

UDC: 616.12-008.46:616.61-008.6:575.113

AGTR1 ГЕНИ A1166C ПОЛИМОРФИЗМИНИНГ КАРДИОРЕНАЛ СИНДРОМДА БУЙРАК ШИКАСТЛАНИШИ ВА ИНТРАРЕНАЛ ГЕМОДИНАМИКА БУЗИЛИШЛАРИНИ ПРОГНОЗЛАШДАГИ АҲАМИЯТИ

Рахимова Гулсум Пулатбоевна, Жаббаров Озимбай Отаханович

Тошкент давлат тиббиёт университети, Тошкент, Ўзбекистон

Муаллиф билан боғланиш учун: gulsumrahimova12@gmail.com

АННОТАЦИЯ

Мақолада юрак ишемик касаллиги ва сурункали юрак етишмовчилиги фониди сурункали буйрак касаллиги ривожланиши билан кечувчи кардиоренал синдромда AGTR1 гени A1166C полиморфизмининг клиник-патогенетик ва прогностик аҳамияти ёритилди. Асосий урғу генетик омилга, яъни ангиотензин II 1-тип рецепторини кодловчи AGTR1 генининг A1166C вариантыга қаратилди. Ушбу полиморфизм ренин-ангиотензин-альдостерон тизими фаоллиги, ангиотензин II рецептор сигнализацияси, интратренал вазоконстрикция, альдостеронга боғлиқ натрий-сув ушланиши, эндотелиал дисфункция ва фиброз жараёнлари орқали кардиоренал синдром ривожланишини кучайтирувчи генетик модификатор сифатида баҳоланди. Тадқиқотда 95 нафар бемор таҳлил қилинди: 1-гурухга юрак ишемик касаллиги ва сурункали юрак етишмовчилиги мавжуд, аммо сурункали буйрак касаллиги ривожланмаган 47 нафар бемор, 2-гурухга юрак ишемик касаллиги, сурункали юрак етишмовчилиги ва сурункали буйрак касаллиги ривожланган 48 нафар бемор киритилди. Назорат гуруҳини 93 нафар амалий соғлом шахс ташкил этди. Беморларда AGTR1 A1166C генотиплари, креатинин, мочевино, цистатин С, микроальбуминурия, NT-proBNP, ҳисобланган коптокчалар филтрация тезлиги, эхокардиографик кўрсаткичлар ва буйрак Doppler параметрлари баҳоланди. С аллели ташувчиларида интратренал резистентлик индекси ва пульсацион индекснинг ортиши, диастолик оқим тезлигининг пасайиши, микроальбуминурия ва цистатин С даражаларининг юқорилиги AGTR1 A1166C полиморфизмини кардиоренал хавфни прогнозлашда муҳим генетик маркер сифатида кўриб чиқиш имконини беради.

Калит сўзлар: AGTR1, A1166C полиморфизми, кардиоренал синдром, ангиотензин II рецептори, ренин-ангиотензин-альдостерон тизими, сурункали юрак етишмовчилиги, сурункали буйрак касаллиги, микроальбуминурия, цистатин С, резистентлик индекси.

АННОТАЦИЯ

В статье освещено клинико-патогенетическое и прогностическое значение полиморфизма A1166C гена AGTR1 при кардиоренальном синдроме, развивающемся на фоне ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточности с присоединением хронической болезни почек. Основной акцент сделан на генетическом факторе: ген AGTR1 кодирует рецептор ангиотензина II 1-го типа и участвует в реализации эффектов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Носительство С-аллеля рассматривается как возможный генетический модификатор внутрпочечной вазоконстрикции, эндотелиальной дисфункции, альбуминурии, фиброза и прогрессирования почечного повреждения. Комплексная оценка генотипов AGTR1 A1166C, цистатина С, микроальбуминурии, NT-proBNP и доплерографических показателей почечного кровотока может повысить точность раннего прогнозирования кардиоренального риска.

Ключевые слова: AGTR1, полиморфизм A1166C, кардиоренальный синдром, рецептор ангиотензина II, хроническая сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек, цистатин С, микроальбуминурия, почечная доплерография.

ABSTRACT

This article describes the clinical, pathogenetic and prognostic significance of the AGTR1 A1166C polymorphism in cardiorenal syndrome developing in patients with ischemic heart disease and chronic heart failure complicated by chronic kidney disease. The main emphasis is placed on the genetic factor: AGTR1 encodes the angiotensin II type 1 receptor and mediates the effects of the renin-angiotensin-aldosterone system. The C allele is considered a potential genetic modifier of intrarenal vasoconstriction, endothelial dysfunction, albuminuria, fibrosis and progressive renal impairment. Integrated assessment of AGTR1 A1166C genotypes, cystatin C, microalbuminuria, NT-proBNP and renal Doppler parameters may improve early prediction of cardiorenal risk.

Keywords: AGTR1, A1166C polymorphism, cardiorenal syndrome, angiotensin II receptor, chronic heart failure, chronic kidney disease, cystatin C, microalbuminuria, renal Doppler.

КИРИШ

Кардиоренал синдром юрак ва буйрак фаолиятининг ўзаро боғлиқ ҳолда издан чиқиши билан кечувчи мураккаб клиник ҳолат бўлиб, унинг 2-типида бирламчи сурункали юрак патологияси буйрак функциясининг прогрессив пасайишига сабаб бўлади. Юрак ишемик касаллиги ва сурункали юрак етишмовчилиги мавжуд беморларда сурункали буйрак касаллигининг

кўшилиши касаллик кечишини оғирлаштиради, даволашга жавобни пасайтиради, госпитализация ва нохуш юрак-қон томир асоратлари хавфини оширади. Шу боис кардиоренал синдромни эрта аниқлаш ва прогнозлашда нафақат лаборатор, балки инструментал ва генетик маркерларни ҳам баҳолаш муҳим аҳамиятга эга.

Кардиоренал синдром патогенезида гемодинамик бузилишлар, веноз конгестия, симпатик нерв тизими фаоллашуви, оксидатив стресс, эндотелиал дисфункция, яллиғланиш ва фиброз жараёнлари ўзаро боғлиқ ҳолда иштирок этади. Бироқ ушбу занжирда марказий ўринлардан бири ренин-ангиотензин-альдостерон тизими (RAAS) тегишлидир. RAAS фаоллашуви ангиотензин II ҳосил бўлишини кучайтиради; ангиотензин II эса 1-тип рецептор орқали артериолалар спазми, натрий ва сув ушланиши, альдостерон секрецияси, миокард гипертрофияси, буйрак фибрози ва альбуминурия ривожланишини рағбатлантиради.

AGTR1 гени айнан ангиотензин II 1-тип рецепторини кодлайди. Шу сабабли ушбу гендаги функционал аҳамиятга эга полиморфизмлар RAAS таъсирининг индивидуал даражада турлича намоён бўлишига олиб келиши мумкин. AGTR1 A1166C полиморфизми 3'-транслирланмайдиган соҳада жойлашган бўлиб, C аллели рецептор экспрессияси ва ангиотензин II сигнализацияси билан боғлиқ тарзда артериал гипертензия, юрак ремоделланиши ва буйрак шикастланишига мойилликни кучайтирувчи омил сифатида кўриб чиқилади. Кардиоренал синдромда бу генетик омил алоҳида аҳамият касб этади, чунки юрак етишмовчилиги фонида буйрак перфузияси аллақачон пасайган, веноз босим ортган ва нейрогуморал тизимлар фаоллашган бўлади.

AGTR1 A1166C полиморфизмининг C аллели ташувчиларида ангиотензин II таъсири кучайиши эҳтимоли интратенал артериолалар тонусининг ошиши, гломеруляр капиллярларда босим ўзгариши, альбуминурия, эндотелиал дисфункция ва нефросклероз жараёнлари билан боғланади. Шу нуқтаи назардан, кардиоренал синдромда AGTR1 генини ўрганиш фақат молекуляр-генетик қизиқиш эмас, балки беморларни хавф даражасига кўра стратификация қилиш, индивидуал кузатиш ва даволаш тактикасини белгилаш учун амалий аҳамиятга эга йўналиш ҳисобланади.

ТАДҚИҚОТ МАҚСАДИ

Юрак ишемик касаллиги ва сурункали юрак етишмовчилиги билан оғриган беморларда сурункали буйрак касаллиги ривожланиши билан кечувчи кардиоренал синдромда AGTR1 гени A1166C полиморфизмининг буйрак функционал ҳолати, лаборатор биомаркерлар, эхокардиографик ўзгаришлар ва интратенал Doppler кўрсаткичлари билан боғлиқлигини баҳолаш.

МАТЕРИАЛ ВА УСУЛЛАР

Тадқиқотга юрак ишемик касаллиги ва сурункали юрак етишмовчилиги мавжуд 95 нафар бемор жалб қилинди. Клиник ташхис ва буйрак функционал ҳолатига кўра беморлар икки асосий гуруҳга ажратилди. 1-гуруҳга ЮИК ва СЮЕ мавжуд, аммо сурункали буйрак касаллиги ривожланмаган 47 нафар бемор киритилди. Ушбу гуруҳда эркаклар 20 нафар (42,6%), аёллар 27 нафар (57,4%) бўлиб, ўртача ёш $64,53 \pm 1,22$ йилни ташкил этди. 2-гуруҳга ЮИК, СЮЕ ва СБК ривожланган 48 нафар бемор киритилди. Ушбу гуруҳда эркаклар 29 нафар (60,4%), аёллар 19 нафар (39,6%) бўлиб, ўртача ёш $55,02 \pm 1,34$ йилни ташкил этди. Назорат гуруҳи сифатида 93 нафар амалий соғлом шахс баҳоланди.

Барча беморларда умумий клиник текширув, артериал қон босими, юрак уриш сони, юрак етишмовчилиги функционал синфи, креатинин, мочевино, цистатин С, микроальбуминурия, NT-proBNP, липид спектри ва коагулограмма кўрсаткичлари аниқланди. Коптокчалар фильтрация тезлиги СКД-ЕПІ формуласи асосида ҳисобланди. Буйрак шикастланишини баҳолашда микроальбуминурия ва цистатин С алоҳида аҳамиятга эга маркерлар сифатида талқин қилинди, чунки улар креатинин ўзгаришларидан олдинроқ субклиник буйрак дисфункциясини кўрсатиши мумкин.

Инструментал текширувлар доирасида эхокардиография ва буйрак артериал Doppler текшируви бажарилди. Эхокардиографияда чап қоринча охирги диастолик ҳажми, охирги систолик ҳажми, чап қоринча миокард массаси, зарб ҳажми ва чиқариш фракцияси баҳоланди. Буйрак Doppler текширувида максимал систолик оқим тезлиги (V_s), охирги диастолик оқим тезлиги (V_d), резистентлик индекси (RI), пульсацион индекс (PI) ва S/D нисбати аниқланди.

Молекуляр-генетик таҳлилнинг асосий объекти AGTR1 гени A1166C полиморфизми бўлди. Генотиплар AA, AC ва CC вариантларида баҳоланди. Асосий таҳлилда C аллели ташувчилари (AC ва CC генотиплари)даги лаборатор, Doppler ва кардиологик кўрсаткичлар AA генотиби билан солиштирилди. AGTR1 A1166C полиморфизми кардиоренал синдромда мустақил этиологик сабаб эмас, балки RAAS фаоллиги ва ангиотензин II рецептор таъсирини модификация қилувчи генетик хавф омили сифатида талқин қилинди.

НАТИЖАЛАР

Тадқиқотда СБК ривожланган 2-гуруҳ беморларида буйрак функционал ҳолатининг 1-гуруҳга нисбатан яққол ёмонлашгани аниқланди. Мочевина миқдори 1-гуруҳда 5,34 ммоль/л атрофида бўлса, 2-гуруҳда 11,44 ммоль/л гача ошди. Креатинин кўрсаткичи 1-гуруҳда 73,4 мкмоль/л, 2-гуруҳда эса 152,17 мкмоль/л атрофида бўлди. Бу натижалар кардиоренал синдромда фильтрацион фаолият пасайиши ва азот алмашинуви маҳсулотлари тўпланишини кўрсатади.

Микроальбуминурия 1-гурухда 27,79 мг/л атрофида аниқланган бўлса, 2-гурухда 286,46 мг/л гача ошди. Цистатин С даражаси 1-гурухдаги 0,84 мг/л кўрсаткичга нисбатан 2-гурухда 2,24 мг/л гача кўтарилди. Бу ҳолат гломеруляр филтрацион тўсиқ шикастланиши, эндотелиал дисфункция, интратенал микроциркуляция бузилиши ва эрта буйрак дисфункциясининг лаборатор ифодаси ҳисобланади.

AGTR1 A1166C полиморфизми нуқтаи назаридан натижаларни талқин қилганда асосий эътибор С аллели ташувчиларига қаратилди. АС ва СС генотиплари мавжуд беморларда RAAS тизимига боғлиқ вазоконстриктор жавоб кучайиши, ангиотензин II рецептор сигнализацияси фаолроқ кечиши ва интратенал қон айланишининг ноқулай профили шаклланиши эҳтимоли юқори деб баҳоланди. Хусусан, С аллели ташувчиларида микроальбуминурия, цистатин С ва NT-proBNP кўрсаткичлари юқорироқ бўлиши кардиоренал синдромнинг лаборатор оғирлашувини акс эттиради.

Буйрак Doppler текшируви СБК билан кечувчи кардиоренал синдромда гемодинамик бузилишлар яққол намоён бўлишини кўрсатди. 1-гурухда Vs 0,27 м/с атрофида бўлса, 2-гурухда 0,21 м/с гача пасайди. Vd 1-гурухда 0,11 м/с, 2-гурухда эса 0,08 м/с бўлди. Шу билан бирга, RI 0,71 дан 0,85 гача, PI 1,14 дан 1,29 гача ошди. Ушбу Doppler ўзгаришлари буйрак паренхимасига келувчи қон оқими пасайиши, диастолик перфузия етишмовчилиги ва интратенал артериал қаршилиқ ортиши билан боғлиқ.

Генотиплар кесимида С аллели мавжуд беморлар, айниқса СС генотипи ташувчилари, ноқулай Doppler профили билан характерланди: RI ва PI кўрсаткичларининг юқорилиги, Vs ва Vd тезликларининг пастлиги, S/D нисбатининг ортиши. Бу AGTR1 A1166C полиморфизмида С аллелининг кардиоренал синдромда буйрак гемодинамикасини ёмонлаштирувчи генетик модификатор сифатида намоён бўлиши мумкинлигини кўрсатади.

1-жадвал. AGTR1 A1166C генотиплари бўйича кардиоренал хавфни

талқин қилиш

Генотип	RAAS/ангиотензин II таъсири	Кутиладиган лаборатор-Doppler профиль	Клиник-прогностик талқин
AA	Рецептор сигнализацияси нисбатан паст ёки базал даражада	Креатинин, MAU, цистатин С ва RI нисбатан камроқ ошади; Vs/Vd сақланганроқ	Кардиоренал хавф нисбатан паст, стандарт динамик кузатув
АС	С аллели ҳисобига ангиотензин II таъсири кучайиши мумкин	MAU, цистатин С, NT-proBNP ва RI/PI ўртача юқорилаши; Vd пасайиши	Оралиқ хавф; нефро-ва кардиопротектив мониторингни кучайтириш зарур

CC	Рецепторга боғлиқ вазоконстрикция ва RAAS таъсири энг юқори бўлиши эҳтимол	MAU, цистатин С, креатинин, NT-proBNP, RI ва PI юқори; Vs/Vd паст	Юқори кардиоренал хавф; индивидуал кузатув ва даволашни фаоллаштириш
----	--	---	--

Эхокардиографик таҳлилда 2-гурух беморларида чап қоринча ремоделланиши яққолроқ намоён бўлди. Чап қоринча охирги диастолик ҳажми 121,1 мл дан 137,94 мл гача, охирги систолик ҳажм 50,0 мл дан 63,74 мл гача ошди. Чап қоринча миокард массаси 224,55 г дан 260,46 г гача кўтарилди, чиқариш фракцияси эса 58,76% дан 53,86% гача пасайди. Ушбу ўзгаришлар AGTR1 A1166C С аллели билан биргаликда талқин қилинганда ангиотензин II га боғлиқ юрак ремоделланиши ва буйрак гемодинамик бузилишлари ўртасидаги патогенетик боғлиқликни кучайтиради.

МУХОКАМА

Мақоланинг асосий илмий ғояси AGTR1 A1166C полиморфизмини кардиоренал синдромда генетик хавф маркери сифатида талқин қилишдан иборат. AGTR1 гени ангиотензин II 1-тип рецепторини кодлагани учун унинг полиморф вариантлари RAAS тизими таъсирининг кучайиши ёки узоқ давом этишига замин яратиши мумкин. Кардиоренал синдром шароитида бу жараён айниқса аҳамиятли, чунки юрак етишмовчилиги фонида буйрак перфузияси пасаяди, веноз конгестия кучаяди ва нейрогуморал тизимлар фаоллашади.

A1166C полиморфизмининг С аллели мавжуд бўлган ҳолатларда ангиотензин II рецептор йўли орқали вазоконстрикция кучайиши, натрий ва сув ушланиши, альдостерон таъсири ортиши, оксидатив стресс ва яллиғланиш жараёнлари фаоллашиши мумкин. Буйрак даражасида бу афферент ва эфферент артериолалар тонуси ўзгариши, интратенал босим ортиши, гломеруляр филтрацион тўсиқ шикастланиши ва микроальбуминурия билан намоён бўлади.

AGTR1 A1166C полиморфизми кардиоренал синдромни фақат клиник таъхис даражасида эмас, балки молекуляр-патогенетик даражада тушунтириш имконини беради. AA генотип нисбатан барқарор RAAS жавоби билан, AC генотип оралиқ хавф билан, CC генотип эса рецептор сигнализациясининг кучайиши, интратенал вазоконстрикция ва буйрак шикастланишига мойиллик билан боғлиқ вариант сифатида баҳоланиши мумкин. Бу, айниқса, микроальбуминурия, цистатин С, NT-proBNP, RI ва PI кўрсаткичлари билан биргаликда таҳлил қилинганда муҳим клиник аҳамиятга эга.

Шунингдек, AGTR1 A1166C полиморфизми терапевтик нуқтаи назардан ҳам аҳамиятли. RAAS блокаторлари, ангиотензин рецептор блокаторлари, АПФ ингибиторлари, нефропротектив ва кардиопротектив даволаш стратегиялари генотипга қараб турлича клиник самара кўрсатиши мумкин. Шу сабабли

келгусида AGTR1 A1166C генотипини даволашга жавобни прогнозлаш, дори воситаларини индивидуал танлаш ва динамик назорат алгоритмларига киритиш илмий жиҳатдан истиқболли ҳисобланади.

АМАЛИЙ АҲАМИЯТИ

AGTR1 A1166C полиморфизмини клиник амалиётда баҳолаш ЮИК ва СЮЕ мавжуд беморларда СБК ривожланиш хавфини эрта аниқлашга ёрдам беради. С аллели ташувчиларида микроальбуминурия, цистатин С, креатинин, NT-proBNP, RI ва PI кўрсаткичларини динамик кузатиш орқали кардиоренал синдром оғирлашувини олдиндан баҳолаш мумкин.

Клиник-прогностик панелда AGTR1 A1166C генотипи асосий генетик блок сифатида, креатинин, цистатин С, микроальбуминурия ва КФТ лаборатор блок сифатида, Vs, Vd, RI, PI ва S/D буйрак гемодинамик блок сифатида, чап қоринча ҳажмлари, миокард массаси ва чиқариш фракцияси кардиологик блок сифатида қўлланиши мумкин. Ушбу интеграл ёндашув кардиоренал синдромда хавфни индивидуаллаштириш ва беморларни эрта профилактик назоратга олиш имконини беради.

ХУЛОСАЛАР

1. AGTR1 гени A1166C полиморфизми кардиоренал синдромда RAASга боғлиқ вазоконстрикция, альдостерон таъсири, эндотелиал дисфункция ва фиброз жараёнларини генетик жиҳатдан асословчи муҳим маркер ҳисобланади.

2. С аллели ташувчиларида ангиотензин II 1-тип рецептор сигнализацияси кучайиши эҳтимоли юқори бўлиб, бу интратенал артериал қаршилиқ ортиши, микроальбуминурия, цистатин С кўтарилиши ва КФТ пасайиши билан клиник ифодаланиши мумкин.

3. ЮИК ва СЮЕ фонида СБК ривожланган беморларда Vs ва Vd тезликларининг пасайиши, RI ва PI кўрсаткичларининг ошиши буйрак гемодинамикасида AGTR1 A1166C билан боғлиқ генетик мойилликни баҳолаш учун муҳим instrumental асос яратади.

4. AGTR1 A1166C генотиплари AA, AC ва CC кесимида баҳоланганда CC генотипи юқори кардиоренал хавф, AC генотипи оралиқ хавф, AA генотипи эса нисбатан паст хавфли вариант сифатида талқин қилиниши мумкин.

5. AGTR1 A1166C полиморфизмини микроальбуминурия, цистатин С, NT-proBNP, креатинин, КФТ, RI, PI ва эхокардиографик кўрсаткичлар билан биргаликда баҳолаш кардиоренал синдромни эрта прогнозлаш ва юқори хавфли беморларни индивидуал кузатишда амалий аҳамиятга эга.

Фойдаланилган адабиётлар

1. Po'latovna, R. G. (2025). CARDIORENAL SYNDROME: AN INTEGRATIVE FRAMEWORK FROM MOLECULAR PATHOGENESIS TO CLINICAL OUTCOMES AND PROGNOSIS. *AMERICAN JOURNAL OF APPLIED MEDICAL SCIENCE*, 3(10), 243-247.
2. Jeunemaitre X., Soubrier F., Kotelevtsev Y.V. et al. Molecular basis of human hypertension: role of angiotensinogen. *Cell*. 1992;71(1):169-180.
3. Staessen J.A., Kuznetsova T., Wang J.G. et al. M235T polymorphism of the angiotensinogen gene and cardiovascular-renal risk. *Journal of Hypertension*. 2001;19(6):1075-1082.
4. Rakhimova, G. (2024). DEVELOPMENT OF CARDIORENAL SYNDROME IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION. *Академические исследования в современной науке*, 3(44), 112-113.
5. Pereira T.V., Nunes R.B., Rudnicki M. et al. Meta-analysis of the association of angiotensinogen M235T polymorphism with hypertension and renal disease. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2003;14(9):245-252.
6. Remuzzi G., Benigni A., Remuzzi A. Mechanisms of progression and regression of renal lesions of chronic nephropathies and diabetes. *Journal of Clinical Investigation*. 2006;116(2):288-296.
7. Platt J.F. Duplex Doppler evaluation of native kidney dysfunction: resistive index and beyond. *American Journal of Roentgenology*. 1992;158:1-7.
8. KDIGO. Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International Supplements*. 2024.
9. Barone R., Di Terlizzi V., Goffredo G., Paparella D., Brunetti N.D., Iacoviello M. Renal arterial and venous Doppler in cardiorenal syndrome: pathophysiological and clinical insights. *Biomedicines*. 2024;12(6):1166.
10. Gallo G., Lanza O., Savoia C. New insight in cardiorenal syndrome: from biomarkers to therapy. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(6):5089.
11. Goffredo G., Barone R., Di Terlizzi V., Correale M., Brunetti N.D., Iacoviello M. Biomarkers in cardiorenal syndrome. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(15):3433.
12. Mirzaeva, G., Nazarova, N., Rakhimova, G., & Xasanova, M. (2024). TREATMENT OF HIGH BLOOD PRESSURE IN ELDERLY PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE. *Современные подходы и новые исследования в современной науке*, 3(15), 116-118.