

АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА AGT1 MET235THR С ПОКАЗАТЕЛЯМИ ВНУТРИПОЧЕЧНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

ТУРСУНОВА Л.Д., ЖАББАРОВ О.О.

Ташкентский государственный медицинский университет, Ташкент, Узбекистан

ХУЛОСА

SURUNKALI BUYRAK KASALLIGIDA AGT1 MET235THR POLIMORFIZMINING INTRARENAL GEMODINAMIKA KO'RSATKICHLARI BILAN BOG'LIQLIGI

Турсунова Л.Д., Жаббаров О.О.

Тошкент давлат тиббиёт университети, Тошкент, Ўзбекистон

Ушбу тадқиқотнинг мақсади сурункали буйрак касаллиги (СБК) бўлган беморларда AGT1 Met235Thr полиморфизмининг буйрак ичи гемодинамикаси кўрсаткичлари билан ўзаро боғлиқлигини баҳолашдан иборат. Тадқиқотга СБКнинг I–III босқичларидаги 124 нафар бемор ҳамда соғлом назорат гуруҳи киритилди. AGT1 Met235Thr полиморфизми полимераза занжир реакцияси–рестрикцион фрагмент узунлиги полиморфизми (ПЦР-РФЛП) усули ёрдамида аниқланди. Барча иштирокчиларда буйрак томирларининг ультратовуш доплерографияси ўтказилиб, буйрак ичи қон оқими тезлиги ва томир қаршилиги индекслари баҳоланди. Статистик таҳлил солиштирма ва корреляцион усуллар асосида амалга оширилди. СБК бўлган беморларда буйрак ичи гемодинамикасининг сезиларли бузилишлари аниқланди, жумладан систолик ва диастолик қон оқими тезлигининг пасайиши ҳамда томир қаршилиги индексларининг ошиши кузатилди. Thr аллелини ташувчилар, айниқса гомозигот ҳолатда, гемодинамик кўрсаткичларнинг янада яққол бузилишлари билан тавсифланди. AGT1 Met235Thr генотиплари ва доплерографик кўрсаткичлар ўртасида ишончли корреляцион боғлиқликлар аниқланди. AGT1 Met235Thr полиморфизми СБКда буйрак ичи гемодинамикасининг салбий ўзгаришлари билан боғлиқ. Генетик маркерлар ва доплерографик кўрсаткичларни биргаликда баҳолаш касаллик прогрессиеси хавфи юқори бўлган беморларни эрта аниқлашда фойдаланиш мумкин.

Калит сўзлар: сурункали буйрак касаллиги, AGT1 Met235Thr, генетик полиморфизм, буйрак ичи гемодинамикаси, буйраклар доплерографияси.

SUMMARY

ASSOCIATION OF AGT1 MET235THR POLYMORPHISM WITH INTRARENAL HEMODYNAMIC PARAMETERS IN CHRONIC KIDNEY DISEASE

Tursunova L.D., Jabbarov O.O.

Tashkent State Medical University, Tashkent, Uzbekistan

The purpose of this study was to assess the relationship between the AGT1 Met235Thr polymorphism and intrarenal hemodynamic parameters in patients with chronic kidney disease (CKD). The study included 124 patients with CKD stages I–III and a control group of healthy individuals. The AGT1 Met235Thr polymorphism was determined using the polymerase chain reaction–restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) method. All participants underwent renal Doppler ultrasonography with evaluation of intrarenal blood flow velocity and vascular resistance indices. Statistical analysis was performed using comparative and correlation methods. Patients with CKD demonstrated significant alterations in intrarenal hemodynamics, including decreased systolic and diastolic blood flow velocities and increased vascular resistance indices. Carriage of the Thr allele, particularly in the homozygous state, was associated with more pronounced hemodynamic disturbances. Significant correlations were identified between AGT1 Met235Thr genotypes and Doppler ultrasound parameters. The AGT1 Met235Thr polymorphism is associated with unfavorable intrarenal hemodynamic changes in CKD. Combined assessment of genetic markers and Doppler ultrasound parameters may be useful for early identification of patients at high risk of disease progression.

Keywords: chronic kidney disease, AGT1 Met235Thr, genetic polymorphism, intrarenal hemodynamics, renal Doppler ultrasonography.

РЕЗЮМЕ

АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМА AGT1 MET235Thr С ПОКАЗАТЕЛЯМИ ВНУТРИПОЧЕЧНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

Турсунова Л.Д., Жаббаров О.О.

Ташкентский государственный медицинский университет, Ташкент, Узбекистан

Цель данного исследования оценить взаимосвязь полиморфизма Met235Thr гена AGT1с показателями внутрипочечной гемодинамики у пациентов с хронической болезнью почек. В исследование включены 124 пациента с хронической болезнью почек (ХБП) I–III стадий и группа здоровых добровольцев. Полиморфизм AGT1 Met235Thr определяли методом ПЦР-РФЛП. Всем обследуемым проведена ультразвуковая доплерография сосудов почек с оценкой скоростных и индексных показателей внутрипочечной гемодинамики. Статистический анализ выполнен с использованием корреляционных и сравнительных методов. У пациентов с ХБП выявлены достоверные изменения внутрипочечной гемодинамики, характеризующиеся снижением систолической и диастолической скорости кровотока и повышением индексов сосудистого сопротивления. Носительство аллеля Thr, особенно в гомозиготном состоянии, ассоциировалось с более выраженными нарушениями гемодинамических показателей. Установлены значимые корреляционные связи между генотипами AGT1 Met235Thr и параметрами доплерографии. Полиморфизм AGT1 Met235Thr ассоциирован с неблагоприятными изменениями внутрипочечной гемодинамики при хронической болезни почек. Сочетанная оценка генетических маркеров и доплерографических показателей может быть использована для раннего выявления пациентов с высоким риском прогрессирования заболевания.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, ген AGT1 Met235Thr, генетический полиморфизм, внутрипочечная гемодинамика, доплерография почек.

Введение. Хроническая болезнь почек (ХБП) сегодня рассматривается не только как изолированное поражение почек, но и как одно из ведущих неинфекционных заболеваний, имеющих глобальное медико-социальное значение. Согласно данным международных исследований, распространённость ХБП в общей популяции достигает 10–13 %, а в отдельных регионах может превышать эти показатели [1, 2, 5]. Наиболее серьёзной проблемой является то, что заболевание длительное время протекает латентно, а его диагностика часто осуществляется уже на стадиях выраженной утраты функции почек. Прогрессирование ХБП сопровождается увеличением риска развития терминальной почечной недостаточности, что требует дорогостоящего заместительного лечения (гемодиализ, перитонеальный диализ, трансплантация) [3, 10].

Помимо прямого ущерба для здоровья, ХБП ассоциируется с высоким уровнем сердечно-сосудистой смертности. Наличие даже ранних стадий заболевания повышает вероятность развития артериальной гипертензии, атеросклероза, ишемической болезни сердца, инсульта [4, 7]. Именно поэтому поиск надёжных ранних диагностических маркеров, а также прогностических факторов неблагоприятного течения заболевания, имеет исключительную значимость.

В последние десятилетия особое внимание исследователей привлекают генетические факторы, которые способны определять индивидуальную предрасположенность к формированию и прогрессированию почечной патологии. Одним из таких факторов является полиморфизм гена ангиотензиногена (AGT1 Met235Thr). Данный ген играет ключевую роль в функционировании ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), которая регулирует артериальное давление, водно-электролитный баланс и тонус сосудистой стенки [5, 9, 16].

Исследования показали, что носительство определённых аллелей и генотипов AGT1 Met235Thr может быть связано с изменением синтеза ангиотензиногена, что в свою очередь приводит к активации РААС. В результате повышается внутривнутрипочечное давление, усиливается нагрузка на сосудистое русло почек и формируется склонность к развитию артериальной гипертензии [8,13]. Учитывая, что именно гипертензия является одним из ключевых факторов прогрессирования ХБП, выявление генетической предрасположенности приобретает практическую значимость как для ранней диагностики, так и для индивидуализации профилактических мероприятий.

С другой стороны, доплерографическое исследование почечных сосудов является одним из наиболее информативных методов оценки внутрипочечной гемодинамики. Показатели максимальной и минимальной скорости кровотока (V_s , V_d), индекс резистентности (RI), пульсационный индекс (PI), соотношение S/D отражают состояние сосудистой стенки, уровень сопротивления в артериолах и микрососудистом русле. Изменения этих параметров позволяют выявить ранние признаки сосудистых нарушений ещё до развития клинически выраженной почечной недостаточности [11, 14].

Взаимосвязь между генетическими особенностями пациента и показателями почечной гемодинамики остаётся недостаточно изученной. Объединённый анализ полиморфизма AGT1 Met235Thr и данных доплерографии открывает новые перспективы в понимании патогенеза ХБП. Такой подход позволяет выявить группы пациентов с высоким риском прогрессирования заболевания, что осо-

бенно актуально в условиях высокой распространённости почечной патологии и ограниченных возможностей для дорогостоящего лечения [15, 17].

Кроме того, комплексное изучение генетических маркеров и инструментальных методов оценки кровотока соответствует современным тенденциям персонализированной медицины. Включение молекулярно-генетических и функциональных показателей в единую модель прогноза может стать основой для разработки новых алгоритмов стратификации риска, выбора оптимальных тактик наблюдения и профилактики осложнений [15].

Таким образом, проведение исследования, направленного на анализ связи между AGT1 Met235Thr и доплерографическими параметрами почечного кровотока, представляется актуальным, научно обоснованным и практически значимым. Полученные результаты могут внести вклад в развитие комплексного подхода к ранней диагностике и прогнозированию течения ХБП, что соответствует приоритетным направлениям современной нефрологии и медицинской генетики.

Материалы и методы исследования. Исследование выполнено на базе третьей клиники Ташкентского государственного медицинского университета и Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра нефрологии и трансплантации почки в период с 2022–2024 г.г. В него были включены 124 пациента с ХБП I–III стадии, диагностированной в соответствии с критериями KDIGO (2024). Контрольную группу составили здоровые добровольцы, сопоставимые по полу и возрасту. Критерии включения: наличие подтверждённого диагноза ХБП, возраст 18–60 лет, добровольное согласие на участие. Критерии исключения: острые воспалительные заболевания, злокачественные опухоли, декомпенсированная сердечно-сосудистая недостаточность, беременность.

Полиморфизм AGT1 Met235Thr определяли методом полимеразной цепной реакции с рестрикционным анализом (PCR-RFLP). ДНК выделяли из ядерных клеток крови по стандартной методике, амплификацию выполняли на амплификаторе Rotor-Gene Q 6plex (Сингапур), анализ продуктов проводили электрофорезом в агарозном геле с последующей визуализацией. Ультразвуковое исследование проводили на аппарате экспертного класса с конвексным датчиком (3,5–5,0 МГц). Изучались междолевые артерии обеих почек с определением следующих показателей: максимальная систолическая скорость кровотока (V_s , м/с), конечная диастолическая скорость (V_d , м/с), индекс резистентности (RI), пульсационный индекс (PI), соотношение S/D.

Обработку данных выполняли с использованием пакета SPSS Statistics 26.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) и MS Excel. Распределение генотипов оценивали методом χ^2 -критерия Пирсона. Для сравнения количественных переменных применяли t-критерий Стьюдента. Корреляционные связи анализировали по коэффициенту Спирмена (r). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Анализ полиморфизма AGT1 Met235Thr выявил достоверные различия в распределении аллелей и генотипов между пациентами с ХБП и контрольной группой. У больных с ХБП значительно чаще встречался аллель Thr (31,0 % против 13,2 % в контроле; $\chi^2 = 21,2$; $p = 0,01$), тогда как у лиц без ХБП преобладал аллель Met (86,8 % против 69,0 %). По генотипическому распределению наиболее выраженные различия наблюдались для гетерозиготного варианта: генотип Met/Thr был выявлен у 39,5 % пациентов с ХБП и лишь у 20,9 % в контрольной группе ($\chi^2 = 9,5$; $p = 0,01$; OR = 2,5; 95 % CI: 1,39–4,4). Частота генотипа Thr/Thr также оказалась выше у пациентов основной группы (11,3 % против 2,7 %; $\chi^2 = 6,3$; OR = 4,5; 95 % CI: 1,4–14,73). В то же время генотип Met/Met достоверно чаще встречался у здоровых лиц (76,4 % против 49,2 % у больных; $\chi^2 = 18,3$; $p = 0,01$). Эти данные указывают на возможную ассоциацию носительства аллеля Thr и особенно генотипа Thr/Thr с повышенным риском развития и прогрессирования ХБП (рис. 1, 2).

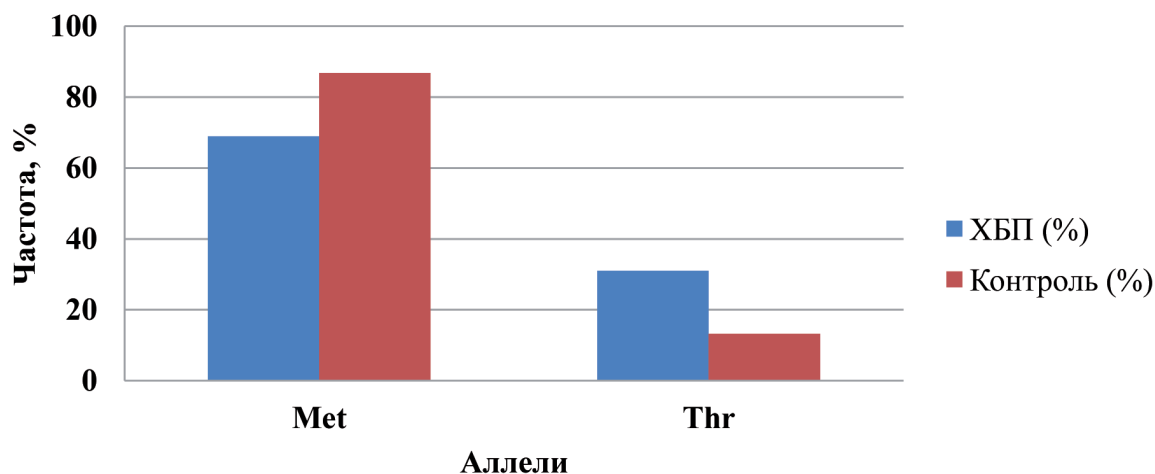


Рис. 1. Распределение аллелей AGT1 Met235Thr в группах.

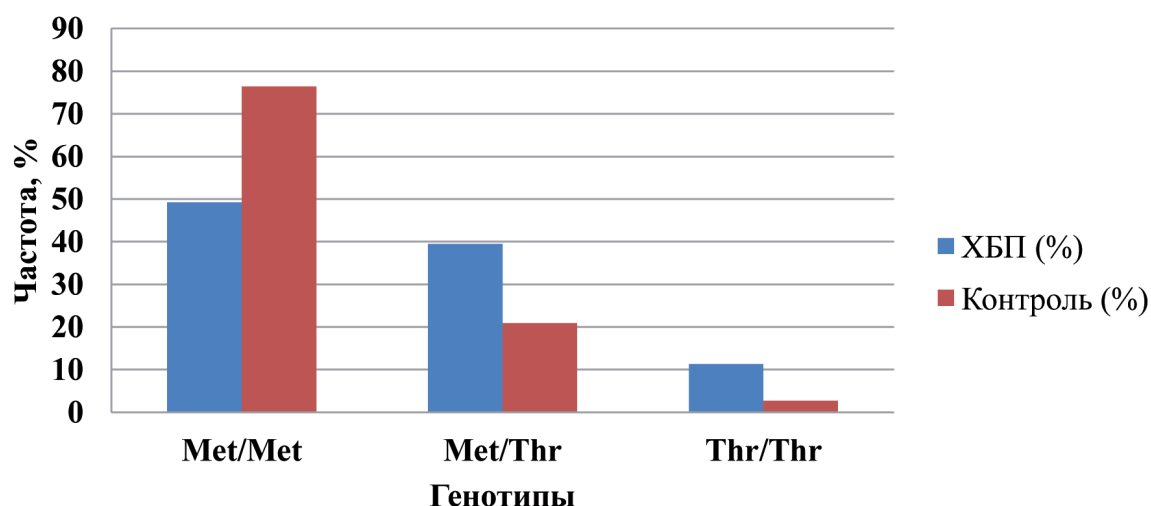


Рис. 2. Распределение генотипов AGT1 Met235Thr в исследуемых группах.

По данным доплерографического исследования выявлены достоверные различия между пациентами с ХБП и контрольной группой. Так, у больных ХБП максимальная систолическая скорость кровотока (V_s) составила в среднем $0,72 \pm 0,07$ м/с, что было ниже по сравнению с контролем ($0,84 \pm 0,07$ м/с; $p < 0,05$). Конечная диастолическая скорость (V_d) также оказалась сниженной ($0,26 \pm 0,05$ м/с против $0,35 \pm 0,05$ м/с; $p < 0,05$). Индекс резистентности (RI) у пациентов с ХБП был достоверно выше ($0,70 \pm 0,06$ против $0,59 \pm 0,04$; $p < 0,05$), аналогичная тенденция отмечалась для пульсационного индекса (PI) ($1,30 \pm 0,18$ против $1,06 \pm 0,16$; $p < 0,05$). Соотношение систолической и диастолической скорости (S/D) также увеличивалось в группе ХБП ($3,00 \pm 0,38$ против $2,39 \pm 0,31$; $p < 0,05$) (рис. 3).

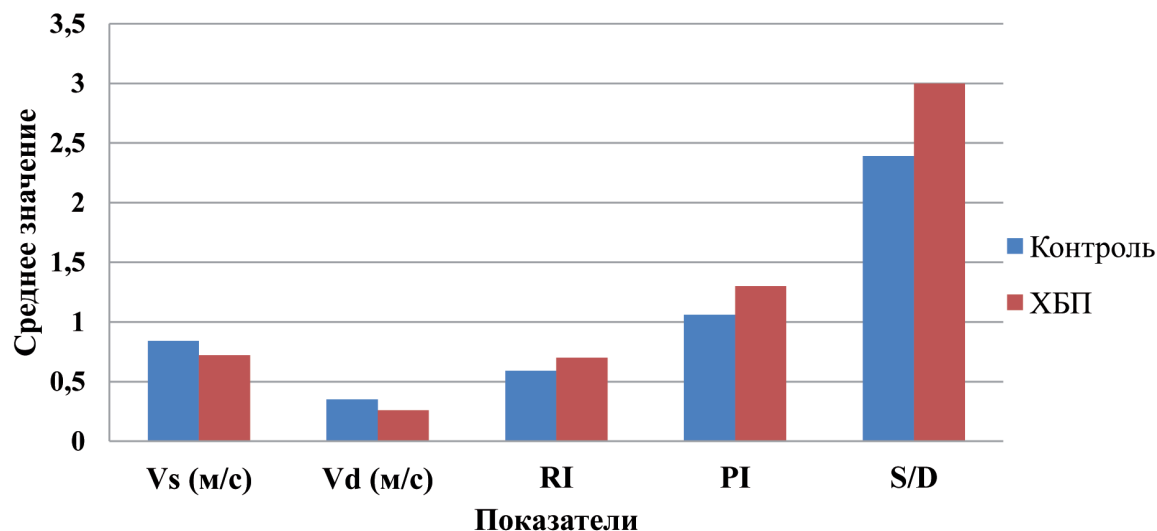


Рис. 3. Показатели доплерографии сосудов почек у обследованных групп.

Сравнительный анализ доплерографических показателей в зависимости от генотипа AGT1 Met235Thr показал достоверные различия. У носителей генотипа Met/Met значения V_s (0,78 м/с) и V_d (0,30 м/с) были выше, чем у пациентов с генотипом Thr/Thr (0,65 и 0,22 м/с соответственно; $p < 0,05$). Индексы сосудистого сопротивления (RI и PI) напротив были минимальными при Met/Met (0,64 и 1,16) и максимальными при Thr/Thr (0,74 и 1,46; $p < 0,05$). Гетерозиготы Met/Thr занимали промежуточное положение, однако по ряду параметров (RI, PI, S/D) их показатели также достоверно отличались от группы Met/Met ($p < 0,05$) (рис. 4).

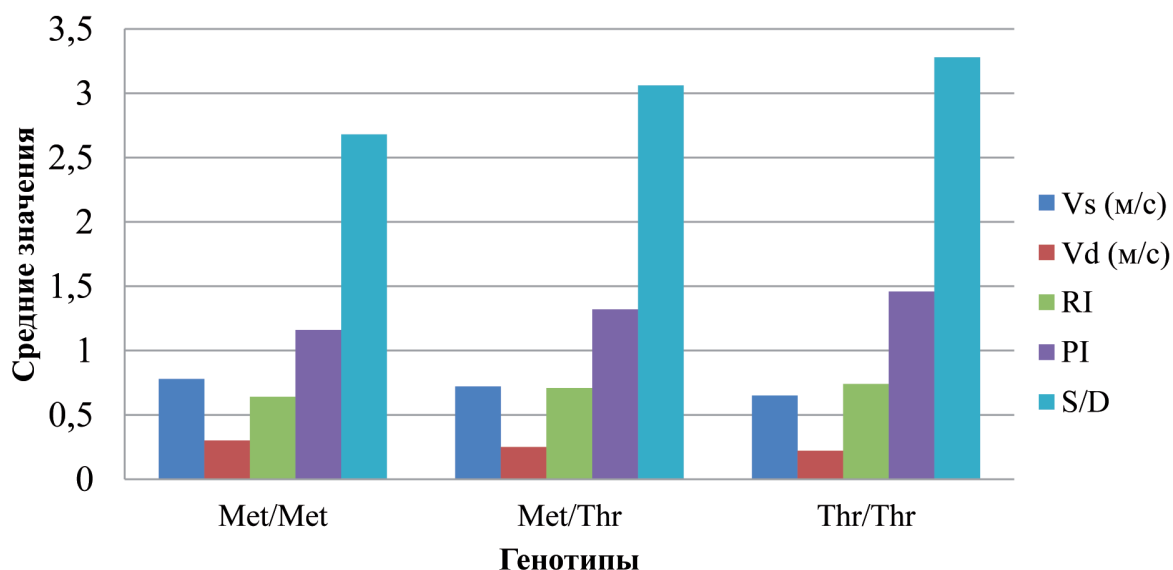


Рис. 4. Допплерографические показатели по генотипам AGT1 Met235Thr.



Рис. 5. Корреляция аллеля Thr с доплерографическими показателями.

Корреляционный анализ подтвердил статистически значимую отрицательную связь между наличием аллеля Thr и скоростными показателями кровотока (V_s : $r = -0,34$; $p < 0,05$; V_d : $r = -0,29$; $p < 0,05$) и положительную связь с индексами сосудистого сопротивления (RI: $r = +0,38$; $p < 0,05$; PI: $r = +0,35$; $p < 0,05$) (рис. 5).

Таким образом, носительство аллеля Thr ассоциировалось с неблагоприятным профилем внутривисцеральной гемодинамики: снижением систолической и диастолической скорости кровотока и ростом индексов сосудистого сопротивления. Особенно выраженные изменения наблюдались у пациентов с гомозиготным генотипом Thr/Thr, что подтверждает патогенетическую значимость данного варианта в формировании нарушений почечной перфузии и прогрессировании ХБП.

Обсуждение

Полученные результаты подтвердили наличие выраженных нарушений внутривисцеральной гемодинамики у пациентов с ХБП, что проявлялось снижением скоростных показателей кровотока (V_s и V_d) и повышением индексов сосудистого сопротивления (RI, PI, S/D). Эти изменения отражают

утрату эластичности сосудистой стенки и ухудшение перфузии почечной паренхимы, что согласуется с представлениями о ключевой роли микрососудистых нарушений в прогрессировании хронической болезни почек [15].

Особый интерес представляет выявленная связь между полиморфизмом AGT1 Met235Thr и доплерографическими параметрами. У носителей аллеля Thr, особенно в гомозиготной форме, отмечались более выраженные гемодинамические сдвиги – снижение Vs и Vd и повышение RI и PI. Это указывает на то, что генетические особенности системы ренин–ангиотензин–альдостерон (РААС) могут определять индивидуальные различия в сосудистом ответе и предрасположенность к прогрессированию ХБП. Подобные данные были получены в ряде исследований, где полиморфизм Met235Thr ассоциировался с артериальной гипертензией и нарушениями внутривисочечной перфузии [9, 16].

Ряд авторов отмечают, что носительство варианта Thr связано с повышенной экспрессией ангиотензиногена и усиленной активацией РААС, что приводит к повышению внутривисочечного давления, склерозу клубочков и ускоренному снижению функции почек [12, 13]. В нашем исследовании аналогичные закономерности проявились через показатели RI и PI, что дополнительно подтверждает значимость данного полиморфизма как маркера сосудистых нарушений при ХБП.

Интересно отметить, что у пациентов с генотипом Met/Met показатели доплерографии были наиболее благоприятными, а у гетерозигот Met/Thr занимали промежуточное положение. Это согласуется с гипотезой дозозависимого эффекта аллеля Thr, при котором наличие одной копии гена вызывает умеренные изменения, тогда как гомозиготное состояние усиливает патологический фенотип [18].

Таким образом, результаты исследования указывают на необходимость комплексного подхода в оценке риска прогрессирования ХБП, включающего как молекулярно-генетические маркеры, так и инструментальные методы оценки гемодинамики. Сочетанное использование генотипирования и доплерографии позволяет более точно выделять группы высокого риска и может стать основой для персонализированных стратегий наблюдения и профилактики.

Выводы

У пациентов с ХБП выявлены характерные изменения внутривисочечной гемодинамики, проявляющиеся снижением скоростных показателей кровотока и повышением индексов сосудистого сопротивления; при этом носительство аллеля Thr полиморфизма AGT1 Met235Thr, особенно в гомозиготной форме, ассоциируется с более выраженными нарушениями, что указывает на возможность использования сочетанной оценки генетических маркеров и доплерографических параметров для раннего выявления пациентов с высоким риском прогрессирования ХБП и индивидуализации профилактических мероприятий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авезов Д.К. и др. Клинико-функциональный статус сердечно-сосудистой системы у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких с covid-19 // Интернаука. 2021. № 20-2. С. 15–16.
2. Аляви А.Л. и др. Течение сердечно-сосудистых заболеваний у больных COVID-19 // Студенческий вестник. 2021. № 17–4. С. 38–41.
3. Жаббаров О.О., Турсунова Л.Д., Хужаниязова Н.К. Внутривисочечная гемодинамика при диабетической нефропатии // Академические исследования в современной науке. 2024. Т. 3. № 44. С. 114–115.
4. Мирзаева Ш.Х. и др. Сурункали буйрак касаллиги бўлган беморларда кардиоренал синдромни даволлаш. 2022.
5. Турсунова Л.Д., Жаббаров О.О., Мирзаева Г.П., Жуманазаров С.Б., & Хужаниязова Н.К. (2022). Кардиоренал синдромда ангиотензин-неприлизин рецепторлари ингибиторларининг буйрак функционал холатига таъсири.
6. Couser W.G., Remuzzi G., Mendis S., Tonelli M. The contribution of chronic kidney disease to the global burden of major noncommunicable diseases. *Kidney Int.* 2011. Vol. 80(12). P. 1258–1270.

-
7. Go A.S., Chertow G.M., Fan D., McCulloch C.E., Hsu C.Y. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med*. 2004. Vol. 351. P. 1296–1305.
 8. Jabbarov O.O. et al. Disorders Function of the Heart and Kidney in Diabetes Mellitus // *Central Asian Journal of Medical and Natural Science*. 2023. Vol. 4(6). C. 609-613.
 9. Jeunemaitre X., Soubrier F., Kotelevtsev Y.V. et al. Molecular basis of human hypertension: role of angiotensinogen. *Cell*. 1992. Vol. 71(1). P. 169–180.
 10. Jha V., Garcia-Garcia G., Iseki K. et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *Lancet*. 2013. Vol. 382(9888). P. 260–272.
 11. Jumanazarov, S., Jabbarov, O., Umarova, Z., Tursunova, L., & Mirzayeva, G. (2022). Factors affecting platelet hemostasis and resistance to curantil in patients with chronic kidney disease.
 12. Kato N., Sugiyama T., Morita H. et al. Angiotensinogen gene polymorphism and essential hypertension in Japanese. *Hypertension*. 2002. Vol. 40(2). P. 170–175.
 13. Pereira T.V., Nunes R.B., Rudnicki M. et al. Meta-analysis of the association of angiotensinogen M235T polymorphism with hypertension and renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 2003. Vol. 14(9). P. 245–252.
 14. Platt J.F. Duplex Doppler evaluation of native kidney dysfunction: resistive index and beyond. *Am J Roentgenol*. 1992. Vol. 158. P. 1–7.
 15. Remuzzi G., Benigni A., Remuzzi A. Mechanisms of progression and regression of renal lesions of chronic nephropathies and diabetes. *J Clin Invest*. 2006. Vol. 116(2). P. 288–296.
 16. Staessen J.A., Kuznetsova T., Wang J.G. et al. M235T polymorphism of the angiotensinogen gene and cardiovascular-renal risk. *J Hypertens*. 2001. Vol. 19(6). P. 1075–1082.
 17. Tursunova L., Jabbarov O. O. The role of renal vascular dopplerography in the diagnosis of chronic kidney disease // *Медицинский журнал молодых ученых*. 2024. № 12 (12). С. 52–57.
 18. Yoshida H., Kuriyama S., Takeda K. et al. Association of angiotensinogen gene polymorphism with progression of chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2001. Vol. 60(6). P. 2363–2370.