

## Кардиоренал синдромда уромодулиннинг клиник аҳамияти

*Халилова Феруза Абдужалоловна<sup>1</sup>*

**Аннотация:** Ушбу мақолада кардиоренал синдром (КРС) патогенезида оксидатив стресс ҳамда антиоксидант тизим ўзаро алоқаси таҳлил қилинади. Асосий эътибор Малондиалдегид (МДА) каби липидлар пероксидланишининг ниҳоявий маҳсулоти, супероксид дисмутаза (СОД) изоформалари, NOX-4 никотинамид-адениндинуклеотидфосфат (NADPH)-оксидаза изозими ва эндотелиал/индуцибил NO-синтаза (eNOS/iNOS) ўртасидаги динамик мувозанатга қаратилади. Мавжуд экспериментал ва клиник далиллар КРСда реактив кислород/азот шакллари (ROS/RNS) ҳаддан ташқари ҳосил бўлишини, эндотелий дисфункцияси ва яллиғланишни кучайтиришини, шу билан бирга антиоксидант ҳимоя заифлашишини кўрсатади.

**Калит сўзлар:** кардиоренал синдром, оксидатив стресс, Малондиалдегид, супероксид дисмутаза, NOX-4, eNOS, iNOS, антиоксидант тизим.

### Кириш.

Кардиоренал синдром — бу юрак ва буйрак функцияларининг ўзаро мураккаб, доминосимон бузилиши бўлиб, ҳар икки аъзода гемодинамик, нейрогормонал ва метаболик ўзгаришларни чуқурлаштиради. Сўнги ўн йилликларда юрак ва буйракларнинг қўшма дисфункциясида азият чекаётган беморлар сони тобора ошиб бормоқда. Бу ҳолат амалий ва илмий тиббиётда кардиоренал синдром (КРС) атамасини жорий этилишини тақозо этди. Ушбу атама илк бор 1913 йил ноябрь ойида британиялик таниқли кардиолог Томас Люис томонидан юрак ва буйрак ўртасидаги узвий боғлиқлик ғояси илгари сурилганидан кейин пайдо бўлган. Оксидатив стресс ушбу патологик ҳалқанинг марказида туриб, юрак миоцитлари, буйрак тубулалари, эндотелий ва иммун хужайраларида ROS/RNS ни ортиқча генерация қилади. Бу МДА концентрациясини ортиши, СОД фаоллигини пасайиши, NOX-4 орқали супероксид оқими кучайиши ҳамда eNOS/iNOS нисбатининг ўзгариши билан намоён бўлади. Ушбу нуқтаи назардан нафақат коптокчалар, балки тубуло-интерстициал ўзгаришларни эрта кўрсатувчи маркерларни ўрганиш муҳим амалий аҳамиятга эга. Чунки гломеруляр ўзгаришларга нисбатан каналчалар дисфункциясини эрта баҳолашда қўлланиладиган биологик маркерлар амалиётда кенг қўлланилмайди. Шу сабабли ушбу мақсадда уромодулиндан фойдаланиш буйрак каналчалари фаолиятини бузилишини (сабабларидан қатъий назар) тасдиқловчи истикболли лаборатор кўрсаткичлардан бири бўлиши мумкин. ([PMC](#), [Wiley Online Library](#)). Уромодулинга бўлган кизиқиш ва уни метаболизмга учраш ҳусусияти оксилни буйрак каналчалари дисфункциясини баҳолашда юқори эҳтимолли маркер сифатида фойдаланиш мумкинлигини кўрсатди. Айни 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. Ушбу

<sup>1</sup> Бухоро давлат тиббиёт институти, “Ички касалликлар пропедевтикаси” кафедраси, PhD,dots [xalilova.feruza@bsmi.uz](mailto:xalilova.feruza@bsmi.uz)



оқсилни ҳКФТ билан бевосита боғлиқликда эканлигининг аниқланиши иккиламчи нефропатияларда уни пешобда камайиб кетиши буйрак фаолияти бузилишининг нохуш хабарчиси эканлиги тасдиқланган. Айрим илмий кузатувларда юрак-қон тизими касалликлари мавжуд беморларда уромодулин кўрсаткичларини пасайиши уларда сурункали буйрак касаллиги (СБК) ривожланиши жадаллашиши ва умумий юрак-қон томир хавфи ошишидан далолат эканлиги кўрсатилган.

Уромодулин генининг кам учрайдиган мутацияси аутосом-доминант тубуло-интерстициал касалликлар ва ўзгаришларни чақиради. Яқинда геномлараро боғлиқликни ўрганиш бўйича ўтказилган тадқиқотда европалик ва осиелик, шу жумладан япон, популяцияларида буйраклар фаолияти ва СБК ривожланиш хавфи билан боғлиқ турли ҳил локуслар мавжудлиги аниқланган. Улар орасида уромодулинни буйрак фаолияти билан сезиларли боғлиқлиги мавжудлиги тасдиқланган.

Бошқа бир кузатувда ҳам уромодулинни ёшларга нисбатан ёши улуғларда СБК га сезиларли таъсири кўрсатилган. Юқоридагилардан ташқари Тамм-Хорсфалл оксили локусини гипертензия билан ҳам алоқаси аниқланган.

Қайд этилган ҳолатлар кардиоренал синдром ривожланишида нафақат уромодулин оксили, балки унинг генлари полиморфизмини ўрганиш ҳам маълум аҳамиятга эга эканлигини тасдиқлайди.

**Малондиалдегид (МДА)** — полиқўш боғли омега-3/6 ёғ кислоталарининг ROS таъсиридаги пероксидланишидан ҳосил бўладиган альдегид. У хужайра мембраналарини ковалент модификация қилиб, белок ва ДНК билан Шифф боғлари ҳосил қилади; шунинг учун МДА концентрацияси — липид пероксидланишининг ишончли индикатори. КРСда плазма ва сийдикдаги МДА даражаси ўртасида тўғри корреляция топилган ([PMC](#)).

**NOX-4** — буйрак проксимал каналчалари ва юрак фибробластларида кўп учрайдиган NADPH-оксидаза. У конститутив фаол, асосан  $H_2O_2$  ҳосил қилади ва гипертензия, ишемия-реперфузия, диабет каби ҳолатларда экспрессияси ошади. NOX-4 ингибицияси каламушларда миокард ва нефрон митохондрий функциясини сақлаб, КРС оғирлигини камайтиргани хабар қилинган ([MDPI](#)). **Супероксид дисмутаза (СОД)** (цитозол), SOD2 (митохондрий) ва SOD3 (экстрацеллюляр) изоформалари супероксид анионини  $H_2O_2$  га дисмутация қилади. СБК ва ЮЕ моделларида SOD2 фаоллиги пасайиши мито-кардиал дисфункцияни кучайтиради; СОД миметиклари диуретик-чидамли КРСда натрий-увқот чиқарилишини яхшилаши аниқланган ([MDPI](#)).

**eNOS/iNOS мувозанати** eNOS физиологик вазодилатация ва антиагрегант NO оқимини таъминлайди. КРСда eNOS ко-фактор тетрагидробиптерин дефисити туфайли “декуплинг” бўлиб, супероксид туғилади. Аксинча, яллиғланиш стимуллари iNOS ни индукция қилади; ҳаддан ташқари NO супероксид билан пероксинитрит ҳосил қилади, бу ишемик-реперфузион шикастланишни кучайтиради.

**Кардиоренал синдромда оксидатив стресс** Маълумки, оксидатив стресс юрак-қон томир касалликлари, шу жумладан СЮЕ ва СБК ривожланишида етакчи ўрин тутади. Ушбу нуқтаи назардан келтирилган ушбу асоратларнинг уромодулин билан боғлиқлигини ўрганиш маълум даражада илмий ҳамда амалий аҳамиятга эга. Уромодулин ва мавжуд оксидатив стрессни боғлиқлигини аниқлаш учун сўнги ҳолатнинг ишончли маркери ҳисобланган малон диалдегидини қон зардобида баҳолаш керак. Маълумки, оксидатив стресс оксидланиш ҳамда антиоксидант тизим ўртасидаги мувозанатнинг бузилиши натижасида рўй беради. Бунда жараён оксидланиш жараёни устунлиги билан кечиб, хужайралар зарарланиши кузатилади. Супероксиддисмутаза оиласи оксидатив стресс жараёнларига антиоксидант таъсир кўрсатади ва



у стрессни модуляцияловчи биринчи қатор ферментлар гуруҳига киради. Юрак-қон томир тизими фаол хужайраларидан ташқаридаги супероксиддисмутаза унинг устун изошакли (70% га яқин) ҳисобланади. Ўтказилган адабиётлар тахлили уромодулин оқсили нафақат буйракнинг қатор касалликлари, балки СБК ни ҳамда юрак-қон томир ҳодисаларини башоратлашда муҳим аҳамиятга эга эканлигини тасдиқлайди. Оксилнинг қон зардобидида кўрсаткичлари ва юрак-қон томир касалликлари юзага келишининг асосий сабабларидан бири ҳисобланган оксидатив стресс билан боғлиқлиги сўнги йилларда ўтказилган тадқиқотларда ўз исботини топган. Лекин Тамм-Хорсфалл оқсилни СЮЕ негизида ривожланадиган СБК ни эрта аниқлашдаги ўрни, унинг оксидатив стрессни ишончли маркери ҳисобланган малон диалдегид ҳамда унга қарама-қарши турувчи супероксиддисмутаза кўрсаткичлари билан боғлиқлик даражаси тўғрисида адабиётларда маълумотлар мавжуд эмас. Ундан ташқари ўтказилган кам сонли кузатувларда буйракдаги ўзгаришларни юзага келишида уромодулин гени полиморфизмининг аҳамияти тўғрисида маълумотлар келтирилган.

### Биомаркерлар

- **МДА:** Плазма >4  $\mu\text{M}$  — оғир КРС прогнозчиси.
- **SOD фаоллиги:** <1.2 U/mL — антиоксидант таъминот етишмовчилиги.
- **NOX-4 экспрессия сифон:** бёғриқ қон сийдикидаги mRNA Ct <28 — фиброз прогрессияси.
- **eNOS/iNOS нисбати:** <1 — дисфункционал NO сигнатураси, пероксинитрит ўсуви.

Гуруҳ	Нишон	Клиник фазаси	Қисқа таъсир чизмаси
<b>NOX-4 ингибиторлари (GKT-137831)</b>	NOX-4 / NOX-1	II	Буйрак ГФР ни сақлайди, митохондрияларни ҳимоя қилади ( <a href="#">MDPI</a> )
<b>SOD миметиклари (Темполь)</b>	Супероксид	Pre-clinical	Веноз димланишни камайтираётган экссудатни пасайтиради
<b>ВН<sub>4</sub> саплементация</b>	eNOS рекуплинг	I	NO биогенезини тиклайди, АД-ни нормаллаштиради
<b>N-ацетилцистеин, <math>\alpha</math>-липой кислота</b>	Глутатион қуввати	Рутин	МДА даражасини 20-30 %га туширади
<b>Статинлар</b>	eNOS $\uparrow$ , NOX4 $\downarrow$	Кенг қолланиш	Эндотелий функц. яхшилаш, инфламмасияни босиш
<b>RAAS блокадалари + минералокортикоид антагонисти</b>	Ангиотензин II-ROS қурилишини узиш	Стандарт	Фиброз ва альдостерон индукциясини секинлаштиради ( <a href="#">PMC</a> )

### Хулоса.

Кардиоренал синдромда оксидатив стресс — юрак ва буйракнинг қўшма шикастланишида марказий патогенетик боғлама. МДА орқали липид пероксидланиши, NOX-4 орқали супероксид оқими, SOD резервининг сусайиши ва eNOS/iNOS дисбаланси эндотелий дисфункцияси, фиброз ва митохондрий хавфини йўқори даражага олиб чиқади. Замонавий терапевтик стратегиялар антиоксидант ҳимояни кучайтириш, ROS генерациясини чеклаш ва NO сигналини меҳорлашга



қаратилган кўп йўналишли ёндашувни талаб қилади. Келажакда таркибий-молекуляр биомаркерлар ёрдамида индивидуаллаштирилган даволаш моделларини ишлаб чиқиш КРС бўйича касаллик оғирлигини пасайтиришга хизмат қилади.

#### Фойдаланилган 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. ТА'ЛИМ 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. ТА'ЛИМ 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. Xalilova, 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., Xalilova 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.
34. K.F. Abdujalolovna. 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.
45. Гафуровна А.Н. (2022). Симуляционное обучение как метод современных технологий в медицинской практике студентов медицинских вузов. *Среднеевропейский научный бюллетень*, 24, 276-280

