash tashkiloti (JSST) statistik ma'lumotlariga ko'ra, dunyo aholisining taxminan 13% ga yaqinida surunkali buyrak kasalliklaridan (SBK) aziyat chekib kelmoqda. Bugungi kunda qandli diabet, arterial gipertenziya, semizlik va boshqa lipidlar almashinuvining buzilishi bilan kechadigan kasalliklar SBK rivojlanishining asosiy sababi bo'lib, SBK bilan og'rikan 4 bemordan 3 tasining anamnezida ushbu kasalliklari mavjudligi aniqlangan. SBK - buyraklar samarali ishlash qobiliyatini asta-sekin yo'qotadigan progressiv holat. Bu organizmda toksinlar to'planishiga, suv va elektrolitlar muvozanatining buzilishiga va boshqa sog'liq muammolariga olib keladi. Surunkali buyrak etishmovchiligi (SBY) yoki Surunkali buyrak kasalligi hozirgi kunda yurak-qon tomir kasalliklari va o'lim xavfining ortishiga olib keluvchi butun jahon sog'liqni saqlash soxasining jiddiy muammosi hisoblanadi.

Jahon Sog'liqni saqlash tashkilotining 2022 yildagi ma'lumotlariga ko'ra anemiya bilan butun dunyo bo'ylab taxminan yarim milliarddan ortiqroq 15-49 yoshdagi ayollar va 300 millionga yaqin 1-5 yoshli bolalar ro'yxatga olingan (hozirgi kunga kelib bu ko'rsatgichlar yana ham ortgan).

SBK - bu buyrak funksiyasi buzilishining barcha darajalarini qamrab oladigan, buyraklar shikastlanishidan tortib, engil, o'rta va og'ir darajali buyrak etishmovchiligigacha bo'lgan patologik jarayonlar bo'lib, bunda buyraklarda qonni filtrlash vazifasi chuqur buzulishlari kuzatiladi. SBY-organizmda oraliq maxsulotlar va suyuqliklarning to'planishiga sabab bo'ladi. Statistik ma'lumotlarga ko'ra SBK bilan asosan keksa odamlar (bemorlarning deyarli 50 % dan ortiqrog'ining yoshi 70 yoshdan kattalarni tashkil qiladi).

Anemiya surunkali buyrak yetishmovchiligining (SBY) eng og'ir asoratlaridan biri xisoblanadi. Anemiya o'tkir buyrak yetishmovchiliklarida kamroq kuzatiladi va bu yetishmovchilik ortib borishi bilan anemiya belgilarining kuchayib borishi kuzatiladi. Surunkali buyrak yetishmovchiligi (SBE) paytida anemiya turli omillar ta'sirida rivojlanadi.

Ilgari asosiy sabab sifatida organizmda tabiiy ravishda ishlab chiqariladigan eritropoetin (EPO) darajasining bosqichma-bosqich kamayishi deb hisoblangan. Biroq, keyingi tadqiqotlar boshqa sabablarni ham ko'rsatdi (KDIGO Anemia Working Group, 2012).

SBK ni keltirib chiqaradigan va avj olishiga yordam beradigan omillar:

1-an'anaviy omillarga: gipertenziya, qandli diabet kabi kardiometabolik xavf omillari kiradi. Zamonaviy diagnostik uskunalar va usullar yordamida SBK ga sabab bo'luvchi va patogenezida hal qiluvchi mexanizmlar sifatida paydo bo'lgan **2-noan'anaviy omillar:** Ichaklarning disbakteriozi, yallig'lanish va immun tanqislik holatlarining hissalari ortib bormoqda. Ichaklarning disbakteriozi metabolik, immunologik va endokrin o'zgarishlarni keltirib chiqarish orqali "ichak-buyrak halqasi" deb ataladigan o'zaro ta'sir ko'rsatish orqali kassaliklarni keltirib chiqaradi. Periodontal kasalliklar ham ichak mikroflorasi tarkibiga ta'sir qilib, metabolik va immunologik o'zgarishlarga olib keladi. Bundan ko'rinadiki, og'iz bo'shlig'i, ichaklardagi holat va buyrak kasalliklari patofiziologiyasi o'rtasidagi o'zaro biologik-dinamik bog'liqlikning naqadar ahamiyatli ekanligini. Shunday qilib, bu biologik-dinamik bog'liqlik SBK bilan og'rigan bemorlarni tashxislash, davolash va kuzatiladigan asoratlarni oldini olishdagi klinik qarashlarni yaxshilashi mumkin bo'lgan yangi tushunchalarni hisoblanadi [1,4].

SBK bilan og'rigan bemorlarda anemiyaning rivojlanishining asosiy mexanizmlari: 1-Qon ketishlar yoki temirning ichaklardan yomon so'rilishi oqibatida yuzaga keladigan temir yetishmovchiligi holatlari; 2-Jigardan ishlab chiqariladigan Jigardan ajraladigan Gepsidin peptid gormonining miqdori ortishi tufayli temir almashinuvi buzilishi yuzaga keladi; 3- SBK laridagi yallig'lanish jarayonlari; 4-Uremik zaharlar to'planishi tufayli suyak ko'migida qon hujayralarining ishlab chiqarilishining pasayishi; 5-Eritrotsitlar yashash vaqtining qisqarishi; 6- Vitamin B12 va folat kislotasi yetishmovchiligi; 7-Gipoksiya natijasida ishga tushadigan omillar ta'sirida. Gipoksiyaga sezgir HIF (Hypoxia-inducible factor) orqali EPO sintezi nazorat qilinadi. HIF faolligi kislorod darajasiga bog'liq holda o'zgaradi. EPO – bu glikoprotein bo'lib, uning molekulyar massasi 30,4 kDa ni tashkil etadi. U asosan suyak ko'migidagi eritroid hujayralari retseptorlari bilan bog'lanadi va ularning tirik qolishi, ko'payishi va yetilishini rag'batlantiradi (Pan X, Suzuki N, Hirano I, Yamazaki S, Minegishi N, 2011). EPO asosan buyrakdagi interstitsial peritubulyar (buyrak kanalchalari va buyrakning boshqa tuzilmalari orasidagi bo'shliqlar) hujayralar tomonidan, kamroq miqdorda– jigardagi perisinusoidal hujayralar tomonidan ishlab chiqariladi. Bu jarayon to'qimalardagi kislorod darajasiga orqali nazorat qilinadi. Gipoksiyada va anemik stress holatlarida HIF-1ning α va β dimeri EPO geni bilan bog'lanib, uning ekspressiyasini faollashtiradi. HIF-1 α normal holatda (gipoksiya kuzatilmaganda) bo'lmaydi, ammo qonning kislorod bilan to'yinish darajasi pasayishi bilan uning miqdori ortadi va hujayra yadrosiga o'tib HIF-1 β bilan bog'lanadi. Bu geterodimer DNK dagi maxsus qism – HRE (Hypoxia Response Element) bilan bog'lanib, turli genlarni faollashtiradi. Bunday adaptiv javobdan asosiy maqsad – to'qimalarning kislorod yetishmasligi tufayli shikastlanishidan himoya qilish, qondagi kislorodning tashilishni yaxshilash va uning sarflanishini nazorat qilishdir. Yangi tadqiqotlar HIF faktorlari hujayralarda kechadigan metabolik jarayonlarning asosiy boshqaruvchilari ekanini isbotladi [2,3]. HIF faktorlari yana metabolik jarayonlardagi umumiy xolesterin va LPNP darajasini nazorat qilishda ham muhim ahamiyat kasb etadi [5,6,7]. HIF-1 α molekulasi normal kislorod bilan ta'minlanish sharoitida degradatsiyaga uchrashi quyidagi mexanizmlar asosida

boradi; - HIF-1 α molekulasidagi ikkita prolin qoldig'i maxsus fermentlar – prolilgidroksilaza (PHD) tomonidan gidroksillanadi. Bu fermentlarning aktivlashishi uchun kislorod, temir va 2-oksoglutaratlar kerak bo'ladi. Gidroksillangan HIF-1 α ni pVHL (fon Gippel-Lindau) oqsili degradatsiya qilish uchun aniqlab, tanlab oladi va degradatsiyani proteasomlar orqali amalga oshiradi. Zamonaviy tibbiyotda bu jarayonlarni bloklovchi HIF-PHI (Hypoxia-inducible factor-prolyl hydroxylase inhibitors) guruh dori vositalari ishlab chiqarilmoqda. Bunday dorilar HIF-1 α ni parchalanib ketishdan saqlaydi va uni yadroga kirib, EPO ishlab chiqarilish faolligini oshirishini ta'minlaydi. [8,9,10]. HIF- α ning asosiy 3ta izoshakli bo'lib, HIF-1 α organizimdagi deyarli barcha to'qimalarda uchraydi. HIF-2 α jigar va buyrakda EPO ishlab chiqarishda muhim rol o'ynaydi. HIF-3 α – HIF-1 α va HIF-2 α larning faolligini pasaytirib turadi deb hisoblanadi. HIF-1 α va HIF-2 α lar genlarni faollashtiradi, HIF3 α esa ularning faolligini pasaytirib turadi. Shuning uchun HIF-2 α maxsus eritropoetin ishlab chiqarishda asosiy rolni o'ynashi tekshirishlarda o'z tasdig'ini topgan.[11,12,13].

Surunkali buyrak yetishmovchiligida (SBE) EPO ishlab chiqarilishi; EPO ning yetishmovchiligi SBE ning ilk bosqichidayoq paydo bo'ladi. Bunday bemorlarda EPO miqdori anemiya darajasiga nomutanosib tarzda kam darajada bo'ladi. Glomulyar filtratsiya tezligi 30 ml.min/1,73m² dan pasaysa, holat yanada og'irlashadi va EPO miqdorining mutloq yetishmovchiligiga sabab bo'ladi.

SBE da buyraklardagi qon oqimi kamayadi, natijada kislorod yetib borishi kamayadi va oqibatda to'qimalar kislorodga kamroq muhtoj bo'lib qoladi. Bu fermentlar (PHD) ni faol holatda o'zida saqlaydi va EPO geni faollashmaydi [14,15,16]. Tajribalar shuni ko'rsatadiki, gipoksiy vaqtida interleykin-1 α , interleykin-1 β , TGF- β va TNF- α kabi yallig'lanish sitokinlari EPO ishlab chiqarilishini susaytiradi.[17,18,19]. SBE ning o'ziyoq organizimdagi yallig'lanish jarayonlarini kuchaytiradi va natijada immun tizim faollashadi. Bu holatlar to'g'ridan-to'g'ri EPO ishlab chiqarilishining susayishiga olib keladi [20,21,22]. Ayrim SBE bilan og'rigan bemorlarda gemoglobin darajasi past bo'lsada, EPO darajasi me'yorda bo'ladi. Bu holatda organizmda EPO miqdori yetarli bo'lsada, suyak ko'migida unga nisbatan rezistentlik yuzaga keladi [23,24,25]. EPO yetishmovchiligi va unga nisbatan rezistentlik holatlarini davolash uchun yangi usul sifatida HIF tizimidagi molekularlar — endogen EPO ishlab chiqarilishini oshirish va organizimdagi temir zaxiralaridan foydalanishni yaxshilash uchun yangi terapevtik nishon sifatida o'rganilmoqda [26,27,28].

SBEda Temir metabolizmining o'ziga xosligi;

Temir – eritropoez (eritrotsitlar ishlab chiqarilishi) uchun juda zarur modda bo'lib, anemik holatlarda temir yetishmovchiligini bartaraf etish orqali ekzogen EPO dozasini kamaytirish mumkin [29,30,31]. Temir yetishmovchiligi, hatto organizimda anemiya bo'lmasa ham, sog'liqni yomonlashtiradi, xotira va ish qobiliyatini susaytiradi, yurak yetishmovchiligi holatiga sabab bo'ladi [29,30,31]. Temir ferroportin orqali qonga chiqariladi va transferrin orqali hujayralarga tashiladi. EPO stress holatlarida (qon yo'qotish, anemiya) gepsidin sintezini susaytiradi. Bu jarayon eritroferon (YERFE) deb ataluvchi gormon orqali amalga oshadi. YERFE – eritroblastlar tomonidan ishlab chiqariladi [32,33,34]. Bundan tashqari: HIF-1 α va HIF-2 α gepsidin genining pramotiriga bog'lanib, uning ekspressiyasini to'g'ridan-to'g'ri tormozlaydi. HIF2 α DMT1 va duodenal sitoxrom b (DCYTB) kodlaydigan genlarni faollashtirib, temirni ichakdan so'rilishini va lizosomalardan chiqishini yaxshilaydi [35,36,37,41]. SBE bilan og'rigan bemorlarda absolyut va funksional temir yetishmovchiliklari

kuzatiladi. Absolyut yetishmovchiliklarning sabablari bo'lib gemodializ vaqtida qonning asosiy qismi tizimida qolib ketishi tufayli qon yo'qotish. Funktsional yetishmovchilik sabablari: Uremik holatlarda yuzaga keladigan yallig'lanishlar natijasida ichakda temirning so'rilishini va zaxiralardan chiqishini kamayishi [38,39,40,42].

Xulosa qiladigan bo'lsak, SBK va anemiya o'rtasidagi ikki tomonlama bog'liqlik bir nechta tadqiqotlar bilan tasdiqlangan, chunki buyrak funktsiyasining pasayishi, tizimli yallig'lanish, noto'g'ri ovqatlanish odatlari va u bilan bog'liq dori terapiyasi qonda temir so'rilishi, tashilishi va o'zlashtirilishiga bevosita salbiy ta'sir ko'rsatadi. Boshqa tomondan, EPO ishlab chiqarilishini yaxshilash va yallig'lanish belgilari darajasini pasaytirish orqali buyraklar filtratsiya funktsiyasiga ijobiy ta'sir ko'rsatilishi tajribalarda ko'plab marta isbotlangan. Gipoksiya darajasining pasayishi mikrosirkulyatsiya va filtrlash mexanizmini yanada samarali bo'lishiga yordam beradi. Bundan tashqari, EPO va temir miqdorini normallashtirish orqali buyrak kasalliklarining rivojlanishi, yurak-qon tomir xavfining ortishi va yana diabet kabi bir qator metabolik kasalliklarining oldini olishda ijobiy ta'sir ko'rsatadi.

Foydalanilgan adabiyotlar ro'yxati:

1. Pradeep Arora., Chief Editor., Vecihi Batuman. Chronic Kidney Disease. Medscape. Feb 11, 2025 y.
2. Tregub P.P., Kulikov V.P., Malinovskaya N.A., Kuzovkov D.A., Kovzelev P.D. HIF-1 – alternative signal pathways of activation and formation of tolerance to hypoxia/ischemia. Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian journal. 2019; 63 (4).
3. Demet Kivanc Izgi1ab, Suleyman Rustu Oguz. Exploring the Interplay of Hypoxia-Inducible Factors: Unveiling Genetic Connections to Diseases Through Bioinformatics Analysis. Medical Science and Discovery, 2023; 10(9):669-672
4. P Carmeliet, Y Dor, J M Herbert, D Fukumura, K Brusselmans, M et.all. Role of HIF-1alpha in hypoxia-mediated apoptosis, cell proliferation and tumour angiogenesis. Nature 1998 Oct 1;395(6701):525
5. Robert Provenzano., Anatole Besarab., Chao H Sun., Susan A Diamond., John H Durham., Jose L Cangiano., Joseph R Aiello et all/Oral Hypoxia-Inducible Factor Prolyl Hydroxylase Inhibitor Roxadustat (FG-4592) for the Treatment of Anemia in Patients with CKD. 2016 by the American Society of Nephrology. National Library of Medicine 2016 Jun 6;11(6):982-991.
6. Joshua M Kaplan., Neeraj Sharma., Sean Dikdan. Hypoxia-Inducible Factor and Its Role in the Management of Anemia in Chronic Kidney Disease. International Journal of Molecular Sciences. 2018 Jan 29;19(2):389.
7. Drevytska T., Gavenauskas B., Drozdovska S., Nosar V., Dosenko V., Mankovska I. HIF- α mRNA expression changes in different tissues and their role in adaptation to intermittent hypoxia and physical exercise. Pathophysiology. 2012;19: 205–214.
8. Badridinova B.K. Bakayev E.S. Osobennosti medikamentoznoy terapii anemii pri xronicheskoy bolezni pochek. Central Asian Journal of Medical and Natural Science. vol. 4 no. 5 (2023): September.
9. Webster AC, Nagler EV, et.all/ P. Chronic kidney disease. Lancet. (2017) 389:1238–52.
10. Yousuf Abdulkarim Waheed, Jie Liu, Shifaa Almayaha, Dong Sun. The role and clinical implications of HIF-PHI daprodustat in dialysis-dependent and non-dialysis-dependent chronic kidney disease anemic patients: a

general review. *Front. Nephrol.*, 2024 Dec 23;4:

11. Andrew D Nguyen., Jeffrey G McDonald., Richard K Bruick., Russell A DeBose-Boyd. Hypoxia stimulates degradation of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase through accumulation of lanosterol and hypoxia-inducible factor-mediated induction of insigs. *Journal of Biological Chemistry* 2007 Sep 14;282(37):27436-27446.
12. Seonghwan Hwang., Andrew D Nguyen., Youngah Jo., Luke J Engelking., James Brugarolas., Russell A DeBose-Boyd. Hypoxia-inducible factor 1 α activates insulin-induced gene 2 (Insig-2) transcription for degradation of 3-hydroxy-3-methylglutaryl (HMG)-CoA reductase in the liver. *Journal of Biological Chemistry* 017 Jun 2;292(22):9382-9393.
13. Dickson AS, Pauzaite T, Arnaiz E, Ortmann BM, West JA, Volkmar N, Martinelli AW, Li Z, Wit N, Vitkup D, Kaser A, Lehner PJ, Nathan JA. A HIF independent oxygen-sensitive pathway for controlling cholesterol synthesis. *Nature Commun.* 2023 Aug 9;14(1):4816.
14. Andrew S Levey., Kai-Uwe Eckardt., Nijsje M Dorman., et al. Nomenclature for kidney function and disease: report of a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Consensus Conference. *Kidney international* 2020 Jun;97(6):1117-1129.
15. Richard L Amdur., Harold I Feldman., Jayanta Gupta., Wei Yang. Inflammation and Progression of CKD: The CRIC Study. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology.* 2016 Sep 7;11(9):1546-1556.
16. Chapter 1: Definition and classification of CKD. *Kidney Int Suppl* (2011). 2013 Jan;3(1):19-62.
17. Inker LA, Astor BC, Fox CH, Isakova T, Lash JP, Peralta CA, Kurella Tamura M, Feldman HI. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD. *Am J Kidney Dis.* 2014 May;63(5):713-353.
18. Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic Kidney Disease. *Lancet.* 2017 Mar 25;389(10075):1238-1252.
19. Textor SC. Ischemic nephropathy: where are we now? *J Am Soc Nephrol.* 2004 Aug;15(8):1974-82.
20. Kitamoto Y, Tomita M, Akamine M, Inoue T, Itoh J, Takamori H, Sato T. Differentiation of hematuria using a uniquely shaped red cell. *Nephron.* 1993;64(1):32-6.