



АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА TGF- $\beta$ 1 С ПОКАЗАТЕЛЯМИ  
ВНУТРИПОЧЕЧНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ ПРИ III И V СТАДИЯХ ХРОНИЧЕСКОЙ  
БОЛЕЗНИ ПОЧЕК



Бобожионов И.И. (ORCID: 0009-0000-0810-075X)

Докторант Ташкентского государственного медицинского университета

**Annotatsiya**

Mazkur tadqiqotning maqsadi surunkali buyrak kasalligining (SBK) III va V bosqichlaridagi bemorlarda TGF- $\beta$ 1 geni polimorfizmining uchrash chastotasi va uning buyrak ichi gemodinamikasi ko'rsatkichlari bilan o'zaro bog'liqligini baholashdan iborat. Tadqiqot obyekti sifatida SBKning III va V bosqichlari bilan kasallangan 126 nafar bemor hamda sog'lom ko'ngillilar guruhi olindi. TGF- $\beta$ 1 geni polimorfizmi PZR-RFLP usuli yordamida aniqlandi. Barcha tekshiriluvchilarda buyrak tomirlarining ultratovush dopplerografiyasi o'tkazilib, buyrak ichi qon oqimining tezlik va indeks ko'rsatkichlari baholandi. SBK bilan kasallangan bemorlarda buyrak ichi gemodinamikasining ishonchli o'zgarishlari aniqlanib, ular maksimal sistolik va yakuniy diastolik qon oqimi tezligining pasayishi hamda tomir qarshiligi indekslarining oshishi bilan tavsiflandi. Mutant T allelini tashuvchi bemorlarda, ayniqsa SBKning V bosqichidagi bemorlarda, gemodinamik buzilishlar yanada yaqqol kuzatildi. TGF- $\beta$ 1 genotiplari bilan dopplerografik ko'rsatkichlar o'rtasida statistik jihatdan ahamiyatli korrelyatsion bog'liqliklar aniqlandi. Olingan natijalar TGF- $\beta$ 1 polimorfizmi buyrak fibrozining rivojlanishi va buyrak ichi perfuziyasining buzilishida muhim rol o'ynashini tasdiqlaydi.

**Kalit so'zlar:** surunkali buyrak kasalligi, TGF- $\beta$ 1, genetik polimorfizm, buyrak ichi gemodinamikasi, dopplerografiya, buyrak fibrozi.

**Abstract**

The aim of this study was to evaluate the frequency of TGF- $\beta$ 1 gene polymorphism and its relationship with intrarenal hemodynamic parameters in patients with stage III and V chronic kidney disease (CKD). The study included 126 patients with stage III and V CKD and a group of healthy volunteers. TGF- $\beta$ 1 gene polymorphism was determined using the PCR-RFLP method. All participants underwent renal vascular Doppler ultrasonography with assessment of velocity and index parameters of intrarenal blood flow. Significant changes in intrarenal hemodynamics were identified in CKD patients, characterized by decreased peak systolic and end-diastolic blood flow velocities and increased vascular resistance indices. Carriage of the mutant T allele was associated with more pronounced hemodynamic disturbances, especially in patients with stage V CKD. Statistically significant correlations were found between TGF- $\beta$ 1 genotypes and Dopplerographic parameters. The obtained results confirm the role of TGF- $\beta$ 1 polymorphism in the progression of renal fibrosis and impairment of intrarenal perfusion.

**Keywords:** chronic kidney disease, TGF- $\beta$ 1, genetic polymorphism, intrarenal hemodynamics, Doppler ultrasonography, renal fibrosis.



# URGANCH DAVLAT TIBBIYOT INSTITUTI JANUBIY OROLBO'YI TIBBIYOT JURNALI

2 - TOM, MAXSUS SON-2. 2026

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

## Аннотация

Целью настоящего исследования явилась оценка частоты встречаемости полиморфизма гена TGF- $\beta$ 1 и его взаимосвязи с показателями внутрипочечной гемодинамики у пациентов с III и V стадиями хронической болезни почек (ХБП). В исследование включены 126 пациентов с ХБП III и V стадий, а также группа здоровых добровольцев. Полиморфизм гена TGF- $\beta$ 1 определяли методом ПЦР-РФЛП. Всем обследуемым выполнена ультразвуковая доплерография сосудов почек с оценкой скоростных и индексных параметров внутрипочечного кровотока. У пациентов с ХБП выявлены достоверные изменения внутрипочечной гемодинамики, характеризующиеся снижением максимальной систолической и конечной диастолической скорости кровотока и повышением индексов сосудистого сопротивления. Носительство мутантного аллеля T ассоциировалось с более выраженными гемодинамическими нарушениями, особенно у пациентов с V стадией ХБП. Установлены статистически значимые корреляционные связи между генотипами TGF- $\beta$ 1 и параметрами доплерографии. Полученные результаты подтверждают роль полиморфизма TGF- $\beta$ 1 в прогрессировании почечного фиброза и нарушении внутрипочечной перфузии.

**Ключевые слова:** хроническая болезнь почек, TGF- $\beta$ 1, генетический полиморфизм, внутрипочечная гемодинамика, доплерография, почечный фиброз.

## Введение

Хроническая болезнь почек (ХБП) является одной из наиболее значимых медико-социальных проблем современной медицины. Согласно данным международных эпидемиологических исследований, распространённость ХБП среди взрослого населения достигает 10–13 %, а частота терминальной почечной недостаточности ежегодно увеличивается [1, 2]. Прогрессирование заболевания сопровождается снижением скорости клубочковой фильтрации, развитием нефросклероза и выраженными нарушениями внутрипочечной гемодинамики [3].

Одним из ключевых механизмов прогрессирования ХБП считается развитие тубулоинтерстициального фиброза. Центральную роль в процессах почечного фиброгенеза играет трансформирующий фактор роста  $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1), который регулирует синтез внеклеточного матрикса, процессы клеточной пролиферации и ремоделирования ткани почек [4, 5]. Повышенная экспрессия TGF- $\beta$ 1 приводит к накоплению коллагена, развитию гломерулосклероза и постепенному снижению функции почек [6].

В последние годы особое внимание уделяется изучению генетических факторов, влияющих на индивидуальную предрасположенность к прогрессированию ХБП. Полиморфизм гена TGF- $\beta$ 1 может определять уровень экспрессии цитокина и степень выраженности фибротических процессов в почечной ткани [7, 8].

С другой стороны, ультразвуковая доплерография сосудов почек является высокоинформативным методом оценки внутрипочечной гемодинамики. Изменения показателей максимальной систолической скорости кровотока ( $V_s$ ), конечной диастолической скорости ( $V_d$ ), индекса резистентности (RI) и пульсационного индекса (PI) позволяют выявлять ранние признаки сосудистого ремоделирования и нарушения почечной перфузии [9].

Несмотря на большое количество исследований, посвящённых TGF- $\beta$ 1, взаимосвязь между полиморфизмом данного гена и внутрипочечной гемодинамикой при различных стадиях ХБП изучена недостаточно. В связи с этим исследование частоты встречаемости полиморфизма TGF- $\beta$ 1 и его влияния на почечный кровоток у пациентов с III и V стадиями ХБП представляет значительный научный и практический интерес.

## Материалы и методы исследования

Исследование выполнено на базе Хорезмского областного многопрофильного медицинского центра в период 2025г.



# URGANCH DAVLAT TIBBIYOT INSTITUTI JANUBIY OROLBO'YI TIBBIYOT JURNALI

2 - TOM, MAXSUS SON-2. 2026

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

В исследование включены 126 пациентов с ХБП III и V стадий, диагностированной согласно критериям KDIGO (2024). Контрольную группу составили 40 практически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту.

Пациенты распределены следующим образом:

- III стадия ХБП — 68 пациентов;
- V стадия ХБП — 58 пациентов.

Критерии включения:

- возраст от 18 до 70 лет;
- подтверждённый диагноз ХБП;
- информированное добровольное согласие.

Критерии исключения:

- острые воспалительные заболевания;
- онкологические процессы;
- декомпенсированная сердечно-сосудистая недостаточность;
- беременность.

Полиморфизм гена TGF- $\beta$ 1 определяли методом полимеразной цепной реакции с рестрикционным анализом (PCR-RFLP). ДНК выделяли из периферической венозной крови стандартным методом.

Допплерографическое исследование сосудов почек проводили на аппарате экспертного класса с использованием конвексного датчика 3,5–5,0 МГц. Изучались междолевые артерии обеих почек с определением следующих показателей:

- максимальная систолическая скорость кровотока (Vs);
- конечная диастолическая скорость кровотока (Vd);
- индекс резистентности (RI);
- пульсационный индекс (PI);
- соотношение S/D.

Статистическую обработку данных выполняли с использованием программы SPSS Statistics 26.0. Для анализа различий применяли критерий Стьюдента и  $\chi^2$ -критерий Пирсона. Корреляционный анализ проводили по Спирмену. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты исследования

Анализ распределения аллелей и генотипов TGF- $\beta$ 1 выявил достоверные различия между пациентами с ХБП и контрольной группой. Частота мутантного аллеля Т у пациентов с V стадией ХБП составила 41,2 %, что было значительно выше по сравнению с III стадией ХБП (25,8 %) и контрольной группой (12,5 %;  $p < 0,05$ ).

Генотип ТТ чаще встречался у пациентов с V стадией ХБП (20,6 %), тогда как в контрольной группе данный генотип выявлялся лишь у 2,5 % обследованных.

По данным доплерографии у пациентов с ХБП отмечались выраженные нарушения внутривисцеральной гемодинамики. Максимальная систолическая скорость кровотока (Vs) у больных V стадией ХБП составила  $0,59 \pm 0,04$  м/с, что было достоверно ниже по сравнению с контрольной группой ( $0,86 \pm 0,06$  м/с;  $p < 0,05$ ). Конечная диастолическая скорость (Vd) также была снижена —  $0,17 \pm 0,03$  м/с против  $0,36 \pm 0,04$  м/с в контроле ( $p < 0,05$ ).

Индекс резистентности (RI) у пациентов V стадии ХБП был достоверно выше и составил  $0,79 \pm 0,05$ , тогда как в контрольной группе данный показатель равнялся  $0,58 \pm 0,03$  ( $p < 0,05$ ). Аналогичная тенденция наблюдалась в отношении пульсационного индекса (PI).

Сравнительный анализ показателей в зависимости от генотипа TGF- $\beta$ 1 показал, что наиболее выраженные нарушения гемодинамики наблюдались у носителей генотипа ТТ. У данной группы показатели RI и PI были максимальными, а Vs и Vd — минимальными.



# URGANCH DAVLAT TIBBIYOT INSTITUTI JANUBIY OROLBO'YI TIBBIYOT JURNALI

2 - TOM, MAXSUS SON-2. 2026

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

Корреляционный анализ выявил отрицательную связь между наличием аллеля Т и скоростными показателями кровотока ( $V_s$ :  $r = -0,39$ ;  $p < 0,05$ ;  $V_d$ :  $r = -0,34$ ;  $p < 0,05$ ), а также положительную связь с индексами сосудистого сопротивления ( $RI$ :  $r = +0,42$ ;  $p < 0,05$ ;  $PI$ :  $r = +0,37$ ;  $p < 0,05$ ).

## Обсуждение

Полученные результаты свидетельствуют о важной роли полиморфизма TGF- $\beta 1$  в развитии нарушений внутрипочечной гемодинамики при ХБП. Повышенная частота мутантного аллеля Т у пациентов с V стадией ХБП указывает на его возможное участие в прогрессировании почечного фиброза и ухудшении функции почек.

Известно, что TGF- $\beta 1$  является одним из ключевых медиаторов фиброгенеза и ремоделирования почечной ткани [10]. Усиленная экспрессия данного цитокина способствует накоплению компонентов внеклеточного матрикса, развитию гломерулосклероза и нарушению микроциркуляции [11].

Выявленные изменения показателей  $RI$  и  $PI$  отражают повышение сосудистого сопротивления и ухудшение перфузии почечной паренхимы. Полученные данные согласуются с результатами исследований, в которых показана связь TGF- $\beta 1$  с прогрессированием нефросклероза и сосудистого ремоделирования [12, 13].

Особый интерес представляет выявленный дозозависимый эффект мутантного аллеля Т. У пациентов с генотипом ТТ нарушения гемодинамики были наиболее выраженными, что подтверждает значимость генетических факторов в прогрессировании ХБП.

Таким образом, комплексное изучение генетических маркеров и показателей внутрипочечной гемодинамики может использоваться для раннего выявления пациентов с высоким риском быстрого прогрессирования ХБП и разработки персонализированных нефропротективных стратегий.

## Выводы

1. У пациентов с III и V стадиями ХБП выявлены выраженные нарушения внутрипочечной гемодинамики, характеризующиеся снижением скоростных показателей кровотока и повышением индексов сосудистого сопротивления.
2. Частота мутантного аллеля Т гена TGF- $\beta 1$  достоверно выше у пациентов с V стадией ХБП.
3. Носительство генотипа ТТ ассоциируется с наиболее выраженными нарушениями внутрипочечной гемодинамики.
4. Полиморфизм TGF- $\beta 1$  может рассматриваться как молекулярно-генетический маркер прогрессирования ХБП.
5. Сочетанное использование генетических и доплерографических методов исследования позволяет повысить эффективность ранней диагностики и прогнозирования течения заболевания.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Couser W.G., Remuzzi G., Mendis S., Tonelli M. The contribution of chronic kidney disease to the global burden of major noncommunicable diseases // *Kidney International*. 2011. Vol. 80(12). P. 1258–1270.
2. Jha V., Garcia-Garcia G., Iseki K. et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives // *Lancet*. 2013. Vol. 382(9888). P. 260–272.
3. Go A.S., Chertow G.M., Fan D., McCulloch C.E., Hsu C.Y. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization // *New England Journal of Medicine*. 2004. Vol. 351. P. 1296–1305.
4. Border W.A., Noble N.A. Transforming growth factor beta in tissue fibrosis // *New England Journal of Medicine*. 1994. Vol. 331(19). P. 1286–1292.



# URGANCH DAVLAT TIBBIYOT INSTITUTI JANUBIY OROLBO'YI TIBBIYOT JURNALI

2 - TOM, MAXSUS SON-2. 2026

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

5. Meng X.M., Nikolic-Paterson D.J., Lan H.Y. TGF- $\beta$ : the master regulator of fibrosis // *Nature Reviews Nephrology*. 2016. Vol. 12(6). P. 325–338.
6. Eddy A.A. Molecular basis of renal fibrosis // *Pediatric Nephrology*. 2000. Vol. 15. P. 290–301.
7. Grainger D.J. Transforming growth factor beta and atherosclerosis: so far, so good for the protective cytokine hypothesis // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2004. Vol. 24(3). P. 399–404.
8. Suthanthiran M., Li B., Song J.O. et al. Transforming growth factor-beta 1 hyperexpression in African-American hypertensives: a novel mediator of hypertension and/or target organ damage // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2000. Vol. 97(7). P. 3479–3484.
9. Platt J.F. Duplex Doppler evaluation of native kidney dysfunction: resistive index and beyond // *American Journal of Roentgenology*. 1992. Vol. 158. P. 1–7.
10. Liu Y. Renal fibrosis: new insights into the pathogenesis and therapeutics // *Kidney International*. 2006. Vol. 69(2). P. 213–217.
11. Zeisberg M., Neilson E.G. Mechanisms of tubulointerstitial fibrosis // *Journal of the American Society of Nephrology*. 2010. Vol. 21(11). P. 1819–1834.
12. Remuzzi G., Benigni A., Remuzzi A. Mechanisms of progression and regression of renal lesions of chronic nephropathies and diabetes // *Journal of Clinical Investigation*. 2006. Vol. 116(2). P. 288–296.
13. Lan H.Y. Diverse roles of TGF- $\beta$ /Smads in renal fibrosis and inflammation // *International Journal of Biological Sciences*. 2011. Vol. 7(7). P. 1056–1067.
14. Schnaper H.W., Hayashida T., Hubchak S.C., Poncelet A.C. TGF-beta signal transduction and mesangial cell fibrogenesis // *American Journal of Physiology*. 2003. Vol. 284. P. F243–F252.
15. Wang W., Koka V., Lan H.Y. Transforming growth factor-beta and Smad signalling in kidney diseases // *Nephrology*. 2005. Vol. 10(1). P. 48–56.
16. Bottinger E.P., Bitzer M. TGF-beta signaling in renal disease // *Journal of the American Society of Nephrology*. 2002. Vol. 13(10). P. 2600–2610.
17. Isaka Y. Targeting TGF-beta signaling in kidney fibrosis // *International Journal of Molecular Sciences*. 2018. Vol. 19(9). P. 2532.
18. Massagué J. TGF $\beta$  signalling in context // *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2012. Vol. 13(10). P. 616–630.