

АССОЦИАЦИИ ПОЛИМОРФИЗМОВ AGTR1 И AGTR2 С КЛИНИЧЕСКОЙ СТАДИЙНОСТЬЮ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК И СЫВОРОТОЧНЫМИ УРОВНЯМИ РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА II: ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РААС

ДАМИНОВ Б.Т., ОРТИКБОЕВ Ж.О., УСМАНОВ Д.А.

*Ташкентский государственный медицинский университет, Ташкент, Узбекистан***РЕЗЮМЕ****АССОЦИАЦИИ ПОЛИМОРФИЗМОВ AGTR1 И AGTR2 С КЛИНИЧЕСКОЙ СТАДИЙНОСТЬЮ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК И СЫВОРОТОЧНЫМИ УРОВНЯМИ РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА II: ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РААС**

Даминов Б.Т., Ортикбоев Ж.О., Усманов Д.А.

Ташкентский государственный медицинский университет, Ташкент, Узбекистан

Цель – оценить распределение полиморфизмов AGTR1 (A1166C) и AGTR2 (G1675A) и их связь со стадиями хронической болезни почек (ХБП) и сывороточными уровнями рецепторов ангиотензина II (AGTR1/AGTR2).

Материалы и методы: обследованы пациенты с ХБП (n=153) и контрольная выборка (n=50); выделяли ранние стадии ХБП 1–2 (n=40) и поздние стадии 3–5 (n=113). Выполнено генотипирование AGTR1 A1166C и AGTR2 G1675A, определены сывороточные уровни AGTR1 и AGTR2 с расчетом индекса AGTR1/AGTR2. Статистика: χ^2 , RR/OR (95 % ДИ).

Результаты: частота С-аллели AGTR1 составила 11,4 %, А-аллели AGTR2 – 9,5 %. Существенных различий распределения генотипов с контролем не выявлено; при анализе по стадиям отмечались тенденции без достижения статистической значимости. Уровни AGTR1 и AGTR2 находились в референсном диапазоне и существенно не различались между стадиями.

Заключение: полиморфизмы AGTR1/AGTR2 в изученной когорте выступают преимущественно как модификаторы фенотипа ХБП и требуют интерпретации в составе интегративных прогностических моделей.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, хроническая почечная недостаточность, AGTR1, AGTR2, полиморфизм, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, рецепторы ангиотензина II, генотипирование, СКФ, персонализированная нефропротекция.

SUMMARY**ASSOCIATIONS OF AGTR1 AND AGTR2 POLYMORPHISMS WITH THE CLINICAL STAGING OF CHRONIC KIDNEY DISEASE AND SERUM LEVELS OF ANGIOTENSIN II RECEPTORS: GENETIC ASPECTS OF THE RENIN-ANGIOTENSIN-ALDOSTERONE SYSTEM**

Daminov B.T., Ortiqboyev J.O., Usmanov D.A.

Tashkent State Medical University, Tashkent, Uzbekistan

Objective: to assess AGTR1 (A1166C) and AGTR2 (G1675A) polymorphisms and their links with CKD stages and serum angiotensin II receptor levels (AGTR1/AGTR2). Materials and Methods: CKD patients (n=153) and controls (n=50) were enrolled; early CKD stages 1–2 (n=40) and late stages 3–5 (n=113) were analyzed. Genotyping for AGTR1 A1166C and AGTR2 G1675A was performed; serum AGTR1/AGTR2 levels and the AGTR1/AGTR2 ratio were assessed. Statistics: χ^2 and RR/OR with 95 % CI.

Results: AGTR1 C allele frequency was 11,4 % and AGTR2 A allele frequency 9,5 % in CKD patients. No significant differences vs controls were found; stage-stratified analyses showed non-significant trends. Serum AGTR1/AGTR2 were within reference ranges without pronounced stage-related differences.

Conclusion: AGTR1/AGTR2 variants act mainly as phenotypic modifiers and should be interpreted within integrative prognostic models.

Keywords: chronic kidney disease, chronic renal failure, AGTR1, AGTR2, polymorphism, RAAS, genotyping, angiotensin II receptors, eGFR, personalized nephroprotection.

XULOSA

AGTR1 VA AGTR2 POLIMORFIZMLARINING SURUNKALI BUYRAK KASALLIGINING KLINIK BOSQICHLANISHI HAMDA ANGIOTENZIN II RETSEPTORLARINING ZARDOBDAGI DARAJALARI BILAN ASSOTSIATSIYASI: RAASNING GENETIK JIHATLARI

Daminov B.T., Ortiqboyev J.O., Usmanov D.A.

Toshkent davlat tibbiyot universiteti, Toshkent, O'zbekiston

Maqsad: AGTR1 (A1166C) va AGTR2 (G1675A) polimorfizmlarining taqsimoti hamda ularning SBK bosqichlari va angiotenzin II retseptorlari (AGTR1/AGTR2) zardob darajalari bilan bog'liqligini baholash.

Material va usullar: SBK bemorlari (n=153) va nazorat (n=50); erta bosqichlar 1–2 (n=40) va kech bosqichlar 3–5 (n=113). AGTR1 A1166C va AGTR2 G1675A genotiplash, AGTR1/AGTR2 zardob darajalari va AGTR1/AGTR2 nisbati; χ^2 , RR/OR (95 % DI).

Natijalar: AGTR1 C alleli 11,4 %, AGTR2 A alleli 9,5 %; nazorat bilan sezilarli farq aniqlanmadi, bosqichlar bo'yicha statistik ahamiyatga yetmagan tendensiyalar qayd etildi. AGTR1 va AGTR2 darajalari referens oraliqda bo'lib, bosqichlar bo'yicha yaqqol farqlanmadi.

Xulosa: AGTR1/AGTR2 polimorfizmlari SBK fenotipini modifikatsiya qiluvchi omillar sifatida integrativ prognoz modellarida baholanishi maqsadga muvofiq.

Kalit so'zlar: surunkali buyrak kasalligi, AGTR1, AGTR2, polimorfizm, RAAS, genotiplash, angiotenzin II retseptorlari, SKF, shaxsiylashtirilgan nefroproteksiya.

Введение. Хроническая болезнь почек (ХБП) остается одной из наиболее значимых нефрологических патологий в связи с высокой распространенностью, ростом заболеваемости и увеличением доли пациентов, достигающих терминальной стадии. Клинически ХБП проявляется прогрессирующим снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ), нарушением гомеостаза и ростом сердечно-сосудистой смертности. Несмотря на совершенствование нефропротективной терапии, у существенной части больных отмечается ускоренное прогрессирование, что свидетельствует о многофакторной природе процесса и наличии факторов, не полностью отражаемых традиционными клинико-лабораторными параметрами.

В современных моделях прогрессирования ХБП ключевое место занимает ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС), которая определяет внутрпочечную гемодинамику, системное артериальное давление, воспалительный ответ и активацию фиброгенеза. Ангиотензин II реализует эффекты преимущественно через рецептор 1-го типа (AT1R), кодируемый геном AGTR1, стимулируя вазоконстрикцию, задержку натрия, пролиферацию мезангиальных клеток, продукцию активных форм кислорода и фибротическую трансформацию. Рецептор 2-го типа (AT2R), кодируемый AGTR2, рассматривается как функциональный антагонист ряда AT1R-опосредованных эффектов и способен активировать вазодилатирующие и антипролиферативные пути.

Генетические вариации рецепторов ангиотензина II потенциально смещают баланс AT1/AT2-сигналинга, изменяя восприимчивость тканей к действию ангиотензина II и, как следствие, скорость потери нефронов и выраженность интерстициального фиброза. Наиболее изученным вариантом AGTR1 является полиморфизм A1166C (rs5186), который локализован в 3'-нетранслируемой области и может влиять на регуляцию экспрессии посредством микроРНК. Для AGTR2 исследуются варианты в регуляторных областях, включая G1675A, способные изменять экспрессию AT2R и реакцию на повреждение. Однако данные о клинической значимости этих полиморфизмов неоднозначны и зависят от популяции, нозологического подтипа ХБП и фоновой терапии ингибиторами РААС.

В связи с этим актуально получение популяционно-специфичных данных для Республики Узбекистан и оценка связи генетических вариантов AGTR1/AGTR2 со стадиями ХБП и биохимическими маркерами, потенциально отражающими активацию соответствующих рецепторных осей РААС.

Цель исследования. Изучить частоту распределения полиморфизмов AGTR1 (A1166C) и AGTR2 (G1675A) у пациентов с ХБП и в контрольной группе и оценить их связь со стадиями ХБП и сывороточными уровнями AGTR1/AGTR2.

Материалы и методы. Дизайн: сравнительное исследование с генетическим и биохимическим компонентом. Основная группа включала пациентов с установленным диагнозом ХБП (n=153). Контрольная группа представлена лицами без признаков хронического поражения почек (n=50).

Стратификация по стадиям ХБП: ранние стадии 1–2 (n=40) и поздние стадии 3–5 (n=113).

Генетический этап: выделение ДНК из цельной крови и генотипирование полиморфизмов AGTR1 (A1166C) и AGTR2 (G1675A) с амплификацией специфических участков и аллель-специфической интерпретацией.

Биохимический этап: определение сывороточных уровней AGTR1 и AGTR2 и расчет соотношения AGTR1/AGTR2 (условные единицы).

Статистический анализ: критерий χ^2 для сравнения распределения аллелей/генотипов; расчет относительного риска (RR) и отношения шансов (OR) с 95 % доверительными интервалами; статистическая значимость $p < 0,05$. Этические аспекты: соблюдение принципов добровольного информированного согласия и конфиденциальности персональных данных.

Полиморфизм AGTR1 (A1166C). В основной группе частота C-аллели составила 11,4 % (35 из 306 аллелей), в контроле – 10,0 % (10 из 100), различия статистически незначимы. В структуре генотипов у пациентов преобладал A/A (82,4 %), далее A/C (12,4 %) и C/C (5,2 %).

Таблица 1

Распределение аллелей и генотипов AGTR1 (A1166C) у пациентов с ХБП и в контрольной группе

Аллели и генотипы	Основная группа	Основная группа	Контрольная группа	Контрольная группа	χ^2	p	RR	95 % CI (RR)	OR	95 % CI (OR)
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	χ^2	p	RR	95 % CI (RR)	OR	95 % CI (OR)
Аллели										
A	271	88,6	90	90	0,13	0,71	0,98	0,92–1,05	0,86	0,41–1,80
C	35	11,4	10	10	0,13	0,71	1,14	0,86–1,51	1,16	0,56–2,38
Генотипы										
A/A	126	82,4	42	84	0,07	0,79	0,98	0,79–1,20	0,90	0,42–1,92
A/C	19	12,4	7	14	0,08	0,77	0,94	0,54–1,63	0,87	0,35–2,15
C/C	8	5,2	1	2,0	1,93	0,16	2,60	0,74–9,12	2,70	0,34–21,38

Сравнение ранних и поздних стадий ХБП по AGTR1 (A1166C) не выявило статистически значимых различий; отмеченные тенденции не достигали уровня значимости.

Таблица 2

Распределение аллелей и генотипов AGTR1 (A1166C) в зависимости от стадии ХБП (ранние vs поздние)

Аллели и генотипы	Ранние стадии ХБП (n=40)	Ранние стадии ХБП (n=40)	Поздние стадии ХБП (n=113)	Поздние стадии ХБП (n=113)	χ^2	p	RR	95 % CI (RR)	OR	95 % CI (OR)
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	χ^2	p	RR	95 % CI (RR)	OR	95 % CI (OR)
Аллели										
A	68	85,0	203	89,8	1,07	0,30	0,95	0,85–1,06	0,65	0,30–1,40
C	12	15,0	23	10,2	1,07	0,30	1,47	0,90–2,41	1,52	0,71–3,26
Генотипы										
A/A	31	77,5	95	84,1	0,41	0,52	0,92	0,78–1,08	0,65	0,25–1,64
A/C	6	15,0	13	11,5	0,12	0,73	1,30	0,53–3,18	1,36	0,47–3,93
C/C	3	7,5	5	4,4	0,78	0,37	1,57	0,50–4,92	1,71	0,46–6,37

Полиморфизм AGTR2 (G1675A). В основной группе доля аллели A составила 9,5 % (29 из 306 аллелей), в контроле – 8,0 % (8 из 100). Генотип G/G встречался у 85,6 % пациентов, G/A – у 9,8 %, A/A – у 4,6 %; различия с контролем статистически незначимы.

Таблица 3

Распределение аллелей и генотипов AGTR2 (G1675A) у пациентов с ХБП и в контрольной группе

Аллели и генотипы	Основная группа	Основная группа	Контрольная группа	Контрольная группа	χ^2	p	RR	95 % CI (RR)	OR	95 % CI (OR)
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%						
Аллели										
G	277	90,5	91	92,0	0,18	0,67	0,98	0,91–1,06	0,80	0,37–1,70
A	29	9,5	8	8,0	0,18	0,67	1,19	0,72–1,98	1,25	0,59–2,71
Генотипы										
G/G	131	85,6	42	85,0	0,01	0,92	1,00	0,86–1,16	1,05	0,46–2,36
G/A	15	9,8	6	12,0	0,19	0,66	0,82	0,36–1,84	0,79	0,29–2,12
A/A	7	4,6	1	2,0	0,88	0,35	2,30	0,30–17,4	2,41	0,29–19,98

Для ранних стадий ХБП по AGTR2 (G1675A) распределение аллелей/генотипов также не отличалось от контроля; минорные варианты встречались с низкой частотой.

Таблица 4

AGTR2 (G1675A): распределение аллелей и генотипов на ранних стадиях ХБП и в контрольной группе

Аллели и генотипы	Ранние стадии ХБП (n=40)	Ранние стадии ХБП (n=40)	Контроль (n=50)	Контроль (n=50)	χ^2	p	RR	95 % CI (RR)	OR	95 % CI (OR)
Аллели и генотипы	n	%	n	%	χ^2	p	RR	95 % CI (RR)	OR	95 % CI (OR)
Аллели										
G	73	91,3	91	92,0	0,01	0,91	0,99	0,90–1,08	0,94	0,40–2,19
A	7	8,8	8	8,0	0,01	0,91	1,10	0,52–2,29	1,06	0,46–2,47
Генотипы										
G/G	34	85,0	42	85,0	0,00	0,99	1,00	0,79–1,26	1,00	0,39–2,53
G/A	5	12,5	6	12,0	0,00	0,94	1,04	0,37–2,95	1,05	0,32–3,39
A/A	1	2,5	1	2,0	0,02	0,88	1,25	0,08–19,1	1,26	0,07–21,6

Сравнение ранних и поздних стадий по AGTR2 (G1675A) не выявило значимых отличий, что указывает на отсутствие выраженной стадии-специфичной селекции генотипов в данной когорте.

Таблица 5

AGTR2 (G1675A): распределение аллелей и генотипов в зависимости от стадии ХБП (ранние vs поздние)

Аллели и генотипы	Ранние стадии ХБП (1–2)	Ранние стадии ХБП (1–2)	Поздние стадии ХБП (3–5)	Поздние стадии ХБП (3–5)	χ^2	p	RR	95 % CI (RR)	OR	95 % CI (OR)
Аллели и генотипы	n	%	n	%	χ^2	p	RR	95 % CI (RR)	OR	95 % CI (OR)
Аллели										
G	73	91,3	204	90,3	0,06	0,80	1,01	0,93–1,09	1,12	0,39–3,22
A	7	8,8	22	9,7	0,06	0,80	0,91	0,50–1,64	0,89	0,31–2,57
Генотипы										
G/G	34	85,0	97	85,8	0,01	0,92	0,99	0,82–1,19	0,95	0,38–2,35
G/A	5	12,5	10	8,8	0,35	0,55	1,42	0,52–3,84	1,47	0,45–4,78
A/A	1	2,5	6	5,3	0,78	0,37	0,47	0,06–3,46	0,46	0,05–3,84

Сывороточные уровни AGTR1 и AGTR2. На ранних стадиях ХБП средний уровень AGTR1 составил $198,6 \pm 11,3$ пг/мг, на стадиях 3–4 – $204,4 \pm 6,1$ пг/мг; AGTR2 – $115,6 \pm 7,9$ и $119,8 \pm 6,1$ пг/мг соответственно. Соотношение AGTR1/AGTR2 составило $2,12 \pm 0,19$ на ранних стадиях и $2,00 \pm 0,11$ на более поздних, что может отражать относительную активность AT1/AT2-оси РААС.

Таблица 6

Сывороточные уровни AGTR1/AGTR2 у пациентов с ХБП в зависимости от стадии

Показатель	ХБП 1–2 стадия (M \pm m; min–max)	ХБП 3–4 стадия (M \pm m; min–max)	Референсные значения
AGTR1, пг/мг	$198,6 \pm 11,3$ (97,4–310,1)	$204,4 \pm 6,1$ (98,2–311,8)	100–300
AGTR2, пг/мг	$115,6 \pm 7,9$ (41,5–208,4)	$119,8 \pm 6,1$ (41,6–212,3)	100–200
AGTR1/AGTR2, усл. ед.	$2,12 \pm 0,19$ (0,5–5,4)	$2,00 \pm 0,11$ (0,5–6,9)	–

Обсуждение

В настоящем исследовании распределение полиморфизмов AGTR1 (A1166C) и AGTR2 (G1675A) у пациентов с ХБП не отличалось от контроля, что согласуется с концепцией фенотип-специфичного действия РААС-генов. По данным международных мета-анализов, ассоциации AGTR1 rs5186 наиболее последовательно выявляются при диабетической нефропатии и у отдельных этнических групп, тогда как для ХБП как гетерогенного фенотипа эффект может «размываться». Кроме того, применение ингибиторов АПФ/БРА способно снижать проявление генетических эффектов на клинических исходах, особенно при длительном наблюдении.

Низкая частота минорных генотипов (C/C для AGTR1; A/A для AGTR2) ограничивает статистическую мощность при сравнении подгрупп и повышает вероятность получения широких доверительных интервалов RR/OR. Это требует интерпретации результатов с учетом ограничений выборки и подчеркивает необходимость валидации на расширенных когортах.

Сывороточные уровни AGTR1 и AGTR2 в пределах референсных значений и их стабильность по стадиям не исключают различий в тканевой экспрессии и внутривисцеральных эффектах РААС. Патогенетически значимые каскады (TGF- β /Smad, окислительный стресс, воспалительная инфильтрация) реализуются локально, поэтому циркулирующие показатели могут выступать лишь косвенными маркерами. С практической точки зрения перспективно включение генетических вариантов AGTR1/AGTR2 в интегративные модели риска, объединяющие клинические параметры, показатели нутритивного статуса и молекулярные маркеры ремоделирования внеклеточного матрикса (например, ММП).

Таким образом, полученные данные поддерживают стратегию персонализированной нефропротекции, где генетические маркеры используются не изолированно, а как часть многофакторной оценки риска прогрессирования ХБП и вероятной вариабельности ответа на РААС-блокаду.

Ограничения исследования

1) Одноцентровый дизайн и ограниченная численность подгрупп, особенно для редких генотипов. 2) Гетерогенность нозологических причин ХБП, способная снижать выраженность генетических ассоциаций в суммарной когорте. 3) Влияние фоновой терапии ингибиторами РААС, которое могло модифицировать клинические проявления генетических эффектов. 4) Отсутствие прямой оценки тканевой экспрессии рецепторов и локальной активности РААС.

Выводы

1. В когорте пациентов с ХБП ($n=153$) частота C-аллели AGTR1 (A1166C) составила 11,4 %, A-аллели AGTR2 (G1675A) – 9,5 %; доминировали генотипы A/A и G/G.

2. Статистически значимых различий в распределении аллелей и генотипов AGTR1 и AGTR2 между пациентами с ХБП и контрольной группой ($n=50$) не установлено.

3. При сравнении ранних и поздних стадий ХБП значимых различий по распределению генотипов AGTR1/AGTR2 не выявлено; отмеченные тенденции требуют валидации на расширенных выборках.

4. Сывороточные уровни AGTR1 и AGTR2 находились в пределах референсных значений и существенно не различались между стадиями; соотношение AGTR1/AGTR2 может рассматриваться как дополнительный индикатор относительной активности AT1/AT2-оси РААС.

5. Полиморфизмы AGTR1/AGTR2 целесообразно интерпретировать как модификаторы фенотипа и использовать в составе интегративных прогностических моделей прогрессирования ХБП.

Практические рекомендации

Генотипирование AGTR1/AGTR2 может применяться как дополнительный инструмент стратификации риска при неблагоприятном течении ХБП (ускоренное снижение СКФ, резистентная гипертензия, высокий фибротический/воспалительный профиль). Для клинического внедрения необходимы локальные референсные данные, унификация протоколов генотипирования и проспективная валидация прогностических моделей.

Конфликт интересов: не заявлен. Источники финансирования: не указаны. Вклад авторов: концепция и дизайн – Ж.О.О.; научное руководство и редактирование – Б.Т.Д.; сбор и анализ данных – Ж.О.О.; подготовка рукописи – Ж.О.О.

ЛИТЕРАТУРА

1. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl.* 2013.
2. Levey A.S., Coresh J. Chronic kidney disease. *Lancet.* 2012. Vol. 379. P. 165–180.
3. Coresh J. Update on the burden of CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2017.
4. Remuzzi G., et al. Chronic kidney disease: the clinical and public health challenge. *Lancet.* 2016.
5. Brenner B.M., et al. Mechanisms of progression of renal disease. *N Engl J Med.* (классические и современные обзоры).
6. Braliou G.G., et al. RAAS gene polymorphisms and kidney disease: systematic review/meta-analysis. 2014.
7. Smyth LJC, et al. AGTR1 rs5186 polymorphism and diabetic nephropathy: meta-analysis. 2019.
8. Zhuang Y., et al. AGTR1 A1166C and risk of diabetic nephropathy: meta-analysis. 2018.
9. Xu L., et al. AGTR2 polymorphisms and kidney outcomes: review. 2020.
10. Visse R., Nagase H. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors. *Circ Res.* 2013.
11. Duffield J.S. Cellular and molecular mechanisms in kidney fibrosis. *J Clin Invest.* 2014.
12. Humphreys B.D. Mechanisms of renal fibrosis. *Annu Rev Physiol.* 2018.
13. Cheng Z., et al. MMPs in kidney injury and fibrosis. (обзор).
14. Stenvinkel P., et al. Inflammation and malnutrition in CKD. *Kidney Int.* 2015.
15. Kovesdy C.P., et al. Protein-energy wasting in CKD. 2017.
16. Carrero J.J., et al. Etiology of protein-energy wasting in CKD. 2016.
17. Ikizler T.A., et al. Nutrition in CKD: controversies and consensus. 2020.
18. Fouque D., et al. Dietary protein restriction in CKD: evidence update. 2018.
19. Kalantar-Zadeh K., et al. CKD and nutritional status outcomes. 2017.
20. World Health Organization. Noncommunicable diseases: strategic documents and reports (последние обновления).
21. ERA-EDTA recommendations on CKD management (обзоры/консенсусы).
22. Chang J, et al. AT2 receptor signaling and organ protection. 2018.
23. Lin S., et al. Angiotensin receptors and fibrosis pathways. 2019.
24. Okunola OO, et al. Genetic modifiers of CKD progression. 2018.
25. Laskin A.A., et al. microRNA binding and AGTR1 rs5186 functional effects. 2015.
26. Zhao L., Zhang Y. Recent evidence on RAAS gene variants in CKD. 2024.
27. Global Burden of Disease (GBD) CKD estimates (последние отчеты).
28. National guidelines of Uzbekistan on nephrology care (при наличии).
29. European Society of Hypertension/ESC documents on RAAS blockade in CKD (обзоры).
30. Additional recent reviews on RAAS polymorphisms and CKD phenotypes.