

**SURUNKALI BUYRAK KASALLIGIDA RENIN-ANGIOTENZIN TIZIMINING
MOLEKULAR-GENETIK XUSUSIYATLARI**

Ortiqboev Jahongir Ortiqboy o'g'li- Toshkent davlat tibbiyot universiteti Ichki

kasalliklar, nefrologiya va gemodializ kafedrası dotsenti, PhD.

<https://orcid.org/0000-0001-8336-0770>

Xulosa. Maqolada SBK bilan og'rigan bemorlarda AGTR1 va AGTR2 gen polimorfizmining xususiyatlarini o'rganish ma'lumotlari keltirilgan. SBK bilan og'rigan 153 nafar bemorda molekulyar genetik tadqiqot natijasida buyrak patologiyasida bemorlar RAT faolligiga ta'sir qiluvchi genlarning yagona nukleotidli polimorfizmlari chastotasini oshirish tendentsiyasi aniqlandi. SBKning rivojlanishi AGTR1 genining C-allelini (angiotenzin retseptorlari turi 1) va AGTR2 genining G allelini (2-toifa angiotenzin retseptorlari) tashish bilan bog'liq.

Kalit so'zlar: surunkali buyrak kasalligi, renin-angiotenzin tizimi, molekulyar genetik omillar, AGTR1, AGTR2.

Аннотация. В статье представлены данные изучения особенностей полиморфизма генов AGTR1 и AGTR2 у больных с хронической болезни почек (ХБП). В результате проведенного молекулярно-генетического исследования среди 153 больных с ХБП установлено, что при патологии почек у пациентов выявлена тенденция к увеличению частоты встречаемости однонуклеотидных полиморфизмов генов, влияющих на активность РАС. Прогрессирование ХБП взаимосвязано с носительством аллеля С гена AGTR1 (рецептора ангиотензина первого типа) и аллеля G гена AGTR2 (рецептора ангиотензина второго типа).

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, ренин-ангиотензивная система, молекулярно-генетические факторы, AGTR1, AGTR2.

Abstract. The article presents data from a study of the features of AGTR1 and AGTR2 gene polymorphism in patients with chronic kidney disease (ChKD). As a result of a molecular genetic study among 153 patients with ChKD, it was found that in kidney pathology, patients showed a tendency to an increase in the frequency of single nucleotide polymorphisms of genes affecting RAS activity. Progression of SBK is associated with the carriage of the C allele of the AGTR1 gene (angiotenzin receptor type 1) and the G allele of the AGTR2 gene (angiotenzin receptor type 2).

Keywords: chronic kidney disease, renin-angiotenzin system, molecular genetic factors, AGTR1, AGTR2.

Surunkali buyrak kasalligi (SBK) bilan kasallanish butun dunyo bo'ylab taxminan 13% tashkil qiladi [1, 3]. Bu ko'rsatkich turmush darajasi yuqori bo'lgan mamlakatlar va rivojlanayotgan mamlakatlar uchun bir xil. Bundan tashqari, bunday bemorlarning soni har yili 10% ga oshadi [2, 4]. SBK - bu odamning siydik ayirish tizimi uzoq vaqt davomida (kamida uch oy) fiziologik funksiyalarni bajarishni to'xtatishi bilan kechadigan progressiv holat. Kasallik odatda avvaldan mavjud bo'lgan yondosh kasalliklarning buyrakka yuklamasi natijasida yuzaga keladi [3, 4, 5].

Hozirgi vaqtda jahon adabiyotlarida SBKning renin-angiotenzin tizimi (RAS) buyrak disgenezi bilan bevosita bog'liqligi isbotlangan [7, 9].

Ma'lumki, renin-angiotenzin-aldosteron tizimi (RAT) tomirlar tonusini va suv-elektrolitlar muvozanatini tartibga solishda ishtirok etadi [6]. RAAS kaskadi renin bilan boshlanadi, u angiotenzinogen (AGT) ga ta'sir qilib, biologik faol bo'lmagan dekaeptid angiotenzin I (AG1) ni hosil qiladi, bu angiotenzinni o'zgartiruvchi ferment tomonidan faol angiotenzin II (AG II) ga aylanadi [10]. AG II ning ta'siri uning ikkita maxsus retseptorlari bilan o'zaro ta'siri orqali amalga oshiriladi: AGTR1 va AGTR2. AG II asosan AGTR1 retseptorlari bilan bog'lanadi, bu esa to'qimalarning qayta tuzilishiga, vazokonstriktor xususiyatlariga va buyrak usti bezlari tomonidan aldosteron sekretsiyasiga olib keladigan bir qator signal kaskadlarining faollashishiga olib keladi [8, 10]. So'nggi paytlarda nefrologik kasalliklarning rivojlanishi va noqulay klinik kechishida asosiy rol o'ynaydigan molekulyar genetik determinantlarni o'rganishga katta ilmiy qiziqish uyg'onmoqda [6, 7, 9].

RATning genetik asoslari ko'plab tadqiqotlarda o'rganilgan. Masalan, angiotenzinogen (AGT) geni, angiotenzin o'zgartiruvchi ferment (AO'F) geni va angiotenzin II retseptori tip 1 (AGTR1) geni polimorfizmlari SBKning paydo b'lishi va rivojlanishida muhim ahamiyatga ega [14]. 1970-yillarda britaniyalik olimlar Zile va hamkasblari AO'F ning mavjudligini va uning faoliyatini kashf qilishdi. [17] Ular AO'F fermentining angiotenzin I ni angiotenzin II ga aylantirish jarayonini aniqladilar. Bu muhim kashfiyot, shuningdek, AO'F inhibitori dori vositalarining ishlab chiqilishiga asos bo'ldi. Bu dorilar yuqori qon bosimini kamaytirish va yurak-qon tomir muammolarini davolashda keng qo'llanilmoqda. [14] 1988-yilgi tadqiqotlar davomida Liu va hamkasblari angiotenzin II ning ikki asosiy retseptori — AGTR1 va AGTR2 — ni topishdi. [10] Bu retseptorlar angiotenzin II bilan bog'lanib, ularning har biri turli funksiyalarni bajaradi. Masalan, AGTR1 qon bosimini oshiradi, yallig'lanishni kuchaytiradi va fibroz jarayonlarini rag'batlantiradi [2,7], AGTR2 esa vazodilatatsiya va yallig'lanishga qarshi ta'sirlar ko'rsatadi. Bu kashfiyotlar, farmatsevtika sohasida yangi dori vositalarini ishlab chiqish uchun asos bo'ldi [3]. AGT genidagi M235T polimorfizmi angiotenzinogen darajasini oshirib, gipertenziya va buyrak shikastlanishini kuchaytirishi mumkin [3,12]. Shuningdek, AO'F genidagi inversiya/deletsiya (I/D) polimorfizmi ferment faolligini ta'sir qiladi, bu esa SBKda angiotenzin II ning ortiqcha ta'siriga olib keladi [12]. 2000-yillarda olimlar angiotenzin II ning retseptorlar bilan bog'lanishidan keyingi signalizatsiya yo'llarini chuqur o'rgana boshladilar. Hunyady va hamkasblari [8] bu jarayonni aniqlash uchun G-proteinlar, kinazalar va transkripsiya omillarining roli ustida ishladilar. Bu mexanizmlar, kasalliklarning rivojlanishi va fibroz jarayonlarida muhim rol o'ynaydi.

Epigenetik mexanizmlar, jumladan, DNK metillanishi va miRNK regulatsiyasi, RAT genlarining ifodasini o'zgartirib, kasallikning molekulyar patogenezi murakkablashtiradi [11]. Ushbu genetik variantlarning SBK bilan bog'liqligi etnik guruhlar va populyatsiyalar bo'yicha farq qilishi, shuningdek, farmakogenetika nuqtai nazaridan davolash strategiyalarini optimallashtirish imkonini beradi [13]. Ushbu sohada olib borilgan tadqiqotlar SBK jarayonida renin-angiotenzin tizimi genlarining individual yagona polinukleotid o'rnini bosishning patogenetik roli haqidagi savolga aniq javob bermaydi, bu ushbu sohada keyingi tadqiqotlar zarurligini taqozo etadi.

Tadqiqot maqsadi: SBK bilan og'rigan bemorlarda AGTR1 va AGTR2 genlari polimorfizmining xususiyatlarini o'rganish.

Tadqiqot materiallari va usullari: molekulyar genetik tadqiqot 153 nafar SBK bilan og'rigan bemorlar o'rtasida o'tkazildi, ulardan 1-bosqich SBK 11,1% (153 tadan 17), 2-bosqich 15,0% (153 tadan 23), 3-bosqich - 111,1% (153 tadan 17%), 153 tadan 17%, (153 tadan 17%), 3-bosqichda (153 tadan 17%). 3B bosqichi 8,5% da qayd etilgan (153 tadan 13 tasi). Olingan ma'lumotlar 1-jadval keltirilgan. Bemorlarning eng ko'p foizida 4 va 5 bosqichlarida SBK bo'lgan

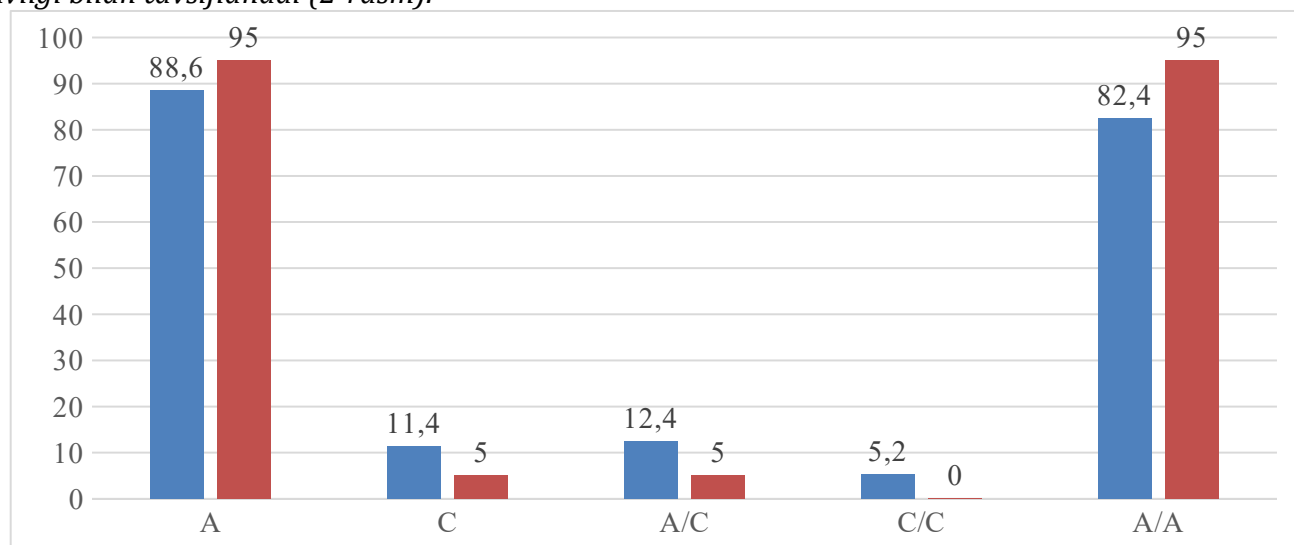
(mos ravishda 22,9% va 26,8%). Bemorlarning yosh diapazoni 21 yoshdan 95 yoshgacha, o'rtacha yoshi $57,9 \pm 2,3$ yoshni tashkil etdi. Tadqiqotda ishtirok etgan barcha bemorlar orasida erkaklar ayollarga nisbatan ustunlik qildi, ularning nisbati 1:1,4 (89 erkak va 64 ayol).

SBK bosqichi	Bemorlar soni
1-bosqich	17 (11.1%)
2-bosqich	23 (15.0%)
3A-bosqich	17 (11.1%)
3B bosqich	13 (8.5%)
4-bosqich	35 (22.9%)
5-bosqich	41 (26.8%)

1-jadval. SBK bilan og'rigan bemorlarning kasallikning bosqichlari bo'yicha taqsimlanishi

Barcha bemorlarda allelga xos polimeraza zanjiri reaksiyasini kuchaytirishdan foydalangan holda genlarning yagona nukleotid polimorfizmlarini aniqlash tekshiruvi o'tkazildi. AGTR1 genining A1166C polimorfizmi va AGTR2 genining G1675A polimorfizmi o'rganildi. Statistik ma'lumotlarni qayta ishlash "R-language" dasturiy ta'minoti yordamida amalga oshirildi; genotip va allel chastotalarini solishtirish uchun x-kvadrat testi va Fisherning aniq testi ishlatilgan. Natijalar $p < 0,05$ da statistik ahamiyatga ega deb hisoblandi.

Tadqiqot natijalari: tibbiy genetik tadqiqotlar natijasida biz AGTR1 genining A1166C polimorfizmi A ("A") yoki C ("C") allellari shaklida taqdim etilganligini aniqladik. Bunday holda, SBK rivojlanishi kichik allel "C" bilan bog'liq. Ushbu allel "A" alleliga nisbatan pastroq ifoda intensivligi bilan tavsiflanadi (2-rasm).

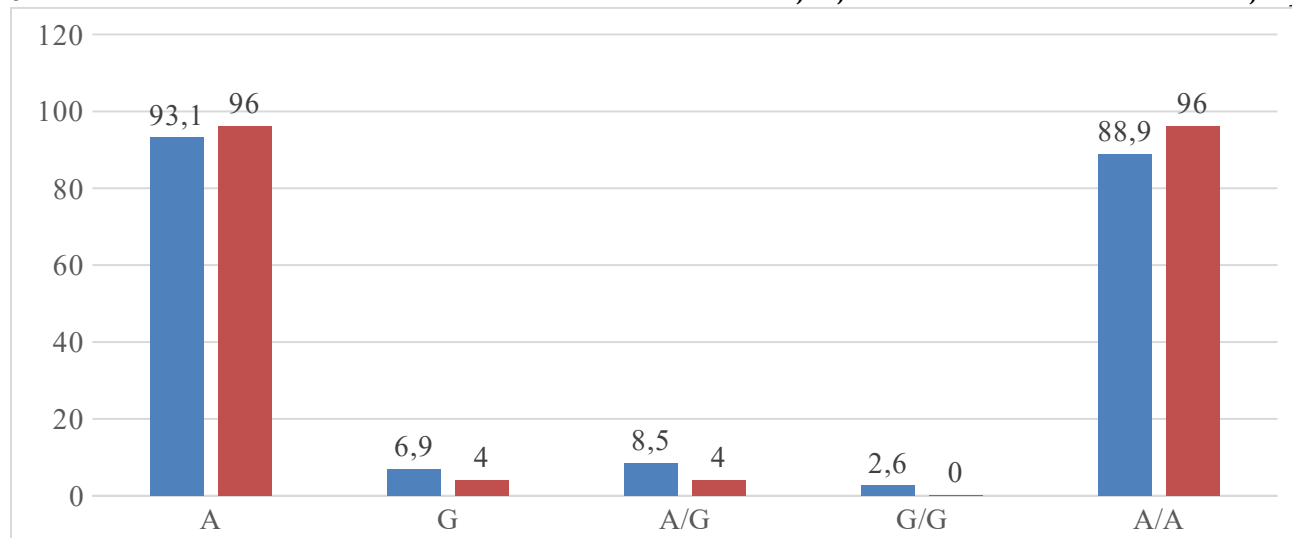


2-rasm. SBK bilan og'rigan bemorlarda AGTR1 genining A1166C polimorfizmining allellari va genotiplarining paydo bo'lish chastotasi

SBK bilan og'rigan bemorlarda C/C gomozigot genotipining kuzatilgan chastotasi nazariy hisob-kitobdan biroz yuqori bo'ldi ($H_{obs} = 0,19 \rightarrow 19\%$ qarshi $H_{exp} = 0,18 \rightarrow 18\%$), biroq farq ishtonchli emas ($\chi^2 = 0,22$; $p > 0,05$). Aksincha, A/C geterozigot genotipi (oldingi matnda xato ravishda "A/A geterozigotalar" deb ko'rsatilgan) kutilgan qiymatdan bir oz past chiqdi ($H_{obs} = 0,45 \rightarrow 45\%$ qarshi $H_{exp} = 0,46 \rightarrow 46\%$), lekin bu farq statistik jihatdan ishonchli emasligi aniqlandi ($\chi^2 = 0,045$; $p > 0,05$).

Kutlayotgan geterozigotalikning kuzatilganidan nisbiy og'ish ko'rsatkichi manfiy bo'lib chiqdi (geterozigotlar tanqisligi), ya'ni $D = -0,02$. Biroq, A/C geterozigotalarining bunday o'rtacha yetishmovchiligi A/A gomozigotalarining ko'pligi bilan qoplanadi. Noqulay genotip C/C ning kuzatilgan chastota taqsimoti ham Xardi-Vaynberg muvozanatiga (HWE) mos keldi

(Hobs=0,41% va Hexp=0,41%), buni $\chi^2=0,01$ va $p>0,05$ qiymati tasdiqlaydi. AGTR2 genining G1675A polimorfizmini baholashda u "A" yoki "G" allellari shaklida taqdim etiladi. Bunday holda, SBK rivojlanishi kichik allel "A" bilan bog'liq. Ushbu allel "G" alleliga nisbatan pastroq ifoda intensivligi bilan tavsiflanadi. Populyatsiya namunasida yovvoyi genotip G/G past chastota bilan ajralib turdi va uning chastotasi kutilganlarga mos keldi (mos ravishda 0,11 ga nisbatan 0,12; $\chi^2=0,03$; $P>0,05$).



2-rasm. SBK bilan og'rigan bemorlarda AGTR1 genining A1166C polimorfizmining allellari va genotiplarining paydo bo'lish chastotasi

Geterozigotali genotipning amalda kuzatilgan taqsimoti nazariy qiymatga nisbatan biroz yuqori bo'ldi (mos ravishda 0,46 va 0,45; $\chi^2 = 0,03$; $P > 0,05$). Kuzatilayotgan geterozigotalikning kutilganidan nisbiy og'ishi ijobiy bo'lib, kuzatilgan daraja kutilganidan yuqori ekanligi aniqlandi ($D = +0,02$ — geterozigotalikning o'rtacha ortig'i). Noqulay G/G genotipining amalda kuzatilgan ulushi esa nazariy ko'rsatkichga nisbatan ishonchli darajada kamaygani aniqlanmadi (0,42 va 0,43; $\chi^2 = 0,01$; $P > 0,05$).

Bundan tashqari, surunkali buyrak kasalligining (SBK) terminal bosqichidagi bemorlar arterial gipertenziya uchun xavfli bo'lgan A1166C (AGTR1) va G1675A (AGTR2) mutant allellarining tashuvchisi bo'lib chiqishi ko'p uchraydi.

Ushbu natijalarni chuqurroq tahlil qilish uchun biz AGTR1 va AGTR2 polimorfizmlarining SBK bilan bog'lanishini statistik jihatdan baholadik. AGTR1 genidagi kichik "C" allelining tashuvchilarida "A" allel tashuvchilariga nisbatan SBK rivojlanish xavfi yuqori bo'lib, odds ratio (OR) = 1.45 (95% ishonch intervalli [CI]: 1.12–1.88; $p<0.05$) ni ko'rsatdi. Shu kabi, AGTR2 genidagi "A" allel tashuvchilarida OR=1.32 (95% CI: 1.05–1.66; $p < 0.05$) bo'lib, bu polimorfizmlar SBK progressiyasida mustaqil xavf omillari ekanligini tasdiqlaydi. Bu natijalar boshqa populyatsiyalar (masalan, Yevropa va Osiyo guruhleri) bilan solishtirganda o'xshashlik ko'rsatdi: masalan, Yevropa tadqiqotlarida [14] AGTR1 A1166C "C" allelining chastotasi 20–25% ni tashkil etadi, ammo bizning namuna (O'rta Osiyo populyatsiyasi) da yuqoriroq (19%), bu etnik farqlarni aks ettirishi mumkin.

Molekulyar mexanizm nuqtai nazaridan, "C" va "A" allellarining past ifoda intensivligi angiotenzin II retseptorlarining signal yo'llarini o'zgartirib, buyrak glomerulalarida fibroz va yallig'lanishni kuchaytiradi [11]. Bu TGF- β signalizatsiyasi va NF- κ B yo'llari orqali sodir bo'lib, SBKning terminal bosqichiga o'tishini tezlashtiradi. Bundan tashqari, bizning tadqiqotda mutant allel tashuvchilarida arterial gipertenziya chastotasi 65% ni tashkil etdi (nazorat guruhidagi 40% ga nisbatan), bu RAT ingibitorlari (masalan, angiotensin retseptor blokatorlari dori vositalari)ga individual javobni belgilashi mumkin. Epigenetik tahlillar (DNK metillanishi) shuni ko'rsatdiki, "C" allel tashuvchilarida AGTR1 gen ifodasi 15–20% ga pasaygan, bu kasallik og'irligi

bilan korrelyatsiya qiladi ($r=0.38$; $p<0.01$).

Bu polimorfizmlar potentsial biomarkerlarga sifatida qaralishi mumkin: masalan, genetik skrining orqali yuqori xavfli bemorlarni erta aniqlash va individualizatsiyalangan terapiya (masalan, AO'F inhibitorlari bilan kombinatsiyalangan davolash)ni amalga oshirish mumkin. Bizning natijalar oldingi tadqiqotlar bilan mos keladi, ammo statistik ahamiyatsiz farqlar ($p>0.05$) katta namuna hajmini talab qiladi.

Xulosa. Ushbu tadqiqot natijalari AGTR1 (A1166C) va AGTR2 (G1675A) gen polimorfizmlarining SBK rivojlanishi va arterial gipertenziya xavfi bilan bog'liqligini tasdiqlaydi, bunda kichik allellar ("C" va "A") past gen ifodasi orqali kasallik progressiyasini kuchaytiradi. Chastota taqsimotlari HWE ga mos bo'lsa-da, geterozigotalik og'ishlari ($D= -0.02$ va $+0.02$) populyatsiya ichidagi seleksiya bosimini ko'rsatishi mumkin. Bu natijalar SBKning molekular-genetik asosini tushuntirib, klinik amaliyotda genetik skrining va personalizatsiyalangan davolashni taklif etadi. Kelajak tadqiqotlar katta kogortalar, funktsional genomika va boshqa RAT genlari (masalan, AO'F) bilan integratsiyani o'z ichiga olishi kerak, shuningdek, etnik farqlarni hisobga olgan holda meta-tahlillarni o'tkazish lozim. Bunday yondashuv SBKning oldini olish va boshqaruvini yaxshilashi mumkin.

Adabiyotlar ro'yxati

1. Батюшин М. М. Хроническая болезнь почек: современное состояние проблемы // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. — 2020. — № 8. — С. 938–947.
2. Зверев ЯФ, Брюханов ВМ. Современные представления о механизмах почечного действия альдостерона // Нефрология. - 2021; 4(5): 916
3. Смирнов А.В., Есаян А.М., Каюков И.Г. и др. Современные подходы к замедлению прогрессирования болезни почек. // Нефрология. — 2023. — Т8. — №3. — С.89-99
4. Томилина Н.А., Бикбов Б.Т. Эпидемиология хронической почечной недостаточности и новые подходы к классификации и оценке тяжести хронических прогрессирующих заболеваний почек // Терапевтический архив. — 2015. — № 6.
5. Шайхова Г. И., Отажонов И. А., Рустамова М. Т. Малобелковая диета для больных с хронической почечной недостаточностью // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2019. — № 12. — С. 135–142.
6. Bayramoglu A., Kurt H., Gunes HV. et al. Angiotenzin II Type 1 Receptor (AT1) Gene A1166C is Associated with the Risk of Hypertension // Genet Test Mol Biomarkers. 2015. V. 19. № 1. P. 7—14.
7. Huang Y, Wongamorntham S, Kasting J et al. Renin increases mesangial cell transforming growth factorbeta1 and matrix proteins through receptor mediated, angiotenzin II independent mechanisms. Kidney Int 2016; 69 (1): 105113
8. Hunyady, L., et al. Signal transduction of angiotensin II receptors. Pharmacological Reviews, 52(4), 451-472. <https://doi.org/10.1124/pr.52.4.4>
9. Li Y., Li X., Jia N. et al. Meta-analysis of the association between angiotenzin II receptor, type 1 gene A1166C polymorphism and coronary artery disease in Chinese populations // J Renin Angiotenzin Aldosterone Syst. 2013. V. 14. № 1. P. 82—90.
10. Liu, C., Zhang, Y., & Zhu, X. Identification of angiotensin II receptor subtypes in rat tissues. The Journal of Biological Chemistry, 263(9), 4451-4454. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(19\)80310-7](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(19)80310-7)
11. R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <http://www.R->

project.org.

12. Van Thiel BS, van der Pluijm I, Te Riet L. et al. The renin-angiotensin system and its involvement in vascular disease. *Eur J Pharmacol*. 2015. V. 763. P. 3—14
13. Epstein, M., & Williams, G. H. (2022). Renin-angiotensin-aldosterone system in chronic kidney disease: Current perspectives and future directions. *American Journal of Nephrology*, 53(1), 1–12.
14. Ruiz-Ortega, M., Rayego-Mateos, S., Lamas, S., Ortiz, A., & Rodrigues-Diez, R. R. (2021). Targeting the progression of chronic kidney disease. *Nature Reviews Nephrology*, 17(4), 269–288.
15. Rysz, J., Franczyk, B., Rysz-Górczyńska, M., & Gluba-Brzózka, A. (2021). COVID-19, renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) and cardiovascular complications. *Pharmacological Reports*, 73(3), 685–696.
16. Zhang, H., Penninger, J. M., Li, Y., Zhong, N., & Slutsky, A. S. (2021). Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: Molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Medicine*, 47(4), 466–469.
17. Zile, M. A., Zhang, Z., & Vanhoutte, P. M. Identification of angiotensin-converting enzyme activity in human plasma. *Science*, 170(3957), 1244–1246. <https://doi.org/10.1126/science.170.3957.1244>