

**РОЛЬ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ, ГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ И ГЕНЕТИЧЕСКИХ  
ФАКТОРОВ В РАЗВИТИИ  
ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК**

Жаббаров О.О.,  
Эркинова Л.О.,  
Турсунова Л.Д.,  
Хужаниязова Н.К.

Ташкентский государственный медицинский университет.  
Академия медсестёр Ташкент, Узбекистан

**Аннотация**

Хроническая болезнь почек (ХБП) при сахарном диабете 2 типа (СД2) является одной из ведущих причин снижения функции почек и формирования терминальной почечной недостаточности, а также значимым фактором повышения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. ХБП у больных СД 2 формируется в результате сложного взаимодействия метаболических, гемодинамических и генетических факторов, определяющих гетерогенность клинического течения и темпы прогрессирования заболевания. Метаболические нарушения, обусловленные хронической гипергликемией и инсулинорезистентностью, играют ключевую роль в инициации поражения почек. Гемодинамические факторы включают внутривисочковую гипертензию, гиперфилтратию и активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Генетические факторы определяют индивидуальную предрасположенность к развитию и прогрессированию ХБП при СД2. ХБП при СД2 представляет собой системное заболевание с вовлечением сложных патогенетических механизмов, требующее комплексного диагностического и терапевтического подхода, направленного на раннее выявление и замедление прогрессирования почечной дисфункции. Результаты нашего исследования позволяют сделать вывод, что метоболические, гемодинамические и генетические факторы играет важную роль в развитии хронической болезни почек у больных сахарным диабетом 2-го типа в исследуемой группе.

**Ключевые слова:** Гладкостные покрытия, антикоррозионные покрытия, гидравлическая эффективность, антикоррозионная защита.

**Introduction**

**Введение**

Современные представления о ХБП при СД2 подчеркивают гетерогенность клинического течения требует использования дополнительных биомаркеров и инструментальных методов диагностики. ХБП является следствием недостаточной компенсации нарушения углеводного обмена на протяжении длительного времени. Метаболическая теория хронической болезни почек утверждает, что постоянная гипергликемия способна привести к нарушению всех биохимических процессов в почках

и снижению их функциональной активности [1,4,5]. Нарушение «барьерной» функции почек приводит к появлению белка в моче — протеинурии. Если почки перестают очищать кровь должным образом, в организме начинают накапливаться продукты обмена и вода. В крови больного повышаются мочевины и креатинин, что указывает на развитие почечной недостаточности [10,9,2]. Длительное время хронической болезни почек протекает без каких-либо симптомов и внешних проявлений. На начальной стадии заболевания у пациента отмечается гиперфункциональная гипертрофия (увеличение размера клубочков почек), усиление почечного кровотока, а также увеличение скорости клубочковой фильтрации. Через несколько лет после начала сахарного диабета у пациента можно обнаружить первые структурные изменения клубочков почек и почечных сосудов. При этом объем клубочковой фильтрации остается высоким, а выведение альбумина с мочой остается в пределах нормы (менее 30 мг/сут) [7,12,15]. Известно, что эндотелиальные клетки являются инсулин независимыми, поэтому в условиях гипергликемии глюкоза беспрепятственно проникает в них, вызывая нарушение их функции в результате патологических метаболических сдвигов. Фильтрующим элементом почек являются почечные клубочки. Именно они, прежде всего, и повреждаются диабетом из-за высокого уровня сахара в крови. Эти патологические изменения в почечных сосудах и клубочках приводят к заболеванию хронической болезни почек [5,9,13].

В настоящее время доказана прямая зависимость темпов развития хронической болезни почек от уровня нарушений углеводного обмена у больных с СД. Гипергликемия оказывает повреждающее действие на сосуды клубочков как прямо, так и через активацию некоторых биохимических процессов. Прямая глюкозотоксичность связана, в частности, с тем, что высокие концентрации глюкозы способны оказывать непосредственное повреждающее действие на эндотелий сосудов [2,4,11]. Стадия микроальбуминурии при хронической болезни почек развивается не раньше, чем через пять лет от момента возникновения сахарного диабета. Проявляется она постоянной микроальбуминурией. Показатели составляют 20-200 мг/мл или от 30 до 300 мг/сут в утренней моче. Периодически у пациента может повышаться артериальное давление, особенно при физической нагрузке. Дальнейшее ухудшение состояния больных ХБП происходит лишь на более поздних стадиях. Патогенез хронической болезни почек сложен [8,14,16]. Метаболическая и гемодинамическая теории роль пускового механизма отводят гипергликемии, а генетическая — наличию генетической предрасположенности. Бессимптомное течение заболевания на ранних стадиях приводит к запоздалой диагностике хронической болезни почек на поздних стадиях [1,3,6]. Поэтому у всех пациентов с сахарным диабетом рекомендуется проведение ежегодного скрининга для раннего выявления хронической болезни почек. К факторам риска, способствующим развитию хронической болезни почек, могут относиться длительная неконтролируемая гипергликемия, артериальная гипертензия, избыточный вес, инфекции мочевыводящих путей, курение, принадлежность к мужскому полу. Прогноз хронической болезни почек зависит от стадии заболевания и от своевременности лечения [6,10].

В понимании патогенетических механизмов формирования нефросклероза при хронической болезни почек большое значение имеет анализ корреляционных связей между теми или иными факторами. Так, корреляционные взаимоотношения между эндотелином-1 крови и другими факторами прогрессирования (гипергликемией, протеинурией, содержанием креатинина и мочевины в крови) зависят от стадии хронической болезни почек: на начальных стадиях решающее значение имеет длительность и выраженность нарушений углеводного обмена, о чем свидетельствует прямая корреляционная зависимость с длительностью СД и уровнем гликемии. На поздних стадиях процесса на первый план выступает повреждение гломерулярного фильтра, проявляющееся увеличением его проницаемости и ухудшением экскреторной функции почек, что подтверждает прямая корреляционная зависимость с уровнем протеинурии, креатинина и мочевины крови [2,14,16].

Представляет интерес изучение и выявление взаимосвязи полиморфизма гена АРОЕ как предиктора развития и прогрессирования хронической болезни почек у больных с СД 2 типа.

**Цель.** Оценка роли полиморфного маркера Leu28Pro гена АРОЕ в риске развития хронической болезни почек, изучение особенности функционального состояния почек (АУ, креатинина, СКФ, ХС, липидный спектр) и внутрипочечной гипертензии (IR, PI), а также определить наличие взаимосвязи между ними на раннем этапе развитие СД 2 типа.

### Материалы и методы

В Республиканском научно-практическом центре нефрологии на базе III клиники ТМА были обследованы 129 больных СД 2-го типа, которые составили основную группу и 110 здоровых лиц для контрольной группы, включенных по принципу «случай-контроль». Пациенты в основной группе были распределены следующим образом: 65 пациентов с длительностью заболевания до 10 лет, без хронической болезни почек (33 пациента) и с хронической болезнью почек (32 пациента), 64 пациентами - с диабетом, продолжающимся более 10-20 лет, без хронической болезни почек (31 пациента) и с хронической болезнью почек (33 пациента).

Изучались такие показатели как результатов общих анализов крови и мочи, гликозилированного гемоглобина, мочевины, креатинина, холестерина, липидного спектра, альбуминурии и скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формулу СКД-ЕРІ, а также сосудистое сопротивление почек. Тестирование полиморфизма Leu28Pro гена АРОЕ проводилось на программируемом термоциклере фирмы «AppliedBiosystems» 2720 (США), с использованием тест-систем компании «Литех» (Россия), согласно инструкции производителя.

Для статистической обработки материала использовалась программа STATISTICA 6. Данные представлены в виде средних значений со стандартным отклонением ( $M \pm SD$ ). Нормальность распределения проверялась критерием Колмогорова-Смирнова. Относительный риск заболевания у носителей определенного аллеля и генотипа вычислялся как показатель отношения шансов (OR - oddsratio). Значение OR вычисляли

с помощью онлайн-калькулятора программы «Медицинская статистика» (<http://medstatistic.ru/calculators.html>). Распределение генотипов проверяли на отклонение от равновесия Харди-Вайнберга. Коэффициент корреляции  $r$  рассчитывали методом Спирмена. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

### Результаты и их обсуждение.

В нашем исследовании было исследовано распределение генотипов и аллелей полиморфного маркера Leu28Pro гена APOE у основных и контрольных пациентов. Распространенность аллеля Leu в основной и контрольной группах составила 89,5% и 95,95% соответственно. Частота распространения функционального неблагоприятного аллеля Pro составила 10,4% и 4,1% соответственно. Статистический отчет показывает, что у носителей аллеля Pro вероятность развития заболевания в 2,7 раза выше, чем у носителей аллеля Leu, и разница между ними является достоверной статистической величиной ( $\chi^2 = 6,9$ ;  $P = 0,008$ ;  $OR = 2,7$ ; 95% CI 1,2597-5,9608). Аллель Leu указывает на то, что он обладает защитным действием против прогрессирования заболевания. ( $\chi^2 = 6,9$ ;  $P = 0,008$ ;  $OR = 0,4$ ; 95% CI 0,1678-0,7938).

**Таблица 1 Частота распределения аллелей и генотипов полиморфизма Leu28Pro гена APOE в основной и контрольной группах пациентов СД 2-типа.**

Аллели и генотипы	Количество обследованных аллелей и генотипов				$\chi^2$	P	RR	95% CI	OR	95% CI
	основная группа		Контроль							
	N	%	N	%						
Leu	31	9,5	11	95,9	6,9278	0,0085	0,9335	0,6203-1,4049	0,3649	0,1678-0,7938
Pro	7	0,4	9	4,1	6,9278	0,0085	2,5581	1,6998-3,8499	2,7403	1,2597-5,9608
Leu/Leu	102	9,0	101	91,8	7,5421	0,006	0,8612	0,5455-1,3597	0,3366	0,1508-0,7515
Leu/Pro	7	20,9	9	8,2	7,5421	0,006	2,5581	1,6202-4,0388	2,9706	1,3308-6,6311
Pro/Pro										

Согласно результатам из основной и контрольной групп, распространенность генотипов Leu/Leu, Leu / Pro составила 79,0%, 20,9% и 91,8%, 8,2%, но генотип Pro/Pro в нашем анализе мутационного генотипа. Согласно статистическому отчету, вероятность заболевания у носителей генотипа Leu/Pro в 2,9 раза выше, чем у носителей генотипа Leu/Leu, и разница между ними статистически значима. ( $\chi^2 = 7,5$ ;  $P = 0,006$ ;  $OR = 2,9$ ; 95% CI 1,3308-6,6311). Генотип Leu/Leu был значительно ниже в основной группе, чем в контрольной группе, на 79,0%, 91,8% и показал защитную функцию против прогрессирования заболевания ( $\chi^2 = 7,5$ ;  $P = 0,006$ ;  $OR = 0,3$ ; 95% CI 0,1508). -0,7515). (Таблица 1).

Данное исследование показало ассоциацию между носительством Pro-аллеля (генотип Leu/Pro) гена APOE и диабетической нефропатией у больных СД 2-го типа. Полученные результаты позволяют сделать вывод, что генотипы полиморфного маркера Leu28Pro гена APOE играет важную роль в развитии ДН у больных сахарным диабетом 2-го типа в исследуемой группе.

Нами была изучена функциональное состояние почек у больных 1-й, 2-й, 3-й и 4-й групп по результатам АУ, мочевины, креатинина, гликированного гемоглобина, СКФ, холестерина и липидного спектра, а также изучалось доплерграфия сосудов почек.

По результатам исследования, сравнивающего 1-ю и 2-ю группы, по сравнению с 1-й группой, АУ достоверно больше выделялась с мочой во 2-й группе соответственно ( $32,27 \pm 2,47$ - $101,56 \pm 18,11$ ) ( $p < 0,05$ ). Увеличение количества АУ в моче имеет достоверную ( $p < 0,05$ ) положительную корреляцию с креатинином в крови ( $r = 0,40$ ), а также СКФ ( $r = -0,42$ ) показала среднюю ( $p < 0,05$ ) отрицательную корреляцию.

При сравнении уровней холестерина (ХС), триглицеридов (ТГЛ) и липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) в крови между группами 1 и 2, группами 3 и 4, а также группами 1 и 3 существенных изменений между ними не наблюдалось, но при сравнении уровней ЛПНП между группами 2 и 4 наблюдалось существенное изменение ( $p < 0,05$ ). Положительная корреляция между ХС и ТГЛ наблюдалась между группами 1 и 2 соответственно ( $r = 0,26$ ,  $r = -0,68$ ). Было выявлено, что гликированный гемоглобин имеет значимую ( $p < 0,05$ ) отрицательную корреляцию с мочевиной, креатинином и АУ ( $r = -0,41$ ,  $r = -0,25$ ) (Таблица 2).

**Таблица 2 Результаты лабораторных показателей между группами**

Лабораторные показатели	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4
АУ	32,27±2,47	101,56±18,11*	325,0±14,49	394,06±21,91*
Мочевина	4,98±0,23	13,03±0,80*	6,53±0,23	14,37±0,87*
Креатинин	70,86±2,36	248,67±20,25*	81,86±1,83	253,23±24,62*
СКФ	90,14±3,17	26,9±72,55*	72,33±2,12	26,65±2,62*
ГГ	8,75±0,29	8,63±0,36	9,22±0,33	8,15±0,33*
ХС	5,50±0,18	5,16±0,10	5,20±0,11	5,49±0,11
ТГЛ	3,51±0,44	3,41±0,18	3,12±0,15	3,37±0,15
ЛПНП	3,07±0,13	3,52±0,07*	3,23±0,09	3,84±0,09*
ЛПВП	1,09±0,03	1,06±0,03	1,04±0,03	1,13±0,03

Примечание: \* - достоверность ( $p < 0,05$ ).

Нами было изучено доплерграфия сосудов почек и имеется ли связи между лабораторными данными, как исследование показало, что увеличение количества АУ в моче имеет достоверную ( $p < 0,05$ ) положительную корреляцию с индексом резистентности (IR) и пульс индексом (PI) почечных сосудов, а также  $V_{max}$  ( $r = -0,42$ ),  $V_{min}$  и с S/D ( $r = -0,43$ ) показала надежную ( $p < 0,05$ ) отрицательную корреляцию (Таблица 3).

**Таблица 3 Результаты лабораторных показателей между группами**

Лабораторные показатели	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4
$V_{max}$	0,87±0.02	0,77±0.01*	0,79±0,02	0,80±0,01*
$V_{min}$	0,24±0.01	0,17±0.01*	0,18±0,01	0,20±0,01*
IR	0,61±0.01	0,72±0.01*	0,70±0,01	0,74±0,01*
PI	1,60±0.02	1,72±0.01*	1,63±0,02	1,69±0,02*
S/D	3,53±0.06	3,93±0.07*	3,55±0,03	3,75±0,06*

Примечание: \* - достоверность ( $p < 0.05$ ).

Такая ситуация отмечалась и между 3 и 4 групп. Установлено, что внутриклубочковая гипертензия приводит к развитию ДН. (Таблица 2).

В нашем исследовании негативное влияние высокой гликемии на функцию почек оценивалось путем изучения сывороточного креатинина, МАУ, липидного спектра, СКФ и повышение сопротивляемость сосудов почек как IR и PI, а также эти данные и результаты нашего исследования позволяют сделать вывод, что генотипы полиморфного маркера Leu28Pro гена APOE играет важную роль в развитии хронической болезни почек у больных сахарным диабетом 2-го типа. Полученные результаты согласуются с данными отечественных и зарубежных авторов, показавших, что носительство Pro-аллеля (генотип Leu/Pro) является независимым фактором риска ХБП у пациентов с СД 2-го типа в различных этнических группах [4,17].

### Заключение

Таким образом, изменения функционального состояния почек имеет место уже в микроальбуминурической стадии развития хронической болезни почек. Появление МАУ или снижение СКФ и повышение сопротивляемость сосудов почек как IR и PI., а также высокая частота встречаемости Pro-аллеля (генотип Leu/Pro) полиморфного маркера Leu28Pro гена APOE у больных СД 2 свидетельствуют об ассоциации клинических и генетических факторах при ранним развитии хронической болезни почек.

### Список литературы

1. Дедов И. И. Диабетическая нефропатия / И. И. Дедов, М. В. Шестакова. - М. Универсум Паблшинг, 2000. - 240 с.
2. Железнякова А.В., Лебедева Н.О., Викулова О.К., и др. Риск развития хронической болезни почек у больных сахарным диабетом 2 типа детерминирован

- полиморфизмом генов *NOS3*, *APOB*, *KCNJ11*, *TCF7L2* // Сахарный диабет. 2014. №3. С. 23-30.
3. Турсунова, Л., Жаббаров, О., Мирзаева, Г., Жуманазаров, С., & Хужаниязова, Н. (2022). Кардиоренал синдромда ангиотензин-неприлизин рецепторлари ингибиторларининг буйрак функционал холатига таъсири.
  4. Villeneuve, S. The potential applications of Apolipoprotein E in personalized medicine / S. Villeneuve, D. Brisson, N. Marchant, D Gaudet // *Frontiers in Aging Neuroscience*. – 2014. - Vol. 154. – P. 3-6.
  5. Маслова О.В., Сунцов Ю.И., Шестакова М.В., Казаков И.В., Викулова О.К., Сухарева О.Ю., Мартынов С.А., Трубицына Н.П. Распространенность поражения почек при сахарном диабете 1 и 2 типов в Российской Федерации // Сахарный диабет – 2009 - № 4. - С. 47-51.
  6. Alberti G., Zimmet P., Shaw J. IDF. Epidemiology Task fores consensus group. The metabolic syndrome – a new worldwide definition // *Lancet*. – 2005. – Vol.366 – P. 1059-1062.
  7. Jabbarov O. O. et al. Associations of polymorphic markers aluins/deli> D Ace T-786C gene Enos3 in diabetic nefropate progressing for type 2 diabetes mellitus // *International Journal of Research in Pharmaceutical Sciences*. – 2020. – Т. 11. – №. 4. – С. 6028-6032.
  8. Koopal, C. Influence of APOE-2 genotype on the relation between adiposity and plasma lipid levels in patients with vascular disease / C. Koopal, Y. van der Graaf, F. Asselbergs, J. Westerink, F. Visseren // *Int J Obes Relat Metab Disord*. – 2015. - Vol. 39. - № 2. - P. 265–269.
  9. Турсунова Л., Жаббаров О. ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ β2-МИКРОГЛОБУЛИНА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК // *Medicineproblems. uz-Tibbiyot fanlarining dolzarb masalalari*. – 2025. – Т. 3. – №. 2. – С. 19-25.
  10. Rodrigues, A. Genetic variants in genes related to lipid metabolism and atherosclerosis, dyslipidemia and atorvastatin response / A. Rodrigues [et al.] // *Clinica Chimica Acta*. – 2013. – Vol. 417. – P. 8-11.
  11. Ezzidi I., Mtiraoui N., Mohamed M.B., et al. Association of endothelial nitric oxide synthase Glu298Asp, 4b/a, and -786T>C gene variants with diabetic nephropathy // *Journal of Diabetes and its Complications*. 2008. Vol. 22, №5. P. 331-338.
  12. Tursunova L., Jabbarov O. O. THE ROLE OF RENAL VASCULAR DOPPLEROGRAPHY IN THE DIAGNOSIS OF CHRONIC KIDNEY DISEASE // *Медицинский журнал молодых ученых*. – 2024. – №. 12 (12). – С. 52-57.
  13. Jabbarov O. O. et al. Disorders Function of the Heart and Kidney in Diabetes Mellitus // *Central Asian Journal of Medical and Natural Science*. – 2023. – Т. 4. – №. 6. – С. 609-613.
  14. Шестакова М.В., Шамхалова М.Ш. Диабетическая нефропатия: клиника, диагностика, лечение // *Методическое пособие*. Москва, 2009г.-29с.

15. Jabbarov O. O., Daminov B. T., Tursunova L. D. Роль метаболических факторов в прогрессировании диабетической нефропатии //Вестник Ташкентской медицинской академии. – 2019. – Т. 4. – С. 25-29.
16. Munoz J, Lok KH, Gower BA, Fernandez JR, Hunter GR, Lara-Castro C, De Luca M, Garvey WT. Polymorphism in the transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene is associated with reduced insulin secretion in nondiabetic. women. *Diabetes*. 2006 Dec;55(12):3630-4.