

Результаты анализа показали, что жёсткость печени более 9,5 kPa достоверно увеличивала вероятность наличия артериальной гипертензии более чем в 3 раза ($OR=3,10$; 95 % ДИ: 1,44–6,67; $p=0,004$), даже при контроле других переменных. Это подчёркивает роль выраженного фиброза печени как независимого предиктора АГ в популяции пациентов с ХСН. Также установлено, что увеличение возраста на каждые 5 лет достоверно ассоциировалось с повышением риска гипертензии ($OR=1,32$; 95 % ДИ: 1,05–1,66; $p=0,016$). Пол (мужской) и наличие СД2 не показали статистически значимого влияния в данной модели ($p>0,05$).

Таким образом, полученные данные подтверждают, что наличие выраженного фиброза печени ($\geq F3$) может служить маркером высокого риска артериальной гипертензии у пациентов с ХСН, независимо от возраста, пола и наличия сахарного диабета.

Обсуждение. Результаты настоящего исследования подтвердили наличие значимой взаимосвязи между степенью фиброза печени и клинико-лабораторными параметрами у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Повышение жёсткости печени, отражающее выраженность фиброзных изменений, сопровождалось достоверным увеличением уровня креатинина, протеинурии, возраста и длительности заболевания, что указывает на мультиорганное вовлечение в патологический процесс.

Наиболее выраженная корреляция была установлена между жёсткостью печени и длительностью ХСН ($r=0,65$), что согласуется с представлениями о прогрессирующем характере поражения печени в условиях хронического венозного застоя [5, 6]. Сходные результаты были получены Poelzl et al., где продемонстрировано, что длительность сердечной недостаточности напрямую влияет на развитие кардиального фиброза печени [7].

Корреляция между степенью фиброза и уровнем сывороточного креатинина ($r=0,62$) и протеинурией ($r=0,59$) подтверждает предположение о формировании кардиореногепатального синдрома – патологического состояния, при котором одновременное поражение сердца, печени и почек взаимно отягощает течение заболевания [11, 15]. Подобные данные ранее были представлены Kazory и Ronco, где подчёркивается тесная взаимосвязь между нарушением венозного оттока, портальным давлением и снижением почечной функции [11].

Также выявлено, что выраженный фиброз печени (жёсткость $>9,5$ kPa) ассоциируется с 3-кратным повышением вероятности наличия артериальной гипертензии независимо от возраста, пола и наличия сахарного диабета ($OR=3,10$; $p=0,004$). Это подтверждает наблюдения Wong et al., согласно которым фиброз печени может являться не только следствием, но и фактором, усиливающим системную сосудистую дисфункцию [10].

Возраст также продемонстрировал умеренную корреляцию с жёсткостью печени ($r=0,44$), что соответствует естественному возраст-зависимому увеличению фиброзных изменений у пациентов с коморбидной патологией [4, 9].

Таким образом, полученные результаты подчёркивают высокую прогностическую ценность оценки степени фиброза печени у пациентов с ХСН. Неинвазивная эластография, в сочетании с анализом клинико-лабораторных параметров, может использоваться для стратификации риска, раннего выявления органной дисфункции и оптимизации терапии.

Выводы. Проведённое исследование показало, что степень фиброза печени у пациентов с хронической сердечной недостаточностью тесно связана с клинико-лабораторными параметрами, отражающими общее течение заболевания. Установлено, что с увеличением жёсткости печени, определяемой методом эластографии, достоверно повышаются значения сывороточного креатинина и уровня протеинурии, увеличивается длительность заболевания и возраст пациентов. Это свидетельствует о том, что фиброз печени развивается на фоне длительно существующей ХСН и сопровождается прогрессирующим нарушением функции почек.

Корреляционный анализ подтвердил наличие умеренной и выраженной положительной связи между степенью фиброза и вышеуказанными показателями. Особенно значимой оказалась связь с длительностью заболевания и показателями почечной функции, что подчёркивает мультиорганный характер поражения при ХСН.

Кроме того, логистический анализ показал, что выраженный фиброз печени (жёсткость $>9,5$ kPa) является независимым предиктором наличия артериальной гипертензии у данной категории пациентов, увеличивая её вероятность более чем в 3 раза.

Полученные данные подтверждают прогностическую значимость маркеров поражения печени у пациентов с ХСН. Использование эластографии и оценка показателей почечной функции позволяют более точно стратифицировать риск, а также выявлять пациентов с потенциально неблагоприятным течением заболевания, что имеет важное клиническое значение для ведения и динамического наблюдения данной категории больных.

Конфликт интересов: не заявлен.

ЛИТЕРАТУРА

1. McDonagh T.A., Metra M., Adamo M., et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2021. Vol. 42(36). P. 3599–3726. doi:10.1093/eurheartj/ehab368.
2. Dunlay S.M., Roger V.L. Understanding the epidemic of heart failure: past, present, and future. Curr Heart Fail Rep. 2014. Vol. 11(4). P. 404–415. doi:10.1007/s11897-014-0220-x.
3. Ponikowski P., Anker S.D., AlHabib K.F., et al. Heart failure: preventing disease and death worldwide. ESC Heart Fail. 2014. Vol. 1(1). P. 4–25. doi:10.1002/ehf2.12005.
4. Braunwald E. The war against heart failure: the Lancet lecture. Lancet. 2015. Vol. 385(9970). P. 812–824. doi:10.1016/S0140-6736(14)61889-4.
5. Nikolaou M., Parissis J.T., Yilmaz M.B., et al. Liver dysfunction in chronic heart failure: prevalence, characteristics and prognostic role. J Am Coll Cardiol. 2009. Vol. 53(7). P. 589–596.
6. Allen L.A., Felker G.M. Liver function abnormalities in heart failure: pathophysiology and clinical significance. Heart Fail Rev. 2011. Vol. 16(2). P. 123–134.
7. Poelzl G., Frick M., Pachinger O., et al. Liver dysfunction in chronic heart failure: prevalence, characteristics and prognostic significance. Eur J Clin Invest. 2012. Vol. 42(2). P. 153–163. doi:10.1111/j.1365-2362.2011.02573.x.
8. Møller S., Henriksen J.H. Hepatic complications of heart failure: hepatorenal syndrome and cardiohepatic interactions in heart failure. Semin Liver Dis. 2006. Vol. 26(2). P. 171–178.
9. European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis – 2021 update. J Hepatol. 2021. Vol. 75(3). P. 659–689. doi:10.1016/j.jhep.2021.05.025.
10. Wong GLH, Chan H.L., Wong C.K., et al. Assessment of fibrosis by transient elastography in patients with cardiac disease. Am J Gastroenterol. 2014. Vol. 109(8). P. 1241–1249. doi:10.1038/ajg.2014.157.
11. Kazory A., Ronco C. Hepatorenal syndrome or cardiorenal syndrome? Int Urol Nephrol. 2010. Vol. 42(2). P. 447–451.
12. Fudim M., Miller W.L., Winovich A., et al. Liver stiffness and outcomes in heart failure with preserved ejection fraction. ESC Heart Fail. 2021. Vol. 8. P. 2491–2500.
13. Damman K., Valente MAE, Voors A.A., et al. Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis. Eur Heart J. 2014. Vol. 35(7). P. 455–469. doi:10.1093/eurheartj/ehu386.
14. Giamouzis G., Komajda M., Tang WHW, et al. Worsening renal function in acute heart failure: epidemiology, pathophysiology, and prognostic implications. Eur J Heart Fail. 2011. Vol. 13(1). P. 1–8.
15. Ghosh S., Konerman M.C., Rotman Y. Cardiorenal and cardiohepatic syndrome in heart failure: a review. Cardiol Rev. 2021. Vol. 29(1). P. 14–20.

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

ИЗУЧЕНИЕ РОЛИ ПОЛИМОРФИЗМА LYS198ASN ГЕНА-РЕГУЛЯТОРА END1 В РАЗВИТИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И ПОЧЕЧНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ЛИЦ УЗБЕКСКОЙ НАЦИОНАЛЬНОСТИ

ЗАКИРОВА Г.А.¹, МАШАРИПОВА Д.Р.¹, БОБОЕВ К.Т.²

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

² Республиканский специализированный научно-практический медицинский
центр гематологии, Ташкент, Узбекистан

XULOSA

END1 REGULATORY GENINING LYS198ASN POLIMORFIZMINING O'ZBEK MILLATIGA MANSUB
SHAXSLARDA SURUNKALI YURAK YETISHMOVCHILIGI VA BUYRAK DISFUNKSIYASINING
RIVOJLANISHIDAGI ROLINI O'RGANISH

Zakirova G.A.¹, Masharipova D.R.¹, Boboyev K.T.²

¹«Respublika ixtisoslashtirilgan terapiya va tibbiy rehabilitatsiya ilmiy-amaliy tibbiyot
markazi» DM; ²Respublika ixtisoslashtirilgan gematologiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi,
Toshkent, O'zbekiston

Surunkali yurak yetishmovchiligi (SYuYe) va u bilan bog'liq buyrak disfunktsiyasi, ayniqsa yurak-
qon tomir kasalliklarining ortib borayotgan tarqalishini hisobga olgan holda, muhim tibbiy va ijtimoiy

muammolarni anglatadi. Endotelial disfunktsiya SYuYe patogenezida asosiy omil hisoblanadi. Ushbu kasallikning rivojlanishida molekulyar genetik omillar muhim rol o'ynaydi. So'nggi paytlarda tomir tonusini boshqaradigan, fibroz va yallig'lanishda ishtirok etuvchi endotelin-1 (END1) genining Lys198Asn polimorfizmiga alohida e'tibor qaratilmoqda. SYuYe va buyrak disfunktsiyasi bilan og'rigan o'zbeklar orasida ushbu polimorfizmning klinik ahamiyati va tarqalishini o'rganish bizga kasallikning genetik mexanizmlarini yaxshiroq tushunish imkonini beradi va erta tashxis qo'yish va prognoz qilish uchun shaxsiylashtirilgan usullarni ishlab chiqishga yordam beradi.

Kalit so'zlar: buyrak disfunktsiyasi, klinik va gumoral jihatlar, genetik jihatlar, SYuYe.

SUMMARY

TO STUDY THE ROLE OF THE LYS198ASN POLYMORPHISM OF THE END1 REGULATORY GENE IN THE DEVELOPMENT OF CHRONIC HEART FAILURE AND RENAL DYSFUNCTION IN INDIVIDUALS OF UZBEK ETHNICITY

Zakirova G.A.¹, Masharipova D.R.¹, Boboev K.T.²

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

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 better understand the genetic mechanisms of the disease and help develop personalized methods for early diagnosis and prognosis.

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

РЕЗЮМЕ

ИЗУЧЕНИЕ РОЛИ ПОЛИМОРФИЗМА LYS198ASN ГЕНА-РЕГУЛЯТОРА END1 В РАЗВИТИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И ПОЧЕЧНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ЛИЦ УЗБЕКСКОЙ НАЦИОНАЛЬНОСТИ

Закирова Г.А.¹, Машарипова Д.Р.¹, Бобоев К.Т.²

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

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.

Аннотация. Среди множества факторов, способствующих нарушению функции почек, значительное место занимает эндотелиальная дисфункция, которая часто становится основой для развития почечной недостаточности. Глубокое понимание клинико-гуморальных и генетических механизмов эндотелиальной дисфункции при патологиях почек имеет решающее значение для создания эффективных диагностических и терапевтических подходов в нефрологии [6].

Хроническая болезнь почек (ХБП) представляет собой не только локальное поражение почек но и системное заболевание, оказывающее влияние на различные органы и физиологические системы организма. Важную роль в её прогрессировании играют эндотелиальная дисфункция, окислительный стресс и воспалительные процессы. Нарушение баланса этих факторов усугубляет патологические изменения и способствует развитию осложнений. Кроме того, значительное влияние

на течение заболевания оказывают гуморальные и генетические факторы, что подчеркивает необходимость комплексного подхода к диагностике и терапии пациентов с ХБП [14].

Эндотелиальная дисфункция представляет собой нарушение равновесия между процессами вазодилатации и вазоконстрикции, регулируемые эндотелиальными клетками, которые выстилают внутреннюю поверхность кровеносных сосудов. При почечных заболеваниях данное состояние проявляется в различных формах, включая изменения сосудистого тонуса, усиление воспалительных реакций, повышенный окислительный стресс и склонность к тромбообразованию.

Гуморальные факторы играют ключевую роль в регуляции функции эндотелия в микроокружении почек. Дисбаланс вазоактивных веществ, включая оксид азота, эндотелин-1, простагландины и активные формы кислорода, приводит к нарушению эндотелиального гомеостаза и усугубляет повреждение почечной ткани [10].

В ходе анализа научных источников мы стремились изучить сложные взаимосвязи между клинико-гуморальными и генетическими факторами, влияющими на эндотелиальную дисфункцию при почечных заболеваниях. Мы считаем, что углублённое исследование молекулярных механизмов, клинических проявлений и генетической предрасположенности к эндотелиальной дисфункции может способствовать разработке новых терапевтических стратегий и применению принципов прецизионной медицины для улучшения качества лечения пациентов [11].

Комплексное понимание эндотелиальной дисфункции при почечной патологии играет ключевую роль в улучшении диагностики, повышении эффективности лечения и точности прогностических оценок в нефрологии [2]. Интеграция клинических, гуморальных и генетических данных открывает возможности для разработки персонализированных подходов к терапии, направленных на коррекцию эндотелиальных нарушений. Такой подход позволит создать четкие и практичные рекомендации для врачей по оптимальному ведению пациентов с почечной дисфункцией и сопутствующими заболеваниями.

В настоящее время около 850 миллионов человек по всему миру страдают от заболеваний почек, что делает ХБП значимой глобальной проблемой общественного здравоохранения [7].

Эндотелиальной дисфункции как ключевого фактора развития сердечно-сосудистых и почечных заболеваний. Эндотелин-1, который регулируется геном NOS3, является важными медиаторами эндотелиальной функции. Нарушение баланса между эндотелином-1 (вазоконстриктор) и оксидом азота (вазодилататор) может способствовать прогрессированию как сердечно-сосудистых, так и почечных заболеваний [18]. Сохранение нормальной структуры и функции эндотелиальных клеток имеет принципиальное значение для поддержания сосудистого здоровья. Эндотелиальная дисфункция (ЭД), является ключевым фактором развития атеросклероза; он начинается на ранних стадиях у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) и ухудшается по мере развития заболевания, пока оно не достигнет окончательной стадии почечной недостаточности (ТПХ) [15].

Нарушение этих функций может быть вызвано различными факторами, такими как окислительный стресс, воспаление, гипергликемия и генетическая предрасположенность. В контексте заболеваний почек эндотелиальная дисфункция приобретает дополнительное значение, так как нарушение сосудистой регуляции может усиливать повреждение почечной ткани и ускорять прогрессирование хронической болезни почек [3].

Гемодиализ жизненно важен для лечения терминальной почечной недостаточности, однако его эффективность во многом определяется состоянием эндотелия сосудов и уровнем эндотелина-1 (ЕТ-1). Эндотелин является мощным вазоконстриктором, синтезируемым эндотелиальными клетками, и играет ключевую роль в регуляции сосудистого тонуса и гемодинамического баланса.

При хронической почечной недостаточности уровень эндотелина-1 обычно повышен, что способствует вазоконстрикции, гипертензии и ухудшению перфузии тканей. У больных, находящихся на гемодиализе, повышение ЭТ-1 ассоциируется с эндотелиальной дисфункцией, воспалением и повышением риска сердечно-сосудистых осложнений. Генетические вариации в гене EDN1, кодирующем эндотелин-1, могут влиять на уровень его экспрессии и биологическую активность [4].

Цель исследования. Цель данного исследования заключается анализ ассоциации между аллельными и генотипическими вариантами полиморфизма Lys198Asn гена EDN1 и показателями скорости клубочковой фильтрации у пациентов с хронической сердечной недостаточностью для выявления ассоциации с риском развития почечной дисфункции у пациентов с ХСН.

Материалы исследования. В исследование были включены 200 больных с ХСН. Среди них у 110 человек скорость клубочковой фильтрации (СКФ) составляла более 60 мл/мин/1,73 м², в то время как у 90 пациентов этот показатель был ниже 60 мл/мин/1,73 м². В качестве контроля использовали образцы ДНК 120 условно здоровых доноров узбекской национальности без признаков сердечно-сосудистых и почечных дисфункций.

Определение полиморфизма Lys198 гена END1 проводили с использованием тест-систем ООО НПФ Литех (Россия) по описанному протоколу производителя. Амплификацию полиморфного участка, расположенного в промоторной области гена END1, проводили с использованием термоциклера Rotor Gene Q (Quagen, Германия).

Полимеразная цепная реакция (ПЦР) выполнялась в объеме 25 мкл и включала следующие этапы: денатурация при 95°C в течение 5 минут, 35 циклов, включающих денатурацию при 95°C (30 секунд), отжиг праймеров при 60°C (30 секунд) и синтез ДНК при 72°C (1 минута), финальная стадия удлинения при 72°C в течение 10 минут.

Полученные данные анализировались с использованием статистического пакета программы OpenEpi v9.2.

Результаты исследования и обсуждение. В исследуемых выборках больных и контроля уровень наблюдаемого распределения генотипов данного локуса в обеих группах соответствуют теоретически ожидаемому при равновесии Харди-Вайнберга. Анализ частоты полиморфизма Lys198 Asn гена END1 в основной группе, подгруппах с разной СКФ и контрольной выборке, демонстрирует тенденцию к различию в частоте аллельных и генотипических вариантов.

В основной группе пациентов и контрольной выборке частота аллеля Lys и Asn составляют 74,0 % и 26,0 % против 84,6 % и 20,8 %, соответственно ($\chi^2=5,5$ и $p=0,03$). Относительный риск обнаружения мутантного аллеля Asn среди пациентов составил $OR=1,7$ (95 %TI: 1,09–2,27) по сравнению контроля. Следовательно, полиморфизма Lys198 Asn гена END1 связано со повышенным риском развития почечной дисфункции у пациентов с ХСН.

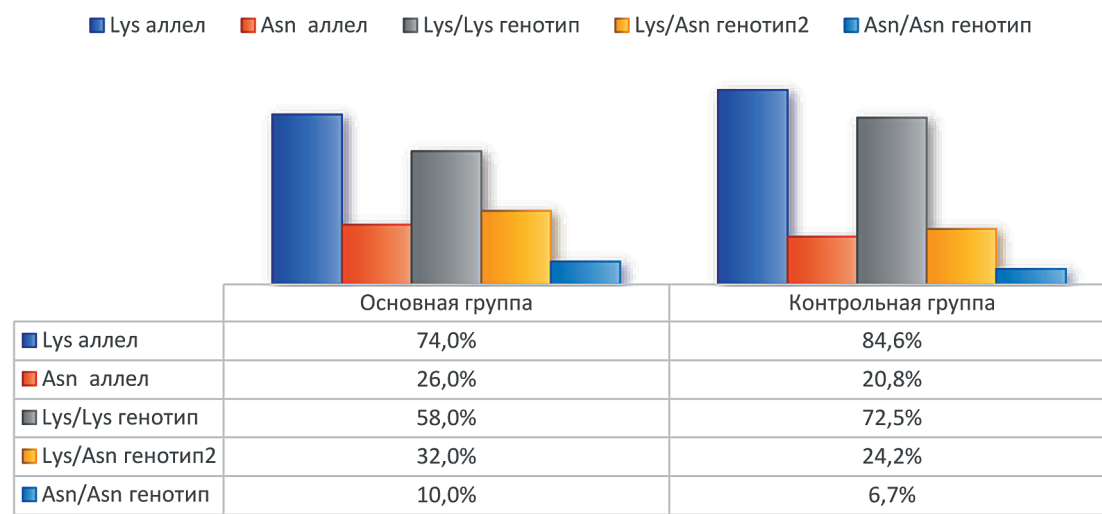


Диаграмма 1. Различия в частоте аллельных и генотипических вариантов полиморфизма гена END1 (Lys198) у больных с ХСН

Результаты исследования показали, что распределение генотипов и аллелей полиморфизма Lys198Asn гена END1 существенно различается между пациентами с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и контрольной группой. В группе больных частота генотипа Lys/Lys составила 58,0 %, Lys/Asn – 32,0 %, Asn/Asn – 10,0 %, тогда как в контрольной группе – соответственно 72,5 %, 24,2 % и 6,7 %.

Группы	Генотипы	Результаты
pСКФ<60 мл/мин/1,73 м² Контрольная группа	Lys/Lys	$\chi^2=3,5$; $P=0,1$; $OR=0,6$;
	Lys/Asn	$P>0,05$; $OR=1,3$;
	Asn/Asn	$\chi^2=3,3$; $P=0,1$; $OR=2,9$;
pСКФ>60 мл/мин/1,73 м² Контрольная группа	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;
pСКФ>60 мл/мин PСКФ<60 мл/мин	Lys/Lys	$P>0,05$
	Lys/Asn	
	Asn/Asn	

У пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и сниженной скоростью клубочковой фильтрации (рСКФ <60 мл/мин/1,73 м²) выявлена тенденция к повышенной частоте носительства генотипа Asn/Asn, ассоциированного с повышенным риском нарушения функции почек (OR=2,9), тогда как генотип Lys/Lys характеризовался защитным эффектом (OR=0,6). У пациентов с сохранённой рСКФ (>60 мл/мин/1,73 м²) наблюдалась статистически значимая ассоциация генотипа Lys/Lys с меньшим риском развития почечной дисфункции ($\chi^2=7,3$; P=0,01; OR=0,5; 95 % CI: 0,26–0,8), тогда как генотип Asn/Asn увеличивал риск более чем в три раза ($\chi^2=5,0$; P=0,05; OR=3,6; 95 % CI: 1,17–11,21). Таким образом, наличие аллеля Asn может рассматриваться как генетический фактор предрасположенности к снижению функции почек у больных ХСН, в то время как аллель Lys проявляет протективное действие.

Полученные результаты указывают на то, что полиморфизм Lys198Asn гена эндотелиальной NO-синтазы (eNOS, NOS3) может играть значимую роль в развитии и прогрессировании почечной дисфункции у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Так, наличие аллеля Asn ассоциируется с повышенным риском снижения скорости клубочковой фильтрации (OR=2,9–3,6; P≤0,05), тогда как генотип Lys/Lys проявляет защитный эффект (OR=0,5–0,6). Эти данные свидетельствуют о том, что носительство варианта Asn может способствовать ухудшению эндотелиальной функции и нарушению почечного кровотока, что в конечном итоге ведёт к прогрессированию сердечно-почечной дисфункции у больных ХСН.

Обсуждение. Изучение роли полиморфизма Lys198Asn гена END1 (эндотелина-1) в развитии хронической сердечной недостаточности (ХСН) и почечной дисфункции у лиц узбекской национальности представляет собой актуальное направление современной кардионефрологии. Эндотелин-1 является одним из наиболее мощных вазоконстрикторов, синтезируемых эндотелиальными клетками, и играет ключевую роль в регуляции сосудистого тонуса, гемодинамики и ремоделирования миокарда. Нарушение его регуляции ведёт к вазоконстрикции, гипертензии, воспалению и фиброзу, что способствует прогрессированию как сердечной, так и почечной недостаточности [16, 17].

Полиморфизм Lys198Asn (rs5370) в гене END1 изменяет экспрессию и активность эндотелина-1. Аллель Asn связан с повышением уровня эндотелина-1 в плазме и, как следствие, с повышенным периферическим сосудистым сопротивлением и активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Это приводит к гипертрофии миокарда, ускорению фиброза и ухудшению клубочковой фильтрации у больных ХСН [8, 16].

Результаты, полученные в настоящем исследовании, согласуются с данными Nepal G (2019), показавших достоверную связь аллеля Asn198 с повышенным риском ишемического инсульта и артериальной гипертензии в азиатских популяциях [9]. В исследовании Gupta A. (2023) у индийцев носительство Asn198 ассоциировалось с повышенным уровнем эндотелина-1 и гипертрофией левого желудочка [5]. Аналогичные результаты представлены китайскими авторами – Zhang Y. и соавт. (2011), где аллель Asn коррелировал со снижением скорости клубочковой фильтрации и выраженной эндотелиальной дисфункцией при хронической болезни почек [13].

В то же время, Annareddy S.N. и соавт. (2015) не выявили значимого влияния Lys198Asn на прогрессирование хронической болезни почек у пациентов с аутосомно-доминантной поликистозной нефропатией, что подчёркивает контекст-зависимость эффекта полиморфизма, определяемую взаимодействием с другими генами и средовыми факторами [1].

Особый интерес представляет этнический аспект. Частота аллеля Asn198 варьирует: около 15–20 % у европейцев, 25–30 % у азиатов и, по нашим данным, 26 % у узбекской популяции, что сопоставимо с показателями восточноазиатских выборок. Это подтверждает, что у узбеков носительство Asn198 также может повышать предрасположенность к снижению скорости клубочковой фильтрации при ХСН.

Помимо генетических факторов, важную роль играет эндотелиальная функция. Повышение уровня эндотелина-1 приводит к сосудистой ригидности, нарушению микроциркуляции и повышенному окислительному стрессу. По данным Yilmaz M.I. и соавт. (2006), ключевыми звеньями эндотелиальной дисфункции при хронической болезни почек являются повышенные уровни асимметричного диметиларгинина (АДМА) и окислительного стресса, что снижает биодоступность оксида азота (NO) и усугубляет сосудистые нарушения [12].

Таким образом, проведённый анализ подтверждает, что полиморфизм Lys198Asn гена END1 имеет значимое патогенетическое влияние при ХСН с почечной дисфункцией. Его вклад усиливается в условиях этнических и клинических особенностей популяции. Полученные результаты подчёр-

кивают необходимость дальнейших популяционно-генетических исследований и внедрения генотипирования END1 в клиническую практику для ранней стратификации риска и персонализированного лечения больных ХСН с почечной дисфункцией.

Выводы

1. Таким образом, установлено, что данные свидетельствуют о достоверной ассоциации полиморфизма Lys198Asn гена END1 с развитием почечной дисфункции у пациентов с ХСН. Повышенная частота мутантного аллеля Asn и генотипа Asn/Asn указывает на его потенциальную роль как прогностического маркера. Генетический анализ данного полиморфизма может быть полезен для раннего выявления риска и персонализированного подхода к ведению пациентов.

2. Полиморфизм Lys198Asn негативно влияет на активность гена END1, регулирующего синтез эндотелина-1 – мощного вазоконстрикторного пептида. У пациентов с почечной дисфункцией данный вариант может приводить к повышенной экспрессии эндотелина-1, что способствует вазоконстрикции, нарушению микроциркуляции и прогрессированию эндотелиальной дисфункции. Это, в свою очередь, усугубляет течение сердечно-сосудистых и почечных заболеваний. Полученные данные подчеркивают значимость генетического тестирования полиморфизма Lys198Asn для раннего выявления риска сосудистых осложнений и оптимизации терапии. Перспективные исследования направлены на изучение взаимосвязи этого полиморфизма с хронической сердечной недостаточностью, гипертензией и метаболическими нарушениями, а также на оценку его прогностической и терапевтической ценности в клинической практике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Annapareddy S.N., Elumalai R., Lakkakula B.V., 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. Vol. 5(1). P. 13–18. PMID: 28197493; PMCID: PMC5297500.
2. Bingül İ., Aydingöz İ.E., 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. Vol. 61(1). P. 118. doi: 10.4103/0019-5154.174076. PMID: 26955120; PMCID: PMC4763630.
3. Challen G.A., Bertoncello 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. 1896–1912. 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. Vol. 392. P. 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-Cardena G. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis. *Circ. Res.* 2016. Vol. 118. P. 620–636. [CrossRef]
7. Himmelfarb J., & Ikizler T.A. (2007). «Hemodialysis». *New England Journal of Medicine.* Vol. 357(25). P. 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. Vol. 34. P. 1803–1805. [CrossRef] [PubMed]
9. Nepal G. Ojha R. Dulal H.P. Yadav B.K. 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. Vol. 28. P. 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. Vol. 10. P. 33. [CrossRef]