

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ  
ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02.  
РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**АНДИЖОН ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ**

**МУСАШАЙХОВ УМИДЖОН ХУСАНОВИЧ**

**МЕТАБОЛИК СИНДРОМ ПАТОГЕНЕЗИНИНГ КЛИНИК-  
БИОКИМЁВИЙ ВА МОЛЕКУЛЯР-ГЕНЕТИК ХУСУСИЯТЛАРИ ВА  
УНИНГ ЮРАК ИШЕМИК КАСАЛЛИГИ БИЛАН АЛОҚАСИ**

**14.00.05 – Ички касалликлар**

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc) ДИССЕРТАЦИЯСИ  
АВТОРЕФЕРАТИ**

**Тошкент – 2023**

**Фан доктори (DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси**

**Оглавление автореферата диссертации доктора наук (DSc)**

**Contents of dissertation abstract of doctor of science (DSc)**

**Мусашайхов Умиджон Хусанович**

Метаболик синдром патогенезининг клиник-биокимёвий  
ва молекуляр-генетик хусусиятлари ва унинг юрак ишемик  
касаллиги билан алоқаси..... 3

**Мусашайхов Умиджон Хусанович**

Клинико-биохимические и молекулярно-генетические  
особенности патогенеза метаболического синдрома и его  
взаимосвязь с ишемической болезнью сердца..... 33

**Musashaykhov Umidjon Khusanovich**

Clinical-biochemical and molecular-genetic features of the  
pathogenesis of metabolic syndrome and its relationship with  
coronary heart disease..... 63

**Эълон қилинган ишлар рўйхати**

Список опубликованных работ  
List of published works..... 67

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМий  
ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02.  
РАҚАМЛИ ИЛМий КЕНГАШ**

---

**АНДИЖОН ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ**

**МУСАШАЙХОВ УМИДЖОН ХУСАНОВИЧ**

**МЕТАБОЛИК СИНДРОМ ПАТОГЕНЕЗИНИНГ КЛИНИК-  
БИОКИМЁВИЙ ВА МОЛЕКУЛЯР-ГЕНЕТИК ХУСУСИЯТЛАРИ ВА  
УНИНГ ЮРАК ИШЕМИК КАСАЛЛИГИ БИЛАН АЛОҚАСИ**

**14.00.05 – Ички касалликлар**

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc) ДИССЕРТАЦИЯСИ  
АВТОРЕФЕРАТИ**

**Тошкент – 2023**

**Фан доктори (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2023.2.DSc/Tib839 рақам билан рўйхатга олинган.**

Диссертация Андижон давлат тиббиёт институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгашининг веб-саҳифасида ([www.tma.uz](http://www.tma.uz)) ва «ZiyoNet» ахборот-таълим порталида ([www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz)) жойлаштирилган.

**Илмий маслаҳатчи:**

**Набиева Дилдора Абдумаликовна**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Расмий оппонентлар:**

**Нуриллаева Наргиза Мухтархановна**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Мухамедова Муяссар Гафуржановна**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Гильдиева Маргарита Сабиловна**  
биология фанлари доктори

**Етакчи ташкилот:**

**Тошкент педиатрия тиббиёт институти**

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 рақамли илмий кенгашининг 2023 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ соат \_\_\_\_\_ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси 2-уй. Тел./факс: (+99878) 150-78-25, e-mail: [tta2005@mail.ru](mailto:tta2005@mail.ru))

Диссертация билан Тошкент тиббиёт академиясининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (\_\_\_ рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси 2-уй. Тел./факс: (+99878) 150-78-14).

Диссертация автореферати 2023 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ да тарқатилди.

(2023 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ даги \_\_\_\_\_ рақамли реестр баённомаси)

**А.Г. Гадаев**

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш раиси, тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Н.И. Пулатова**

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори, доцент

**Л.Т. Даминова**

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш қошидаги илмий семинар раиси, тиббиёт фанлари доктори, профессор

## КИРИШ (докторлик (DSc) диссертацияси аннотацияси)

**Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти.** Замонавий тиббиёт ютуқларига қарамасдан, бутун дунёда юрак-қон томир касалликларидан (ЮҚК) юқори ўлим даражаси сақланиб қолмоқда. Бунинг сабабларидан бири метаболик синдром (МС) бўлиб, у ҳозирги кунгача ўз долзарблигини йўқотмаган ва меҳнатга лаёқатли аҳоли орасида юқори даражадаги ногиронликнинг асосий сабабларидан бири бўлиб қолмоқда. МС жаҳонда 10% дан 60% гача аҳоли ўртасида учраб у биринчи навбатда ирсий мойиллик, ташхислаш мезонлари ва инсон турмуш даражасига боғлиқ. Ўтказилган кенг қамровли тадқиқот натижаларига кўра, келажақда 25 йил ичида МС билан касалланиш ҳолатлари 2 бараварга ортиши башорат қилинмоқда. Мутахассисларнинг фикрига кўра, кўпчилик одамлар «ҳаётининг ўртача 10 йилини касаллик ҳолатида ўтказадилар»<sup>1</sup>. Шу билан бирга, метаболик синдромнинг мавжудлиги коморбид касалликларни ривожланиш хавфини ортиши билан чамбарчас боғлиқ. Шу сабабли, МС ва юрак ишемик касаллигини (ЮИК) эрта ташхислаш, даволаш ва олдини олиш замонавий тиббиётнинг энг долзарб муаммоларидан бири бўлиб қолмоқда.

Жаҳонда сўнгги йилларда МС ва унинг асоратларини эрта ташхислаш, башорат қилиш, даволаш ва профилактика усулларини такомиллаштиришга бағишланган бир қатор илмий тадқиқотлар амалга оширилмоқда. МС ва ЮИК, унинг кардиоваскуляр асоратларининг кенг тарқалиши, дунёнинг кўплаб мамлакатларида, хусусан, Хитой, Испания, Россия, АҚШ ва бошқаларда уни жадал суръатлар билан ўсишда давом этаётгани ташвишга солмоқда. Бугунги кунга келиб, МС ва ЮИК ривожланишида турли хил хавф омиллари, шу жумладан, уларни шаклланишида ирсий мойиллик иштирок этиши аниқланган. Метаболик жараёнлар бузилишларининг генетик предикторларини (PPARD, ADRB2, ADRB3, PPARG2, FABP2, шунингдек MTHFR (677)) эрта аниқлаш МС билан оғриган беморларда ЮИК, жумладан миокард инфаркти (МИ) каби юрак-қон томир касалликларини башорат қилишда алоҳида аҳамият касб этади.

Республикамызда тиббиёт соҳасини ривожлантиришга, шунингдек, тиббиёт тизимининг жаҳон стандартлари талабларига мувофиқлигини таъминлашга, хусусан, кардиоваскуляр патологиялар асоратларини эрта ташхислаш, даволаш ва олдини олишга катта эътибор қаратилмоқда. «...Мамлакатимизда тиббий ёрдам самарадорлиги, сифати ва қулайлигини ошириш, шунингдек, касалликларни эрта ташхислаш ва даволашнинг юқори технологик усулларини жорий этиш, патронаж хизматларини яратиш, соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ва касалликларнинг олдини олиш...»<sup>2</sup> каби вазифаларни хал этиш касалликнинг асоратларидан ногиронлик ва ўлимни сезиларли даражада камайтириши, МС ни эрта ва ишончли ташхислаш ва профилактикасида замонавий молекуляр - генетик тадқиқот

<sup>1</sup> The World's Women 2020: Trends and Statistics. /WHO. Tuesday, October 20, 2020

<sup>2</sup> Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги 5590-сонли «Соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида» Фармони.

усулларидан фойдаланиш самарадорлигини ошириш орқали аҳолининг ҳаёт сифатини яхшилаш имконини беради.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ-60-сон «2022 - 2026 йилларга мўлжалланган янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида» ги Фармони, 2021 йил 25 майдаги ПҚ-5124-сон «Соғлиқни сақлаш соҳасини комплекс ривожлантиришга доир кўшимча чора-тадбирлар тўғрисида» ги, 2020 йил 12 ноябрдаги ПҚ-4891-сонли «Тиббий профилактика ишлари самарадорлигини янада ошириш орқали жамоат саломатлигини таъминлашга оид кўшимча чора-тадбирлар тўғрисида» ги қарорлари, ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга муайян даражада хизмат қилади.

**Тадқиқотнинг Ўзбекистон Республикаси фан ва технологияларини ривожлантиришнинг устувор йўналишларига мослиги.** Мазкур тадқиқот Республика фан ва технологиялар ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

**Диссертациянинг мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи<sup>3</sup>.** Метаболик синдром ва у билан боғлиқ бўлган кардиоваскуляр асоратларни эрта ташхислаш ва башорат қилишни такомиллаштиришга, молекуляр-генетик мойилликни аниқлашга, нейро-гуморал тизимнинг ҳолатини ўрганишга йўналтирилган илмий изланишлар жаҳоннинг етакчи илмий марказлари ва олий таълим муассасалари, жумладан, Cardiovascular Research Center, National Heart, Lung and Blood Institute, International Atherosclerosis Society, American Heart Association (АҚШ), World Heart Federation (Швейцария), International Association for the Study of Obesity (Италия), International Diabetic Federation (Бельгия), UK Prospective Diabetes Study Group (Буюк Британия), Россия кардиология илмий-ишлаб чиқариш комплекси, Федерал эндокринологик илмий маркази (Россия Федерацияси), Республика ихтисослаштирилган кардиология маркази, Тошкент тиббиёт академияси, Андижон тиббиёт институтида (Ўзбекистон) олиб борилмоқда.

Метаболик синдром ва у билан боғлиқ касалликларнинг асосий патогенетик механизмларини, клиник хусусиятларини, даволаш ва профилактикасини аниқлашга оид жаҳонда олиб борилган тадқиқотлар натижасида бир қатор, жумладан, қуйидаги илмий натижалар олинган: метаболик синдром ривожланишининг генетик омиллари асосланган (American College of Endocrinology; метаболик синдромнинг ривожланиши ва жадаллашувида эндотелий дисфункцияси маркерларининг таъсири аниқланган (American College of Cardiology); хасталикнинг прогнози ва

<sup>3</sup>Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи: <http://www.nhlbi.nih.gov>; <http://www.heart.org>; <http://www.world-heart-federation.org>; <http://www.athero.org>; <http://www.sio-obesita.org>; <http://www.idf.org>; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2014359>; <http://cvrc.massgeneral.org/>; <http://www.cardioweb.ru>; <https://www.endocrincentr.ru>; <http://www.cardiocenter.uz>; <https://www.minzdrav.uz/agencies/details.php?ID=19345>; <http://tma.uz/ru/>; <http://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/196993>; <https://www.aace.com/college>; <http://www.acc.org>; [http://sphweb.bumc.bu.edu/otlt/MPH-Modules/EP/EP713\\_CohortStudies/Ridker\\_Crestor\\_CRP.pdf](http://sphweb.bumc.bu.edu/otlt/MPH-Modules/EP/EP713_CohortStudies/Ridker_Crestor_CRP.pdf); <https://ira.le.ac.uk/bitstream/2381/21817/1/nejmoa1001121.pdf>; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15670545>; <http://www.adti.uz>.

кечиши даражасини белгиловчи ассоциацияланган жараёнлар аниқланган (American Heart Association, World Heart Federation); мазкур патологияларнинг бирламчи ва иккиламчи профилактикаси бўйича замонавий усуллар ишлаб чиқилган (STELLAR Study Group, JUPITER Investigation, NAVIGATOR Study Group (АҚШ)).

Дунё микёсида илмий тадқиқотларни олиб боришда метаболик синдромни эрта ташхислаш ва башорат қилишни такомиллаштириш масалаларини ечимини топиш энг устувор йўналишлардан бири булиб колмокда. Инсулинрезистентликни, эндотелий функциясини бузилиши ва МСни бошқа таркибий қисмларини эрта аниқлашга, кардиометаболик бузилишларни молекуляр-генетик ташхислашни сифатини оширишга қаратилган замонавий усулларни ишлаб чиқишга катта эътибор қаратилмокда. МС таркибий қисмларини комплекс даволашни самарадорлигини оширишга қаратилган ишлар кенг бажарилмокда.

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** Дунё микёсида МС ни ўрганиш бўйича илмий тадқиқотлар давом этмокда, унинг натижаларига кўра бу патологик ҳолат 2-тур қандли диабет, юрак-қон томир ва бошқа касалликларнинг шаклланишида муҳим аҳамиятга эга (Saklayen MG, 2018; ADA, 2019). МС ва ЮИК ни, шу жумладан МИ ни эрта аниқлашнинг ишончли мезонлари ҳали ҳам тўлиқ аниқланмаган. Бу беморларда МС хавфининг ирсий мойиллигини ишончилигини ошириш ва ўз вақтида аниқлашни яхшилаш учун турли молекуляр-генетик бузилишларнинг иштрокини баҳолаш мақсадида янада кенг қамровли тадқиқотлар олиб боришни талаб қилади.

Бироқ, хорижий ва маҳаллий адабиётларда ҳам липид метаболизминини тартибга солувчи генлар PPARD (rs2016520), ADRB2 (rs1042713), ADRB2 (rs1042714), ADRB3 (rs4994), PPAR2 (rs1801282), FABP2 (rs1799883) ва фолат цикли метаболизминини белгиловчи MTHFR (677) генларининг МС шаклланишидаги аҳамияти ва бир қатор касалликлардан ўлим сабаблари ҳақида ҳали ҳам етарли маълумот йўқ. Бу МС патогенезининг хусусиятлари ва беморларда маълум генотипларни аниқлаш билан бевосита алоқани ўрнатишга имкон берадиган молекуляр генетик тадқиқотларнинг камлиги билан боғлиқ. Бородин С. В. ва бошқ., (2016), тадқиқот натижаларида оксил-2 ёғ кислотаси гени (FABP2) мутациялари семизлик ривожланишида муҳим рол ўйнаши аниқланган. Yang Boyi ва ҳаммуаллифлар (2014) клиник изланишларида гомоцистеинни (ГЦ) МС ривожланишида муҳим роль ўйнаши курсатилган. М. Jalba олган натижаларига кўра, ADRB2 генининг rs1042713 полиморфизми семизлик ривожланиши билан ҳеч қандай алоқаси йўқлиги аниқланган.

Ўзбекистонда МС ва ЮИК муаммоси бўйича бир қатор тадқиқотлар ўтказилган. Мамлакатимизда сўнги ўн йил ичида Р.Д. Қурбонов (2020й.), А.Л. Аляви (2020й.) ва А.Б. Шек (2017й.) каби мутахассисларнинг ишлари мавжуд. Ушбу тадқиқотлар юрак ишемик касаллигининг ривожланиши ва башоратида ген-номзодларнинг аҳамиятини ўрганишга бағишланган. Ҳамда, аҳоли орасида қандли диабет (ҚД), артериал гипертензия (АГ) ва семизликнинг тарқалиши

кўрсатилган (Каюмов У. К., 2011; 2014; Исмоилов С. И., 2019; Уринов О., Мамутов Р. С., 2016; Алиханов М. Н., 2018; Алиева А. В., 2018). МС да ЮИК касаллиги кўпроқ атипик ёки оғриқ синдромсиз давом этиши кўрсатилган (Исмоилов К. Ю., 2003). МС нинг симпато-адренал тизим ҳолати билан алоқаси ўрганилган (Ўзбекова Н. Р., 2017). "Гипертония мактаби" да яратилган АГ билан оғриган беморларнинг ўзини-ўзи кузатиши юқори қон босими хавфини сезиларли даражада камайтириши исботланган (Гадаев А.Г., Гулямова С.С., 2014, 2018). Уюшмаган аҳоли уртасида МС профилактикасини инновацион усуллари курсатилган (Бадритдинова М.Н., 2022).

Шу билан бирга, адабиётлар таҳлили шуни кўрсатдики, МС ва ЮИК, шу жумладан МИ ривожланишига патологик таъсир кўрсатиши мумкин бўлган баъзи генетик полиморфизмларнинг роли ҳозиргача тулик очиб берилмаган. Шу муносабат билан Ўзбекистонда МС ва ЮИК (МИ) патогенезини ўрганишга қаратилган кенг қамровли клиник ва молекуляр-генетик тадқиқотларни ўтказиш долзарб масала бўлиб хисобланади ва бу катта илмий ва амалий аҳамиятга эга.

**Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги.** Диссертация тадқиқоти Андижон давлат тиббиёт институтининг илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ №012000273 сонли «Ўзбекистоннинг турли ҳудудларида сурункали ноинфекцион касалликларни эрта ташҳислаш, даволаш ва профилактика қилишнинг илғор инновацион технологияларини ишлаб чиқиш» мавзуси доирасида амалга оширилган (2020 – 2024 йй).

**Тадқиқотнинг мақсади** метаболик синдромнинг ривожланиш патогенезида плазма гомоцистеинининг, шунингдек липид метаболизмини ва фолат циклини тартибга солувчи генларни ролини ва унинг ЮИК билан ўзаро боғлиқлигини баҳолашдан иборат.

**Тадқиқотнинг вазифалари:**

МС мавжуд беморларда клиник ва биокимёвий текширувлар ўтказиш;  
метаболик синдромнинг шаклланишида қондаги гомоцистеиннинг ролини ва унинг юрак ишемик касаллиги билан алоқасини баҳолаш;

плазма гомоцистеинининг липид спектри параметрлари ва НОМА-IR индекси билан боғлиқлигини ўрганиш;

МС билан оғриган беморларда ADRB2 (Gln27Glu), ADRB2 (Arg16Gly) ва ADRB3 (Trg64Arg) детерминант генлари полиморфизмларининг ролларини ўрганиш ва уларнинг МС ҳамда ЮИК патогенезидаги аҳамиятини баҳолаш;

МС ва ЮИК ривожланишида липид метаболизмини тартибга солувчи PPAR $\alpha$  (A/G), PPAR $\gamma$ 2 (Pro12Ala) ва FABP2 (Ala54Thr) генларнинг аҳамиятини баҳолаш;

МС билан оғриган беморларда фолат цикли метаболизмининг MTHFR (677) полиморф маркерининг тарқалиш частотасини ўрганиш ва уларнинг МС ва ЮИК касалликларига ирсий боғлиқликни шакллантиришдаги ролини ўрганиш;

фолат цикли метаболизмининг МТНFR (677) генетик маркерининг МС билан оғриган беморларда плазмадаги гомоцистеин даражаси билан боғлиқлигини баҳолаш;

**Тадқиқот объекти** сифатида асосий гуруҳни ташкил этган 183 бемор, ҳамда, назорат гуруҳига киритилган, текшириш вақтида ва анамнезида МС ва МИ ларнинг клиник кўринишисиз, ўзида ва яқин қариндошларида юрак-қон томир касалликлари бўлмаган 155 нафар «шартли-соғлом» шахслар олинган.

**Тадқиқот предмети** сифатида липид метаболизми ген-детерминантларининг PPAR $\alpha$  (rs2016520), ADRB2 (rs1042713), ADRB2 (rs1042714), ADRB3 (rs4994), PPAR $\gamma$ 2 (Pro12Ala), FABP2 (rs1799883) полиморфизмлари ва фолат цикли генетик регулятори – МТНFR (677) шунингдек қондаги гомоцистеин кўрсаткичлари олинган.

**Тадқиқот усуллари.** Тадқиқотда МС ва МИ нинг диагностика стандартлари, инструментал, биокимёвий, молекуляр-генетик ва статистик тадқиқот усулларидан фойдаланилган.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги** қуйидагилардан иборат:

гипергомоцистеинемия метаболик синдром хавфини ошириши ва асосий патологиянинг салбий кечиши ҳамда ЮИК хавфи, хусусан ушбу гуруҳ беморларда миокард инфаркти ривожланишига олиб келиши асосланган;

метаболик синдром мавжуд беморларда плазма гомоцистеини даражасининг ортиши қондаги паст зичликдаги липопротеидлар, триглицеридлар ва НОМА-IR индексининг ортиши билан бевосита боғлиқлиги, шунингдек юқори зичликдаги липопротеидлар даражаси билан манфий боғлиқлиги аниқланган;

МТНFR (С677Т) фаоллигини кодловчи генларнинг ноқулай генотипик вариантларининг мавжудлиги гомоцистеин даражасининг ортиши учун кўшимча триггерлиги, ҳамда метаболик синдром ва ЮИК, шу жумладан миокард инфаркти ривожланиши хавфининг мустақил кўрсаткичлари эканлиги аниқланган;

PPAR $\gamma$ 2 генидаги Pro12Ala ҳамда FABP2 генидаги Ala54Thr полиморфизмларининг ноқулай генотиплари аниқланган шахсларда метаболик синдром ривожланиш хавфи юқори бўлиши исботланган;

ADRB3 (Try64Arg) полиморфик маркерининг ноқулай Try/Arg, Arg/Arg генотиплари ва ADRB2 генидаги Gln27Glu полиморфизмининг гомозиготли Glu/Glu генотипи метаболик синдром ва миокард инфаркти ривожланиши хавфини сезиларли ошириши, Gln/Gln генотипи эса ушбу патологик ҳолатлар ривожланиши учун ҳимоя белгиси эканлиги кўрсатилган.

**Тадқиқотнинг амалий натижалари** қуйидагилардан иборат:

плазма ГЦ ва атероген липопротеинлар кўрсаткичлари, шунингдек НОМА-IR индекси ўртасидаги аниқланган боғлиқлик МС мавжуд беморларни эрта аниқлаш, гиполипидемик ва гипогликемик дориларни ўз вақтида коррекция қилиш имконини берган;

МС нинг пайдо бўлишида плазма ГЦ нинг роли МТНFR генидаги С677Т полиморфизмининг фаоллигини кодловчи генетик омилларнинг хусусиятлари билан бир қаторда асосланган;

ADRB2 генидаги Gln27Glu, ADRB3 генидаги Try64Arg, PPARG2 генидаги Pro12Ala, FABP2 генидаги Ala54Thr ва MTHFR генидаги C677T полиморфизмларининг генотипик вариантларини аниқлаш ва таҳлил қилиш зарурати беморларда МСни клиник кечишини ва даволаш муолажаларининг самарадорлигини баҳолашда муҳимлиги исботланган;

МС ва ЮИК ривожланиши хавфига ирсий мойилликни эрта башорат қилиш ушбу патологияларни ва уларнинг асоратларини даволаш учун катта моддий харажатлардан қочиш, ушбу касалликнинг клиник намоён бўлишидан олдин мақсадли терапевтик ва профилактика чораларини ўтказиш имконини бериши аниқланган.

**Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги** қўлланилган замонавий назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган тадқиқотларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, клиник материаллар ва кузатувлар сонининг етарлиги, тадқиқотда фойдаланилган замонавий, ўзаро бир-бирини тўлдирувчи клиник, лаборатор, молекуляр-генетик ва статистик усуллар қўлланилгани, ҳамда олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланади.

**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.**

Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти ADRB2 генидаги Gln27Glu, ADRB3 генидаги Try64Arg, PPARG2 генидаги Pro12Ala, FABP2 генидаги Ala54Thr ва MTHFR генидаги C677T полиморфизмларининг генетик хусусиятларини ва МС билан оғриган беморларда плазма ГЦ даражасини баҳолаш касалликнинг ривожланишига салмоқли ҳисса қўшиши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти МС ривожланишига ирсий мойилликни эрта аниқлашга ёндашувларни такомиллаштириш, унинг кечишини башорат қилиш ва донозолик терапевтик ва профилактика чораларини янада самарали амалга оширишдан иборат эканлиги билан изоҳланади.

**Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.** Метаболик синдром патогенезининг клиник-биокимёвий ва молекуляр-генетик хусусиятлари ва унинг юрак ишемик касаллиги билан алоқаси бўйича олиб борилган тадқиқот натижалари Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий тиббиёт маркази Наманган филиали бўйича 03.07.2023 йилдаги 33-сонли буйруқ ҳамда Фарғона шаҳри 1-сон шаҳар шифохонаси бўйича 07.07.2023 йилдаги 28-сонли буйруқ билан амалиётга жорий этилган.

Соғлиқни сақлаш тизимининг бирламчи бўғинида метаболик синдром ва унинг клиник кечишини комплекс ташхисоти ва прогнози бюджет ҳисобидан бир бемор учун 280 000 сўм ва бюджетдан ташқари 320 000 сўмни тежашга имкон берган;

метаболик синдром шаклланиши хавфини баҳолаш прогнозни аниқлашга, салбий оқибатларнинг олдини олиш имконини берган, бу эса метаболик синдром билан оғриган беморларнинг хаёт сифати ва давомийлигини яхшилаган;

MTHFR генидаги C677T полиморфизмининг ноқулай генотипларини ташувчиларининг қонидаги гомоцистеин даражасини ўрганиш

ихтисослашган шифохоналарни жалб қилмасдан бирламчи бўғимда эрта муддатларда даволаш ва профилактика чораларини режалаштириш имконини берди. Ушбу беморларнинг фармакотерапиясини назорат қилиш касалликнинг оғирлашишини олдини олиш, касалхонага ётқизмаслик, агар ётқизилса ётоқ кунлари сонини камайтириш орқали битта беморга ҳисоблаганда бюджет маблағларини 530 000 сўмга ва бюджетдан ташқари маблағларни 350 000 сўмга тежашга имкон яратган;

метаболик синдромнинг ирсий мойиллигини ҳисобга олган ҳолда амалиётда метаболик синдром хавфини ва ушбу касалликнинг юрак-қон томир касалликлари билан бирга келишини эрта башорат қилишга қаратилган ҳолда молекуляр-генетик тадқиқотларни қўллаш профилактика чораларининг самарадорлигини оширган, метаболик синдром ва унинг асоратларини ривожланишини олдини олиш имконини берган;

молекуляр генетик тадқиқотлар ёрдамида метаболик синдромнинг ривожланиши ва ривожланишини башорат қилиш усулини ўз вақтида қўллаш ҳар бир беморга 315 000 сўм бюджет маблағларини ва 135 000 сўм бюджетдан ташқари маблағларни тежаш имконини берган.

Олинган натижаларнинг амалиётга жорий этилиши натижасида метаболик синдром ривожланиш хавфини эрта башорат қилиш, қон-томир асоратлари ривожланишини, ногиронлик ва касаллик зўрайишини олдини олиш, меҳнат қобилиятини узок муддатга сақлаб қолиш, касалликни даволаш ҳамда текшириш учун сарфланадиган маблағларни тежаб қолиш, метаболик синдром билан оғриган беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилаш имконини берган.

Мусашайхов Умиджон Хусановичнинг “Метаболик синдром патогенезининг клиник-биокимёвий ва молекуляр-генетик хусусиятлари ва унинг юрак ишемик касаллиги билан алоқаси” мавзусида илмий янгиликларни бошқа соғлиқни сақлаш муассасаларига жорий этиш бўйича Соғлиқни сақлаш вазирлигига Андижон давлат тиббиёт институтининг 2023 йил 30 августдаги б1-14/х-сонли хати юборилган.

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Мазкур тадқиқот натижалари 4 та илмий-амалий анжуманларда, жумладан 2 та халқаро ва 2 та Республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги.** Диссертация мавзуси бўйича жами 17 та илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш учун тавсия этилган илмий нашрларда 10 та мақола, жумладан, 6 таси Республика ва 4 таси хорижий журналларда нашр этилган.

**Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми.** Диссертация таркиби кириш, бешта боб, хулоса, амалий тавсиялар ва адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 182 бетни ташкил этади.

## ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

**Кириш қисмида** мавзунинг долзарблиги ва зарурати, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари асослаб берилган бўлиб, унинг объекти ва предмети кўрсатилган, тадқиқотнинг Республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги асослаб берилган. Тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари, уларнинг илмий ва амалий аҳамияти, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилинганлиги баён қилинган, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг **«Метаболик синдром ривожланиши ва диагностикасининг замонавий талқини»** деб номланган биринчи бобда хорижий ва маҳаллий адабиётларнинг батафсил шарҳлари келтирилган. Метаболик синдромнинг патогенези таҳлил қилинган, метаболик синдром ривожланишининг клиник-биокимёвий ва молекуляр-генетик механизмлари тўғрисида замонавий қарашлар баён қилинган ҳамда ушбу муаммонинг ҳал қилинмаган ёки тушунтиришни талаб қиладиган жиҳатлари кўрсатиб берилган.

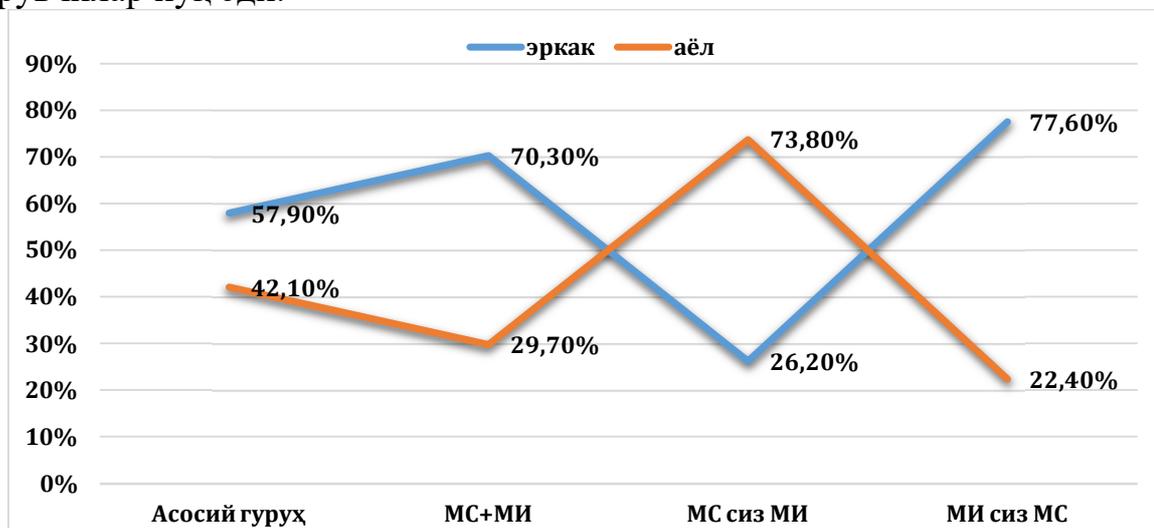
Диссертациянинг **«Тадқиқот материаллари ва усуллари»** деб номланган иккинчи бобда ушбу тадқиқотда фойдаланилган тадқиқот материаллари ва усуллари тавсифи келтирилган. Тадқиқот асосида Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш вазирлиги Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий тиббиёт марказининг Андижон филиалида текшириш ва сўнгра даволаниш мақсадида мурожаат қилган 183 нафар беморларнинг комплекс клиник-биокимёвий ва молекуляр-генетик текшируви натижалари таҳлили ётади. Улар ушбу тадқиқотга қўшилиш ва қўшилмаслик мезонларига мувофиқ танланган 3 та кичик гуруҳдан шакллантирилган асосий гуруҳни ташкил қилди: 1–64 нафар МС ҳамда миокард инфаркти биргаликдаги беморлар; 2–61 нафар беморлар МИ сиз МС билан; 3-58 нафар МС сиз МИ мавжуд беморлардан иборат эди. Назорат гуруҳини текширув вақтида ва анамнезида юқоридаги патологияларнинг клиник белгилари кузатилмаган, шунингдек, ўзида ва яқин қариндошларида МС ва МИ касалликлари мавжуд бўлмаган 155 нафар «шартли равишда соғлом» шахсларни ўз ичига олган касалхона беморлари, жинси ва ёши бўйича асосий гуруҳ билан таққосланадиган кўнгиллилар ташкил этди. Назорат намунаси учун материал сифатида мустақил равишда ажратилган ва Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги Республика ихтисослаштирилган Гематология илмий-амалий тиббиёт марказининг ДНК банкида сақланадиган геномик ДНК препаратлари ишлатилган.

Асосий ва назорат гуруҳларидаги барча тадқиқотлар 18 ёшдан катта бўлган беморларда ва беморнинг тадқиқотга розилигини олган ҳолда амалга оширилди.

Асосий гуруҳдаги 183 нафар беморларнинг 106–57.9% ни эркаклар, 77-42.1% ни аёллар ташкил этди (1-расмга қаранг).

МС+МИ билан оғриган беморлар гуруҳининг нисбатан кўп қисми 45-59 ёш ва 60-74 ёшни ташкил қилди. МИ бўлмаган МС мавжуд беморлар орасида ҳам энг юқори касалланиш 60-74 ёшли гуруҳда содир бўлган. 45-59 ва 60-74 ёшдаги МС бўлмаган МИ билан оғриган беморларнинг кичик гуруҳида МИ

ривожланиш хавфи бир хил эди (44,8% ва 44,8%). Шунингдек керакки, МС+МИ шунингдек МС сиз МИ кичик гуруҳларида 18-44 ёшда фақат эркаклар бор эди. Ўрганилган 183 бемор орасида беморларнинг аксарияти кекса 183/89 (48,6%) эди, бундан ташқари, барча кичик гуруҳларда узок умр кўрувчилар йўқ эди.



**1-расм. Беморларни жинсига кўра тақсимланиши.**

Асосий гуруҳда беморларнинг ўртача ёши  $60.4 \pm 0.7$  ёшни ташкил этди.

Хусусан, МС+МИ билан  $60.3 \pm 1.2$  ёшни, МИ сиз МС билан  $59.8 \pm 1.4$  ёшни, МС сиз МИ бўлган беморларнинг ўртача ёши  $61.2 \pm 1.1$  ни ташкил этди. Назорат гуруҳидаги соғлом шахсларнинг ўртача ёши  $52.3 \pm 3.9$  бўлди. Ёши ва жинсий таркибга кўра ўрганилаётган ва назорат гуруҳлари бир-бирига яқин.

Бизнинг ишимиз давомида МС ва МИ диагностика стандартлари, инструментал, биокимёвий, молекуляр-генетик ва статистик тадқиқот усуллари қўлланилган.

Биринчи босқичда барча беморлар умумий клиник текширувдан ўтдилар, у тана вазнини ўлчаш, тана вазни индексини (ТВИ) ҳисоблаш, юрак уриш тезлигини ҳисоблаш, қон босимини ўлчашдан иборат эди.

Ишнинг иккинчи босқичида барча 183 беморда МС ривожланишининг хавф омилларини ўрганиш учун лаборатор диагностика усуллари ўтказилди, шу жумладан липид спектрини, қонда глюкоза даражасини, ИР кўрсаткичларини (НОМА-IR), шунингдек қондаги гомоцистеин микдорини аниқлашдан иборат эди.

Ушбу ишнинг учинчи босқичида МС ривожланиши билан боғлиқ энг муҳим генетик ДНК полиморфизмларининг, липид метаболизмининг бузилиши билан боғлиқ PPAR $\alpha$  (rs2016520), ADRB2 (rs1042713), ADRB2 (rs1042714), ADRB3 (rs4994), PPAR $\gamma$ 2 (Pro12Ala), FABP2 (rs1799883) ва фолат цикли MTHFR (C677T) генларининг аллеллари ва генотипларининг тарқалиш частоталари ўрганилди. МС шаклланишида ушбу полиморф маркерларнинг полиморфизмининг роли ва аҳамияти ва МС билан оғриган беморларда ушбу полиморфизмларнинг МИ хавфига таъсири баҳоланди.

Хулоса қилиб, ўтказилган тадқиқот натижалари умумлаштирилди ва талқин қилинди. Шунга асосланиб, энг муҳим клиник ва лаборатор маълумотлари

аниқланди, МС прогнозининг ишончилиги ва касалликнинг кечишига таъсир килувчи асосий статистик аҳамиятга эга генетик белгилар аниқланди.

Биокимёвий тадқиқотлар "MODUS" клиник лабораториясида ўтказилди. Биокимёвий тадқиқотлар Mindray (Хитой) биокимёвий аутоанализаторларида бажарилди. Генетик мутациялар текшируви Ўзбекистон Республикаси ССВ РИГИАМ нинг молекуляр тиббиёт ва хужайравий технологиялар ҳамда тиббий генетика лабораторияси бўлимларида олиб борилди. Тадқиқ қилинаётган генларнинг мутациялари ва полиморфизмларининг учраш таксимооти таҳлили «case-control» (ҳолат-назорат, икки намунани таққослаш) шакли туридаги моделдан фойдаланиш орқали амалга оширилди. ПЗР (полимераз занжирли реакция) таҳлиллари Applied Biosystems 2720 (АҚШ) и CG1-96 («Corbett Research» QUAGEN Германия) ва Rotor Gene Q (QUAGEN Германия) термоциклерлари ёрдамида амплификация дастурларига мувофиқ амалга оширилди. Беморлардан қон олишда ЭДТА си бор Vacutainer Becton Dickinson International (АҚШ) стандарт вакуум-пробиркаларидан фойдаланилди.

Олинган тадқиқот натижаларини статистик қайта ишлаш Stat Soft Statistica 10.0 (АҚШ) стандарт дастур тўплами ёрдамида амалга оширилди.

Диссертациянинг «**Метаболик синдромнинг клиник-биокимёвий хусусиятлари**» деб номланган учинчи бобида асосий гуруҳдаги касалхонага ётқизилган беморларда, уларда қандай патология булишидан қатъий назар, бири-биридан кескин фарқланмайдиган ва ўзаро таққослаш мумкин бўлган, асосий клиник-лаборатор кўрсаткичларини ўрганиш натижаларига баҳо берилган.

Барча беморлар умумий клиник текширувдан ўтдилар, унга тана вазнини ўлчаш, тана вазни индексини (ТВИ) ҳисоблаш, юрак уриш тезлигини ҳисоблаш, қон босимини ўлчаш кирган.

Абдоминал семизликни (АС) учрашини ўрганиш, АС МС+МИ ва МИ сиз МС мавжуд беморларнинг гуруҳида 95.3% ва 93.4% мавжуд эди, бу МС сиз МИ бор беморларга нисбатан сезиларли даражада (15.5%) мос равишда кўп эди ( $p < 0.001$ ). МС+МИ билан оғриган барча беморлар орасида гипертония касаллиги 90.6% ҳолатда аниқланган бўлса, 9.4% беморларда нормал қон босими кўрсаткичлари аниқланган. МС + МИ билан оғриган беморлар гуруҳидаги ўртача қон босими қуйидагича эди: САБ  $151.1 \pm 2.8$  мм.см.уст., ДАБ  $90.9 \pm 1.2$  мм.см.уст. МС+МИ ва МИ сиз МС билан текширилган беморларда, ўртача тана вазни индекси (ТВИ) кўрсаткичи  $30.8 \pm 0.5$  кг/м<sup>2</sup> ва  $31.8 \pm 0.5$  кг/м<sup>2</sup> эди ва мос равишда МС сиз МИ мавжуд беморларга нисбатан сезиларли даражада кўп, яъни  $26.3 \pm 0.3$  кг/м<sup>2</sup> бўлди ( $p < 0.001$ ). Қандли диабет МС + МИ билан оғриган беморларнинг 45.3% да ташхис қўйилган ва МИ сиз МС ва МС сиз МИ бўлган беморларда мос равишда 24.6% ва 8.6% ҳолатларда аниқланган. Беморларнинг асосий гуруҳининг артериал пулсини текширишда статистик жиҳатдан сезиларли фарқлар топилмади ( $p > 0.05$ ).

Қондаги наҳорги глюкоза миқдори назорат гуруҳига нисбатан ( $4.7 \pm 0.05$  ммоль/л) учта асосий кичик гуруҳда сезиларли даражада юкори бўлди ва 1-кичик гуруҳда  $6.1 \pm 0.2$  ммоль/л, 2-кичик гуруҳда  $6.0 \pm 0.3$  ммоль/л, шунингдек 3-кичик гуруҳда  $5,4 \pm 0.2$  ммоль/л ни ташкил этди ( $p < 0.001$ ). МС+МИ билан оғриган беморларда қондаги наҳорги глюкоза миқдорини аниқлаш

(ммоль/л) натижалари МС сиз МИ билан оғриган беморларнинг гуруҳига нисбатан унинг статистик муҳим ортишини кўрсатади ва ўз навбатида  $6.1 \pm 0.2$  ммоль/л ва  $5.4 \pm 0.2$  ммоль/л ни ташкил этди ( $p < 0.001$ ).

МС+МИ билан оғриган беморлар гуруҳида коннинг липид спектрининг муҳим кўрсаткичларидан бири бўлган ПЗЛП беморларнинг 1/3 қисмидан кўпроғида нормал кўрсаткичлардан ошиб кетди. МС+МИ билан оғриган беморларнинг 67.2% (64/43) ПЗЛП нинг ўртача даражаси  $4.3 \pm 0.07$  ммоль/л ни ташкил этди. МИ сиз МС ва МС сиз МИ дан иборат беморлар гуруҳида, ПЗЛП даражаси 55,7% ( $3.6 \pm 0.04$  ммоль/л) ва 39,6% ( $3.6 \pm 0.07$  ммоль/л) ҳолларда ортганлиги кузатилди. ПЗЛП нинг ўртача даражасидаги фарқлар МС+МИ билан оғриган беморларда МИ сиз МС ҳамда МС бўлмаган МИ мавжуд беморларга нисбатан 1.2 баравар юқори эди ( $p < 0.001$ ) (2-расмга қаранг).

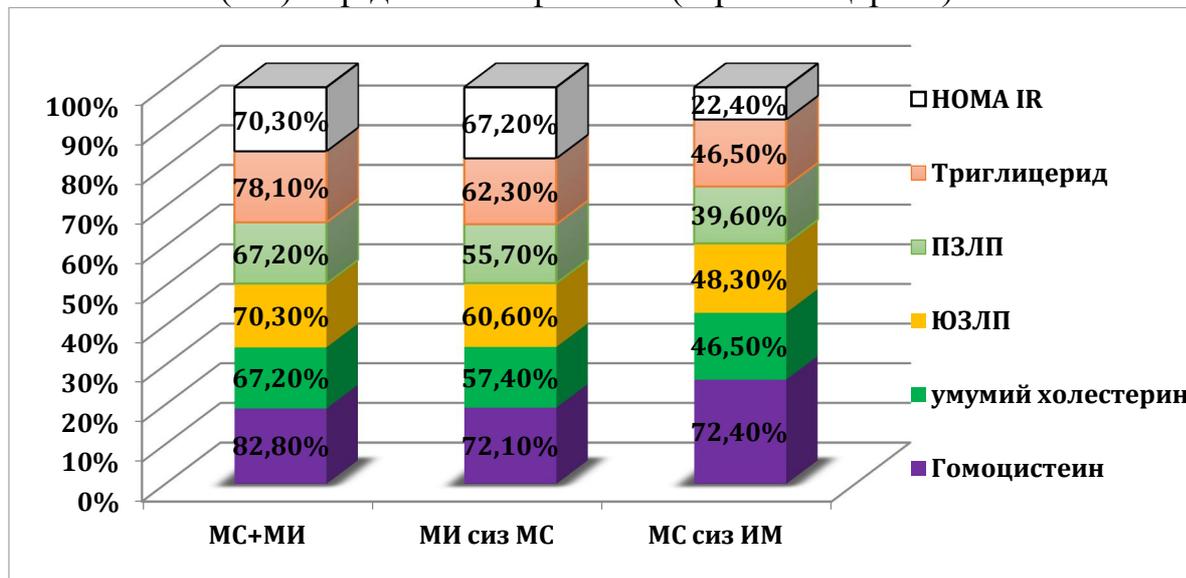
ЮЗЛП даражаси МС+МИ бор беморларнинг – 70.3%, МИ сиз МС мавжуд беморларнинг – 60.6% ва МС сиз МИ билан хаста беморларининг – 48.3% да нормал курсаткичларидан паст эди. Шундай қилиб, МС+МИ билан оғриган беморлар гуруҳида ЮЗЛП даражаси  $0.75 \pm 0.01$  ммоль/л, МИ сиз МС билан оғриган беморлар гуруҳида  $0.8 \pm 0.01$  ммоль/л, шунингдек, МС сиз МИ билан оғриган беморларда бу кўрсаткичнинг ўртача даражаси  $0.8 \pm 0.02$  ммоль/л ни ташкил этди ( $p < 0.001$ ).

АК (атерогенлик коэффиценти) ни баҳолаш натижалари асосий гуруҳ ва назорат гуруҳи беморлари ўртасида сезиларли фарқни кўрсатди ( $p < 0.001$ ). АК нинг ўртача қийматлари қуйидагича булди: МС+ИМ  $6.3 \pm 0.2$ , МИ сиз МС  $6.0 \pm 0.3$ , ҳамда МС сиз МИ беморлар гуруҳида  $5.0 \pm 0.2$ , шунингдек назорат гуруҳида ушбу кўрсаткичнинг ўртача даражаси  $2.1 \pm 0.05$  га тенг булди.

МС+МИ кичик гуруҳида липид спектрининг кўплаб параметрлари беморларнинг ярмидан кўпида нормал қийматлардан ошди. МС+МИ билан оғриган беморларнинг 78.1% да триглицеридлар (ТГ) миқдорининг сезиларли оғиши қайд этилган. МИ сиз МС ва МС сиз МИ билан оғриган беморларда ТГ кўрсаткичининг ўртача миқдорининг ортиши мос равишда 62.3% ва 46.5% текширилувчиларда кузатилди. МС+МИ билан оғриган беморларнинг 78.1% (64/50) даги ўртача ТГ даражаси МИ сиз МС ва МС сиз МИ билан оғриган беморлардан сезиларли даражада фарқ қилди ( $2.1 \pm 0.04$  ммоль/л мос равишда қарши  $1.96 \pm 0.03$  ҳамда  $1.95 \pm 0.03$ ) ( $p < 0.001$ ).

Умумий холестериннинг нормал даражаси (УХС) асосан МС бўлмаган МИ (53.5%) билан оғриган беморлар гуруҳида кузатилди. Ушбу кўрсаткич 46.5% (58/27) ҳолатларда нормал қийматлардан ошди ва МС сиз МИ билан оғриган беморларда УХС кўрсаткичининг ўртача даражаси мос равишда  $6.1 \pm 0.08$  ммоль/л ни ташкил этди. МС+МИ ва МИ бўлмаган МС мавжуд беморлар орасида фақат 32.8% ва 42.6% ҳолларда УХС курсаткичи чегара қийматларидан паст бўлган. УХС нинг нормал курсаткичдан ортган 67.2% ва 57.4% (МС+МИ ва МИ бўлмаган МС) беморларда юқорида курсатилган липид спектори параметрининг ўртача даражаси  $6.3 \pm 0.04$  ммоль/л ва  $6.4 \pm 0.02$  ммоль/л ни ташкил этди. Тадқиқот гуруҳларида УХС нинг ўртача даражасидаги фарқлар статистик жиҳатдан ишончсиз эди ( $p > 0.05$ ).

НОМАIR>2.77 кўрсаткичи бўйича МС+МИ билан текширилган беморларнинг 70.3% ва МИ сиз МС билан оғриган беморларнинг 67.2%, шунингдек МС сиз МИ билан касалланган беморларнинг 22.4% инсулинга резистентлиги (ИР) бор деб таснифланган (2-расмга қаранг).



**2-расм. Метаболик синдромнинг биокимёвий кўрсаткичларининг частотаси ва даражаси.**

Кейинчалик, барча текширилган беморларнинг қонидаги гомоцистеин (ГЦ) даражаси ўрганилди.

Қондаги ГЦ даражасини ўрганиш шуни кўрсатдики, МС+МИ билан оғриган беморларнинг кичик гуруҳида бу кўрсаткич даражаси  $24.6 \pm 0.8$  мкмоль/л га, МИ бўлмаган МС билан оғриган беморларнинг кичик гуруҳида –  $18.4 \pm 0.8$  мкмоль/л, шунингдек МС сиз МИ билан оғриган беморларнинг 3-кичик гуруҳида -  $19.2 \pm 0.8$  мкмоль/л, назорат гуруҳида эса бу кўрсаткич  $8.7 \pm 0.5$  мкмоль/л га тенг булди. Бу беморларнинг асосий гуруҳида қон зардобидаги ГЦ даражасини шартли соғлом шахслар билан солиштирганда сезиларли даражада юқори фарқ мавжудлиги аниқланди ( $p < 0.001$ ). Кичик гуруҳлардаги ГЦ нинг ўртача қийматлари бир-биридан сезиларли даражада фарқ қилди ва МС+МИ билан оғриган беморлар гуруҳида ГЦ нинг ўртача қийматлари МИ бўлмаган МС ва МС сиз МИ билан оғриган беморларнинг бошқа кичик гуруҳларига нисбатан сезиларли даражада 1.4 ва 1.3 баравар юқори эди ( $p < 0.001$ ). Беморларнинг ҳар бир кичик гуруҳида эркаклар ва аёллар ўртасидаги ГЦ даражасини ўрганилганда, бу кўрсаткич эркакларда юқори бўлган, аммо бу фарқ ишончли қийматларга етиб бормаган ( $p > 0.05$ ).

Гипергомоцистеинемия (ГГЦ) даражаси ва частотасини баҳолаш натижалари шуни кўрсатдики, МС + МИ бўлган беморларда ГГЦ 82.8% ҳолларда аниқланган. Олинган маълумотлар таҳлили 1-чи кичик гуруҳдаги 53/64 беморларнинг қонида ГЦ миқдори юқори даражада эди ва унинг ўртача даражаси  $27.1 \pm 0.5$  мкмоль/л ни ташкил этди, бу МИ сиз МС ва МС сиз МИ билан оғриган беморларга нисбатан сезиларли даражада 1.3 ва 1.2 баравар юқори эканлигини кўрсатди ( $p < 0.001$ ). МИ сиз МС билан оғриган

беморларда қонда ГЦ ортиши 61/44 (72.1%) ва МС сиз МИ кичик гуруҳида 58/42 (72.4%) беморларда аниқланди (2-расмга қаранг).

Шуни ҳам таъкидлаш керакки, қондаги ГЦ даражасининг ошиши билан МС+МИ ривожланиш хавфини МИ сиз МС ва МС сиз МИ билан оғриган беморларга нисбатан деярли 2 барабар оширишга тенденция мавжуд (82.8% қарши 72.1 % ,  $\chi^2=2.0$ ;  $p=0.2$ ;  $OR=1.9$ ;  $95\%CI:0.8-4.36$  ва 82.8% қарши 72.4%  $\chi^2=1.9$ ;  $p=0.2$ ;  $OR=1.8$ ;  $95\%CI:0.78-4.34$ ). МИ сиз МС ва МС сиз МИ билан оғриган беморлар ўртасидаги ГЦ частотаси фарқлари статистик жиҳатдан сезиларсиз эди (72.1% қарши 72.4%,  $\chi^2=0.0$ ;  $p=0.9$ ;  $OR=1.0$ ;  $95\%CI:0.44-2.2$ ).

Шундай қилиб, плазма ГЦ даражасининг ошиши МС ва МИ патогенезида синтропияни оширади. Бу салбий клиник ҳодисалар ривожланишининг кўшимча мустақил диагностик ва прогностик белгиси сифатида ишлатилиши мумкин.

МС+МИ билан оғриган беморлар гуруҳида ГЦ мавжуд 53/39 (73.6%) беморларда ПЗЛП лар даражасининг ортиши кузатилди, ва унинг ўртача курсаткичи  $4.3 \pm 0.07$  ммоль/л ни ташкил этди. Шу билан бир вақтда, ГЦ мавжуд беморларнинг 26.4% да ПЗЛП нормал кўрсаткич қийматларидан ошмади (1-жадвалга қаранг). МС+МИ билан оғриган беморларда ГЦ учрагада МИ сиз МС ва МС сиз МИ билан оғриган беморлар гуруҳига нисбатан ПЗЛП даражасини 1.4 ва 2.3 мартта кўпроқ ортиши учун мойиллик борлиги аниқланди (мос равишда  $\chi^2=0.7$ ,  $p<0.5$ ,  $OR=1.4$ ,  $95\%CI:0.6-3.44$  ва  $\chi^2=3.7$ ,  $p<0.1$ ,  $OR=2.3$ ,  $95\%CI:0.98-5.4$ ). ГЦ мавжудлиги ПЗЛП даражасини МИ сиз МС беморларда МС сиз МИ мавжуд беморлар гуруҳига нисбатан 1.6 мартта кўпроқ ортишига олиб келади, мос равишда  $\chi^2=1.1$ ,  $p<0.3$ ,  $OR=1.6$ ,  $95\%CI:0.67-3.81$ .

Қондаги ГЦ даражасининг ошиши билан МС+МИ билан оғриган беморларнинг кичик гуруҳидаги тадқиқот натижаларини солиштирганда, 75.5% холларда ЮЗЛП даражасининг пасайишини кўрсатди. ГЦ мавжуд беморларда ЮЗЛП ўртача даражаси  $0.75 \pm 0.01$  ммоль/л ни ташкил этди. МС+МИ ва МИ бўлмаган МС мавжуд беморларда ГЦ микдорининг нормал кўрсаткичлардан ортиши, ЮЗЛП лар даражасини МС бўлмаган МИ билан оғриган беморлар гуруҳига нисбатан 1.7 ва 1.3 барабар камайтиришига тенденция кузатилди (75.5% қарши 64.3%,  $\chi^2=1.4$ ,  $p=0.3$ ,  $OR= 1.7$ ,  $95\%CI:0.71-4.14$  ва 70.5% қарши 64.3%,  $\chi^2=0.4$ ,  $p=0.3$ ,  $OR= 1.3$ ,  $95\%CI:0.54-3.27$ ).

ГЦ билан бирга келадиган МС+МИ бор беморларнинг 83.0% (53/44) да триглицеридлар даражасини урганиш натижалари, унинг МИ сиз МС бор беморларга (72.7%) ва МС сиз МИ (61.9%) мавжуд беморлар гуруҳига нисбатан статистик жиҳатдан сезиларли ортишиши кўрсатди ва мос равишда  $2.2 \pm 0.04$  ммоль/л қарши  $1.98 \pm 0.03$  ва  $1.95 \pm 0.03$  ммоль/л ни ташкил қилди (1-жадвалга қаранг).

1-жадвал

**Гипергомоцистеинемия мавжуд беморларда қоннинг биокимёвий кўрсаткичлари.**

Қоннинг	Текширилаётган гуруҳлар
---------	-------------------------

биокимёвий кўрсаткичлари	МС + МИ (n=64)	МИ сиз МС (n=61)	МС сиз МИ (n=58)
Умумий холестерин, ммоль/л	53/39 (73.6%) 6.4 ± 0.02*	44/28 (63.6%) 6.4 ± 0.02	42/24 (51.1%) 6.2 ± 0.06
Триглицеридлар, ммоль/л	53/44 (83.0%) 2.2 ± 0.04*	44/32 (72.7%) 1.98 ± 0.03	42/26 (61.9%) 1.95 ± 0.03
ПЗЛП, ммоль/л	53/39 (73.6%) 4.3 ± 0.07*	44/29 (65.9%) 3.7 ± 0.04	42/23 (54.8%) 3.7 ± 0.07
ЮЗЛП, ммоль/л	53/40 (75.5%) 0.75 ± 0.01*	44/32 (72.7%) 0.8 ± 0.01	42/27 (64.3%) 0.8 ± 0.01
НОМА-IR индекси	53/43 (81.3%) 4.1 ± 0.1*	44/31 (70.5%) 3.6 ± 0.2	42/8 (19.0%) 3.5 ± 0.2

**Изох:** \* – МС+ИМ ва МИ сиз МС ҳамда МС сиз МИ гуруҳлари ўртасидаги фарқларнинг ишончилиги  $p < 0.001$ .

ГГЦ мавжуд беморларда ўтказилган тадқиқот натижалари шуни кўрсатдики, 1-кичик гуруҳдаги беморларда УХС ва НОМА-IR индекслари сезиларли даражада юқори бўлиб,  $6.4 \pm 0.02$  ммоль/л ва  $4.1 \pm 0.1$  ни ташкил этди, 3-гуруҳ беморларида бу кўрсаткичлар  $6.2 \pm 0.06$  ммоль/л ва  $3.5 \pm 0.2$ , ( $p < 0.001$ ) ни ташкил этди, МИ сиз МС бор беморларнинг 2-кичик гуруҳида, улар  $6.4 \pm 0.02$  ммоль/л ва  $3.6 \pm 0.2$  га тенг эди.

Плазма ГЦ ни юқори бўлган МС+МИ ва МС сиз МИ мавжуд беморларнинг кичик гуруҳида триглицеридларнинг ва НОМА-IR индексини тарқалиш частотасини аниқлаш шуни кўрсатдики, МС+МИ билан оғриган беморларнинг 1-кичик гуруҳида триглицеридемия ва НОМА-IR индексинг ортиши статистик жиҳатдан 3-гуруҳга қараганда сезиларли даражада кўп учраганлигини кўрсатди (83.0% қарши 61.9%;  $\chi^2=5.4$ ;  $p=0.02$ ; OR=3; 95%CI:1.19-7.63 ва 81.3% қарши 19.0%;  $\chi^2=36.3$ ;  $p=0.01$ ; OR=18.3; 95%CI:7.1-47.01). ГГЦ МС+МИ билан оғриган беморларда МС сиз МИ мавжуд беморлар гуруҳига қараганда триглицеридлар ва НОМА-IR индексини 3 ва 18.3 баравар кўп оширади.

Мос равишда, плазма ГЦ даражаси ортиши билан триглицеридлар ва НОМА-IR индексининг частотасини ортишини таққослаганда МИ бўлмаган МС бор беморлар гуруҳида МС сиз МИ бўлган беморлар гуруҳига қараганда сезиларли равишда юқори бўлган (72.7%, қарши 61.9%;  $\chi^2=1.1$ ;  $p=0.3$ ; OR=1.6; 95%CI:0.66-4.06 ва 70.5% қарши 19.0%;  $\chi^2=22.9$ ;  $p=0.01$ ; OR=10.1; 95%CI:3.93-27.16).

Шундай қилиб, МС билан оғриган беморларда ГГЦ мавжудлиги дислипидемияни оғирлаштирди. ГГЦ нинг характерли жихати ЮЗЛП даражасини пастлиги, шунингдек, УХС, ПЗЛП, триглицеридларнинг ва НОМА-IR индексининг юқори даражада эканлиги булди.

ГГЦ ва липид спектри параметрлари ва НОМА-IR индекси ўртасидаги корреляцион боғлиқлик ўрганилди. МС ва ЮИК ривожланиши

гипергликемия, шунингдек дислипидемия ривожланиши билан чамбарчас боғлиқ булиши, бу холда, қондаги ГЦ микдорининг ортиши липид спектрининг бузилишига олиб келиши ва углевод алмашинувига хам таъсир кўрсатиши мумкин.

МС+МИ билан оғриган беморлар гуруҳида қонда ГЦ микдорининг ортиши ПЗЛП ( $r=0.64$ ), триглицеридлар ( $r=0.54$ ) хамда НОМА-IR индекси ( $r=0.35$ ) билан ишончли ( $p<0.001$ ) мусбат корреляцияга эга. Шунингдек ГЦ билан қондаги ЮЗЛП лар ( $r=-0.42$ ;  $p>0.001$ ) даражаси орасида ўртача манфий боғлиқлик аниқланди.

МИ сиз МС бўлган беморларнинг 2-кичик гуруҳида ГЦ даражасининг триглицеридлар кўрсаткичи билан алоқаси мусбат ва ўртача кучга эга булди ( $r=0.53$ ). ГЦ ва ЮЗЛП ўртасида сезиларли манфий боғлиқлик мавжуд эди ( $r=-0.55$ ). МИ сиз МС бор беморлар қонида ГЦ микдорининг ортиши билан НОМА-IR индекси ўртасида кучсиз мусбат корреляция аниқланди ( $r=0.19$ ).

1-чи ва 3-чи кичик гуруҳларнинг кўрсаткичларидан фарқли ўлароқ МИ сиз МС билан оғриган беморларда ГЦ даражаси ва қондаги ПЗЛП кўрсаткичи ўртасида сезиларли мусбат корреляция аниқланди ( $r=0.7$ ), бу МС ривожланишида ГЦ нинг сезиларли хиссасини кўрсатади.

Қондаги ПЗЛП ва триглицеридлар кўрсаткичининг ортиши билан мусбат ўртача корреляция ( $r=0.60$  и  $r=0.51$ ) ва ЮЗЛП лар микдорининг пасайиши ( $r=-0.38$ ) билан қондаги ГЦ микдорининг кўпайиши ўртасида манфий кучсиз корреляция кузатилди. МС сиз МИ билан оғриган беморларда ГЦ даражаси ва НОМА-IR индекси ўртасида ҳеч қандай корреляцион боғлиқлик йўқлиги аниқланди ( $r=0.01$ ).

Олинган маълумотлар МС билан оғриган беморларда плазма ГЦ даражаси ва липид спектри, шунингдек НОМА-IR индекси ўртасида боғлиқлик мавжудлигини кўрсатди.

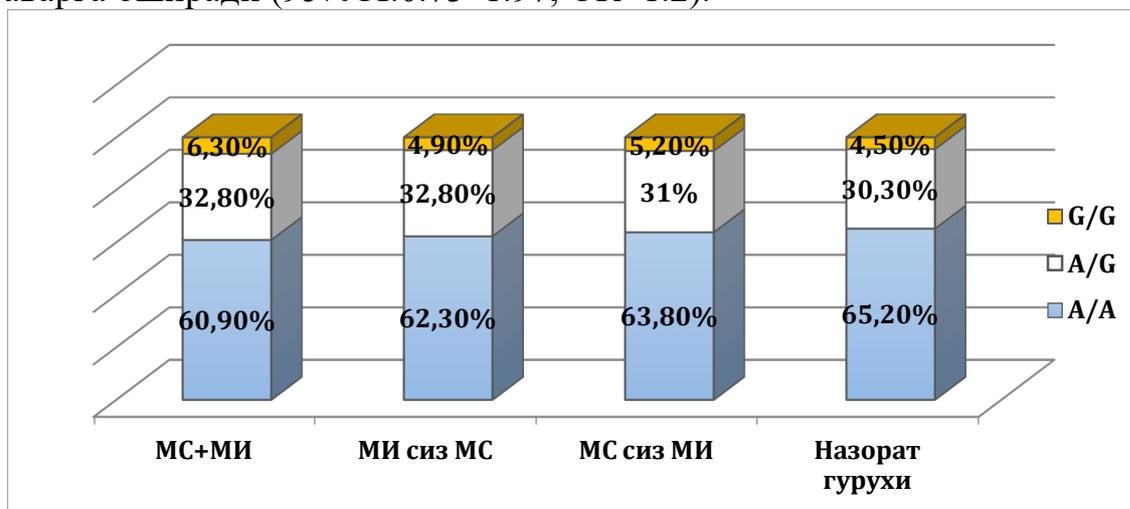
Шундай қилиб, МС да қон зардобидида ГЦ даражасининг ошиши МС ва унинг юрак-қон томир асоратларининг прогностик жиҳатдан ноқулай белгиси бўлиб хизмат қилиши мумкин.

Диссертациянинг **«Метаболик синдром мавжуд беморларда молекуляр генетик тадқиқотлар натижалари»** деб номланган тўртинчи бобида асосий ва назорат гуруҳида PPAR $\alpha$  (rs2016520), ADRB2 (rs1042713), ADRB2 (rs1042714), ADRB3 (rs4994), PPAR $\gamma$ 2 (rs1801282), FABP2 (rs1799883) регулятор генларини ўрганиш натижалари келтирилган.

Назорат гуруҳи ва беморларнинг ўрганилаётган гуруҳлари намуналари генотипларнинг ассоциатив таҳлили "case-control" дизайни ёрдамида амалга оширилди. Ўрганилган генотип частоталари Харди–Вайнберг мувозанатига мос келадиган бўлса, асосий гуруҳ беморлари ёки соғлом одамлар учун репрезентатив ҳисобланган.

МС+МИ (22.7%) мавжуд беморларининг асосий гуруҳида PPAR $\alpha$  генидаги A/G полиморфизмининг ёввойи А аллелидан фарқли ўлароқ, ушбу полиморфик маркернинг минор G аллели назорат гуруҳига нисбатан сезиларсиз даражада кўпроқ учраши кузатилди (19.7%). Юқорида айтиб ўтилган аллелнинг таркалиш частотасидаги сезиларсиз фарқга қарамай, МС

билан биргаликда МИ ривожланиш хавфига тенденцияси аниқланди. PPARD генетик маркерининг минор G аллелининг мавжудлиги назорат гуруҳига нисбатан ушбу патологияларни ривожланиш хавфини 1.2 бараварга оширади (95%CI:0.73–1.97, OR=1.2).



**3-расм. Беморларнинг асосий (n=183) ва назорат гуруҳида (n=155) PPARD генида A/G полиморфизми генотипларининг тарқалиши.**

Ушбу тенденция PPARD генининг A/G полиморфизми ноқулай G/G гаплотипи мавжудлигида ҳам аниқланди. Мутант G/G гаплотипини мавжудлигида МС билан МИ биргаликда ривожланиш хавфи назорат гуруҳига қараганда 1.4 бараварга ортади (6.3% қарши 4.5%, 95%CI:0.4–4.97, OR=1.4) (3-расмга қаранг).

Кейинги қадам миокард инфаркти бўлмаган МС, МС сиз МИ ва назорат гуруҳидаги беморлар ўртасида PPARD генининг A/G полиморфизми аллель ва генотипларининг тарқалиш частотасини ўрганиш будди. Олинган статистик муолажалар натижалари шуни кўрсатдики, ушбу кўрсаткичларга кўра, назорат гуруҳи миокард инфаркти бўлмаган МС ва МС бўлмаган МИ билан оғриган беморларнинг асосий гуруҳидан биров фарқ қилган.

Шундай қилиб, МС+МИ хавфини оширишда ўрганилаётган генетик детерминантнинг патогенетик роли кам деган хулосага келиш мумкин ва маълумотлар ўрганилаётган генларда бу полиморфизмларнинг паст прогностик таъсирини кўрсатиши мумкин.

Шуни ҳам таъкидлаш керакки, беморларнинг асосий гуруҳида PPARG2 генининг мутант Ala/Ala генотипи частотасининг ошиши уларнинг ташувчилари МС+МИ ривожланиш хавфи (3.2 баробар) ошган шахслар эканлигини кўрсатади ( $\chi^2=3.1$ ;  $p=0.1$ ; OR=3.2; 95%CI:0.89-11.56) (2-жадвалга қаранг). Бу ҳолат мутант аллеллар ва генотипи беморларда ёввойи Pro аллел ва Pro/Pro генотипининг ҳимоя таъсирининг йўқолиши билан боғлиқ бўлиши мумкин.

Ala/Ala мутант генотипи OR=2.0, 95%CI:0.43-8.77 кўрсаткичлари билан бирга МИ сиз МС ривожланишида хавф генотипи сифатида қайд этилган ва МС ривожланиш хавфи тенденцияси ушбу PPARG2 генининг Pro12Ala полиморфизми мутант генотипининг мавжуд беморлар гуруҳида назорат гуруҳига

нисбатан 2.0 баравар кўп бўлган. Олинган маълумотлар шуни кўрсатадики, PPARG2 генидаги Pro12Ala полиморфизмининг Ala/Ala мутант генотиби MC ривожланиши учун ноқулай прогностик хавф омилларидан биридир.

## 2-жадвал

### MC+МИ билан оғриган беморлар ва назорат гуруҳида PPARG2 генида Pro12Ala полиморфизмининг аллеллари ва генотипларини учраши.

Аллель ва генотиплар	Текширилган аллеллар ва генотиплар сони				$\chi^2$	p	OR	95%CI
	MC +МИ		Назорат гуруҳи					
	n	%	n	%				
Pro	100	78.1	260	83.9	2.0	0.20	0.7	0.41 – 1.15
Ala	28	21.9	50	16.1	2.0	0.20	1.5	0.87 – 2.44
Pro/Pro	41	64.1	109	70.3	0.8	0.40	0.8	0.41 – 1.39
Pro/Ala	18	28.1	42	27.1	0.0	0.90	1.1	0.55 – 2.02
Ala/Ala	5	7.8	4	2.6	3.1	0.10	3.2	0.89 – 11.56

Таққослаш гуруҳларида PPARG2 генининг Pro12Ala полиморфизмининг алел ва генетик мавжудлиги кўрсаткичлари назорат гуруҳи ва MC сиз МИ беморлар гуруҳида деярли тенг қийматларда аниқланди ва шунинг учун бу полиморфизм MC бўлмаган беморларда МИ ривожланишига таъсир қилмайди.

Кейинчалик, биз асосий гуруҳ беморлари ўртасида PPARG2 генининг Pro12Ala полиморфизмининг учраш частотасидаги фарқни ўргандик.

PPARG2 генининг Pro12Ala полиморфизмининг хусусиятларини ўрганаётганда MC+МИ билан оғриган беморларда мутант Ala аллелини аниқлаш частотасида сезиларли фарқлар мавжудлиги аниқланди. Хусусан, агар MC+МИ мавжуд беморларнинг асосий кичик гуруҳида мутант Ala аллелининг частотаси 21.9% ни ташкил этган бўлса ( $\chi^2=4.1$ ;  $p=0.05$ ), MC бўлмаган МИ билан оғриган беморларнинг кичик гуруҳида эса бу кўрсаткич 12.1% га тенг эди. Аниқланган натижалар PPARG2 генининг Pro12Ala полиморфизмининг Ala аллелининг MC+МИ ривожланиш хавфи (2.0 баробар) ортганлиги билан боғлиқликни кўрсатади. Ҳисобланган OR га мувофиқ, PPARG2 генининг Pro12Ala полиморфизмининг ноқулай Ala/Ala генотип ташувчиларида MC+МИ ривожланиш хавфи ушбу полиморфизмининг бошқа генотиплари ташувчиларига қараганда MC бўлмаган МИ билан оғриган беморларга нисбатан 4.8 бараварга ортади.

Шуни таъкидлаш керакки, MC+МИ билан оғриган беморлар гуруҳидаги PPARG2 генининг Pro12Ala полиморфизми билан, МИ бўлмаган MC билан оғриган беморлар гуруҳига нисбатан мутант Ala/Ala генотипининг частотаси ортишига тенденция қайд этилган. Статистик ҳисоботга кўра, Ala/Ala генотипининг ташувчиларида PPARG2 генининг Pro12Ala полиморфизмининг бошқа генотипларини ташувчиларга қараганда

касалликни ривожланиш эҳтимоли 1.6 барабар кўп ( $\chi^2=0.4$ ;  $p=0.6$ ;  $OR=1.6$ ;  $95\%CI:0.38-7.08$ ).

Ушбу натижалар билан бир қаторда, PPARG2 генининг Pro12Ala полиморфизмининг Pro/Ala ва Ala/Ala генотиплар ўртасида аниқланган фарқлар, MC сиз МИ мавжуд беморларга нисбатан МИ сиз MC ривожланиш хавфини 1.7 ва 3.0 барабар ортишига тенденциясини кўрсатиши мумкин ( $31.2\%$  қарши  $20.7\%$ ;  $\chi^2=1.7$ ;  $p=0.2$ ;  $OR=1.7$ ;  $95\%CI:0.76-3.98$  ва  $4.9\%$  қарши  $1.7\%$ ;  $\chi^2=0.9$ ;  $p=0.4$ ;  $OR=3.0$ ;  $95\%CI:0.33-26.43$ ).

Олинган маълумотлар PPARG2 генининг Pro12Ala полиморфизмининг MC ривожланиш патогенезига ва унинг МИ билан синтропиясига қўшган хиссасини кўрсатиши мумкин.

Бизнинг тадқиқотимиз ADRB2 генидаги Arg16/Gly мутацияларининг MC ва МИ хавфига таъсирида сезиларли фарқларни топмади. Ушбу полиморфизм аниқланганда OR статистик аҳамиятга эга эмас эди ( $\chi^2<3.84$ ,  $p>0.05$ ).

Олинган паст чегара қийматларини  $OR=0.5$  ( $95\%CI:0.28-0.9$ ) да  $\chi^2=5.3$ ;  $p=0.03$  таҳлил қилиш ADRB2 генидаги Gln27Glu полиморфизмининг қулай Gln/Gln генотипининг MC + МИ ривожланишига қарши ҳимоя таъсирининг далили сифатида олинган қийматларнинг юқори статистик ишончилигини кўрсатиши мумкин. Бу текширилаётган беморларнинг соматик ҳолати кўрсаткичлари билан чамбарчас боғлиқ бўлган организмнинг ҳимоя тизимларининг ижобий сифатининг кўрсаткичларидан биридир (3-жадвалга қаранг).

Ушбу полиморфизмининг Glu/Glu ноқулай генотипик варианты MC ривожланишининг асосий сабабларидан бири бўлиши мумкин ва MC+МИ ҳамда ушбу касалликнинг клиник фенотипини ривожланиш хавфига генетик мойилликнинг ривожланишига муҳим ҳисса қўшади. ADRB2 генидаги Gln27Glu полиморфизмининг ноқулай Glu/Glu полиморфизмини аниқлаш MC+МИ ҳосил бўлиш хавфини назорат гуруҳига нисбатан 3.9 барабар оширади ( $15.6\%$  қарши  $4.5\%$  да  $\chi^2<7.8$ ,  $p=0.01$ ,  $95\%CI:1.5-10.2$ ,  $OR=3.9$ ) (3-жадвалга қаранг).

### 3-жадвал

#### MC+МИ билан оғриган беморлар ва назорат гуруҳида ADRB2 генида Gln27Glu полиморфизмининг аллеллари ва генотипларини учраши.

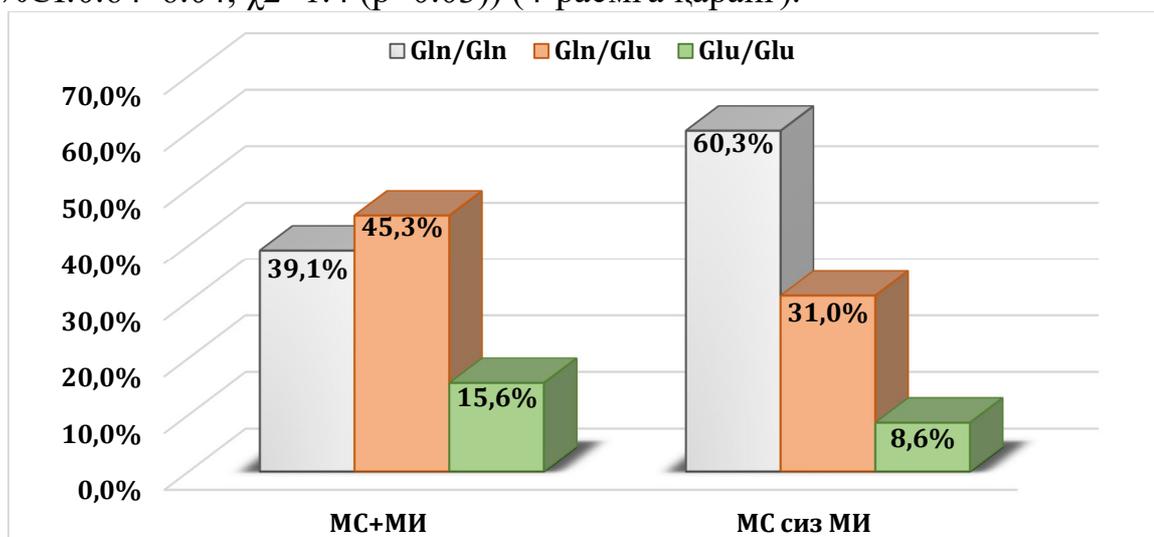
Аллель ва генотиплар	Текширилган аллеллар ва генотиплар сони				$\chi^2$	P	OR	95%CI
	MC +МИ		Назорат гуруҳи					
	n	%	n	%				
Gln	79	61.7	235	75.8	8.9	0.01	0.5	0.33 – 0.8
Glu	49	38.3	75	24.2	8.9	0.01	1.9	1.25 – 3.01
Gln/Gln	25	39.1	87	56.1	5.3	0.03	0.5	0.28 – 0.9
Gln/Glu	29	45.3	61	39.4	0.7	0.50	1.3	0.71 – 2.3
Glu/Glu	10	15.6	7	4.5	7.8	0.01	3.9	1.5 – 10.2

Бундан ташқари, МИ сиз MC бўлган беморларда ADRB2 генининг Gln27Glu полиморфизмининг учраш частотасидаги фарқлар ўрганилди. ADRB2 генидаги Gln27Glu полиморфизмининг ноқулай гомозиготли Glu/Glu генотиби (13.1% қарши 4.5%) энг юқори ишонч даражасини кўрсатди, бу кўрсаткичлар бўйича (OR=3.2) энг юқори қийматга эга бўлган хатар генотиби сифатида қайд этилган (95%CI:1.16-8.82) ва ишончининг юқори даражаси ( $\chi^2=5.0$   $p=0.05$ ) назорат гуруҳига нисбатан MC хавфини 3.2 баравар оширишни кўрсатади. Ушбу полиморфизмнинг қулай Gln/Gln генотиби ушбу патологиянинг ривожланишига ҳимоя қилиш ҳиссасини кўшган (37.7% қарши 56.1%,  $\chi^2<5.9$ ,  $p=0.03$ , 95%CI:0.26–0.86, OR=0.5 да).

Шундай қилиб, олинган маълумотлар шуни кўрсатадики, ADRB2 генининг Gln27Glu полиморфизмининг Glu мутант аллел варианты ва у билан боғлиқ Glu/Glu генотиби назорат гуруҳига нисбатан MC ривожланишига мойилликка катта ҳисса қўшади. Шу билан бирга, қулай Gln аллели ва ёввойи Gln/Gln генотипининг мавжудлиги, аксинча, ушбу патологиянинг ривожланиш эҳтимолини камайтиради.

Мутант Glu/Glu генотипининг таққосланган гуруҳлар ўртасида тарқалиш частотасидаги сезиларсиз фарқга қарамай, MC сиз МИ гуруҳи беморларида назорат гуруҳига нисбатан ADRB2 Gln27Glu полиморф маркернинг юқорида айтиб ўтилган генотиби мавжудлигида MC сиз МИ ривожланиш хавфини (2 баравар) ортишига тенденция мавжуд булди (8.6% қарши 4.5%,  $\chi^2<1.3$ ,  $p=0.3$ , 95%CI:0.62-6.43, OR=2.0 да).

Беморларнинг асосий гуруҳлари ўртасида ADRB2 гени Gln27Glu учраш частотасини ўрганиш шуни кўрсатдики, гетерозиготли генотип Gln/Glu ва ноқулай генотип Glu/Glu таҳлили MC+МИ ва MC сиз МИ бўлган беморлар ўртасида юқоридаги генотипларнинг учраш частотасида фарқни аҳамиятсиз эканлигини аниқлади (45.3% ва 31.0% мос равишда; OR = 1.8; 95%CI:0.88–3.86;  $\chi^2=2.6$  ( $p=0.02$ ) ҳамда 15.6% ва 8.6% мос равишда; OR = 2.0; 95%CI:0.64–6.04;  $\chi^2=1.4$  ( $p=0.03$ )) (4-расмга қаранг).



**4-расм. Асосий гуруҳ беморларнинг MC+МИ (n=64) ва MC сиз МИ гуруҳида (n=58) ADRB2 Gln27Glu полиморфизми генотипларининг тарқалиши. Узбекча қилиш диаграммани.**

Gln/Glu ва Glu/Glu генотиплари курсаткичлари OR=1.8 и 2.0 бўлганига қарамай, бу генотиплар сезиларли аҳамиятга эга эмаслиги аниқланди. Шу билан бирга, Gln/Glu ва Glu/Glu ноқулай генотипларининг мавжудлиги MC+МИ пайдо бўлишига бошланғич таъсир кўрсатди, бу ерда MC+МИ ривожланиш хавфи MC бўлмаган МИ мавжуд беморларга нисбатан 1.8 ва 2.0 барабар ортди.

Шундай қилиб, ADRB2 генининг Gln27Glu полиморф маркерининг Glu аллель варианты ва гетерозиготали Gln/Glu генотиби, мутант Glu/Glu генотиби MC+МИ ривожланишига мойил бўлишига катта ҳисса қўшади ва бу патологиянинг ривожланиши учун прогностик омиллардан бири ҳисобланади, шу билан бирга мажор Gln аллели ва у билан боғлиқ ёввойи генотип Gln/Gln ҳимоя таъсир курсатади. Олинган маълумотлар MC+МИ патологиясини ривожлантиришда ўрганилган полиморфизмларнинг шубҳасиз роли ва иштироки борлигини кўрсатади.

Умуман олганда, ушбу тадқиқот натижаларига кўра, анамнезда MC+МИ ва МИ бўлмаган MC мавжуд беморлар ўртасида аллел ва генотип частоталарида аҳамиятсиз фарқлар топилди ( $\chi^2 < 3.84$ ,  $p > 0.05$ ).

МИ сиз MC ва MC сиз МИ бўлган беморларда ADRB2 генининг Gln27Glu полиморфизмининг аллель ва генотипларининг учраш частотасини ўрганиш давомида сезиларли фарқлар аниқланди.

ADRB2 генининг Gln27Glu полиморфизмининг Gln ва Glu аллелларининг тарқалишини ўрганиш шуни кўрсатдики, МИ бўлмаган MC билан оғриган беморларда MC бўлмаган МИ билан оғриган беморларга нисбатан, минор турдаги Glu аллел хавф солувчи қийматга эга (1.9 мартта), мажор турдаги Gln аллел эса ҳимоя таъсирига эга бўлган. Олинган натижалар  $\chi^2$ -квадрат ва p-value кўрсаткичлари бўйича текширилди ва уларнинг аҳамияти ва ишончилиги тасдиқланди (62.3% қарши 75.9%  $\chi^2 = 5.1$ ;  $p = 0.03$  и 37.7% қарши 24.1%  $\chi^2 = 5.1$ ;  $p = 0.03$ ).

ADRB2 генининг Gln27Glu полиморфизмининг ноқулай гетерозиготли Gln/Glu генотиби МИ сиз MC билан оғриган беморларда сезиларли даражада юқори бўлган, бу 49.2% ҳолларда учраган. MC сиз МИ билан оғриган беморлар гуруҳида эса бу генотип 31.0% ҳолларда аниқланган, мос равишда OR=2.2 (95%CI:1.02-4.53): ва  $\chi^2 \geq 4.1$  ( $p = 0.05$ ), ва MC хавфини мойил маркери ҳисобланиб 2.2 марттага оширган. ADRB2 генининг мутант Glu/Glu генотипининг частотаси МИ сиз MC беморлар гуруҳида статистик жиҳатдан ишончсиз булди. Аммо, бу фарқларга қарамай, коэффицентлар нисбатини (OR) ўрганиш шуни кўрсатдики, OR>1, яъни ADRB2 генининг Glu/Glu мутациясига эга бўлган шахсларда (OR=1.6; 95%CI:0.5-5.17) MC ривожланиш эҳтимоли 1.6 барабар ошди.

Шундай қилиб, олинган маълумотлар ADRB2 генининг Gln27Glu полиморфизми MC ривожланишида муҳим рол ўйнашини кўрсатди.

Генотип частотаси тақсимотининг қиёсий таҳлили шуни кўрсатдики, ADRB3 генидаги Trp64Arg полиморфизмининг ёввойи генотиби MC+МИ - 34 (53.1%) билан оғриган беморлар гуруҳида ҳам, соғлом шахслар орасида ҳам - 124 (80.0%) устунлик қилган. Олинган паст чегара қийматларини

тахлил қилиш  $OR=0.3$  (95%CI:0.15-.52)  $\chi^2=16.3$ ;  $p=0.01$  да, MC+МИ шаклланишига қарши гомозиготли Try/Try генотипининг ҳимоя таъсирининг далили сифатида олинган қийматларнинг юқори статистик ишончлилигини кўрсатиши мумкин (4-жадвалга қаранг).

#### 4-жадвал

### MC+МИ билан оғриган беморлар ва назорат гуруҳида ADRB3 генида Try64Arg полиморфизмининг аллеллари ва генотипларини учраши.

Аллель ва генотиплар	Текширилган аллеллар ва генотиплар сони				$\chi^2$	p	OR	95%CI
	MC +МИ		Назорат гуруҳи					
	n	%	n	%				
Try	92	71.9	275	88.7	18.9	0.01	0.3	0.2 – 0.54
Arg	36	28.1	35	11.3	18.9	0.01	3.1	1.85 – 5.1
Try/Try	34	53.1	124	80.0	16.3	0.01	0.3	0.15 – 0.52
Try/Arg	24	37.5	27	17.4	10.2	0.01	2.8	1.5 – 5.4
Arg/Arg	6	9.4	4	2.6	4.8	0.05	3.9	1.15 – 13.21

Шу билан бирга, шуни таъкидлаш керакки, ADRB3 генидаги Try64Arg полиморфизмининг мутат Arg/Arg генотиби иккала гуруҳда ҳам жуда кам учради: MC+МИ билан оғриган беморларда 9.4% ва соғлом одамларда 2.6% ҳолларда. Шу билан бирга, ADRB3 генида Try64Arg полиморфизмининг мутант Arg/Arg генотиби мавжуд бўлганда MC+МИ ривожланишининг нисбий хавфи деярли 4 баравар ошди -  $OR=3.9$ ,  $\chi^2=4.8$ ,  $p=0.05$ , 95%CI:1.15-13.21(4-жадвалга қаранг).

Шундай қилиб, ADRB3 генида Try64Arg полиморфизмини аниқлашнинг олинган натижалари назорат гуруҳига нисбатан MC+МИ ривожланишига ноқулай Arg аллели ва у билан боғлиқ мутант Arg/Arg генотипининг ҳиссаси мавжудлигини кўрсатади, ёввойи Try аллели ва қулай Try/Try генотиби аксинча, ушбу патологиянинг ривожланиш эҳтимолини камайтиради.

Try (83.6% қарши 88.7%) ва Arg (16.4% қарши 11.3%) гомозиготли Try/Try (72.1% қарши 80.0%) ва Arg/Arg (4.9% қарши 2.6%), шунингдек гетерозиготли Try/Arg (23.0% қарши 17.4%) МИ сиз MC бўлган асосий гуруҳда ва назорат гуруҳида паст кўрсаткичларга эга ва статистик аҳамиятга эга эмас булди. Аммо, аҳамиятсиз фарқга қарамай, статистик аҳамиятга эга қийматлар тенглиги тенденцияси ва ADRB3 генида Try64Arg полиморфизмининг генотипик вариантларининг (Try/Arg  $OR=1.4$ ,  $\chi^2=0.9$ ,  $p=0.4$ , 95%CI:1.68-2.92 да ва Arg/Arg  $OR=2.0$ ,  $\chi^2=0.8$ ,  $p=0.4$ , 95%CI:0.43-8.77 да) сифат белгилари ( $\chi^2<3.84$ ,  $p>0.05$ ) чегаралари ичида аниқланди.

ADRB3 генида Try64Arg полиморфизмининг аллеллари ва генотиплари частотасининг паст аниқланиш қийматларининг аниқланган тенденциялари MC ривожланишининг коэффициент нисбати (ёки) таҳлили билан тасдиқланган.

МИ сиз MC ривожланиш хавфи мутант Arg аллели ва Try/Arg ва Arg/Arg ноқулай генотиплари мавжуд бўлганда 1.5, 1.4 ва 2.0 баробар ортиши аниқланди.

MC сиз МИ билан оғриган беморлар ва назорат гуруҳларида генотипларнинг учраш сонини таққослашда ҳам сезиларли фарқлар аниқланди. MC сиз МИ билан оғриган беморларнинг ўрганилаётган гуруҳларида ADRB3 генида Try64Arg полиморфизмининг доминант генотипи гомозиготли Try/Try генотипи бўлиб, текширилган шахсларнинг 56.9 фоизида топилган.

Ушбу гуруҳдаги Try/Arg ва Arg/Arg генотипларининг частоталари мос равишда 37.9% ва 5.2% ҳолларда қайд этилган. ADRB3 генида Try64Arg полиморфизмининг Arg типидagi аллелни, гетерозиготали Try/Arg генотипининг аниқлашнинг ҳисобланган нисбий имконияти, MC бўлмаган МИ билан оғриган беморларда қуйидагини ташкил қилди: OR=2.5 да 95%CI-1.46-4.29 ва OR=2.9 да 95%CI-1.5-5.6, бу ADRB3 генида Try64Arg полиморфизмининг Arg аллел варианты ва гетерозиготли Try/Arg генотипини MC сиз МИ шаклланишига олиб келишга хавф таъсири мавжудлигини тасдиқлайди.

Шу билан бирга, беморлар орасида мажор Try аллели ва ёввойи Try/Try генотипининг улуши назорат гуруҳига нисбатан OR<1 эди ( $\chi^2=11.1$ ;  $p=0.01$ ), бу ушбу аллелнинг MC сиз МИ шаклланишига нисбатан ҳимоя таъсирини тасдиқлайди.

Жаҳон адабиётини таҳлил қилиш асосида бизнинг тадқиқотимиз маълумотлари ҳам ADRB3 генида Try64Arg полиморфизмининг гомозиготли Arg/Arg ва гетерозиготли Try/Arg варианты MC сиз МИ шаклланишида муҳим рол ўйнайди ва МИ ривожланиш хавфининг мустақил белгиси ҳисобланади деган хулосага келишимизга имкон беради. ADRB3 генида Try64Arg полиморфизмини Try/Try генотипик варианты, аксинча, ҳимоя таъсирига эга буди, яъни МИ ривожланишидан ҳимоя қилади.

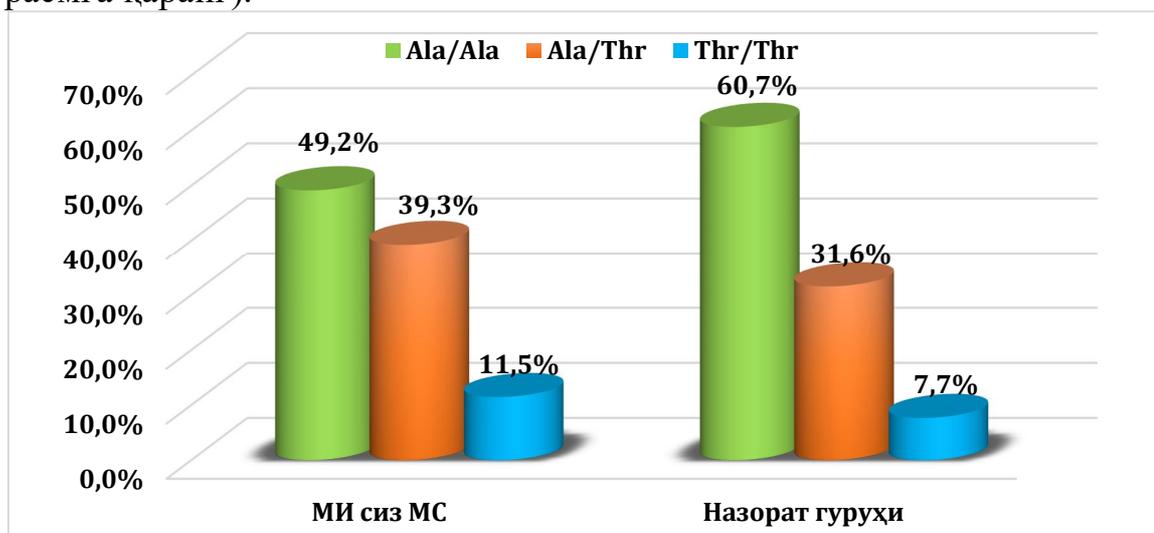
Назорат гуруҳига нисбатан MC+МИ бўлган беморларда FABP2 генида Ala54Thr полиморфизмининг генотипик частоталарининг тақсимланиши мутант Thr/Thr генотипининг частотасини ортишига тенденция мавжудлиги билан (12.5% қарши 7.7%;  $\chi^2=1.2$ ;  $p=0.3$ ; OR=1.7; 95%CI:0.67-4.35) ва Ala/Ala ёввойи генотипининг пасайиши (53.1% қарши 60.7%;  $\chi^2=1.1$ ;  $p=0.4$ ; OR=0.7; 95%CI:0.41-1.32) гетерозиготли Ala/Thr генотипи (34.4% қарши 31.6%;  $\chi^2=0.2$ ;  $p=0.7$ ; OR=1.1; 95%CI:0.61-2.1) учун ишончсиз фарқлар билан тавсифланган.

Шу билан бирга, MC+МИ билан оғриган беморлар орасида FABP2 генида Ala54Thr полиморфизмининг Thr mutant аллелини назорат гуруҳига нисбатан 1.4 мартта ортиши аниқланди (29.7% қарши 23.6%,  $\chi^2=1.8$ ;  $P=0.2$ ; OR=1.4; 95%CI 0.87-2.17), бу бизга MC+ИМ ни шакллантириш хавфи билан унинг мойиллигига тенденция мавжудлигини тасдиқлашга имкон беради.

MC+МИ билан оғриган беморларнинг кичик гуруҳида FABP2 генидаги Ala54Thr полиморфизмини ўрганиш бўйича ушбу таҳлил натижалари бизга ноқулай Thr аллелининг частотаси ва FABP2 генидаги Ala54Thr

полиморфизмининг мутант Thr/Thr генотипининг кўпайиши ва қулай Ala/Ala генотипининг частотасининг пасайиши туфайли унинг функционал фаоллигининг заифлашишини аниқлашга имкон берди.

Назорат гуруҳига нисбатан МИ сиз МС билан оғриган беморларнинг кичик гуруҳида ўтказилган FABP2 генидаги Ala54Thr полиморфизмининг аллеллари ва генотипларининг частота тақсимотидаги фарқларнинг қиёсий таҳлили минор Thr аллели ва у билан боғлиқ мутант Thr/Thr генотипининг ортишига тенденция аниқлади (31.2% қарши 23.6%,  $\chi^2=2.6$ ;  $p=0.2$ ; OR=1.5; 95%CI:0.92-2.33 ва 11.5% қарши 7.7%,  $\chi^2=0.8$ ;  $p=0.4$ ; OR=1.5; 95%CI:0.58-4.11). Юқоридаги FABP2 генидаги Ala54Thr полиморфизмининг аллель ва генотипи мавжудлигида МИ сиз МС ривожланиш хавфи 1.5 баробар ортади (5-расмга қаранг).



**5-расм. Асосий гуруҳ беморларнинг МИ сиз МС (n=61) ва назорат гуруҳида (n=155) FABP2 генининг Ala54Thr полиморфизми генотипларининг тарқалиши.**

МИ сиз МС билан оғриган беморларнинг кичик гуруҳини назорат гуруҳи билан таққослаганда, FABP2 генидаги Ala54Thr полиморфизмининг гетерозиготли Ala/Thr генотипи частотасини МИ сиз МС билан оғриган беморларда деярли 1.5 баравар ортишига тенденция мавжудлиги билан ажралиб турди (39.3% қарши 31.6%;  $\chi^2=1.2$ ;  $p=0.3$ ; OR=1.4; 95%CI:0.76-2.59) (5-расмга қаранг).

Натижаларни статистик таҳлил қилиш маълумотлари шуни кўрсатадики, FABP2 генидаги Ala54Thr полиморфизми Thr минор аллели мавжуд бўлганда, частотасидаги аҳамиятсиз фарқга қарамай, назорат гуруҳига нисбатан МС сиз МИ ривожланиш хавфини оширишга тенденция (1.3 марта) мавжуд ( $\chi^2=1.1$ ;  $p=0.3$ ; OR=1.3; 95%CI:0.8-2.09).

FABP2 генидаги Ala54Thr полиморфизм генотипларининг МС бўлмаган МИ билан оғриган беморлар орасида частотаси тақсимотини баҳолаш Ala/Thr ноқулай гетерозиготли генотипининг энг юқори частотасини аниқлади (мос равишда 39.7% қарши 31.6%), бу назорат гуруҳига нисбатан МС сиз МИ ривожланиш хавфи (1.4 марта) тенденцияси билан боғлиқ.

Бундан ташқари, асосий гуруҳларнинг беморларини таққослаганда, FABP2 генидаги Ala54Thr полиморфизмининг аллеллари ва генотипларининг частота тақсимотининг қиёсий таҳлили MC+МИ билан оғриган беморларда ўрганилган генетик кўрсаткичларга кўра MC сиз МИ бўлган беморларга нисбатан статистик жиҳатдан сезиларли фарқларни мавжуд эмаслиги аниқланди. Шунга ўхшаш ҳолат FABP2 генидаги Ala54Thr полиморфизмининг аллеллари ва генотипларининг MC+МИ ва МИ бўлмаган MC мавжуд беморлар ўртасида тарқалиш частотасининг қиёсий таҳлилида ҳам кузатилди.

Диссертациянинг «**Фолат циклининг MTHFR генидаги C677T генетик маркерининг молекуляр генетик тадқиқотлари натижалари ва унинг метаболик синдром мавжуд беморларнинг қонидаги гомоцистеин даражаси билан алоқаси**» деб номланган бешинчи бобда MTHFR генидаги полиморфик маркер C677T ва унинг қондаги гомоцистеин даражаси билан боғлиқлигини ўрганиш натижалари келтирилган.

Фолат цикли ГЦ дан метионин аминокислотасини синтез қилишнинг кўп босқичли жараёни бўлиб, у учта фермент томонидан бошқарилади: метиленететрагидрофолат редуктаза (MTHFR), метионин синтаз редуктаза (MTRR) ва метионин синтаз (MTR).

Тадқиқот давомида MTHFR генининг C677T маркери ўрганилди. MTHFR генининг C677T маркери 3 генотип C/C, C/T, T/T дан иборат.

Статистик ҳисоботга кўра, минор T аллелининг ташувчиларида MTHFR генининг C677T генетик маркерининг мажор C аллелининг ташувчиларига қараганда касалликни (MC+МИ) ривожланиш эҳтимоли 1.7 барабар кўп. Улар орасидаги фарқ сезиларлик статистик аҳамиятга эга эканлиги аниқланди (36.7% қарши 25.2%,  $\chi^2=5.9$ ;  $p=0.03$ ; OR=1.7; 95%CI:1.11-2.68 да). Тадқиқотлар шуни кўрсатдики, MTHFR генининг C677T генетик маркерининг дастлабки C аллели MC+МИ ривожланишига қарши ҳимоя таъсирга эга (63.3% қарши 74.8%,  $\chi^2=5.9$ ;  $p=0.03$ ; OR=0.6; 95%CI:0.37-0.9 да) (5-жадвалга қаранг).

#### 5-жадвал

#### MC+МИ билан оғриган беморлар ва назорат гуруҳида MTHFR генида C677T полиморфизмининг аллеллари ва генотипларини учраши.

Аллель ва генотиплар	Текширилган аллеллар ва генотиплар сони				$\chi^2$	P	OR	95%CI
	MC +МИ		Назорат гуруҳи					
	n	%	n	%				
C	81	63,3	232	74,8	5,9	0,03	0,6	0,37 - 0,9
T	47	36,7	78	25,2	5,9	0,03	1,7	1,11 - 2,68
C/C	25	39,1	89	57,4	6,1	0,03	0,5	0,26 - 0,86
C/T	31	48,4	54	34,8	3,5	0,10	1,8	0,98 - 3,16
T/T	8	12,5	12	7,7	1,2	0,30	1,7	0,67 - 4,35

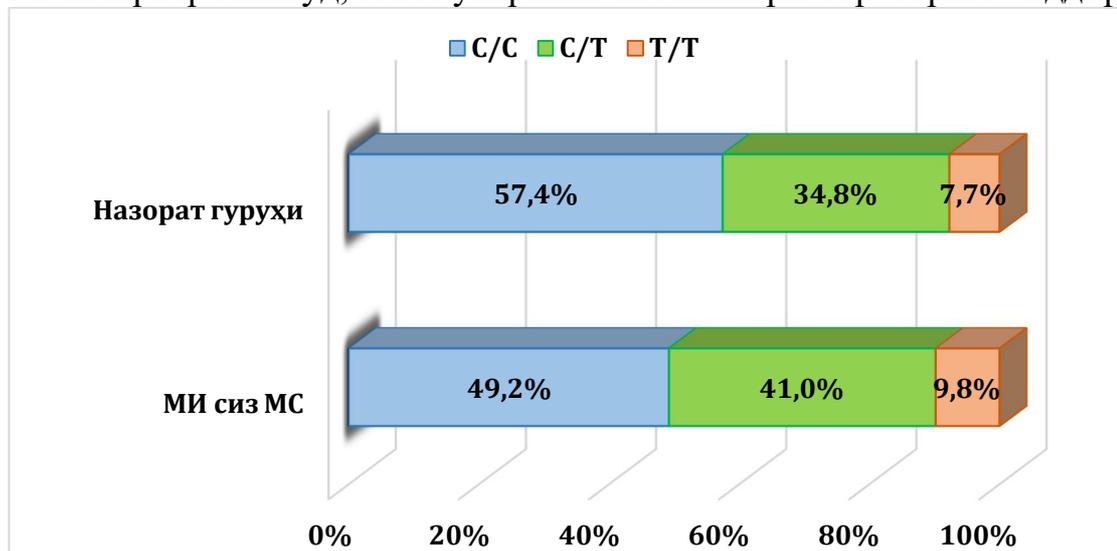
Шуни таъкидлаш керакки, асосий (МС+МИ) ва назорат гуруҳларида қиёсий таҳлилда МТНFR генининг С677Т полиморфик маркерининг генотипларини генетик тадқиқотлар қилиш натижалари асосий кичик гуруҳда функционал ноқулай гетерозиготли С/Т генотибида касаллик келтириб чиқариш эҳтимолини аниқлади (48.4% қарши 34.8%, OR=1.8; CI95%:0.98-3.16 да). Шу билан бирга, касалликни келтириб чиқариш эҳтимоли МТНFR генининг С677Т генетик маркерининг Т/Т мутант генотибида ҳам кузатилган (12.5% қарши 7.7%, OR=1.7, CI95%: 0.67-4.35 да) (5-жадвалга қаранг).

Генотипик частоталарда МС сиз МИ бўлган беморларнинг С677С генотипининг улуши назорат гуруҳи билан солиштирганда 39.7% гача камайди, МТНFR генининг С677Т генетик маркерининг С677Т ва Т677Т ноқулай генотипларининг частоталари эса мос равишда 48.3% ва 12.1% гача ошди. Бу хусусиятлар МТНFR генининг С677Т генетик маркерининг С677Т ва Т677Т генотиплари шартли соғлом донорларга нисбатан МИ хавфини ривожланиши тенденцияси билан ассоциациясини кўрсатиши мумкин.

Шундай қилиб, МТНFR генининг С677Т генетик маркерининг С677Т ва Т677Т ноқулай генотиплари мавжуд бўлганда, МИ ривожланиш хавфи 1.8 ва 1.6 баробар ортади ( $\chi^2=3.2$ ;  $p=0.1$ ; OR=1.8; 95%CI:0.95–3.21 да ва  $\chi^2=1.0$ ;  $p=0.4$ ; OR=1.6; 95%CI:0.62–4.35 да).

Мутант Т аллелининг мавжудлиги назорат гуруҳи вакиллари билан солиштирганда беморларнинг кичик гуруҳида МС хавфининг 1.3 баробар ошиши билан боғлиқ ( $\chi^2=1.2$ ;  $p=0.3$ ; OR=1.3; 95%CI:0.82-2.06). Тадқиқот гуруҳидаги МТНFR генида С677Т полиморфизмининг ноқулай гетерозиготли С/Т генотиби миқдорини ортишига заиф тенденция аниқланди, бу назорат гуруҳига нисбатан МС ривожланиш хавфини (1.3 барабар) ошганлигини кўрсатади (OR=1.3; 95%CI:0.71-2.38) (6-расмга қаранг).

Биз олган натижалар жаҳон тадқиқотлари маълумотларига зид эмас. Адабиётларда МТНFR генининг С677Т функционал жиҳатдан муҳим полиморфизмининг МС ва ЮИК хавфи билан боғлиқлигини ўрганиш бўйича нашрлар мавжуд, аммо уларнинг натижалари бир-бирига зиддир.



**6-расм. Асосий гуруҳ беморларнинг МИ сиз МС (n=61) ва назорат гуруҳида (n=155) МТНFR генининг С677Т полиморфизми генотипларининг тарқалиши.**

МС+МИ билан оғриган беморларнинг кичик гуруҳи ва МИ бўлмаган МС беморлар ўртасида минор Т типидagi аллелнинг частотаси тақсимотида кузатилган фарқ МС+МИ билан оғриган беморлар орасида ўртача 1.3 барабар кўпайиши билан тавсифланади (36.7% қарши 30.3%,  $\chi^2=1.1$ ;  $p=0.3$ ;  $OR=1.3$ ; 95%CI:0.79-2.26 да). Шу билан бирга, МС+МИ билан оғриган беморлар орасида МТНFR генининг С677Т генетик маркерининг гетерозиготли С/Т генотипини ташиш ҳолатлари МИ сиз МС бўлган беморларга нисбатан 1,4 барабар кўпайган (48.4% қарши 41.1%,  $\chi^2=0.7$ ;  $p=0.5$ ;  $OR=1.4$ ; 95%CI:0.67-2.74 да), МС+МИ ривожланиш хавфи билан унинг ассоциациясининг ўртача тенденцияси мавжудлигини кўрсатади.

Ҳисоб-китобларни таҳлил қилиш МС+МИ билан оғриган беморлар гуруҳида ноқулай Т/Т генотипи сонининг МИ сиз МС бўлган беморларга қараганда бироз ошганлигини кўрсатди (12.5% қарши 9.8%,  $\chi^2=0.2$ ;  $p=0.7$ ;  $OR=1.3$ ; 95%CI:0.43–4.01).

Олинган натижалар шуни кўрсатдики, МС+МИ билан оғриган беморларда МТНFR генининг ўрганилган С677Т генетик белгиси аллеллари ва генотипларининг пайдо бўлиш частотаси бўйича МС сиз МИ бўлган беморлар гуруҳидан фарқ қилмаган.

МТНFR генида С677Т полиморфизмининг ассоциация даражасини баҳолаш МИ сиз МС ва МС сиз МИ бўлган беморларда С ва Т аллеллари ва генотипларининг таққосланган гуруҳлардаги улуши бир-биридан сезиларли фарқ қилмаслигини кўрсатди ( $\chi^2<3.84$ ,  $p>0.05$ ).

Кейинги босқичда биз гомоцистеин даражаси ва МТНFR (С677Т) генетик маркери ўртасидаги боғлиқликни ўргандик.

Ноқулай С/Т гетерозигот генотипининг кўпроқ учраши тенденцияси аниқланди, жумладан ГЦ>15 мкмоль/л бўлган МС+ИМ беморларда ГЦ<15 мкмоль/л бўлган беморларга қараганда унинг улуши 3,0 баробар ортиқ бўлди. (52.8% қарши 27.3%;  $\chi^2=2.4$ ;  $p=0.2$ ;  $OR=3.0$ ; 95%CI:0.74-11.98)

Шу билан бирга ГЦ>15 мкмоль/л бўлган МИ сиз МС беморларда С/Т ва Т/Т генотипларининг кўпроқ учраши тенденцияси борлиги кузатилди (47.7% қарши 23.5% ва 11.4% қарши 5.9%). МТНFR гени С677Т полиморфизмининг С/Т ва Т/Т ноқулай генотипларининг мавжудлигида МИ сиз МС бор беморларда қондаги ГЦ миқдори ушбу генетик маркернинг ёввойи С/С генотипи ташувчиларига қараганда 3.0 ва 2.1 баробар юқори бўлган ( $\chi^2=3.0$ ;  $p<0.1$ ;  $OR=3$ ; 95%CI:0.86-10.23 ва  $\chi^2=0.4$ ;  $p<0.6$ ;  $OR=2.1$ ; 95%CI:0.23-18.23).

Олинган натижаларга асосланиб шуни таъкидлаш мумкинки, МИ сиз МС бор беморларда қон плазмасидаги ГЦ миқдорини ошишига нисбатан ёввойи С/С генотипи химоя вазифасини бажарган. Шу билан бирга, ноқулай гетерозиготли С/Т генотипи ва мутант Т/Т генотипи, аксинча, қон плазмасида ГЦ миқдорини ошишига сабабчи бўлган.

МС сиз МИ бор беморларда гетерозиготли С/Т генотиби бўлганда МТНFR гени С677Т полиморфизмининг бошқа генотиблири ташувчиларига қараганда қондаги ГЦ миқдорининг 2.7 баробарга кўпроқ ошиши кузатилган.

Хулоса қилиб шуни таъкидлаш керакки, МС-бу ривожланишида кўплаб ўзаро таъсир қилувчи омиллар ва генетик мутациялар иштирок этадиган патология. ADRB2 (rs1042713), ADRB3 (rs4994), PPARD (rs2016520), PPARG2 (rs1801282), FABP2 (rs1799883), МТНFR (С677Т) ва уларнинг ҳар бири метаболик касалликларнинг ривожланишига ўз ҳиссасини қўшади. Ушбу муаммони чуқурроқ тушуниш учун бундай оғирлаштирувчи омиллар ва генларни, уларнинг вариантлари ва метаболик жараёнларга таъсир қилиш механизмларини ўрганиш муҳимдир. Бугунги кунга келиб, генетик бузилишларнинг турли хил вариантларини юрак қон-томир касалликлари ва МС ривожланиш хавфига бевосита таъсирини кўрсатадиган бир қатор илмий ишлар мавжуд, шу билан бирга баъзи бир бошқа тадқиқотларда бундай боғлиқлик топилмаган.

Генетик маслаҳат ва пресимптоматик ДНК тести (ADRB2 (rs1042713), ADRB3 (rs4994), PPARD (rs2016520), PPARG2 (rs1801282), FABP2 (rs1799883), МТНFR (С677Т)) оилавий анамнезида МС ва юрак ишемик касаллиги мавжуд бўлган одамлар учун, айниқса, муҳим аҳамиятга эга.

## ХУЛОСАЛАР

1. Плазмадаги гомоцистеин даражасининг ошиши МС+МИ билан оғриган беморларнинг 82.8% да, МИ сиз МС билан оғриган беморларнинг 72.4% да ва МС сиз МИ билан оғриган беморларнинг 72.1% да аниқланди. Плазма ГЦ нинг ошиши МС+МИ ривожланиш хавфини ушбу патологиялар алоҳида келганига қараганда 1.9 баробарга оширади (OR=1.9; 95%CI:0.8-4.36 и OR=1.8; 95%CI:0.78-4.34). Бу ГЦни МС ва МИ патогенезида синтропияни оширишини кўрсатади.

2. МС ривожланишининг дастлабки даврларида гипергомоцистеинемия гипертриглицеридемиянинг оғирлиги, ЮЗЛП миқдорининг пасайиши, ПЗЛП ва НОМА-IR индекси кўрсаткичининг ортиши билан боғлиқ бўлиб, бу асосий патологиянинг ноқулай кечишини ва юрак ишемик касаллигини, шу жумладан МИ ривожланиш хавфи мавжудлигини кўрсатади.

3. ADRB2 генида Arg16/Gly, ADRB2 генида Gln27Glu ва ADRB3 генида Arg16/Gly полиморфизмлари детерминант генларининг ДНК-полиморфизмларининг тарқалишини ўрганиш натижасида аниқланди:

- ADRB2 генидаги Arg16/Gly полиморфизмининг генотипик вариантнинг ташувчиси МС ривожланиш хавфи ва унинг МИ билан боғлиқ муносабати борлигини кўрсатмайди ( $\chi^2 < 3.84$ ,  $p > 0.05$ );

- коэффициентлар нисбатига кўра, мутант Glu/Glu генотиби ташувчиларида МИ сиз МС хавфи назорат гуруҳига нисбатан сезиларли даражада (3.2 баравар) ошди (OR=3.2;  $\chi^2 = 5.0$ , и  $p = 0.05$ );

- МС+МИ ривожланиши учун энг муҳими ADRB3 генида Try64Arg полиморфизмининг мутант Arg/Arg генотипининг мавжудлиги бўлди

(OR=3.9;  $\chi^2=4.8$ , и  $p=0.05$ ). Бундай "функционал жиҳатдан ноқулай" генотипик вариантни аниқланиши ташувчиларда МС ва МИ да коморбид ҳолатлар ривожланишининг юқори хавфи мавжудлиги билан узвий боғлиқ бўлди.

4. МС+МИ хавфини оширишда PPAR $\alpha$  генининг A/G полиморфизмининг патогенетик роли нисбатан аҳамиятсиз бўлиб, бу МС+МИ ривожланиш хавфига нисбатан ушбу полиморфизмнинг паст прогностик аҳамиятини кўрсатади ( $\chi^2<3.84$ ,  $p>0.05$ ).

5. МС сиз МИ билан оғриган беморларнинг кичик гуруҳида ва назорат гуруҳида PPAR $\gamma$ 2 генида Pro12Ala полиморфизмининг аллел ва генотипик вариантларини мавжудлиги кўрсаткичларининг деярли тенг таққосланадиган қийматлари аниқланди, бу уларнинг МС сиз МИ ривожланишида аҳамияти йўқлигини кўрсатади (OR=0.7;  $\chi^2=0.1$ ,  $p=0.1$ ). Аксинча, PPAR $\gamma$ 2 генидаги Pro12Ala полиморфизмининг Ala/Ala генотипик варианты (OR=2.0; 95%CI:0.43-8.77) ва FABP2 генидаги Ala54Thr полиморф маркерининг ноқулай Thr/Thr генотиби (OR=1.5; 95%CI:0.58-4.11) МИ сиз МС ривожланиши хавфи билан боғлиқ бўлди.

6. MTHFR генидаги C677T полиморфизмининг минор T аллел ва ноқулай C/T, шунингдек T/T генотипларининг частотаси МС+МИ бўлган беморлар орасида назорат гуруҳига нисбатан 2 баравар юқори бўлди ва 36.7% қарши 25.2%, 48.4% қарши 34.8 ва 12.5% қарши 7.7% ни ташкил қилди. Бу ушбу аллел ва генотипларни МС ва МИни биргаликда ривожланиш хавфи борлигининг мустақил прогностик маркери сифатидаги аҳамиятини кўрсатади.

7. МС билан оғриган беморларда ГЦ аниқлашининг юқори частотаси борлиги аниқланди, бу MTHFR (C677T) генида генетик нуқсонлар мавжудлиги билан боғлиқ. Олинган маълумотларга асосланиб, МС билан оғриган беморларда плазма ГЦ даражасининг ошишига нисбатан ёввойи C/C генотипининг (OR=0.3; 95%CI:0.09-0.93) ҳимоя ролини қайд этиш мумкин, ҳолбуки, ноқулай гетерозиготли C/T генотиби (OR=3.0; 95%CI:0.86-10.23) ва мутант T/T генотиби (OR=2.1; 95%CI:0.23-18.23), аксинча, қондаги ГЦ даражасининг ёввойи C/C генотипга қараганда 3.0 ва 2.1 баробарга ошишига ҳисса қўшганлиги исботланди.

8. МС билан хасталанган беморларда генетик текширувларни утказиш натижасида олинган маълумотлар ЮИК (шу жумладан, МИ) нинг ривожланишига ирсий мойиллик хавфи борлигини аниқлашга, шу оркали юрак қон-томир асоратларини эрта олдини олишга ёрдам беради.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 ПО  
ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЁНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ  
ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ**

---

**АНДИЖАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
ИНСТИТУТ**

**МУСАШАЙХОВ УМИДЖОН ХУСАНОВИЧ**

**КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНО-  
ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА  
МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА И ЕГО ВЗАИМОСВЯЗЬ С  
ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА**

**14.00.05–Внутренние болезни**

**АВТОРЕФЕРАТ ДОКТОРСКОЙ ДИССЕРТАЦИИ (DSc)  
ПО МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ**

**Ташкент -2023**

**Тема диссертации доктора медицинских наук (DSc) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан за B2023.2.DSc/Tib839.**

Диссертация выполнена в Андижанском государственном медицинском институте.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещён на веб-странице научного совета ([www.tma.uz](http://www.tma.uz)) и информационно-образовательном портале “ZiyoNet” ([www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz)).

**Научный консультант:**

**Набиева Дилдора Абдумаликовна**  
доктор медицинских наук, профессор

**Официальные оппоненты:**

**Нуриллаева Наргиза Мухтархановна**  
доктор медицинских наук, профессор

**Мухамедова Муяссар Гафуржановна**  
доктор медицинских наук, профессор

**Гильдиева Маргарита Сабировна**  
доктор биологических наук

**Ведущая организация:**

**Ташкентский педиатрический медицинский институт**

Защита диссертации состоится « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2023 г. в \_\_\_\_\_ часов на заседании Научного совета DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 при Ташкентской медицинской академии (Адрес: 100109, г.Ташкент, Алмазарский район, ул. Фароби, 2. Тел./Факс: (+99878) 150-78-25, e-mail: [tta2005@mail.ru](mailto:tta2005@mail.ru)).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентской медицинской академии (зарегистрирована, № \_\_\_\_). (Адрес: 100109, г. Ташкент, Алмазарский район, ул. Фаробий, 2. Тел./Факс: (+99878) 150-78-14).

Автореферат диссертации разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2023 год.

(Протокол рассылки № \_\_\_\_ от « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2023 года)

**А.Г. Гадаев**

Председатель научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

**Н.И. Пулатова**

Учёный секретарь научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, доцент

**Л.Т. Даминова**

Председатель научного семинара при научном совете по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

## **ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора наук (DSc))**

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** Несмотря на достижения современной медицины, во всём мире сохраняется высокая смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Одной из причин этого является метаболический синдром (МС), который до настоящего времени не потерял свою актуальность и продолжает оставаться одним из основных причин высокой инвалидности среди трудоспособного населения. МС встречается от 10% до 60% населения во всём мире и в основном это зависит от наследственной предрасположенности, критериев диагностики этого состояния и уровня жизни людей. Основываясь на данных многочисленных широкомасштабных исследований в ближайшие 25 лет учёными прогнозируется увеличение заболеваемости МС в 2 раза. По мнению специалистов, большинство людей «в среднем 10 лет своей жизни проводят в состоянии болезни»<sup>1</sup>. При этом наличие МС ассоциируются с высоким риском развития коморбидных заболеваний. В связи с этим ранняя диагностика, лечение и предупреждение риска развития МС и ишемической болезни сердца (ИБС) остаётся одной из самых актуальных проблем современной медицины.

В последние годы в мировой практике проводится ряд научных исследований по совершенствованию методов ранней диагностики, прогнозирования, лечения, а также профилактики МС. Вызывает тревогу тот факт, что распространённость МС и ИБС продолжает быстро увеличиваться во многих странах мира, таких, как Китай, Испания, Россия, США и др. На сегодняшний день установлено, что в формировании МС и ИБС участвуют различные факторы риска, в том числе и генетическая предрасположенность риска развития этих заболеваний. Раннее выявление генетических (PPARD, ADRB2, ADRB3, PPARG2, FABP2, а также MTHFR (677)) предикторов метаболических нарушений в организме имеет важное значение для своевременного прогнозирования развития таких заболеваний, как ИБС, в том числе и инфаркта миокарда (ИМ) у пациентов с МС.

В нашей стране большое внимание направлено на развитие медицинской сферы, а также на соответствие системы медицины требованиям мировых стандартов, в частности, на раннее диагностирование, лечение и предотвращение осложнений терапевтических патологий. Решение таких задач, как «...повышение эффективности, качества и доступности медицинской помощи в нашей стране, а также, внедрение высокотехнологичных методов ранней диагностики и лечения заболеваний, создание патронажных служб, поддержка здорового образа жизни и профилактика заболеваний...»<sup>2</sup> позволят значительно снизить инвалидность и смертность от осложнений заболеваний, улучшить качество жизни населения за счёт повышения эффективности использования современных

---

<sup>1</sup> The World's Women 2020: Trends and Statistics. /WHO. Tuesday, October 20, 2020

<sup>2</sup>Указ Президента Республики Узбекистан № УП - 5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 года.

молекулярно-генетических методов исследований в диагностике и профилактике МС.

Данное диссертационное исследование в определённой степени служит выполнению задач, предусмотренных в Указе Президента Республики Узбекистан № УП-60 от 28 января 2022 года «О стратегии развития нового Узбекистана на 2022-2026 годы», № ПП-5124 от 25 мая 2021 года «О дополнительных мерах по комплексному развитию здравоохранения», № ПП-4891 от 12 ноября 2020 года «О дополнительных мерах по обеспечению общественного здоровья путём дальнейшего повышения эффективности работ по медицинской профилактике», а также в других нормативно-правовых актах, соответствующих данной сфере.

**Соответствие исследования с приоритетными направлениями развития науки и технологий Республики Узбекистан.** Данное исследование проведено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий Республики VI «Медицина и фармакология».

### **Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации<sup>3</sup>.**

Научно-исследовательские работы по оптимизации ранней диагностики и прогнозированию МС и связанных с ним сердечно-сосудистых осложнений, изучению молекулярно-генетической предрасположенности, состояния нейро-гуморальной системы проводятся в ведущих международных научных центрах и высших образовательных учреждениях мира, в том числе: Cardiovascular Research Center, National Heart, Lung and Blood Institute, International Atherosclerosis Society, American Heart Association (США), World Heart Federation (Швейцария), International Association for the Study of Obesity (Италия), International Diabetic Federation (Бельгия), UK Prospective Diabetes Study Group (Великобритания), Российском кардиологическом научно-производственном комплексе, Федеральном эндокринологическом научном центре (Российская Федерация), Республиканском специализированном центре кардиологии, Ташкентской медицинской академии, Андижанском государственном медицинском институте (Узбекистан).

Получены ряд результатов по основам патогенеза, механизмов развития, особенностей клинического течения, профилактике и лечению МС и связанных с ним заболеваний. Изучены наследственные факторы в формировании и развитии МС (American College of Cardiology) и значение маркеров системы эндотелиальной дисфункции (ЭД), установлены ассоциированные патологии, влияющие на тяжесть течения и прогноз этого заболевания (American Heart Association, World Heart Federation), разработаны патогенетически обоснованные принципы первичной и

---

<sup>3</sup> Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации: <http://www.nhlbi.nih.gov>; <http://www.heart.org>; <http://www.world-heart-federation.org>; <http://www.athero.org>; <http://www.sio-obesita.org>; <http://www.idf.org>; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2014359>; <http://cvrc.massgeneral.org/>; <http://www.cardioweb.ru>; <https://www.endocrincentr.ru>; <http://www.cardiocenter.uz>; <https://www.minzdrav.uz/agencies/details.php?ID=19345>; <http://tma.uz/ru/>; <http://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/196993>; <https://www.aace.com/college>; <http://www.acc.org>; [http://sphweb.bumc.bu.edu/otlt/MPH-Modules/EP/EP713\\_CohortStudies/Ridker\\_Crestor\\_CRP.pdf](http://sphweb.bumc.bu.edu/otlt/MPH-Modules/EP/EP713_CohortStudies/Ridker_Crestor_CRP.pdf); <https://lra.le.ac.uk/bitstream/2381/21817/1/nejmoa1001121.pdf>; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15670545>; <http://www.adti.uz>.

вторичной профилактики МС (STELLAR Study Group, JUPITER Investigation, NAVIGATOR Study Group (США).

В настоящее время во всём мире одним из приоритетных направлений в проведении научных исследований является решение проблем ранней диагностики и прогнозирования риска развития МС. Большое внимание уделяется совершенствованию методов ранней диагностики инсулинорезистентности, эндотелиальной дисфункции и других компонентов МС, разрабатываются современные молекулярно-генетические методы диагностики кардиометаболических нарушений. Ведутся работы по дальнейшему совершенствованию эффективности методов комплексного лечения составляющих компонентов МС.

**Степень изученности проблемы.** Во всём мире продолжаются научные исследования по изучению МС, согласно результатам которых, это патологическое состояние имеет важное значение в формировании СД 2-типа, сердечно-сосудистых и других заболеваний (Saklayen MG, 2018; ADA, 2019). Достоверные критерии раннего выявления МС и ИБС, в том числе, и ИМ всё ещё остаются не до конца установленными. Это требует дальнейших всесторонних исследований для оценки роли различных молекулярно-генетических нарушений для повышения надёжности и своевременного выявления у пациентов наследственной предрасположенности к риску развития МС.

Однако, как за рубежом, так и в отечественной литературе, пока недостаточно сведений о значимости генов-регуляторов метаболизма липидов PPARG (rs2016520), ADRB2 (rs1042713), ADRB2 (rs1042714), ADRB3 (rs4994), PPARG2 (rs1801282), FABP2 (rs1799883) и генов детерминантов метаболизма фолатного цикла – MTHFR (677) в формировании МС и смертности от ряда заболеваний. Это объясняется малым количеством молекулярно-генетических исследований, позволяющих установить непосредственную связь с особенностями патогенеза МС и обнаружением определённых генотипов у больных. В результатах исследований Бородина С.В. и соавт., (2016), указано, что ген протеина-2, связывающий жирные кислоты (FABP2), является геном, мутации которого играют важную роль в развитии ожирения. В своих исследованиях Yang Youi et al., (2014) указывают на то, что гомоцистеин (ГЦ) играет важную роль в развитии МС. Исследованиями М. Jalba (2008) обнаружено, что полиморфизм rs1042713 гена ADRB2 не имеет никакого отношения к развитию ожирения в целом.

В Узбекистане проведено ряд исследований по проблеме МС и ИБС. В нашей стране за последние десять лет имеются работы таких учёных, как Р.Д. Курбанов (2020г.), А.Л. Аляви (2020г.) и А.Б. Шек (2017г), которые изучили влияние некоторых генов-кандидатов на развитие и прогноз ИБС. А также, показана распространённость сахарного диабета (СД), артериальной гипертензии (АГ) и ожирения среди населения (Каюмов У.К., 2011; Исмаилов С.И., 2019; Уринов О., Мамутов Р.Ш., 2016; Алиханова М.Н., 2018; Алиева А.В., 2018). Показано, что ИБС при МС протекает в большей степени

атипично или без болевого синдрома (Исмаилов К.Ю., 2003). Установлена связь МС с состоянием симпатико-адреналовой системы (Узбекова Н.Р., 2017). Было доказано, что самоконтроль пациентов с АГ, созданный в "Школе гипертонии", может значительно снизить риск высокого кровяного давления (Гадаев А.Г., Гулямова Ш.С., 2014, 2018). Изучены инновационные методы профилактики МС среди неорганизованного населения (Бадритдинова М.Н., 2022).

Вместе с тем, следует отметить, что в этих исследованиях не были детально изучены влияния некоторых генетических полиморфизмов и уровня плазменного гомоцистеина на развитие МС и его синергизм с ИБС, в том числе, и ИМ. В связи с этим, весьма актуальными являются проведение в Узбекистане комплексных клинических и молекулярно-генетических исследований, направленных на изучение патогенеза МС и ИБС, что представляет большой научный и практический интерес.

**Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация.** Данная диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Андижанского государственного медицинского института по теме «Разработка передовых инновационных технологий ранней диагностики, лечения и профилактики хронических неинфекционных заболеваний в различных регионах Узбекистана» (2020-2024 гг). Номер госрегистрации: 012000273.

**Целью исследования** является оценка роли плазменного гомоцистеина, а также генов регуляторов метаболизма липидов и фолатного цикла в патогенезе развития метаболического синдрома и его взаимосвязи с ИБС.

**Задачи исследования:**

провести клиничко – биохимические исследования пациентов с МС;

оценить роль гомоцистеина в крови в формировании метаболического синдрома и его взаимосвязь с ишемической болезнью сердца;

изучить взаимосвязь плазменного гомоцистеина с параметрами липидного спектра и индексом HOMA-IR;

изучить полиморфизмы генов-детерминантов ADRB2 (Gln27Glu), ADRB2 (Arg16Gly) и ADRB3 (Trg64Arg) у пациентов с МС и оценить их значимость в патогенезе МС и ИБС;

исследовать значение генов-регуляторов метаболизма липидов PPAR $\alpha$  (A/G), PPAR $\gamma$ 2 (Pro12Ala) и FABP2 (Ala54Thr) в риске развития МС и ИБС;

изучить частоту распределения полиморфного маркера метаболизма фолатного цикла MTHFR (677) у больных с МС и его роль в формировании наследственной предрасположенности к МС и ИБС;

оценить взаимосвязь генетического маркера метаболизма фолатного цикла MTHFR (677) с уровнем плазменного гомоцистеина у больных с МС.

**Объектом исследования** явились 183 пациентов, которые составили основную группу. В контрольную группу вошли 155 «условно-здоровых» лиц без клинических проявлений МС и ИМ на момент обследования и в

анамнезе, не имеющими у себя и близких родственников кардиоваскулярных заболеваний.

**Предметом исследования** явились полиморфизмы генов-детерминантов метаболизма липидов PPARD (rs2016520), ADRB2 (rs1042713), ADRB2 (rs1042714), ADRB3 (rs4994), PPARG2 (Pro12Ala), FABP2 (rs1799883) и гена регулятора метаболизма фолатного цикла–MTHFR (677), а также гомоцистеин в крови.

**Методы исследования.** В исследовании использованы стандарты диагностики МС и ИМ, инструментальные, биохимические, молекулярно-генетические и статистические методы исследования.

**Научная новизна исследования** заключается в следующем:

обосновано, что гипергомоцистеинемия повышает риск развития метаболического синдрома и свидетельствует о неблагоприятном течении основной патологии и риска развития ИБС, в частности, приводит к развитию инфаркта миокарда у этой группы больных;

установлено, что увеличение уровня плазменного гомоцистеина у больных с метаболическим синдромом прямо коррелируется с повышенным содержанием в крови липопротеидов низкой плотности, триглицеридов и индексом НОМА-IR, а также имеет отрицательную корреляцию с уровнем липопротеидов высокой плотности;

установлено, что наличие неблагоприятных генотипических вариантов генов, кодирующих активность MTHFR (C677T), являются дополнительными триггерами повышения уровня гомоцистеина, а также самостоятельными индикаторами риска развития метаболического синдрома и ИБС, в том числе и инфаркта миокарда;

доказано, что лица с неблагоприятными генотипами полиморфизмов Pro12Ala в гене PPARG2 и Ala54Thr в гене FABP2 имели более высокий риск развития метаболического синдрома;

показано, что неблагоприятные генотипы Try/Arg, Arg/Arg полиморфного маркера ADRB3 (Try64Arg) и вариантный гомозиготный генотип Glu/Glu полиморфизма Gln27Glu в гене ADRB2 значительно увеличивал риск развития метаболического синдрома и инфаркта миокарда, тогда как генотип Gln/Gln являлся протективным маркером в отношении развития этих патологических состояний.

**Практические результаты исследования** заключаются в следующем:

выявленная взаимосвязь между показателями плазменного ГЦ и атерогенных липопротеидов, а также индекса НОМА-IR позволит раннему выявлению и своевременному подбору коррекции гиполипидемических и гипогликемических препаратов у больных с МС;

обоснована роль плазменного ГЦ в возникновении МС, наряду с особенностями генетических факторов, которые кодируют активность полиморфизма C677T в гене MTHFR;

доказана необходимость выявления и анализа генотипических вариантов полиморфизмов Gln27Glu в гене ADRB2, Try64Arg в гене ADRB3, Pro12Ala в гене PPARG2, Ala54Thr в гене FABP2 и C677T в гене MTHFR у

больных МС для раннего прогнозирования и определения особенностей клинического течения, а также эффективности лечебных мероприятий;

установлено, что раннее прогнозирование наследственной предрасположенности к риску развития МС и ИБС позволит избежать больших материальных затрат на дорогостоящее лечение этих патологий и их осложнений, проведения целенаправленных лечебных и профилактических мероприятий до клинической манифестации данного заболевания;

**Достоверность результатов исследования** подтверждается применением теоретических подходов и методов, методологической правильностью проведённых исследований, достаточностью клинического материала и количества наблюдений, современными взаимодополняющими клиническими, лабораторными, молекулярно-генетическими и статистическими методами исследований, а также сопоставлением проведённых исследований с международными данными и с отечественным опытом, достоверностью полученных результатов, заключением компетентных структур.

#### **Научная и практическая значимость результатов исследования.**

Научная значимость результатов исследования заключается в оценке генетических особенностей полиморфизмов Gln27Glu в гене ADRB2, Trp64Arg в гене ADRB3, Pro12Ala в гене PPARG2, Ala54Thr в гене FABP2 и C677T в гене MTHFR и уровня плазменного ГЦ у больных с МС, внесением их значительного вклада в развитие заболевания.

Практическая значимость результатов исследования заключается в совершенствовании подходов к раннему выявлению наследственной предрасположенности к развитию МС, прогнозировании характера его течения и более эффективного осуществления донозологических лечебно-профилактических мероприятий.

**Внедрение результатов исследования.** Результаты изучения клинико-биохимических и молекулярно-генетических особенностей патогенеза метаболического синдрома и его взаимосвязи с ишемической болезнью сердца внедрены в практику Наманганского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра кардиологии на основании приказа № 33 от 03.07.2023 г. и городской больницы №1 г. Ферганы на основании приказа № 28 от 07.07.2023 г.

Комплексная диагностика и прогнозирование метаболического синдрома и его клинического течения в первичном звене здравоохранения позволяет сэкономить бюджетных средств на 280 000 сум и внебюджетных средств на 320 000 сум в пересчёте на 1 больного;

оценка риска формирования метаболического синдрома позволило определить прогноз, избежать неблагоприятных исходов, что улучшило качество и продолжительность жизни пациентов с метаболическим синдромом;

изучение уровня гомоцистеина в крови у носителей неблагоприятных генотипов полиморфизма C677T в гене MTHFR позволило заранее

планировать лечебно-профилактические мероприятия в первичном звене не затрагивая специализированные стационары. Контроль за фармакотерапией этих больных позволило не допускать перехода заболевания в тяжёлую форму, воздержаться от госпитализации, если госпитализировать, то сократить количество койко-дней, что способствовало экономии бюджетных средств на 530000 сум и внебюджетных средств на 350000 сум в пересчёте на 1 больного;

учитывая наследственную предрасположенность метаболического синдрома применение молекулярно-генетического исследования, направленного на раннее прогнозирование риска развития метаболического синдрома и коморбидности этого заболевания с ишемической болезнью сердца, повысило эффективность профилактических мероприятий, предупреждало развитие метаболического синдрома и его осложнений;

своевременное применение метода прогнозирования развития и прогрессирования метаболического синдрома с помощью молекулярно-генетических исследований позволило сэкономить бюджетных средств на 315 000 сумов и внебюджетных средств на 135 000 сумов на 1 пациента.

Внедрение в клиническую практику полученных результатов исследования позволило провести раннее прогнозирование риска развития МС, предупредить развитие сосудистых осложнений, раннюю инвалидизацию и прогрессирование заболевания, продлить период трудоспособности, сэкономить бюджетные средства, затрачиваемые на лечение, обследование и диагностику, а также улучшить качество жизни больных с метаболическим синдромом.

С целью внедрения в другие лечебно-профилактические учреждения результатов исследования и научной новизны «Клинико-биохимические и молекулярно-генетические особенности патогенеза метаболического синдрома и его взаимосвязь с ишемической болезнью сердца» Мусашайхова Умиджона Хусановича, в Министерство здравоохранения направлено письмо б1-14/х Андижанского государственного медицинского института от 30 августа 2023 года.

**Апробация результатов исследования.** Основные положения диссертации обсуждены на 4 научно-практических конференциях, в том числе на 2 международных и 2 республиканских.

**Опубликованность результатов исследования.** Всего по теме диссертации опубликовано 17 научных работ, в том числе 10 статей в научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертации, из них 6 в Республиканских и 4 в зарубежных журналах.

**Структура и объём диссертации.** Диссертация состоит из введения, пяти глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Объём диссертации составляет 182 страниц.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ.**

**Во введении** обоснованы актуальность и востребованность темы диссертации, цель и задачи исследования, обозначается его объект и предмет, показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий в Республике. Изложены научная новизна и практические результаты исследования, их научная и практическая значимость, внедрение в практику результатов исследования, сведения об опубликованных статьях и структуре диссертации.

В первой главе диссертации **«Современная интерпретация развития и диагностики метаболического синдрома»** приведены подробный обзор зарубежной и отечественной литературы. Анализируется патогенез метаболического синдрома, раскрыты современные взгляды на клинко-биохимические и молекулярно-генетические механизмы развития метаболического синдрома, а также определены нерешённые или требующие уточнения аспекты этой проблемы.

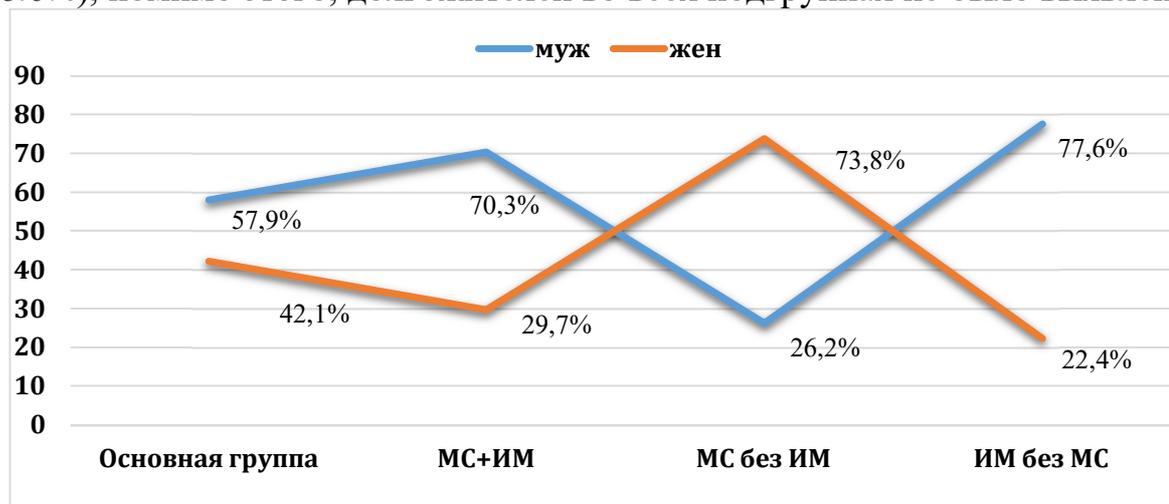
Во второй главе диссертации **«Материалы и методы исследований»** приведены описание материала и методов исследования, которые были использованы в данной работе. В основу исследования положен анализ результатов комплексного клинко-лабораторного и молекулярно-генетического обследования 183 больных, обратившихся на обследование и дальнейшее лечение в Андиганский филиал Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра кардиологии МЗ РУз. Они составили основную группу, из которых были сформулированы 3 подгруппы, отобранных в соответствии с критериями включения и исключения в данное исследование: 1-64 больных с МС в сочетании с ИМ; 2-61 больных с МС без ИМ; 3-58 больных с ИМ без МС. Контрольную группу составили 155 «условно здоровых» лиц без клинических проявлений выше указанных патологий на момент обследования и в анамнезе, которые были представлены пациентами стационара, а также волонтерами, сопоставимых по полу и возрасту с больными основных групп и не имеющих отягощённой наследственности по МС и ИМ. В качестве материала для контрольной выборки использованы препараты геномной ДНК, как выделенные самостоятельно, так и хранящиеся в банке ДНК Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра гематологии МЗ РУз.

Все исследования в основной и контрольной группах проводились у больных в возрасте старше 18 лет и с согласия пациентов на исследование.

Из 183 больных основной группы мужчин было 106 – 57.9%, женщин 77 – 42.1% (см. рисунок 1).

Наиболее поражаемый возраст среди пациентов с МС+ИМ – 45-59 лет и 60-74 года. Среди больных МС без ИМ пик заболеваемости также приходился на возрастную группу 60-74 года. В подгруппе больных с ИМ без МС в возрасте 45-59 лет и 60-74 года риск развития ИМ был одинаковым (44.8% и 44.8%). Следует отметить, что в подгруппах МС+ИМ, а также ИМ без МС в возрасте 18-44 лет были только мужчины. Среди исследуемых 183

больных большую часть пациентов составили лица пожилого возраста 183/89 (48.6%), помимо этого, долгожителей во всех подгруппах не было выявлено.



**Рис. 1. Распределение больных по полу.**

В основной исследуемой группе больных медиана возраста составила  $60.4 \pm 0.7$  лет. В том числе, у пациентов с МС+ИМ средний возраст составил  $60.3 \pm 1.2$  лет, с МС без ИМ –  $59.8 \pm 1.4$  года, у больных с ИМ без МС медиана возраста составила  $61.2 \pm 1.1$  года. Средний возраст здоровых лиц в контрольной группе составил  $52.3 \pm 3.9$  года. По возрастному и половому составу исследуемая и контрольная группы были сопоставимы.

В ходе нашей работы использованы стандарты диагностики МС и ИМ, инструментальные, биохимические, молекулярно-генетические и статистические методы исследования.

На первом этапе всем пациентам проводилось общеклиническое обследование, которое включало в себя осмотр пациентов с измерением массы тела, расчётом индекса массы тела (ИМТ), подсчётом частоты сердечных сокращений, измерением артериального давления.

На втором этапе работы для изучения факторов риска развития МС у всех 183 больных проводились лабораторные методы диагностики, включающие определение липидного спектра, уровень глюкозы крови, показателей ИР (НОМА-IR), а также определение уровня ГЦ в крови.

На третьем этапе данной работы были изучены частоты распределения аллелей и генотипов наиболее важных, связанных с развитием МС генетических ДНК-полиморфизмов генов, ассоциированных с нарушениями метаболизма липидов PPARG (rs2016520), ADRB2 (rs1042713), ADRB2 (rs1042714), ADRB3 (rs4994), PPARG2 (Pro12Ala), FABP2 (rs1799883) и фолатного цикла MTHFR (C677T). Оценена роль и значимость полиморфизма этих полиморфных маркеров в формировании МС, а также влияния этих полиморфизмов на особенности риска развития ИМ у больных с МС.

В заключении провели обобщение и интерпретацию результатов проведённых исследований. На основании этого были выделены наиболее важные клиничко-лабораторные данные, установлены основные

статистически значимые генетические маркеры, оказывающие влияние на достоверность прогнозирования МС и на течение заболевания.

Биохимические исследования выполнялись в клинической лаборатории «МОДУС». Биохимические исследования выполняли на биохимических автоанализаторах фирмы Mindray (Китай). Исследования генетических мутаций проводились в отделении молекулярной медицины и клеточных технологий и лаборатории медицинской генетики РСНПМЦ гематологии МЗ РУз. Анализ частоты распределения полиморфизмов исследуемых генов был проведен с использованием модели по типу «case-control» (случай-контроль, сравнения двух выборок). ПЦР (полимеразная цепная реакция) анализ проводили при помощи термоциклеров Applied Biosystems 2720 (США) и CG1-96 («Corbett Research» QUAGEN Германия) и Rotor Gene Q (QUAGEN Германия) в соответствии с программами амплификации. При заборе крови пациентов были использованы стандартные вакуумные пробирки Vacutainer Becton Dickinson International (США) с ЭДТА.

Статистическая обработка полученных результатов исследования выполнена с помощью стандартного пакета прикладных программ Stat Soft Statistica 10.0 (США).

В третьей главе диссертации «**Клинико-биохимические особенности метаболического синдрома**» дана оценка результатам исследований основных клинико-биохимических показателей при поступлении больных в стационар в основной группе, вне зависимости от имеющейся патологии, которые были сопоставимы и достоверно не различались между собой.

Всем пациентам проводилось общеклиническое обследование, которое включало в себя осмотр пациентов с измерением массы тела, расчётом индекса массы тела (ИМТ), подсчётом частоты сердечных сокращений, измерением артериального давления.

При изучении встречаемости абдоминального ожирения (АО), было выявлено что в группе больных с МС+ИМ и МС без ИМ АО имеется у 95.3% и 93.4% обследованных, что значительно больше, чем у пациентов с МИ без МС (15.5%) соответственно ( $p < 0.001$ ). Среди всех больных с МС+ИМ артериальная гипертензия (АГ) диагностирована у 90.6%, а у 9.4% выявлены нормальные значения АД. Средний показатель АД в группе пациентов с МС+ИМ было следующим: САД  $151.1 \pm 2.8$  мм.рт.ст, ДАД  $90.9 \pm 1.2$  мм.рт.ст. У обследованных больных с МС+ИМ и МС без ИМ средний параметр ИМТ было  $30.8 \pm 0.5$  кг/м<sup>2</sup>, а также  $31.8 \pm 0.5$  кг/м<sup>2</sup> что значительно больше, чем у пациентов с ИМ без МС ( $26.3 \pm 0.3$  кг/м<sup>2</sup> соответственно) ( $p < 0.001$ ). Сахарный диабет диагностирован у 45.3% больных с МС+ИМ, а у больных с МС без ИМ и ИМ без МС было выявлено в 24.6% и 8.6% случаях соответственно. При обследовании артериального пульса основной группы больных статистически значимых различий не было выявлено ( $p > 0.05$ ).

Содержание глюкозы в крови натощак было существенно повышено в трех основных подгруппах по сравнению с контрольной группой и составляли  $6.1 \pm 0.2$  ммоль/л в 1-й подгруппе,  $6.0 \pm 0.3$  ммоль/л во 2-й подгруппе и  $5.4 \pm 0.2$  ммоль/л в 3-й подгруппе против  $4.7 \pm 0.05$  ммоль/л в

контрольной ( $p < 0.001$ ). Результаты определения глюкозы в крови натощак у больных с МС+ИМ свидетельствует о её статистически значимом повышении по сравнению с группой больных с ИМ без МС и составляет  $6.1 \pm 0.2$  ммоль/л и  $5.4 \pm 0.2$  ммоль/л соответственно ( $p < 0.001$ ).

В группе больных с МС+ИМ один из важных показателей липидного спектра крови ХС ЛПНП превышал референтные границы более чем у 1/3 пациентов, средний уровень показателя ХС ЛПНП у 67.2% (64/43) больных с МС+ИМ составил  $4.3 \pm 0.07$  ммоль/л. В группе больных с МС без ИМ и ИМ без МС уровень ХС ЛПНП был повышен в 55.7% ( $3.6 \pm 0.04$  ммоль/л) и 39.6% случаях ( $3.6 \pm 0.07$  ммоль/л). Различия в среднем уровне ХС ЛПНП было в 1.2 раза выше у больных с МС+ИМ по сравнению с больными с МС без ИМ и ИМ без МС ( $p < 0.001$ ) (см. рисунок 2).

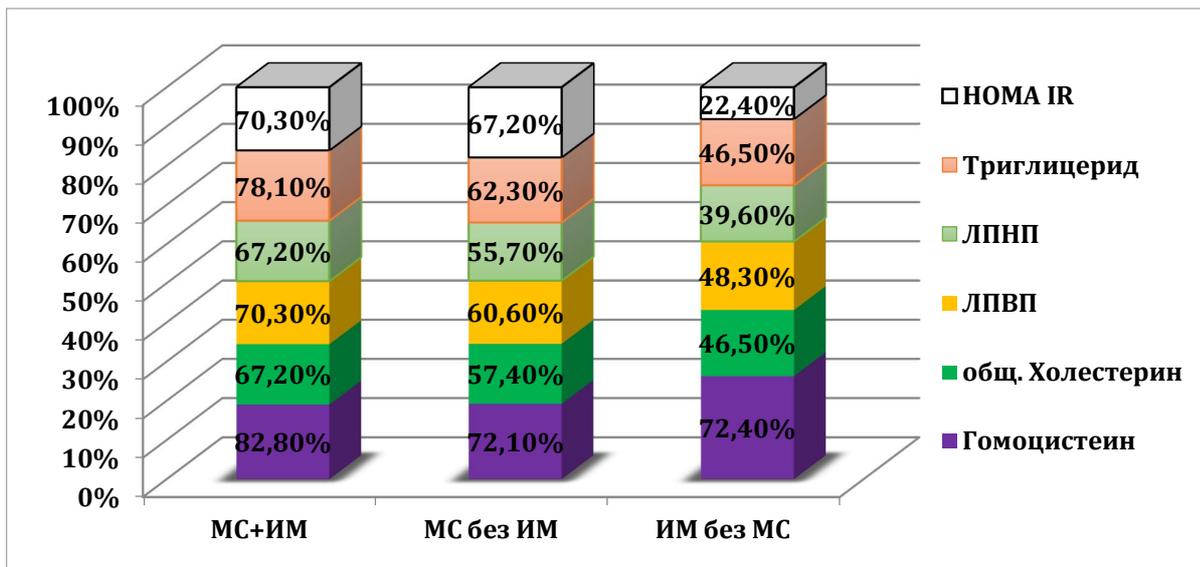
А уровень ХС ЛПВП был ниже пограничного значения в группе больных с МС+ИМ – в 70.3%, при МС без ИМ – в 60.6% и при ИМ без МС – в 48.3% случаях. Так, в группе пациентов с МС+ИМ уровень ХС ЛПВП составил  $0.75 \pm 0.01$  ммоль/л, в группе больных с МС без ИМ –  $0.8 \pm 0.01$  ммоль/л, а также у больных с ИМ без МС средний уровень этого показателя был равен  $0.8 \pm 0.02$  ммоль/л ( $p < 0.001$ ).

Результаты оценки КА (коэффициент атерогенности) показало достоверное различие между пациентами основной группы и в группе контроля ( $p < 0.001$ ). Средние значения КА были следующими: МС+ИМ –  $6.3 \pm 0.2$ , МС без ИМ –  $6.0 \pm 0.3$  и ИМ без МС –  $5.0 \pm 0.2$ , а также в группе контроля средний уровень этого показателя был равен  $2.1 \pm 0.05$ .

В подгруппе МС+ИМ многие параметры липидного спектра превышали нормальные показатели более чем у половины больных. У 78.1% пациентов с МС+ИМ значительное отклонение зарегистрировано в содержании триглицеридов (ТГ). У больных с МС без ИМ и ИМ без МС увеличение среднего уровня ТГ отмечалось соответственно у 62.3% и 46.5% обследованных. Средний уровень ТГ у 78.1% (64/50) больных с МС+ИМ достоверно различалось от пациентов с МС без ИМ и ИМ без МС ( $2.1 \pm 0.04$  ммоль/л против  $1.96 \pm 0.03$  и  $1.95 \pm 0.03$  ммоль/л соответственно) ( $p < 0.001$ ).

Нормальный уровень общего холестерина (ОХС) в основном встречался у пациентов с ИМ без МС (53.5%). Параметры данного показателя превышали нормальные значения в 46.5% (58/27) случаях и средний уровень показателя ОХС у пациентов с ИМ без МС был  $6.1 \pm 0.08$  ммоль/л соответственно. Среди больных с МС+ИМ и МС без ИМ только в 32.8% и 42.6% случаях показатель ОХС был ниже пограничных значений. У 67.2% и 57.4% больных (МС+ИМ и МС без ИМ) превышающие референтные границы ОХС средний уровень выше указанного параметра липидного спектра составил  $6.3 \pm 0.04$  ммоль/л и  $6.4 \pm 0.02$  ммоль/л. Различия в среднем уровне ОХС в исследуемых группах были статистически не достоверными ( $p > 0.05$ ).

По показателю НОМА-IR  $> 2,77$  70.3% обследованных пациентов с МС+ИМ, 67.2% пациентов с МС без ИМ, а также 22.4% больных с ИМ без МС были отнесены к инсулинорезистентным ИР (см. рисунок 2).



**Рис. 2. Частота и уровень биохимических параметров метаболического синдрома.**

Далее был изучен уровень гомоцистеина (ГЦ) в крови у всех обследованных пациентов.

Изучение уровня ГЦ в крови показало, что в подгруппе больных с МС+ИМ уровень этого показателя составил  $24.6 \pm 0.8$  мкмоль/л, в подгруппе пациентов с МС без ИМ –  $18.4 \pm 0.8$  мкмоль/л, а также в 3-й подгруппе пациентов с ИМ без МС –  $19.2 \pm 0.8$  мкмоль/л, тогда как в группе контроля этот показатель был равен  $8.7 \pm 0.5$  мкмоль/л. Это указывает на наличие достоверно высокого различия по уровню содержания ГЦ в сыворотке крови в основной группе пациентов по сравнению с условно здоровыми лицами ( $p < 0.001$ ). Средние показатели ГЦ в подгруппах достоверно различались друг от друга и в группе больных с МС+ИМ средние значения ГЦ были достоверно выше (в 1.4 раза и в 1.3 раза) по сравнению с другими подгруппами больных с МС без ИМ и ИМ без МС ( $p < 0.001$ ). При изучении уровня ГЦ между мужчинами и женщинами в каждой подгруппе больных данный показатель был выше у мужчин, но эта разница не достигала достоверных значений ( $p > 0.05$ ).

Результаты оценки уровня и частоты гипергомоцистеинемии (ГГЦ) показали, что у больных с МС+ИМ ГГЦ была выявлена в 82.8% случаях. Анализ полученных данных показал, что в 1-й подгруппе из 64/53 пациентов имели высокий уровень ГЦ в крови и средний его уровень достигал  $27.1 \pm 0.5$  мкмоль/л, что достоверно (в 1.3 и 1.2 раза) выше, чем у пациентов с МС без ИМ и ИМ без МС ( $p < 0.001$ ). У пациентов с МС без ИМ было выявлено повышение ГЦ в крови у 61/44 (72.1%), а в подгруппе ИМ без МС - у 58/42 больных (72.4%) (см. рисунок 2).

Также необходимо отметить, что при повышении уровня ГЦ в крови имелась тенденция к увеличению риска развития МС+ИМ почти в 2 раза по сравнению с пациентами МС без ИМ и ИМ без МС (82.8% против 72.1% при  $\chi^2 = 2.0$ ;  $p = 0.2$ ; OR=1.9; 95%CI:0.8-4.36 и 82.8% против 72.4% при  $\chi^2 = 1.9$ ;  $p = 0.2$ ; OR=1.8; 95%CI:0.78-4.34). Различия по частоте встречаемости ГГЦ между

больными с МС без ИМ и ИМ без МС были статистически не достоверными (72.1% против 72.4% при  $\chi^2=0.0$ ;  $p=0.9$ ;  $OR=1.0$ ;  $95\%CI:0.44-2.2$ ).

Таким образом, повышение уровня плазменного ГЦ повышает синтропию в патогенезе МС и ИМ. Это может быть использовано в качестве дополнительного независимого диагностического и прогностического маркера развития неблагоприятных клинических событий.

В группе больных с МС+ИМ из 53/39 (73.6%) пациентов, у которых имелась ГГЦ, обнаружено увеличение уровня ХС ЛПНП, средний уровень которого составил  $4.3 \pm 0.07$  ммоль/л. В то же время у 26.4% больных с ГГЦ уровень ХС ЛПНП не превышал референсных значений (см. таблицу 1). При ГГЦ у больных с МС+ИМ имеется тенденция к увеличению уровня ХС ЛПНП в 1.4 и 2.3 раза больше по сравнению с пациентами МС без ИМ, а также с ИМ без МС ( $\chi^2=0.7$ ,  $p<0.5$ ,  $OR=1.4$ ,  $95\%CI:0.6-3.44$  и  $\chi^2=3.7$ ,  $p<0.1$ ,  $OR=2.3$ ,  $95\%CI:0.98-5.4$  соответственно). Наличие ГГЦ инициирует увеличение уровня ХС ЛПНП в 1.6 раза у больных с МС без ИМ по сравнению с пациентами ИМ без МС при  $\chi^2=1.1$ ,  $p<0.3$ ,  $OR=1.6$ ,  $95\%CI:0.67-3.81$  соответственно.

При сравнении результатов исследования в подгруппе пациентов с МС+ИМ с повышенным уровнем ГЦ в крови у 75.5% отмечено снижение уровня ХС ЛПВП. Средний уровень ХС ЛПВП у этих больных с ГГЦ составил  $0.75 \pm 0.01$  ммоль/л. При повышении ГЦ от референсных значений у больных с МС+ИМ и МС без ИМ прослеживалась тенденция к уменьшению уровня ХС ЛПВП (в 1.7 и 1.3 раза) по сравнению с пациентами ИМ без МС (75.5% против 64.3% при  $\chi^2=1.4$ ,  $p=0.3$ ,  $OR=1.7$ ,  $95\%CI:0.71-4.14$  и 70.5% против 64.3% при  $\chi^2=0.4$ ,  $p=0.3$ ,  $OR=1.3$ ,  $95\%CI:0.54-3.27$ ).

Результаты определения уровня триглицеридов у 83.0% (53/44) больных с МС+ИМ с сопутствующей ГГЦ свидетельствует о её статистически значимом повышении по сравнению с группой больных с МС без ИМ (72.7%) и ИМ без МС (61.9%) и составляет  $2.2 \pm 0.04$  ммоль/л против  $1.98 \pm 0.03$  и  $1.95 \pm 0.03$  ммоль/л соответственно (см. таблицу 1).

**Таблица 1**

**Биохимические показатели крови у обследованных больных с гипергомоцистеинемией.**

Биохимические показатели крови	Группы обследованных		
	МС + ИМ (n=64)	МС без ИМ (n=61)	ИМ без МС (n=58)
Общий холестерин, ммоль/л	53/39 (73.6%) $6.4 \pm 0.02^*$	44/28 (63.6%) $6.4 \pm 0.02$	42/24 (51.1%) $6.2 \pm 0.06$
Триглицериды, ммоль/л	53/44 (83.0%) $2.2 \pm 0.04^*$	44/32 (72.7%) $1.98 \pm 0.03$	42/26 (61.9%) $1.95 \pm 0.03$
ХС ЛПНП, ммоль/л	53/39 (73.6%) $4.3 \pm 0.07^*$	44/29 (65.9%) $3.7 \pm 0.04$	42/23 (54.8%) $3.7 \pm 0.07$

ХС ЛПВП, ммоль/л	53/40 (75.5%) 0.75 ± 0.01*	44/32 (72.7%) 0.8 ± 0.01	42/27 (64.3%) 0.8 ± 0.01
Индекс НОМА-IR	53/43 (81.3%) 4.1 ± 0.1*	44/31 (70.5%) 3.6 ± 0.2	42/8 (19.0%) 3.5 ± 0.2

**Примечание:** \* – достоверность различий между группами МС+ИМ и МС без ИМ, а также ИМ без МС при  $p < 0.001$ .

Результаты проведенного исследования у пациентов с ГГЦ показали, что у больных в 1-й подгруппе показатели ОХС и НОМА-IR были значительно выше и составили  $6.4 \pm 0.02$  ммоль/л и  $4.1 \pm 0.1$  ммоль/л, у больных 3-й группы эти показатели составляли  $6.2 \pm 0.06$  ммоль/л и  $3.5 \pm 0.2$  ммоль/л, ( $p < 0.001$ ), во 2-й подгруппе больных с МС без ИМ они были равны  $6.4 \pm 0.02$  ммоль/л и  $3.6 \pm 0.2$  ммоль/л.

Определение частоты распределения повышенного уровня триглицеридов и индекса НОМА-IR у больных с высоким уровнем плазменного ГЦ в подгруппе пациентов с МС+ИМ и ИМ без МС показало, что триглицеридемия и увеличение индекса НОМА-IR в 1-й подгруппе больных с МС+ИМ встречался статистически значимо чаще, чем в 3-й группе пациентов с ИМ без МС (83.0% против 61.9% при  $\chi^2=5.4$ ;  $p=0.02$ ; OR=3; 95%CI:1.19-7.63 и 81.3% против 19.0%;  $\chi^2=36.3$ ;  $p=0.01$ ; OR=18.3; 95%CI:7.1-47.01). ГГЦ достоверно повышает уровень триглицеридов и индекс НОМА-IR (в 3 и 18.3 раза) больше у пациентов с МС+ИМ, чем у больных с ИМ без МС.

Соответственно, при сравнении частоты увеличения триглицеридов и индекса НОМА-IR с повышенным уровнем плазменного ГЦ в группе больных с МС без ИМ она была достоверно выше, чем у пациентов с ИМ без МС (72.7%, против 61.9% при  $\chi^2=1.1$ ;  $p=0.3$ ; OR=1.6; 95%CI:0.66-4.06 и 70.5% против 19.0% при  $\chi^2=22.9$ ;  $p=0.01$ ; OR=10.1; 95%CI:3.93-27.16).

Таким образом, наличие ГГЦ у больных с МС усугубило выраженность дислипидемии. Характерным явился более низкий уровень ХС ЛПВП, а также высокие уровни ОХС, ХС ЛПНП, триглицеридов и уровень НОМА-IR у пациентов с ГГЦ.

Изучена корреляционная взаимосвязь параметров липидного спектра и индекса НОМА-IR с ГГЦ у больных МС и ИБС. Поскольку, прогрессирование МС и ИБС тесно связано с развитием гипергликемии, а также дислипидемии, то не исключено, что повышение содержания ГЦ в крови провоцирует нарушение липидного спектра, т.е. возможно, окажет корректирующее воздействие и на углеводный обмен.

У больных с МС+ИМ увеличение количества ГЦ в крови имеет достоверную ( $p < 0.001$ ) положительную корреляцию с уровнем ХС ЛПНП ( $r=0.64$ ), триглицеридов ( $r=0.54$ ) крови и индексом НОМА-IR ( $r=0.35$ ). Также была выявлена умеренная отрицательная взаимосвязь ГГЦ с уровнем ХС ЛПВП в крови ( $r=-0.42$ ;  $p > 0,001$ )

Связь уровня ГЦ с параметрами триглицеридов во 2-й подгруппе больных с МС без ИМ была положительной и средней силы ( $r=0.53$ ). Отрицательная заметная взаимосвязь была между уровнем ГЦ и ХС ЛПВП ( $r=-0.55$ ). Увеличение количества ГЦ в крови у больных с МС без ИМ имеет слабую положительную корреляцию с индексом НОМА-IR ( $r=0.19$ ). В отличие от показателей 1-й и 3-й подгруппы была выявлена выраженная прямая корреляционная связь между уровнем ГЦ и уровнем ХС ЛПВП в крови ( $r=0.7$ ) у больных с МС без ИМ, что указывает на значительный вклад ГЦ на развитие МС.

Наблюдалось увеличение количества ГЦ в крови с положительной средней корреляцией с ХС ЛПВП и триглицеридов в крови ( $r=0.60$  и  $r=0.51$ ) и уменьшением ХС ЛПВП ( $r=-0.38$ ), т.е. с отрицательной слабой корреляцией. Между уровнем ГЦ и индексом НОМА-IR не была выявлена корреляционная взаимосвязь у больных с ИМ без МС ( $r=0.01$ ).

Полученные данные позволяют предположить существование ассоциации между уровнем плазменного ГЦ и показателями липидного спектра, а также индексом НОМА-IR у больных с МС.

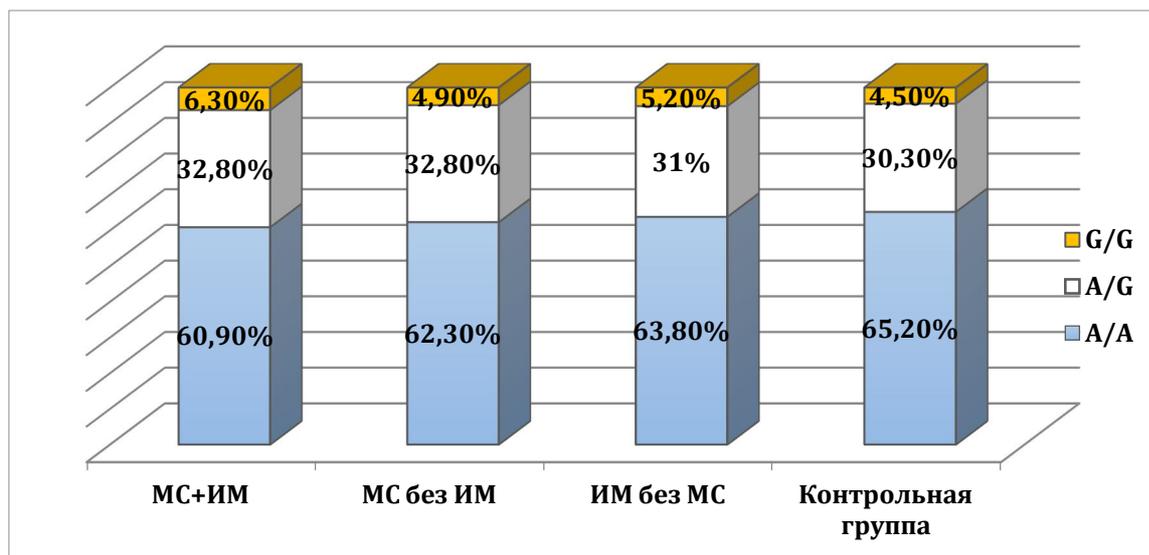
Таким образом, повышение уровня ГЦ в сыворотке крови при МС может послужить прогностически неблагоприятным маркером МС и его кардиоваскулярных осложнений.

**В четвертой главе диссертации «Результаты молекулярно-генетических исследований у больных с метаболическим синдромом»** представлены результаты исследования генов регуляторов PPARD (rs2016520), ADRB2 (rs1042713), ADRB2 (rs1042714), ADRB3 (rs4994), PPARG2 (rs1801282), FABP2 (rs1799883) в основной группе больных и в группе контроля.

Ассоциативный анализ генотипов в группе контроля и выборках исследованных групп пациентов проведён при помощи дизайна «case-control». Изученные частоты генотипов считали репрезентативными для группы пациентов или здоровых людей, если они были совместимы с равновесием Харди–Вайнберга.

В отличие от дикого аллеля А полиморфизма А/Г в гене PPARD в основной группе больных МС в сочетании с ИМ, наблюдалось незначимое увеличение минорного аллеля G (22.7%) этого полиморфного маркера более чем в 1.2 раза по сравнению с контрольной группой (19.7%). Несмотря на незначительное различие по частоте встречаемости выше указанного аллеля, обнаружена умеренная тенденция риска развития МС в сочетании с ИМ. Наличие минорного аллеля G генетического маркера PPARD увеличивает риск развития данных патологий в 1.2 раза по отношению к контрольной группе (при 95%CI:0.73–1.97, OR=1.2).

Данная тенденция также выявлена при наличии неблагоприятного гаплотипа G/G полиморфизма А/Г гена PPARD. Риск развития МС с сочетанием ИМ при носительстве мутантного G/G гаплотипа увеличивается в 1.4 раза, чем в группе контроля (6.3 против 4.5% при 95%CI:0.4–4.97, OR=1.4) (см. рисунок 3).



**Рис. 3. Распределение генотипов полиморфизма A/G в гене PPARG2 в основной выборке пациентов (n=183) и в группе контроля (n=155).**

В следующем этапе была изучена частота распределения аллелей и генотипов полиморфизма A/G гена PPARG2 между больными с MC без инфаркта миокарда в анамнезе, ИМ без MC и в контрольной группе. Полученные результаты статистических обработок показали, что по этим показателям контрольная группа незначительно отличалась от основной группы больных с MC без инфаркта миокарда в анамнезе и ИМ без MC.

Таким образом, можно сделать вывод что, патогенетическая роль исследуемого генетического детерминанта в увеличении риска развития MC+ИМ незначительная, а данные могут свидетельствовать о низком прогностическом эффекте данных полиморфизмов в исследованных генах.

Также, необходимо отметить, что повышение частоты мутантного генотипа Ala/Ala гена PPARG2 в основной группе больных позволяет утверждать, что их носители являются лицами повышенного (в 3.2 раза) риска развития MC+ИМ ( $\chi^2=3.1$ ;  $p=0.1$ ; OR=3.2; 95%CI:0.89-11.56) (см. таблицу 2). Это обстоятельство возможно, связано с потерей протективного эффекта благоприятного аллеля Pro и генотипа Pro/Pro у больных с мутантными аллелями и генотипами.

**Таблица 2**

**Носительство аллелей и генотипов полиморфизма Pro12Ala в гене PPARG2 в группе больных с MC+ИМ и в контрольной группе.**

Аллели и генотипы	Количество обследованных аллелей и генотипов				$\chi^2$	p	OR	95%CI
	MC +ИМ		Контрольная группа					
	n	%	n	%				
Pro	100	78,1	260	83,9	2,0	0,20	0,7	0,41 - 1,15
Ala	28	21,9	50	16,1	2,0	0,20	1,5	0,87 - 2,44
Pro/Pro	41	64,1	109	70,3	0,8	0,40	0,8	0,41 - 1,39
Pro/Ala	18	28,1	42	27,1	0,0	0,90	1,1	0,55 - 2,02
Ala/Ala	5	7,8	4	2,6	3,1	0,10	3,2	0,89 - 11,56

Мутантный генотип Ala/Ala наряду с показателями OR=2.0, 95%CI:0.43-8.77, зарегистрирован как рискованный генотип в развитии МС без ИМ, и тенденция к риску развития МС в 2.0 раза чаще встречалась в группе больных с носителями данного мутантного генотипа полиморфизма Pro12Ala в гене PPARG2 по отношению к группе контроля.

Полученные нами данные показывают, что мутантный генотип Ala/Ala полиморфизма Pro12Ala в гене PPARG2 является одним из неблагоприятных прогностических факторов риска развития МС.

При сравнении частот генотипов было установлено, что функционально неблагоприятные генотипы Pro/Ala и Ala/Ala полиморфизма Pro12Ala в гене PPARG2 не имеют рискованную значимость для формирования ИМ без МС по сравнению референса ( $\chi^2=0.9$ ;  $p=0.4$ , OR=0.7; 95%CI:0.34-1.45 и  $\chi^2=0.1$ ;  $p=0.8$ , OR=0.7; 95%CI:0.07-5.96 соответственно).

В группах сравнения определены почти равнозначные сопоставимые значения показателей аллельного и генетического присутствия полиморфизма Pro12Ala в гене PPARG2, которые не выявили преимущества полиморфизма в развитии ИМ без МС по сравнению с контрольной группой, и тем самым, можно утверждать, что данный полиморфизм в целом не влияет на развитие ИМ у пациентов без МС.

Далее мы изучали различие по частоте встречаемости полиморфизма Pro12Ala в гене PPARG2 между больными основной группы.

При изучении особенностей полиморфизма Pro12Ala в гене PPARG2 установлено наличие значимых различий в частоте обнаружения мутантного аллеля Ala у больных с МС+ИМ по сравнению с пациентами с ИМ без МС. В частности, если в основной подгруппе больных с МС+ИМ частота мутантного аллеля Ala составила 21.9% ( $\chi^2=4.1$ ;  $p=0.05$ ), то в подгруппе больных с ИМ без МС этот показатель был равен 12.1%. Выявленные факты свидетельствуют об ассоциации аллеля Ala полиморфизма Pro12Ala в гене PPARG2 с повышенным (2.0 раза) риском развития МС+ИМ. Согласно рассчитанному OR, у носителей неблагоприятного Ala/Ala генотипа Pro12Ala в гене PPARG2, риск развития МС+ИМ повышается в 4.8 раза, чем у носителей других генотипов данного полиморфизма по отношению к пациентам с ИМ без МС.

Следует отметить, что при полиморфизме Pro12Ala в гене PPARG2 в группе больных с МС+ИМ по сравнению с группой пациентов с МС, не имеющих ИМ, отмечено увеличение частоты мутантного генотипа Ala/Ala в медленной тенденции. Согласно статистическому отчету, у носителей генотипа Ala/Ala вероятность развития заболевания в 1,6 раза выше, чем у носителей остальных генотипов полиморфизма Pro12Ala в гене PPARG2 ( $\chi^2=0.4$ ;  $p=0.6$ ; OR=1.6; 95%CI:0.38-7.08).

Наряду с этими фактами, установленные различия в отношении генотипов Pro/Ala и Ala/Ala полиморфизма Pro12Ala в гене PPARG2 также могут свидетельствовать о тенденции к повышенному риску развития МС без ИМ в 1.7 и 3.0 раза по сравнению с больными ИМ без МС (31.2% против

20.7%;  $\chi^2=1.7$ ;  $p=0.2$ ;  $OR=1.7$ ;  $95\%CI:0.76-3.98$  и 4.9% против 1.7%;  $\chi^2=0.9$ ;  $p=0.4$ ;  $OR=3.0$ ;  $95\%CI:0.33-26.43$ ).

Полученные данные могут свидетельствует о возможном вкладе полиморфизма Pro12Ala в гене PPARG2 в патогенез развития МС и его синтропию с ИМ.

В нашем исследовании не обнаружено значимых различий во влиянии мутаций Arg16/Gly в гене ADRB2 на риск развития МС+ИМ. OR при выявлении данного полиморфизма был статистически не достоверен ( $\chi^2<3.84$ ,  $p>0.05$ ).

Анализ полученных низких пороговых значений  $OR=0.5$  ( $95\%CI:0.28-0.9$ ) при  $\chi^2=5.3$ ;  $p=0.03$  может свидетельствовать о высокой статистической достоверности полученных величин, как свидетельство протективного эффекта благоприятного генотипа Gln/Gln полиморфизма Gln27Glu в гене ADRB2 против развития МС+ИМ, являющегося одним из показателей положительного качества защитных систем организма, тесно связанных с показателями соматического статуса обследуемых больных (см. таблицу 3).

**Таблица 3**

**Носительство аллелей и генотипов полиморфизма Gln27Glu в гене ADRB2 в группе больных с МС+ИМ и в контрольной группе.**

Аллели и генотипы	Количество обследованных аллелей и генотипов				$\chi^2$	p	OR	95%CI
	МС +ИМ		Контрольная группа					
	N	%	n	%				
Gln	79	61,7	235	75,8	8,9	0,01	0,5	0,33 - 0,8
Glu	49	38,3	75	24,2	8,9	0,01	1,9	1,25 - 3,01
Gln/Gln	25	39,1	87	56,1	5,3	0,03	0,5	0,28 - 0,9
Gln/Glu	29	45,3	61	39,4	0,7	0,50	1,3	0,71 - 2,3
Glu/Glu	10	15,6	7	4,5	7,8	0,01	3,9	1,5 - 10,2

Неблагоприятный генотипический вариант Glu/Glu данного полиморфизма может явиться одной из главных причин МС и вносит достоверный и значимый вклад в развитие генетической предрасположенности к риску развития МС+ИМ и клинического фенотипа данного заболевания. Обнаружение неблагоприятного генотипа Glu/Glu полиморфизма Gln27Glu в гене ADRB2 повышает риск формирования МС+ИМ в 3.9 раза по сравнению контрольной группой (15.6% против 4.5% при  $\chi^2<7.8$ ,  $p=0.01$ ,  $95\%CI:1.5-10.2$ ,  $OR=3.9$ ) (см. таблицу 3).

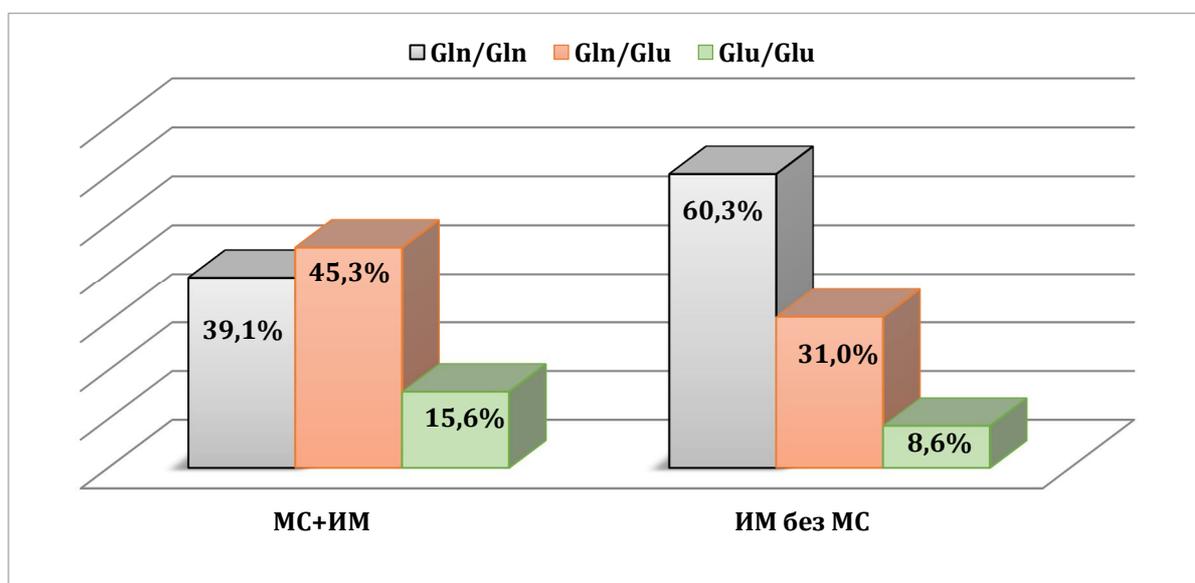
Далее изучали различия по частоте встречаемости полиморфизма Gln27Glu в гене ADRB2 у больных с МС без ИМ. Неблагоприятный гомозиготный генотип Glu/Glu (13.1% против 4.5%) полиморфизма Gln27Glu в гене ADRB2 показал наиболее высокий уровень достоверности, который согласно показателям ( $OR=3.2$ ), регистрировался как предрасполагающий генотип с наивысшим значением ( $95\%CI:1.16-8.82$ ) и с высоким уровнем

достоверности ( $\chi^2=5.0$   $p=0.05$ ) повышал риск развития МС (в 3.2 раза) по сравнению с контрольной группой. Тогда, как благоприятный генотип Gln/Gln данного полиморфизма внёс протективный вклад в развитие данной патологии (37.7% против 56.1% при  $\chi^2<5.9$ ,  $p=0.03$ , 95%CI:0.26–0.86, OR=0.5).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют в пользу того, что мутантный аллельный вариант Glu и связанный с ним генотип Glu/Glu полиморфизма Gln27Glu в гене ADRB2 вносят весомый вклад в предрасположенность к развитию МС по сравнению с группой контроля. При этом наличие благоприятного аллеля Gln и дикого генотипа Gln/Gln, наоборот, снижает вероятность развития данной патологии.

Несмотря на незначительное различие в частоте распределения мутантного генотипа Glu/Glu между сравниваемыми группами выявлена тенденция к увеличению риска развития ИМ без МС (в 2 раза) при наличии выше указанного генотипа полиморфного маркера Gln27Glu в гене ADRB2 в группе пациентов с ИМ без МС по отношению референса (8.6% против 4.5% при  $\chi^2<1.3$ ,  $p=0.3$ , 95%CI:0.62-6.43, OR=2.0).

Изучение частоты встречаемости Gln27Glu в гене ADRB2 между основными группами больных показало, что при анализе гетерозиготного генотипа Gln/Glu и неблагоприятного генотипа Glu/Glu было выявлено незначимое различие в частоте встречаемости выше указанных генотипов между больными МС+ИМ и ИМ без МС (45.3% и 31.0% соответственно; OR = 1.8; 95%CI:0.88–3.86;  $\chi^2=2.6$  ( $p=0.02$ ) и 15.6% и 8.6% соответственно; OR = 2.0; 95%CI:0.64–6.04;  $\chi^2=1.4$  ( $p=0.03$ )) (см. рисунок 4).



**Рис. 4. Распределение генотипов полиморфизма Gln27Glu в гене ADRB2 в основной выборке пациентов с МС+ИМ (n=64) и ИМ без МС (n=58).**

Несмотря на то, что генотипы Gln/Glu и Glu/Glu имели показатель OR=1.8 и 2.0, истинной значимости данные генотипы не достигали. При этом наличие неблагоприятных генотипов Gln/Glu и Glu/Glu оказывает

инициирующее действие на возникновение МС+ИМ, где риск развития МС+ИМ увеличивается в 1.8 и 2.0 раза по сравнению с пациентами ИМ без МС.

Таким образом, аллельный вариант Glu и гетерозиготный генотип Gln/Glu, мутантный генотип Glu/Glu полиморфного маркера Gln27Glu в гене ADRB2 вносит весомый вклад в предрасположенность к развитию МС+ИМ и является одним из прогностических факторов развития данной патологии, тогда как мажорный аллель Gln и связанный с ним дикий генотип Gln/Gln является протективным. Полученные данные свидетельствуют о несомненной роли и вовлеченности исследуемых полиморфизмов в развитие патологии МС+ИМ.

В целом по результатам настоящего исследования между больными МС+ИМ и МС без ИМ в анамнезе обнаружены незначимые различия частот аллелей и генотипов ( $\chi^2 < 3.84$ ,  $p > 0.05$ ).

В ходе исследования частоты встречаемости аллелей и генотипов полиморфизма Gln27Glu в гене ADRB2 у больных с МС без ИМ и у пациентов с ИМ без МС были выявлены достоверно значимые различия.

Изучение распределения аллелей Gln и Glu полиморфизма Gln27Glu в гене ADRB2 показало, что у больных с МС без ИМ Glu аллель минорного типа имел предрасполагающее значение (1.9 раза), тогда как Gln аллель мажорного типа явился маркером резистентности по сравнению с пациентами с ИМ без МС. Полученные результаты были проверены по показателям  $\chi^2$ -квадрат и p-value и подтверждены их значимость и достоверность (62.3% против 75.9%  $\chi^2 = 5.1$ ;  $p = 0.03$  и 37.7% против 24.1%  $\chi^2 = 5.1$ ;  $p = 0.03$ ).

Частота встречаемости неблагоприятного гетерозиготного генотипа Gln/Glu полиморфизма Gln27Glu в гене ADRB2 было достоверно выше у пациентов с МС без ИМ, который встречался в 49.2% случаях, тогда как в группе пациентов с ИМ без МС этот генотип был выявлен в 31.0% случаях, соответственно с показателями OR=2.2 (95%CI:1.02-4.53) и  $\chi^2 \geq 4.1$  ( $p = 0.05$ ), что явился маркером предрасположенности, повышая риск развития МС в 2.2 раза. Частота мутантного генотипа Glu/Glu гена ADRB2 была статистически недостоверно больше в группе больных с МС без ИМ. Но, несмотря на эти различия, изучение показателя отношения шансов (OR) показало, что OR > 1, т.е. при мутации Glu/Glu гена ADRB2 (OR=1.6; 95%CI:0.5-5.17) шансы развития МС у лиц с данной мутацией повышались в 1.6 раза.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют в пользу того, что полиморфизм Gln27Glu в гене ADRB2 играет значимую роль в развитии МС.

При сравнительном анализе распределения частот генотипов установлено, что дикий генотип Try/Try полиморфизма Try64Arg в гене ADRB3 являлся преобладающим, как в группе больных с МС+ИМ - 34 (53.1%), так и среди здоровых лиц - 124 (80.0%). Анализ полученных низких пороговых значений OR=0.3 (95%CI:0.15-0.52) при  $\chi^2 = 16.3$ ;  $p = 0.01$ , может свидетельствовать о высокой статистической достоверности полученных величин как свидетельство протективного эффекта гомозиготного генотипа Try/Try против формирования МС+ИМ (см. таблицу 4).

Таблица 4.

**Носительство аллелей и генотипов полиморфизма Try64Arg в гене ADRB3 в группе больных с МС+ИМ и в контрольной группе.**

Аллели и генотипы	Количество обследованных аллелей и генотипов				$\chi^2$	p	OR	95%CI
	МС +ИМ		Контрольная группа					
	n	%	n	%				
Try	92	71,9	275	88,7	18,9	0,01	0,3	0,2 - 0,54
Arg	36	28,1	35	11,3	18,9	0,01	3,1	1,85 - 5,1
Try/Try	34	53,1	124	80,0	16,3	0,01	0,3	0,15 - 0,52
Try/Arg	24	37,5	27	17,4	10,2	0,01	2,8	1,5 - 5,4
Arg/Arg	6	9,4	4	2,6	4,8	0,05	3,9	1,15 - 13,21

При этом, следует отметить, что мутантный генотип Arg/Arg полиморфизма Try64Arg в гене ADRB3 встречался крайне редко в обеих группах: у больных с МС+ИМ - в 9.4% и у здоровых лиц - в 2.6% случаях. При этом относительный риск развития МС+ИМ, при наличии мутантного генотипа Arg/Arg полиморфизма Try64Arg в гене ADRB3, увеличивался практически в 4 раза-OR=3.9,  $\chi^2=4.8$ , p=0.05, 95%CI:1.15-13.21(см. таблицу 4).

Таким образом, полученные результаты детекции данного полиморфизма Try64Arg в гене ADRB3 указывают на наличие вклада неблагоприятного аллеля Arg и связанного с ним мутантного генотипа Arg/Arg в развитие МС+ИМ по сравнению с контрольной группой, тогда как дикий аллель Try и благоприятный генотип Try/Try, наоборот, снижают вероятность развития данной патологии.

Доля аллелей Try (83.6% против 88.7%) и Arg (16.4% против 11.3%) аллельного и генотипического носительства для гомозиготного Try/Try (72.1% против 80.0%) и Arg/Arg (4.9% против 2.6%), а также гетерозиготного типа Try/Arg (23.0% против 17.4%) в основной группе с МС без ИМ и резидентов группы контроля имеют низкие значения и не достигли уровня статистической значимости. Но, несмотря на незначимое различие, была выявлена тенденция равенства значений статистически значимых величин и качественных признаков генотипических вариантов (Try/Arg при OR=1.4,  $\chi^2=0.9$ , p=0.4, 95%CI:1.68-2.92 и Arg/Arg при OR=2.0,  $\chi^2=0.8$ , p=0.4, 95%CI:0.43-8.77) полиморфизма Try64Arg в гене ADRB3 в пределах ( $\chi^2 < 3.84$ , p > 0.05).

Выявленные тенденции низких значений детекции распространённости частоты аллелей и генотипов полиморфизма Try64Arg в гене ADRB3 подтверждены проведённым анализом отношения шансов (OR) развития МС.

Риск развития МС без ИМ повышается в 1.5, 1.4 и 2.0 раза при наличии мутантного аллеля Arg и неблагоприятных генотипов Try/Arg и Arg/Arg полиморфизма Try64Arg в гене ADRB3.

Значимые различия найдены и при сравнении распределения частоты генотипов у исследуемых групп пациентов с ИМ без МС и контроля. Доминирующим генотипом полиморфизма Try64Arg в гене ADRB3 в исследованных группах пациентов с ИМ без МС был гомозиготный генотип Try/Try, который встречался у 56.9% обследованных лиц. Частоты Try/Arg и Arg/Arg генотипов в данной группе фиксировались в 37.9% и 5.2% случаях соответственно. Рассчитанный относительный шанс обнаружения аллеля типа Arg, гетерозиготного генотипа Try/Arg полиморфизма Try64Arg в гене ADRB3 у пациентов с ИМ без МС составил: OR=2.5 при 95%CI-1.46-4.29 и OR=2.9 при 95%CI-1.5-5.6, что подтверждает наличие предрасполагающего эффекта носительства аллельного варианта Arg и гетерозиготного генотипа Try/Arg полиморфизма Try64Arg в гене ADRB3 к формированию ИМ без МС. В то же время, доля мажорного аллеля Try и дикого генотипа Try/Try среди пациентов составила OR<1 по сравнению с группой контроля ( $\chi^2=11.1$ ;  $p=0.01$ ), что подтверждает протективный эффект данного аллеля в отношении формирования ИМ без МС.

Анализ мировой литературы и данные нашего исследования позволяют заключить, что гомозиготный Arg/Arg и гетерозиготный Try/Arg вариант полиморфизма Try64Arg в гене ADRB3 играет важную роль в формировании ИМ без МС и является независимым маркером риска развития ИМ. Генотипический вариант Try/Try полиморфизма Try64Arg в гене ADRB3, напротив, скорее оказывал защитное воздействие, т.е., является протективным в отношении развития ИМ.

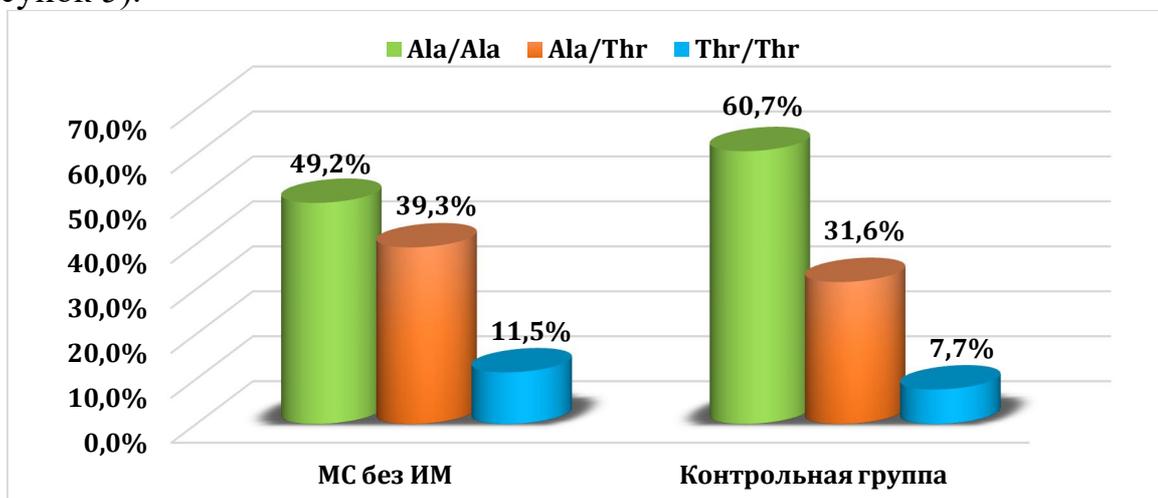
Распределение генотипических частот полиморфизма Ala54Thr в гене FABP2 у больных с МС+ИМ по сравнению с группой контроля характеризовалось наличием умеренной тенденции к повышению частоты мутантного генотипа Thr/Thr (12.5% против 7.7%;  $\chi^2=1.2$ ;  $p=0.3$ ; OR=1.7; 95%CI:0.67-4.35) и снижению дикого генотипа Ala/Ala (53.1% против 60.7%;  $\chi^2=1.1$ ;  $p=0.4$ ; OR=0.7; 95%CI:0.41-1.32) при недостоверных различиях для гетерозиготного генотипа Ala/Thr (34.4% против 31.6%;  $\chi^2=0.2$ ;  $p=0.7$ ; OR=1.1; 95%CI:0.61-2.1).

Между тем, выявлен рост случаев носительства мутантного аллеля Thr полиморфизма Ala54Thr в гене FABP2 среди больных с МС+ИМ по сравнению с таковым в контрольной группе в 1.4 раза (29.7% против 23.6% при  $\chi^2=1.8$ ;  $P=0.2$ ; OR=1.4; 95%CI 0.87-2.17), что позволяет утверждать наличие факта тенденции к его ассоциации с риском формирования МС+ИМ.

Результаты данного анализа по изучению полиморфизма Ala54Thr в гене FABP2 в подгруппе больных с МС+ИМ позволили установить, что повышение частоты неблагоприятного аллеля Thr и связанного с ним мутантного генотипа Thr/Thr полиморфизма Ala54Thr в гене FABP2 и ослабление функциональной активности благоприятного генотипа Ala/Ala за счёт снижения его частоты ассоциируются с риском развития МС+ИМ.

Сравнительный анализ различий в распределении частот аллелей и генотипов полиморфизма Ala54Thr в гене FABP2 проведённый в подгруппе больных с МС без ИМ по сравнению группой контроля выявил тенденцию в

отношении увеличения минорного аллеля Thr и связанного с ним мутантного генотипа Thr/Thr (31.2% против 23.6% при  $\chi^2=2.6$ ;  $p=0.2$ ; OR=1.5; 95%CI:0.92-2.33 и 11.5% против 7.7% при  $\chi^2=0.8$ ;  $p=0.4$ ; OR=1.5; 95%CI:0.58-4.11). При наличии выше указанного аллеля и генотипа полиморфизма Ala54Thr в гене FABP2 риск развития МС без ИМ повышается в 1.5 раза (см. рисунок 5).



**Рис. 5. Распределение генотипов полиморфизма Ala54Thr в гене FABP2 в основной выборке пациентов с МС без ИМ (n=61) и группе контроля (n=155).**

При сравнении подгруппы больных с МС без ИМ с контрольной группой различия отличались наличием умеренной тенденции к повышению частоты гетерозиготного генотипа Ala/Thr полиморфизма Ala54Thr в гене FABP2 почти в 1.5 раза у пациентов с МС без ИМ (39.3% против 31.6%;  $\chi^2=1.2$ ;  $p=0.3$ ; OR=1.4; 95%CI:0.76-2.59) (см. рисунок 5).

Данные статистического анализа результатов указывают, что несмотря на незначимое различие в частоте встречаемости при наличии минорного аллеля Thr полиморфизма Ala54Thr в гене FABP2 есть умеренная тенденция (в 1.3 раза) к увеличению риска развития ИМ без МС по сравнению с контрольной группой ( $\chi^2=1.1$ ;  $p=0.3$ ; OR=1.3; 95%CI:0.8-2.09).

Оценка распределения частоты генотипов полиморфизма Ala54Thr в гене FABP2 среди больных с ИМ без МС позволила выявить наиболее высокую частоту неблагоприятного гетерозиготного генотипа Ala/Thr (39.7% против 31.6% соответственно), которая коррелировала с тенденцией риска развития (в 1.4 раза) ИМ без МС по отношению к контрольной группе.

Далее, при сравнении пациентов основных групп установлено, что сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфизма Ala54Thr в гене FABP2 не выявил статистически достоверных различий у больных с МС+ИМ по сравнению с пациентами ИМ без МС по изученным генетическим показателям. Аналогичная ситуация наблюдалась при сравнительном анализе частоты распределения аллелей и генотипов полиморфизма Ala54Thr в гене FABP2 между пациентами с МС+ИМ и МС без ИМ.

В пятой главе диссертации «**Результаты молекулярно-генетических исследований генетического маркера С677Т в гене МТНFR фолатного цикла и его взаимосвязь с уровнем гомоцистеина в крови у больных с метаболическим синдромом**» представлены результаты исследования полиморфного маркера С677Т в гене МТНFR и его взаимосвязь с уровнем гомоцистеина в крови.

Фолатный цикл является многоступенчатым процессом синтеза аминокислоты метионина из ГЦ, который контролируется тремя ферментами: метилентетрагидрофолатредуктазой (МТНFR), метионин-синтаза-редуктазой (МТRR) и метионин-синтазой (МТR).

В ходе исследования был изучен маркер С677Т гена МТНFR. Маркер С677Т гена МТНFR состоит из 3-х генотипов С/С, С/Т, Т/Т.

Согласно статистическому отчёту, у носителей минорного Т аллеля вероятность развития болезни (МС+ИМ) в 1.7 раз выше, чем у носителей мажорного С аллеля генетического маркера С677Т гена МТНFR. Установлено, что различие между ними имеет достоверную статистическую значимость (36.7% против 25.2% при  $\chi^2=5.9$ ;  $p=0.03$ ; OR=1.7; 95%CI:1.11-2.68). Исследования показали, что исходный С аллель генетического маркера С677Т гена МТНFR имеет протективную эффективность в отношении развития МС+ИМ (63.3% против 74.8% при  $\chi^2=5.9$ ;  $p=0.03$ ; OR=0.6; 95%CI:0.37-0.9) (см. таблицу 5).

**Таблица 5**

**Носительство аллелей и генотипов полиморфизма С677Т в гене МТНFR в группе больных с МС+ИМ и в контрольной группе.**

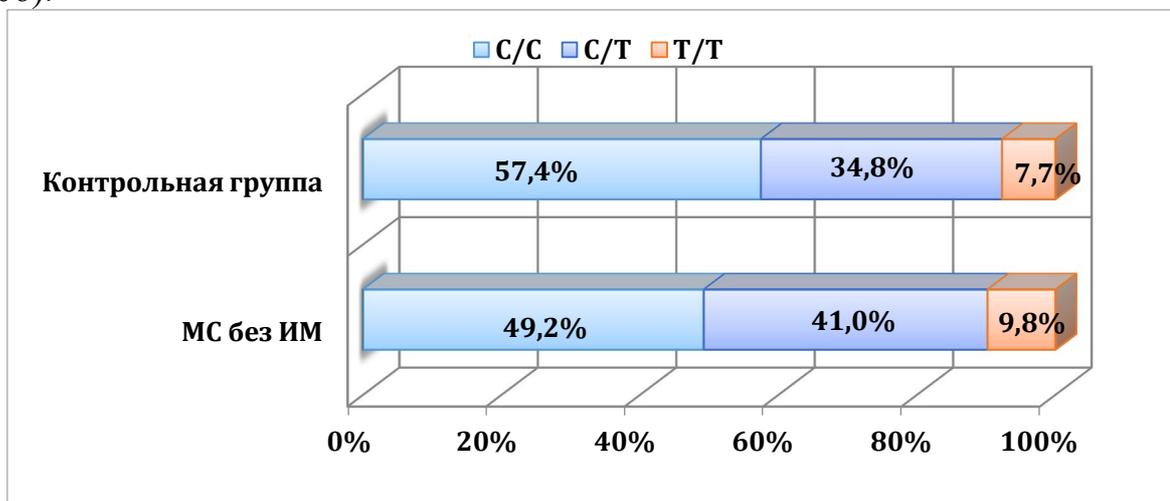
Аллели и генотипы	Количество обследованных аллелей и генотипов				$\chi^2$	p	OR	95%CI
	МС +ИМ		Контрольная группа					
	N	%	n	%				
С	81	63,3	232	74,8	5,9	0,03	0,6	0,37 - 0,9
Т	47	36,7	78	25,2	5,9	0,03	1,7	1,11 - 2,68
С/С	25	39,1	89	57,4	6,1	0,03	0,5	0,26 - 0,86
С/Т	31	48,4	54	34,8	3,5	0,10	1,8	0,98 - 3,16
Т/Т	8	12,5	12	7,7	1,2	0,30	1,7	0,67 - 4,35

Следует отметить, что результаты генетических исследований генотипов полиморфного маркера С677Т гена МТНFR при сравнительном анализе в основной (МС+ИМ) и контрольных группах выявили вероятность вызывать заболевание у функционально неблагоприятного гетерозиготного генотипа С/Т в основной подгруппе (48.4% против 34.8% при OR=1.8; CI95%:0.98-3.16). А также, наряду с этим наблюдалась вероятность вызывать заболевание также у мутантного генотипа Т/Т генетического маркера С677Т гена МТНFR (12.5% против 7.7% при OR=1.7, CI95%: 0.67-4.35) (см. таблицу 5).

В генотипических частотах доля генотипа С677С у больных с ИМ без МС по сравнению с контролем снижалась до 39.7%, тогда как частоты неблагоприятных генотипов С677Т и Т677Т генетического маркера С677Т гена МТНFR повышались до 48.3% и 12.1% соответственно. Эти особенности, возможно, свидетельствуют об ассоциации генотипов С677Т и Т677Т генетического маркера С677Т гена МТНFR с тенденцией риска развития ИМ по сравнению с условно здоровыми донорами.

Таким образом, при наличии неблагоприятных генотипов С677Т и Т677Т генетического маркера С677Т гена МТНFR риск развития ИМ повышается в 1.8 и 1.6 раза (при  $\chi^2=3.2$ ;  $p=0.1$ ;  $OR=1.8$ ;  $95\%CI:0.95-3.21$  и при  $\chi^2=1.0$ ;  $p=0.4$ ;  $OR=1.6$ ;  $95\%CI:0.62-4.35$ ).

Носительство мутантного Т аллеля ассоциировалось с 1.3-кратным увеличением риска развития МС в подгруппе пациентов по сравнению с представителями контрольной группы ( $\chi^2=1.2$ ;  $p=0.3$ ;  $OR=1.3$ ;  $95\%CI:0.82-2.06$ ).



**Рис. 6. Распределение генотипов полиморфизма С677Т в гене МТНFR в основной выборке пациентов с МС без ИМ (n=61) и группе контроля (n=155).**

Обнаружена слабая тенденция к увеличению количества неблагоприятного гетерозиготного генотипа С/Т полиморфизма С677Т в гене МТНFR в исследуемой группе, что свидетельствует о повышенном (в 1.3 раза) риске развития МС по отношению к группе контроля ( $OR=1.3$ ;  $95\%CI:0.71-2.38$ ) (см. рисунок 6).

Полученные нами результаты не противоречат данным мировых исследований. В литературе имеются публикации по исследованию взаимосвязи функционально значимого полиморфизма С677Т гена МТНFR с риском развития МС и ИБС, однако результаты их противоречивы.

Наблюдаемое различие в распределении частоты минорного аллеля Т-типа между подгруппой больных с МС+ИМ и с МС без таковых характеризовалась его умеренным увеличением среди больных с МС+ИМ в 1.3 раза (36.7% против 30.3% при  $\chi^2=1.1$ ;  $p=0.3$ ;  $OR=1.3$ ;  $95\%CI:0.79-2.26$ ). Между тем, рост в 1.4 раза случаев носительства гетерозиготного С/Т

генотипа генетического маркера С677Т гена МТНFR среди больных МС+ИМ по сравнению с пациентами с МС без ИМ (48.4% против 41.1% при  $\chi^2=0.7$ ;  $p=0.5$ ; OR=1.4; 95%CI:0.67-2.74) позволяет утверждать наличие факта умеренной тенденции к его ассоциации с риском развития МС+ИМ.

Анализы расчётов показали незначимое увеличение количества неблагоприятного генотипа Т/Т в группе больных с МС+ИМ, чем у пациентов с МС без таковых (12.5% против 9.8% при  $\chi^2=0.2$ ;  $p=0.7$ ; OR=1.3; 95%CI:0.43–4.01).

Полученные результаты показали, что по показателям частоты встречаемости аллелей и генотипов изучаемого генетического маркера С677Т гена МТНFR у пациентов с МС+ИМ не отличались от группы больных с ИМ без МС.

Оценка уровня ассоциированности полиморфизма С677Т в гене МТНFR у больных с МС без ИМ и ИМ без МС показала, что доля С и Т аллелей и генотипов в сравниваемых группах не существенно отличались друг от друга ( $\chi^2<3.84$ ,  $p>0.05$ ).

В следующим этапе мы изучали ассоциацию между уровнем гомоцистеина и генетическим маркером МТНFR (С677Т).

Была обнаружена тенденция к увеличению неблагоприятного гетерозиготного генотипа С/Т, доля которого оказалась в 3.0 раза выше у больных с МС+ИМ с ГЦ>15 ммоль/л по сравнению с больными с ГЦ<15 ммоль/л (при 52.8% против 27.3%;  $\chi^2=2.4$ ;  $p=0.2$ ; OR=3.0; 95%CI:0.74-11.98)

Параллельно этому явная тенденция к увеличению прослеживалась в отношении генотипа С/Т и Т/Т у больных с МС без ИМ с ГЦ>15ммоль/л (47.7% против 23.5% и 11.4% против 5.9% соответственно). При наличии неблагоприятных генотипов С/Т и Т/Т полиморфизма С677Т в гене МТНFR у больных с МС без ИМ увеличение ГЦ в крови в 3.0 и 2.1 раза была выше, чем у носителей дикого генотипа С/С данного генетического маркера (при  $\chi^2=3.0$ ;  $p <0.1$ ; OR=3; 95%CI:0.86-10.23 и при  $\chi^2=0.4$ ;  $p <0.6$ ; OR=2.1; 95%CI:0.23-18.23). С учётом полученных данных можно отметить защитную роль дикого генотипа С/С в отношении увеличения уровня плазменного ГЦ у больных с МС без ИМ, тогда как неблагоприятный гетерозиготный генотип С/Т и мутантный генотип Т/Т, напротив, может способствовать увеличению уровня ГЦ в крови.

При наличии гетерозиготного генотипа С/Т у больных с ИМ без МС концентрация ГЦ в крови увеличивалась в 2.7 раза, чем у носителей остальных генотипов полиморфизма С677Т в гене МТНFR.

В заключении следует отметить, что МС является патологией, в развитие которого вовлечено множество взаимодействующих факторов и генетических мутаций (ADRB2 (rs1042713), ADRB3 (rs4994), PPARD (rs2016520), PPARG2 (rs1801282), FABP2 (rs1799883), МТНFR (С677Т)), каждый из которых вносит свой определённый вклад в развитие метаболических нарушений. Для более глубокого понимания этой проблемы важно изучать такие отягощающие факторы и гены, их варианты и механизмы влияния на метаболические процессы. На сегодняшний день

известны ряд работ, в которых показано непосредственное влияние различных вариантов генетических нарушений на риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и МС, вместе с тем в других исследованиях такая зависимость не обнаружена.

Генетическое консультирование и предсимптомное тестирование ДНК (ADRB2 (rs1042713), ADRB3 (rs4994), PPARD (rs2016520), PPARG2 (rs1801282), FABP2 (rs1799883), MTHFR (C677T)) особенно важно для людей с положительным семейным анамнезом МС и ИБС.

## ВЫВОДЫ

1. Выявлено повышение уровня плазменного гомоцистеина у 82.8% больных с МС+ИМ, у 72.4% больных с ИМ без МС и у 72.1% больных с МС без ИМ. Увеличение плазменного ГЦ повышает риск развития МС в сочетании с ИМ в 1.9 раза, чем эти патологии в отдельности (OR=1.9; 95%CI:0.8-4.36 и OR=1.8; 95%CI:0.78-4.34). Это свидетельствует, что ГЦ повышает синтропию в патогенезе МС и ИМ.

2. Гипергомоцистеинемия в ранние периоды развития МС коррелирует с выраженностью гипертриглицеридемии, снижением уровня ХС ЛПВП, увеличением уровня ХС ЛПНП и индексом НОМА-IR, что свидетельствует о неблагоприятном течении основной патологии и наличием риска развития ишемической болезни сердца, в т.ч. ИМ.

3. В результате изучения распределения ДНК-полиморфизмов генов-детерминантов полиморфизмов Arg16/Gly в гене ADRB2, Gln27Glu в гене ADRB2 и Trp64Arg в гене ADRB3 установлено:

- носительство генотипического варианта полиморфизма Arg16/Gly в гене ADRB2 не свидетельствует в отношении риска развития МС и его взаимосвязи с ИМ в целом ( $\chi^2 < 3.84$ ,  $p > 0.05$ );

- согласно коэффициенту соотношения шансов риск развития МС без ИМ у носителей мутантного генотипа Glu/Glu достоверно (в 3.2 раза) повышен по сравнению с группой контроля (OR=3.2;  $\chi^2 = 5.0$ , и  $p = 0.05$ );

- наиболее важным для развития МС+ИМ оказалось носительство мутантного генотипа Arg/Arg полиморфизма Trp64Arg в гене ADRB3 (OR=3.9;  $\chi^2 = 4.8$ , и  $p = 0.05$ ). Носительство такого «функционально неблагоприятного» генотипического варианта ассоциировалось с высоким риском развития и прогрессирования коморбидных состояний при МС в сочетании с ИМ.

4. Патогенетическая роль полиморфизма A/G гена PPARD в повышении риска развития МС+ИМ незначительна, что может свидетельствовать о низком прогностическом значении данного полиморфизма в отношении риска развития МС+ИМ ( $\chi^2 < 3.84$ ,  $p > 0.05$ ).

5. В подгруппе больных с ИМ без МС и в группе контроля выявлены равнозначно сопоставимые значения показателей аллельного и генотипического варианта полиморфизма Pro12Ala в гене PPARG2, что указывает на отсутствие его влияния на риск развития ИМ без МС (OR=0.7;

$\chi^2=0.1$ ,  $p=0.1$ ). Напротив, генотипический вариант Ala/Ala полиморфизма Pro12Ala в гене PPARG2 (OR=2.0; 95%CI:0.43-8.77) и неблагоприятный генотип Thr/Thr полиморфного маркера Ala54Thr в гене FABP2 (OR=1.5; 95%CI:0.58-4.11) ассоциируются с риском развития МС без ИМ.

6. Частота выявления минорного аллеля Т и неблагоприятных генотипов С/Т, а также Т/Т в гене MTHFR (С677Т) составили среди пациентов с МС+ИМ 36.7% против 25.2%, 48.4% против 34.8 и 12.5% против 7.7%, что соответственно в 2 раза выше по сравнению с контрольной группой. Это свидетельствует о прогностической значимости этого аллеля и данных генотипов в качестве самостоятельных прогностических маркеров риска развития МС в сочетании с ИМ.

7. У больных с МС определена высокая частота выявления ГЦ, которая ассоциировалась с наличием генетических дефектов в гене MTHFR (С677Т). С учётом полученных данных можно отметить защитную роль дикого генотипа С/С (OR=0.3; 95%CI:0.09-0.93) в отношении увеличения уровня плазменного ГЦ у больных с МС, тогда как неблагоприятный гетерозиготный генотип С/Т (OR=3.0; 95%CI:0.86-10.23) и мутантный генотип Т/Т (OR=2.1; 95%CI:0.23-18.23), напротив, способствовали увеличению уровня ГЦ в крови в 3.0 и 2.1 раза чаще, чем дикий генотип С/С.

8. Полученные результаты генетического исследования больных с МС представляют возможность выявить наследственную предрасположенность к риску развития ишемической болезни сердца (в т.ч. ИМ), что может способствовать ранней профилактике сердечно-сосудистых осложнений.

**SCIENTIFIC COUNCIL ON AWARDING  
THE SCIENTIFIC DEGREE DSc. 04/30.12.2019.Tib.30.02. AT  
THE TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

---

**ANDIJAN STATE MEDICAL INSTITUTE**

**MUSASHAYKHOV UMIDJON KHUSANOVICH**

**CLINICAL-BIOCHEMICAL AND MOLECULAR-GENETIC FEATURES  
OF THE PATHOGENESIS OF METABOLIC SYNDROME AND ITS  
RELATIONSHIP WITH CORONARY HEART DISEASE**

**14.00.05 – Internal disease**

**DISSERTATION ABSTRACT OF THE DOCTOR OF  
SCIENCES (DSc) ON MEDICAL SCIENCES**

**Tashkent – 2023**

**The theme of the dissertation of the Doctor of science (DSc) was registered by the Supreme Attestation Commission of the Ministry of Higher Education, Science and Innovations of the Republic of Uzbekistan under B2023.2.DSc/Tib839.**

The dissertation was prepared at the Andijan state medical institute.

The abstract of the dissertation was posted in three (Uzbek, Russian, English (resume)) languages on the website of the Scientific Council at (www.tma.uz) and on the website of “ZiyoNet” information-educational portal at (www.ziynet.uz).

<b>Scientific consultant:</b>	<b>Nabiyeva Dildora Abdumalikovna</b> Doctor of Medical Sciences, Professor
<b>Official opponents:</b>	<b>Nurillaeva Nargiza Mukhtarkhanovna</b> Doctor of Medical Sciences, Professor
	<b>Mukhamedova Muyassar Gafurjanovna</b> Doctor of Medical Sciences, Professor
	<b>Gildieva Margarita Sabirovna</b> Doctor of Biological Sciences
<b>Leading organization:</b>	<b>Tashkent Pediatric Medical Institute</b>

The defense of the dissertation will take place on « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2023, at \_\_\_\_ at the meeting of the One-time Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 at the Tashkent Medical Academy (Address: 100109, Tashkent city, Olmazor district, Farabi street. 2. Tel/fax: (+99878)150-78-25, e-mail:tta2005@mail.ru).

The dissertation can be reviewed in the Information Resource Centre of the Tashkent Medical Academy, (registered No. \_\_\_\_), (Address: 100109. Tashkent city, Olmazor district, Farabi street. 2. Tel./fax: (+99878) 150-78-14).

Abstract of the dissertation sent out on « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2023 year.  
(mailing report №. \_\_\_\_ on « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2023 year).

**A.G. Gadaev**  
Chairman of the Scientific Council awarding scientific degrees, doctor of medical sciences, professor

**N.I. Pulatova**  
Scientific Secretary of the Scientific Council awarding scientific degrees, doctor of medical sciences, dotsent

**L.T. Daminova**  
Chairman of the Scientific Seminar under the Scientific Council awarding scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

## INTRODUCTION (abstract of the DSc dissertation)

**The aim of the study** is to evaluate the role of plasma homocysteine, as well as genes regulating lipid metabolism and folate cycle in the pathogenesis of the development of metabolic syndrome and its relationship with coronary heart disease.

**The object of the study** were 183 patients who made up the main group. The control group included 155 "conditionally healthy" individuals without clinical manifestations of MS and MI at the time of examination and in the anamnesis, who do not have cardiovascular diseases and close relatives.

### **The scientific novelty of the study is as follows:**

it is proved that hyperhomocysteinemia increases the risk of developing metabolic syndrome and indicates an unfavorable course of the underlying pathology and the risk of coronary heart disease, in particular, leads to the development of myocardial infarction in this group of patients;

it was found that an increase in plasma homocysteine levels in patients with metabolic syndrome is directly correlated with an increased content of low-density lipoproteins, triglycerides and the NOMA-IR index in the blood, and also has a negative correlation with the level of high-density lipoproteins;

it was found that the presence of unfavorable genotypic variants of genes encoding the activity of MTHFR (C677T) are additional triggers of an increase in homocysteine levels, as well as independent indicators of the risk of developing metabolic syndrome and coronary heart disease, including myocardial infarction;

it was proved that individuals with unfavorable genotypes of Pro12Ala polymorphisms in the PPARG2 gene and Ala54Thr in the FABP2 gene had a higher risk of developing metabolic syndrome;

It was shown that unfavorable genotypes of Try/Arg, Arg/Arg polymorphic marker ADRB3 (Try64Arg) and variant homozygous genotype Glu/Glu of Gln27Glu polymorphism in the ADRB2 gene significantly increased the risk of metabolic syndrome and myocardial infarction, while the Gln/Gln genotype was a protective marker for the development of these pathological conditions.

**Implementation of the research results.** The results of the study of clinical, biochemical and molecular genetic features of the pathogenesis of metabolic syndrome and its relationship with coronary heart disease were introduced into practice by the Namangan branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Cardiology on the basis of Order No. 33 of 03.07.2023 and the City Hospital No. 1 of Fergana on the basis of order No. 28 of 07.07.2023.

Comprehensive diagnosis and prediction of metabolic syndrome and its clinical course in primary health care allows you to save budget funds by 280 000 soums and extra-budgetary funds by 320 000 soums in terms of 1 patient;

assessment of the risk of metabolic syndrome formation allowed to determine the prognosis, avoid adverse outcomes, which improved the quality and life expectancy of patients with metabolic syndrome;

the study of the level of homocysteine in the blood of carriers of unfavorable genotypes of C677T polymorphism in the MTHFR gene made it possible to plan therapeutic and preventive measures in primary care in advance without affecting

specialized hospitals. Control over the pharmacotherapy of these patients made it possible to prevent the transition of the disease to a severe form, to refrain from hospitalization, if hospitalized, then to reduce the number of bed days, which contributed to saving budget funds by 530,000 soums and extra-budgetary funds by 350,000 soums in terms of 1 patient;

taking into account the hereditary predisposition of metabolic syndrome, the use of molecular genetic research aimed at early prediction of the risk of developing metabolic syndrome and comorbidity of this disease with ischemic heart disease increased the effectiveness of preventive measures, prevented the development of metabolic syndrome and its complications;

timely application of the method of predicting the development and progression of metabolic syndrome with the help of molecular genetic studies allowed saving budget funds by 315,000 soums and extra-budgetary funds by 135,000 soums per 1 patient.

The introduction of the obtained research results into clinical practice made it possible to carry out early prediction of the risk of MS, prevent the development of vascular complications, early disability and disease progression, prolong the period of working capacity, save budget funds spent on treatment, examination and diagnosis, as well as improve the quality of life of patients with metabolic syndrome.

In order to introduce the results of the research and scientific novelty "Clinical, biochemical and molecular genetic features of the pathogenesis of metabolic syndrome and its relationship with coronary heart disease" by Umidjon Husanovich Musashaykhov to other medical institutions, a letter 6i-14/x of the Andijan State Medical Institute dated August 30, 2023 was sent to the Ministry of Health.

**The structure and scope of the dissertation.** The dissertation consists of an introduction, five chapters, conclusions, conclusions, practical recommendations and a list of references. The volume of the dissertation is 182 pages.

**ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ**  
**СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ**  
**LIST OF PUBLISHED WORKS**

**I бўлим (I часть; I part)**

1. Musashaykhov U.X., Boboev K.T., Nabiyeva D.A. Evaluation of the role of ADRB 2 in the pathogenesis of syntropia myocardial infarction and metabolic syndrome // International bulletin of medical sciences and clinical research, Volume: 3, Issue: 9, September 2023. P. 42-45. (14.00.00; (23) SJIF – 6.96).

2. Musashaykhov U.X. The place of C677T polymorphism in the MTHFR gene in the formation of metabolic syndrome // EPRA International Journal of Research and Development (IJRD), Volume: 8, Issue: 9, September 2023. P. 68-73. (14.00.00; (23) SJIF – 8,574).

3. Мусашайхов У.Х., Набиева Д.А., Бобоев К.Т., Мусашайхов Х.Т. Гипергомоцистеинемия как фактор риска развития метаболического синдрома // Журнал гуманитарных и естественных наук. - 2023. - №2, (07). – С.165-171. (14.00.00).

4. Musashaykhov U.Kh., Musashaykhova Sh.M., Nabiyeva D.A., Boboev K.T. Molecular and genetic basis of prognostics of metabolic syndrome //EPRA International Journal of Multidisciplinary Research (IJMR). - Volume:9, Issue: 7. - 2023. - P. 27-29. (14.00.00; (23) SJIF – 8,224).

5. Мусашайхов У.Х., Бобоев К.Т., Мусашайхова Ш.М., Тешабоев М.Г. Молекулярно-генетические аспекты риска развития метаболического синдрома //Новый день в медицине. - 2023. - №5, (55). – С.758-761. (14.00.00; №22).

6. Мусашайхов У.Х., Набиева Д.А., Бобоев К.Т., Мусашайхов Х.Т. Исследование генетической ассоциации полиморфизма Try64Arg в гене ADRB3 с риском развития метаболического синдрома и инфарктом миокарда //Новый день в медицине. - 2023. -№4 (54). – С.675-678. (14.00.00; №22)

7. Набиева Д.А., Мусашайхов У.Х., Турсунова М.А., Мусашайхова Ш.М. Молекулярно-генетические механизмы развития метаболического синдрома // Инфекция, иммунитет и фармакология. - 2023. - №3. – стр.102-105. (14.00.00; №15).

8. Мусашайхов У.Х., Набиева Д.А., Махсудов О.М., Мусашайхов Х.Т. Роль генетического маркера Ala54Thr в гене FABP2 в патогенезе метаболического синдрома // Инфекция, иммунитет и фармакология. - 2023. - №3. – стр.85-89. (14.00.00; №15).

9. Салохиддинов З.С., Мусашайхов У.Х., Тешабоев М.Г., Мусашайхов Х.Т. Изучение особенностей метаболического синдрома у лиц с полиморфизмом Pro12Ala в гене PPARG2 // Инфекция, иммунитет и фармакология. - 2023. - №3. – стр.156-159. (14.00.00; №15).

10. Musashaykhov U.Kh., Nabiyeva D.A., Musashaykhov Kh. T., Xamidov D.A. Molecular Genetic Aspects in the Pathogenesis of Metabolic

## **И бўлим (II часть; Part)**

11. Мусашайхов У.Х., Набиева Д.А., Мусашайхов Х.Т., Бобоев К.Т. Изучить роль гомоцистеина у больных с метаболическим синдромом // Сборник тезисов республиканской научно-практической конференции молодых учёных «Инновационный подход к актуальным проблемам медицины», г. Андижан. - 2023.- С. 100-101.

12. Мусашайхов У.Х., Набиева Д.А., Мусашайхова Ш.М., Бобоев К.Т. Изучить частоты распределения генетического маркера С677Т в гене МТНFR у больных с инфарктом миокарда // Сборник тезисов республиканской научно-практической конференции молодых учёных «Инновационный подход к актуальным проблемам медицины», г. Андижан. - 2023.- С. 601-602.

13. Мусашайхов У.Х., Набиева Д.А., Мусашайхова Ш.М., Бобоев К.Т. Изучить роль генетического маркера фолатного цикла в патогенезе инфаркта миокарда //Сборник тезисов международной научно-практической конференции «Применение высоких инновационных технологий в профилактической медицине», г. Андижан. - 2023. - С. 346-348.

14. Мусашайхов У.Х., Набиева Д.А., Мусашайхов Х.Т., Бобоев К.Т. Роль генетического маркера С677Т в гене МТНFR и его взаимосвязь с гипергомоцистеинемией в патогенезе метаболического синдрома и инфаркта миокарда // Материалы всероссийской научно-практической конференции с международным участием, г. Махачкала. - 2023. - С. 120-121.

15. Бобоев К.Т., Мусашайхов У.Х., Мусашайхова Ш.М., Хамидов Д.А. Оценка роли полиморфизма С677Т гена МТНFR в развитии метаболического синдрома. // Инфекция, иммунитет и фармакология. - 2023. - №3. – стр.53-58.

16. Мусашайхов У.Х., Мусашайхова Ш.М., Хамидов Д.А. Оценка молекулярно-генетических факторов риска развития метаболического синдрома // Методические рекомендации. – Андижан – 2023. - 22с.

17. Мусашайхов У.Х., Мусашайхова Ш.М., Хамидов Д.А. Патогенетическая роль гомоцистеина и его взаимодействие с геном- регулятором МТНFR С677Т в риске развития метаболического синдрома // Методические рекомендации. – Андижан – 2023. - 22с.

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси» журнали  
таҳририятида таҳрирдан ўтказилди



---

Разрешено к печати: \_\_\_\_\_ 2023 года

Объем – 4,6 уч. изд. л. Тираж – 0. Формат 60x84. 1/16. Гарнитура «Times New Roman»

Заказ № СИГ - 2023. Отпечатано РИО ТМА

100109. Ул. Фароби 2, тел: (998 71)214-90-64, e-mail: rio-tma@mail.ru