



New Day in Medicine
Новый День в Медицине

NDM



TIBBIYOTDA YANGI KUN

Ilmiy referativ, marifiy-ma'naviy jurnal



AVICENNA-MED.UZ



ISSN 2181-712X.
EISSN 2181-2187

12 (86) 2025

Сопредседатели редакционной коллегии:

**Ш. Ж. ТЕШАЕВ,
А. Ш. РЕВИШВИЛИ**

Ред. коллегия:
М.И. АБДУЛЛАЕВ
А.А. АБДУМАЖИДОВ
Р.Б. АБДУЛЛАЕВ
Л.М. АБДУЛЛАЕВА
А.Ш. АБДУМАЖИДОВ
М.А. АБДУЛЛАЕВА
Х.А. АБДУМАДЖИДОВ
Б.З. АБДУСАМАТОВ
У.О. АБИДОВ
М.М. АКБАРОВ
Х.А. АКИЛОВ
М.М. АЛИЕВ
С.Ж. АМИНОВ
Ш.Э. АМОНОВ
Ш.М. АХМЕДОВ
Ю.М. АХМЕДОВ
С.М. АХМЕДОВА
Т.А. АСКАРОВ
М.А. АРТИКОВА
Д.Т. АШУРОВА
Ж.Б. БЕКНАЗАРОВ (главный редактор)
Е.А. БЕРДИЕВ
Б.Т. БУЗРУКОВ
Р.К. ДАДАБАЕВА
М.Н. ДАМИНОВА
К.А. ДЕХКОНОВ
Э.С. ДЖУМАБАЕВ
А.А. ДЖАЛИЛОВ
Н.Н. ЗОЛотова
А.Ш. ИНОЯТОВ
С. ИНДАМИНОВ
А.И. ИСКАНДАРОВ
А.С. ИЛЪЯСОВ
Э.Э. КОБИЛОВ
А.М. МАННАНОВ
Д.М. МУСАЕВА
Т.С. МУСАЕВ
М.Р. МИРЗОЕВА
Ф.Г. НАЗИРОВ
Н.А. НУРАЛИЕВА
Ф.С. ОРИПОВ
Б.Т. РАХИМОВ
Х.А. РАСУЛОВ
Ш.И. РУЗИЕВ
С.А. РУЗИБОВЕВ
С.А. ГАФФОРОВ
С.Т. ШАТМАНОВ (Кыргызстан)
Ж.Б. САТТАРОВ
Б.Б. САФОВЕВ (отв. редактор)
И.А. САТИВАЛДИЕВА
Ш.Т. САЛИМОВ
Д.И. ТУКСАНОВА
М.М. ТАДЖИЕВ
А.Ж. ХАМРАЕВ
Б.Б. ХАСАНОВ
Д.А. ХАСАНОВА
Б.З. ХАМДАМОВ
Э.Б. ХАККУЛОВ
Г.С. ХОДЖИЕВА
А.М. ШАМСИЕВ
А.К. ШАДМАНОВ
Н.Ж. ЭРМАТОВ
Б.Б. ЕРГАШЕВ
Н.Ш. ЕРГАШЕВ
И.Р. ЮЛДАШЕВ
Д.Х. ЮЛДАШЕВА
А.С. ЮСУПОВ
Ш.Ш. ЯРИКУЛОВ
М.Ш. ХАКИМОВ
Д.О. ИВАНОВ (Россия)
К.А. ЕГЕЗАРЯН (Россия)
DONG JINCHENG (Китай)
КУЗАКОВ В.Е. (Россия)
Я. МЕЙЕРНИК (Словакия)
В.А. МИТИШ (Россия)
В.И. ПРИМАКОВ (Беларусь)
О.В. ПЕШИКОВ (Россия)
А.А. ПОТАПОВ (Россия)
А.А. ТЕПЛОВ (Россия)
Т.Ш. ШАРМАНОВ (Казахстан)
А.А. ЩЕГОЛОВ (Россия)
С.Н. ГУСЕЙНОВА (Азербайджан)
Prof. Dr. KURBANHAN MUSLUMOV (Azerbaijan)
Prof. Dr. DENIZ UYAK (Germany)

ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН НОВЫЙ ДЕНЬ В МЕДИЦИНЕ NEW DAY IN MEDICINE

*Илмий-рефератив, маънавий-маърифий журнал
Научно-реферативный,
духовно-просветительский журнал*

УЧРЕДИТЕЛИ:

**БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ
ООО «ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН»**

Национальный медицинский
исследовательский центр хирургии имени
А.В. Вишневского является генеральным
научно-практическим
консультантом редакции

Журнал был включен в список журнальных
изданий, рецензируемых Высшей
Аттестационной Комиссией
Республики Узбекистан
(Протокол № 201/03 от 30.12.2013 г.)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

М.М. АБДУРАХМАНОВ (Бухара)
Г.Ж. ЖАРЫЛКАСЫНОВА (Бухара)
А.Ш. ИНОЯТОВ (Ташкент)
Г.А. ИХТИЁРОВА (Бухара)
Ш.И. КАРИМОВ (Ташкент)
У.К. КАЮМОВ (Тошкент)
Ш.И. НАВРУЗОВА (Бухара)
А.А. НОСИРОВ (Ташкент)
А.Р. ОБЛОКУЛОВ (Бухара)
Б.Т. ОДИЛОВА (Ташкент)
Ш.Т. УРАКОВ (Бухара)

12 (86)

www.bsmi.uz
https://newdaymedicine.com E:
ndmuz@mail.ru
Тел: +99890 8061882

2025 декабрь

УДК 616.12-008.46-036.12:575.174.015.3:616.61-008.6

**ЎЗБЕК МИЛЛАТГА МАНСУБ БЕМОРЛАРДА СУРУНКАЛИ ЮРАК
ЕТИШМОВЧИЛИГИ ВА БУЙРАК ДИСФУНКЦИЯСИ ПАТОГЕНЕЗИДА END1 ГЕНИ
LYS198ASN ПОЛИМОРФИЗМИНИНГ АҲАМИЯТИ**

Закирова Гулноза Алишеровна¹ <https://orcid.org/0000-0003-3577-456X>
Машарипова Диляфруз Рахматиллаевна¹ <https://orcid.org/0000-0002-0235-5927>
Бобоев Қодиржон Тўхтабоевич² <https://orcid.org/0000-0002-0297-1447>
E-mail: aliya8833@mail.ru

¹«Республика ихтисослаштирилган терапия ва тиббий реабилитация илмий-амалий тиббиёт
маркази» ДМ,

²Республика ихтисослаштирилган илмий-амалий тиббий гематология маркази, Ўзбекистон,
Тошкент ш., Чилонзор тумани, 17-уй тел: +998 (78) 113 66 62 e-mail: rigitm@exat.uz

✓ **Резюме**

Сурункали юрак етишмовчилиги (СЮЕ) ва у билан боғлиқ буйрак дисфункцияси, айниқса юрак-қон томир касалликларининг ортиб бораётган тарқалишини ҳисобга олган ҳолда, муҳим тиббий ва ижтимоий муаммоларни англатади. Эндотелиал дисфункция СЮЕ патогенезида асосий омил ҳисобланади. Ушбу касалликнинг ривожланишида молекуляр генетик омиллар муҳим рол ўйнайди. Сўнгги пайтларда томир тонусини бошқарадиган ва фиброз ва яллигланишда иштирок этувчи эндотелин-1 (END1) генининг LYS198ASN полиморфизмига алоҳида эътибор қаратилмоқда. СЮЕ ва буйрак дисфункцияси билан оғриган ўзбеклар орасида ушбу полиморфизмнинг клиник аҳамияти ва тарқалишини ўрганиш бизга касалликнинг генетик механизмларини яхшироқ тушуниш имконини беради ва эрта таъхис қўйиш ва прогноз қилиш учун шахсийлаштирилган усулларни ишлаб чиқишга ёрдам беради.

Калит сўзлар: Калит сўзлар: буйрак дисфункцияси, клиник ва гуморал жиҳатлар, генетик жиҳатлар, СЮЕ.

**THE SIGNIFICANCE OF THE END1 GENE LYS198ASN POLYMORPHISM IN THE
PATHOGENESIS OF CHRONIC HEART FAILURE AND RENAL DYSFUNCTION IN
PATIENTS OF UZBEK ETHNICITY**

Zakirova Gulnoza Alisherovna¹, <https://orcid.org/0000-0003-3577-456X>
Masharipova Dilyafruz Rakhmatillaevna¹, <https://orcid.org/0000-0002-0235-5927>
Boboev Kadyrjon Tokhtaboevich² <https://orcid.org/0000-0002-0297-1447>

¹Republican Specialized Scientific - Practical Medical Center of Therapy and Medical
Rehabilitation,

²Republican Specialized Scientific and Practical Medical Hematology Center, Uzbekistan
Tashkent, Chilanazar district, house 17 tel: +998 (78) 113 66 62 Email: rigitm@exat.uz

✓ **Resume**

Chronic heart failure (CHF) and associated renal dysfunction represent significant medical and social challenges, particularly given the increasing prevalence of cardiovascular disease. Endothelial dysfunction is a key factor in the pathogenesis of CHF. Molecular genetic factors play a significant role in the development of this disease. Recently, particular attention has been paid to the Lys198Asn polymorphism of the endothelin-1 (END1) gene, which controls vascular tone and is involved in fibrosis and inflammation. Studying the clinical significance and prevalence of this polymorphism among Uzbeks with CHF and renal dysfunction allows us to understand the genetic mechanisms of the disease better and help develop personalized methods for early diagnosis and prognosis.

Keywords: renal dysfunction, clinical and humoral aspects, genetic aspects, CHF.

ЗНАЧЕНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА LYS198ASN ГЕНА END1 В ПАТОГЕНЕЗЕ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И ПОЧЕЧНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ УЗБЕКСКОЙ НАЦИОНАЛЬНОСТИ

Закирова Гулноза Алишеровна¹ <https://orcid.org/0000-0003-3577-456X>
Машиарипова Диляфруз Рахматиллаевна¹ <https://orcid.org/0000-0002-0235-5927>
Бобоев Кодиржон Тўхтабоевич² <https://orcid.org/0000-0002-0297-1447>

¹ ГУ «Республиканский центр научно-практической медицины специализированной терапии и медицинской реабилитации»

² Республиканский специализированный научно-практический медицинский гематологический центр, Узбекистан г. Ташкент, Чиланзарский район, дом 17 tel: +998 (78) 113 66 62 E-mail: rigiatm@exat.uz

✓ Резюме

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) и сопутствующая ей почечная дисфункция представляют собой важные медико-социальные проблемы, особенно в свете того, что сердечно-сосудистые заболевания становятся все более распространенными. Эндотелиальная дисфункция является одним из основных звеньев патогенеза ХСН. В развитии этого заболевания молекулярно-генетические факторы играют важную роль. В последнее время особое внимание уделяется полиморфизму Lys198Asn гена эндотелина-1 (END1), который контролирует тонус сосудов и участвует в процессах фиброза и воспаления. Изучение клинического значения и распространенности этого полиморфизма среди узбеков, страдающих ХСН и почечной дисфункцией, позволяет нам лучше понять генетические механизмы болезни и помочь разработать персонализированные методы ранней диагностики и прогнозирования.

Ключевые слова: дисфункция почек, клинические и гуморальные аспекты, генетические аспекты, ХСН.

Долзарблиги

Буйрак функциясининг бузилишига олиб келувчи кўплаб омиллар орасида эндотелий дисфункцияси муҳим ўрин тутди, у кўпинча буйрак етишмовчилиги ривожланишининг асосий замини ҳисобланади. Буйрак патологияларида эндотелий дисфункциясининг клиник-гуморал ва генетик механизмлари чуқур англаш нефрологияда самарали диагностик ва даволаш ёндашувларини ишлаб чиқишда ҳал қилувчи аҳамиятга эга [6].

Сурункали буйрак касаллиги (СБК) фақат буйракларнинг маҳаллий шикастланиши бўлибгина қолмай, балки организмнинг турли аъзолари ва физиологик тизимларига таъсир кўрсатувчи тизимли касаллик ҳисобланади. Унинг прогрессиясида эндотелий дисфункцияси, оксидланиш стресси ва яллиғланиш жараёнлари муҳим роль ўйнайди. Ушбу омиллар мувозанатининг бузилиши патологик ўзгаришларни чуқурлаштиради ва асоратлар ривожланишига олиб келади. Шунингдек, касаллик кечишига гуморал ва генетик омиллар сезиларли таъсир кўрсатади, бу эса СБК билан оғриган беморларни диагностика қилиш ва даволашда комплекс ёндашув зарурлигини кўрсатади [14].

Эндотелий дисфункцияси қон томирларининг ички юзасини қоплаб турувчи эндотелий хужайралари томонидан бошқариладиган вазодилатация ва вазоконстрикция жараёнлари ўртасидаги мувозанатнинг бузилиши билан тавсифланади. Буйрак касалликларида ушбу ҳолат қон томирлар тонусининг ўзгариши, яллиғланиш реакцияларининг кучайиши, оксидланиш стрессининг ошиши ва тромб ҳосил бўлишига мойиллик каби турли кўринишларда намоён бўлади.

Гуморал омиллар буйраклар микроатроф-муҳитида эндотелий функциясини бошқаришда асосий роль ўйнайди. Азот оксиди, эндотелин-1, простагландинлар ва реактив кислород шакллари каби вазоактив моддалар ўртасидаги дисбаланс эндотелий гомеостазининг бузилишига олиб келади ва буйрак тўқимаси шикастланишини янада кучайтиради [10].

Илмий манбалар таҳлили жараёнида биз буйрак касалликларида эндотелий дисфункциясига таъсир этувчи клиник-гуморал ва генетик омиллар ўртасидаги мураккаб ўзаро боғлиқликларни ўрганишга интилдик. Бизнинг фикримизча, эндотелий дисфункциясининг молекуляр механизмлари, клиник намоён бўлиши ва генетик мойиллигини чуқур тадқиқ этиш янги терапевтик стратегияларни ишлаб чиқишга ҳамда беморларни даволаш сифатини яхшилаш мақсадида прецизион тиббиёт тамойилларини жорий этишга хизмат қилади [11].

Буйрак патологияларида эндотелий дисфункциясини комплекс равишда англаш нефрологияда диагностика сифатини яхшилаш, даволаш самарадорлигини ошириш ҳамда прогноз баҳоларининг аниқлигини таъминлашда ҳал қилувчи аҳамиятга эга [2]. Клиник, гуморал ва генетик маълумотларни интеграция қилиш эндотелий бузилишларини коррекция қилишга қаратилган персоналлаштирилган терапевтик ёндашувларни ишлаб чиқиш имкониятларини очиб беради. Бундай ёндашув буйрак дисфункцияси ва унга ҳамроҳ касалликлари бўлган беморларни оптимал олиб бориш бўйича шифокорлар учун аниқ ва амалий тавсияларни шакллантиришга хизмат қилади.

Ҳозирги кунда дунё бўйлаб тахминан 850 миллион нафар инсон буйрак касалликларидан азият чекмоқда, бу эса сурункали буйрак касаллигини (СБК) жаҳон миқёсидаги аҳамиятли жамоат саломатлиги муаммосига айлантирмоқда [7].

Эндотелий дисфункцияси юрак-қон томир ва буйрак касалликлари ривожланишининг асосий омилларидан бири ҳисобланади. Эндотелий функциясини тартибга солувчи муҳим медиаторлардан бири бўлган эндотелин-1 ва азот оксиди NOS3 гени орқали назорат қилинади. Эндотелин-1 (вазоконстриктор) ва азот оксиди (вазодилататор) ўртасидаги мувозанатнинг бузилиши ҳам юрак-қон томир, ҳамда буйрак касалликларининг прогрессиясига олиб келиши мумкин [18].

Қон томирлар саломатлигини сақлашда эндотелий ҳужайраларининг нормал тузилиши ва функциясини таъминлаш принципиал аҳамиятга эга. Эндотелий дисфункцияси (ЭД) атеросклероз ривожланишининг асосий омилларидан бири бўлиб, у сурункали буйрак касаллиги (СБК) бўлган беморларда касалликнинг илк босқичларидаёқ шаклланади ва касалликнинг прогрессияси давомида кучайиб, терминал почечная недостаточность (ТПХ) босқичигача етиб боради [15].

Ушбу функцияларнинг бузилиши оксидланиш стресси, яллиғланиш, гипергликемия ҳамда генетик мойиллик каби турли омиллар таъсирида юзага келиши мумкин. Буйрак касалликлари контекстида эндотелий дисфункцияси алоҳида аҳамият касб этади, чунки қон томирлар регуляциясининг бузилиши буйрак тўқимасининг шикастланишини кучайтиради ва сурункали буйрак касаллигининг (СБК) прогрессиясини тезлаштиради [3].

Гемодиализ терминал буйрак етишмовчилигини даволашда ҳаётий аҳамиятга эга бўлса-да, унинг самарадорлиги кўп жиҳатдан қон томир эндотелийсининг ҳолати ва эндотелин-1 (ЭТ-1) даражасига боғлиқ. Эндотелин эндотелий ҳужайралари томонидан синтезланадиган кучли вазоконстриктор бўлиб, қон томирлар тонусини ва гемодинамик мувозанатни бошқаришда асосий роль ўйнайди.

Сурункали буйрак етишмовчилигида эндотелин-1 даражаси, одатда, ошган бўлади, бу эса вазоконстрикция, артериал гипертензия ва тўқималар перфузиясининг ёмонлашувига олиб келади. Гемодиализда бўлган беморларда ЭТ-1 нинг ошиши эндотелий дисфункцияси, яллиғланиш жараёнлари ва юрак-қон томир асоратлари ривожланиш хавфининг ортиши билан боғлиқдир. Эндотелин-1 ни кодловчи EDN1 генидаги генетик вариациялар унинг экспрессия даражаси ва биологик фаоллигига таъсир кўрсатиши мумкин [4].

Тадқиқот мақсади: сурункали юрак етишмовчилиги (СЮЕ) билан оғриган беморларда END1 генидаги Lys198Asn полиморфизмининг аллел ва генотип вариантлари ҳамда клубочкалар филтрацияси тезлиги (КФТ) кўрсаткичлари ўртасидаги ассоциацияни таҳлил қилиш, шу орқали СЮЕ бўлган беморларда буйрак дисфункцияси ривожланиш хавфи билан боғлиқлигини аниқлашдан иборат

Тадқиқот материал ва усуллари

Тадқиқотга сурункали юрак етишмовчилиги (СЮЕ) билан оғриган 200 нафар бемор жалб этилди. Уларнинг 110 нафарида клубочкалар филтрацияси тезлиги (КФТ) 60 мл/дақиқа/1,73 м²

дан юқори бўлган, 90 нафар беморда эса ушбу кўрсаткич 60 мл/дақиқа/1,73 м² дан паст бўлган. Назорат гуруҳи сифатида юрак-қон томир ва буйрак дисфункциялари белгилари мавжуд бўлмаган, ўзбек миллатга мансуб 120 нафар шартли соғлом донорларнинг ДНК намуналари олинди.

END1 генидаги Lys198 полиморфизмини аниқлаш ишлаб чиқарувчи томонидан тақдим этилган протоколга мувофиқ, «Литех» ИЧТ НПФ (Россия) тест-системаларидан фойдаланилган ҳолда амалга оширилди. END1 гени промотор соҳасида жойлашган полиморф участкани амплификация қилиш Rotor Gene Q термоциклери (Qiagen, Германия) ёрдамида бажарилди.

Полимераз занжирли реакция (ПЗР) 25 мкл ҳажмда олиб борилди ва қуйидаги босқичларни ўз ичига олди: 95°C да 5 дақиқа давомида денатурация, 35 циклдан иборат амплификация (95°C да 30 сония денатурация, 60°C да 30 сония праймерларнинг ёпишиши, 72°C да 1 дақиқа ДНК синтези), шунингдек 72°C да 10 дақиқа давомида якуний узайтириш босқичи.

Олинган маълумотлар OpenEpi v9.2 статистик дастур пакети ёрдамида таҳлил қилинди.

Текширув натижа ва таҳлиллари

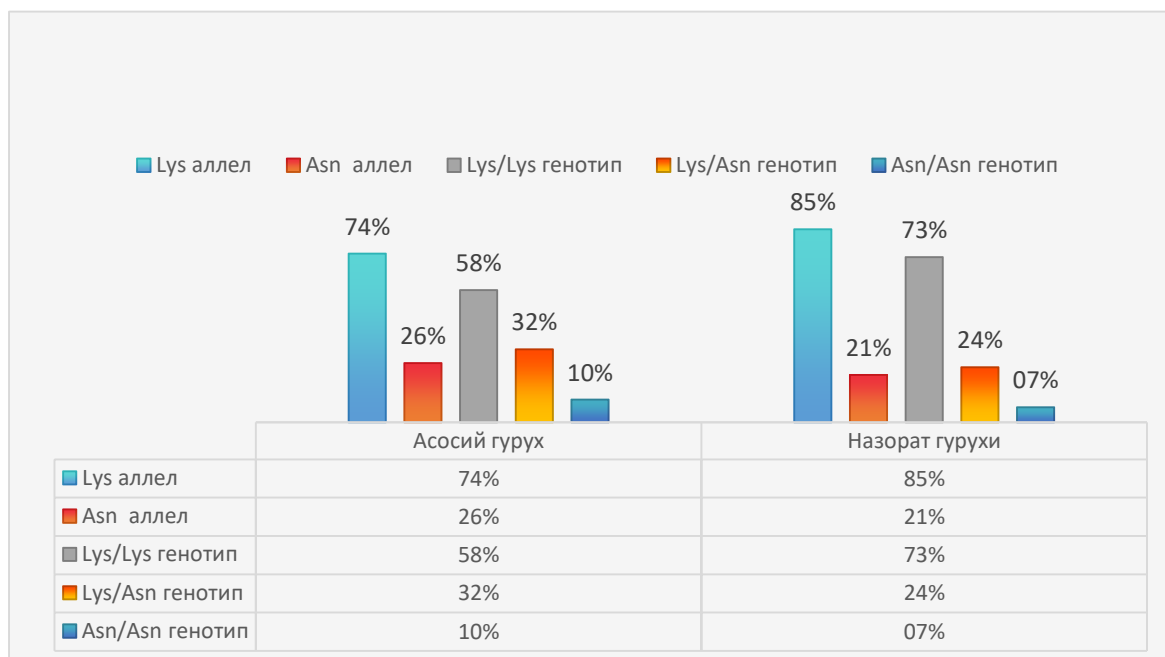
Тадқиқотда иштирок этган беморлар ва назорат гуруҳида мазкур локус бўйича генотиплар тақсимланишининг кузатилган даражаси ҳар иккала гуруҳда ҳам Харди–Вайнберг мувозанати шароитида назарий кутилган тақсимланишга мос келди. END1 генидаги Lys198Asn полиморфизми частотасининг асосий гуруҳ, турли клубочкалар фильтрацияси тезлиги (КФТ)га эга бўлган қуйи гуруҳлар ҳамда назорат танламасида таҳлил қилиниши аллел ва генотип вариантлари частотасида фарқланишга мойиллик мавжудлигини кўрсатди.

Асосий гуруҳ беморлари ва назорат танламасида Lys ва Asn аллелларининг частотаси мос равишда 74,0 % ва 26,0 % ни, ҳамда 84,6 % ва 20,8 % ни ташкил этди ($\chi^2 = 5,5$; $p = 0,03$). Беморлар орасида мутант Asn аллелини аниқлашнинг нисбий хавфи назорат гуруҳига нисбатан OR = 1,7 (95 % ИИ: 1,09–2,27) ни ташкил қилди.

Олинган натижалар END1 генидаги Lys198Asn полиморфизми сурункали юрак етишмовчилиги (СЮЕ) билан оғриган беморларда буйрак дисфункцияси ривожланиш хавфининг ошиши билан боғлиқ эканлигини кўрсатади.

Диаграмма 1.

Сурункали юрак етишмовчилиги (СЮЕ) билан оғриган беморларда END1 гени (Lys198) полиморфизмининг аллел ва генотип вариантлари частотасидаги фарқлар



Тадқиқот натижалари шуни кўрсатдики, END1 генидаги Lys198Asn полиморфизмининг генотип ва аллеллари тақсимланиши сурункали юрак етишмовчилиги (СЮЕ) билан оғриган беморлар ва назорат гуруҳи ўртасида сезиларли даражада фарқ қилади. Беморлар гуруҳида Lys/Lys генотиби частотаси 58,0 %, Lys/Asn – 32,0 %, Asn/Asn – 10,0 % ни ташкил этган бўлса, назорат гуруҳида ушбу кўрсаткичлар мос равишда 72,5 %, 24,2 % ва 6,7 % ни ташкил этди.

Сурункали юрак етишмовчилиги (СЮЕ) ва клубочкалар филтрацияси тезлиги пасайган (рКФТ <60 мл/дақиқа/1,73 м²) беморларда Asn/Asn генотибини ташувчи шахслар улушининг ошиш тенденцияси аниқланди, бу эса буйрак функцияси бузилиши хавфининг ортиши билан боғлиқ бўлиб (OR = 2,9), Lys/Lys генотиби эса протектив таъсирга эга эканлиги билан тавсифланди (OR = 0,6). Клубочкалар филтрацияси тезлиги сақланган (рКФТ >60 мл/мин/1,73 м²) беморларда Lys/Lys генотиби билан буйрак дисфункцияси ривожланиш хавфининг камайиши ўртасида статистик жиҳатдан ишончли боғлиқлик кузатилди ($\chi^2 = 7,3$; $p = 0,01$; OR = 0,5; 95 % ИИ: 0,26–0,8), Asn/Asn генотиби эса хавфни уч баробардан ортиқ оширди ($\chi^2 = 5,0$; $p = 0,05$; OR = 3,6; 95 % ИИ: 1,17–11,21).

Гуруҳлар	Генотиплар	Натижалар
хКФТ<60 мл/дақ/1,73 м² Назорат гуруҳи	Lys/Lys	$\chi^2=3.5$; $P=0.1$; $OR=0.6$;
	Lys/Asn	$P>0.05$; $OR=1.3$;
	Asn/Asn	$\chi^2=3.3$; $P=0.1$; $OR=2.9$;
хКФТ>60 мл/дақ1.73 м² Назорат гуруҳи	Lys/Lys	$\chi^2=7.3$; $P=0.01$; $OR=0.5$; 95%CI: 0.26-0.8;
	Lys/Asn	$P>0.05$; $OR=1.6$;
	Asn/Asn	$\chi^2=5.0$; $P=0.05$; $OR=3.6$; 95%CI: 1.17-11.21;
хКФТ>60 мл/дақ хКФТ<60 мл/дақ	Lys/Lys	$P>0.05$;
	Lys/Asn	
	Asn/Asn	

Шу тариқа, Asn аллелининг мавжудлиги СЮЕ билан оғриган беморларда буйрак функциясининг пасайишига генетик мойиллик омили сифатида қаралиши мумкин, Lys аллели эса протектив таъсир кўрсатади.

Олинган натижалар эндотелий NO-синтазаси (eNOS, NOS3) генидаги Lys198Asn полиморфизми сурункали юрак етишмовчилиги бўлган беморларда буйрак дисфункциясининг ривожланиши ва прогрессиясида муҳим роль ўйнаши мумкинлигини кўрсатади. Хусусан, Asn аллелининг мавжудлиги клубочкалар филтрацияси тезлигининг пасайиши хавфининг ошиши билан боғлиқ (OR = 2,9–3,6; $p \leq 0,05$), Lys/Lys генотиби эса ҳимояловчи таъсир намоён қилади (OR = 0,5–0,6). Ушбу маълумотлар Asn вариантыни ташувчилик эндотелий функциясининг ёмонлашувига ва буйрак қон айланишининг бузилишига олиб келиши, натижада эса СЮЕ билан оғриган беморларда юрак–буйрак дисфункциясининг прогрессиясига сабаб бўлиши мумкинлигини тасдиқлайди.

Муҳокама

Ўзбек миллатга мансуб шахсларда сурункали юрак етишмовчилиги (СЮЕ) ва буйрак дисфункцияси ривожланишида END1 (эндотелин-1) генидаги Lys198Asn полиморфизмининг ролини ўрганиш замонавий кардионефрологиянинг долзарб йўналишларидан бири ҳисобланади. Эндотелин-1 эндотелий хужайралари томонидан синтезланадиган энг кучли вазоконстрикторлардан бири бўлиб, қон томирлар тонусини, гемодинамикани ва миокард ремоделлашувини бошқаришда муҳим роль

ўйнайди. Унинг регуляцияси бузилиши вазоконстрикция, артериал гипертензия, яллиғланиш ва фиброзга олиб келади, бу эса ҳам юрак, ҳам буйрак етишмовчилигининг прогрессиясига хизмат қилади [16, 17].

END1 генидаги Lys198Asn (rs5370) полиморфизми эндотелин-1 экспрессияси ва фаоллигини ўзгартиради. Asn аллели плазмада эндотелин-1 даражасининг ошиши билан боғлиқ бўлиб, натижада периферик қон томир қаршилигининг кучайиши ва ренин–ангиотензин–альдостерон тизимининг (РААТ) фаоллашуви кузатилади. Бу эса миокард гипертрофиясига, фиброз жараёнларининг тезлашишига ва СЮЕ билан оғриган беморларда клубочкалар филтрацияси тезлигининг ёмонлашувига олиб келади [8, 16].

Ушбу тадқиқотда олинган натижалар Nepal G. (2019) томонидан келтирилган маълумотлар билан мос келади, унда Asn198 аллелининг осийе популяцияларида ишемик инсульт ва артериал гипертензия хавфининг ошиши билан ишончли боғлиқлиги кўрсатилган [9]. Gupta A. (2023) тадқиқотида ҳинд популяциясида Asn198 вариантини ташувчилик эндотелин-1 даражасининг ошиши ва чап қоринча гипертрофияси билан ассоциацияланган [5]. Шунингдек, Zhang Y. ва ҳаммуаллифлар (2011) томонидан ўтказилган тадқиқотда Asn аллели сурункали буйрак касаллигида клубочкалар филтрацияси тезлигининг пасайиши ва яққол эндотелий дисфункцияси билан боғлиқ эканлиги кўрсатилган [13].

Шу билан бирга, Annareddy S.N. ва ҳаммуаллифлар (2015) аутосом-доминант поликистоз нефропатияси бўлган беморларда Lys198Asn полиморфизмининг сурункали буйрак касаллиги прогрессиясига сезиларли таъсирини аниқламаган, бу эса полиморфизм таъсирининг контекстга боғлиқ эканлигини, яъни бошқа генлар ва атроф-муҳит омиллари билан ўзаро таъсирга қараб намоён бўлишини кўрсатади [1].

Этник жиҳат алоҳида қизиқиш уйғотади. Asn198 аллелининг тарқалиш частотаси турли популяцияларда фарқ қилади: европаликларда тахминан 15–20 %, осийеликларда 25–30 % ни ташкил этади, бизнинг маълумотларимизга кўра эса ўзбек популяциясида ушбу кўрсаткич 26 % ни ташкил этган бўлиб, Шарқий Осийе танламалари билан таққосланади. Бу эса ўзбекларда ҳам Asn198 вариантини ташувчилик СЮЕ шароитида клубочкалар филтрацияси тезлигининг пасайишига мойилликни ошириши мумкинлигини тасдиқлайди.

Генетик омиллар билан бир қаторда эндотелий функциясининг бузилиши ҳам муҳим аҳамиятга эга. Эндотелин-1 даражасининг ошиши қон томирлар ригидлигига, микроциркуляциянинг бузилишига ва оксидланиш стрессининг кучайишига олиб келади. Yilmaz M.I. ва ҳаммуаллифлар (2006) маълумотларига кўра, сурункали буйрак касаллигида эндотелий дисфункциясининг асосий бўғинлари асимметрик диметиларгинин (АДМА) даражасининг ошиши ва оксидланиш стресси бўлиб, бу азот оксиди (NO) биомавжудлигининг камайишига ва қон томир бузилишларининг чуқурлашишига сабаб бўлади [12].

Шу тариқа, ўтказилган таҳлил END1 генидаги Lys198Asn полиморфизми СЮЕ ва буйрак дисфункциясида муҳим патогенетик аҳамиятга эга эканлигини тасдиқлайди. Унинг таъсири популяциянинг этник ва клиник хусусиятлари шароитида янада кучаяди. Олинган натижалар популяцион-генетик тадқиқотларни давом эттириш, шунингдек СЮЕ ва буйрак дисфункцияси бўлган беморларда хавфни эрта стратификация қилиш ва персоналлаштирилган даволашни амалга ошириш мақсадида END1 генотиплашни клиник амалиётга жорий этиш зарурлигини кўрсатади.

Хулосалар

Шу тариқа, олинган маълумотлар END1 генидаги Lys198Asn полиморфизми сурункали юрак етишмовчилиги (СЮЕ) билан оғриган беморларда буйрак дисфункцияси ривожланиши билан ишончли ассоциацияга эга эканлигини кўрсатади. Asn мутант аллели ва Asn/Asn генотипи частотасининг ошиши ушбу вариантнинг прогностик маркер сифатидаги эҳтимолий ролини кўрсатади. Мазкур полиморфизмни генетик таҳлил қилиш хавфни эрта аниқлаш ва беморларни олиб боришда персоналлаштирилган ёндашувни қўллаш учун фойдали бўлиши мумкин.

Lys198Asn полиморфизми эндотелин-1 синтезини бошқарувчи END1 гени фаоллигига салбий таъсир кўрсатади, эндотелин-1 эса кучли вазоконстриктор пептид ҳисобланади. Буйрак дисфункцияси бўлган беморларда ушбу вариант эндотелин-1 экспрессиясининг ошишига олиб келиб, вазоконстрикция, микроциркуляциянинг бузилиши ва эндотелий дисфункциясининг прогрессиясига хизмат қилиши мумкин. Бу эса, ўз навбатида, юрак-қон томир ва буйрак касалликларининг кечишини янада оғирлаштиради.

Олинган натижалар Lys198Asn полиморфизмини генетик тестлаш қон томир асоратлари ривожланиш хавфини эрта аниқлаш ва даволашни оптималлаштиришда муҳим аҳамиятга эга

эканлигини таъкидлайди. Келгусидаги тадқиқотлар ушбу полиморфизмнинг сурункали юрак етишмовчилиги, артериал гипертензия ва метаболлик бузилишлар билан ўзаро боғлиқлигини ўрганишга, шунингдек унинг прогностик ва терапевтик қийматини клиник амалиётда баҳолашга қаратилган бўлиши лозим.

АДАБИЁТЛАР РЎЙХАТИ:

1. Annapareddy SN, Elumalai R, Lakkakula BV, Ramanathan G, Periyasamy S. Endothelin 1 gene is not a major modifier of chronic kidney disease advancement among the autosomal dominant polycystic kidney disease patients. //J Nephropharmacol. 2015 Dec 9;5(1):13-18. PMID: 28197493; PMCID: PMC5297500.
2. Bingül İ, Aydingöz İE, Vural P, Doğru-Abbasoğlu S, Uysal M. The Evaluation of Endothelin-1 and Endothelin Receptor Type A Gene Polymorphisms in Patients with Vitiligo. Indian J Dermatol. 2016 Jan-Feb;61(1):118. doi: 10.4103/0019-5154.174076. PMID: 26955120; PMCID: PMC4763630.
3. Challen GA, Bertonecello I, Deane JA, Ricardo SD, Little MH. Kidney side population reveals multilineage potential and renal functional capacity but also cellular heterogeneity. //J Am Soc Nephrol. 2006 Jul;17(7):1896-912. doi: 10.1681/ASN.2005111228. Epub 2006 May 17. PMID: 16707564.
4. Foreman, K.J.; Marquez, N.; Dolgert, A.; Fukutaki, K.; Fullman, N.; McGaughey, M.; Pletcher, M.A.; Smith, A.E.; Tang, K.; Yuan, C.-W.; et al. Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-Cause and Cause-Specific mortality for 250 causes of death: Reference and alternative scenarios for 2016-40 for 195 countries and territories. Lancet (Lond. Engl.) 2018, 392, 2052–2090. [CrossRef]
5. Gupta A. An Overview of Gene Variants of Endothelin-1: A Critical Regulator of Endothelial Dysfunction [Internet]. Endothelial Dysfunction - A Novel Paradigm. IntechOpen; 2023. Available from: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.108108>
6. Gimbrone, M.A.; García-Cardeña, G. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis. Circ. Res. 2016, 118, 620–636. [CrossRef]
7. Himmelfarb, J., Ikizler, T. A. (2007). "Hemodialysis." New England Journal of Medicine, 357(25), 2723-2734.
8. Jager, K.J.; Kovesdy, C.; Langham, R.; Rosenberg, M.; Jha, V.; Zoccali, C. A single number for advocacy and Communication-Worldwide more than 850 million individuals have kidney diseases. Nephrol. Dial. Transplant. 2019, 34, 1803–1805. [CrossRef] [PubMed]
9. Nepal G, Ojha R, Dulal HP, Yadav BK. Association between Lys198Asn polymorphism of endothelin-1 gene and ischemic stroke: A meta-analysis. Brain Behav. 2019 Oct;9(10):e01424. doi: 10.1002/brb3.1424. Epub 2019 Sep 30. PMID: 31566901; PMCID: PMC6790320.
10. Thomas, B.; Matsushita, K.; Abate, K.H.; Al-Aly, Z.; Ärnlöv, J.; Asayama, K.; Atkins, R.; Badawi, A.; Ballew, S.H.; Banerjee, A.; et al. Global Cardiovascular and Renal Outcomes of Reduced GFR. J. Am. Soc. Nephrol. 2017, 28, 2167–2179. [CrossRef] [PubMed]
11. Vanholder, R.; Pletinck, A.; Schepers, E.; Glorieux, G. Biochemical and clinical impact of organic uremic retention solutes: A comprehensive update. Toxins 2018, 10, 33. [CrossRef]
12. Yilmaz, M.I.M.I.; Saglam, M.; Caglar, K.; Cakir, E.; Sonmez, A.; Ozgurtas, T.; Aydin, A.; Eyileten, T.; Ozcan, O.; Acikel, C.; et al. The determinants of endothelial dysfunction in SBK: Oxidative stress and asymmetric dimethylarginine. Am. J. Kidney Dis. 2006, 47, 42–50. [CrossRef]
13. Zhang, Y., et al. (2011). "Effects of nitric oxide synthase gene polymorphisms on kidney function in patients with chronic kidney disease." Nephrology Dialysis Transplantation, 26(12), 4007-4013.
14. Zoccali, C. Traditional and emerging cardiovascular and renal risk factors: An epidemiologic perspective. Kidney Int. 2006, 70, 26–33. [CrossRef]
15. Zoccali, C.; Vanholder, R.; Massy, Z.A.; Ortiz, A.; Sarafidis, P.; Dekker, F.W.; Fliser, D.; Fouque, D.; Heine, G.H.; Jager, K.J.; et al. The systemic nature of SBK. Nat. Rev. Nephrol. 2017, 13, 344–358. [CrossRef]
16. Автандилов А.Г., Киселев М.В., Либов И.А., Смирнова В.Ю. Прогностическая роль эндотелина-1 и возможности его коррекции у больных с нестабильной стенокардией // Русский медицинский журнал. 2008;16(4):211–216.
17. Агеев Ф.Т. Роль эндотелиальной дисфункции в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний // Сердечная недостаточность. 2004;4(1):22–23.
18. Карабаева А.Ж., Есаян А.М., Каюков И.Г. Дисфункция эндотелия в патогенезе кардиоренальной патологии // Клинико-лабораторный консилиум. 2007;17:15-21.

Қабул қилинган сана 20.11.2025