

**СУРУНКАЛИ ЮРАК ЕТИШМОВЧИЛИГИДА КАРДИОРЕНАЛ ДИСФУНКЦИЯ
РИВОЖЛАНИШИНИНГ ГЕНЕТИК ОМИЛЛАРИ NOS3 ГЕНИ Т-786С
ПОЛИМОРФИЗМИНИНГ РОЛИ**

ЗАКИРОВА Г.А.¹, МАШАРИПОВА Д.Р.¹, БОБОЕВ К.Т.², ДУСАНОВА Н.М.¹, МИРЗАЕВ Р.Х.¹

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

²*Республика ихтисослаштирилган гематология илмий-амалий тиббиёт маркази,
Тошкент, Ўзбекистон*

РЕЗЮМЕ

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РАЗВИТИЯ КАРДИОРЕНАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ: РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА Т-786С ГЕНА NOS3

Закирова Г.А.¹, Машарипова Д.Р.¹, Бобоев К.Т.², Дусанова Н.М.¹, Мирзаев Р.Х.¹

¹ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр терапии и медицинской реабилитации», ²Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр гематологии, Ташкент, Узбекистан

Полиморфизм Т-786С гена NOS3 характеризуется заменой нуклеотида тимина (Т) на цитозин (С) в промоторной области гена. Данная мутация может снижать продукцию оксида азота (NO) вследствие изменения регуляции экспрессии NOS3. В популяции выделяют три генотипа: ТТ, ТС и СС, где ТТ представляет «дикий» (нормальный) тип, а ТС и СС рассматриваются как неблагоприятные варианты.

Снижение синтеза NO, связанное с данным полиморфизмом, может способствовать развитию артериальной гипертензии, сердечно-сосудистых заболеваний и других патологических состояний, обусловленных нарушением функции эндотелия. Полученные данные свидетельствуют о том, что генотипы ТС и СС могут оказывать негативное влияние на продукцию NO и повышать риск развития сердечно-сосудистой патологии.

В настоящей статье рассматривается роль полиморфного локуса Т-786С гена NOS3 в развитии почечной дисфункции у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

Ключевые слова: почечная дисфункция, клинические и гуморальные аспекты, генетические аспекты, хроническая сердечная недостаточность.

SUMMARY

GENETIC FACTORS IN THE DEVELOPMENT OF CARDIORENAL DYSFUNCTION IN CHRONIC HEART FAILURE: THE ROLE OF THE NOS3 GENE T-786C POLYMORPHISM

Zakirova G.A.¹, Masharipova D.R.¹, Boboev K.T.², Dusanova N.M.¹, Mirzayev R.Kh.¹

¹SI «Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Therapy and Medical Rehabilitation», ²Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Hematology, Tashkent, Uzbekistan

The T-786C polymorphism of the NOS3 gene is characterized by a substitution of thymine (T) with cytosine (C) in the promoter region of the gene. This mutation may reduce nitric oxide (NO) production by altering the regulation of NOS3 gene expression. Three genotypes are observed in the population: TT, TC, and CC, where TT represents the wild-type (normal) variant, while TC and CC are considered unfavorable variants.

A decrease in NO synthesis associated with this polymorphism may contribute to the development of arterial hypertension, cardiovascular diseases, and other pathological conditions related to endothelial dysfunction. These data suggest that TC and CC genotypes may negatively affect NO production and increase the risk of cardiovascular diseases.

This article examines the contribution of the NOS3 gene T-786C polymorphic locus to the development of renal dysfunction in patients with chronic heart failure (CHF).

Keywords: renal dysfunction, clinical and humoral aspects, genetic aspects, chronic heart failure.

ХУЛОСА

СУРУНКАЛИ ЮРАК ЕТИШМОВЧИЛИГИДА КАРДИОРЕНАЛ ДИСФУНКЦИЯ РИВОЖЛАНИШИНИНГ ГЕНЕТИК ОМИЛЛАРИ NOS3 ГЕНИ Т-786С ПОЛИМОРФИЗМИНИНГ РОЛИ

Закирова Г.А.¹, Машарипова Д.Р.¹, Бобоев К.Т.², Дусанова Н.М.¹, Мирзаев Р.Х.¹

¹«Республика ихтисослаштирилган терапия ва тиббий реабилитация илмий-амалий тиббиёт маркази» ДМ, ²Республика ихтисослаштирилган гематология илмий-амалий тиббиёт маркази, Тошкент, Ўзбекистон

NOS3 гени Т-786С полиморфизми ушбу геннинг промотор қисмида тимин (Т) нуклеотидининг цитозин (С) нуклеотидига алмашилиши билан тавсифланади. Ушбу мутация NOS3 экспрессияси регуляциясининг ўзгариши орқали азот оксиди (NO) ишлаб чиқарилишини камайтириши мумкин. Популяцияда учта генотип учрайди: ТТ, ТС ва СС, бунда ТТ – «ёввойи» (нормал) тип, ТС ва СС эса ноқулай вариантлар ҳисобланади.

NO синтезининг пасайиши мазкур полиморфизм билан боғлиқ бўлиши мумкин ва у артериал гипертензия, юрак-қон томир касалликлари ҳамда эндотелий функцияси бузилиши билан боғлиқ бошқа патологик ҳолатлар ривожланишига ҳисса қўшади. Мазкур маълумотлар ТС ва СС генотиплари NO ишлаб чиқарилишига салбий таъсир кўрсатиши ва юрак-қон томир касалликлари ривожланиш хавфини ошириши мумкинлигини тасдиқлайди.

Ушбу мақолада NOS3 гени Т-786С полиморф локусининг сурункали юрак етишмовчилиги (СЮЕ) билан касалланган беморларда буйрак дисфункцияси ривожланишидаги ўрни кўриб чиқилади.

Калит сўзлар: буйрак дисфункцияси, клиник ва гуморал аспектлар, генетик аспектлар, сурункали юрак етишмовчилиги.

Кириш. Буйрак функцияси бузилишига олиб келувчи кўплаб омиллар орасида эндотелий дисфункцияси алоҳида ўрин тутаяди, чунки у кўп ҳолларда буйрак етишмовчилиги ривожланишининг патогенетик асосини ташкил этади. Буйрак патологияларида эндотелий дисфункциясининг клиник-гуморал ва генетик механизмларини чуқур ўрганиш нефрология амалиётида самарали диагностика ва даволаш ёндашувларини ишлаб чиқишда ҳал қилувчи аҳамиятга эга [6].

Сурункали буйрак касаллиги (СБК) фақат буйракнинг маҳаллий зарарланиши билан чекланиб қолмай, балки турли аъзолар ва физиологик тизимларга таъсир этувчи системали касаллик ҳисобланади. Унинг прогрессиясида эндотелий дисфункцияси, оксидатив стресс ва яллиғланиш жараёнлари муҳим ўрин тутаяди. Ушбу омиллар мувозанатининг бузилиши патологик ўзгаришларни кучайтиради ҳамда асоратлар ривожланишига шароит яратаяди. Шунингдек, касаллик кечишига гуморал ва генетик омиллар сезиларли таъсир кўрсатади, бу эса СБК билан касалланган беморларни диагностика ва даволашда комплекс ёндашув зарурлигини таъкидлайди [13].

Эндотелий дисфункцияси – қон томирлар ички юзасини қоплаб турувчи эндотелий ҳужайралари томонидан бошқариладиган вазодилатация ва вазоконстрикция жараёнлари ўртасидаги мувозанатнинг бузилишидир. Буйрак касалликларида ушбу ҳолат томир тонусининг ўзгариши, яллиғланиш реакцияларининг кучайиши, оксидатив стресснинг ортиши ва тромبوҳосил бўлишга мойиллик билан намоён бўлади.

Буйрак микроатрофида эндотелий функциясини бошқаришда гуморал омиллар асосий роль ўйнайди. Вазоактив моддалар, жумладан азот оксиди (NO), эндотелин-1, простагландинлар ва реактив кислород шакллари ўртасидаги дисбаланс эндотелий гомеостазининг бузилишига олиб келади ҳамда буйрак тўқимаси шикастланишини кучайтиради [9].

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 бўлиш хусусиятлари ва генетик мойиллигини чуқур тадқиқ этиш янги терапевтик стратегияларни ишлаб чиқишга ҳамда прецизион тиббиёт тамойилларини амалиётга жорий этишга хизмат қилади, бу эса беморларни даволаш сифатини яхшилаш имконини беради.

Буйрак патологиясида эндотелий дисфункциясини комплекс тушуниш нефрология амалиётида диагностика сифатини ошириш, даволаш самарадорлигини кучайтириш ва прогноз баҳолаш аниқлигини таъминлашда ҳал қилувчи аҳамиятга эга. Клиник, гуморал ва генетик маълумотларни интеграция қилиш эндотелий бузилишларини коррекция қилишга қаратилган персоналлаштирилган терапевтик ёндашувларни ишлаб чиқиш имконини яратаяди. Бундай ёндашув буйрак дисфункцияси

ва ҳамроҳ касалликлари мавжуд беморларни самарали бошқариш бўйича шифокорлар учун аниқ ва амалий тавсиялар ишлаб чиқишга замин яратади.

Ҳозирги кунда дунё бўйлаб тахминан 850 миллионга яқин инсон буйрак касалликларидан азият чекмоқда, бу эса сурункали буйрак касаллигини (СБК) жамоат саломатлиги соҳасидаги долзарб глобал муаммолардан бирига айлантормоқда [5].

Эндотелий дисфункцияси юрак-қон томир ва буйрак касалликлари ривожланишида ҳал қилувчи омиллардан бири ҳисобланади. Эндотелин-1 ҳамда азот оксиди (NO) эндотелий функциясининг асосий медиаторлари бўлиб, уларнинг синтези ва регуляцияси NOS3 гени фаолияти билан боғлиқ. Эндотелин-1 (кучли вазоконстриктор) ва NO (вазодилататор) ўртасидаги мувозанатнинг бузилиши юрак-қон томир ҳамда буйрак касалликларининг прогрессиясига олиб келиши мумкин [14].

Эндотелий ҳужайраларининг нормал тузилиши ва функциясини сақлаш қон томирлар саломатлигини таъминлашда принципиал аҳамиятга эга. Эндотелий дисфункцияси (ЭД) атеросклероз ривожланишининг асосий босқичларидан бири бўлиб, у сурункали буйрак касаллиги (СБК) билан оғриган беморларда касалликнинг илк босқичларидаёқ бошланади ва буйрак етишмовчилигининг терминал босқичига (ТБЕ) етгунча босқичма-босқич кучайиб боради [15].

Эндотелий функцияларининг бузилиши оксидатив стресс, яллиғланиш, гипергликемия ва генетик мойиллик каби омиллар таъсирида юзага келиши мумкин. Буйрак касалликлари ша роитида эндотелий дисфункцияси алоҳида аҳамият касб этади, чунки қон томирлар регуляциясининг бузилиши буйрак тўқимаси шикастланишини кучайтиради ва СБК прогрессиясини тезлаштиради [3].

Терминал буйрак етишмовчилигини даволашда гемодиализ ҳаётини аҳамиятга эга. Бироқ унинг самарадорлиги кўп жиҳатдан қон томир эндотелийси ҳолати ва микроциркуляция ҳамда томир тонусини назорат қилувчи азот оксиди (NO) даражасига боғлиқ [4]. NOS3 гени T-786C полиморфизми NO ишлаб чиқарилишини камайтириши мумкин, бу эса қон айланишининг ёмонлашувига ва касаллик прогрессиясининг тезлашишига сабаб бўлади. Шу боис генетик хусусиятларни инobatга олиш терапияда персоналлаштирилган ёндашувни шакллантиришда муҳим аҳамият касб этади.

Тадқиқот мақсади

Ушбу тадқиқотнинг мақсади – NOS3 гени T-786C полиморфизмининг сурункали юрак етишмовчилиги (СЮЕ) билан касалланган беморларда буйрак функцияси бузилишининг ривожланиши ва клиник кечишига таъсирини баҳолашдан иборат.

Тадқиқот материаллари

Тадқиқотда СЮЕ билан оғриган жами 200 нафар бемор иштирок этди. Уларнинг 110 нафаридан клубочкали фильтрация тезлиги (КФТ) 60 мл/мин/1,73 м² дан юқори бўлган, 90 нафар беморда эса ушбу кўрсаткич 60 мл/мин/1,73 м² дан паст қайд этилган.

Назорат гуруҳи юрак-қон томир ва буйрак функцияси бузилиш белгиларисиз бўлган, ўзбек миллатига мансуб 120 нафар шартли соғлом донорлардан олинган геном ДНК намуналаридан ташкил этилди.

NOS3 гени T-786C полиморфизмини таҳлил қилиш учун Россияда ишлаб чиқарилган «НПФ Литекс» МЧЖ тест-системалари қўлланилди ва тадқиқот ишлаб чиқарувчи томонидан тақдим этилган стандарт протокол асосида амалга оширилди. NOS3 генининг промотор соҳасида жойлашган полиморф участкани амплификация қилиш Rotor-Gene Q (QIAGEN, Германия) термоциклерида бажарилди.

Полимераза занжир реакцияси (ПЗР) 25 мкл ҳажмда ўтказилди ва қуйидаги босқичларни ўз ичига олди: 95°C да 5 дақиқа давомида бошланғич денатурация; 35 цикл: 95°C да 30 сония денатурация, 60°C да 30 сония праймерларнинг ёпишиши (annealing), 72°C да 1 дақиқа ДНК синтези; 72°C да 10 дақиқа якуний узайтириш босқичи.

Олинган натижалар OpenEpi статистик дастури ёрдамида таҳлил қилинди.

Тадқиқот натижалари ва муҳокама

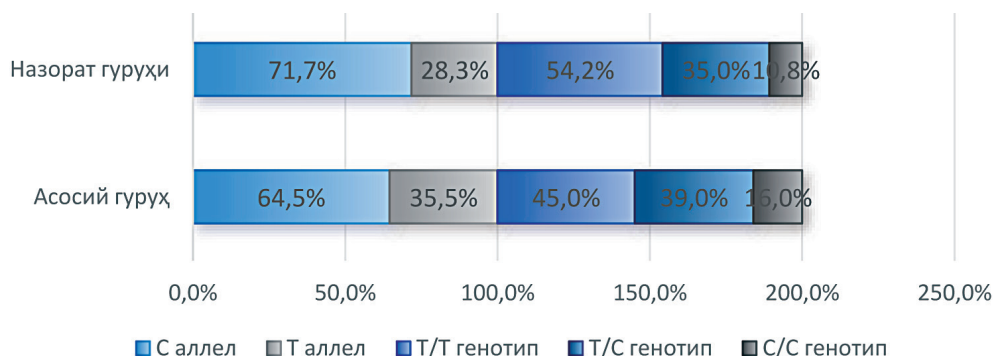
Ҳар икки гуруҳда – ҳам беморлар, ҳам назорат гуруҳида – мазкур локус бўйича генотиплар тақсимооти Харди–Вайнберг мувозанатига мос келди, бу эса танловнинг генетик жиҳатдан репрезентатив эканлигини тасдиқлайди.

NOS3 гени T-786C полиморфизмининг асосий гуруҳда, турли клубочкали фильтрация тезлиги (КФТ) кўрсаткичларига эга бўлган кичик гуруҳларда ҳамда назорат танловидаги частоталар таҳлили аллел ва генотип вариантлари тақсимоотида муайян фарқланиш тенденциясини кўрсатди.

Асосий гуруҳда Т ва С аллеллари частотаси мос равишда 64,5 % ва 35,5 % ни, назорат гуруҳида эса 71,7 % ва 28,3 % ни ташкил этди ($\chi^2=3,5$; $p=0,1$). Мутант С аллелининг беморларда назорат гуруҳига нисбатан учраш хавфи $OR=1,4$ (95 % CI: 0,98–1,97) ни ташкил қилди.

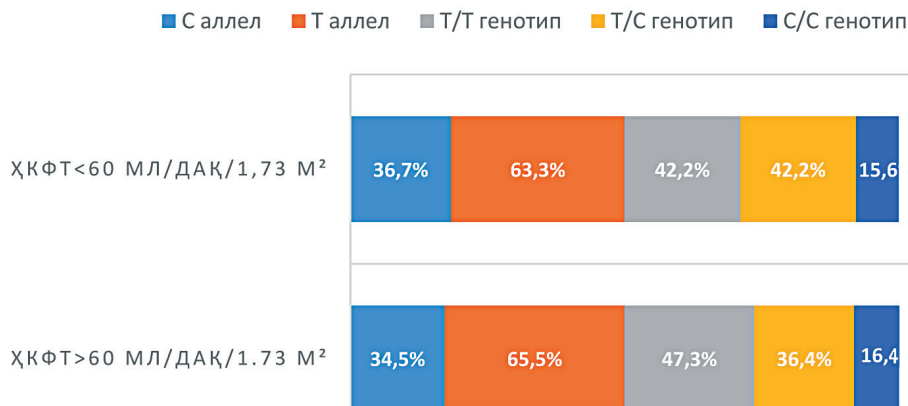
Олинган натижалар NOS3 гени T-786C полиморфизмининг С аллелини ташувчилик сурункали юрак етишмовчилиги (СЮЕ) билан касалланган беморларда буйрак дисфункцияси ривожланиши хавфи ошиши билан боғлиқ бўлиши мумкинлигини кўрсатади. Статистик аҳамиятлилик даражаси чегаравий бўлса-да ($p=0,1$), аниқланган тенденция генетик омилларнинг патогенетик аҳамиятини инкор этмайди ва келгусидаги кенгроқ тадқиқотларни талаб қилади.

СЮЕ билан оғриган беморларда NO-синтаза (NOS3) гени T-786C полиморфизмининг аллел ва генотип вариантлари частотасидаги фарқлар



Асосий гуруҳда NOS3 гени T-786C полиморфизми бўйича генотиплар тақсимооти қуйидагича бўлди: ТТ – 45,0 %, ТС – 39,0 %, СС – 16,0 %. Назорат гуруҳида эса ушбу кўрсаткичлар мос равишда: ТТ – 54,2 %, ТС – 35,0 %, СС – 10,8 % ни ташкил этди.

Олинган натижалар беморлар гуруҳида ноқулай генотиплар (айниқса, СС) улуши юқорироқ эканлигини кўрсатади. Шунингдек, ТТ генотипининг частотаси назорат гуруҳига нисбатан паст экани қайд этилди. Бу ҳолат NOS3 гени T-786C полиморфизмининг С аллели ташувчилиги сурункали юрак етишмовчилиги (СЮЕ) билан касалланган беморларда буйрак функцияси бузилиш хавфи ошиши билан боғлиқ бўлиши мумкинлигини кўрсатади.



КФТ > 60 мл/мин/1,73 м² бўлган беморлар гуруҳида ноқулай СС генотипи улуши КФТ < 60 мл/мин/1,73 м² бўлган беморларга нисбатан бироз юқорироқ экани қайд этилди (16,4 % га қарши 15,6 %), ammo ушбу фарқ статистик жиҳатдан ишончли эмас ($p=0,4$). ТТ генотипи ҳам КФТ > 60 мл/мин/1,73 м² бўлган гуруҳда нисбатан кўпроқ учради (47,3 % га қарши 42,2 %), бироқ бу фарқ ҳам статистик аҳамиятга эга эмас ($\chi^2=1,1$; $p=0,3$).

Гетерозигот ТС генотипи частотаси КФТ < 60 мл/мин/1,73 м² гуруҳида 36,4 % ни, КФТ > 60 мл/мин/1,73 м² гуруҳида эса 42,2 % ни ташкил этди ($\chi^2=1,1$; $p=0,3$).

Олинган натижалар NOS3 гени T-786C полиморфизми буйрак дисфункцияси мавжуд беморларда ген фаоллигига салбий таъсир кўрсатиши мумкинлигини англатади. Хусусан, С аллели азот оксиди (NO) синтезини камайтириб, буйрак етишмовчилигининг прогрессиясига ҳисса қўшиши мум-

кин. Гарчи гуруҳлар ўртасидаги фарқлар статистик жиҳатдан ишончли даражага етмаган бўлса-да, аниқланган тенденциялар генетик омилларнинг патогенетик аҳамиятини кўрсатади ва кенгроқ танлов асосида қўшимча тадқиқотлар ўтказиш зарурлигини белгилайди.

Мазкур полиморфизмни ўрганиш буйрак функциясига таъсир этувчи генетик омилларни чуқурроқ англаш, шунингдек, сурункали буйрак касалликлари ва СЮЕ билан оғриган беморларда персоналлаштирилган даволаш стратегияларини ишлаб чиқишда муҳим аҳамият касб этади.

Муҳокама

Азот оксиди синтазаси (NOS) гени полиморфизмлари сурункали буйрак касаллиги билан оғриган беморларда буйрак функциясига сезиларли таъсир кўрсатиши мумкин бўлиб, бу ҳолат касалликнинг ривожланиши ва прогрессиясига ҳисса қўшади [11]. Wang ва ҳаммуаллифлар (2007) томонидан ўтказилган мета-таҳлилда эндотелиал NO-синтаза (eNOS) генининг T-786C полиморфизми билан юрак ишемик касаллиги ривожланиш хавфи ўртасидаги боғлиқлик кўрсатилган бўлиб, ушбу полиморфизм юрак-қон томир касалликларига генетик мойилликни ошириши мумкинлиги таъкидланган [9].

Эндотелий дисфункцияси кардиоренал патология патогенезида марказий ўрин тутаяди ва юрак-қон томир ҳамда буйрак тизимлари ўртасидаги чамбарчас боғлиқликни акс эттиради. Эндотелий гомеостазининг бузилиши оксидатив стресс, яллиғланиш реакциялари ва гормонал дисбаланс билан боғлиқ бўлиб, улар юрак ва буйрак етишмовчилигининг прогрессиясини кучайтиради [16].

Эндотелиал NO-синтаза (eNOS) ферменти тузилиши жиҳатдан икки асосий домендан иборат. Оксигеназа доменида цинк, темир, протопорфирин IX, тетрагидробиоптерин (ТГБ) ва L-аргинин боғланиш жойлари мавжуд. Редуктаза домени эса флавинадениндинуклеотид (FAD), флавинонуклеотид (FMN), никотинамидадениндинуклеотидфосфат (NADPH) ва кальмодулин (CaM) билан боғланиш участкаларини ўз ичига олади [4].

eNOS ферменти молекуляр кислород иштирокида NADPH ва L-аргининни субстрат сифатида ишлатиб, аввало, NГ-гидрокси-L-аргинин орқали оралиқ маҳсулот ҳосил қилади, сўнгра L-цитруллин ва азот оксиди (NO) синтез қилади. Тетрагидробиоптерин (ТГБ) етишмовчилиги eNOS «разобщение» (uncoupling) ҳолатига олиб келади. Бу шароитда фермент димер шаклини йўқотиб, мономер кўринишига ўтади ва NO ўрнига супероксид-анион ишлаб чиқаради. Супероксид юқори реактив эркин радикал бўлиб, оксидатив стрессни кучайтиради ва эндотелий дисфункциясини янада чуқурлаштиради.

Ҳужайра ичи кальций концентрациясининг пасайиши кальций каналларининг фаоллашувига сабаб бўлиб, ташқи муҳитдан кальций ионларининг кириши кучаяди. Стресс шароитида кальций-калий каналлари фаоллашиб, эндотелий ҳужайраларига кальций оқими янада ортишига олиб келади.

Азот оксиди (NO) қон томир деворининг силлиқ мушак ҳужайраларига диффузия йўли билан ўтиб, эрувчан гуанилатциклаза (sGC)ни фаоллаштиради. Ушбу фермент гуанозинтрифосфат (GTP) ни циклик гуанозинмонофосфат (сGMP)га айлантиради. сGMP силлиқ мушакларнинг бўшашиши ва томир тонусининг регуляциясида ҳал қилувчи аҳамиятга эга [2].

Шу тариқа, NOS3 гени T-786C полиморфизми натижасида NO синтезининг пасайиши эндотелий дисфункциясини кучайтириб, кардиоренал патология ривожланишига патогенетик замин яратади. Бу ҳолат СЮЕ билан оғриган беморларда буйрак функцияси бузилишининг генетик механизмларини тушунишда муҳим илмий аҳамият касб этади.

Синтез азот оксиди (NO) кўп босқичли жараён бўлиб, унга турли хил ички ва ташқи омиллар таъсир кўрсатади. Эндотелиал NO-синтаза (eNOS) фаоллигининг пасайиши ва NO биологик мавжудлигининг камайиши оксидатив стресс, eNOS учун зарур кофакторлар етишмовчилиги, шунингдек, эндоген ва экзоген салбий таъсирлар натижасида юзага келиши мумкин.

Vanholder ва ҳаммуаллифлар томонидан ўтказилган тадқиқотда сурункали буйрак касаллиги (СБК) шароитида организмда тўпланадиган органик уремик солларнинг биокимёвий ва клиник таъсири кенг қамровли таҳлил қилинган. Қайд этилишича, деярли барча уремик токсинлар яллиғланиш, юрак-қон томир ва фиброз жараёнларига таъсир кўрсатиб, уремик синдром ривожланишига ҳисса қўшади. Энг токсик бирикмалар қаторига асимметрик диметиларгинин (АДМА), триметиламин-N-оксид (ТМАО), сийдик кислотаси, шунингдек, оқсил билан боғланган бирикмалар – илғор гликациянинг якуний маҳсулотлари (AGEs), p-крезилсульфат ва индоксилсульфат киритилган. Муаллифлар таъкидлашича, СБК асоратлари кўп омилли характерга эга бўлиб, фақат битта токсин концентрациясини камайтириш клиник натижаларни яхшилаш учун етарли бўлмаслиги мумкин [8].

Буйрак тўқимасидаги «боковая популяция» ҳужайралари мультипотент хусусиятга эга бўлиб, улар найчалар эпителиал ҳужайралари ва подоцитларга дифференциациялана олади. Ушбу

ҳужайралар шикастланган буйрак тўқимасининг регенерациясида муҳим роль ўйнайди. Бироқ уларнинг тузилишида юқори даражадаги гетерогенлик кузатилади, бу эса турли дифференциация ва пролиферация қобилиятига эга бўлган субпопуляциялар мавжудлигини кўрсатади [1].

Генетик тадқиқотлар, жумладан NOS3 гени T-786C полиморфизмини таҳлил қилиш, буйрак касалликларига мойилликда генетик вариациялар аҳамиятли ўрин тутишини кўрсатмоқда. Ген экспрессиясининг бузилиши NO даражасини пасайтириб, қон томирлар регулятор функцияларининг ёмонлашувига олиб келади ва бу, ўз навбатида, буйрак касалликлари кечишига таъсир кўрсатади. Jagar ва ҳаммуаллифлар ишлари молекуляр-генетик маълумотларни клиник амалиётга интеграция қилиш зарурлигини таъкидлаб, персоналлаштирилган профилактика ва даволаш стратегияларини ишлаб чиқиш аҳамиятини кўрсатади [5].

СБКда эндотелий дисфункциясига таъсир этувчи муҳим омиллардан бири – оксидатив стресс ва асимметрик диметиларгинин (АДМА) ҳисобланади. Yilmaz ва ҳаммуаллифлар тадқиқотида кўра, АДМА даражасининг ошиши ва оксидатив стресснинг кучайиши эндотелий функцияси бузилишида марказий ўрин тутади. Бу жараёнлар NO биомавжудлигини камайтиради, натижада томир регуляцияси ёмонлашади ва юрак-қон томир асоратлари прогрессияси тезлашади [10].

Zoscali таъкидлаганидек, буйрак дисфункцияси ва юрак-қон томир касалликлари ўртасида чамбарчас боғлиқлик мавжуд. СБК билан оғирган беморларда юрак-қон томир патологияси кўп омилли хавф омиллари таъсирида тезроқ ривожланади ва оғирроқ кечади. Эндотелий функциясининг бузилиши, NO даражасининг пасайиши ва эндотелин-1 концентрациясининг ортиши қон томир дисфункциясининг асосий патофизиологик механизмларини ташкил этади [12].

Шу тарзда, NOS3 гени T-786C полиморфизми билан боғлиқ NO синтези бузилиши оксидатив стресс, уремик токсинлар ва гуморал омиллар билан ўзаро таъсирда кардиоренал патология ривожланишини кучайтирувчи муҳим молекуляр механизм сифатида қаралиши мумкин.

Thomas ва ҳаммуаллифлар томонидан ўтказилган тадқиқот клубочкали филтрация тезлиги (КФТ) пасайишининг юрак-қон томир ва буйрак тизимларига глобал таъсирини намоён этади. Муаллифлар таъкидлашча, КФТнинг камайтириши юрак-қон томир касалликлари хавфининг ошиши, сурункали буйрак касаллигининг (СБК) прогрессияси ва умумий ўлим кўрсаткичининг кўпайиши билан боғлиқ. Тадқиқотнинг муҳим жиҳати – КФТ пасайишини эрта аниқлаш ва асоратларнинг олдини олиш мақсадида ўз вақтида аралашув ўтказиш зарурлигидир.

Ушбу натижалар буйрак функцияси бузилиши мавжуд беморларни даволашда комплекс ёндашув муҳимлигини кўрсатади. Бундай ёндашув артериал босимни назорат қилиш, қонда глюкоза миқдорини оптимал даражада ушлаб туриш ва турмуш тарзини модификация қилишни ўз ичига олади. Бу хулосалар бизнинг тадқиқот натижаларимиз билан ҳамоҳанг бўлиб, буйрак патологияси мавжуд беморларда ўз вақтида диагностика ва персоналлаштирилган терапевтик ёндашув муҳимлигини тасдиқлайди [7].

2040 йилгача бўлган глобал прогнозлар сурункали касалликлар, жумладан буйрак етишмовчилиги, касалликлар умумий юкига сезиларли таъсир кўрсатишини кўрсатмоқда. Ўлим кўрсаткичини камайтириш ва буйрак патологиялари прогрессиясини секинлаштириш самарали профилактик стратегияларни жорий этиш, тиббий ёрдамдан фойдаланиш имкониятини яхшилаш ҳамда хавф омилларини назорат қилиш орқали амалга оширилиши мумкин [2].

Шу нуқтаи назардан, NOS3 гени T-786C полиморфизмининг ўрганилиши нафақат молекуляр-патогенетик аҳамиятга эга, балки клиник амалиётда хавф стратификацияси ва эрта профилактик чораларни белгилашда ҳам муҳим ўрин тутади.

Хулоса

NOS3 гени T-786C полиморфизмининг ноқулай С аллелини ташувчи беморларда ҳисобланган клубочкали филтрация тезлиги (рКФТ) кўрсаткичлари 60 мл/мин/1,73 м² дан юқори ёки паст бўлишига қараб турлича тенденция намоён қилди. Бу ҳолат генетик омиллар буйрак дисфункциясига мойиллик шаклланишида муҳим аҳамиятга эга бўлиши мумкинлигини кўрсатади ҳамда нефрогенетика соҳасида қўшимча тадқиқотлар ўтказиш зарурлигини белгилайди.

T-786C полиморфизми NOS3 ген фаоллигига салбий таъсир кўрсатиб, азот оксиди (NO) синтезининг камайтиришига олиб келиши мумкин. NO биомавжудлигининг пасайиши эса, қон томирлар регуляциясининг бузилишига, эндотелий дисфункциясининг кучайишига ва буйрак функциясининг янада ёмонлашишига замин яратади.

Олинган натижалар генетик тестлашнинг аҳамиятини таъкидлайди. Хусусан, NOS3 гени T-786C полиморфизмини аниқлаш буйрак касалликларини эрта ташхислаш, хавф гуруҳини белгилаш ва персоналлаштирилган даволаш стратегиясини танлашда қўл келиши мумкин.

Келгусидаги тадқиқотлар ушбу полиморфизмнинг бошқа юрак-қон томир ва метаболик касалликлар билан боғлиқлигини ўрганишга, шунингдек, уни клиник амалиётда хавф стратификацияси ва прогнозлаш модели таркибига киритиш имкониятларини баҳолашга қаратилган бўлиши лозим.

АДАБИЁТЛАР

1. Challen G.A., Bertonecello I., Deane J.A., Ricardo S.D., Little M.H. Kidney side population reveals multilineage potential and renal functional capacity but also cellular heterogeneity. *J Am Soc Nephrol*. 2006 Jul. Vol. 17(7). P. 1896–912. doi: 10.1681/ASN.2005111228. Epub 2006 May 17. PMID: 16707564.
2. 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. Vol. 392. P. 2052–2090. [CrossRef]
3. Gimbrone M.A., García-Cardeña G. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis. *Circ. Res.* 2016. Vol. 118. P. 620–636. [Cross Ref]
4. Himmelfarb J., & Ikizler T. A. (2007). «Hemodialysis» *New England Journal of Medicine*. Vol. 357(25). P. 2723–2734.
5. 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. Vol. 34. P. 1803–1805. [CrossRef] [PubMed]
6. Tayem Y., et al. (2009). «Genetic polymorphisms in NOS3 gene and the risk of cardiovascular diseases». *Journal of Human Hypertension*. Vol. 23(7). P. 490–499.
7. 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. Vol. 28. P. 2167–2179. [CrossRef] [PubMed]
8. Vanholder R., Pletinck A., Schepers E., Glorieux G. Biochemical and clinical impact of organic uremic retention solutes: A comprehensive update. *Toxins*. 2018. Vol. 10. P. 33. [CrossRef]
9. Wang J., et al. (2007). «T-786C polymorphism in the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with increased risk of coronary artery disease: a meta-analysis.» *BMC Cardiovascular Disorders*. Vol. 7(1). P. 3–9.
10. 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. Vol. 47. P. 42–50. [CrossRef]
11. Zhang Y., et al. (2011). «Effects of nitric oxide synthase gene polymorphisms on kidney function in patients with chronic kidney disease.» *Nephrology Dialysis Transplantation*. Vol. 26(12). P. 4007–4013.
12. Zoccali, C. Traditional and emerging cardiovascular and renal risk factors: An epidemiologic perspective. *Kidney Int.* 2006. Vol. 70. P. 26–33. [CrossRef]
13. 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. Vol. 13. P. 344–358. [CrossRef]
14. 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. Т. 16. № 4. С. 211–216.
15. Агеев Ф.Т. Роль эндотелиальной дисфункции в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний // *Сердечная недостаточность*. 2004. Т. 4. № 1. С. 22–23.
16. Карабаева А.Ж., Есаян А.М., Каюков И.Г. Дисфункция эндотелия в патогенезе кардиоренальной патологии // *Клинико-лабораторный консилиум*. 2007. № 17. С. 15–21.