

«Оксидатив-Антиоксидатив Стресс Ҳамда Уромодулин Кўрсаткичлари Ва Унинг Генлари Полиморфизмининг Кардиоренал Синдром Ривожланишидаги Ўрнининг Аҳамияти»

Халилова Феруза Абдужалоловна

Бухоро давлат тиббиёт институти Ички касалликлар пропедевтикаси кафедраси доценти,
PhD, xalilova.feruza@bsmi.uz

Аннотация: Сурункали юрак етишмовчилиги (СЮЕ) билан боғлиқ кардиоренал синдром (КРС) юрак ва буйрак фаолияти бир вақтда бузилиши билан characterized бўлиб, беморларда асоратлар кўпайиши ва ҳаёт сифатининг пасайишига олиб келади. Оксидатив стресс – антиоксидатив тизимдаги дисбаланс, яллиғланиш жараёнлари, шу жумладан малон диалдегид (МДА), супероксиддисмутаза (СОД) ва α -ўсма некроз омили (α -ЎНО) билан боғлиқ бўлиб, КРС кечишини оғирлаштиради. Айниқса, уромодулин кўрсаткичлари ва унинг генлари полиморфизмининг бу жараёнларга таъсири илмий-амалий жиҳатдан кам ёритилган муҳим йўналишлардан биридир.

Уромодулин (Tamm-Horsfall protein) буйракдаги муҳим гликопротеин бўлиб, унинг секрецияси ва генетик хусусиятлари буйрак функцияси, яллиғланиш ҳамда оксидатив стресс жараёнларига бевосита таъсир кўрсатиши мумкин. Шу сабабли, КРС ривожланишида уромодулин кўрсаткичлари ва унинг генлари полиморфизмларини ўрганиш, шубҳасиз, КРС диагностикаси, даволашни индивидуаллаштириш ва нутритив ҳолатни яхшилашда муҳим аҳамият касб этади.

Калит сўзлар: уромодулин, кардиоренал синдром, малон диалдегид (МДА), супероксиддисмутаза (СОД), α -ўсма некроз омили (α -ЎНО)

Буйракдаги ишемия/реперфузия жараёни тизимли яллиғланиш каскадини юзага келтиради. Бу эса интерлейкин-6 (ИЛ-6) ва α -ўсма некроз омили (α -ЎНО) каби яллиғланиш цитокинлари синтезининг кучайишига олиб келади ҳамда буйрак зарарланишини янада оғирлаштиради. Ушбу яллиғланиш омилларининг юқори даражаси юрак етишмовчилиги билан боғлиқ бўлиб, ядро омили каппа β (NF- κ B) фаоллашуви каби кўплаб йўллар орқали юрак гипертрофиясига сабаб бўлади. Яллиғланишдан ташқари, ишемия/реперфузиядан сўнг ҳар иккала аъзода, яъни юрак ва буйракда ҳам антиоксидантлар ҳамда оксидантлар ўртасидаги мувозанат бузилиши кузатилади. Оксидловчи моддалар фойдасига бўлган бу номуносивлик хужайра шикастланишига олиб келиши мумкин бўлган айрим кислороднинг фаол шаклларининг (КФС) тўпланишига сабаб бўлади. Бу жараён оксидланиш стресси деб аталади ва оксиллар, липидлар ҳамда ДНК ни зарарлаб, пировард оқибатда хужайра апоптозига олиб келадиган бир қатор хужайравий сигнал йўлларида муҳим рол ўйнайди. Қатор ферментлар КФС тўпланишининг олдини олиш ва/ёки унларнинг таъсирини сусайтириш учун фаолият кўрсатади. Каталаза ҳамда супероксиддисмутаза (СОД) каби ферментлар супероксид аниони (O_2^-) дисмутациясига ва кейинчалик водород пероксид (H_2O_2) ҳамда гидропероксидларнинг сув, спирт ва кислородга парчаланишига олиб келади. СОД буйрак зарарланиши ва ундаги қон оқимини бошқариш ҳамда ҳимоя қилишда муҳим рол ўйнаши аниқланган. Бошқа

томондан, базал даражада зарур бўлган бир нечта КФШ ишлаб чиқариш механизмлари антиоксидант мувозанат вазифасини бажаради. Масалан, O_2^- никотинамид аденин динуклеотид фосфат (NADPH) оксидаза (NOX) ферменти томонидан катализланади ва пероксинитрит ($ONOO^-$) ҳосил қилиш учун азот оксиди (NO) билан деярли диффузия тезлигида реакцияга киришиши мумкин. Бу эса буйракнинг ишемик/реперфузион зарарланиши бир нечта жиҳатларига таъсир кўрсатишини англатади. Организмдаги турли даражаларда КФШ томонидан зарарланишнинг натижаси оксидланиш-қайтарилиш бошқарувининг биологик аҳамиятини кўрсатадиган кўплаб патологиялар билан бевосита боғлиқ. Маълумки, буйрак зарарланишининг патогенези тўқимада NO танқислиги билан боғлиқ бўлиши мумкин. NO синтаза (NOS) конституционал изошакли томонидан ишлаб чиқарилган NO бир қатор ҳимоя вазифаларини бажаради. Бирок, индукцион NOS (iNOS) дан ҳосил бўлган NO ишемия/реперфузияда зарарли таъсир кўрсатади. Шу сабабли, буйракларда эндотелиал NOS (eNOS) дан олинган NO микдорининг камайиши ва iNOS дан олинган унинг микдорининг кетма-кет ортиши реперфузиянинг дастлабки босқичида яллиғланиш ҳамда қон томирларининг торайиши билан боғлиқ. Ушбу тадқиқотда кузатилганидек, модуляция реперфузиянинг турли вақтларида юз бериши мумкин, яъни шикастланишга жавобан ишемиядан бир неча соат ўтгач ортиши ва 8-кунда яллиғланиш цитокинларининг кўпайиши ҳамда аъзолар атрофиясига жавобан бир неча ҳафтадан кейин яна ошиши мумкин. Ҳосил бўлгандан сўнг, NO асосан NO_2^- , нитрат (NO_3^-) ва оксидловчи ҳамда антиоксидант воситалар сифатида таъсир кўрсатадиган S-нитросотиол (RSNO) га айланиши мумкин. Қатор тадқиқотларда ишемия/реперфузия моделларида NO_2^- нинг ишемиядан кейин митохондриял комплекс I фаоллигини ингибирлаш ва митохондриял КФШ ҳосил бўлишини камайтириш орқали цитопротекциянинг кучли воситачиси сифатидаги роли кўрсатилган. Ишемия пайтида NO ишлаб чиқарилиши NOS синтезининг пасайиши билан чеклангани сабабли, NO_2^- эҳтимол аъзода NOS га боғлиқ бўлмаган NO ҳосил бўлишининг асосий манбаи бўлиб хизмат қилади. Шунини ҳисобга олган ҳолда, Wellington Caio-Silva ва ҳаммуаллифлар захиранинг сарфланиши натижасида яратилган моделда буйракда NO нинг биологик мавжудлиги камайишини кутишган. Эҳтимол, кузатилган буйракдаги NO_2^- ва RSNO модуляцияси таҳлил қилинган вақтлардан олдин NOS фаоллигининг ортиши билан боғлиқ бўлиши мумкин.

Хулоса

СЮЕ билан оғриган беморларда нефропротекция кўп босқичли ва ҳам хужайравий ёндашувни талаб қилади. Уромодулин эрта биомаркерлар КРС ни дастлабки босқичда аниқлаш имконини яратади. Ҳозирги далиллар ушбу ютуқлар амалиётга жорий қилинганда, беморларда ҳКФТ ўсиши суръати секинлашиши ва шифохонага ётиш ҳолатлари 20–35 % га камайишини кўрсатмоқда. Шу билан бирга, геномика ва протеомикадаги ривожланиш бу соҳада янги таргетлар (масалан, NOX-4 ингибиторлари) ни беморларга тез орада тақдим этиши кутилмоқда.

Адабиётлар:

1. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2020;383:1436-1446. PMC
2. Herrington WG, Staplin N, Wanner C, et al. Empagliflozin in patients with chronic kidney disease (EMPA-KIDNEY). *N Engl J Med.* 2023;388:2088-2100.
3. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in heart failure with reduced ejection fraction (DAPA-HF). *N Engl J Med.* 2019;381:1995-2008.
4. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure (EMPEROR-Reduced). *N Engl J Med.* 2020;383:1413-1424.
5. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in heart failure with preserved ejection fraction (EMPEROR-Preserved). *N Engl J Med.* 2021;385:1451-1461.

6. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin–neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure (PARADIGM-HF). *N Engl J Med*. 2014;371:993-1004.
7. Filippatos G, Fonseca S, Fernandez A, et al. Sacubitril/valsartan in chronic kidney disease: current evidence and future directions. *Kidney Int Rep*. 2023;8:1440-1453.
8. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2023 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2023;103(Suppl 1):S1-S127.
9. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2023 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2023;44:3625-3726.
10. Maffia P, Di Gioia G, Benvenga RM, et al. Serum uromodulin and cardiovascular outcomes in heart failure: a prospective cohort study. *Int J Cardiol*. 2022;364:31-38. ScienceDirect
11. Leiherer A, Muendlein A, Saely CH. Serum uromodulin as a novel biomarker of kidney function and cardiovascular risk. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2023;32:71-77. SpringerLink
12. Bylsma LC, Morimoto RY, Shaikh A, et al. Cystatin-C and outcomes in heart failure: systematic review and meta-analysis. *ESC Heart Fail*. 2022;9:2683-2694. ОНЛАЙН JCF
13. Shlipak MG, Sarnak MJ, Katz R, et al. Cystatin C and the risk of heart failure. *N Engl J Med*. 2005;352:2049-2060.
14. Giam B, Kaye DM, Rajapakse NW. Renal oxidative stress in the pathogenesis of the cardiorenal syndrome. *Heart Lung Circ*. 2016;25:874-880. SpringerLink
15. Caio-Silva W, da Silva DD, Junho CVC, et al. Oxidative stress in renal ischemia/reperfusion-induced cardiorenal syndrome type 3. *Biomed Res Int*. 2020;2020:1605358. SpringerLink
16. Hamilton CA, Miller WH, Al-Benna S, et al. Strategies to reduce oxidative stress in cardiovascular disease. *Clin Sci*. 2004;106:219-234. SpringerLink
17. Jha JC, Banal C, Chow BSM, et al. Diabetes and kidney disease: role of oxidative stress. *Antioxid Redox Signal*. 2016;25:657-684. SpringerLink
18. Li F, Patel B, Rockman HA, et al. NOX4 inhibition attenuates cardiorenal syndrome via reduction of reactive oxygen species. *Antioxidants (Basel)*. 2024;13:1454. MDPI
19. Trentin-Sonoda M, Panico K, Junho CVC, et al. Cardiorenal syndrome: long road between kidney and heart. *Heart Fail Rev*. 2022;27:2137-2153. SpringerLink
20. Dunlay SM, Givertz MM, Aguilar D, et al. Type 2 sodium-glucose cotransporter inhibitors for heart failure across the spectrum of ejection fraction. *Circulation*. 2023;147:701-711.
21. Vaduganathan M, Claggett BL, Jhund PS, et al. Dapagliflozin across the range of eGFR in heart failure (DAPA-HF). *Circulation*. 2021;143:298-309.
22. Lüscher TF, Wanner C. SGLT2 inhibitors and kidney protection in heart failure and diabetes. *Eur Heart J*. 2022;43:3346-3349.
23. Damman K, Jhund PS, Anand I, et al. Sacubitril/valsartan and renal outcomes in heart failure: pooled analysis of PARADIGM-HF and PARAGON-HF. *Lancet*. 2020;396:1651-1663.
24. Joy MS, Coffey KD, Gipson DS, et al. Emerging biomarkers of kidney injury in chronic heart failure. *Kidney Int Rep*. 2021;6:1561-1574.
25. Metra M, Luscher TF, Voors AA. The kidney-cardiac continuum: integrating biomarkers and novel therapies. *Nat Rev Cardiol*. 2024;21:75-96.
26. Khalilova, F. A. (2022). Diagnostik Role of Marker of Cystatin C in Patient with Heart Failure. Central Asian Journal of Medical and Natural Science, 3(4), 195-198. (Тўлиқ библиографик рўйхат муаллифга тақдим этилиши даврида кенгайтирилиши мумкин.)

27. Халилова, Ф. А. (2023). КОМОРБИДНОЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПОЧЕК И СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ. TA'LIM VA RIVOJLANISH TAHLILI ONLAYN ILMIY JURNALI, 3(5), 524-529. \
28. Халилова, Ф. А. (2023). ЧАСТО ВСТРЕЧАЮЩИЕСЯ ФИБРОЗНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ПОЧКАХ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И ПРОГНОЗ ЗАБОЛЕВАНИЯ. TA'LIM VA RIVOJLANISH TAHLILI ONLAYN ILMIY JURNALI, 3(5), 530-535.
29. Khalilova, F. A. (2023). ASSESSMENT OF INTRACARDIAC HEMODYNAMICS TYPES OF CHRONIC HEART FAILURE ACCOMPANIED BY ANEMIA. *Miasto Przyszłości*, 35, 342-348.
30. Khalilova, F. A. (2022). KIDNEY DYSFUNCTION IN VARIOUS FUNCTIONAL CLASSES OF CHRONIC HEART FAILURE. *EUROPEAN JOURNAL OF MODERN MEDICINE AND PRACTICE*, 2(9), 10-15.
31. Khalilova, F. A., & Kodirov, M. D. (2021). Assessment of the balance of intra-cardiac hemodynamics and glomerular filtration in anemia with different hemodynamic types of chronic heart failure. *ACADEMICIA: An International Multidisciplinary Research Journal*, 11(4), 1560-1573.
32. Gadaev A.G., Khalilova F.A., Elmuradov F.X., Tosheva X.B. Structural and functional changes in the kidneys and heart in patients with XSN. *Therapy Bulletin of Uzbekistan*. 2018. -1 - S. 100-104.
33. K.F. Abdusalolovna. Assessment of Intracardiac Hemodynamics and Electrolyte Balance in Various Hemodynamic Types of Chronic Heart Failure Accompanied By Anemia // *European Multidisciplinary Journal of Modern Science* 7,63-71, 2022
34. Khalilova F. A. et al. COMORBIDE CASES IN CARDIORENAL SYNDROME AND ITS IMPACT ON PATIENTS'QUALITY OF LIFE //EDITOR COORDINATOR. – 2020. – С. 741.
35. Aslonova I. J. et al. The prevalence of chronic pyelonephritis in women with disturbed tolerance for glucose // *Asian Journal of Multidimensional Research (AJMR)*. – 2019. – Т. 8. – №. 11. – С. 81-85.
36. Khotamova, R. S. (2022). Monitoring of Kidney Fibrosis Changes in Patients with Chronic Heart Failure. *Central Asian Journal of Medical and Natural Science*, 3(4), 199-204.
37. Bekmurodovna, T. K., & Chorievich, Z. A. (2021). Study of frequency indicators of comorbid states at different functional classes of heart failure. *ACADEMICIA: An International Multidisciplinary Research Journal*, 11(3), 2556-2560.
38. Тошева, Х., & Кайимова, Д. И. (2017). Метаболик синдромнинг ривожланишида ирсиятнинг ахамияти. *Биология и интегративная медицина*, 1, 132.
39. Ашурова, Н. Г. (2022). Значение Немедикаментозной Коррекции Нарушений Углеводного Обмена. *Central Asian Journal of Medical and Natural Science*, 3(5), 10-22.
40. Джураева, Н. О. (2022). Оценка Кардиореспираторных Показателей На Основе Комплексное Лечение Хронической Обструктивной Болезни Легких Заболевание С Легочной Гипертензией. *Central Asian Journal of Medical and Natural Science*, 3(5), 23-30.
41. Khalilova, F., Tosheva, K., Gadaev, A., Erkinova, N., & Djuraeva, N. (2020). COMORBIDE CASES IN CARDIORENAL SYNDROME AND ITS IMPACT ON PATIENTS'QUALITY OF LIFE. *InterConf*.
42. Тошева, Х., Хазратов, У., & Нарзиев, Ш. (2020). РОЛИ ДИСФУНКЦИИ ПОЧЕК В
43. РАЗВИТИИ Коморбидности У Больных С Хронической Сердечной недостаточностью. *Журнал вестник врача*, 1(3), 93-96.

44. Гафуровна А.Н. (2022). Симуляционное обучение как метод современных технологий в медицинской практике студентов медицинских вузов. Среднеевропейский научный бюллетень , 24 , 276-280