

ЎЗБЕК МИЛЛАТИГА МАНСУБ ШАХСЛАРДА СУРУНКАЛИ ЮРАК
ЕТИШМОВЧИЛИГИ ВА БУЙРАК ДИСФУНКЦИЯСИ РИВОЖЛАНИШИДА END1 ГЕН-
РЕГУЛЯТОРИНИНГ LYS198ASN ПОЛИМОРФИЗМИНИНГ РОЛИНИ ЎРГАНИШ

Закирова Гульноза Алишеровна -DSc, катта ўқитувчи, ¹Тошкент Давлат тиббиёт Университети

Бобоев Кодиржон Тухтабоевич – DSc, профессор Молекуляр тиббиёт ва хужайра технологиялари бўлим лаборатория бошлиғи. «Республика ихтисослаштирилган гематология илмий-амалий тиббиёт маркази»,

<https://orcid.org/0000-0003-0446-6716>

Аннотация: Сурункали юрак етишмовчилиги (СЮЕ) ва унга ҳамроҳ бўлувчи буйрак дисфункцияси, айниқса юрак-қон томир касалликларининг юқори тарқалиши фонида, долзарб тиббий-ижтимоий муаммолардан биридир. Эндотелиал дисфункция СЮЕ патогенезининг марказий бўғинларидан бири бўлиб, ушбу касалликнинг келиб чиқиши ва ривожланишида молекуляр-генетик механизмлар муҳим ўрин тутлади.

Сўнги йилларда қон томир тонусини тартибга солувчи, шунингдек фиброз ва яллиғланиш жараёнларида иштирок этувчи эндотелин-1 (END1) генидаги Lys198Asn полиморфизмига алоҳида эътибор қаратилмоқда. Ўзбек миллатига мансуб СЮЕ ва буйрак дисфункцияси бўлган беморларда ушбу генетик полиморфизмнинг тарқалиши ва клиник аҳамиятини тадқиқ этиш, касалликнинг генетик асосларини чуқурроқ англаш, эрта диагностика ва индивидуаллаштирилган прогнозлаш стратегияларини ишлаб чиқиш учун замин яратлади.

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

Annotation. Chronic heart failure (CHF) and its accompanying renal dysfunction, particularly against the background of the high prevalence of cardiovascular diseases, represent a significant medical and social problem. Endothelial dysfunction is considered one of the central mechanisms in the pathogenesis of CHF, while molecular-genetic factors play an important role in the onset and progression of this condition.

In recent years, special attention has been paid to the Lys198Asn polymorphism of the endothelin-1 (END1) gene, which regulates vascular tone and is involved in fibrosis and inflammatory processes. Investigating the distribution and clinical significance of this genetic polymorphism among Uzbek patients with CHF and renal dysfunction will contribute to a deeper understanding of the genetic basis of the disease and provide a foundation for the development of early diagnostic and personalized prognostic strategies.

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

Буйрак фаолиятининг бузилишига олиб келувчи кўплаб сабаблар орасида эндотелиал дисфункция муҳим ўрин тутлади ва кўпинча буйрак етишмовчилигининг ривожланишига асос бўлади. Буйрак касалликларида эндотелиал дисфункциянинг клиник-гуморал ва генетик механизмларини чуқур ўрганиш нефрологияда самарали ташхис ва даволаш усулларини ишлаб чиқишда ҳал қилувчи аҳамиятга эга [6].

Сурункали буйрак касаллиги (СБК) нафақат буйракнинг маҳаллий шикастланиши, балки турли аъзолар ва физиологик тизимларга таъсир этувчи тизимли касалликдир. Унинг ривожланишида эндотелиал дисфункция, оксидловчи стресс ва яллиғланиш жараёнлари муҳим роль ўйнайди. Ушбу омиллар мувозанатнинг бузилиши патологик ўзгаришларни кучайтиради ва асоратлар ривожланишига олиб келади. Шунингдек, гуморал ва генетик омиллар ҳам касаллик кечишига сезиларли таъсир кўрсатади, бу эса беморларни ташхис қилиш ва даволашда комплекс ёндашув зарурлигини кўрсатади [14].

Эндотелиал дисфункция эндотелиал хужайралар томонидан назорат қилинадиган вазодилатация ва вазоконстрикция жараёнлари ўртасидаги мувозанатнинг бузилиши билан тавсифланади. Буйрак касалликларида ушбу ҳолат қон томир тонусининг ўзгариши, яллиғланиш реакцияларининг кучайиши, оксидловчи стресснинг ортиши ва тромб ҳосил бўлишига мойиллик билан намоён бўлади.

Буйракнинг майда қон томирларида эндотелийнинг тўғри ишлашини таъминлашда турли биологик фаол моддалар муҳим роль ўйнайди. Азот оксиди, эндотелин-1, простагландинлар ва реактив кислород турлари ўртасидаги мувозанатнинг бузилиши эндотелийнинг нормал фаолиятини издан чиқариб, буйрак тўқималарининг шикастланишини кучайтиради [10].

Бизнинг тадқиқотимиз буйрак касалликларида эндотелиал дисфункцияга таъсир этувчи клиник, гуморал ва генетик омиллар ўртасидаги мураккаб алоқаларни ўрганишга қаратилган. Молекуляр механизмлар, касалликнинг клиник кўринишлари ва генетик мойилликни чуқур ўрганиш янги даволаш усуллари ишлаб чиқиш ва шахсийлаштирилган тиббиёт тамойилларини жорий этиш учун асос бўлиб хизмат қилиши мумкин [11].

Бугунги кунда буйрак касалликлари глобал соғлиқни сақлаш муаммосига айланган, чунки дунё бўйлаб тахминан 850 миллион киши ушбу касалликдан азият чекмоқда [7].

Эндотелиал дисфункция юрак-қон томир ва буйрак касалликларининг ривожланишида асосий омиллардан биридир. Эндотелин-1 ва азот оксиди ўртасидаги мувозанатнинг бузилиши ҳам юрак, ҳам буйрак патологияларининг ривожланишига олиб келади [18].

Қон томирлар саломатлигини сақлаш учун эндотелий хужайраларининг нормал тузилиши ва функциясини таъминлаш жуда муҳимдир. Эндотелиал дисфункция (ЭД) атеросклерознинг асосий ривожланиш омилларидан бири бўлиб, сурункали буйрак касаллиги (СБК) бўлган беморларда касалликнинг дастлабки босқичларидаёқ пайдо бўлади ва касалликнинг ривожланиши давомида кучайиб, буйрак етишмовчилигининг терминал босқичигача етиб боради [15].

Бу функцияларнинг бузилишига оксидланиш стресси, яллиғланиш, қондаги қанднинг юқорилиги ва генетик мойиллик сабаб бўлиши мумкин. Буйрак касалликларида, айниқса, қон томирларнинг ички қатлами (эндотелий) фаолиятининг бузилиши жиддий аҳамиятга эга. Чунки қон томирларининг иши издан чиқса, буйрак тўқималари янада кўпроқ зарар кўради ва сурункали буйрак касаллиги (СБК) тезроқ ривожланади [3].

Гемодиализ буйрак етишмовчилигининг оғир босқичини даволашда муҳим, лекин унинг самарадорлиги қон томирларнинг ички қатлами ҳолати ва эндотелин-1 (ЭТ-1) миқдориغا боғлиқ. Эндотелин-1 - бу қон томирларини торайтирувчи кучли модда бўлиб, у қон томирларининг таранглиги ва қон айланишини назорат қилади.

Сурункали буйрак етишмовчилигида ЭТ-1 миқдори одатда кўпаяди. Бу эса қон томирларининг торайишига, қон босимининг ошишига ва тўқималарга қон етиб боришининг ёмонлашишига олиб келади. Гемодиализ олаётган беморларда ЭТ-1 нинг юқорилиги эндотелий фаолиятининг бузилиши, яллиғланиш ва юрак-қон томир

касалликлари хавфини оширади. ЭТ-1 ни ишлаб чиқарувчи EDN1 генидаги ўзгаришлар ҳам унинг миқдори ва таъсирга таъсир қилиши мумкин [4].

Тадқиқот мақсади

Ушбу тадқиқотнинг мақсади END1 генидаги Lys198Asn полиморфизмининг аллел ва генотип вариантлари ҳамда сурункали юрак етишмовчилиги (СЮЕ) билан хасталанган беморларда клубочкалар фильтрацияси тезлиги (КФТ) кўрсаткичлари ўртасидаги ассоциацияни таҳлил қилиш, шу орқали СЮЕ бўлган беморларда буйрак дисфункцияси ривожланиш хавфи билан боғлиқлигини аниқлашдан иборат

Тадқиқот материаллари

Тадқиқотда сурункали юрак етишмовчилиги (СЮЕ) билан касалланган 200 киши иштирок этди. Уларнинг 110 нафариди буйрак функцияси КФТ (60 мл/мин/1,73 м² дан юқори), 90 нафариди эса буйрак функцияси пастроқ эди (60 мл/мин/1,73 м² дан паст). Солиштириш учун, юрак ва буйрак касалликлари бўлмаган 120 нафар ўзбек соғлом кишидан ДНК намуналари олинди.

END1 генидаги Lys198 ўзгаришини аниқлаш учун "Литех" компаниясининг тест-системаларидан фойдаланилди. END1 генининг муҳим қисмидаги ўзгарувчан жойни кўпайтириш (амплификация) Rotor Gene Q термоциклери ёрдамида амалга оширилди.

Полимераз занжирли реакция (ПЗР) 25 мкл ҳажмда ўтказилди. Унда ДНКни дастлаб 95°C да 5 дақиқа давомида ишлашга тайёрлаш, сўнг 35 марта такрорланадиган жараён (95°C да 30 сония, 60°C да 30 сония, 72°C да 1 дақиқа) ва яқунда 72°C да 10 дақиқа давомида ДНКни тўлиқ ҳосил қилиш босқичлари бўлди.

Олинган маълумотлар OpenEpi v9.2 статистик дастур пакети ёрдамида таҳлил қилинди.

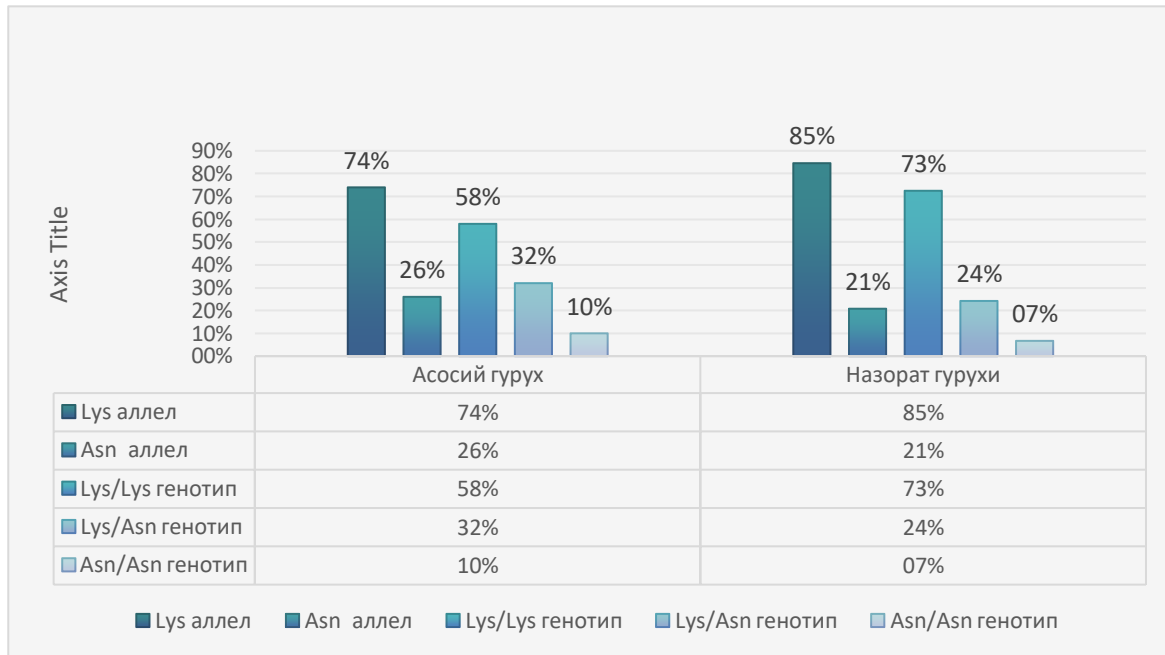
Текширув натижалари ва муҳокамаси

Тадқиқотда иштирок этган беморлар ва назорат гуруҳида мазкур локус бўйича генотиплар тақсимланишининг кузатилган даражаси ҳар иккала гуруҳда ҳам Харди-Вайнберг мувозанати шароитида назарий кутилган тақсимланишга мос келди. END1 генидаги Lys198Asn полиморфизми частотасининг асосий гуруҳ, турли клубочкалар фильтрацияси тезлиги (КФТ)га эга бўлган қуйи гуруҳлар ҳамда назорат танламасида таҳлил қилиниши аллел ва генотип вариантлари частотасида фарқланишга мойиллик мавжудлигини кўрсатди.

Асосий гуруҳ беморлари ва назорат танламасида Lys ва Asn аллелларининг частотаси мос равишда 74,0 % ва 26,0 % ни, ҳамда 84,6 % ва 20,8 % ни ташкил этди ($\chi^2 = 5,5$; $p = 0,03$). Беморлар орасида мутант Asn аллелини аниқлашнинг нисбий хавфи назорат гуруҳига нисбатан OR = 1,7 (95 % ИИ: 1,09–2,27) ни ташкил қилди.

Олинган натижалар END1 генидаги Lys198Asn полиморфизми сурункали юрак етишмовчилиги (СЮЕ) билан оғриган беморларда буйрак дисфункцияси ривожланиш хавфининг ошиши билан боғлиқ эканлигини кўрсатади.

**Диagramма 1.
Сурункали юрак етишмовчилиги (СЮЕ) билан оғриган беморларда END1 гени (Lys198) полиморфизмининг аллел ва генотип вариантлари частотасидаги фарқлар**



Тадқиқот натижалари шуни кўрсатдики, END1 генидаги Lys198Asn полиморфизмининг генотип ва аллеллари тақсимланиши сурункали юрак етишмовчилиги (СЮЕ) билан оғриган беморлар ва назорат гуруҳи ўртасида сезиларли даражада фарқ қилади. Беморлар гуруҳида Lys/Lys генотиби частотаси 58,0 %, Lys/Asn – 32,0 %, Asn/Asn – 10,0 % ни ташкил этган бўлса, назорат гуруҳида ушбу кўрсаткичлар мос равишда 72,5 %, 24,2 % ва 6,7 % ни ташкил этди.

Гуруҳлар	Генотиплар	Натижалар
ҳКФТ<60 мл/дақ/1,73 м² Назорат гуруҳи	Lys/Lys	χ²=3.5; P=0.1; OR=0.6;
	Lys/Asn	P>0.05; OR=1.3;
	Asn/Asn	χ²=3.3; P=0.1; OR=2.9;
ҳКФТ>60 мл/дақ1.73 м² Назорат гуруҳи	Lys/Lys	χ 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	χ ² =5.0; P=0.05; OR=3.6; 95%CI: 1.17-11.21;
ҳКФТ>60 мл/дақ ҳКФТ<60 мл/дақ	Lys/Lys	P>0.05;
	Lys/Asn	
	Asn/Asn	

Сурункали юрак етишмовчилиги (СЮЕ) ва клубочкалар филтрацияси тезлиги пасайган (рКФТ <60 мл/мин/1,73 м²) беморларда Asn/Asn генотипини ташувчи шахслар

улушининг ошиш тенденцияси аниқланди, бу эса буйрак функцияси бузилиши хавфининг ортиши билан боғлиқ бўлиб (OR = 2,9), Lys/Lys генотиби эса протектив таъсирга эга эканлиги билан тавсифланди (OR = 0,6). Клубочкалар фильтрацияси тезлиги сақланган (pKФТ >60 мл/мин/1,73 м²) беморларда Lys/Lys генотиби билан буйрак дисфункцияси ривожланиш хавфининг камайиши ўртасида статистик жиҳатдан ишончли боғлиқлик кузатилди ($\chi^2 = 7,3$; p = 0,01; OR = 0,5; 95 % ИИ: 0,26–0,8), Asn/Asn генотиби эса хавфни уч баробардан ортиқ оширди ($\chi^2 = 5,0$; p = 0,05; OR = 3,6; 95 % ИИ: 1,17–11,21).

Шу тариқа, Asn аллелининг мавжудлиги СЮЕ билан оғриган беморларда буйрак функциясининг пасайишига генетик мойиллик омили сифатида қаралиши мумкин, Lys аллели эса протектив таъсир кўрсатади.

Олинган натижалар эндотелий NO-синтазаси (eNOS, NOS3) генидаги Lys198Asn полиморфизми сурункали юрак етишмовчилиги бўлган беморларда буйрак дисфункциясининг ривожланиши ва прогрессиясида муҳим роль ўйнаши мумкинлигини кўрсатади. Хусусан, Asn аллелининг мавжудлиги клубочкалар фильтрацияси тезлигининг пасайиши хавфининг ошиши билан боғлиқ (OR = 2,9–3,6; p ≤ 0,05), Lys/Lys генотиби эса ҳимояловчи таъсир намоён қилади (OR = 0,5–0,6). Ушбу маълумотлар Asn вариантини ташувчилик эндотелий функциясининг ёмонлашувига ва буйрак қон айланишининг бузилишига олиб келиши, натижада эса СЮЕ билан оғриган беморларда юрак–буйрак дисфункциясининг прогрессиясига сабаб бўлиши мумкинлигини тасдиқлайди.

Муҳокама

Ҳозирги даврда кардионефрология соҳасида ўзбек миллатига мансуб шахсларда сурункали юрак етишмовчилиги (СЮЕ) ва буйрак функциясининг бузилиши ривожланишида END1 (эндотелин-1) генидаги Lys198Asn полиморфизмининг ролини аниқлаш муҳим тадқиқотлардан ҳисобланади. Эндотелин-1, эндотелий ҳужайралари томонидан ишлаб чиқарилиши туфайли, қон томирларининг тиришиш имкониятини оширувчи кучли моддадир. У қон томирларининг торшиш даражасини, қон айланиш тизимини ва юрак мушакларининг шакл ўзгаришини тартибга солишда катта аҳамиятга эга. Ушбу жараённинг издан чиқиши томирларнинг қисқариши, қон босимининг ошиши, яллиғланиш ва тўқималарнинг фиброзланишига олиб келади, бу эса юрак ва буйрак етишмовчилигининг кучайишига сабаб бўлади [16, 17].

END1 генидаги Lys198Asn (rs5370) полиморфизми эндотелин-1 нинг ишлаб чиқарилиши ва таъсирини ўзгартиради. Asn алели қонда эндотелин-1 миқдорининг кўпайиши билан боғлиқ бўлиб, бунинг натижасида периферик қон томирларнинг қаршилиги ортади ва ренин–ангиотензин–альдостерон тизими (РААТ) фаоллашади. Бу эса юрак мушакларининг қалинлашишига, фиброз жараёнларининг тезлашишига ва СЮЕ билан хасталанган беморларда буйрак фильтрацияси суръатининг пасайишига олиб келади [8, 16].

Ушбу тадқиқотда эришилган ютуқлар Nepal G. (2019) томонидан тақдим этилган маълумотларга тўғри келади, унда Asn198 аллелининг Осие аҳолиси орасида ишемик инсульт ва артериал гипертензия хавфининг юқорилашиши билан мустақкам алоқадорлиги аниқланган [9]. Gupta A. (2023) тадқиқоти эса ҳинд аҳолисида Asn198 вариантини ташиш эндотелин-1 даражасининг кўтарилиши ва чап қоринча гипертрофияси билан боғлиқлигини кўрсатди [5]. Шунингдек, Zhang Y. ва умумий муаллифлар (2011) ўтказган тадқиқотда Asn аллелининг сурункали буйрак касаллигида клубочкалар фильтрация тезлигининг пасайиши ва яққол эндотелий дисфункцияси билан алоқадорлиги эътироф этилган [13].

Бироқ, Annareddy S.N. ва ҳамкасблар (2015) аутосом-доминант поликистоз

нефропатиясига чалинган беморларда Lys198Asn полиморфизмининг сурункали буйрак касаллиги зўрайишига сезиларли таъсирини аниқламагани, бу эса полиморфизмнинг таъсирчанлиги бошқа генлар ва экологик омиллар билан ўзаро муносабатига боғлиқ эканлигини, яъни контекстга қараб ўзгариб туришини англатади [1].

Этник хусусиятлар алоҳида эътиборга лойиқ. Asn198 аллелининг учраш тезлиги турли халқларда ўзгача: Европа аҳолисида бу кўрсаткич 15–20 % ни ташкил этса, Осиё халқларида 25–30 % га етади. Бизнинг тадқиқотларимиз натижасида ўзбек халқида Asn198 нинг тарқалиш тезлиги 26 % деб баҳоланган, бу эса Шарқий Осиё таҳлили билан ўхшаш. Бу натижалар ўзбекларда ҳам Asn198 вариантыни юқтириш, айниқса, СЮЕ ҳолатларида, буйрак филтрацияси тезлигининг пасайиш хавфини ошириши мумкинлигини тасдиқлайди.

Генетик сабаблар билан бир қаторда, эндотелий фаолиятининг издан чиқиши ҳам катта аҳамият касб этади. Эндотелин-1 миқдорининг кўпайиши қон томирларининг қаттиқлашишига, микроциркуляция тизимининг бузилишига ва оксидланиш зўриқилишининг ортишига олиб келади. Yilmaz M.I. ва унинг сафдошлари (2006) келтирган тадқиқотларга кўра, сурункали буйрак хасталикларида эндотелий фаолияти бузилишининг асосий сабаблари асимметрик диметиларгинин (АДМА) кўпайиши ва оксидланиш стресси ҳисобланади. Бу ҳолат азот оксиди (NO) нинг мавжудлигини камайтириб, қон томирларидаги муаммоларни янада кучайтиради [12].

Шундай қилиб, олиб борилган таҳлил END1 генидаги Lys198Asn полиморфизмининг СЮЕ ва буйрак етишмовчилигида катта патогенетик аҳамиятга эга эканлигини исботлайди. Унинг таъсири ҳар бир популяциянинг ўзига хос этник ва клиник хусусиятлари доирасида янада кучаяди. Ушбу натижалар популяция-генетик тадқиқотларни давом эттириш, ҳамда СЮЕ ва буйрак етишмовчилиги билан хасталанган беморларда хавфни барвақт аниқлаш ва индивидуал даволаш чораларини қўллаш учун END1 генотипини клиник амалиётга татбиқ этиш зарурлигидан далолат беради.

Хулосалар

Таҳлиллар шуни кўрсатадики, END1 генидаги Lys198Asn полиморфизми сурункали юрак етишмовчилиги (СЮЕ) беморларида буйрак ҳолатининг ёмонлашиши билан мазмунли боғлиқликка эга. Asn мутант кўриниши ва Asn/Asn генотипининг юқори частотаси, бу ўзгаришнинг истиқболли белги сифатидаги потенциал ўрнини билдиради. Мазкур полиморфизмни генетик ўрганиш, касалликка мойилликни барвақт аниқлаш ва беморларни даволашда индивидуал ёндашувни қўллаш имконини беради.

Lys198Asn полиморфизми, эндотелин-1 синтезини бошқарувчи END1 генининг фаолиятига салбий таъсир этиб, кучли қон томир торайтирувчи пептид ҳисобланган эндотелин-1 миқдорини ўзгартиради. Буйрак дисфункцияси бор беморларда мазкур вариант эндотелин-1 ифодасининг ошишига олиб келиб, қон томирларнинг торʻши, микроциркуляциянинг бузилиши ва эндотелий функциясининг прогрессиясини юзага келтириши мумкин. Бу эса, ўз навбатида, юрак-қон томир ва буйрак касалликларининг кечишини янада оғирлаштиради.

Олинган хулосалар Lys198Asn полиморфизмининг генетик текшириш, қон томир асоратлари ривожланиш хавфини барвақт баҳолаш ва даволашни самаралироқ олиб боришнинг муҳимлигини кўрсатади. Илмий изланишларни давом эттириш, ушбу полиморфизмнинг сурункали юрак етишмовчилиги, артериал гипертензия ва метаболик бузилишлар билан алоқадорлигини ўрганиш, шунингдек, унинг клиник амалиётдаги прогностик ва терапевтик аҳамиятини баҳолашга йўналтирилмоғи лозим.

Адабиётлар рўйхати

1. Annapareddy SN, Elumalai R, Lakkakula BV, 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;5(1):13-18. PMID: 28197493; PMCID: PMC5297500.
2. Bingül İ, Aydıngöz İE, 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;61(1):118. doi: 10.4103/0019-5154.174076. PMID: 26955120; PMCID: PMC4763630.
 3. Challen GA, Bertonecello I, Deane JA, Ricardo SD, Little MH. Kidney side population reveals multilineage potential and renal functional capacity but also cellular heterogeneity. *J Am Soc Nephrol.* 2006 Jul;17(7):1896-912. 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, 392, 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-Cardeña, G. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis. *Circ. Res.* 2016, 118, 620–636. [CrossRef]
 7. Himmelfarb, J., & Ikizler, T. A. (2007). "Hemodialysis." *New England Journal of Medicine*, 357(25), 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, 34, 1803–1805. [CrossRef] [PubMed]
 9. Nepal G, Ojha R, Dulal HP, Yadav BK. 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, 28, 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, 10, 33. [CrossRef]
 12. 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, 47, 42–50. [CrossRef]
 13. Zhang, Y., et al. (2011). "Effects of nitric oxide synthase gene polymorphisms on kidney function in patients with chronic kidney disease." *Nephrology Dialysis Transplantation*, 26(12), 4007-4013.
 14. Zoccali, C. Traditional and emerging cardiovascular and renal risk factors: An epidemiologic perspective. *Kidney Int.* 2006, 70, 26–33. [CrossRef]
 15. 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, 13, 344–358. [CrossRef]

16. 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.

17. Агеев Ф.Т. Роль эндотелиальной дисфункции в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний // Сердечная недостаточность. – 2004. – Т. 4, № 1. – С. 22–23.

18. Карабаева А.Ж., Есаян А.М., Каюков И.Г. Дисфункция эндотелия в патогенезе кардиоренальной патологии // Клинико-лабораторный консилиум. – 2007. – № 17. – С. 15–21.