

Уромодулин Кўрсатгичлари Ва Унинг Генлари Полиморфизми Ўрнининг Аҳамияти»

Халилова Феруза Абдужалоловна

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

Аннотация: Ўтган асрнинг 80-йилларнинг охирида уромодулин ҳамда гликопротеин бир хил аминокислотали таркибга эга бўлиб, ягона оксил тузилмаси эканлигини кўрсатишди. Шу даврдан бошлаб у уромодулин ёки Тамм-Хорсфалл оксили деб атала бошланди. Уромодулинга бўлган қизиқиш ва уни метаболизмга учраш хусусияти оксилни буйрак каналчалари дисфункциясини баҳолашда юқори эҳтимолли маркер сифатида фойдаланиш мумкинлигини кўрсатди. Айти пайтда ушбу оксилни иккиламчи нефропатияларни эрта ташхислаш ва башоратлашда муҳим аҳамиятга эга деб қаралмоқда.

Сўнги йилларда ўтказилган тадқиқотларда уромодулиннинг камайиб кетиши терминал буйрак етишмовчилиги хавфини юқорилигини кўрсатувчи омил сифатида баҳоланмоқда.

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

Сўнги йигирма йил ичида уромодулиннинг физиологияси, тузилиши, фаолияти, бошқарилиши, геномикаси ва потенциал клиник қўлланилиши аста-секин ўрганилиб, унинг илгари номаълум бўлган хусусиятлари очиб борилди. Кенг қамровли тадқиқотлар уромодулиннинг турли касаллик ҳолатларидаги роли ҳақидаги тушунчаларни чуқурлаштирди. Гарчи унинг буйрак касаллигининг биомаркери сифатидаги аҳамиятига кўп эътибор қаратилган бўлса ҳам, сўнги йилларда кўплаб клиник ва Менделиан рандомизация тадқиқотлари уромодулинни юрак-қон томир касалликлари ва ўлим билан боғлайдиган далиллар тобора кўпайиб бормоқда. Бу боғлиқлик СБК ва ЮҚТК ўртасидаги маълум алоқа, ҳамда уромодулиннинг тузга сезгир гипертонияда ўрганилган роли сабабли тушунарлидир. Гипертензиянинг турли хил ЮҚТК учун муҳим хавф омили эканлигини ҳисобга олсак, уромодулин нафақат буйрак фаолиятини, балки юрак-қон томир тизимини ҳам баҳолайдиган потенциал биомаркер сифатида тобора кўпроқ маълумотлар олинмоқда. Уромодулин ишлаб чиқаришнинг тахминан 90% қалин кўтарилувчи қисм хужайраларидан, қолган 10% эса дистал эгри-бугри найчанинг бошланғич қисмидаги эпителий хужайралари томонидан синтезланади. Унинг пешоб орқали кунлик меъёрий ажралиши 50-150 мг ни ташкил этади. Уромодулин сийдик йўли инфекцияларининг олдини олиш, буйрак тошларининг шаклланишини тўхтатиш, буйракдаги ион ташилишида иштирок этиш ва иммунитетни бошқариш каби турли физиологик вазифаларни бажаради. Уромодулин ва сийдик йўли патогенлари ўртасидаги ўзаро таъсирни лаборатория шароитида ва беморлар пешоби намуналарида ўрганиш шуни кўрсатадики, унинг толалари уропатогенлар билан боғланиб, бактерияларнинг тўпланишига ёрдам беради ва уларнинг ёпишиши ҳамда сийдик билан чиқиб кетишига тўсқинлик қилиши мумкин. Уромодулин буйракда ионлар, хусусан натрий, кальций ва магний ташилишида ҳам иштирок этади. У магний қайта сўрилишини бошқаришда дистал эгри-бугри каналча хужайраларининг апикал мембранасидаги магний канали TRPM6 нинг миқдорини тартибга солиш орқали таъсир кўрсатади. уромодулин кучли

иммуномодулятор хусусиятга эга бўлиб, нейтрофиллар макрофаглар ва дендрит хужайралар каби турли яллиғланиш маркерларини фаоллаштиради. Шунингдек, у қон зардоби альбумини, иммуноглобулин G нинг енгил занжирлари, C1 ва C1q комплемент таркибий қисмлари, интерлейкинлар (ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8), α-ЎНО ва ИФН-γ каби кўплаб молекулалар учун ўзининг углевод ён занжирлари орқали боғловчи лиганд вазифасини бажаради. Бу эса қон айланиши ва буйрак иммун гомеостазига ҳисса қўшади. Уромодулинларнинг физиологик вазифалари аста-секин ўрганилиб, эътироф этилаётгани сабабли, улар юрак-қон томир касалликларини кўрсатувчи янги биологик маркер сифатида тобора кўпроқ тан олинмоқда. Ушбу оқсилнинг юрак-қон томир касалликлари, хусусан артериал гипертензия ва юрак ишемик касаллиги ривожланишидаги таъсир механизмлари айрим тадқиқотларда ўрганилган.

Бир қатор тадқиқотларда кўрсатилишича, уромодулин ўзининг эпидермал ўсиш омили тузилмавий домени орқали бир нечта цитокинларни, жумладан унга юқори мойилликка эга бўлган α-ЎНО ни боғлайди. Lesley A. ва ҳаммуаллифлари буйрак каналчаларининг йўғон кўтариловчи қисми хужайраларида α-ЎНО рағбатлантирилиши уромодулин мРНК нисбий даражасини оширишини аниқлаганлар. Бу эса салбий тескари алоқа занжирига олиб келади. α-ЎНО келтириб чиқарган Na⁺K⁺-2Cl⁻ котранспортери гени экспрессиясининг пасайиши хужайра юзаси уромодулин ишлаб чиқаришнинг кўпайиши билан мувозанатлашади. Хулоса қилиш мумкинки, уромодулин α-ЎНО нинг Na⁺K⁺-2Cl⁻ котранспортери экспрессиясига таъсирини модуляция қилиш орқали қон босимини бошқаришда бевосита иштирок этади. Вазопрессин аквапорин-2 сув каналининг апикал экспрессиясини келтириб чиқариш орқали уни қайта сўрилишида муҳим рол ўйнайди.

Ўтказилган адабиётлар тахлили уромодулин юрак-қон томир касалликлари ва сурункали буйрак касаллиги ривожланишида муҳим аҳамиятга эга эканлигини тасдиқлайди. Лекин турли тадқиқотларда унинг қондаги ва сийдикдаги кўрсаткичлари касалликлар ривожланишида турли таъсир этиши аниқланган. Хусусан, у артериал гипертензиянинг тузга боғлиқ турида касаллик ривожланишига олиб келиши қайд этилган бўлса, бошқа кўринишларида ижобий самараси кўрсатилган. Шунингдек, уромодулиннинг юрак ишемик касаллиги ривожланишидаги ўрни қатор мутахассислар томонидан эътироф этилган. Уларнинг фикрига кўра ушбу оқсил кўрсаткичларининг юқорилиги касаллик ривожланишига тормозловчи таъсир кўрсатади. Уромодулиннинг қон ва пешобда сурункали буйрак касаллиги ривожланишининг ҳисобланган коптокчалар филтрацияси пасаймасидан олдин камайиб кетиши қайд этилган ва шу сабабли ушбу оғир асорат юзага келишининг башоратчиси эканлиги кўрсатилган. Бир қатор турли минтақаларда жойлашган давлатларда истиқомад қилувчи аҳоли орасида унинг генлари полиморфизми ўрганилган. Уларда генлар полиморфизми ёш, миллат, ирқига боғлиқ ҳолда ўзгариши кўрсатилган. Лекин ушбу оқсилнинг қондаги кўрсаткичлари даражасидаги ўзгаришлар сурункали юрак етишмовчилиги негизида юзага келган сурункали буйрак касаллигида, яъни кардиоренал синдромда, ва ўзбек миллатига мансуб шахсларда ўрганилмаган. Ушбу нуқтаи назардан муаммони Республикамизда яшовчи сурункали юрак етишмовчилиги негизида ривожланган сурункали буйрак касаллиги мавжуд беморларда ўрганиш муҳим амалий-илмий аҳамиятга эга.

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. Leisher 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 TANLILI 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 TANLILI 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
32. Hemodynamics and glomerular filtration in anemia with different hemodynamic types of chronic heart failure. *ACADEMICIA: An International Multidisciplinary Research Journal*, 11(4), 1560-1573.
33. Gadaev A.G., Khalilova F.A., Elmurodov 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.
34. K.F. Abduljalolovna. 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
35. Khalilova F. A. et al. COMORBIDE CASES IN CARDIORENAL SYNDROME AND ITS IMPACT ON PATIENTS'QUALITY OF LIFE //EDITOR COORDINATOR. – 2020. – С. 741.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. Тошева, Х., & Кайимова, Д. И. (2017). Метаболик синдромнинг ривожланишида ирсиятнинг ахамияти. *Биология и интегративная медицина*, 1, 132.
40. Ашурова, Н. Г. (2022). Значение Немедикаментозной Коррекции Нарушений Углеводного Обмена. *Central Asian Journal of Medical and Natural Science*, 3(5), 10-22.
41. 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.

42. 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*.
43. Тошева, Х., Хазратов, У., & Нарзиев, Ш. (2020). РОЛИ ДИСФУНКЦИИ ПОЧЕК В 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*