

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

АНДИЖОН ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

САТТАРОВ ОЯТУЛЛО ХАЯТУЛЛО ЎҒЛИ

**МЕТАБОЛИК СИНДРОМ РИВОЖЛАНИШ ХАВФИНИ ВА КЛИНИК
КЕЧИШИНИ БАШОРАТ ҚИЛИШНИНГ КЛИНИК-БИОКИМЁВИЙ
ВА МОЛЕКУЛЯР-ГЕНЕТИК МАРКЕРЛАРИ**

**14.00.05 – Ички касалликлар
14.00.25 – Клиник лаборатор ва функционал диагностика**

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ – 2025

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Саттаров Оятулло Хаятулло ўғли

Метаболик синдром ривожланиш хавфини ва
клиник кечишини башорат қилишнинг клиник-биокимёвий
ва молекуляр-генетик маркерлари..... 3

Саттаров Оятулло Хаятулло угли

Клинико-биохимические и молекулярно-генетические
маркеры прогнозирования риска развития и клинического
течения метаболического синдрома..... 23

Sattarov Oyatullo Khayatullo ugli

Clinical and biochemical, and molecular-genetic markers
for predicting the risk of developing and clinical
course of metabolic syndrome..... 43

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works..... 48

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

АНДИЖОН ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

САТТАРОВ ОЯТУЛЛО ХАЯТУЛЛО ЎҒЛИ

**МЕТАБОЛИК СИНДРОМ РИВОЖЛАНИШ ХАВФИНИ ВА КЛИНИК
КЕЧИШИНИ БАШОРАТ ҚИЛИШНИНГ КЛИНИК-БИОКИМЁВИЙ
ВА МОЛЕКУЛЯР-ГЕНЕТИК МАРКЕРЛАРИ**

**14.00.05 – Ички касалликлар
14.00.25 – Клиник лаборатор ва функционал диагностика**

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ – 2025

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2024.3.PhD/Tib4867 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Андижон давлат тиббиёт институтида бажарилган.

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

Илмий раҳбарлар:

Мусашайхов Умиджон Хусанович
тиббиёт фанлари доктори, доцент

Арипов Орифжон Абдумаликович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Мухаммедова Нурхон Халимовна
тиббиёт фанлари доктори, доцент

Юлдашева Гульчехра Рустамовна
тиббиёт фанлари доктори, доцент

Етакчи ташкилот:

Абу Али ибн Сино номидаги
Бухоро давлат тиббиёт институти

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 рақамли Илмий кенгаш асосидаги Бир марталик илмий кенгашнинг 2025 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)

Диссертация билан Тошкент тиббиёт академияси 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 2025 йил «___» _____ да тарқатилди.

(2025 йил «___» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси)

А.Г. Гадаев

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

Д.А. Набиева

Илмий даражалар берувчи бир марталик илмий кенгаш илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори, профессор

А.Н. Арипов

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти. Метаболик синдром (МС) бутун дунёда кенг тарқалган тиббий-ижтимоий муаммолардан бири бўлиб, меҳнатга лаёқатли аҳоли орасида эрта ногиронлик ва ўлимнинг асосий сабабларидан бири ҳисобланади. Адабиётлар таҳлили шуни кўрсатдики, турли мамлакатларда МС тарқалиши 6–7% дан 35–56% гача ўзгариб туради. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) маълумотларига кўра, МС коморбид касалликлар шаклланишининг энг муҳим хавф омили ҳисобланади ва келгуси 20 йил ичида бу касалликка чалинганлар сони 50 фоизга ошиши кутилмоқда. Тадқиқотлар натижаларига кўра, МС билан оғриган беморларда юрак ишемик касаллиги (ЮИК) ривожланиш хавфи бўлмаганларга нисбатан 3–4 баравар юқори, Уларда ЮИКдан ўлим ҳолатлари эса 3 баравар кўпроқ кузатилган. Аҳоли орасида МС тарқалишининг ортиши, беморларнинг ҳаёт сифати пасайишига ва соғлиқни сақлаш билан боғлиқ иқтисодий харажатларнинг ошишига сабаб бўлади. Шу сабабли, МС ва унинг қон-томир асоратларини ривожланишини наслий предикторларини аниқлаш орқали бу хасталиқни эрта ташхислаш ва олдини олиш, шунингдек, самарали даволаш-профилактика чора-тадбирларини ишлаб чиқиш замонавий тиббиётнинг долзарб муаммолардан бири ҳисобланади.

Жаҳон миқёсида МС ва унинг қон-томир асоратлари, жумладан, юрак ишемик касаллиги ривожланиш хавфини замонавий ташхислаш, унинг молекуляр-генетик механизмларини аниқлаш ва самарали даволаш чора-тадбирларини такомиллаштиришга қаратилган илмий тадқиқотларга алоҳида эътибор қаратилмоқда. Дунёнинг турли минтақаларида олиб борилган тадқиқотлар натижалари инсоннинг ёши, атроф-муҳит ва гормонал ўзгаришлар МС ривожланиши учун мустақил хавф омиллари эканлигини тасдиқлайди. Бироқ, МС ривожланишига наслий мойиллик ҳақида адабиётларда ҳали ҳам етарлича маълумотлар мавжуд эмас. Шу сабабли, беморларда турли генларининг молекуляр-генетик полиморфизмини аниқлаш, МСни эрта ташхислаш ва клиник кечишини башоратлашнинг алгоритминини яратиш ва аҳоли ҳаёт сифатини яхшилашга йўналтирилган илмий тадқиқотларни амалга ошириш алоҳида аҳамият касб этади.

Мамлакатимизда бугунги кунда соғлиқни сақлаш соҳасини юқори поғоналарга кўтариш ва тубдан такомиллаштириш бўйича “...аҳолига кўрсатилаётган бирламчи, шошилинич ва ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишнинг сифат ҳамда самарадорлигини ошириш, тиббий суғурта тизимини жорий этиш, юқори технологияли ташхислаш, даволаш ва профилактика усулларини амалиётга кенг тадбиқ этиш орқали касалликлар профилактикасини таъминлаш...”¹ каби қатор вазифалар белгиланган. Бундан келиб чиққан ҳолда, ҳозирги кунда метаболик синдром хавфи мавжуд беморларда номзод ген полиморфизмларини учрашини аниқлаш, уларни ушбу патологиянинг кечиши ва юрак ишемик касаллиги каби асоратлари

¹ Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги «2022-2026 йилларга мўлжалланган янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида»ги ПФ-60-сон Фармони

ривожланиш хавфини барвақт аниқлаш алгоритмини ишлаб чиқиш бўйича илмий тадқиқотлар олиб борилиши муҳим ҳисобланади.

Мазкур диссертация тадқиқоти Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2020 йил 12 ноябрдаги 4891-сонли ПҚ «Тиббий профилактика ишлари самарадорлигини янада ошириш орқали жамоат саломатлигини таъминлашга оид кўшимча чора-тадбирлар тўғрисида», 2022 йил 26 июлдаги 5198-сонли ПҚ «Аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдам сифатини янада яхшилаш чора-тадбирлари тўғрисида» ва 2022 йил 26 январдаги 103-сонли ПҚ «Юрак-қон томир касалликларининг олдини олиш ва даволаш сифатини ошириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги қарорлари, ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда кўрсатилган вазифаларни бажаришга муайян даражада ўз ҳиссасини кўшади.

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.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Метаболик синдром бўйича илмий тадқиқотлар бутун дунёда давом этмоқда, унга кўра у юрак ишемик касаллиги ва бошқа касалликларнинг шакилланишида муҳим рол ўйнайди. Шу билан бирга, метаболик синдром ва юрак ишемик касалликлари коморбид ҳолатлари ривожланиш хавфига ирсий мойилликни баҳолаш учун молекуляр-генетик текширувлар стратегиясини ишлаб чиқишнинг аҳамияти тўғрисида адабиётларда етарли маълумотлар мавжуд эмас.

Жахонда метаболик синдром ва унинг қон-томир асоратлари ривожланишини эрта башорат қилиш ва олдини олишга қизиқишлар йил сайин ортиб бормоқда. Жумладан, жинсга қараб метаболик синдромнинг тарқалиши, юрак-қон томир хавфи ва терапевтик ёндашувлари ўрганилган (Русси, ва бошқ., 2017). TCF7L2 генининг метаболик синдромли шахсларда қандли диабетнинг 2-тури ривожланишдаги аҳамияти аниқланган (Katsoulis K., ва бошқ., 2018). Лептин метаболик синдромнинг прогностик маркери эканлиги аниқланган (Ghadge A.A., ва бошқ., 2019). Эронда метаболик синдромнинг тарқалиши ўрганилган (Kalan Farmanfarma ва бошқ., 2019) Gharooi Ahangar O., ва бошқ., (2020) генетик маркерлар ва метаболик ҳолатнинг давомийлигини ўрганган. FTO гени ва метаболик синдромнинг ассоциацияси аниқланган (Hardy DS, ва бошқ., 2020).

Ўзбекистонда МС ва ЮИК муаммоси бўйича бир қатор тадқиқотлар ўтказилган. Ушбу тадқиқотларда метаболик синдромли гипертония мавжуд беморларда юрак-қон томир касаллиги хавфининг табақаланиши ва жинсга боғлиқ фарқлар кўрсатилган (Аляви А.Л., 2017). Метаболиксиндромнинг симпато-адренал тизим ҳолати билан алоқаси ўрганилган (Ўзбекова Н. Р., 2017). Метаболик синдромли беморларда жисмоний зўриқишга толерантлик ҳолати баҳоланган (Хидоятова М.Р., 2019). Углевод алмашинуви бузилишларида юрак қон томир касалликларидан келиб чиқувчи ўлим кўрсаткичлари ўрганилган (Каюмов У.К., 2019). Семизлик ташхисланган туғруқ ёшидаги аёлларда PPARGC1A генининг Gly482Ser полиморфизми

аҳамияти аниқланган (Дадабаева Р.К.,2024). Генлар полиморфизмининг ўзбек аёлларида метаболик асоратланган семизлик ривожланишидаги аҳамияти кўрсатилган (Гадаев А.Г., 2023). Бироқ, шуни таъкидлаш керакки, метаболик синдром ва уни ЮИК билан коморбид ҳолатлари ривожланиш хавфини эрта башоратлашда баъзи бир генетик полиморфизмларнинг (SOD2, LEP, LEPR ва APOE) роли ҳозиргача тўлиқ ўрганилмаган.

Шу муносабат билан, Ўзбекистонда ушбу йўналишда илмий изланишлар олиб борилиши долзарб масала бўлиб ҳисобланади 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 хавфи ва клиник кечишини башоратлашда генетик маркерларнинг прогностик аҳамиятини аниқлашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

лептин генларининг (LEP ва LEPR) аллел ва генотипларининг тарқалиш сонини ўрганиш ва уларнинг метаболик синдромнинг ривожланиши ҳамда клиник кечишидаги ролини баҳолаш;

супероксиддисмутаза2 (SOD2) полиморф локуси аллеллари ва генотипларининг учраш сонини аниқлаш ва ушбу маркернинг метаболик синдромнинг шаклланиши ва клиник кечишига қўшган ҳиссасини баҳолаш;

метаболик синдромнинг ривожланиш механизми ва клиник кечишида аполипопротеин E (APOE) бошқарув генларининг аҳамиятини ўрганиш;

метаболик синдром мавжуд беморларда LEP, LEPR ва APOE генлари полиморфизмларига боғлиқ ҳолда қонда липид спектрининг ўзига хос хусусиятларини баҳолаш.

Тадқиқот объекти сифатида асосий гуруҳни ташкил этган 102 та бемор, ҳамда, назорат гуруҳига киритилган, текшириш вақтида ва анамнезида МС ва ЮИК ларнинг клиник кўринишисиз, ўзида ва яқин қариндошларида юқоридаги юрак-қон томир касалликлари бўлмаган 101 нафар «шартли-соғлом» шахслар олинган.

Тадқиқот предмети сифатида умумий клиник тадқиқотлар шунингдек, молекуляр-генетик тадқиқотлар учун периферик қон зардоби олинган.

Тадқиқот усуллари. Тадқиқотда, метаболик синдром ҳамда юрак ишемик касаллигининг ташхисий стандартлари, клиник-лаборатор, асбобий, молекуляр-генетик ва статистик тадқиқот усулларидадан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

SOD2 (Ala16Val) генининг гетерозигот Ala/Val генотиби беморларда метаболик синдром ривожланиши ва унинг юрак ишемик касаллиги билан

ассоцирланиш хавфинининг самарали башоратлаш мезони бўлиб хизмат қилиши мумкинлиги кўрсатилган;

LEPR гени Arg223Gln полиморфизмининг салбий Gln/Gln генотиби метаболик синдромга бўлган ирсий мойилликга муҳим ҳисса қўшганлиги ҳамда ушбу беморларда юрак ишемик касаллиги ривожланиши учун асосий башоратлаш омилларидан бири эканлиги кўрсатилган;

APOE (Leu28Pro) полиморф локусининг гетерозигот Leu/Pro генотипининг ташувчиларида метаболик синдромга мойиллик ва унинг юрак ишемик касаллиги билан синтропияси хавфи ишонарли равишда 5.0 марта ортиши аниқланган (OR=4.5; 95%CI:1.62-12.33);

липид спектрини тартибга солувчи генлар (LEP, LEPR ва APOE) нинг ноқулай генотиплари метаболик синдром ва юрак ишемик касаллиги мавжуд бўлган беморларда дислипидемия ривожланишига таъсири аниқланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

SOD2 (Ala16Val) генетик маркерининг молекуляр-генетик тадқиқотлари асосида метаболик синдром ривожланишини ва ушбу беморларда юрак ишемик касаллиги билан коморбид ҳолатлар кузатилишини эрта башоратлаш ва даволаш-профилактик чора тадбирларини оптималлаштиришга кўмаклашувчи янги маълумотлар олинган;

Липид спектори ҳолатини бошқарувчи LEPR гени Arg223Gln полиморфизмини амалий соғлиқни сақлашга кенг тадбиқ этиш натижасида метаболик синдром ривожланиш хавфини ҳамда ушбу беморларда юрак ишемик касаллиги билан коморбид ҳолатлар кузатилишини эрта башоратлашни оптималлаштиришга эришилган;

Аполипопротеин E гени (APOE) Leu28Pro полиморф локусининг Leu/Pro гетерозигот генотипини аниқлаш беморларда метаболик синдром ривожланиши ва унинг зўрайиб бориши, яъни юрак ишемик касаллиги билан асоратланиш хавфини прогнозлаш натижасида юқори хавфга эга бўлган беморлар гуруҳини ажратиш олиш имкони яратилган;

Ёғ алмашинувини тартибга солувчи генетик (LEP, LEPR ва APOE) детерминантларни аниқлаш орқали беморларда дислипидемия ривожланиши хавфини эрта башоратлаш ва даволашга эрта ёндошув метаболик синдром ривожланиши ҳамда унинг асоратларининг камайиши ҳисобига беморларнинг ҳаёт сифати кўрсаткичларининг яхшиланишига олиб келган.

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 шундан иборатки, метаболик синдром ривожланиш хавфининг молекуляр-генетик хусусиятларини баҳолаш

хамда ушбу касалликнинг ривожланишидан келиб чиқадиган асоратларни ўз вақтида олдини олиш тамойиллари ишлаб чиқилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти шундан иборатки, генларининг нохуш генотиплари ташувчиларида метаболик синдром хамда унинг юрак ишемик касаллиги билан коморбид ҳолатлари ривожланишининг хавфи даражасини самарали башорат қилишга имкон берадиган янги мезонлар асосида эрта индивидуал даволаш ва профилактик чора-тадбирларни ўтказиш кераклиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.

Метаболик синдром ривожланиш хавфини ва клиник кечишини башорат қилишнинг клиник-биокимёвий ва молекуляр-генетик маркерларини ўрганиш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

биринчи илмий янгилик: SOD2 (Ala16Val) генининг гетерозигот Ala/Val генотипи беморларда метаболик синдром ривожланиши ва унинг юрак ишемик касаллиги билан ассоцирланиш хавфинининг самарали башоратлаш мезони бўлиб хизмат қилиши мумкинлиги кўрсатилганлиги бўйича таклифлар Андижон давлат тиббиёт институти эксперт кенгаши томонидан 2025 йил 27 январь би-бу-сон билан тасдиқланган “Метаболик синдром ва унинг қон томир асоратлари ривожланиш хавфини башорат қилишнинг молекуляр-генетик хусусиятлари” номли услубий тавсиянома мазмунига сингдирилган. Мазкур таклиф Фарғона жамоат саломатлиги тиббиёт институти кўп тармоқли шифохонаси бўйича 2025-йил 29 январдаги 25-сон хамда Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий тиббиёт маркази Наманган филиали бўйича 2025-йил 3-мартдаги 28-сон буйруқлари билан амалиётга жорий этилган. (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги илмий техник кенгашнинг 2025 йил 18 апрелдаги 15/03-сон хулосаси). Ижтимоий самарадорлиги: SOD2 (Ala16Val) генетик маркерини текшириш, метаболик синдром ва унинг қон-томир асоратларининг ривожланиш хавини эрта башоратлаш, даволаш сифатини яхшиланиш ва беморларда ўлим хавфини камайтиришга имкон берган. Иқтисодий самарадорлиги: шифохонада ётишнинг ўртача давомийлигини 6 кунга камайтириб, 1 нафар бемор ҳисобига бюджет маблағларини 630000 сўмга, бюджетдан ташқари маблағларни 120000 сўмга иқтисод қилиш имконини берган. Хулоса: меҳнатга лаёқатли аҳоли орасида метаболик синдром ривожланишининг камайиши беморларнинг ҳаёт сифатини оширишга хамда соғлиқни сақлаш билан боғлиқ иқтисодий харажатларни қисқартириш имконини берган;

иккинчи илмий янгилик: LEPR гени Arg223Gln полиморфизмининг салбий Gln/Gln генотипи метаболик синдромга бўлган ирсий мойилликга муҳим ҳисса қўшганлиги хамда ушбу беморларда юрак ишемик касаллиги ривожланиши учун асосий башоратлаш омилларидан бири эканлиги кўрсатилганлиги бўйича таклифлар Андижон давлат тиббиёт институти эксперт кенгаши томонидан 2025 йил 27 январь би-бу-сон билан тасдиқланган “Метаболик синдром ва унинг қон томир асоратлари ривожланиш хавфини башорат қилишнинг молекуляр-генетик хусусиятлари” номли услубий тавсиянома мазмунига сингдирилган. Мазкур таклиф Фарғона жамоат саломатлиги тиббиёт

институту кўп тармоқли шифохонаси бўйича 2025-йил 29 январьдаги 25-сон ҳамда Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий тиббиёт маркази Наманган филиали бўйича 2025-йил 3-мартдаги 28-сон буйруқлари билан амалиётга жорий этилган. (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги илмий техник кенгашнинг 2025 йил 18 апрелдаги 15/03-сон хулосаси). Ижтимоий самарадорлиги: молекуляр-генетик текшириш усули метаболик синдром ва юрак ишемик касаллиги коморбид ҳолатларининг ривожланиш фойзини сезиларли даражада камайтиришга, даволаш сифатини оширишга ва беморларнинг реабилитация муддатларини қисқартиришга имкон берган. Иқтисодий самарадорлиги: Молекуляр-генетик текширувдан фойдаланиш орқали метаболик синдром ва унинг клиник кечишини эрта башоратлаш ҳар бир бемор ҳисобидан 480 000 сўм маблағни тежаш имконини берган. Хулоса: метаболик синдром ривожланиш хавфини эрта башорат қилиш тадбирларини самарали амалга ошириш ва коморбид ҳолатларнинг пайдо бўлишининг олдини олишга қаратилган профилактика чора-тадбирларини ташкил этиш беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилашга ҳамда даволаш учун молиявий харажатларни камайтириш имконини берган;

учинчи илмий янгилик: АРОЕ (Leu28Pro) полиморф локусининг гетерозигот Leu/Pro генотипнинг ташувчиларида метаболик синдромга мойиллик ва унинг юрак ишемик касаллиги билан синтропияси хавфи ишонарли равишда 5.0 марта ортиши аниқланганлиги Андижон давлат тиббиёт институти эксперт кенгаши томонидан 2025 йил 27 январь би-бу-сон билан тасдиқланган “Метаболик синдром ва унинг қон томир асоратлари ривожланиш хавфини башорат қилишнинг молекуляр-генетик хусусиятлари” номли услубий тавсиянома мазмунига сингдирилган. Мазкур таклиф Фарғона жамоат саломатлиги тиббиёт институти кўп тармоқли шифохонаси бўйича 2025-йил 29 январьдаги 25-сон ҳамда Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий тиббиёт маркази Наманган филиали бўйича 2025-йил 3-мартдаги 28-сон буйруқлари билан амалиётга жорий этилган. (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги илмий техник кенгашнинг 2025 йил 18 апрелдаги 15/03-сон хулосаси). Ижтимоий самарадорлик: АРОЕ гени Leu28Pro полиморф локусини ўрганиш хавф гуруҳига кирувчи беморларда метаболик синдром ва юрак ишемик касаллиги ривожланишининг олдини олишни самарали таъминлаш имконини беради. Иқтисодий самарадорлиги: метаболик синдром ривожланиш хавфи бўлган беморларда хасталикнинг молекуляр-генетик жиҳатларини ўрганиш натижалари ҳар бир бемор ҳисобидан бюджет маблағларини 540 000 сўмга, бюджетдан ташқари маблағларни эса 700 000 сўмга тежаш имконини берган; Хулоса: Метаболик синдромга чалинган беморларда юрак ишемик касаллиги ривожланиш хавфини эрта аниқлаш ва унинг олдини олиш ногиронлик даражасини камайтиришга ҳамда беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилашга имкон берган.

тўртинчи илмий янгилик: липид спектрини тартибга солувчи генлар (LEP, LEPR ва АРОЕ) нинг нокулай генотиплари метаболик синдром ва юрак ишемик касаллиги мавжуд бўлган беморларда дислипидемия ривожланишига таъсири аниқланганлиги Андижон давлат тиббиёт институти эксперт кенгаши

томонидан 2025 йил 27 январь би-бу-сон билан тасдиқланган “Метаболик синдром ва унинг қон томир асоратлари ривожланиш хавфини башорат қилишнинг молекуляр-генетик хусусиятлари” номли услубий тавсиянома мазмунига сингдирилган. Мазкур тақлиф Фарғона жамоат саломатлиги тиббиёт институти кўп тармоқли шифохонаси бўйича 2025-йил 29 январдаги 25-сон ҳамда Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий тиббиёт маркази Наманган филиали бўйича 2025-йил 3-мартдаги 28-сон буйруқлари билан амалиётга жорий этилган. (Соғлиқни сақлаш вазирлиги хузуридаги илмий техник кенгашининг 2025 йил 18 апрелдаги 15/03-сон хулосаси). Ижтимоий самарадорлиги: метаболик синдром ривожланишини эрта башоратлаш сифатини яхшилайти, наслий мойилликка эга беморларни ўз вақтида аниқлаш имкониятини оширади. Шунингдек, аниқланган маркерлар асосида ҳар бир беморнинг индивидуал хусусиятларини ҳисобга олган ҳолда даволаш ва профилактика протоколларини ишлаб чиқишга ёрдам беради. Бу эса ушбу беморларда юрак ишемик касаллиги ривожланиш эҳтимолини камайтириб, узоқ муддатли даволаш натижаларини яхшилашга имкон беради. Иқтисодий самарадорлиги: ёғ алмашинувини генетик регуляторларини текшириш орқали дислипидэмия ривожланиш хавфини эрта башорат қилиш ҳисобига такрорий лаборатор таҳлиллар сони 2 мартага қисқариши ҳисобидан ҳар бир нафар беморга бюджет маблағлари ҳисобидан 780 000 сўм, бюджетдан ташқари 645 000 сўм миқдордаги харажатлар иқтисод қилишга эришилган. Хулоса: Липид спектрини тартибга солувчи (LEP, LEPR ва APOE) генлардан дислипидемиyani башоратлаш мақсадида фойдаланиш метаболик синдром ривожланиш хавфининг олдини олиш ҳамда унинг қон-томир асоратларини камайтириш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 5 та илмий-амалий анжуманларда, жумладан 2 та халқаро ва 3 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 11 та илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш учун тавсия этилган илмий нашрларда 5 та мақола, жумладан, 4 таси республика ва 1 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хулоса, амалий тавсиялар ва адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 120 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: дунёдаги вазият, клиник ва диагностика мезонлари ва хавф омиллари**» деб номланган биринчи бобида хорижий ва маҳаллий адабиётларнинг батафсил шарҳлари келтирилган. МС ривожланишига таъсир қилувчи ва ушбу беморларда ЮИК ривожланиш учун жавобгар номзод генларнинг тутган ўрни ва молекуляр-генетик механизмлар тахлили ёритилган, изчил ўрганишни талаб қилувчи саволлар жамланмаси аниқланган, ишнинг долзарблиги ва танланган мавзунини ишлаб чиқиш муҳимлиги асосланган

Диссертациянинг «**Текширилган беморларнинг умумий тавсифи ва фойдаланилган тадқиқот усуллари**» деб номланган иккинчи бобида тадқиқот объекти, предметлар ва тадқиқот усуллари ҳамда қўлланилган статистик усуллар келтирилган. Ҳаммаси бўлиб, тадқиқотда метаболик синдром ва юрак ишемик касаллиги ташҳиси қўйилган АДТИ клиникаси 1-кардиология бўлимида шифохона шароитда давлланаётган 102 нафар бемор иштирок этди. Шундай қилиб, ушбу беморлардан 3 та кичик гуруҳлар шакллантирилди: - 1- кичик гуруҳи: юрак ишемик касаллиги (ЮИК) асоцирланган метаболик синдром (МС) мавжуд беморлар гуруҳи (n=36); - 2-кичик гуруҳи: ЮИК билан асоцирланмаган МС аниқланган беморлар гуруҳи (n=32); - 3 кичик гуруҳи: МС кузатилмаган ЮИК мавжуд беморлар гуруҳи (n=34).

Тадқиқот назорат гуруҳи сифатида юқоридаги патологияларнинг клиник белгилари бўлмаган 101 нафар шартли-соғлом инсонлар қатнашди. Назорат намунаси учун материал сифатида тадқиқот гуруҳи беморларига жинси ва ёши бўйича мос келадиган ўзида ва яқин қариндошларида юқоридаги патологияларнинг клиник белгилари кузатилмаган, «шартли равишда соғлом» шахсларнинг 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 ҳозирги вақтда қабул қилинган клиник тавсияларга мувофиқ амалга оширилди.

Беморларнинг жинси бўйича олинган маълумотларнинг тахлили шуни кўрсатдики, асосий гуруҳдаги 102 нафар беморларнинг 46.0% ни эркеклар ҳамда 54.0% ни аёллар ташкил этди.

Шунингдек, кичик гуруҳлар кесимида эркеклар асосан МС ва ЮИК бирга келган 1-кичик гуруҳ беморлари орасида кўпроқ аниқланди ва 52.7% ни ташкил этди. Аёлларда эса ушбу патологик жараёнлар мос равишда 47.2% ҳолатларда кузатилди. 2 ва 3-кичик гуруҳ беморлари орасида аксинча, эркек жинсли беморларга қараганда аёлларнинг устунлигини кўриш мумкин.

102 нафар иборат асосий гуруҳ беморларининг ўртача ёши 58.8 ± 1.2 ёшни, назорат гуруҳида эса ушбу кўрсаткич 57.3 ± 1.1 ёшни ташкил этди.

Қўйилган мақсад ва вазифаларга мувофиқ равишда тадқиқот дастури ишлаб чиқилди. Тадқиқот доирасида Метаболик синдром (МС) ва юрак

ишемик касаллиги (ЮИК) диагностикасининг халқаро стандартлари асосида иш олиб борилди. Бунда замонавий инструментал, биокимёвий, молекуляр-генетик ва статистик тадқиқот усулларидан самарали фойдаланилди.

Ушбу тадқиқот доирасида Метаболик синдром касаллигининг ривожланиши ҳамда унинг ва юрак ишемияси касаллиги билан синтропиясида генетик омилларнинг роли кенг кўламда ўрганилди. Жумладан, SOD2 (Ala16Val, C60T, C58T), LEPR (Arg223Gln), LEP (G-2548A) ва APOE (Leu28Pro) ДНК полиморфизмларининг аллеллари ҳамда генотипларининг тарқалиш частоталари аниқланди. Бундан ташқари, юқоридаги генетик маркерларнинг МС ва унинг ЮИК билан коморбид ҳолат ривожланишидаги таъсир кўрсатувчи омил сифатидаги ўрни баҳоланди. Тадқиқ қилинаётган ген полиморфизмларининг учраш таксимоти таҳлили «case-control» (ҳолат-назорат, икки намунани таққослаш) шакли туридаги моделдан фойдаланиш орқали амалга оширилди.

Ўрганилган локуслар амплификацияси GeneAmp PCR-system 2720 (Applied Biosystems, АҚШ) ва CG1-96 («Corbett Research» QUAGEN Германия) термоциклерлари ёрдамида ДНК синтезининг полимераза занжирли реакцияси усулида амалга оширилди.

Тадқиқот молекуляр-генетик текширув ишлари Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги Республика ихтисослаштирилган гематология илмий-амалий тиббиёт марказининг молекуляр тиббиёт, хужайравий технологиялар ҳамда тиббий генетика лабораториясида амалга оширилди.

Тадқиқот давомида олинган натижаларга статистик ишлов бериш персонал компьютернинг Microsoft Office Excel ҳамда «Stat Soft Statistica 10.0» дастурли пакетларини қўллаган ҳолда ўтказилди.

Олинган натижалар ўрта арифметик ва стандарт оғиш кўринишида берилди (M ; $+s$). Ўрганилаётган кўрсаткичлардаги фарқларнинг ишончлилиги (t) Стъудент мезони ёрдамида баҳоланди. Статистик аҳамиятли ўзгаришлар $P < 0.05$ ишончлилик даражаси билан белгиланди.

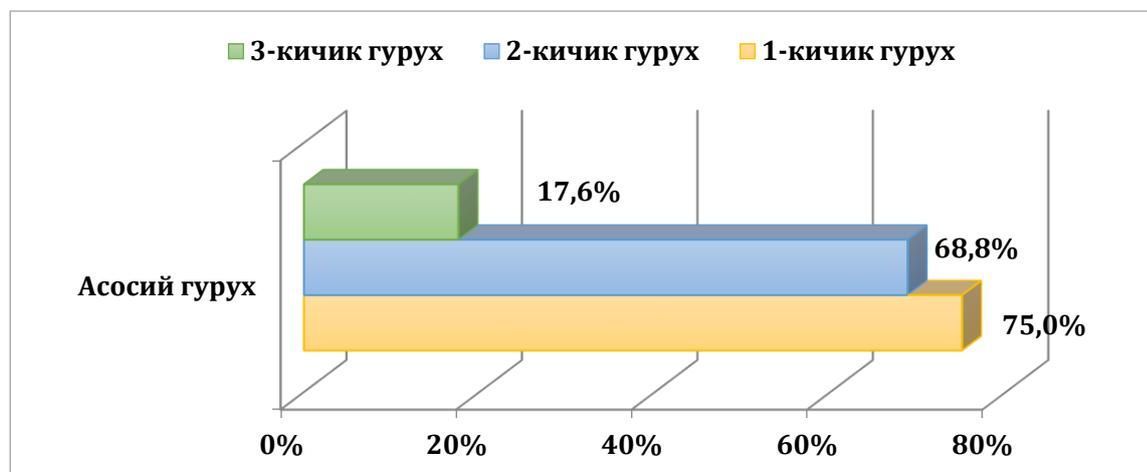
Генетик маълумотларни таҳлилида Харди-Вайнбер каноник тарқалишидан оғиш ҳолатларини баҳолаш учун «GenePop» (Genetics of Population) дастури қўлланилди (<http://wbiomed.curtin.edu.au/genepop>). Беморлар ва назорат гуруҳидаги генотип ҳамда аллеллик даражасини таққослашда χ^2 мезонидан фойдананилган. Тафовутлар $p < 0,05$ бўлса, статистик жиҳатдан аҳамиятли ҳисобланади.

Диссертациянинг «**Метаболик синдром билан хасталанган беморларда биокимёвий ва молекуляр-генетик таҳлил натижаларини ўзаро боғлиқлигини баҳолаш**» деб номланган учинчи бобида текширилаётган беморлар гуруҳида асосий клиник-лаборатор кўрсаткичларини ўрганиш натижаларига ҳамда липид спектори кўрсаткичларини ёғ алмашинуви генетик регуляторлари билан ассоциатив боғлиқлигига баҳо берилган.

Таҳлил натижалари шуни кўрсатдики, асосий гуруҳ беморлари орасида биокимёвий кўрсаткичларнинг референс даражалардан юқорига кўтарилиши турлича кузатилган. Хусусан, НОМА-IR > 2.77 кўрсаткичига кўра:

- 1-кичик гуруҳ беморларининг 75.0% да инсулинга резистентлик (ИР) аниқланган;

- Метаболик синдром (МС) мавжуд, бироқ юрак ишемик касаллиги (ЮИК) кузатилмаган беморларнинг 68.8% да ИР қайд этилган;
- МС билан боғлиқ бўлмаган, аммо ЮИК ташхиси қўйилган беморлар орасида бу кўрсаткич 17.6% ни ташкил қилган (1-расм).



1-расм. Беморларнинг асосий гуруҳида НОМА-ИР >2.77 кўрсаткичига кўра инсулинга резистентликни учраш сони

1-кичик гуруҳда липид спектрининг кўрсаткичларидан бири бўлган триглицеридлар (ТГ) миқдорининг референс даражадан ортиши 80.5% ҳолатларда қайд этилган ва унинг ўртача қийматлари 2.0 ± 0.04 ммоль/л ни ташкил этган. 2 ва 3 кичик гуруҳ беморларида ТГ кўрсаткичининг ўртача миқдорининг ортиши мос равишда 65.6% (1.9 ± 0.03 ммоль/л) ва 53.0% (2.0 ± 0.04 ммоль/л) текширилувчиларда кузатилди.

Умумий холестериннинг (УХС) нормал кўрсаткичлардан оғиши асосан ЮИК билан асоцирланган МС мавжуд беморлар гуруҳида кузатилди. Ушбу кўрсаткич 72.2% (36/26) ҳолатларда нормал қийматлардан ошди ва унинг ўртача даражаси мос равишда 6.3 ± 0.02 ммоль/л ни ташкил этди.

МС мавжуд аммо ЮИК аниқланмаган беморлар орасида фақат 68.7% ҳолларда УХС курсаткичи чегара қийматларидан юқори бўлган бўлса, 3-кичик гуруҳ беморларининг 41.1% да ушбу параметрнинг ортиши аниқланган. Нормал курсаткичдан ортган ушбу беморларда юқорида кўрсатилган липид спектори параметрининг ўртача даражаси 6.4 ± 0.03 ммоль/л ва 6.3 ± 0.03 ммоль/л ни ташкил этди.

МС ва ЮИК билан оғриган беморлар гуруҳида қоннинг липид спектрининг муҳим кўрсаткичларидан бири бўлган паст зичликдаги липопротеидлар (ПЗЛП) беморларнинг 75.0% нормал кўрсаткичлардан юқори эканлиги кузатилди ва ПЗЛП нинг ўртача даражаси 4.1 ± 0.1 ммоль/л ни ташкил этди. Гуруҳлар тақсимоотида 2 ва 3- кичик гуруҳ беморларнинг ПЗЛП даражаси 65.6% (3.6 ± 0.06 ммоль/л) ва 44.1% (3.6 ± 0.08 ммоль/л) ҳолларда ортганлиги кузатилди.

Юқори зичликдаги липопротеидлар (ЮЗЛП) даражаси МС ва ЮИК бор беморларнинг – 72.2%, МС мавжуд аммо ЮИК ривожланмаган беморларнинг – 62.5% ва МС сиз ЮИК билан хаста беморларининг – 52.9% да нормал

курсаткичларидан паст эканлиги қайд этилган. Шундай қилиб, 1-кичик беморлар гуруҳида ЮЗЛП даражаси 0.74 ± 0.01 ммоль/л, 2-кичик беморлар гуруҳида 0.8 ± 0.01 ммоль/л, шунингдек, 3-кичик гуруҳ беморларда бу кўрсаткичнинг ўртача даражаси 0.8 ± 0.01 ммоль/л ни ташкил этди.

Тадқиқотимизнинг кейинги босқичида, умумий холестерин (УХ) кўрсаткичининг липид спектори генетик регуляторлари билан ассоциатив боғлиқлик натижаларнинг таҳлили шуни кўрсатдики, Lерг гени Arg223Gln полиморф локуси Arg/Arg ижобий генотиби УХ миқдори референс кўрсаткичларидан юқори бўлган 62 нафар беморларнинг 30 тасида (48.4%) учради. Ушбу генотип сезиларли даражада УХ миқдори нормал бўлган беморлар орасида кўп эканлиги қайд этилди ва мос равишда 87.5% ниташкил этди (40/35) ($\chi^2=16.1$; $P=0.001$; $OR=0.1$; $95\%CI:0.05-0.39$). Шундай қилиб, Lерг гени Arg223Gln полиморф локуси Arg/Arg ижобий генотипининг қондаги умумий холестерин миқдорини ортишига химоя таъсири мавжуд (1-жадвал).

1-жадвал

Асосий беморлар гуруҳида ўрганилаётган липид спектори регулятори полиморф маркерлари генотипларининг умумий холестерин миқдorigа боғлиқлиги

№	Lерг гени Arg223Gln полиморфизми генотиплари	Умумий холестерин				χ^2	P	OR	95%CI
		УХ↑ n=62		УХ норма n=40					
		n	%	n	%				
1	Arg/Arg	30	48.4	35	87.5	16.1	0.001	0.1	0.05-0.39
2	Arg/Gln	25	40.3	4	10.0	11.0	0.001	6.1	1.92-19.22
3	Gln/Gln	7	11.3	1	2.5	2.6	0.1	5.0	0.59-41.98

Статистик таҳлил натижалари шуни кўрсатмоқдаки, Lерг гени Arg223Gln полиморфизмининг гетерозигот Arg/Gln генотиби аниқланганда беморларда липид алмашинувининг асосий кўрсаткичларидан бири бўлган УХ миқдорини ортишининг нисбий хавфи ушбу генотип учирамаган беморларга қараганда сезиларли даражада 6.1 мартга юқори ($\chi^2=11.0$; $P=0.001$; $OR=6.1$; $95\%CI:1.92-19.22$)(1-жадвал).

Ўрганилаётган гуруҳлар орасида ушбу генетик маркернинг мутант Gln/Gln генотиби учраш сонидagi фарқлар ахамиятсиз даражада бўлишига қарамай, мазкур генотип кузатилган беморларда қондаги УХ миқдорини ортишига мойиллик мавжуд бўлиб, умумий холестерин миқдорини референс кўрсаткичлардан кўтарилиш эҳтимолини 5.0 мартга оширади (11.3% қарши 2.5%; $\chi^2=2.6$; $P=0.1$; $OR=5.0$; $95\%CI:0.59-41.98$) (1-жадвал).

Шу билан бирга, LEP гени G-2548A полиморфизми салбий G/G генотиби учираш сонидagi ахамиятсиз фарқларга қарамай, LEP гени (G-2548A) салбий генотиби аниқланганда УХ миқдорини ортиш хавфи 2.2 мартга юқори эканлигига мойиллик мавжуд (24.2% қарши 12.5%; $\chi^2=2.1$; $P=0.1$; $OR=2.2$; $95\%CI:0.74-6.73$).

Шунингдек, АРОЕ гени Leu28Pro полиморф локусининг Leu/Pro гетерозигот генотиби учираш сони УХ миқдори нормал кўрсаткичлардан баланд бўлагн беморлар орасида таққослаш гурухи беморларидан сезиларли равишда юқори эканлиги аниқланди. Мазур генотип мавжудлигида қондаги УХ миқдорини референс кўрсаткичлардан ортиш хавфи ишончли равишда 6.6 мартта юқори (14.5% қарши 2.5%; $\chi^2=4.0$; P=0.05; OR=6.6; 95%CI:1.0-54.46).

Кейинги босқичда липид спектори генетик регуляторлари ва триглицеридлар ўртасидаги ассоциатив боғлиқлик ўрганилди.

ТГ миқдори юқори бўлган беморлар гуруҳида Lерr (Arg223Gln) ген полиморфизми гетерозигот Arg/Gln ва салбий гомозигот Gln/Gln генотиблари сонининг ортишига мойиллик кузатилди, яъни ушбу генотиблар аниқланганда ТГ миқдорини 2.4 ва 3.8 марта ортишига хавф мавжудлигини кўрсатди (33.8% қарши 17.6%; $\chi^2=2.9$; P=0.09; OR=2.4; CI:0.87-6.58 ва 10.2% қарши 2.9%; $\chi^2=1.7$; P=0.2; OR=3.8; CI:0.45-32.11).

Шунингдек, ишончли фарқлар кузатилмаганига қарамай LEP гени G-2548A генетик маркернинг мутунт G/G гомозигот генотиби аниқланганда ТГ миқдорини референс кўрсаткичлардан 1.6 мартта юқори бўлишига суст мойиллик мавжуд (22.1% қарши 14.7%; $\chi^2=0.8$; P=0.4; OR=1.6; 95%CI:0.54-4.98). АРОЕ гени Leu28Pro локусининг Leu/Pro гетерозигот генотиби ТГ миқдорини ортишига олиб келиш хавфига мойиллик мавжуд бўлиб, юқоридаги генотип аниқланган беморларда ТГ кўрсаткичини ортиши хавфи 5.0 мартта юқори (13.2% қарши 2.9%; $\chi^2=2.7$; P=0.09; OR=5.0 95%CI:0.61-41.50).

Юқори зичликдаги липопротеидлар (ЮЗЛП) миқдори нормал кўрсаткичлардан паст бўлган текширилувчилар орасида Lерr гени Arg223Gln полиморфизми генотиблари қуйидагича тақсимланди: Arg/Arg генотип 54.7%, Arg/Gln генотип 34.4% ва Gln/Gln генотип 10.9% (3.5-жадвал).

Ушбу генотибларни учираш сони ЮЗЛП нормал чегарадан ўзгармаган беморлар гуруҳида қуйидагича бўлди: Arg/Arg генотип 78.9%, Arg/Gln генотип 18.4% ва Gln/Gln генотип 2.6%.

Натижалар таҳлили ЮЗЛП нормал кўрсаткичларга эга бўлган беморларда Lерr гени Arg223Gln полиморфизмининг Arg/Arg генотипининг учраши ушбу липид спектори кўрсаткичи пастлаган беморлар гуруҳига нисбатан ишончли ортишини кўрсатди ($\chi^2=6.1$; P=0.01; OR=0.3; 95%CI:0.13-0.81).

Lерr гени Arg223Gln гетерозигот Arg/Gln ва Gln/Gln генотиблари учраш сониди тадқиқ қилинаётган гуруҳлар орасида ахамиятли фарқлар кузатилганига қарамай, ушбу генотиблар мавжудлиги ЮЗЛП миқдорига салбий таъсир этиши аниқланган. Lерr гени Arg223Gln гетерозигот Arg/Gln ва Gln/Gln генотиблари аниқланганда ЮЗЛП миқдорини референс кўрсаткичлардан пасайишининг эхтимолий хавфи 2.3 ва 4.5 барабар юқори бўлишига мойиллик мавжуд ($\chi^2=3.0$; P=0.08; OR=2.3; 95%CI:0.88-6.11 ва $\chi^2=2.3$; P=0.18; OR=4.5; 95%CI:0.54-38.46).

LEP гени G-2548A полиморфизми мутант G/G генотиби мавжуд беморларда ҳам ЮЗЛП миқдорининг камайишига мойиллик мавжуд бўлиб, ушбу генотип юқорида келтирилган липид спектори кўрсаткичи миқдорини

камайтишининг мойиллик маркери бўлган (23.4% қарши 13.2%; $\chi^2=1.6$; $P=0.2$; $OR=2.0$; 95%CI:0.67-6.1).

АРОЕ гени Leu28Pro полиморфизми Pro/Pro салбий генотиби фақатгина ЮЗЛП миқдори паст бўлган беморлар орасида аниқланди ва 1.6% ни ташкил этди. ЮЗЛП миқдори меъёрида бўлган гуруҳ беморларида АРОЕ гени Leu28Pro полиморфизми ижобий Leu/Leu генотиплари частоталарининг тақсимланишини ўрганганда ЮЗЛП миқдори камайган беморлар гуруҳига нисбатан сезиларли даражада ошиши аниқланди (97.4% ва 84.4%). Ўрганилаётган полиморфизмнинг ушбу генотиби ЮЗЛП миқдорининг камайтишига аниқ ҳимоя қийматига эга эди ($\chi^2=4.1$; $P=0.04$; $OR=0.1$;). Аксинча, ахамиятсиз фарқларга қарамай гетерозигот Leu/Pro генотиби ЮЗЛП миқдорини камайтиришга мойил маркер эканлиги аниқланди (14.1% қарши 2.6%; $\chi^2=3.5$; $P=0.06$; $OR=6.1$; 95%CI:0.74-49.82).

Шу билан бирга, паст зичликдаги липопротеидлар миқдори ортаган гуруҳ вакилларида Lepr гени (Arg223Gln) гетерозигот Arg/Gln (31.7% қарши 23.1%; $OR=1.6$; 95%CI:0.62-3.87) ва мутант Gln/Gln (11.1% қарши 2.6%; $OR=4.8$; 95%CI:0.56-40.19), LEP гени (G-2548A) салбий G/G (23.8% қарши 12.8%; $OR=2.1$; 95%CI:0.71-6.41) ҳамда АРОЕ гени (Leu28Pro) гетерозигот Leu/Pro (14.3% қарши 2.6%; $OR=6.3$; 95%CI:0.77-52.1) генотипларининг сонининг ортиши мойилликси аниқланди, бу ушбу полиморф локусларнинг юқорида келтирилган генотипларининг ПЗЛП миқдорининг ортишига нисбатан аддитив таъсири бўлиши мумкинлигидан далолат беради.

Шундай қилиб, тадқиқот натижалари шуни кўрсатдики, LEP, LEPR ва АРОЕ генларининг ноқулай генотиплари метаболик синдром ва юрак ишемик касаллигига чалинган беморларда дислипидемия ривожланиш хавфини оширади. Олинган натижалар генетик скрининг ва индивидуал даволаш усуллари ривожлантириш учун асос бўлиши мумкин, бу эса юқори хавф гуруҳидаги беморлар учун самарали профилактик тадбирларни белгилаш имконини беради.

Диссертациянинг «Молекуляр-генетик текширув натижаларини ҳисобга олган ҳолда метаболик синдром ривожланиши ва унинг нохуш кечишини башоратлаш» деб номланган тўртинчи бобида метаболик синдром мавжуд бўлган беморларда турли ген полиморфизмларининг тарқалиш сони ва уларнинг аҳамияти таҳлил қилинган. Жумладан, SOD2 (Ala16Val, C60T, C58T), LEPR (Arg223Gln), LEP (G-2548A) ва АРОЕ (Leu28Pro) генларининг полиморфизмлари ўрганилган ва уларнинг метаболик синдром ва унинг фонида юрак ишемик касаллиги ривожланишига қўшадиган ирсий хавф даражаси баҳоланган.

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.

SOD2 генетик маркерининг Ala16Val полиморфизми генотип ва аллелари тақсимланишининг ирсият моделлари бўйича қиёсий таҳлилида соғлом

кишилар ва беморлар ўртасида статистик ишончли фарқлар топилмади ($\chi^2 < 3.84$; $p > 0.05$) (2-жадвал).

2-жадвал

Асосий ва таққослаш гуруҳлари намуналаридаги SOD2 гени Ala16Val полиморфизмининг аллел ва генотипларининг тарқалиш даражасининг қиёсий таҳлили

Аллел ва генотиплар	Текширилган аллеллар ва генотиплар сони				χ^2	p	OR	95%CI
	Асосий беморлар гуруҳи n=102		Таққослаш гуруҳи n=101					
	n	%	n	%				
Ala	104	51.0	112	55.0	0.8	0.4	0.8	0.57-1.24
Val	100	49.0	90	45.0	0.8	0.4	1.2	0.81-1.77
Ala/Ala	22	21.6	33	32.7	3.2	0.08	0.6	0.30-1.06
Ala/Val	60	58.8	46	45.5	3.6	0.06	1.7	0.98-2.98
Val/Val	20	19.6	22	21.8	0.1	0.7	0.9	0.44-1.73

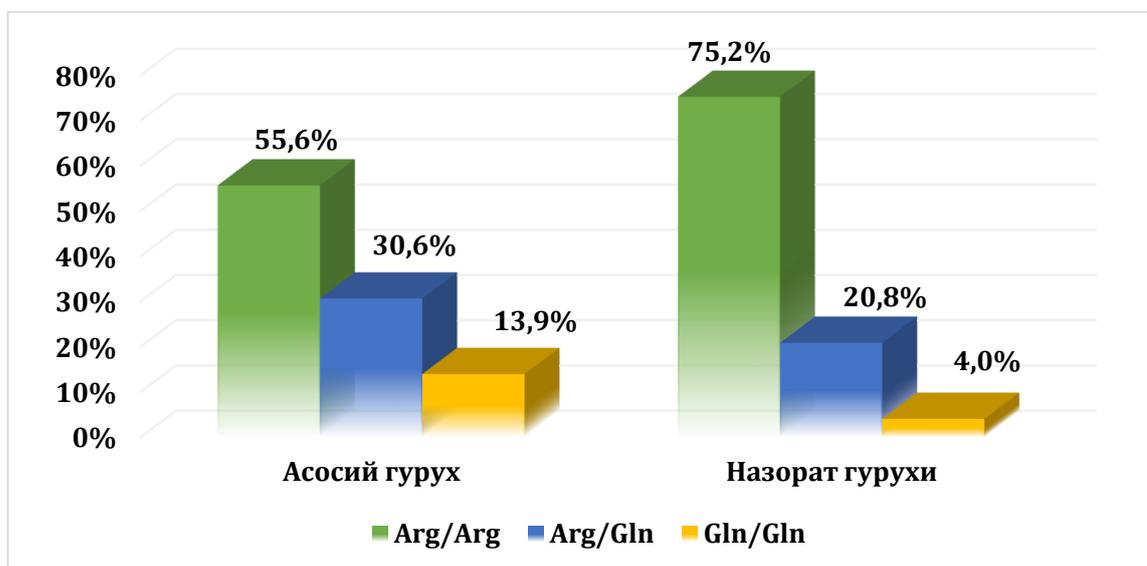
Аммо, статистик таҳлил натижаларини ҳисобга олган ҳолда аҳамиятсиз фарқларга қарамай, SOD2 генетик маркерининг Ala16Val полиморфизмининг салбий Val аллели ва гетерозигот Ala/Val генотиби аниқланиши МС ва ушбу беморларда ЮИК ривожланишининг ирсий хавфига мойиллик мавжудлигини кўрастди. Яъни, ушбу беморларда МС ривожланиши ва унинг ЮИК билан ассоцирланиш эҳтимолий хавфи 1.2 ҳамда 1.7 мартта юқори (49.0% қарши 45.0%; $\chi^2=0.8$; $p=0.4$; OR=1.2; 95%CI:0.81-1.77 ва 58.8% қарши 45.5%; $\chi^2=3.6$; $p=0.06$; OR=1.7; 95%CI:0.44-1.73) (2-жадвал).

Шундай қилиб, олинган натижалардан хулоса қилиш мумкунки, SOD2 (Ala16Val) генининг гетерозигот Ala/Val генотиби беморларда МС ривожланишининг ва унинг ЮИК билан ассоцирланиш ҳавфинининг самарали башоратлаш мезони бўлиб хизмат қилади.

Шу билан бирга, бизнинг текширувимиздан олинган маълумотлар SOD2 гени С60Т ва С58Т полиморфизмлари ва метаболик синдром ҳамда унинг ЮИК билан синергизми ривожланиши ўртасида ҳеч қандай ассоциация йўқлигини кўрсатди ($\chi^2 < 3.84$; $p > 0.05$).

LEPR гени (Arg223Gln) полиморф маркер генотипларининг гуруҳлараро тақсимланиши ўрганилганда ЮИК ассоцирланган МС мавжуд беморлар гуруҳида мутант Gln/Gln генотипларининг учраш сони ортиши, шу билан бир вақтда, соғлом назорат гуруҳига қараганда ижобий Arg/Arg генотипининг улуши камайиши қайд этилди. Мутант Gln/Gln генотипининг учраш сони беморларнинг 1-кичик гуруҳида 13.9%, назорат гуруҳида 4.0% бўлди. Arg/Arg генотиплари сони эса қуйидагича бўлди: беморлар гуруҳида 55.6% ҳамда назорат гуруҳида 75.2% (2-расм). Бу фарқланишлар статистик аниқ характерга эга бўлиб, LEPR гени Arg223Gln полиморфизмининг МС ҳамда ЮИК ривожланиши билан ассоциациялашувига далолат қилади. Бунда салбий

гомозигот Gln/Gln генотипининг ташувчанлиги касаллик ривожланиши хавфи ортиши билан аниқ боғлиқдир ($\chi^2 = 4.3$; $P=0.04$; $OR=3.9$; $95\%CI:0.99-15.48$). Ёввойи Arg/Arg генотип, аксинча, протектив маркер ҳисобланади ($\chi^2=4.9$; $P=0.03$; $OR=0.4$; $95\%CI:0.19-0.91$).



2-расм. Юрак ишемик касаллиги билан асоцирланган метаболик синдром мавжуд беморлар ва таққослаш гуруҳлари намуналаридаги LEPR гени Arg223Gln полиморфизмининг аллел ва генотипларининг тарқалиш даражасининг қиёсий таҳлили

Шундай қилиб, натижаларимиз LEPR гени Arg223Gln полиморфизмининг MC ҳамда ЮИК ривожланиши билан ассоциациялашувига далолат қилади. Бунда салбий гомозигот Gln/Gln генотипининг ташувчанлиги касаллик ривожланиши хавфи ортиши билан аниқ боғлиқ бўлиб, ушбу тоифадаги беморлар MC ва ЮИК билан коморбид ҳолатлар ривожланишининг юқори хавф гуруҳига кириб, мақсадли протектив муолажалар ўтказиш объекти ҳисобланса, ёввойи Arg/Arg генотип эса, аксинча, ушбу турдаги патологик жараёнлар ривожланишига протектив эффектни намоён қилади.

Имкониятлар нисбати (OR) кўрсаткичини ўрганиш натижасида $OR > 1$, яъни LEPR гени G-2548A полиморфизмининг мутант G/G генотиби бўлган кишиларда таққослаш гуруҳига нисбатан MC ривожланиши ва унинг ЮИК билан асоцирланиш хавфи 1.8 марта юқори бўлишига мойиллик мавжуд (25.0 қарши 15.8%; $\chi^2=1.5$; $P=0.2$; $OR=1.8$; $95\%CI:0.70-4.46$) (3-расм).

ЮИК билан асоцирланган MC мавжуд беморлар гуруҳида минор Pro аллел ва гомозигот Leu/Pro генотипларнинг сезиларни устуворлиги аниқланди (15.3% қарши 3.5%; ва 25.0% қарши 6.9%), бошқача қилиб айтганда, ушбу шахсларда юқоридаги салбий аллел ва гетерозигот генотипнинг борлиги MCга мойиллик ва унинг ЮИК билан синтропияси хавфини ишонарли равишда 4.5 ва 5.0 марта оширади ($\chi^2=12.1$; $P=0.01$; $OR=5.0$; $95\%CI:2.02-12.49$ ва $\chi^2=8.4$; $P=0.01$; $OR=4.5$; $95\%CI:1.62-12.33$) (3-жадвал).



3-расм. Юрак ишемик касаллиги билан ассоцирланган метаболик синдром мавжуд беморлар ва таққослаш гуруҳлари намуналаридаги LEP гени G-2548A полиморфизмининг генотипларининг тарқалиш даражасининг қиёсий таҳлили

Аксинча, юқоридаги патологиялар мавжуд беморларга нисбатан шартли-соғлом шахсларда Leu ижобий аллелнинг учраш даражаси юқорилиги билан Leu/Leu ёввойи гомозиготали генотипнинг устуворлиги қайд этилди (86.7%қарши 96.5% ва 72.2% қарши 93.1%). Шундай қилиб, ўтказилган тадқиқотлар натижалари ушбу аллел ва генотипларнинг кассалик ривожланишига қарши протектив таъсирини кўрсатди ($\chi^2=12.1$; $P=0.01$; $OR=0.2$; $95\%CI:0.08-0.49$ ва $\chi^2=10.6$; $P=0.01$; $OR=0.2$; $95\%CI:0.07-0.52$) (3-жадвал).

3-жадвал

Юрак ишемик касаллиги билан ассоцирланган Метаболик синдром мавжуд беморлар ва таққослаш гуруҳлари намуналаридаги APOE гени Leu28Pro полиморфизмининг аллел ва генотипларининг тарқалиш даражасининг қиёсий таҳлили

Аллел ва генотиплар	Текширилган аллеллар ва генотиплар сони				χ^2	p	OR	95%CI
	ЮИК ассоцирланган МС гурухи n=36		Таққослаш гурухи n=101					
	n	%	n	%				
Leu	61	84.7	195	96.5	12.1	0.01	0.2	0.08 - 0.49
Pro	11	15.3	7	3.5	12.1	0.01	5.0	2.02 - 12.49
Leu/Leu	26	72.2	94	93.1	10.6	0.01	0.2	0.07 - 0.52
Leu/Pro	9	25.0	7	6.9	8.4	0.01	4.5	1.62 - 12.33

Шундай қилиб, тадқиқот натижалари АРОЕ гени Leu28Pro полиморфизмининг салбий аллел ва генотиплари МС ривожланишида муҳим роль ўйнашини ҳамда унинг ЮИК билан синтропияси хавфини ишонарли равишда оширишини тасдиқлади. Бу эса генетик маркерлардан фойдаланган ҳолда касалликларни барвақт аниқлаш, индивидуал хавфни баҳолаш ва мақсадли профилактика ҳамда даволаш стратегияларини ишлаб чиқиш имкониятини яратади. Шунингдек, ушбу маълумотлар келгусида персоналлаштирилган тиббиёт ва метаболик касалликлар профилактикаси борасида илмий тадқиқотларнинг янги йўналишларини белгилашда катта аҳамият касб этади.

ХУЛОСАЛАР

1. Тадқиқот натижалари LEP, LEPR ва АРОЕ генларининг ноқулай генотиплари метаболик синдром ва юрак ишемик касаллигига чалинган беморларда дислипидемия ривожланишига нисбатан аддитив таъсири мавжудлигини кўрсатди. Олинган натижалар генетик скрининг ва индивидуал даволаш усулларини ривожлантириш учун асос бўлиши мумкин, бу эса юқори хавф гуруҳидаги беморлар учун самарали профилактик тадбирларни белгилаш имконини беради.

2. SOD2 Ala16Val полиморф локусининг гетерозигот Ala/Val генотипи беморларда метаболик синдром ривожланишининг ва унинг юрак ишемик касаллиги билан ассоцирланиш хавфинининг самарали башоратлаш мезони бўлиб хизмат қилади ($\chi^2=3.7$; $p=0.05$; OR=2.2; 95%CI:0.98-4.90). Бироқ, тадқиқот натижалари SOD2 гени C58T ва C60T полиморфизмлари билан метаболик синдром ҳамда унинг юрак ишемик касаллиги билан синергизми ўртасида ишончли боғлиқлик йўқлигини кўрсатди ($\chi^2<3.84$; $p>0.05$).

3. LEPR генидаги Arg223Gln полиморфизмининг Gln/Gln гомозигот генотипи касаллик ривожланиш хавфининг ошиши билан бевосита боғлиқ бўлиб, бундай беморлар метаболик синдром ва ЮИК билан коморбид ҳолатлар ривожланишида юқори хавф гуруҳига киритилади (13.9% қарши 4.0%; $\chi^2=4.3$; $p=0.04$; OR=3.9; 95%CI:0.99-15.48), ёввойи Arg/Arg генотип эса аксинча, ушбу турдаги патологик жараёнлар ривожланишига протектив самарасини намоён қилади (55.6% қарши 75.2%; $\chi^2=4.9$; $p=0.03$; OR=0.4; 95%CI:0.19-0.91). Шунингдек, LEP генидаги G-2548A полиморфизмининг мутант G/G генотипига эга шахсларда, таққослаш гуруҳига нисбатан, метаболик синдром ривожланиши ва унинг юрак ишемик касаллиги билан ассоциацияланиш хавфи 1.8 марта юқори бўлишига мойиллиги кузатилди (25.0% қарши 15.8%; OR=1.8; 95%CI:0.70-4.46).

4. АРОЕ гени Leu28Pro полиморфизмининг гетерозигот Leu/Pro генотипи аниқланган шахсларда метаболик синдромга мойиллик ва унинг юрак ишемик касаллиги билан синтропияси хавфини ишонарли 5.0 марта ортиши аниқланди ($\chi^2=8.4$; $P=0.01$; OR=4.5; 95%CI:1.62-12.33). Аксинча,

Leu/Leu ёввойи гомозиготали генотипи эса ушбу патологик жараёнлар ривожланишига қарши химоя таъсирини кўрсатди ($\chi^2=10.6$; $P=0.01$; $OR=0.2$; $95\%CI:0.07-0.52$).

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

**АНДИЖАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИНСТИТУТ**

САТТАРОВ ОЯТУЛЛО ХАЯТУЛЛО УГЛИ

**КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНО-
ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РИСКА
РАЗВИТИЯ И КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО
СИНДРОМА**

14.00.05 – Внутренние болезни

14.00.25 – Клинико-лабораторная и функциональная диагностика

**АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ
ДОКТОРА ФИЛОСОФИИ (PhD) ПО МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ**

ТАШКЕНТ – 2025

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан за B2024.3.PhD/Tib4867.

Диссертация выполнена в Андижанском государственном медицинском институте.

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

Научные руководители:

Мусашайхов Умиджон Хусанович
доктор медицинских наук, доцент

Арипов Орифжон Абдумаликович
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Мухаммедова Нурхон Халимовна
доктор медицинских наук, доцент

Юлдашева Гульчехра Рустамовна
доктор медицинских наук, доцент

Ведущая организация:

Бухарский государственный медицинский институт имени Абу Али ибн Сино

Защита диссертации состоится « ____ » _____ 2025 г. в _____ часов на заседании Разового Научного совета 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).

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 « ____ » _____ 2025 год.

(Протокол рассылки № ____ от « ____ » _____ 2025 года)

А.Г. Гадаев

Председатель Разового научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

Д.А. Набиева

Ученый секретарь Разового научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

А.Н. Арипов

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

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации.

Метаболический синдром (МС) является одной из широко распространенных медико-социальных проблем во всем мире и одной из основных причин преждевременной инвалидности и смертности среди трудоспособного населения. Анализ литературы показывает, что распространенность МС в различных странах варьируется от 6–7% до 35–56%. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), МС считается важнейшим фактором риска развития коморбидных заболеваний, и ожидается, что в ближайшие 20 лет число заболевших этим синдромом увеличится на 50%. По результатам исследований, у пациентов с МС риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) в 3–4 раза выше, а смертность от ИБС наблюдается в 3 раза чаще по сравнению с пациентами без МС. Рост распространенности МС среди населения приводит к снижению качества жизни пациентов и увеличению экономических затрат, связанных с здравоохранением. В связи с этим, ранняя диагностика и профилактика данного заболевания путем выявления наследственных предикторов развития МС и его сердечно-сосудистых осложнений, а также разработка эффективных лечебно-профилактических мероприятий, являются одной из актуальных проблем современной медицины.

В настоящее время в мире уделяется особое внимание научным исследованиям, направленным на современную диагностику метаболического синдрома (МС) и его сердечно-сосудистых осложнений, включая ишемическую болезнь сердца (ИБС), выявление их молекулярно-генетических механизмов и совершенствование эффективных лечебных мероприятий. Результаты исследований, проведенных в различных регионах мира, подтвердили, что возраст человека, окружающая среда и гормональные изменения являются независимыми факторами риска развития МС. Однако в литературе до сих пор недостаточно данных о генетической предрасположенности к развитию МС. В связи с этим особое значение приобретают научные исследования, направленные на выявление молекулярно-генетического полиморфизма различных генов у пациентов, разработку алгоритмов ранней диагностики МС и прогнозирования его клинического течения, а также на улучшение качества жизни населения.

В настоящее время в нашей стране предпринимаются меры по повышению уровня и коренному совершенствованию системы здравоохранения. В частности, определены задачи по «...повышению качества и эффективности оказываемой населению первичной, неотложной и специализированной медицинской помощи, внедрению системы медицинского страхования, широкому внедрению высокотехнологичных методов диагностики, лечения и профилактики с целью обеспечения профилактики заболеваний...»¹. Исходя из этого, особое значение

¹ Указ Президента Республики Узбекистан от 28 января 2022 года № ПФ-60 «О Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022–2026 годы»

приобретают научные исследования, направленные на выявление встречаемости полиморфизмов генов-кандидатов у пациентов с риском метаболического синдрома, а также разработку алгоритмов раннего выявления течения данной патологии и риска развития осложнений, таких как ишемическая болезнь сердца.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, утвержденных Постановлениями Президента Республики Узбекистан «О дополнительных мерах по обеспечению общественного здоровья путем дальнейшего повышения эффективности работ по медицинской профилактике» за №ПП-4891 от 12 ноября 2020 года, «О мерах по дальнейшему повышению качества медицинской помощи, оказываемой населению» за №ПП-5198 от 26 июля 2022 года и «О мерах по профилактике и повышению качества лечения сердечно-сосудистых заболеваний» за №ПП103 от 26 января 2022 года, а также других нормативно-правовых документов, принятых в 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, раздел VI «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. Научные исследования по метаболическому синдрому продолжаются во всем мире, и согласно их данным, метаболический синдром играет важную роль в формировании ишемической болезни сердца и других заболеваний. В то же время в литературе до сих пор недостаточно данных о значимости разработки стратегии молекулярно-генетического обследования для оценки наследственной предрасположенности к риску развития коморбидных состояний метаболического синдрома и ишемической болезни сердца.

В настоящее время во всем мире наблюдается повышенный интерес к раннему прогнозированию и профилактике развития метаболического синдрома и его сердечно-сосудистых осложнений. В частности, изучены распространенность метаболического синдрома, сердечно-сосудистые риски и терапевтические подходы с учетом гендерных различий (Русси, 2017). Установлена значимость гена TCF7L2 в патогенезе сахарного диабета 2-го типа у пациентов с метаболическим синдромом (Katsoulis K, и другие 2018). Доказано, что лептин является прогностическим маркером метаболического синдрома (Ghadge A.A. и другие., 2019). В Иране проведено исследование распространенности метаболического синдрома (Kalan Farmanfarma и другие., 2019). Gharooi Ahangar O. и другие (2020) изучили генетические маркеры и стабильность метаболического статуса. Выявлена ассоциация гена FTO с метаболическим синдромом (Hardy DS и другие., 2020).

В Узбекистане проведен ряд исследований, посвященных проблеме метаболического синдрома (МС) и ишемической болезни сердца (ИБС). В этих исследованиях были продемонстрированы стратификация сердечно-сосудистого риска у пациентов с метаболическим синдромом и артериальной гипертензией, а также гендерные различия в его проявлениях (Аляви А.Л.,

2017). Изучена связь метаболического синдрома с состоянием симпатoadреналовой системы (Узбекова Н.Р., 2017). Оценена толерантность к физическим нагрузкам у пациентов с метаболическим синдромом (Хидоятова М.Р., 2019). Исследованы показатели смертности от сердечно-сосудистых заболеваний при нарушениях углеводного обмена (Каюмов У.К., 2019). Выявлено значение полиморфизма Gly482Ser гена PPARGC1A у женщин репродуктивного возраста с диагностированным ожирением (Дадабаева Р.К., 2024). Показана роль полиморфизма генов в развитии метаболически осложненного ожирения у узбекских женщин (Гадаев А.Г., 2023). Однако следует отметить, что роль некоторых генетических полиморфизмов (SOD2, LEP, LEPR и APOE) в раннем прогнозировании риска развития коморбидных состояний метаболического синдрома и ишемической болезни сердца до сих пор не изучена в полной мере.

В связи с этим проведение научных исследований в данном направлении в Узбекистане является актуальной задачей, имеющей большое научное и практическое значение.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего учебного заведения, в котором выполнялась диссертация. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом научно-исследовательских работ Андижанского государственного медицинского института в рамках темы №012000273 «Разработка передовых инновационных технологий для ранней диагностики, лечения и профилактики хронических неинфекционных заболеваний в различных регионах Узбекистана» (2020–2024 гг.).

Цель исследования заключается в определении прогностического значения генетических маркеров в прогнозировании риска развития и клинического течения метаболического синдрома.

Задачи исследования:

изучить частоту распространения аллелей и генотипов генов лептина (LEP и LEPR) и оценить их роль в развитии и клиническом течении метаболического синдрома;

определить частоту встречаемости аллелей и генотипов полиморфного локуса супероксиддисмутазы 2 (SOD2) и оценить вклад данного маркера в формирование и клиническое течение метаболического синдрома;

оценить значение регуляторных генов аполипопротеина E (APOE) в механизме развития и клиническом течении метаболического синдрома;

оценить особенности липидного спектра крови у пациентов с метаболическим синдромом в зависимости от полиморфизмов генов LEP, LEPR и APOE.

Объект исследования были выбраны 102 пациента, составившие основную группу, а также 101 условно здоровый человек, включенный в контрольную группу, у которых на момент обследования и в анамнезе отсутствовали клинические проявления метаболического синдрома (МС) и ишемической болезни сердца (ИБС), а также среди них и их ближайших родственников не было указанных сердечно-сосудистых заболеваний.

Предметом исследования: была взяты общеклинические исследования, а также периферическая сыворотка крови для молекулярно-генетических исследований.

Методы исследования. В исследовании использовались стандарты диагностики метаболического синдрома и ишемической болезни сердца, а также клиничко-лабораторные, инструментальные, молекулярно-генетические и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

гетерозиготный генотип Ala/Val гена SOD2 (Ala16Val) может служить эффективным прогностическим критерием риска развития метаболического синдрома и его ассоциации с ишемической болезнью сердца;

выявлено, что неблагоприятный генотип Gln/Gln полиморфизма Arg223Gln гена LEPR вносит значительный вклад в наследственную предрасположенность к метаболическому синдрому, а также является одним из ключевых прогностических факторов риска развития ишемической болезни сердца у данных пациентов;

установлено, что у носителей гетерозиготного генотипа Leu/Pro полиморфного локуса APOE (Leu28Pro) предрасположенность к метаболическому синдрому и риск его синтропии с ишемической болезнью сердца достоверно возрастают в 5,0 раза (OR=4,5; 95%CI:1,62-12,33);

определено влияние неблагоприятных генотипов генов, регулирующих липидный спектр (LEP, LEPR и APOE), на развитие дислипидемии у пациентов с метаболическим синдромом и ишемической болезнью сердца.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

на основе молекулярно-генетических исследований генетического маркера SOD2 (Ala16Val) получены новые данные, способствующие раннему прогнозированию развития метаболического синдрома, а также коморбидных состояний с ишемической болезнью сердца у данных пациентов, что позволяет оптимизировать лечебно-профилактические мероприятия;

широкое внедрение в практическое здравоохранение полиморфизма Arg223Gln гена LEPR, регулирующего состояние липидного спектра, позволило оптимизировать прогнозирование риска развития метаболического синдрома и раннего выявления его коморбидных состояний с ишемической болезнью сердца у пациентов;

определение гетерозиготного генотипа Leu/Pro полиморфного локуса гена аполипопротеина E (APOE) создало возможность выделения группы пациентов с высоким риском развития и прогрессирования метаболического синдрома, а также его осложнения в виде ишемической болезни сердца;

ранняя диагностика дислипидемии и своевременный подход к ее лечению за счет выявления генетических детерминант (LEP, LEPR и APOE), регулирующих жировой обмен, привели к снижению частоты развития метаболического синдрома и его осложнений, что способствовало улучшению качества жизни пациентов.

Достоверность результатов исследования обоснована применением современных теоретических подходов и методов, методологической

корректностью проведенных исследований, достаточным количеством клинического материала и наблюдений, а также использованием современных, взаимно дополняющих клинических, лабораторных, молекулярно-генетических и статистических методов. Кроме того, полученные результаты подтверждены авторитетными учреждениями.

Научное и практическое значение результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования заключается в том, что разработаны принципы оценки молекулярно-генетических особенностей риска развития метаболического синдрома, а также своевременной профилактики осложнений, возникающих в результате прогрессирования данного заболевания.

Практическая значимость результатов исследования заключается в том, что наличие неблагоприятных генотипов позволяет эффективно прогнозировать риск развития метаболического синдрома и его коморбидных состояний с ишемической болезнью сердца, что обосновывает необходимость проведения ранних индивидуализированных лечебно-профилактических мероприятий.

Внедрение результатов исследования. На основе полученных научных данных по изучению клинико-биохимических и молекулярно-генетических маркеров прогнозирования риска развития и клинического течения метаболического синдрома:

первая научная новизна: предложения о том, что гетерозиготный генотип Ala/Val гена SOD2 (Ala16Val) может служить эффективным прогностическим критерием риска развития метаболического синдрома и его ассоциации с ишемической болезнью сердца, были утверждены экспертным советом Андижанского государственного медицинского института 27 января 2025 года (№ би-бу) и включены в содержание методических рекомендаций «Молекулярно-генетические особенности прогнозирования риска развития метаболического синдрома и его сосудистых осложнений». Данные предложения были внедрены в практику: в многопрофильной больнице Ферганского института общественного здоровья (приказ № 25 от 29 января 2025 года); Наманганский филиал Республиканского специализированного кардиологического научно-практического медицинского центра (приказ № 28 от 3 марта 2025 года). (Заключение научно-технического совета при Министерстве здравоохранения № 15/03 от 18 апреля 2025 г.) Социальная эффективность: Исследование генетического маркера SOD2 (Ala16Val) позволило прогнозировать риск развития метаболического синдрома и его сердечно-сосудистых осложнений на ранних стадиях, повысить качество лечения и снизить риск смертности у пациентов. Экономическая эффективность: За счет сокращения средней продолжительности пребывания в стационаре на 6 дней удалось сэкономить: 630 000 сумов бюджетных средств на одного пациента, 120 000 сумов внебюджетных средств. Вывод: Снижение распространенности метаболического синдрома среди трудоспособного населения способствовало улучшению качества жизни пациентов и сокращению экономических затрат, связанных со здравоохранением;

вторая научная новизна: предложения о том, что неблагоприятный Gln/Gln генотип полиморфизма Arg223Gln гена LEPR внес значительный вклад в генетическую предрасположенность к метаболическому синдрому и является одним из основных прогностических факторов развития ишемической болезни сердца у этих пациентов, были утверждены экспертным советом Андижанского государственного медицинского института 27 января 2025 года (№ би-бу) и включены в содержание методических рекомендаций «Молекулярно-генетические особенности прогнозирования риска развития метаболического синдрома и его сосудистых осложнений». Данные предложения были внедрены в практику: в многопрофильной больнице Ферганского института общественного здоровья (приказ № 25 от 29 января 2025 года); Наманганский филиал Республиканского специализированного кардиологического научно-практического медицинского центра (приказ № 28 от 3 марта 2025 года). (Заключение научно-технического совета при Министерстве здравоохранения № 15/03 от 18 апреля 2025 г.) Социальная эффективность: Применение метода молекулярно-генетического исследования позволило значительно снизить процент развития коморбидных состояний метаболического синдрома и ишемической болезни сердца, повысить качество лечения и сократить сроки реабилитации пациентов. Экономическая эффективность: Использование молекулярно-генетического исследования для раннего прогнозирования развития и клинического течения метаболического синдрома позволило сэкономить 480000 сумов на одного пациента. Вывод: Эффективная реализация мер по раннему прогнозированию риска развития метаболического синдрома и профилактике возникновения коморбидных состояний способствовала улучшению качества жизни пациентов и снижению финансовых затрат на их лечение;

третья научная новизна: выявлено, что носительство гетерозиготного генотипа Leu/Pro полиморфного локуса APOE (Leu28Pro) достоверно увеличивает риск предрасположенности к метаболическому синдрому и его синтропии с ишемической болезнью сердца в 5.0 раза, экспертным советом Андижанского государственного медицинского института 27 января 2025 года (№ би-бу) и включены в содержание методических рекомендаций «Молекулярно-генетические особенности прогнозирования риска развития метаболического синдрома и его сосудистых осложнений». Данные предложения были внедрены в практику: в многопрофильной больнице Ферганского института общественного здоровья (приказ № 25 от 29 января 2025 года); Наманганский филиал Республиканского специализированного кардиологического научно-практического медицинского центра (приказ № 28 от 3 марта 2025 года). (Заключение научно-технического совета при Министерстве здравоохранения № 15/03 от 18 апреля 2025 г.) Социальная эффективность: Изучение полиморфного локуса Leu28Pro гена APOE позволяет эффективно предотвращать развитие метаболического синдрома и ишемической болезни сердца у пациентов из группы риска. Экономическая эффективность: Результаты изучения молекулярно-генетических аспектов заболевания у пациентов с риском развития метаболического синдрома

позволили сэкономить бюджетные средства в размере 540 000 сумов и внебюджетные средства в размере 700 000 сумов на каждого пациента. Заключение: Ранняя диагностика и профилактика риска развития ишемической болезни сердца у пациентов с метаболическим синдромом позволила снизить уровень инвалидности и повысить качество жизни пациентов;

четвертая научная новизна: установлено влияние неблагоприятных генотипов генов, регулирующих липидный спектр (LEP, LEPR и APOE), на развитие дислипидемии у пациентов с метаболическим синдромом и ишемической болезнью сердца, были утверждены экспертным советом Андижанского государственного медицинского института 27 января 2025 года (№ би-бу) и включены в содержание методических рекомендаций «Молекулярно-генетические особенности прогнозирования риска развития метаболического синдрома и его сосудистых осложнений». Данные предложения были внедрены в практику: в многопрофильной больнице Ферганского института общественного здоровья (приказ № 25 от 29 января 2025 года); Наманганский филиал Республиканского специализированного кардиологического научно-практического медицинского центра (приказ № 28 от 3 марта 2025 года). (Заключение научно-технического совета при Министерстве здравоохранения № 15/03 от 18 апреля 2025 г.) Социальная эффективность: Повышает качество раннего прогнозирования развития метаболического синдрома, улучшает возможность своевременного выявления пациентов с наследственной предрасположенностью. Кроме того, на основе выявленных маркеров помогает разрабатывать лечебные и профилактические протоколы с учётом индивидуальных особенностей каждого пациента. Это, в свою очередь, снижает вероятность развития ишемической болезни сердца у данных пациентов и способствует улучшению долгосрочных результатов лечения. Экономическая эффективность: За счёт раннего прогнозирования риска развития дислипидемии посредством исследования генетических регуляторов жирового обмена количество повторных лабораторных анализов сократилось в 2 раза, что позволило сэкономить на одного пациента 780 000 сумов из бюджетных средств и 645 000 сумов из внебюджетных средств. Заключение: использование генов, регулирующих липидный спектр (LEP, LEPR и APOE), для прогнозирования дислипидемии позволило предотвратить риск развития метаболического синдрома и снизить его сердечно-сосудистые осложнения.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены на 5 научно-практических конференциях, в том числе на 2 международных и 3 республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации всего опубликовано 11 научных работ, из них 5 статей опубликованы в научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций, в том числе 4 в республиканских и 1 в зарубежных журналах.

Структура и объём диссертации. Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения, практических рекомендаций и списка литературы. Объем диссертации составляет 120 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ.

Во введении обоснована актуальность и необходимость темы, цель и задачи исследования, указаны его объект и предмет, а также доказано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики. Описаны научная новизна и практические результаты исследования, их научное и прикладное значение, внедрение результатов исследования в практику, приведены сведения о опубликованных работах и структуре диссертации.

В первой главе диссертации, названной **«Метаболический синдром: ситуация в мире, клиничко-диагностические критерии и факторы риска»**, представлен детальный обзор зарубежной и отечественной литературы. Освещено влияние факторов на развитие МС, проанализирована роль кандидатов генов и молекулярно-генетических механизмов, ответственных за развитие ИБС у этих пациентов, выявлены вопросы, требующие дальнейшего изучения, обоснована актуальность исследования и важность разработки выбранной темы.

Во второй главе диссертации, названной **«Общая характеристика обследованных пациентов и используемые методы исследования»**, приведены объект, предмет исследования, методы исследования и применённые статистические методы. Всего в исследовании приняли участие 102 пациента, находившихся на стационарном лечении в 1-м кардиологическом отделении клиники Андижанского государственного медицинского института с диагнозами метаболического синдрома и ишемической болезни сердца. Таким образом, из этих пациентов были сформированы три подгруппы: 1-я подгруппа: пациенты с метаболическим синдромом (МС), ассоциированным с ишемической болезнью сердца (ИБС) (n=36); 2-я подгруппа: пациенты с выявленным МС, не ассоциированным с ИБС (n=32); 3-я подгруппа: пациенты с ИБС, у которых не наблюдался МС (n=34). В качестве контрольной группы участвовали 101 условно здоровый человек, не имеющий клинических признаков вышеуказанных патологий. Для контрольной выборки в исследовании использовались геномные ДНК-препараты, полученные от лиц, соответствующих по полу и возрасту пациентам основной группы, а также не имеющих в личном и семейном анамнезе клинических признаков данных патологий. Эти образцы хранятся в ДНК-банке Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра гематологии Министерства здравоохранения Республики Узбекистан. Все исследования в основной и контрольной группах проводились у пациентов старше 18 лет с их информированного согласия в соответствии с действующими клиническими рекомендациями.

Анализ данных, полученных по полу пациентов, показал, что из 102 пациентов основной группы 46,0% составили мужчины, а 54,0% — женщины.

Также среди малых групп мужчины чаще всего выявлялись среди пациентов 1-й малой группы с сочетанием МС и ИБС, составляя 52,7%. У женщин данный патологический процесс наблюдался в 47,2% случаев. В 2-й и 3-й малых группах, наоборот, можно отметить преобладание женщин по сравнению с мужчинами. Средний возраст 102 пациентов основной группы составил $58,8 \pm 1,2$ года, тогда как в контрольной группе этот показатель был равен $57,3 \pm 1,1$ года. В соответствии с поставленной целью и задачами была разработана программа исследования. В рамках исследования диагностика метаболического синдрома (МС) и ишемической болезни сердца (ИБС) проводилась на основе международных стандартов. При этом эффективно использовались современные инструментальные, биохимические, молекулярно-генетические и статистические методы исследования. В рамках данного исследования был всесторонне изучен процесс развития метаболического синдрома, а также роль генетических факторов в его синтропии с ишемической болезнью сердца. В частности, были определены аллели и частоты распределения генотипов ДНК-полиморфизмов SOD2 (Ala16Val, C60T, C58T), LEPR (Arg223Gln), LEP (G-2548A) и APOE (Leu28Pro). Кроме того, оценена роль указанных генетических маркеров как факторов, влияющих на развитие МС и его коморбидное состояние с ИБС.

Анализ распределения исследуемых генетических полиморфизмов проводился с использованием модели «case-control» (случай-контроль, сравнение двух выборок).

Аmplификация исследованных локусов осуществлялась методом полимеразной цепной реакции синтеза ДНК с использованием термоциклеров GeneAmp PCR-system 2720 (Applied Biosystems, США) и CG1-96 («Corbett Research» QUAGEN, Германия).

Молекулярно-генетические исследования проводились в лаборатории молекулярной медицины, клеточных технологий и медицинской генетики Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра гематологии Министерства здравоохранения Республики Узбекистан.

Статистическая обработка полученных в ходе исследования данных проводилась с использованием программных пакетов Microsoft Office Excel и «Stat Soft Statistica 10.0» на персональном компьютере.

Полученные результаты были представлены в виде средних арифметических значений и стандартного отклонения ($M; +\delta$). Достоверность различий изучаемых показателей оценивалась с применением критерия (t) Стьюдента. Статистически значимые изменения определялись на уровне достоверности $P < 0.05$.

Для анализа генетических данных и оценки отклонений от канонического распределения Харди-Вайнберга использовалась программа «GenePop» (Genetics of Population). (<http://wbiomed.curtin.edu.au/genepop>).

При сравнении уровня генотипа и аллельного состава у пациентов и в контрольной группе использовался критерий χ^2 . Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

В третьей главе диссертации, названной «**Оценка взаимосвязи биохимических и молекулярно-генетических анализов у пациентов с метаболическим синдромом**», проведен анализ основных клинико-лабораторных показателей у исследуемых пациентов, а также дана оценка ассоциативной связи показателей липидного спектра с генетическими регуляторами жирового обмена.

Результаты анализа показали, что у пациентов основной группы повышение биохимических показателей выше референсных значений наблюдалось в разной степени. В частности, по показателю НОМА-IR >2.77:

инсулинорезистентность (ИР) выявлена у 75,0% пациентов первой подгруппы; у 68,8% пациентов с метаболическим синдромом (МС), но без ишемической болезни сердца (ИБС), зафиксирована ИР; среди пациентов с диагнозом ИБС, но без МС, данный показатель составил 17,6% (рисунок 1).

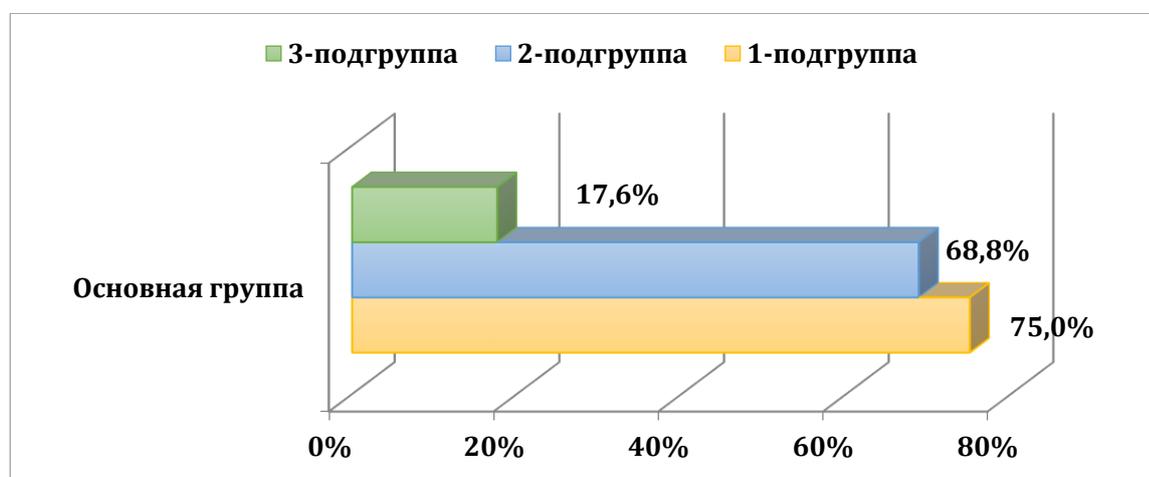


Рисунок 1. Частота встречаемости инсулинорезистентности в основной группе пациентов по показателю НОМА-IR >2.77

В первой подгруппе у 80,5% пациентов зафиксировано превышение уровня триглицеридов (ТГ), одного из показателей липидного спектра, над референсными значениями, при этом их среднее значение составило $2,0 \pm 0,04$ ммоль/л. В подгруппах 2 и 3 повышение среднего уровня ТГ наблюдалось соответственно у 65,6% ($1,9 \pm 0,03$ ммоль/л) и 53,0% ($2,0 \pm 0,04$ ммоль/л) обследуемых.

Отклонение общего холестерина (ОХ) от нормальных значений в основном наблюдалось у пациентов с метаболическим синдромом (МС), ассоциированным с ишемической болезнью сердца (ИБС). Этот показатель превышал нормальные значения в 72,2% (36/26) случаев, при этом его средний уровень составил $6,3 \pm 0,02$ ммоль/л.

Среди пациентов с МС, но без выявленной ИБС, уровень ОХ превышал пороговые значения только в 68,7% случаев, а у пациентов третьей подгруппы повышение данного параметра было зафиксировано в 41,1% случаев. Средний уровень липидного спектра у пациентов с превышением нормальных значений составил $6,4 \pm 0,03$ ммоль/л и $6,3 \pm 0,03$ ммоль/л соответственно.

В группе пациентов с МС и ИБС было отмечено, что у 75,0% уровень липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), являющихся одним из важных показателей липидного спектра крови, превышает нормальные значения. Средний уровень ЛПНП составил $4,1 \pm 0,1$ ммоль/л. В подгруппах 2 и 3 уровень ЛПНП был повышен соответственно у 65,6% ($3,6 \pm 0,06$ ммоль/л) и 44,1% ($3,6 \pm 0,08$ ммоль/л) пациентов.

Уровень липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) оказался ниже нормы у 72,2% пациентов с МС и ИБС, у 62,5% пациентов с МС без развития ИБС и у 52,9% пациентов с ИБС без МС. Таким образом, в первой подгруппе средний уровень ЛПВП составил $0,74 \pm 0,01$ ммоль/л, во второй – $0,8 \pm 0,01$ ммоль/л, а в третьей – также $0,8 \pm 0,01$ ммоль/л.

На следующем этапе исследования анализ ассоциативной связи общего холестерина (ОХ) с генетическими регуляторами липидного спектра показал, что положительный генотип Arg/Arg полиморфного локуса Arg223Gln гена Lpnr1 встречался у 30 из 62 пациентов (48,4%) с уровнем ОХ выше референсных значений. Этот генотип значительно чаще отмечался среди пациентов с нормальным уровнем ОХ – в 87,5% случаев (40/35) ($\chi^2=16,1$; $P=0,001$; $OR=0,1$; 95% CI: 0,05-0,39). Таким образом, положительный генотип Arg/Arg полиморфного локуса Arg223Gln гена Lpnr1 обладает защитным эффектом против повышения уровня общего холестерина в крови (Таблица 1).

Таблица 1

Связь генотипов полиморфных маркеров регуляторов липидного спектра с уровнем общего холестерина в основной группе пациентов

№	Полиморфизм гена Lpnr1 Arg223Gln и его генотипы	Общий холестерин				χ^2	p	OR	95%CI
		УХ↑ n=62		УХ норма n=40					
		n	%	n	%				
1	Arg/Arg	30	48.4	35	87.5	16.1	0.001	0.1	0.05-0.39
2	Arg/Gln	25	40.3	4	10.0	11.0	0.001	6.1	1.92-19.22
3	Gln/Gln	7	11.3	1	2.5	2.6	0.1	5.0	0.59-41.98

Результаты статистического анализа показывают, что при наличии гетерозиготного генотипа Arg/Gln полиморфизма гена Lpnr1 Arg223Gln относительный риск повышения уровня общего холестерина (ОХ), являющегося одним из основных показателей липидного обмена, в 6,1 раза выше по сравнению с пациентами, у которых этот генотип не обнаружен ($\chi^2=11.0$; $P=0.001$; $OR=6.1$; 95%CI:1.92-19.22) (Таблица 1).

Хотя различия в частоте встречаемости мутантного генотипа Gln/Gln среди исследуемых групп статистически незначительны, у пациентов с данным генотипом наблюдается мойиллик к увеличению уровня ОХ, что повышает вероятность его превышения референсных значений в 5.0 раза (11.3% против 2.5%; $\chi^2=2.6$; $P=0.1$; $OR=5.0$; 95%CI:0.59-41.98) (Таблица 1).

Кроме того, несмотря на незначительные различия в частоте встречаемости неблагоприятного генотипа G/G полиморфизма LEP G-2548A,

выявлена мойиллик к увеличению риска повышения уровня ОХ в 2.2 раза при наличии данного генотипа (24.2% против 12.5%; $\chi^2=2.1$; P=0.1; OR=2.2; 95%CI:0.74-6.73).

Также установлено, что частота встречаемости гетерозиготного генотипа Leu/Pro полиморфного локуса Leu28Pro гена APOE среди пациентов с повышенным уровнем ОХ достоверно выше, чем среди контрольной группы. Наличие данного генотипа достоверно увеличивает риск повышения уровня ОХ выше референсных значений в 6.6 раза (14.5% против 2.5%; $\chi^2=4.0$; P=0.05; OR=6.6; 95%CI:1.0-54.46).

На следующем этапе была изучена ассоциативная связь между генетическими регуляторами липидного спектра и триглицеридами.

В группе пациентов с повышенным уровнем триглицеридов наблюдалась мойиллик к увеличению частоты гетерозиготного Arg/Gln и неблагоприятного гомозиготного Gln/Gln генотипов полиморфизма гена Lepr (Arg223Gln), что указывает на риск повышения уровня триглицеридов в 2.4 и 3.8 раза соответственно (33.8% против 17.6%; $\chi^2=2.9$; P=0.09; OR=2.4; CI: 0.87-6.58 и 10.2% против 2.9%; $\chi^2=1.7$; P=0.2; OR=3.8; CI: 0.45-32.11).

Кроме того, несмотря на отсутствие статистически значимых различий, была выявлена слабая мойиллик к увеличению уровня триглицеридов в 1.6 раза при наличии мутантного гомозиготного G/G генотипа генетического маркера G-2548A гена LEP (22.1% против 14.7%; $\chi^2=0.8$; P=0.4; OR=1.6; 95%CI: 0.54-4.98).

Полиморфизм Leu28Pro гена APOE также показал тенденцию к увеличению риска повышения уровня триглицеридов, при этом у пациентов с гетерозиготным Leu/Pro генотипом риск увеличения уровня триглицеридов был выше в 5.0 раз (13.2% против 2.9%; $\chi^2=2.7$; P=0.09; OR=5.0; 95%CI: 0.61-41.50).

Среди обследуемых пациентов с уровнем липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) ниже нормы распределение генотипов полиморфизма гена Lepr Arg223Gln было следующим: Arg/Arg – 54.7%, Arg/Gln – 34,4% и Gln/Gln – 10,9% .

В группе пациентов с нормальными показателями ЛПВП частота встречаемости данных генотипов была следующей: Arg/Arg – 78.9%, Arg/Gln – 18.4% и Gln/Gln – 2,6%.

Анализ результатов показал, что частота встречаемости Arg/Arg генотипа полиморфизма Lepr Arg223Gln у пациентов с нормальным уровнем ЛПВП была достоверно выше по сравнению с группой пациентов с пониженным уровнем ЛПВП ($\chi^2=6,1$; P=0,01; OR=0,3; 95%CI: 0,13-0,81).

Несмотря на значимые различия в частоте встречаемости Arg/Gln и Gln/Gln генотипов Lepr Arg223Gln между изучаемыми группами. было выявлено их негативное влияние на уровень ЛПВП. При наличии Arg/Gln и Gln/Gln генотипов вероятность снижения уровня ЛПВП по сравнению с референсными значениями имела тенденцию к повышению в 2.3 и 4.5 раз соответственно ($\chi^2=3.0$; P=0.08; OR=2.3; 95%CI: 0.88-6.11 и $\chi^2=2.3$; P=0.18; OR=4.5; 95%CI: 0.54-38.46).

Кроме того, у пациентов с мутантным G/G генотипом полиморфизма G-2548A гена LEP также наблюдалась мойиллик к снижению уровня ЛПВП, что делает данный генотип потенциальным маркером предрасположенности к снижению данного показателя липидного спектра (23.4% против 13.2%; $\chi^2=1.6$; P=0.2; OR=2.0; 95%CI: 0.67-6.1).

Полиморфизм Pro/Pro неблагоприятного генотипа гена APOE Leu28Pro был выявлен только среди пациентов с пониженным уровнем липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и составил 1.6%.

При изучении распределения частот положительных Leu/Leu генотипов полиморфизма APOE Leu28Pro в группе пациентов с нормальным уровнем ЛПВП было установлено, что его частота значительно выше по сравнению с группой пациентов с пониженным уровнем ЛПВП (97.4% против 84.4%). Данный генотип показал достоверный защитный эффект против снижения уровня ЛПВП ($\chi^2=4.1$; P=0.04; OR=0.1).

Напротив, несмотря на статистически незначимые различия, гетерозиготный Leu/Pro генотип был идентифицирован как потенциальный предрасполагающий маркер к снижению уровня ЛПВП (14.1% против 2.6%; $\chi^2=3.5$; P=0.06; OR=6.1; 95%CI: 0.74-49.82).

Вместе с тем, у пациентов с повышенным уровнем липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) наблюдалась мойиллик к увеличению частоты встречаемости следующих генотипов: Lepr (Arg223Gln) гетерозиготного Arg/Gln (31.7% против 23.1%; OR=1.6; 95%CI: 0.62-3.87) Lepr (Arg223Gln) мутантного Gln/Gln (11.1% против 2.6%; OR=4.8; 95%CI: 0.56-40.19) LEP (G-2548A) неблагоприятного G/G (23.8% против 12.8%; OR=2.1; 95%CI: 0.71-6.41) APOE (Leu28Pro) гетерозиготного Leu/Pro (14.3% против 2.6%; OR=6.3; 95%CI: 0.77-52.1)

Эти данные позволяют предположить возможный аддитивный эффект данных генетических локусов на повышение уровня ЛПНП.

Таким образом, результаты исследования показали, что неблагоприятные генотипы генов LEP, LEPR и APOE повышают риск развития дислипидемии у пациентов с метаболическим синдромом и ишемической болезнью сердца. Полученные данные могут служить основой для генетического скрининга и разработки персонализированных методов лечения, что позволит проводить эффективные профилактические мероприятия у пациентов из групп высокого риска.

В четвертой главе диссертации, **«Прогнозирование развития метаболического синдрома и его неблагоприятного течения с учетом молекулярно-генетических исследований»**, был проведен анализ частоты распространения различных полиморфизмов у пациентов с метаболическим синдромом. В частности, были изучены полиморфизмы SOD2 (Ala16Val, C60T, C58T), LEPR (Arg223Gln), LEP (G-2548A) и APOE (Leu28Pro), а также оценен генетический риск их вклада в развитие метаболического синдрома и его осложнений, включая ишемическую болезнь сердца.

Анализ ассоциации генотипов в исследуемых группах пациентов и контрольной группы проводился с использованием дизайна «case-control».

Генотипические частоты, полученные в ходе исследования, соответствовали равновесию Харди – Вайнберга, что свидетельствует о их репрезентативности для основной группы пациентов и здоровых людей.

При сравнительном анализе распределения генотипов и аллелей полиморфизма Ala16Val гена SOD2 в различных моделях наследования статистически значимых различий между здоровыми людьми и пациентами выявлено не было ($\chi^2 < 3.84$; $p > 0.05$) (Таблица 2).

Таблица 2

Сравнительный анализ распределения аллелей и генотипов полиморфизма Ala16Val гена SOD2 в выборках основной и контрольной групп

Аллели и генотипы	Количество исследованных аллелей и генотипов				χ^2	P	OR	95%CI
	Основная группа пациентов n=102		Группа сравнения n=101					
	n	%	n	%				
Ala	104	51.0	112	55.0	0.8	0.4	0.8	0.57-1.24
Val	100	49.0	90	45.0	0.8	0.4	1.2	0.81-1.77
Ala/Ala	22	21.6	33	32.7	3.2	0.08	0.6	0.30-1.06
Ala/Val	60	58.8	46	45.5	3.6	0.06	1.7	0.98-2.98
Val/Val	20	19.6	22	21.8	0.1	0.7	0.9	0.44-1.73

Однако, с учетом результатов статистического анализа, несмотря на незначительные различия, было установлено, что наличие неблагоприятного Val аллеля и гетерозиготного Ala/Val генотипа полиморфизма Ala16Val генного маркера SOD2 демонстрирует тенденцию к увеличению генетического риска развития метаболического синдрома (МС) и его ассоциации с ишемической болезнью сердца (ИБС). Вероятный риск развития МС и его связи с ИБС у этих пациентов был выше в 1,2 и 1,7 раза соответственно (49.0% против 45.0%; $\chi^2=0.8$; $p=0.4$; OR=1.2; 95%CI:0.81-1.77 и 58.8% против 45.5%; $\chi^2=3.6$; $p=0.06$; OR=1.7; 95%CI:0.44-1.73) (Таблица 2).

Таким образом, на основании полученных результатов можно сделать вывод, что гетерозиготный Ala/Val генотип гена SOD2 (Ala16Val) может служить эффективным прогностическим маркером риска развития МС и его ассоциации с ИБС.

В то же время данные нашего исследования показали отсутствие какой-либо ассоциации между полиморфизмами С60Т и С58Т гена SOD2 и развитием метаболического синдрома, а также его синергизмом с ИБС ($\chi^2<3.84$; $p>0.05$).

При изучении распределения генотипов полиморфного маркера Arg223Gln гена LEPR между группами было выявлено увеличение частоты встречаемости мутантного Gln/Gln генотипа в группе пациентов с МС,

ассоциированным с ИБС, тогда как доля положительного Arg/Arg генотипа была снижена по сравнению с контрольной группой. Частота мутантного Gln/Gln генотипа в первой подгруппе пациентов составила 13.9%, в контрольной группе – 4.0%. Частота Arg/Arg генотипа распределилась следующим образом: 55.6% у пациентов и 75.2% в контрольной группе (Рисунок 2). Эти различия были статистически значимыми, что свидетельствует об ассоциации полиморфизма Arg223Gln гена LEPR с развитием МС и ИБС. При этом наличие неблагоприятного гомозиготного Gln/Gln генотипа было четко связано с повышенным риском развития заболевания ($\chi^2=4.3$; $p=0.04$; $OR=3.9$; $95\%CI:0.99-15.48$). Дикий Arg/Arg генотип, наоборот, является протективным маркером ($\chi^2=4.9$; $p=0.03$; $OR=0.4$; $95\%CI:0,19-0,91$).

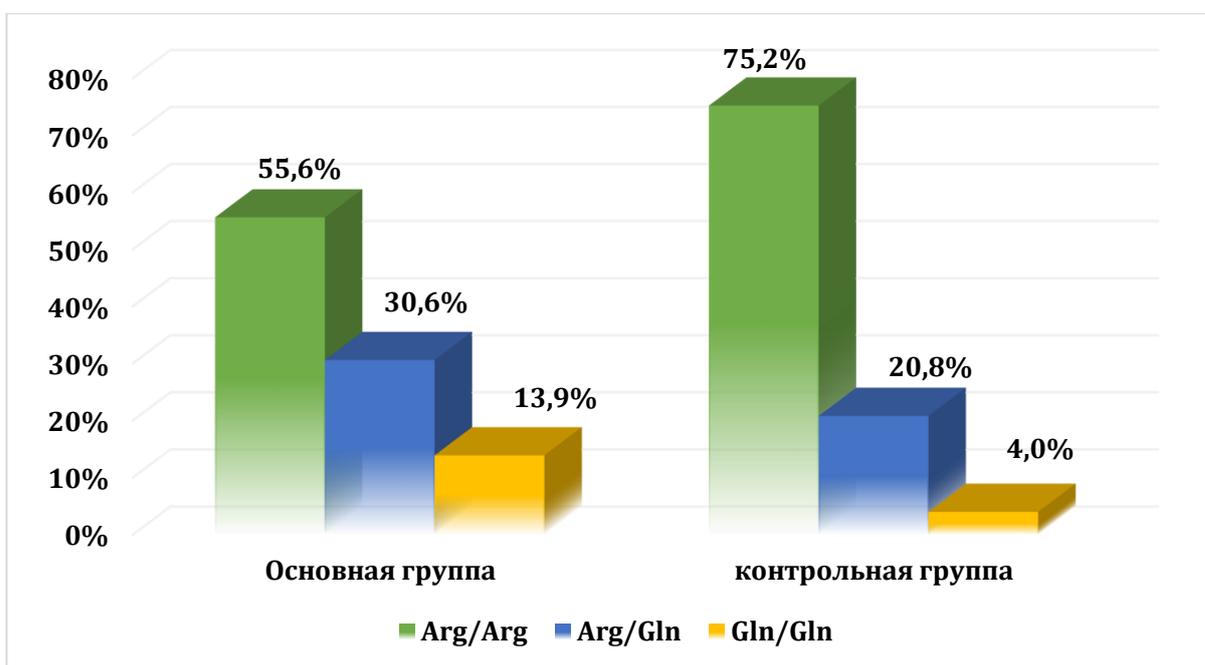
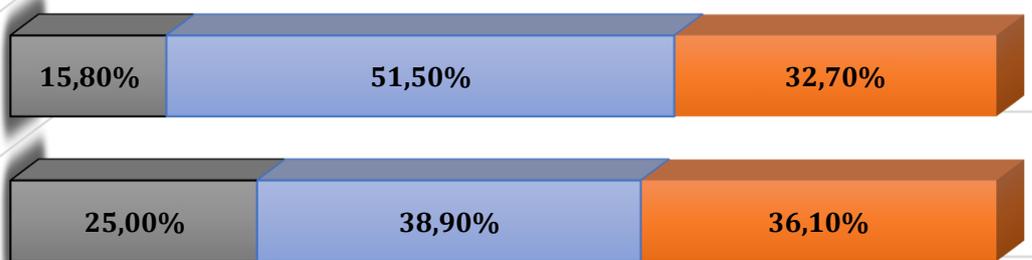


Рисунок 2. Сравнительный анализ распределения аллелей и генотипов полиморфизма Arg223Gln гена LEPR в выборках пациентов с МС, ассоциированным с ИБС, и контрольной группы

Таким образом, наши результаты свидетельствуют о ассоциации полиморфизма Arg223Gln гена LEPR с развитием МС и ИБС. При этом носительство неблагоприятного гомозиготного генотипа Gln/Gln достоверно связано с повышенным риском развития заболевания, и пациенты данной категории входят в группу высокого риска развития коморбидных состояний МС и ИБС, что делает их объектами для целевого превентивного лечения. В то же время дикий генотип Arg/Arg, напротив, проявляет протективный эффект в отношении развития таких патологических процессов.

Анализ показателя отношения шансов (OR) показал, что $OR>1$, то есть у лиц с мутантным G/G генотипом полиморфизма G-2548A гена LEP по сравнению с контрольной группой имеется мойиллик к 1.8-кратному повышению риска развития МС и его ассоциации с ИБС (25.0% против 15.8%; $\chi^2=1.5$; $P=0.2$; $OR=1.8$; $95\%CI:0.70-4.46$) (Рисунок 3).



	ИБС ассоциированный Группа пациентов с МС	Контрольная группа
■ G/G	25,00%	15,80%
■ G/A	38,90%	51,50%
■ A/A	36,10%	32,70%

Рисунок 3. Сравнительный анализ распределения генотипов полиморфизма G-2548A гена LEP в выборках пациентов с МС, ассоциированным с ИБС, и контрольной группы

В группе пациентов с МС, ассоциированным с ИБС, было выявлено значительное преобладание минорного Pro аллеля и гомозиготного генотипа Leu/Pro (15.3% против 3.5% и 25.0% против 6.9%), то есть наличие вышеуказанного неблагоприятного аллеля и гетерозиготного генотипа достоверно повышает риск предрасположенности к МС и его синтропии с ИБС в 4.5 и 5.0 раза ($\chi^2=12.1$; $P=0.01$; $OR=5.0$; 95%CI: 2.02-12.49 и $\chi^2=8.4$; $P=0.01$; $OR=4.5$; 95%CI: 1.62-12.33) (Таблица 3).

**Таблица 3
Сравнительный анализ распределения аллелей и генотипов полиморфизма Leu28Pro гена APOE в выборках пациентов с МС, ассоциированным с ИБС, и контрольной группы**

Аллели и генотипы	Количество исследованных аллелей и генотипов				χ^2	p	OR	95%CI
	Группа МС, ассоциированная с ИБС n=36		Группа сравнения n=101					
	n	%	n	%				
Leu	61	84.7	195	96.5	12.1	0.01	0.2	0.08 - 0.49
Pro	11	15.3	7	3.5	12.1	0.01	5.0	2.02 - 12.49
Leu/Leu	26	72.2	94	93.1	10.6	0.01	0.2	0.07 - 0.52
Leu/Pro	9	25.0	7	6.9	8.4	0.01	4.5	1.62 - 12.33

Напротив, у условно здоровых лиц по сравнению с пациентами, имеющими вышеуказанные патологии, была отмечена более высокая частота встречаемости благоприятного Leu аллеля, а также преобладание дикого гомозиготного генотипа Leu/Leu (86.7% против 96.5% и 72.2% против 93.1%).

Таким образом, проведенные исследования показали защитный эффект данного аллеля и генотипа против развития заболевания ($\chi^2=12.1$; $P=0.01$; $OR=0.2$; $95\%CI: 0.08-0.49$ и $\chi^2=10.6$; $P=0.01$; $OR=0.2$; $95\%CI: 0.07-0.52$) (Таблица 3).

Таким образом, результаты исследования подтвердили, что негативные аллель и генотипы полиморфизма Leu28Pro гена APOE играют значительную роль в развитии метаболического синдрома, а также достоверно повышают риск его синтропии с ишемической болезнью сердца. Это, в свою очередь, открывает возможность ранней диагностики заболеваний, оценки индивидуального риска и разработки целевых стратегий профилактики и лечения с использованием генетических маркеров. Кроме того, полученные данные имеют большое значение для определения новых направлений научных исследований в области персонализированной медицины и профилактики метаболических заболеваний.

ВЫВОДЫ

1. Результаты исследования показали, что неблагоприятные генотипы генов LEP, LEPR и APOE оказывают аддитивное влияние на развитие дислипидемии у пациентов с метаболическим синдромом и ишемической болезнью сердца. Полученные данные могут служить основой для развития генетического скрининга и индивидуализированных методов лечения, что позволит назначать эффективные профилактические мероприятия для пациентов из группы высокого риска.

2. Исходя из полученных результатов, можно сделать вывод, что гетерозиготный генотип Ala/Val полиморфного локуса SOD2 Ala16Val является надежным предиктором развития метаболического синдрома и его ассоциации с ИБС ($\chi^2=3.7$; $p=0.05$; $OR=2.2$; $95\%CI:0.98-4.90$). Однако исследование не выявило достоверной связи между полиморфизмами C58T и C60T гена SOD2 и развитием метаболического синдрома, а также его синергией с ИБС ($\chi^2<3.84$; $p>0.05$).

3. Полиморфизм Arg223Gln гена LEPR показал, что гомозиготный генотип Gln/Gln непосредственно связан с повышенным риском развития заболевания, и такие пациенты входят в группу высокого риска по развитию коморбидных состояний МС и ИБС (13.9% против 4.0%; $\chi^2=4.3$; $p=0.04$; $OR=3.9$; $95\%CI:0.99-15.48$). Напротив, дикий генотип Arg/Arg оказывает защитное действие против развития данных патологических процессов (55.6% против 75.2%; $\chi^2=4.9$; $p=0.03$; $OR=0.4$; $95\%CI:0.19-0.91$). Кроме того, у лиц с мутантным генотипом G/G полиморфизма G-2548A гена LEP наблюдалась мойиллик к повышенному риску развития МС и его ассоциации с ИБС в 1.8 раза по сравнению с контрольной группой (25.0% против 15.8%; $OR=1.8$; $95\%CI:0.70-4.46$).

4. Было установлено, что наличие гетерозиготного Leu/Pro генотипа полиморфизма Leu28Pro гена APOE достоверно увеличивает предрасположенность к МС и риск его синтропии с ИБС в 5.0 раза ($\chi^2=8.4$;

$p=0.01$; $OR=4.5$; $95\%CI:1.62-12.33$). Напротив, дикий гомозиготный генотип Leu/Leu оказывал выраженный защитный эффект против развития данных патологий ($\chi^2=10.6$; $p=0.01$; $OR=0.2$; $95\%CI:0.07-0.52$).

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

ANDIJAN STATE MEDICAL INSTITUTE

SATTAROV OYATULLO KHAYATULLO UGLI

**CLINICAL-BIOCHEMICAL AND MOLECULAR-GENETIC MARKERS
FOR PREDICTING THE RISK OF DEVELOPING AND CLINICAL
COURSE OF METABOLIC SYNDROME**

14.00.05 – Internal diseases

14.00.25 – Clinical-laboratory and functional diagnostics

**DISSERTATION ABSTRACT OF THE DOCTOR OF PHILOSOPHY (PhD)
ON MEDICAL SCIENCES**

TASHKENT – 2025

The theme of the dissertation of the Doctor of Philosophy (PhD) was registered at Higher Attestation Commission at Ministry of Higher Education, Science and Innovation of the Republic of Uzbekistan with number B2024.3.PhD/Tib4867.

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).

Scientific advisers:

Musashaykhov Umidjon Khusanovich
Doctor of Medical Sciences, Associate professor

Aripov Orifjon Abdumalikovich
Doctor of Medical Sciences, Professor

Official opponents:

Mukhammedova Nurkhon Khalimovna
Doctor of Medical Sciences, Associate professor

Yuldasheva Gulchekhra Rustamovna
Doctor of Medical Sciences, Associate professor

Leading organization:

**Bukhara State Medical Institute
named after Abu Ali ibn Sino**

The defense of the dissertation will take place on « ____ » _____ 2025 y., 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 « ____ » _____ 2025 year.
(mailing report №. ____ on « ____ » _____ 2025 year).

A.G. Gadaev

Chairman of the One-Time Scientific Council
awarding scientific degrees, Doctor of Medical
Sciences, Professor

D.A. Nabieva

Scientific Secretary of the One-Time Scientific
Council awarding scientific degrees, Doctor of
Medical Sciences, Professor

A.N. Aripov

Chairman of the Scientific Seminar under the One-
Time Scientific Council awarding scientific degrees,
Doctor of Medical Sciences, Professor

INTRODUCTION (abstract of the dissertation of the Doctor of Philosophy (PhD))

The aim of the study is to determine the prognostic significance of genetic markers in predicting the risk of development and clinical course of metabolic syndrome.

The object of the study was 102 patients who made up the main group, as well as 101 conditionally healthy people included in the control group, who at the time of the examination and had no clinical manifestations of metabolic syndrome (MS) and coronary heart disease (CHD), as well as among them and their immediate relatives there were no indicated cardiovascular diseases.

The scientific novelty of the research is as follows:

heterozygous genotype Ala/Val of the SOD2 gene (Ala16Val) can serve as an effective prognostic criterion for the risk of developing metabolic syndrome and its association with coronary heart disease;

it was revealed that the unfavorable genotype Gln/Gln of the Arg223Gln polymorphism of the LEPR gene makes a significant contribution to the hereditary predisposition to metabolic syndrome, and is also one of the key prognostic risk factors for the development of coronary heart disease in these patients;

it was established that in carriers of the heterozygous genotype Leu/Pro of the polymorphic locus APOE (Leu28Pro), the predisposition to metabolic syndrome and the risk of its syntropy with coronary heart disease significantly increase by 5.0 times (OR=4.5; 95% CI:1.62-12.33);

the influence of unfavorable genotypes of genes regulating the lipid spectrum (LEP, LEPR and APOE) on the development of dyslipidemia in patients with metabolic syndrome and coronary heart disease was determined.

Implementation of research results. Based on the obtained scientific data on the study of clinical-biochemical and molecular-genetic markers for predicting the risk of development and clinical course of metabolic syndrome:

the first scientific novelty: the proposals that the heterozygous Ala/Val genotype of the SOD2 gene (Ala16Val) can serve as an effective prognostic criterion for the risk of developing metabolic syndrome and its association with coronary heart disease were approved by the expert council of the Andijan State Medical Institute on January 27, 2025 (No. 6i-6u) and included in the content of the methodological recommendations "Molecular and genetic features of predicting the risk of developing metabolic syndrome and its vascular complications". These proposals have been put into practice: in the multidisciplinary hospital of the Fergana Institute of Public Health (order No. 25 dated January 29, 2025); Namangan branch of the Republican Specialized Cardiology Scientific and Practical Medical Center (order No. 28 dated March 3, 2025). (Conclusion of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health No. 15/03 dated April 18, 2025) Social efficiency: The study of the SOD2 (Ala16Val) genetic marker made it possible to predict the risk of developing metabolic syndrome and its cardiovascular complications at early stages, improve the quality of treatment and reduce the risk of mortality in patients. Economic efficiency: By reducing the average length of

hospital stay by 6 days, it was possible to save: 630,000 soums of budgetary funds per patient, 120,000 soums of extra-budgetary funds. Conclusion: A decrease in the prevalence of metabolic syndrome among the working-age population contributed to an improvement in the quality of life of patients and a reduction in economic costs associated with healthcare;

the second scientific novelty: the proposals that the unfavorable Gln/Gln genotype of the Arg223Gln polymorphism of the LEPR gene made a significant contribution to the genetic predisposition to metabolic syndrome and is one of the main prognostic factors for the development of coronary heart disease in these patients were approved by the expert council of the Andijan State Medical Institute on January 27, 2025 (No. 6i-6u) and included in the content of the methodological recommendations "Molecular and genetic features of predicting the risk of developing metabolic syndrome and its vascular complications". These proposals have been put into practice: in the multidisciplinary hospital of the Fergana Institute of Public Health (order No. 25 dated January 29, 2025); Namangan branch of the Republican Specialized Cardiology Scientific and Practical Medical Center (order No. 28 dated March 3, 2025). (Conclusion of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health No. 15/03 dated April 18, 2025) Social efficiency: The use of the molecular genetic research method has significantly reduced the percentage of development of comorbid conditions of metabolic syndrome and coronary heart disease, improved the quality of treatment and reduced the rehabilitation period of patients. Economic efficiency: The use of molecular genetic research for early prediction of the development and clinical course of metabolic syndrome allowed saving 480,000 soums per patient. Conclusion: Effective implementation of measures for early prediction of the risk of developing metabolic syndrome and prevention of comorbid conditions contributed to improving the quality of life of patients and reducing the financial costs of their treatment;

the third scientific novelty: it was revealed that carriage of the heterozygous genotype Leu / Pro of the APOE polymorphic locus (Leu28Pro) significantly increases the risk of predisposition to metabolic syndrome and its syntropy with coronary heart disease by 5.0 times, by the expert council of the Andijan State Medical Institute on January 27, 2025 (No. 6i-6u) and included in the content of the methodological recommendations "Molecular genetic features of predicting the risk of developing metabolic syndrome and its vascular complications." These proposals have been put into practice: in the multidisciplinary hospital of the Fergana Institute of Public Health (order No. 25 dated January 29, 2025); Namangan branch of the Republican Specialized Cardiology Scientific and Practical Medical Center (order No. 28 dated March 3, 2025). (Conclusion of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health No. 15/03 dated April 18, 2025) Social efficiency: The study of the Leu28Pro polymorphic locus of the APOE gene allows to effectively prevent the development of metabolic syndrome and coronary heart disease in patients at risk. Economic efficiency: The results of the study of the molecular genetic aspects of the disease in patients at risk of developing metabolic syndrome allowed to save budgetary funds in the amount of 540,000 soums and extra-budgetary funds in the amount of 700,000 soums per patient. Conclusion: Early

diagnosis and prevention of the risk of developing coronary heart disease in patients with metabolic syndrome allowed to reduce the level of disability and improve the quality of life of patients;

the fourth scientific novelty: the influence of unfavorable genotypes of genes regulating the lipid spectrum (LEP, LEPR and APOE) on the development of dyslipidemia in patients with metabolic syndrome and coronary heart disease was established, were approved by the expert council of the Andijan State Medical Institute on January 27, 2025 (No. 6i-6u) and included in the content of the methodological recommendations "Molecular and genetic features of predicting the risk of developing metabolic syndrome and its vascular complications". These proposals were put into practice: in the multidisciplinary hospital of the Fergana Institute of Public Health (order No. 25 dated January 29, 2025); Namangan branch of the Republican Specialized Cardiology Scientific and Practical Medical Center (order No. 28 dated March 3, 2025). (Conclusion of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health No. 15/03 dated April 18, 2025) Social efficiency: Improves the quality of early prediction of the development of metabolic syndrome, improves the possibility of timely identification of patients with a hereditary predisposition. In addition, based on the identified markers, it helps to develop treatment and preventive protocols taking into account the individual characteristics of each patient. This, in turn, reduces the likelihood of developing coronary heart disease in these patients and helps improve long-term treatment results. Economic efficiency: Due to early prediction of the risk of developing dyslipidemia through the study of genetic regulators of lipid metabolism, the number of repeated laboratory tests was reduced by 2 times, which made it possible to save 780,000 soums from budgetary funds and 645,000 soums from extra-budgetary funds per patient. Conclusion: The use of genes regulating the lipid spectrum (LEP, LEPR and APOE) to predict dyslipidemia made it possible to prevent the risk of developing metabolic syndrome and reduce its cardiovascular complications.

Structure and volume of the dissertation. The dissertation includes an introduction, four chapters, a conclusion, practical recommendations and a list of references. The volume of the dissertation is 120 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Мусашайхов У.Х., Бобоев К.Т., Саттаров О.Х., Арипов О.А. Ишемическая болезнь сердца и метаболический синдром на примере изучения полиморфизма С58Т гена SOD2 // Новый день в медицине. – 2025. – №3(77). – С.530-534. (14.00.00; №22)

2. Бобоев К.Т., Саттаров О.Х., Мусашайхов У.Х., Арипов О.А. Молекулярно-генетические особенности развития ишемической болезни сердца у больных с метаболическим синдромом // Новый день в медицине. – 2025. – №3(77). – С.535-538. (14.00.00; №22)

3. Саттаров О.Х., Мусашайхов У.Х., Бобоев К.Т., Арипов О.А. Юрак ишемик касаллиги билан ассоцирланган метаболик синдром ва юрак ишемик касаллиги билан ассоцирланмаган метаболик синдромни молекуляр-генетик тахлили // Journal of modern medicine. – 2025. – №1 (8). – 584-590-б. (14.00.00. ОАК нинг 355/6 сонли 2024 йил 7 июндаги қарори).

4. Бобоев К.Т., Арипов О.А., Мусашайхов У.Х., Саттаров О.Х. Метаболик синдром ва унинг юрак ишемик касаллиги билан коморбид холат ривожланишида SOD2 гени Ala16Val полиморфизмининг аҳамияти // Инфекция, иммунитет ва фармакология. – 2025. – №2. – 63-67-б. (14.00.00; №15)

5. Sattarov O.H., Musashaykhov U.Kh., Boboev K.T., Aripov O.A. Analysis of the significance of the C60T polymorphism of the SOD2 gene in the risk of developing metabolic syndrome and its comorbid course with coronary heart disease // American Journal of Medicine and Medical Sciences. – 2025. – №15(3). – P.832-834 (14.00.00; №2)

II бўлим (II часть; II part)

6. Sattarov O.H., Musahsayxov U.H., Aripov O.A. Metabolik sindrom va uning qon tomir asoratlari rivojlanish xavfini bashorat qilishning molekulyar-genetik xususiyatlari // Uslubiy tavsiyanoma. – Andijon, 2025. – 23 b.

7. Sattarov A.X., Musashaykhov U.H., Boboev K.T., Aripov O.A. Ischemic disease and metabolic syndrome on the example of the study of polymorphism c58t SOD2 gene // Международная научно-практическая конференция Современные научные решения актуальных проблем. – Сборник тезисов. – г.Ростов-на-Дону, январь март 2025 г. – С.32-35.

8. Саттаров О.Х., Бобоев К.Т., Арипов О.А., Мусашайхов У.Х. Метаболик синдром ва унинг юрак ишемик касаллиги билан Lepr гени Arg223gln полиморфизмининг коморбид ривожланишидаги аҳамияти // Yangi O‘zbekiston: Iltimiy tadqiqotlar. – Respublika ko‘p tarmoqli ilmiy konferensiya. – Fevral 2025. – №75. – 123-124-б.

9. Мусашайхов У.Х., Саттаров О.Х., Бобоев К.Т., Арипов О.А. АРОЕ гени Leu28Pro полиморфизмининг метаболик синдром ва унинг юрак ишемик касаллиги билан коморбид холат ривожланишидаги аҳамияти // Yangi O‘zbekiston: Ilmiy tadqiqotlar. – Respublika ko‘p tarmoqli ilmiy konferensiya. – Fevral 2025. – №75. – 121-122-b.

10. Musashaykhov U.H., Sattarov A.H., Aripov O.A., Boboev K.T. Molecular genetic features of the development of ischemic heart disease in patients with metabolic syndrome // European journal of science archives conferences series / Konferenzreihe der europäischen Zeitschrift für Wissenschaftsarchive. – Aachener, Germany. – January-March, 2025. – P.103-105.

11. Саттаров О.Х., Бобоев К.Т., Арипов О.А., Мусашайхов У.Х. Юрак ишемик касаллиги метаболик синдромга боғлиқ ва боғлиқ бўлмаган беморларда SOD2 гени A1A16Val полиморфизмининг аҳамияти // The use of highly innovative technologies in preventive medicine. – Collection of materials of the scientific and practical conference. – Andijan, April 30, 2025. – P.330-331.