URGANCH DAVLAT TIBBIYOT INSTITUTI HUZURIDAGI ILMIY DARAJALAR BERUVCHI DSc.06/2025.27.12.Tib.20.01 RAQAMLI ILMIY KENGASH

SAMARQAND DAVLAT TIBBIYOT UNIVERSITETI

ELLAMONOV SUXROBJON NU'MON OG'LI

2-TIP QANDLI DIABET BILAN OG'RIGAN BEMORLARDA ARTERIAL GIPERTENZIYANING AVJ OLISHINING KLINIK-GENETIK OMILLARI

14.00.05 – Ichki kasalliklar

TIBBIYOT FANLARI BO'YICHA FALSAFA DOKTORI (PhD) DISSERTATSIYASI AVTOREFERATI

SAMARQAND–2026

UO'K: 616.12-008.331:616.379-008.64:575.113

Falsafa doktori (PhD) dissertatsiyasi avtoreferati mundarijasi

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Ellamonov Suxrobjon Nu'monovich
2-tip qandli diabet bilan og'rigan bemorlarda arterial gipertenziyaning avj olishining klinik-genetik omillari 3

Элламонов Сухробжон Нуъмонович
Клинико-генетические факторы прогрессирования артериальной гипертензии у больных с сахарным диабетом 2 типа 26

Ellamonov Sukhrobdjon Numonovich
Clinical and genetic factors of the progression of arterial hypertension in patients with type 2 diabetes mellitus 51

E'lon qilingan ishlar ro'yxati
Список опубликованных работ
List of published works.....55

URGANCH DAVLAT TIBBIYOT INSTITUTI HUZURIDAGI ILMIY DARAJALAR BERUVCHI DSc.06/2025.27.12.Tib.20.01 RAQAMLI ILMIY KENGASH

SAMARQAND DAVLAT TIBBIYOT UNIVERSITETI

ELLAMONOV SUXROBJON NU'MON OG'LI

2-TIP QANDLI DIABET BILAN OG'RIGAN BEMORLARDA ARTERIAL GIPERTENZIYANING AVJ OLISHINING KLINIK-GENETIK OMILLARI

14.00.05 – Ichki kasalliklar

TIBBIYOT FANLARI BO'YICHA FALSAFA DOKTORI (PhD) DISSERTATSIYASI AVTOREFERATI

SAMARQAND–2026

Falsafa doktori (PhD) dissertatsiyasi mavzusi O‘zbekiston Respublikasi Oliy ta’lim, fan va innovatsiyalar vazirligi huzuridagi Oliy attestatsiya komissiyasida B2022.1.PhD/Tib2403 raqam bilan ro‘yxatga olingan.

Dissertatsiya Samarqand davlat tibbiyot universitetida bajarilgan.

Dissertatsiya avtoreferati uch tilda (o‘zbek, ingliz, rus (rezyume) Ilmiy kengash veb-sahifasi (www.urdti.uz) hamda “ZiyoNET” Axborot-ta’lim portalida (www.ziyonet.uz) joylashtirilgan.

Ilmiy rahbar:	**Tashkenbayeva Eleonora Negmatovna** Tibbiyot fanlari doktori, professor
Rasmiy opponentlar:	**Jabbarov Ozimbay Otaxanovich** Tibbiyot fanlari doktori, professor
	Kenjayev Majid Latipovich Tibbiyot fanlari doktori, professor
Yetakchi tashkilot:	**Buxoro Davlat tibbiyot instituti**

Dissertatsiya himoyasi Urganch davlat tibbiyot instituti huzuridagi ilmiy daraja beruvchi DSc.06/2025.27.12.Tib.20.01 raqamli ilmiy kengashning 2026 yil «___»_____ soat_____dagi majlisida bo‘lib o‘tadi. (Manzil: 220100, Xorazm viloyati, Urganch sh., Al-Xorazmiy ko‘chasi, 28. Tel./faks: (+99862) 224-84-84), E-mail: ttaurgfil@umail.uz).

Dissertatsiya bilan Urganch davlat tibbiyot instituti Axborot-resurs markazida tanishish mumkin (raqami bilan ro‘yxatga olingan). Manzil: 220100, Xorazm viloyati, Urganch sh., Al-Xorazmiy ko‘chasi, 28. Tel./faks: (+99862) 224-84-84), E-mail: ttaurgfil@umail.uz.

Dissertatsiya avtoreferati 2026 yil «____»_____tarqatildi.
(2026 yil «__»_____dagi ____raqamli reestr bayonnomasi).

R.Y.Ruzibaev
Ilmiy darajalar beruvchi ilmiy kengash raisi, tibbiyot fanlari doktori, professor

Z.F.Djumaniyazova
Ilmiy darajalar beruvchi ilmiy kengash ilmiy kotibi, tibbiyot fanlari nomzodi, dotsent

R.B.Abdullayev
Ilmiy darajalar beruvchi ilmiy kengash qoshidagi seminar raisi, tibbiyot fanlari doktori, professor

KIRISH (falsafa doktori (PhD) dissertatsiyasi annotatsiyasi)

Dissertatsiya mavzusining dolzarbligi va zarurati. Butun dunyoda aholining o‘limi va nogironligi strukturasida yurak-qon tomir kasalliklari (YQTK) yetakchi o‘rinni egallaydi. JSST 2022-yil statistikasi shuni ko'rsatadiki, yuqumli bo'lmagan kasalliklar oqibatida 19,8 milliondan ortiq inson hayotini yo'qotgan bo'lib, bu umumiy o'lim holatlarining deyarli uchdan bir qismini (32% atrofida) tashkil etgan. Yurak-qon tomir kasalliklarining rivojlanishida asosiy o‘zgartirilishi mumkin bo‘lgan xavf omillari sifatida arterial gipertenziya (AG) va 2-tip qandli diabet (QD2) saqlanib qolmoqda. Ushbu holatlar mustaqil va bir-birini o‘zaro og‘irlashtiruvchi patogenetik omillar sifatida qaraladi hamda ishemiya kasalligi, insult va surunkali yurak yetishmovchiligi rivojlanish xavfini sezilarli darajada oshiradi.[1]

JSSTning dolzarb hisob-kitoblariga ko‘ra, 30-79 yoshdagi qariyb 1,28 milliard kattalar arterial gipertenziyadan aziyat chekadi, bemorlarning 50 foizidan kamrog‘i qon bosimining maqsadli darajasiga erishadi, bu esa kasallikni nazorat qilishning yetarli darajada samarali emasligidan dalolat beradi. Iqtisodiy jihatdan 2-toifa qandli diabet epidemiyasining sekin-asta kengayishi davom etmoqda. Arterial gipertenziya bilan qandli diabet qo'shilib kelganda klinik manzarani og'irlashtiruvchi omillar — yurak-qon tomir asoratlari xavfining ikki-uch baravar oshishi, miokardning qayta modellanish jarayonining jadallashishi, aterosklerozning kuchayishi va uzoq muddatli bashoratning yomonlashishi — yaqqol namoyon bo'ladi. Bugungi kundagi xorij ilmiy ishlar qandli diabetli bemoralarda AG kelib chiqishida endotelial disfunktsiya, RAAT faollashuvi va uzluksiz past intensivlikli yallig'lanishning markaziy mexanistik rol o'ynashini isbotlaydi. Yirik Yevropa va Shimoliy Amerika uzoq mudatli kuzatuv tadqiqotlarida AGTR1 (A1166C) genining C-allelini va AGT (M235T) genining T-allelini tashish chap qorincha gipertrofiyasi xavfining oshishi, yurak diastolik funksiyasining buzilishi, azot oksidi (NO) biosinguvchanligining pasayishi, endotelin-1 darajasining oshishi va aterogenezning tez rivojlanishi bilan bog‘liqligi ko‘rsatilgan. Ushbu toifadagi bemorlarda kardiometabolik xavfning qo‘shimcha salbiy omili chap qorincha remodellanishining tezlashishi va uning massasining ortishi bilan bog‘liq bo‘lgan gipergomotsisteinemiyadir, bu esa kasallik rivojlanishining ko‘p omilli xususiyatini ta’kidlaydi.

O‘zbekiston Respublikasida AG va QD2 kombinatsiyasi muammosi alohida tibbiy-ijtimoiy ahamiyat kasb etadi. O‘zbekiston Respublikasi Sog‘liqni saqlash vazirligining rasmiy statistikasida so‘nggi yillarda arterial gipertenziya (AG) hamda 2-toifa qandli diabet (QD2) bilan kasallanishning uzluksiz ko‘tarilishi qayd etilgan: shu kasalliklar guruhida davolanayotgan bemorlarning 25 foizdan ortig‘i ayni paytda ikkala patologiyaga chalingan bo‘lib, qo‘shma morfologiya klinik davolashni sezilarli murakkablashtirmoqda. Aynan shu iqtisodiy-epidemiologik fon zaminida biz tomonimizdan o‘zbek populyatsiyasida ilk bor AGTR1 (A1166C) va AGT (M235T) gen polimorfizmlarining genotipik tadqiqoti amalga oshirildi. Olingan natijalar shuni ko‘rsatadiki, “xavfli” allellarning tashuvchiligi og‘ir endotelial disfunktsiya bilan ishonchli bog‘liq bo‘lib, shu bilan birga yurak bo‘shlig‘i devorlarining noiqbolli strukturaviy qayta qurilishi bilan baravar o‘tadi. Olingan

[1] https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-%28cvds%29?utm_source2025

ma’lumotlar kardiometabolik xavf yuqori bo‘lgan bemorlarni erta aniqlash va genetik va biokimyoviy markerlarni hisobga olgan holda shaxsiylashtirilgan profilaktika va davolash yondashuvlarini joriy etish zarurligini ko‘rsatadi.

O‘zbekiston Respublikasi sog‘liqni saqlash tizimini tubdan takomillashtirish bo’yicha “mamlakatimizda aholiga ko’rsatilayotgan tibbiy yordamning samaradorligi, sifati va ommabobligini oshirish, shunigdek, kasalliklarni erta tashxislash va davolashning yuqori texnologik usullarini joriy qilish, patronaj xizmatini yaratish, sog’lom turmush tarzini qo’llab- quvvatlash va kasalliklarni oldini olish va samarali tashxislash ...”[2] kabi zamonaviy hamda individual yondashuvga asoslangan tibbiy texnologiyalarni joriy etishga qaratilgan strategik vazifalar tadqiqotning dolzarbligini belgilaydi. O‘zbekiston Respublikasi Prezidentining 2022-yil 28-yanvardagi PF-60-son "2022-2026-yillarga mo‘ljallangan Yangi O‘zbekistonning taraqqiyot strategiyasi to‘g‘risida"gi Farmoni, 2018-yil 7-dekabrdagi PF-5590-son Farmoni, 2021-yil 28-iyuldagi PQ-5199-son Qarori hamda mazkur faoliyatga tegishli boshqa me’yoriy-huquqiy hujjatlarda belgilangan vazifalarni amalga oshirishga ushbu dissertatsiya tadqiqoti muayyan darajada xizmat qiladi. Demak, QD2 bilan og‘rigan bemorlarda arterial gipertenziya paydo bo‘lishining klinik-genetik omillarini kompleks tahlil qilish — jumladan, genetik polimorfizmlar, endotelial disfunktsiya hamda yurak strukturaviy remodellanishining o‘zaro bog‘liqligini o‘rganish — bugungi kunda ilmiy va amaliy jihatdan dolzarb vazifalar qatoriga kiradi. Tadqiqot natijalari yurak-qon tomir asoratlarini erta prognozlash, xavfni tabaqalashtirish va kardiometabolik kasalliklarni oldini olish va davolashning shaxsiylashtirilgan strategiyalarini ishlab chiqish uchun ilmiy asos bo‘lib xizmat qilishi mumkin, bu esa ushbu dissertatsiya ishining yuqori klinik va ijtimoiy ahamiyatini belgilaydi.

Tadqiqotning O‘zbekiston Respublikasi fan va texnologiyalar rivojlanishining ustuvor yo‘nalishlariga muvofiqligi[3]. Mazkur ilmiy tadqiqot ishi O‘zbekiston Respublikasining fan va texnologiyalarni rivojlantirish bo‘yicha ustuvor yo‘nalishlariga - VI yo‘nalish: “Tibbiyot va farmakologiya” bo‘yicha to‘liq mos keladi.

Muammoning o‘rganilganlik darajasi. Qandli diabet 2- tipi (QD2) bilan og‘rigan bemorlarda arterial gipertenziyaning (AG) rivojlanishi muammosi yetakchi xorijiy va mahalliy tadqiqotchilarning ishlarida keng yoritilgan va zamonaviy tibbiyotda eng dolzarb muammolardan biri bo‘lib qolmoqda. Ushbu komorbid patologiyaning yuqori klinik va ijtimoiy ahamiyati P. Nilsson (2004-2018), G. Mancia (2007-2023), B. Williams (2015-2023), R. DeFronzo (1988-2020), E. Ferrannini (1991-2019), J. Brownlee (2001-2016) tomonidan olib borilgan yirik epidemiologik va klinik tadqiqotlar natijalari bilan tasdiqlangan bo‘lib, ularda AG va QD2 kombinatsiyasi bo‘lgan bemorlarda yurak-qon tomir va buyrak kasalliklarining sezilarli darajada oshishi ko‘rsatilgan.

[2] O’zbekiston Respublikasi Prezidentining Farmoni “2022-2026 yillarga mo’ljallangan Yangi O’zbekistonning taraqqiyot strategiyasi to’g’risida”

[3] 2012-2020-yillarda O‘zbekiston Respublikasida fan va texnologiyalarni rivojlantirishning ustuvor yo‘nalishlari- VI "Tibbiyot va farmakologiya."

Uzoq xorijdagi tadqiqotlarda aniqlanishicha, QD2 bilan og‘rigan bemorlarda AG kechishi erta boshlanishi, tez rivojlanishi va gipertenziyaning rezistent shakllarining yuqori chastotasi bilan tavsiflanadi. Simpatoadrenal tizim va renin-angiotenzin-aldosteron tizimining faollashuvida insulinga rezistentlik, giperinsulinemiya va surunkali giperglikemiyaning asosiy o‘rni G. Reaven (2012), R. DeFronzo (2018), E. Ferranni (2020) tomondan olib borilgan klassik va zamonaviy ilmiy ishlarida asoslangan. Qandli diabet bilan og‘rigan bemorlarda qon tomir devori va miokard remodellanishida endotelial disfunksiya, oksidativ stress va surunkali yallig‘lanishning ahamiyati H. Cai (2000-2017), D. Harrison (1999-2016), J. Deanfield (2005-2019) tadqiqotlarida aks ettirilgan. Chet el ilmiy adabiyotlarida QD2 fonida AG shakllanishining genetik omillarini o‘rganish alohida mavqe kasb etib keladi. J. Jeunemaitre (1992–2014), F. Soubrier (1997–2012), P. Corvol (1998–2016), H. Schunkert (2000–2018) hamda M. Tomaszewski (2007–2021) tomonidan olib borilgan ko‘lamli tadqiqotlarda renin-angiotenzin-aldosteron tizimiga oid genlarning — ACE I/D, AGT M235T, AGTR1 A1166C — polimorfik variantlari arterial qon bosimi ko‘rsatkichlari, gipertenziya rivojlanish sur’ati va yurak-qon tomir asoratlari xavfi bilan bog‘liqligi ko‘rsatib berilgan. Boshqa tadqiqotchilar — D. Hingorani (2014), P. Casas (2016), A. Zanchi (2015) — endotelial regulyatsiya geni (NOS3) va folat sikli geni (MTHFR) ning endotelial disfunktsiya, chap qorinchaning gipertrofiyalanishi hamda diabetik nefropatiya kelib chiqishidagi ahamiyatini tajribaviy dalillar bilan tasdiqlaganlar. Shunga qaramay, ko‘plab mualliflar aniqlangan genetik assotsiatsiyalar populyatsiyaga va etnik guruhlarga ko‘ra sezilarli farq qilishini alohida ta’kidlab o‘tganlar.

MDH mamlakatlarida 2-tip qandli diabet bilan og‘rigan bemorlarda AGning klinik-genetik jihatlari Ye.I. Chazov (2012), I.Ye. Chazova (2023), J.D. Kobalov (2022), R.G. Oganov (2020), S.A. Boysov (2021), V.I. Podzolkov (2019), A.S. Galyavich (2020) ishlarida o‘rganilgan. Ushbu tadqiqotlar shuni ko‘rsatdiki, 2-tip QD bilan og‘rigan bemorlarda ACE, AGT va AGTR1 genlarining "salbiy" allellarini tashish arterial gipertenziyaning og‘irroq kechishi, chap qorincha miokardining yaqqol remodellanishi va arterial bosimning sutkalik profilining buzilishi bilan bog‘liq. O.M.Drapkina (2022), A.V.Susekov (2021), M.G.Glezer (2018) tadqiqotlarida qandli diabetda AG rivojlanishida dislipidemiya, tizimli yallig‘lanish va metabolik buzilishlarning roli yoritilgan.

O‘zbekiston Respublikasida AG va QD2 ning birga kelishi masalalari R.A. Kurbanov (2021), Sh.I. Karimov (2019), U.X. Xalilov (2022), N.A. Madaminov (2023), A.A. Abdullayev (2020), G.A. Xamidullayev (2022) ishlarida o‘z aksini topgan bo‘lib, diabet bilan og‘rigan bemorlarda yurak-qon tomir tizimi, miokardning tarkibiy o‘zgarishlari va buyrak holatini klinik-funksional baholashga bag‘ishlangan. Ushbu tadqiqotlarda nazorat qilinmaydigan AG va nishon a’zolarning erta shikastlanishining yuqori tarqalganligi ta’kidlanadi, ammo o‘zbek populyatsiyasi sharoitida QD2 bilan og‘rigan bemorlarda AG rivojlanishining genetik omillari yetarlicha o‘rganilmagan va kam sonli nashrlarda taqdim etilgan.

Adabiyotlar tahlili shuni ko‘rsatadiki, xorijiy, rus va o‘zbek tadqiqotchilarining sezilarli hissalariga qaramay, 2-tip qandli diabet bilan og‘rigan bemorlarda arterial gipertenziya rivojlanishining klinik, metabolik va genetik omillarini bir vaqtning

o‘zida baholashga qaratilgan keng qamrovli populyatsiyaga xos tadqiqotlar tanqisligi saqlanib qolmoqda. Bu esa mazkur dissertatsiya tadqiqotining ilmiy va amaliy ahamiyatini belgilaydi.

Dissertatsiya tadqiqotining dissertatsiya bajarilgan oliy ta’lim muassasasining ilmiy-tadqiqot ishlari rejalari bilan bog‘liqligi. Dissertatsiya tadqiqoti Samarqand davlat tibbiyot universiteti ilmiy-tadqiqot ishlari rejasiga muvofiq №PZ 20170927280 "Stenokardiyaning nostabil variantlarini molekulyar-genetik prognozlash usullarini ishlab chiqish va ularni davolashga individual yondashuv" amaliy dasturi doirasida bajarilgan.

Tadqiqotning maqsadi: 2-tip qandli diabet bilan og‘rigan bemorlarda klinik-metabolik va molekulyar-genetik ko‘rsatkichlar asosida arterial gipertenziya progressiyasi omillarini tashxislashni optimallashtirish hamda yurak-qon tomir xavflarining personallashtirilgan profilaktikasini asoslashdan iborat.

Tadqiqotning vazifalari:

2-tip qandli diabet va arterial gipertenziya bilan og‘rigan bemorlarda qon tomirlarining strukturaviy va funksional o‘zgarishlarini o‘rganish hamda aterosklerotik zararlanish markerlarining erta tashxisi va profilaktikadagi ahamiyatini ilmiy asoslash;

endotelial disfunksiya va yurakning chap bo‘limlaridagi struktura o‘zgarishlari o‘rtasidagi patogenetik bog‘liqlikni baholash;

arterial gipertenziya va 2-tip qandli diabet komorbid holatida gomosistein darajasi va uning almashinuvida ishtirok etuvchi fermentlarning genetik polimorfizmlarini aniqlash va baholash;

AGTR1 (A1166C) va AGT (M235T) genlaridagi polimorfizmlar ma'lumotlarini kliniko-funksional ko'rsatkichlar bilan integratsiyalab, arterial gipertenziya va 2-tip qandli diabetli bemorlarda kardiometabolik xavfni diagnostika qilish algoritmini yaratish.

Tadqiqot obyekti sifatida 2-tip qandli diabet bilan bir vaqtda kechuvchi AG (AG va QD2) tashxisi qo'yilgan bemorlarning klinik, biokimyoviy hamda genetik parametrlari o'rganildi. Mazkur ma'lumotlar tahlili orqali kardiometabolik xavf darajasi va yurakning strukturaviy, funksional holati baholandi. Bemorlarni saralash hamda ularning ko'rsatkichlarini qayd etish ishlari Samarqand shahar tibbiyot birlashmasining kardiologiya, endokrinologiya va reabilitatsiya bo'limlarida belgilangan rejaga muvofiq olib borildi. Tadqiqotga jami 149 nafar bemor jalb etildi: 69 nafar bemorda arterial gipertenziya va 2-tip qandli diabet birgalikda aniqlangan; 80 nafar bemorda izolyatsiyalangan arterial gipertenziya kuzatildi. Nazorat guruhi sifatida 80 nafar sog‘lom shaxs tanlab olindi, ular yoshi va jinsi bo‘yicha asosiy guruh bilan moslashtirilgan.

Tadqiqot predmeti - AG va QD2 bilan og‘rigan bemorlarda chap qorinchaning strukturaviy va funksional holati, endotelial funksiya va metabolik buzilishlar, shuningdek AGTR1 (A1166C) va AGT (M235T) genlari polimorfizmlarini aniqlash maqsadida klinik, labarator, biokimyoviy hamda molekulyar-genetik tadqiqotlar o’tkazildi, buning uchun bemorlardan vena qoni va qon zardobi (plazmasi) olindi.

Tadqiqot materiallari va usullari: bemorlarni klinik tekshirish va anamnez to'plash, biokimyoviy qon tahlili, PZR genotiplash, chap qorincha tuzilishi va funksiyasini baholash uchun exokardiografiya, koronar arteriyalarining strukturaviy va funksional holatini baholash maqsadida koronarografiya tekshiruvi, statistik ma'lumotlarni Excel va SPSS dasturlari yordamida tahlil qilish.

Tadqiqotning ilmiy yangiligi: O'zbekiston ilmiy- amaliyotida ilk bor AG va 2-tip QD bilan og'rigan bemorlarda AGTR1 A1166C va AGT M235T gen polimorfizmlari, endotelial disfunktsiya ko'rsatkichlari (ET-1, NO), metabolik markerlar (gomotsistein, HbA1c, HOMA-IR) hamda koronar ateroskleroz o'rtasidagi kompleks bog'liqlik aniqlanib, integral kardiometabolik xavf modeli yaratilgan;

AGTR1 A1166C genining C-allelini tashuvchi bemorlarda ET-1 miqdorining ortishi, NO darajasining pasayishi va chap qorincha gipertrofiyasining shakllanishi o'rtasidagi korrelyativ bog'liqlik isbotlangan; AGT M235T genining T-alleli esa gomotsistein dismetabolizmi, ET-1 ortishi va metabolik disadaptatsiya jarayonlari bilan statistik jihatdan ishonchli tasdiqlangan;

AGTR1 va AGT genlari "xavfli" allellar kombinatsiyasini (C va T) tashuvchi bemorlarda endotelial disfunktsiya og'irligi, chap qorincha massasi o'sishi va "non-dipper" qon bosimi profili o'rtasidagi o'zaro bog'liqlik yoritilib, yuqori kardiometabolik xavfga ega bo'lgan bemorlarni genetik model asosida xavf guruhlariga taqsimlash mumkinligi ko'rsatilgan;

Tadqiqot natijasida yaratilgan genetik-endotelial diagnostika algoritmi yordamida shaxsiy kardiometabolik xavfni erta aniqlash, miokardning remodellanishini dastlabki bosqichda baholash, endotelial disfunktsiyani oldindan prognozlash hamda aterosklerotik asoratlarning oldini olish bo'yicha amaliy yechimlar ishlab chiqilgan;

Tadqiqotning amaliy natijalari: Olib borilgan tadqiqot natijasida AGTR1 (A1166C) va AGT (M235T) polimorfizmlarini arterial gipertenziya bilan og'rigan, ayniqsa 2-tur qandli diabet hamrohligida kechayotgan bemorlarda aniqlash orqali endotelial disfunktsiya, chap qorinchaning strukturaviy remodellanishi va aterosklerotik asoratlar ehtimoli yuqori bo'lgan shaxslarni saralab olish mumkinligi ko'rsatildi. Genotiplash usulini klinik amaliyotga keng joriy etish salbiy oqibatlarni dastlabki bosqichda bashorat qilish hamda profilaktik choralar ni har bir bemor uchun individual tarzda belgilash imkonini berishi isbotlangan;

"Xavfli allellar kombinatsiyasini tashuvchi" bemorlarda NO, ET-1, CHQ devorining og'irligi va qalinligi darajasini muntazam ravishda baholash endotelial disfunksiya va miokardning strukturaviy remodellanish darajasini miqdoriy jihatdan aniqlash imkonini berishi aniqlandi. Bu yurak-qon tomir asoratlarini erta aniqlashning prognostik aniqligini oshiradigan patogenezining individual xususiyatlarini hisobga olgan holda maqsadli kuzatuv va terapiyani tuzatish uchun ilmiy asos yaratishi aniqlandi;

Xavfni kompleks baholashga gomotsistein, qondagi glyukoza va lipid profili darajasini kiritish AG va QD2 bilan og'rigan bemorlarda, ayniqsa AGTR1 va AGT "xavfli" allellari tashuvchilarida erta metabolik buzilishlarni aniqlash imkonini berishi isbotlangan. Gipergomotsisteinemiya va endotelial disfunktsiyaning qo'shma

namoyon bo'lishi chap qorinchaning patologik remodellanishini kuchaytirishi aniqlangan bo'lib, bu kuzatuv mazkur ko'rsatkichlarni individual profilaktika va terapevtik dasturlarni ishlab chiqishda ishonchli prognostik vositaga aylantiradi;

Molekulyar-genetik tahlil natijalaridan kelib chiqib, bemorlarni uch xavf guruhiga ajratish maqsadga muvofiq deb topildi: yuqori xavf guruhini AGTR1 CC genotipi AGT TT bilan birgalikda tashkil qilgan bemorlar, o‘rtacha xavf guruhini — AGTR1 AC yoki CC kombinatsiyasi AGT MM yoki MT bilan, past xavf guruhini esa — AGTR1 AA va AGT MM genotiplariga ega shaxslar anglatdi. Bunday tasnif antigipertenziv davo rejalarini individual tanlash, endotelial yetishmovchilikni bartaraf etish bo‘yicha chora-tadbirlar va yurak bo‘shlig‘i devorlarining o‘zgarishlarini dinamik kuzatish uchun ilmiy asos bo‘lib xizmat qildi. Mazkur yondashuvdan foydalanish kardiometabolik xavfni pasaytirish, mumkin bo'lgan asoratlarning oldini olish va klinik resurslarni maqsadli yo'naltirish imkonini taqdim etdi;

Tadqiqot natijalarining ishonchliligi kompleks yondashuv va zamonaviy metodlardan foydalanish, arterial gipertenziya va 2-tip qandli diabet bilan og‘rigan bemorlarni klinik, biokimyoviy, instrumental va molekulyar-genetik baholash, AGTR1 (A1166C) va AGT (M235T) polimorfizmlari, endotelial disfunksiya, miokard strukturaviy va funksional o‘zgarishlari hamda koronar ateroskleroz og‘irligi o‘rtasidagi munosabatlarni tahlil qilish, natijalarni xalqaro manbalar bilan solishtirish hamda chiqarilgan xulosa va olingan natijalar vakolatli davlat organlari tomonidan tasdiqlanganligi bilan izohlanadi.

Tadqiqot natijalarining ilmiy va amaliy ahamiyati.

Tadqiqot natijalarining ilmiy ahamiyati arterial gipertenziya va 2-tip qandli diabet bilan og‘rigan bemorlarda AGTR1 (A1166C) va AGT (M235T) genlari polimorfizmlarining endotelial disfunksiya, metabolik buzilishlar va koronar ateroskleroz og‘irligi bilan o‘zaro bog‘liqligini aniqlash, yuqori kardiometabolik xavfni shakllantiruvchi genetik omillarni asoslash hamda genetik, biokimyoviy va exokardiografik ko‘rsatkichlarni birlashtirgan integral xavf stratifikatsiyasi modelini ishlab chiqish orqali kasallik patogenezi haqidagi ilmiy tasavvurlarni kengaytirishi bilan izohlanadi.

Tadqiqot klinik amaliyot uchun ahamiyatli natijalar bermoqda: arterial gipertenziya va 2-tip qandli diabet bilan og‘rigan bemorlarda kardiometabolik xavfni har bir shaxs uchun alohida baholash imkonini ochib beradi. AGTR1 (A1166C) va AGT (M235T) polimorfizmlari endotelial funksiya ko‘rsatkichlari hamda metabolik profil bilan qo‘shma tahlil qilinganda shakllangan xavfni tabaqalashtirish algoritmi yurak-qon tomir asoratlari ehtimoli yuqori bo‘lgan bemorlarni dastlabki bosqichda aniqlashga xizmat qiladi. Kompleks tekshiruv tarkibida genetik test natijalaridan foydalanish individual profilaktik tadbirlarni asoslash, bemorga xos genetik xususiyatlarni hisobga olgan holda davo rejalarini tuzish va qon bosimi, metabolik buzilishlar hamda aterosklerotik jarayon ustidan nazorat samaradorligini oshirish uchun ilmiy poydevor yaratadi.

Tadqiqot natijalarining joriy etilishi.

Arterial gipertenziya va 2-tip diabet bilan og’rigan bemorlarda AGTR1 (A1166C) va AGT (M235T) gen polimorfizmlarining endotelial disfunksiya,

metabolik kasalliklar va koronar aterosklerozning og’irligi bilan bog'liqligi klinik-laborator va molekulyar-getetik tekshiruvlar asosida ilmiy jihatdan asoslab berilgan.

Birinchi ilmiy yangilik: O‘zbekistonda AG va 2-tip QD bilan og‘rigan bemorlarda AGTR1 A1166C va AGT M235T gen polimorfizmlari, endotelial disfunktsiya (ET-1, NO), metabolik markerlar (gomotsistein, HbA1c, HOMA-IR) va koronar ateroskleroz o‘rtasidagi kompleks bog‘liqlik aniqlanib, integral kardiometabolik xavf modeli ishlab chiqilganligi asosida olingan natijalar Samaraqand viloyati Oqdaryo tumani tibbiyot birlashmasi (28.01.2025 yil № 6 buyruq) va Samaraqand viloyati Ishtixon tumani tibbiyot birlashmasi (31.01.2025 yil №615-7-95-TB/2025-son buyruq) amaliyotiga tadbiq etilgan. Arterial gipertenziya va 2-tip qandli diabet bilan birga kelgan bemorlarda chap qorincha massasining indeksi (CHQMI) izolyatsiyalangan AG bilan og’riganlarga nisbatan ishonchli darajada yuqori (125 ± 15 g/m2 ga qarshi 102 ± 12 g/m2, $p < 0,01$), ekani, shuningdek, diastolik funksiyaning yanada kuchiliroq buzilishi (E/A = 0,85 ± 0,12 ga nisbatan 1,05 ± 0,10, $p < 0,05$) kuzatilgani aniqlangan. NO darajasining pasayishi va ET-1 ning oshishi chuqur endotelial disfunksiya mavjudligini tasdiqlaydi. Ijtimoiy samaradorlik: olingan ma’lumotlar AG va QD2 kombinatsiyasiga ega bemorlarni yuqori kardiometabolik xavf guruhi sifatida ajratish va yurak-qon tomir asoratlarining erta profilaktikasini o‘tkazish imkonini beradi. Bu esa surunkali yurak yetishmovchiligi va ishemik yurak kasalligi sababli gospitalizatsiya holatlarini kamaytiradi, hayot sifatini yaxshilaydi va bemorlarning mehnat faoliyati davomiyligini 3–5 yilga oshiradi. Iqtisodiy samaradorligi: endotelial disfunksiya va miokard remodellanishini erta aniqlash dekompensatsiyalangan yurak yetishmovchiligi hamda aterosklerotik asoratlarni davolash xarajatlarini kamaytiradi. Hisob-kitoblarga ko‘ra, NO, ET-1 va exokardiyografik (EKoKG) skriningni kompleks joriy etish gospitalizatsiya va dori vositalariga sarflanadigan to‘g‘ridan-to‘g‘ri xarajatlarni 12–15 % ga kamaytiradi. Har 1000 bemor hisobida yillik potentsial tejamkorlik 400–700 million so‘mni tashkil etadi. Xulosa: AG va QD2 bilan og‘rigan bemorlarda yurakning strukturaviy va funksional xususiyatlarini aniqlash, kardiometabolik xavfni erta diagnostika qilish dasturlarini joriy etish zarurligini asoslaydi;

Ikkinchi ilmiy yangilik: AGTR1 A1166C C-allelini tashuvchi bemorlarda ET-1 ortishi, NO kamayishi va chap qorincha gipertrofiyasi bilan korrelyatsiya isbotlangan, AGT M235T T-alleli esa gomotsistein dismetabolizmi, ET-1 ortishi va metabolik disadaptatsiya bilan bog‘liqligi statistik asosda tasdiqlanganligi asosida olingan natijalar Samaraqand viloyati Oqdaryo tumani tibbiyot birlashmasi (28.01.2025 yil № 6 buyruq) va Samaraqand viloyati Ishtixon tumani tibbiyot birlashmasi (31.01.2025 yil №615-7-95-TB/2025-son buyruq) amaliyotiga tadbiq etilgan Birinchi marotaba AGTR1 genining C-alleli va AGT genining T-alleli tashuvchilik holati chap qorincha massasi ortishi, giper-gomosisteinemiya va aniq endotelial disfunksiya bilan ishonchli tarzda bog‘liqligi aniqlandi. AGTR1 CC va AGT TT genotiplarining kombinatsiyasi ET-1 darajasining eng yuqori ko'tarilishi ($r = +0,34$, $p = 0,002$), NO darajasining sekin pasayishi ($r = −0,28$, $p = 0,01$) hamda koronar arteriyalarning ko'p tomirli zararlanishi bilan bir vaqtda kuzatildi. Mazkur genotiplar yuqori kardiometabolik xavfning genetik prediktorlari deb tasniflanadi.

Ijtimoiy samaradorligi: ushbu yondashuv arterial gipertenziya va 2-tip qandli diabetning og'ir kechishini bashorat qiluvchi genetik markerlarni aniqlash orqali shaxsga yo'naltirilgan maslahat berish hamda irsiy moyillikka ega oilalarda genetik skriningni yo'lga qo'yish imkonini beradi. Natijada erta infarkt va insultlarning oldini olish, nogironlik va o'lim ko'rsatkichlarini pasaytirish orqali mehnatga layoqatli aholining salomatligini saqlashga erishiladi. Iqtisodiy samaradorligi: molekulyar-genetik testlarni kardiologik va endokrinologik dispanser amaliyotiga kiritish bemorlarni xavf darajasiga ko'ra stratifikatsiya qilish, shu bilan birga RAAS ingibitorlari, statinlar va antiagregantlar kabi qimmat dorivor vositalardan oqilona foydalanishni ta'minlaydi. Buning natijasida davolash xarajatlari 10–20 % gacha qisqarishi kutilmoqda — har 1 000 bemor uchun yillik tejamkorlik 500–900 million so'mni tashkil etadi. Xulosa: AGTR1 va AGT gen polimorfizmlarini aniqlash yurak-qon tomir kasalliklarining shaxsga yo‘naltirilgan profilaktikasi uchun iqtisodiy jihatdan samarali vosita bo‘lib, aholi o‘lim darajasini kamaytirishga qaratilgan milliy dasturlarga integratsiya etilishi mumkin;

Uchinchi ilmiy yangilik: AGTR1-AGT (C va T) kombinatsiyasi bo‘lgan bemorlarda endotelial disfunksiya, chap qorincha massasi va “non-dipper” qon bosimi profili o‘rtasidagi bog‘liqlik aniqlanib, yuqori kardiometabolik xavf genetik modeli ishlab chiqilganligi asosida olingan natijalar Samaraqand viloyati Oqdaryo tumani tibbiyot birlashmasi (28.01.2025 yil № 6 buyruq) va Samaraqand viloyati Ishtixon tumani tibbiyot birlashmasi (31.01.2025 yil №615-7-95-TB/2025-son buyruq) amaliyotiga tadbiq etilgan. ET-1 darajasi chap qorincha massasi bilan ijobiy ($r = +0{,}34$, $p = 0{,}002$), NO darajasi esa devor qalinligi bilan salbiy ($r = -0{,}29$, $p = 0{,}01$) korrelyatsiyada ekanligi ko‘rsatildi. Gipergomotsisteinemiya (>15 mkmol/l) holatining chap qorincha massasining ortishi va koronar arteriyalarning ko'p tomirli zararlanishi bilan ishonchli bog'liqligi aniqlangan. Ijtimoiy samaradorlik: tadqiqot natijalari ET-1, NO va gomotsistein darajalarini miokard hamda qon tomir remodellanishining laborator biomarkerlari sifatida qo'llash imkonini ochib beradi. Bunday yondashuv kardiologik va endokrinologik klinikalarda profilaktik tekshiruvlar doirasini kengaytirish, erta diagnostika sifatini oshirish hamda infarkt va insult oqibatidagi o'lim holatlarini 8–10 % gacha pasaytirish uchun amaliy asos yaratadi. Iqtisodiy samaradorlik: ET-1, NO va gomotsisteinni o'z ichiga olgan standart biokimyoviy panelni qimmatbaho vizualizatsion usullar o'rniga erta diagnostika bosqichida qo'llash har bir bemor uchun tekshiruv xarajatlarini 20–25 % gacha qisqartiradi. Natijada sog'liqni saqlash tizimida asoratlar va takroriy gospitalizatsiyalarning kamayishi hisobiga har 1000 bemor uchun yillik 1 milliard so'mgacha tejamkorlik yuzaga keladi. Xulosa: endotelial disfunksiyaning biokimyoviy markerlaridan foydalanish xavfni stratifikatsiya qilish aniqligini oshiradi, shu bilan birga yurak-qon tomir asoratlarining profilaktikasini iqtisodiy jihatdan samaraliroq va klinik jihatdan qulayroq tarzda tashkil etish imkonini beradi;

To‘rtinchi ilmiy yangilik: Tadqiqot doirasida yaratilgan “Genetik-endotelial diagnostika algoritmi” shaxsiy kardiometabolik xavfni va miokard remodellyatsiyasini erta aniqlash, endotelial disfunksiyani prognozlash, aterosklerotik asoratlarni oldini olishga erishilganligi asosida olingan natijalar Samaraqand viloyati Oqdaryo tumani tibbiyot birlashmasi (28.01.2025 yil № 6

buyruq) va Samaraqand viloyati Ishtixon tumani tibbiyot birlashmasi (31.01.2025 yil №615-7-95-TB/2025-son buyruq) amaliyotiga tadbiq etilgan. AGTR1 va AGT genlari genotiplari, NO, ET-1, gomotsistein darajalari va miokardning strukturaviy ko‘rsatkichlarini birgalikda tahlil qilish asosida bemorlarni past, o‘rta va yuqori kardiometabolik xavf guruhlariga ajratish algoritmi ishlab chiqilgan. Ushbu algoritm yordamida remodellanish darajasini va aterosklerotik asoratlarni oldindan bashorat qilish hamda shaxsga yo'naltirilgan davolash choralarini belgilash imkoniyati yaratilgan. Ijtimoiy samaradorlik: algoritmni klinik amaliyotda qo‘llash yuqori xavfdagi bemorlarni erta aniqlash, profilaktik tadbirlarni individuallashtirish, hayot davomiyligini uzaytirish va nogironlik hamda o‘lim ko‘rsatkichlarini kamaytirish imkonini yaratadi. Iqtisodiy samaradorlik: algoritmni dispanser kuzatuv hamda skrining dasturlariga integratsiya qilish orqali kech diagnostika qilingan asoratlar ulushi 20–25 % gacha, gospitalizatsiya holatlari esa 15–18 % gacha qisqardi. Shuning natijasida sog'liqni saqlash tizimida har 1000 bemor hisobida yillik 600–900 million so'm miqdorida iqtisodiy tejamkorlik yaratildi. Xulosa: ishlab chiqilgan algoritm kliniko-genetik asosdagi shaxsga yo‘naltirilgan tibbiyot vositasi bo‘lib, u profilaktika samaradorligini oshirish va sog‘liqni saqlash xarajatlarini oqilona rejalashtirish imkonini beradi hamda yurak-qon tomir asoratlarini erta aniqlash va oldini olish orqali sog‘lom umr davomiyligini uzaytiradi;

Dissertatsiya tadqiqoti davomida olingan ilmiy natijalar O'zbekiston Respublikasi Sog'liqni saqlash vazirligi huzuridagi Ilmiy-texnik kengashning 2025-yil 12 – dekabrdagi 30 - sonli qaror xulosasi asosida sog’liqni saqlash amaliyotiga joriy etish uchun tavsiya etilgan.

Tadqiqot natijalarining aprobatsiyasi. Tadqiqot natijalari 3 ta xalqaro va 3 ta respublika ilmiy-amaliy anjumanlarida muhokamadan o‘tkazilgan.

Tadqiqot natijalarining e’lon qilinganligi. Dissertatsiya mavzusi bo‘yicha jami 9 ta (jumladan, OAK tomonidan tasdiqlangan ilmiy jurnallarda 5 ta maqola chop etilgan, shu jumladan 4 ta respublika va 2 ta xalqaro ilmiy jurnalda) chop etilgan, 1 ta elektronhisoblash dasturi №DGU 26579 yartilgan va 2 ta uslubiy tavsiyanomalar nashr etilgan.

Dissertatsiyaning tuzilishi va hajmi. Dissertatsiya kirish, to‘rtta bob, xulosa, amaliy tavsiyalar, foydalanilgan adabiyotlar ro‘yxati va ilovadan iborat. Dissertatsiya hajmi adabiyotlar ro’yxatini hisobga olmaganda 117 sahifani tashkil etadi.

DISSERTATSIYA ISHINING ASOSIY MAZMUNI

Kirish qismida tadqiqot mavzusining dolzarbligi va ilmiy-amaliy ahamiyati asoslab berilgan. Arterial gipertenziya va 2-tip qandli diabetning keng tarqalganligi hamda ushbu kasalliklarning og‘ir kechishi ularning birgalikda uchrashini (komorbid holatini) erta o‘lim, nogironlik va aholi hayot sifati pasayishining yetakchi sabablari qatoriga kiritilgan. Shuningdek, bu holat yurak-qon tomir asoratlarining shakllanishida muhim bo‘g‘in sifatida ta’riflangan. Mahalliy va xorijiy tadqiqotlar tahlili endotelial disfunktsiya, renin–angiotenzin–aldosteron

tizimi (RAAS) faollashuvi, yallig‘lanish omillari hamda genetik omillarning gipertenziya va 2-tip qandli diabet patogenezidagi rolini tasdiqlagan.

Birinchi bob – “2-tip qandli diabet bilan og‘rigan bemorlarda arterial gipertenziya rivojlanishining klinik-genetik jihatlari” – tahliliy-obzor xarakterga ega bo‘lib, arterial gipertenziya va 2-tip qandli diabetning birgalikdagi kechish muammosining zamonaviy holatini har tomonlama yoritilgan. Unda butun dunyo va O‘zbekiston Respublikasi bo‘yicha AG va QD2 komorbiditetining tarqalish ko‘rsatkichlari keltirilib, bu muammoning tibbiy va ijtimoiy ahamiyati yoritilgan. JSST, ESC/EAS va milliy registrlar ma’lumotlariga ko‘ra, arterial gipertenziya 2-tip diabet bilan 40–60 % hollarda birgalikda uchraydi va yurak-qon tomir asoratlari hamda o‘lim xavfini ikki martadan ko‘proq oshiradi. Birinchi bobda qandli diabetda gipertenziya patogenezining zamonaviy mexanizmlari tahlil qilingan: insulinrezistentlik, giperglikemiya bilan bog‘liq oksidativ stress, endotelial disfunktsiya, RAAS faollashuvi, simpatoadrenal tizim disbalansi, surunkali yallig‘lanish va tomir devori remodellanishi. Metabolik omillar (abdominal semirish, dislipidemiya, giperurikemiya, surunkali buyrak kasalligi) gipertenziyaning noqulay fenotipini shakllantirishdagi roli ham batafsil yoritilgan. Shuningdek, endotelial disfunktsiya va yurak miokardining diastolik disfunktsiyasi o‘rtasidagi bog‘liqlik hamda uzoq davom etuvchi giperglikemiyaning chap yurak bo‘limlaridagi struktur o‘zgarishlarga ta’siri ilmiy asosda bayon etilgan.

Ikkinchi bob – “Tadqiqot materiallari va usullari” tadqiqotning tashkil etilishi, dizayni va metodologiyasiga bag‘ishlangan. Tadqiqot 2-tip qandli diabet bilan og‘rigan bemorlarda arterial gipertenziya rivojlanishi bilan bog‘liq klinik-genetik omillarni aniqlashga yo‘naltirilgan bo‘lib, bir markazli prospektiv kuzatuv shaklida olib borilgan. Tadqiqot Samarqand shahar tibbiyot birlashmasi bazasida 149 bemor ishtirokida o‘tkazilgan, shulardan 69 nafari AG va QD2, 80 nafari esa izolyatsiyalangan gipertenziyaga ega bo‘lgan.

Bemorlar tanlovi yagona klinik mezonlar asosida, xabardor roziligi olinib, mahalliy axloqiy komissiya tomonidan ma’qullangan protokol asosida amalga oshirilgan. Barcha ishtirokchilarga kompleks klinik-laborator va instrumental tekshiruvlar o‘tkazilgan: anamnez yig‘ish, fizik tekshiruv, arterial bosimni o‘lchash, antropometriya, xavf omillarini baholash, biokimyoviy va gormonal ko‘rsatkichlar tahlili, EKG, ExoKG, sutkalik AQB monitoringi, buyrak faoliyatini tekshirish, siydik tahlili, oftalmoskopiya va tomirlar ultratovush tekshiruvi.

Genetik tadqiqotlar O‘zbekiston Fanlar akademiyasi Inson immunologiyasi va genomikasi instituti hujayra terapiyasi laboratoriyasida amalga oshirilgan. DNK ajratib olish klassik spirt-tuz usuli bilan bajarilgan, genotiplash esa AGTR1 (rs5186) va AGT (rs699) polimorfizmlari uchun allelga xos primerlar yordamida polimeraz zanjir reaktsiyasi (PZR) usulida olib borilgan. Natijalar 10% namunalar qayta tiplanib va Xardi–Vaynberg qonuni bo‘yicha tekshirib tasdiqlangan.

Klinik-laborator ma’lumotlar lipid va uglevod almashinuvi ko‘rsatkichlarini, HbA1c, insulin, S-peptid, C-reaktiv oqsil, sitokinlar darajalarini o‘z ichiga olgan. Exokardiografiya ASE/EACVI standartlariga muvofiq o‘tkazilib, chap qorincha miokardi massasi, chiqarish fraksiyasi va diastolik funksiyasi ko‘rsatkichlari

hisoblangan. Nishon organlar (yurak, buyrak, miya, tomirlar, ko‘rish organlari) zararlanish darajasi xalqaro mezonlar (ESH/ESC, KDIGO) asosida baholangan.

Statistik tahlil SPSS va GraphPad Prism dasturlarida amalga oshirilgan. Tavsiflovchi va taqqoslovchi statistika (t-testi, Mann–Whitney U-testi, χ^2-testi, korrelyatsion va regressiya tahlili) qo‘llanilgan. Mustaqil xavf omillarini baholash uchun ko‘p omilli modellar (logistik regressiya, kerak bo‘lganda Koksa modeli) ishlatilgan. Statistik ahamiyatlilik darajasi $p < 0,05$ deb belgilangan.

Klinik, genetik, laborator va instrumental metodlarning kompleks qo‘llanilishi 2-tip qandli diabet bilan og‘rigan bemorlarda arterial gipertenziya rivojlanishiga ta’sir etuvchi omillarni ishonchli baholash imkonini bergan hamda shaxsiylashtirilgan prognoz va asoratlarning oldini olish yo‘nalishlarini asoslab bergan.

Uchinchi bob – “2-tip qandli diabet va arterial gipertenziya bilan og‘rigan bemorlarning klinik-metabolik xususiyatlari” ushbu toifa bemorlarning klinik holati, metabolik ko‘rsatkichlari, yurak-qon tomir tizimi funksional va morfologik xususiyatlarini kompleks tahlil qiladi.

Jami 149 nafar bemor tekshiruvdan o‘tkazildi, shulardan 69 nafari birgalikdagi patologiyaga (AG va QD2), 80 nafari esa izolyatsiyalangan arterial gipertenziyaga ega edi. Guruhlarning jins va yosh tarkibi o‘xshash bo‘lib (erkaklar - 47,0%, ayollar - 53,0%), bu omillar orasidagi farqlar natijalarga ta’sir qilmagan. Tekshirilganlarning o‘rtacha yoshi 56,8 ± 9,4 yoshni tashkil etdi. Umumiy guruhda gipertenziya davomiyligi 10,6 ± 5,8 yil bo‘lgan bo‘lsa, birgalikdagi patologiyaga ega bemorlarda u ancha yuqori edi (11,2 ± 6,4 yil ga nisbatan 8,9 ± 5,8 yil, $p = 0,03$), bu esa kasallikning surunkali va og‘ir kechishidan dalolat beradi. 1-guruh bemorlarida 2-tip qandli diabet davomiyligi 9,4 ± 5,1 yilni tashkil etib, metabolik dekompensatsiya bosqichiga mos kelgan.

Arterial gipertenziya va qandli diabet bilan og‘rigan bemorlarda sistolik qon bosimi yuqoriroq bo‘ldi (158,6 ± 16,7 mm sim. ust. ga nisbatan 151,8 ± 15,9 mm sim. ust., $p = 0,02$), diastolik bosim bo‘yicha esa farq statistik ahamiyatga ega emas edi. Antropometrik tahlil aksariyat bemorlarda sezilarli semirish mavjudligini ko‘rsatdi. Umumiy tana massasi indeksi (BMI) 31,2 ± 4,5 kg/m², birgalikdagi patologiyada esa ancha yuqori edi (31,7 ± 4,9 ga nisbatan 29,1 ± 4,3 kg/m², $p = 0,01$). Semirish (BMI ≥ 30 kg/m²) AG VA QD2 guruhida 57,9% bemorlarda aniqlanib, bu izolyatsiyalangan gipertenziya bilan solishtirganda ancha yuqori ko‘rsatkich edi (42,5%; $p = 0,04$). 2-tip qandli diabet bilan og‘rigan bemorlarda uglevod almashinuvining sezilarli buzilishi qayd etildi: HbA1c – 8,2 ± 1,3%, och qoringa glikemiya – 8,7 ± 2,2 mmol/l, ovqatdan keyingi glikemiya – 10,5 ± 2,8 mmol/l bo‘ldi. Lipid spektrida umumiy xolesterin (6,2 ± 1,3 mmol/l), LDL (3,9 ± 1,1 mmol/l) va trigliseridlar (2,1 ± 0,8 mmol/l) miqdorining ortishi, HDL (0,9 ± 0,2 mmol/l) darajasining esa kamayishi kuzatildi. Aterogenlik koeffitsienti QD2 bilan og‘rigan bemorlarning 68,1% da 5 dan yuqori bo‘lib, bu kuchli aterogen dislipidemiya va yuqori tomir xavfini tasdiqlaydi. Xavf omillarini tahlil qilish natijasida aniqlanishicha, bemorlarning 25,5% faol chekuvchilar, 18,1% sobiq chekuvchilar bo‘lgan, 80,5% esa kamharakat turmush tarzini olib borgan. Ortiqcha tana massasi yoki semirish 90,6% bemorlarda aniqlangan. Bu natijalar ikkala guruh

bemorlari orasida o‘zgartirilishi mumkin bo‘lgan xavf omillari keng tarqalganligini ko‘rsatadi hamda kompleks profilaktik choralarni zarur qiladi.

Yurak-qon tomir tizimi asoratlari orasida eng ko‘p uchraganlari - yurak ishemik kasalligi (42,3%), surunkali yurak yetishmovchiligi (29,5%) va chap qorincha gipertrofiyasi (ChQG) - 48,3% bo‘ldi. Birgalikdagi patologiyada ChQG chastotasi ancha yuqori edi (49,3% ga nisbatan 26,3%; p = 0,01), bu miokard remodellasiyasining kuchayganligini bildiradi. Shuningdek, mikroalbuminuriya va diabetik retinopatiya hollari ham AG VA QD2 guruhida ko‘proq uchradi (27,5% va 27,5% mos ravishda), bu esa nishon organlarning kuchliroq zararlanishini ko‘rsatadi. Elektrokardiografik tahlil natijalariga ko‘ra, bemorlarning aksariyatida sinus ritmi saqlangan, ammo AG VA QD2 bilan og‘riganlarda chap qorincha gipertrofiyasi, QTc intervalining uzayishi (426 ± 22 ms ga nisbatan 418 ± 20 ms, p = 0,04) hamda ST–T segmentidagi ishemik o‘zgarishlar (31,9% ga nisbatan 17,5%, p = 0,05) ko‘proq uchragan. Bu esa miokardning elektr barqarorligining pasayganligi va aritmiyalarga moyillikni ko‘rsatadi.

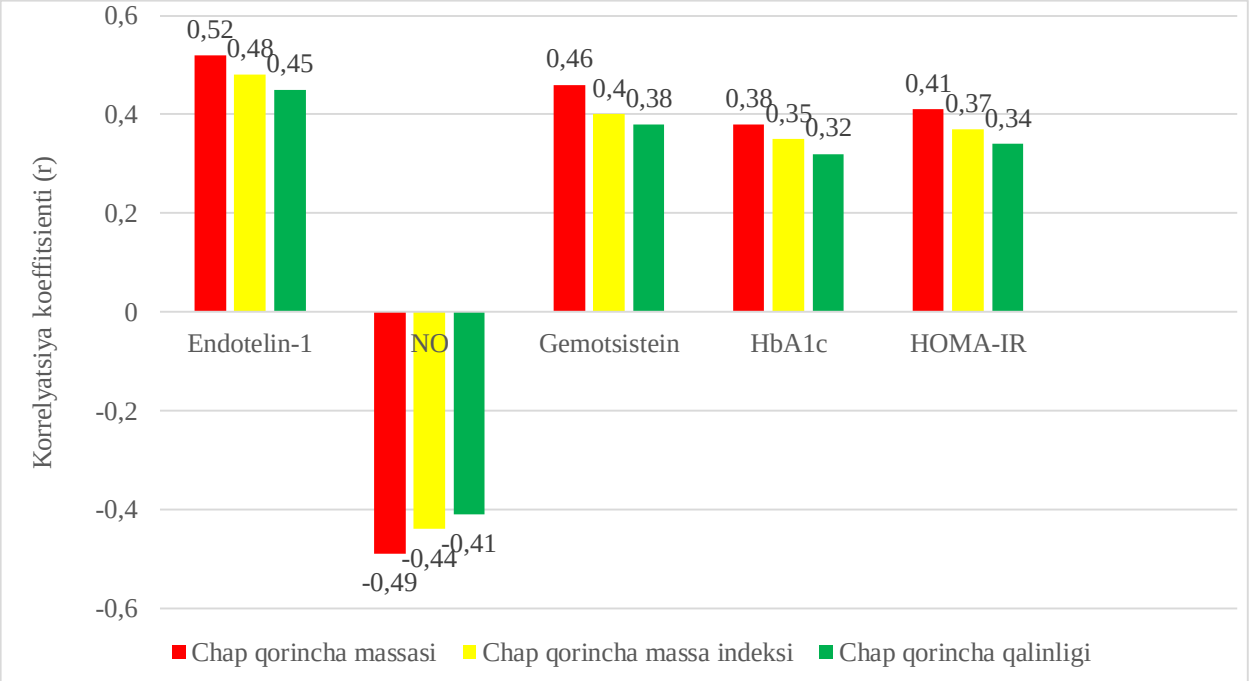
Exokardiografik ma’lumotlar struktura o‘zgarishlarini tasdiqladi. AG va QD2 bemorlarida chap qorinchalararo to‘siq va orqa devor qalinligi mos ravishda 13,6 ± 1,8 mm va 12,9 ± 1,6 mm bo‘lib, izolyatsiyalangan AG bemorlarida 12,4 ± 1,5 mm va 11,7 ± 1,3 mm ga teng edi (p = 0,01). Chap qorincha miokardi massasi 228 ± 35 g bo‘lib, bu 198 ± 29 g dan yuqori (p = 0,01); massaning indeks ko‘rsatkichi esa 113 ± 20 g/m² ga nisbatan 95 ± 18 g/m² (p < 0,01). Diastolik disfunktsiya AG VA QD2 guruhida 52,2% bemorlarda, izolyatsiyalangan gipertenziyada esa 28,8% hollarda qayd etilgan (p = 0,01). Bundan tashqari, chap bo‘lmacha kengayganligi (42 ± 5 mm ga nisbatan 38 ± 4 mm, p = 0,01) va chiqarish fraksiyasining pasaygani (55,2 ± 5,4% ga nisbatan 58,6 ± 4,8%, p = 0,02) aniqlangan.

Koronaroangiografiya natijalari QD2 bemorlarda koronar tomir tizimida ancha ifodalangan aterosklerotik o‘zgarishlar mavjudligini ko‘rsatdi: uch tomirli zararlanish 13,0% ga nisbatan 2,5% (p = 0,03), diffuz jarayon esa 21,7% ga nisbatan 6,3% (p = 0,01). Proksimal LAD va RCA segmentlari ko‘proq zararlangan (p < 0,05), bu esa gipertenziya va diabet kombinatsiyasida ateroskleroznin umumlashgan shaklini bildiradi.

Sutkalik arterial bosim monitoringi natijalariga ko‘ra, AG VA QD2 bemorlarda o‘rtacha 24 soatlik sistolik bosim 156 ± 14 mm sim. ust., diastolik bosim esa 94 ± 9 mm sim. ust. bo‘lib, bu izolyatsiyalangan gipertenziyadagi 150 ± 13 va 90 ± 8 mm sim. ust. ko‘rsatkichlariga nisbatan yuqoriroq (p = 0,02 va p = 0,01). Shuningdek, “non-dipper” profili 59,4% bemorlarda aniqlangan (38,7% ga nisbatan; p = 0,01) hamda bosim yuklamasi indeksi oshgan (64% ga nisbatan 52%; p = 0,01). Bu gipertenziyaga doimiy hemodinamik yuklama va yurak-qon tomir asoratlari xavfining yuqoriligini ko‘rsatadi.

Biokimyoviy tahlil birgalikdagi patologiyaga ega bemorlarda almashinuv jarayonlari va endotelial funksiyaning chuqur buzilganligini ko‘rsatdi. hs-CRP darajasi AG VA QD2 guruhida ancha yuqori (4,8 ± 2,3 mg/l ga nisbatan 3,2 ± 1,8 mg/l, p < 0,01), gomosistein esa 18,6 ± 5,4 μmol/l bo‘lib, 12,9 ± 4,2 μmol/l ga nisbatan ancha yuqori (p < 0,01). Lp(a) darajasi 35 ± 12 mg/dl bo‘lib, bu ham izolyatsiyalangan gipertenziya ko‘rsatkichlaridan yuqori (p = 0,02).Bunda

adiponektin darajasi ancha past (5,2 ± 1,6 µg/ml ga nisbatan 8,1 ± 2,0 µg/ml, p < 0,01) bo‘lib, antiaterogen himoyaning pasayganini ko‘rsatadi. Endotelin- 1 darajasi AG VA QD2 guruhida 3,8 ± 1,2 pg/ml, izolyatsiyalangan AGda esa 2,6 ± 1,0 pg/ml bo‘lgan (p < 0,01), shu bilan birga azot oksidi (NO) miqdori 18,2 ± 4,5 µmol/l gacha kamaygan, AG guruhida esa 24,5 ± 5,0 µmol/l (p < 0,01) bo‘lgan. Bu natijalar endotelial disfunktsiyaning yaqqol namoyon bo‘lganligini va tomir tonusining buzilganligini tasdiqlaydi.



1-rasm. Biokimyoviy va endotelial ko‘rsatkichlarning ChQ (chap qorincha) tuzilmasi bilan korrelyatsiyasi.

Korrelyatsion tahlil endotelin-1, gomosistein, HbA1c darajalari bilan yurakning struktural qayta tuzilishi ko‘rsatkichlari o‘rtasida yaqin bog‘liqliklar mavjudligini ko‘rsatdi. Endotelin-1 oshishi ChQ miokardi massasi (r = 0,52), ChQ massasi indeksii (r = 0,48) va devor qalinligi (r = 0,45; p < 0,01) bilan ijobiy korrelyatsiyada bo‘ldi. Aksincha, azot oksidi (NO) darajasi ushbu parametrlar bilan manfiy bog‘liq edi (r = –0,49 - –0,41; p < 0,01), bu endotelial disfunktsiyaning miokard gipertrofiyasi shakllanishidagi ishtirokini tasdiqlaydi. Shuningdek, HbA1c, HOMA- IR va ChQ massasi indeksi o‘rtasida sezilarli korrelyatsiyalar aniqlandi (r = 0,32– 0,41; p < 0,05), bu esa surunkali giperglikemiya va insulinrezistentlikning yurak remodellasiyasi jarayonlariga ta’sirini ko‘rsatadi. Shu tariqa, kliniko-metabolik tahlil arterial gipertenziya va 2-tip qandli diabet biga kelishi uglevod va lipid almashinuvi buzilishlari, endotelial disfunktsiya, tizimli yallig‘lanish va yurak-qon tomir tizimining tezlashgan remodellasiyasi bilan kechadigan og‘irroq fenotipni shakllantirishini ko‘rsatdi. Bu ma’lumotlar metabolik va tomir buzilishlarining patogenetik o‘zaro bog‘liqligini, ushbu toifadagi bemorlarda yuqori yurak-qon tomir xavfini belgilashini va erta aniqlash, xavf omillarini intensiv nazorat qilish hamda shaxsiylashtirilgan yondashuv zarurligini ta’kidlaydi.

To‘rtinchi bob “AGTR1 (A1166C) va AGT (M235T) gen polimorfizmlarining 2-tip qandli diabet bilan birga kechuvchi arterial gipertenziyali

bemorlarda endotelial disfunktsiya, metabolik buzilishlar va koronar ateroskleroz og‘irligi bilan assotsiatsiyasi” dissertatsiyaning 2-tip qandli diabeti bor bemorlarda arterial gipertenziya progressiyasining genetik omillarini va ularning kliniko-metabolik hamda yurak- qon tomir tizimining funksional ko‘rsatkichlari bilan o‘zaro bog‘liqligini o‘rganishga bag‘ishlangan. Ushbu bo‘limda genotiplash natijalari, o‘rganilgan polimorfizmlarning allel va genotip chastotalari, shuningdek ularning biokimyoviy markerlar, endotelial funksiyani baholovchi ko‘rsatkichlar va miokardning struktur o‘zgarishlari bilan assotsiatsiyalariga doir statistik tahlillar keltirilgan.

Tadqiqotga renin-angiotenzin-aldosteron tizimining (RAAS) ikki eng muhim polimorfizmi - AGTR1 (A1166C) va AGT (M235T) kiritildi. Bu variantlar RAAS faollashuviga, vazokonstriksiya, yallig‘lanish va tomir devori remodellasiyasiga genetik moyillikni aks ettiruvchi, populyatsion tadqiqotlarda eng ko‘p uchraydigan va funksional jihatdan ahamiyatli deb hisoblangan. Genotiplash polimeraza zanjir reaksiyasi (PZR) usulida, amplifikatsiya mahsulotlarini restriksiya tahlili (PCR-RFLP) va elektroforetik profillar orqali verifikatsiya qilish bilan bajarildi.

Renin-angiotenzin-aldosteron tizimi (RAAS) tomir tonusi, suv-elektrolit gomestazi va kardiovaskulyar remodellasiyaning asosiy regulyator mexanizmidir. Mazkur tizimning muhim komponentlaridan biri - angiotenzin II ning 1-tip retseptori (AGTR1) bo‘lib, uning aktivatsiyasi vazokonstriksiya, endotelin-1 ishlab chiqarilishini kuchaytirish, reaktiv kislorod turlarining hosil bo‘lishi, tomir silliq mushak hujayralarining proliferatsiyasi va kardiomiositlar gipertrofiyasini qo‘zg‘atadi.

AGTR1 (A1166C, rs5186) polimorfizmi 3'-tarjima qilinmaydigan hududda adeninning sitozinga almashinuvi bilan tavsiflanadi va retseptor ekspressiyasi hamda angiotenzin II ga signal javobining kuchayishiga olib kelishi mumkin. Natijada endotelial funksiyaning buzilishi, tomirlarning erta qarishi va yurak remodellasiyasi jadallashadi.

O‘tkazilgan tadqiqotda AG va QD2 guruhida AA, AC, CC genotiplari mos ravishda 46,4%, 40,6% va 13,0% ni tashkil qilgani; izolyatsiyalangan AGda esa 55,0%, 35,0% va 10,0% qayd etilgani ko‘rsatildi. Allel chastotalari Xardi–Vaynberg qonuniga mos kelishi tanlanmaning vakilligi va populyatsion muvozanatni tasdiqlaydi.

AA genotip tashuvchilarida endotelial funksiyaning eng qulay profili kuzatildi: endotelin-1 2,7 ± 0,8 pg/ml, NO 24,5 ± 4,6 mkmol/l, reaktiv giperemiya 7,8 ± 2,2%. Chap qorincha (ChQ) miokardi massasi va uning indekslari minimal bo‘ldi (165 ± 34 g va 94 ± 17 g/m²), devor qalinligi 1,10 ± 0,18 sm bo‘lib, bu kompensatsiyalangan gemodinamik profilga mos keladi.

AC geterozigotalarida endotelin-1 darajasi 3,5 ± 1,1 pg/ml gacha oshdi, NO 20,8 ± 5,0 mkmol/l gacha kamaydi. Shu fonida ChQ massasi 188 ± 40 g, massa indeksi 109 ± 20 g/m² gacha ortdi, reaktiv giperemiya esa 5,9 ± 2,1% gacha pasaydi.

CC genotip tashuvchilarida eng noqulay ko‘rsatkichlar qayd etildi: endotelin-1 4,6 ± 1,4 pg/ml gacha ko‘tarildi, NO 17,5 ± 5,2 mkmol/l gacha tushdi, reaktiv giperemiya 4,2 ± 1,9% gacha kamaydi. Bu bemorlarda miokard gipertrofiyasi yaqqol ifodalangan: ChQ massasi 210 ± 46 g, massa indeksi 125 ± 22 g/m², devor

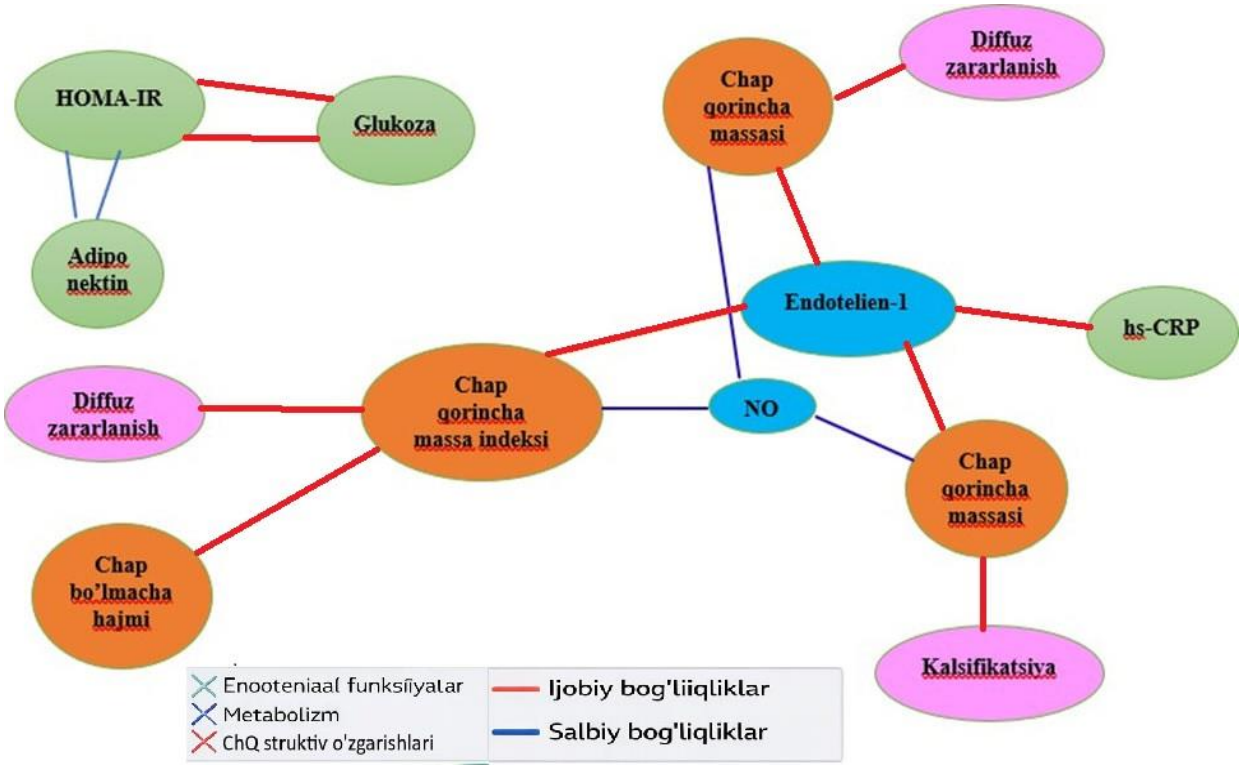
qalinligi 1,42 ± 0,25 sm, ChQ bo‘shlig‘i dilatatsiyasi va chap bo‘lmacha hajmi 66 ± 14 ml gacha ortishi qayd etildi.

Shunday qilib, C allellari soni ortishi bilan endotelial funksiyaning yomonlashuvi va miokard remodellasiyasining kuchayishi doza-bog‘liq aniq tendensiya tarzida kuzatildi (asosiy ko‘rsatkichlarning barchasi bo‘yicha $p < 0,01$).

C alleli tashuvchilarida metabolik ko‘rsatkichlarning bosqichma-bosqich yomonlashuvi aniqlangan. C allellari ko‘payishi bilan HbA1c, glyukoza, HOMA-IR, hs-CRP va gomotsistein darajalari ortdi, adiponektin kamaydi. CC genotip guruhida insulinrezistentlik yaqqol (HOMA-IR 5,3 ± 1,6 vs 2,2 ± 0,8 AA), yallig‘lanish markerlari yuqori (hs-CRP 5,6 ± 2,8 mg/l) bo‘ldi. Mikroalbuminuriya va Lp(a) oshishi ham tez-tez uchrab, tomir endoteliyasining subklinik zararlanishini aks ettirdi.

Koronaroangiografik tahlil C alleli bilan koronar arteriyalar zararlanishining kengroq tarqalishi va og‘irroq kechishini tasdiqladi: CC tashuvchilarida uch tomirli zararlanish 23,5% (AA da 5,3%, $p = 0,01$), diffuz o‘zgarishlar 35,3% ($p < 0,01$), kalsifikatsiya 23,5% ($p = 0,04$) hollarda kuzatildi.

Ko‘rsatkichlar funktsional klasterlarga (endotelial funksiya, metabolizm, yurakning struktur o‘zgarishlari va koronar angiografiya) bo‘lingan. Chiziqning qalinligi korrelyatsiya kuchini ifodalaydi: qizil rang – ijobiy, ko‘k rang – manfiy bog‘liqliklarni bildiradi.



2-rasm. AGTR1 (A1166C, rs5186) genotipi, endotelial funksiya ko‘rsatkichlari, metabolik markerlar va koronar ateroskleroz og‘irligi o‘rtasidagi korrelyatsion bog‘liqliklar.

Korrelyatsion tahlil shuni ko‘rsatdiki, C-allel soni oshgan sari endotelin-1 darajasi (r = +0,34), miokard massasi (r = +0,45) va zararlangan arteriyalar soni (r = +0,41) bilan to‘g‘ridan-to‘g‘ri bog‘liqlik kuzatilgan, shuningdek NO darajasi bilan manfiy bog‘liqlik (r = –0,32) aniqlangan. Shunday qilib, AGTR1 (A1166C) polimorfizmi AG va QD2 bilan og‘rigan bemorlarda muhim genetik xavf omili hisoblanadi. C-allel mavjudligi endotelial disfunktsiya, miokard gipertrofiyasi va koronar ateroskleroznin g og‘ir kechishi bilan bog‘liq. Shu sababli u yurak-qon tomir asoratlarining rivojlanishini bashorat qiluvchi molekulyar marker sifatida qaralishi mumkin.

To‘rtinchi bobning ikkinchi kichik qismi AGT (M235T) geni polimorfizmi va uning metabolik buzilishlar, endotelial disfunktsiya hamda koronar ateroskleroz og‘irligi bilan assotsiatsiyasiga bag‘ishlangan. Angiotenzinogen (AGT) geni angiotenzin II ning oldingi shaklini kodlaydi va RAAS faollashuvida markaziy rol o‘ynaydi. 235-pozitsiyada metioninning treoningga almashinuvi (M235T, rs699) oqsilning ortiqcha ekspressiyasiga va angiotenzin II ning giperaprodutsiyasiga olib keladi, bu esa vazokonstriksiya, yallig‘lanish va endotelial disfunktsiyani kuchaytiradi.

AG va QD2 guruhida genotiplar quyidagicha taqsimlandi: MM - 30,4%, MT - 47,8%, TT - 21,8%; AG guruhida esa 40,0%, 43,8% va 16,2% mos ravishda qayd etildi. Genotiplarning taqsimoti Xardi–Vaynberg qonuniga mos ($p > 0,05$) bo‘lib, bu ma’lumotlarning ishonchliligini tasdiqlaydi.

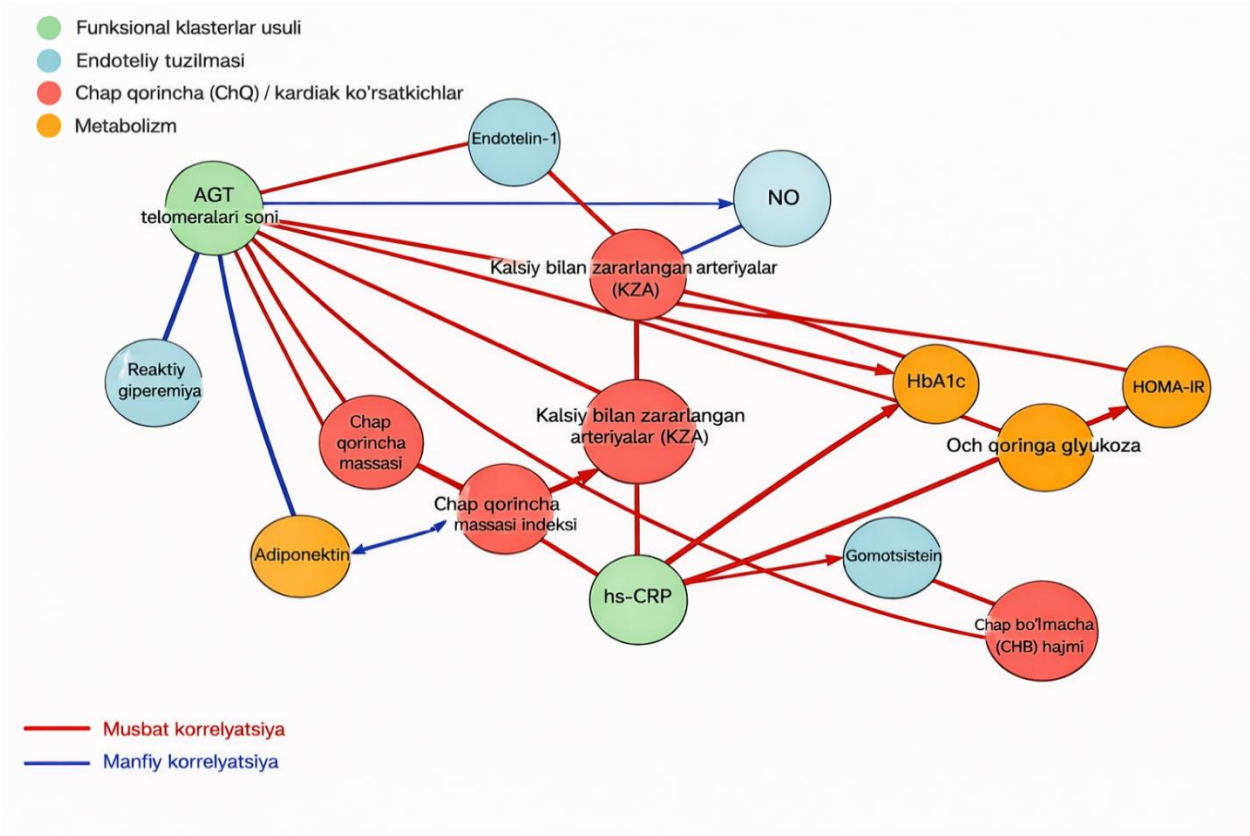
MM (yovvoyi tip) genotip tashuvchilarida endotelin-1 darajasi 2,9 ± 0,9 pg/ml, NO - 25,0 ± 4,8 mkmol/l, reaktiv giperemiya - 8,1 ± 2,4% bo‘lib, normal endotelial funksiyani saqlab qolgan.

MT genotip tashuvchilarida endotelial funksiyaning o‘rtacha darajada yomonlashuvi, TT genotip tashuvchilarida esa eng og‘ir buzilishlar qayd etildi: endotelin-1 - 4,3 ± 1,4 pg/ml, NO - 18,3 ± 5,4 mkmol/l, reaktiv giperemiya - 4,5 ± 2,0% (barcha $p < 0,01$).

T-allel soni ortishi bilan chap qorincha massasi (162 → 205 g), massaning indeksi (92 → 122 g/m²) va chap bo‘lmacha hajmi (48 → 64 ml) ortgan, bu miokard remodellasiyasining genetik jihatdan belgilanganligini ko‘rsatadi.

T-allel tashuvchilarida HbA1c (8,3 ± 1,3% ga nisbatan 5,8 ± 0,5%), och qoringa glyukoza (9,0 ± 2,3 mmol/l ga nisbatan 5,4 ± 0,6 mmol/l), HOMA-IR (5,0 ± 1,6 ga nisbatan 2,1 ± 0,8) va hs-CRP (5,4 ± 2,6 mg/l ga nisbatan 3,0 ± 1,6 mg/l) darajalari yuqori bo‘lgan. Shu bilan birga, adiponektin darajasi (4,9 ± 1,6 mkg/ml ga nisbatan 8,4 ± 2,0 mkg/ml) kamaygan.

Gomosistein darajasi T-allel soni bilan ijobiy korrelyatsiyada (r = +0,30) bo‘lib, bu oksidlovchi stress va endotelial zararlanish kuchayishini tasdiqlaydi. Ko‘p tomirli va diffuz ateroskleroz chastotasi ham T-allel soniga mutanosib ravishda oshgan: uch tomirli zararlanish - 21,4% TT da, 3,8% MM da ($p = 0,02$); diffuz o‘zgarishlar - 35,7% TT da, 11,3% MM da ($p < 0,01$); kalsifikatsiya - 21,4% TT da, 5,7% MM da ($p = 0,03$).



3-rasm. AGT geni (M235T, rs699) genotipi, endotelial funksiyaning ko‘rsatkichlari, metabolik markerlar hamda koronar ateroskleroznig ifodalanganligi o‘rtasidagi korrelyatsion o‘zaro bog‘liqliklar

Bu natijalar AGT (M235T) polimorfizmi 2-tip qandli diabet bilan birgalikda kechuvchi arterial gipertenziyada genetik jihatdan belgilangan metabolik buzilishlar, endotelial disfunktsiya va koronar ateroskleroz og‘irligining oshishida muhim rol o‘ynashini ko‘rsatadi.

Korrelyatsion tahlillar T-allel sonining oshishi bilan endotelin-1, HbA1c, hs-CRP darajalari va zararlangan arteriyalar soni o‘rtasida to‘g‘ridan-to‘g‘ri bog‘liqlik, shuningdek NO darajasi bilan manfiy korrelyatsiya ($r = –0,32$; $p < 0,05$) mavjudligini ko‘rsatdi. AGT (M235T) polimorfizmi arterial gipertenziya va 2-tip qandli diabet bilan og‘rigan bemorlarda endotelial disfunktsiya va metabolik sindromga genetik moyillikni belgilaydi. T-allel tashuvchilari uchun giperinsulinemiya, yallig‘lanish va RAAS faolligining oshishi xos bo‘lib, bu ateroskleroznig tezlashgan rivojlanishi va yurak remodellasiyasiga olib keladi.

To‘rtinchi bobning uchinchi kichik qismi: AGTR1 (A1166C) va AGT (M235T) polimorfizmlariga asoslangan kardiometabolik xavfni diagnostika qilish algoritmini ishlab chiqish bosqichlari:

1-bosqich. Genotiplash

Diagnostikaning birinchi bosqichida bemorlarning genotipi ikki asosiy polimorfizm bo‘yicha aniqlandi. AGTR1 (A1166C) uchta genotipda uchradi: AA (gomozigot), AC (geterozigot) va CC (gomozigot). AGT (M235T) ham uchta variantga ega edi: MM, MT, TT. Genotiplash yuqori aniqlikka ega molekulyar-genetik usullar yordamida amalga oshirildi va allel tarkibini aniq aniqlash imkonini berdi.

2-bosqich. Allellar kombinatsiyasi va xavf tasnifi

1-jadval

Kombinatsiya	Xavf darajasi	Asoslash
AGTR1 AA+ AGT MM	Past	“Xavfli” allellarning yo‘qligi, endotelial funksiya va ChQ massasi me’yorda
GTR1 AC yoki CC va AGT MM/MT	O‘rta	“Xavfli” allellarning qisman ekspressiyasi, endotelial funksiyada o‘rtacha o‘zgarish, ET-1 ning biroz oshishi
AGTR1 CC va AGT TT	Yuqori	Ikkala “xavfli” allel mavjudligi, NO ning keskin kamayishi, ET-1, ChQ massasi va koronar- ateroskleroz chastotasining oshishi

Genotip aniqlangandan so’ng bemorlar allel kombinatsiyalariga asoslangan holda kardiometabolik xavf darajalari bo’yicha tasniflanadi. Tadqiqot natijasida uchta asosiy guruh ajratilgan: past, o’rta va yuqori xavf.

Past xavf guruhiga AGTR1 AA va AGT MM kombinatsiyasiga ega bemorlar kiradi. Ular endotelial funksiya yoki miokard tuzilmasining buzilishiga sabab bo’luvchi allellarga ega emaslar. Mazkur guruhda azot oksidi va endotelin-1 darajalari me'yor chegarasida, chap qorincha devorining qalinligi hamda vazni esa normal qiymatlarda saqlangan.

O’rta xavf guruhi — AGTR1 AC yoki CC kombinatsiyasi AGT MM yoki MT bilan birlashganda kuzatiladi. Bunday bemorlarda “xavfli” allellarning qisman ekspressiyasi natijasida endotelial funksiyada o’rtacha darajada buzilish, ET-1 darajasining biroz oshishi aniqlanadi. Yurakda struktural o’zgarishlarning boshlang’ich bosqichlari kuzatilishi mumkin, biroq ko’pincha bu holat organizmning kompensator mexanizmlari bilan muvozanatlashadi.

Yuqori xavf guruhiga AGTR1 CC va AGT TT kombinatsiyasiga ega bemorlar kiradi. Ular ikkala “xavfli” allelni tashiydi. Azot oksidi keskin qisqaradi, endotelin-1 esa ko'tarilib ketadi; chap qorincha vazni hamda devor qalinligi ortadi, koronar ateroskleroz belgilari esa tez-tez uchraydi. Bunday genetik xususiyatlar kardiometabolik asoratlarning erta shakllanishiga zamin yaratadi.

3-bosqich. Klinik va biokimyoviy markerlar bilan korrelyatsiya.

Xavfni yanada aniq baholash maqsadida genotip klinik va laborator ko‘rsatkichlar bilan integratsiya qilindi. Yuqori xavfli bemorlarda endotelial funksiyaning keskin pasayishi (NO kamayishi va ET-1 oshishi) kuzatilib, bu tomir reaktivligining buzilishi va gipertenziya hamda ateroskleroz rivojlanish ehtimolini

oshirishga olib keldi. Yurakning struktur remodellasiyasi chap qorincha massasi va devor qalinligining ortishi bilan ifodalandi, bu esa gemodinamik yuklamaning oshganligini ko‘rsatadi. Biokimyoviy jihatdan qon glyukozasi, lipidlar va gomosistein konsentratsiyasi oshgan, bu esa metabolik stressning yuqori darajasidan dalolat beradi. Ushbu barcha ko‘rsatkichlar koronar ateroskleroz belgilari chastotasi bilan to‘g‘ridan-to‘g‘ri korrelyatsiyada bo‘lib, genetik jihatdan belgilangan xavfning klinik ahamiyatini tasdiqlaydi.

4-bosqich. Natijalarni talqin qilish va klinik qo‘llash

Olingan natijalar asosida bemorlarni genetik xavf darajasiga qarab shaxsiylashtirilgan boshqaruv strategiyasi ishlab chiqildi. Past xavfli bemorlarga: standart profilaktika - qon bosimini nazorat qilish, normoglikemiya va normolipidemiyani saqlash, aterosklerozning oldini olish. O‘rta xavfli bemorlarga: arterial bosim, glyukemiya va metabolik ko‘rsatkichlarni kuchaytirilgan monitoring asosida nazorat qilish, bu esa erta bosqichdagi kardiometabolik buzilishlarni aniqlab, ularni vaqtida tuzatishga imkon beradi. Yuqori xavfli bemorlarga: kompleks dinamik kuzatuv tavsiya etiladi - strukturaviy, funksional va biokimyoviy parametrlarni tez-tez tekshirish hamda erta davolovchi intervensiyalar (RAAS ingibitorlari, statinlar, metformin va boshqalar) orqali yurak-qon tomir asoratlari ehtimolini kamaytirish.

Shunday qilib, AGTR1 va AGT genotip kombinatsiyasi bo‘yicha bemorlarni tasniflash kardiometabolik xavfni shaxsiylashtirilgan tarzda baholash imkonini berdi va profilaktik hamda davolovchi strategiyalarni optimallashtirishga asos bo‘ldi. Ishlab chiqilgan algoritm molekulyar-genetik ma’lumotlarni klinik va laborator ko‘rsatkichlar bilan uyg‘unlashtirib, AG va QD2 bilan og‘rigan bemorlarda yurak- qon tomir asoratlarini erta bosqichda bashorat qilish imkonini beradi. Ushbu yondashuvni qo‘llash terapiyani shaxsiylashtirish, infarktlar va ateroskleroz progressiyasining chastotasini kamaytirish, hamda genetik yo‘naltirilgan profilaktikani klinik amaliyotga joriy etish uchun mustahkam asos yaratadi.



4-rasm. AGTR1 (A1166C) va AGT (M235T) genlarining polimorfizmlariga asoslangan kardiometabolik xavfni diagnostika qilish algoritmi

Yaratilgan algoritm genotip, endotelial markerlar va metabolik parametrlarni yagona tizimda jamlab, har bir bemor uchun individual xavf profili tuzish va mos profilaktik strategiyani tanlash imkonini beradi. Ushbu yondashuvdan foydalanish yuqori xavfli bemorlarni erta bosqichda aniqlash, hamda yurak-qon tomir kasalliklarining tarqalishini va o‘lim ko‘rsatkichlarini kamaytirishga qaratilgan profilaktik chora-tadbirlarni joriy etishga imkon beradi.

XULOSA

1. Arterial gipertenziya va 2-tip qandli diabet kombinatsiyasida yurak va qon tomirlarining tuzilmaviy hamda funksional zararlanishi izolyatsiyalangan AG ga nisbatan ancha og‘ir kechishi aniqlandi. Bunda chap qorincha massasi indeksi va diastolik disfunktsiya darajasi yuqori bo‘lib, endotelial disfunktsiya markerlari (NO pasayishi, ET-1 oshishi) yaqqol namoyon bo‘ldi. Bu holat ushbu bemorlar guruhida kardiovaskulyar xavfning keskin ortishi bilan bog‘liq ekanligini ko‘rsatadi.

2. Endotelial markerlar (NO, ET-1), gomotsistein miqdori va yurak remodellanishi o'rtasida statistik jihatdan ishonchli korrelyatsion bog'liqliklar qayd etildi. ET-1 ning ko'tarilishi chap qorincha massasi hamda uning indeksining ortishi bilan ijobiy, NO ning pasayishi esa intima–media qalinligi va yurak devorining qalinlashuvi bilan salbiy korrelyatsiyada ekanligi aniqlangan. Gipergomotsisteinemiya (>15 mkmol/l) holati AG va QD2 bemorlarida ikki baravar ko'proq uchragani sababli, u aterosklerotik asoratlarning mustaqil bashorat omili sifatida ajratib ko'rsatildi.

3. AGTR1 (A1166C) va AGT (M235T) genlarining polimorfik variantlari endotelial funksiya buzilishi, metabolik muvozanat buzilishi hamda chap qorincha remodellanishi bilan bevosita bog'liq ekanligi ko'rsatildi. AGTR1 C alleli endotelin-1 ko'tarilishi va azot oksidining kamayishi bilan, AGT T alleli esa gomotsistein hamda endotelin-1 ortishi bilan ishonchli korrelyatsiya namoyon etib, ikkala genning patogenetik ahamiyatini yaqqol ko'rsatdi.

4. AGTR1 (CC) va AGT (TT) genotiplarining kombinatsiyasi yuqori kardiometabolik xavf guruhini shakllantirishi ko'rsatildi. Bunday bemorlarda endotelial disbalans chuqur namoyon bo'lib (NO pasayishi, ET-1 ning ko'tarilishi), chap qorincha massa indeksi ortgan, gomotsistein darajasi yuqorilashgan va ko'p tomirli koronar zararlanish tez-tez uchraydi. Past xavf guruhini AGTR1 (AA) va AGT (MM) genotiplari tashkil etib, ularda endotelial hamda yurak ko'rsatkichlari me'yor chegarasida saqlanadi. Ana shu natijalar zaminida kliniko-funksional ko'rsatkichlar va genotiplarni qo'shma baholash orqali xavfni aniqlash algoritmi ishlab chiqildi.

НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.06/2025.27.12.Tib.20.01
ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЁНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ УРГАНЧСКОМ ГОСУДАРСТВЕННОМ МЕДИЦИНСКОМ ИНСТИТУТЕ

САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

ЭЛЛАМОНОВ СУХРОБЖОН НУЪМОНОВИЧ

КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У БОЛЬНЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

14.00.05 – Внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ
ДОКТОРА ФИЛОСОФИИ (PhD) ПО МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ

Самарканд-2026

Тема диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан под №B2022.1. PhD/Tib2403

Диссертация выполнена в Самаркандском государственном медицинском университете. Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице научного совета (www.urdti.uz) и информационно-образовательном портале «ZiyoNet» (www.ziyonet.uz).

Научные руководители:	**Ташкенбаева Элеонора Негматовна,** доктор медицинских наук, профессор
Официальные оппоненты:	**Жаббаров Озимбай Отаханович,** доктор медицинских наук, профессор **Кенжаев Мажид Латипович** доктор медицинских наук, профессор
Ведущая организация:	**Бухарский государственный медицинский институт**

Защита диссертации состоится на заседании ученого совета за номером DSc.06/2025.27.12.Tib.20.01 в Ургенчский государственный медицинский институт.

“____” _____2026 года в _____ (Адрес: 220100, Хорезмская область, Ургенчский район, улица Аль-Хорезми, 28. Тел./факс: (+99862) 224-84-84, E-mail: ttaurgfil@umail.uz).

С диссертацией можно ознакомиться в информационно-ресурсном центре Ургенчский государственный медицинский институт (зарегистрирован под номером_____). Адрес: 220100, Хорезмская область, Ургенчский район, улица Аль-Хорезми, 28. Тел./факс: (+99862) 224-84-84),

E-mail: ttaurgfil@umail.uz.

Автореферат диссертации разослан «_____»_____ 2026 года. (реестр протокола рассылки № от « » 2026 года).

Р.Ю. Рузибаев
Председатель научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук

З.Ф.Джуманиязова
Ученый секретарь научного совета по присуждению ученых степеней, кандидат медицинских наук, доцент

Р.Б. Абдуллаев
Председатель научного семинара при научном совете по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают ведущее место в структуре смертности и инвалидизации населения во всём мире. Статистика Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) за 2022 год показывает, что в результате неинфекционных заболеваний погибло более 19,8 миллиона человек, что составило почти треть (около 32%) от общего числа смертей. Ключевыми модифицируемыми факторами риска развития ССЗ остаются артериальная гипертензия (АГ) и сахарный диабет 2 типа (СД2), которые рассматриваются как самостоятельные и взаимно отягощающие патогенетические состояния, значительно повышающие риск ишемической болезни сердца, инсульта и хронической сердечной недостаточности[4].

Согласно актуальным оценкам ВОЗ, артериальной гипертензией страдают около 1,28 млрд взрослых в возрасте 30–79 лет, при этом менее 50% пациентов достигают целевых уровней артериального давления, что свидетельствует о недостаточной эффективности контроля заболевания. Одновременно отмечается устойчивый рост распространённости сахарного диабета 2 типа. При сочетании артериальной гипертензии с сахарным диабетом отчетливо проявляются факторы, ухудшающие клиническую картину: увеличение риска сердечно-сосудистых осложнений в два-три раза, ускорение процесса ремоделирования миокарда, усиление атеросклероза и ухудшение долгосрочного прогноза. На сегодняшний день зарубежные научные работы доказывают, что эндотелиальная дисфункция, активация РААС и непрерывное воспаление низкой интенсивности играют центральную механистическую роль в возникновении АГ у больных сахарным диабетом. В крупных европейских и североамериканских когортных исследованиях показано, что носительство С-аллеля гена AGTR1 (A1166C) и Т-аллеля гена AGT (M235T) ассоциировано с повышенным риском гипертрофии левого желудочка, нарушений диастолической функции сердца, снижением биодоступности оксида азота (NO), повышением уровня эндотелина-1 и ускоренным развитием атерогенеза. Дополнительным неблагоприятным фактором кардиометаболического риска у данной категории больных является гипергомоцистеинемия, ассоциированная с ускоренным ремоделированием левого желудочка и увеличением его массы, что подчёркивает многофакторный характер прогрессирования заболевания.

В Республике Узбекистан проблема сочетания АГ и СД2 приобретает особую медико-социальную значимость. По данным Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, в последние годы отмечается устойчивый рост заболеваемости как артериальной гипертензией, так и сахарным диабетом 2 типа, при этом более 25% пациентов имеют сочетанную патологию. Впервые в узбекской популяции проведены генотипические исследования полиморфизмов AGTR1 (A1166C) и AGT (M235T), выявившие

[4] https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-%28cvds%29?utm_source, 2025

достоверные ассоциации «рисковых» аллелей с выраженной эндотелиальной дисфункцией и неблагоприятным структурным ремоделированием сердца. Полученные данные указывают на необходимость ранней идентификации пациентов с высоким кардиометаболическим риском и внедрения персонализированных профилактических и лечебных подходов с учётом генетических и биохимических маркеров.

Актуальность исследования определяется стратегическими задачами по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан, такими как "повышение эффективности, качества и популярности медицинской помощи, оказываемой населению в нашей стране, а также внедрение высокотехнологичных методов ранней диагностики и лечения заболеваний, создание патронажной службы, поддержка здорового образа жизни и внедрение медицинских технологий, основанных на современном и индивидуальном подходе к профилактике и эффективной диагностике заболеваний...."[5] Диссертационное исследование соответствует приоритетам, обозначенным в Указе Президента Республики Узбекистан № УП-60 от 28 января 2022 года «О стратегии развития Нового Узбекистана на 2022–2026 годы», Указе № УП-5590 от 7 декабря 2018 года, а также Постановлении Президента № ПП-5199 от 28 июля 2021 года, и других нормативно-правовых актах, регулирующих развитие системы здравоохранения. Таким образом, комплексное изучение клинико-генетических факторов прогрессирования артериальной гипертензии у больных с сахарным диабетом 2 типа, включая анализ генетических полиморфизмов, эндотелиальной дисфункции и структурного ремоделирования сердца, является актуальной научной и практической задачей. Результаты исследования могут послужить научной основой для раннего прогнозирования сердечно-сосудистых осложнений, стратификации риска и разработки персонализированных стратегий профилактики и лечения кардиометаболических заболеваний, что определяет высокую клиническую и социальную значимость данной диссертационной работы.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан[6]. Настоящая исследовательская работа выполнена в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологии Республики Узбекистан – VI «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. Проблема прогрессирования артериальной гипертензии (АГ) у больных сахарным диабетом 2 типа (СД2) широко освещена в трудах ведущих зарубежных и отечественных исследователей и остается одной из наиболее актуальных в современной медицине. Высокая клиническая и социальная значимость данной коморбидной патологии подтверждена результатами крупных

[5]Указ Президента Республики Узбекистан «О Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022–2026 годы»

[6] Приоритетные направления развития науки и технологий в Республике Узбекистан на 2012-2020 годы - VI "Медицина и фармакология."

эпидемиологических и клинических исследований, выполненных P. Nilsson (2004–2018), G. Mancia (2007–2023), B. Williams (2015–2023), R. DeFronzo (1988–2020), E. Ferrannini (1991–2019), J. Brownlee (2001–2016), в которых показано существенное увеличение сердечно-сосудистой и почечной заболеваемости у пациентов с сочетанием АГ и СД2.

В исследованиях дальнего зарубежья установлено, что течение АГ у больных СД2 характеризуется более ранним дебютом, быстрым прогрессированием и высокой частотой резистентных форм гипертензии. Ключевая роль инсулинорезистентности, гиперинсулинемии и хронической гипергликемии в активации симпатоадреналовой системы и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы была обоснована в классических и современных работах G. Reaven (2012), R. DeFronzo (2018), E. Ferrannini (2020). Значение эндотелиальной дисфункции, оксидативного стресса и хронического воспаления в ремоделировании сосудистой стенки и миокарда у больных СД2 отражено в исследованиях H. Cai (2000–2017), D. Harrison (1999–2016), J. Deanfield (2005–2019). Особое место в зарубежной литературе занимает изучение генетических факторов прогрессирования АГ при СД2. В работах J. Jeunemaitre (1992–2014), F. Soubrier (1997–2012), P. Corvol (1998–2016), H. Schunkert (2000–2018), M. Tomaszewski (2007–2021) показана ассоциация полиморфизмов генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (ACE I/D, AGT M235T, AGTR1 A1166C) с уровнем артериального давления, скоростью прогрессирования гипертензии и риском сердечно-сосудистых осложнений. Исследования D. Hingorani (2014), P. Casas (2016), A. Zanchi (2015) подтвердили роль генов эндотелиальной регуляции (NOS3) и фолатного цикла (MTHFR) в развитии эндотелиальной дисфункции, гипертрофии левого желудочка и диабетической нефропатии. При этом большинство авторов подчёркивает выраженную популяционную и этническую вариабельность выявляемых генетических ассоциаций.

В странах СНГ клинико-генетические аспекты АГ у больных СД2 изучены в трудах Е.И. Чазова (2012), И.Е. Чазовой (2023), Ж.Д. Кобалава (2022), Р.Г. Оганова (2020), С.А. Бойцова (2021), В.И. Подзолкова (2019), А.С. Галявича (2020). В данных работах показано, что носительство «неблагоприятных» аллелей генов ACE, AGT и AGTR1 у больных СД2 ассоциируется с более тяжелым течением АГ, выраженным ремоделированием миокарда левого желудочка и нарушением суточного профиля артериального давления. В исследованиях О.М. Драпкиной (2022), А.В. Сусекова (2021), М.Г. Глезера (2018) дополнительно освещена роль дислипидемии, системного воспаления и метаболических нарушений в прогрессировании АГ при диабете.

В Республике Узбекистан вопросы сочетания АГ и СД2 отражены в работах Р.А. Курбанова (2021), Ш.И. Каримова (2019), У.Х. Халилова (2022), Н.А. Мадаминова (2023), А.А. Абдуллаева (2020), Г.А. Хамидуллаевой (2025) посвящённых клинико-функциональной оценке сердечно-сосудистой системы, структурным изменениям миокарда и состоянию почек у пациентов с диабетом. В указанных исследованиях подчёркивается высокая

распространённость неконтролируемой АГ и раннего поражения органов-мишеней, однако генетические факторы прогрессирования АГ у больных СД2 в условиях узбекской популяции остаются недостаточно изученными и представлены единичными публикациями.

Таким образом, анализ литературы показывает, что, несмотря на значительный вклад зарубежных, российских и узбекских исследователей, сохраняется дефицит комплексных популяционно-специфических исследований, направленных на одновременную оценку клинических, метаболических и генетических факторов прогрессирования артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом 2 типа. Это определяет научную и практическую значимость настоящего диссертационного исследования.

Связь диссертационной работы с планом научно-исследовательских работ высшего образовательного учереждения.

Диссертационное исследование выполнено в соответствии с научно-исследовательской работой по прикладной программе ПЗ-20170927280 «Разработка молекулярно-генетических методов прогнозирования нестабильных вариантов стенокардии и персонифицированный подход к их терапии».

Цель исследования: оптимизировать диагностику факторов прогрессирования артериальной гипертензии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа на основе клинико-метаболических и молекулярно-генетических показателей для обоснования персонализированной профилактики кардиоваскулярных осложнений.

Задачи исследования:

Изучить структурно-функциональные изменения сосудов и ранние маркеры атеросклеротического поражения у больных сахарным диабетом 2-го типа в сочетании с артериальной гипертензией.

Оценить патогенетическую роль эндотелиальной дисфункции и её связь со структурным и геометрическим ремоделированием левых отделов сердца у пациентов с СД2 и АГ.

Исследовать метаболические факторы, включая уровни гомоцистеина, и связанные с ними генетические полиморфизмы ферментов, влияющих на его обмен, у больных АГ в коморбидности с СД2.

Разработать алгоритм диагностики кардиометаболического риска, основанный на сочетанном анализе клинико-функциональных показателей и генетических полиморфизмов AGTR1 (A1166C) и AGT (M235T) у пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2-го типа.

Объектом исследования являлись клинические, биохимические и генетические показатели у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) в сочетании с сахарным диабетом 2 типа (СД2), направленные на оценку кардиометаболического риска и структурно-функциональных изменений сердца. Набор и обследование пациентов осуществлялись последовательно в плановом порядке на базе Самаркандского городского медицинского объединения в профильных отделениях кардиологии, эндокринологии и реабилитологии. В исследование включено 149 пациентов, из которых 69

пациентов имели сочетание АГ и СД2, а 80 пациентов - изолированную АГ. Контрольную группу составили 80 практически здоровых лиц сопоставимого возраста и пола.

Предмет исследования - С целью определения структурного и функционального состояния левого желудочка, эндотелиальной функции и метаболических нарушений, а также полиморфизмов генов AGTR1 (A1166C) и AGT (M235T) у больных АГ и СД2 были проведены клинические, лабораторные, биохимические и молекулярно-генетические исследования, для чего у пациентов были взяты образцы венозной крови и сыворотки крови (плазмы).

Материалы и методы исследования: клиническое обследование пациентов и сбор анамнеза, биохимический анализ крови, ПЦР-генотипирование, эхокардиография для оценки структуры и функции левого желудочка, ультразвуковое исследование сонных артерий, статистический анализ данных.

Научная новизна: Впервые в научной практике Узбекистана установлена комплексная связь между полиморфизмами генов AGTR1 A1166C и AGT M235T, показателями эндотелиальной дисфункции (ET-1, NO), метаболическими маркерами (гомоцистеин, HbA1c, HOMA-IR) и коронарным атеросклерозом у больных АГ и СД 2 типа, создана интегральная модель кардиометаболического риска;

Доказана корреляция между повышением ЭТ-1, снижением NO и гипертрофией левого желудочка у больных, несущих С-аллель AGTR1 A1166C и статистически подтверждена связь Т-аллеля AGT M235T с дисметаболизмом гомоцистеина, повышением ЭТ-1 и метаболической дезадаптацией;

Установлена взаимосвязь между эндотелиальной дисфункцией, увеличением массы левого желудочка и «non-dipper» профилем артериального давления у пациентов с сочетанием артериальной гипертензии и сахарным диабетом 2 типа, несущих комбинацию риск-аллелей С (ген AGTR1) и Т (ген AGT); разработана генетическая модель высокого кардиометаболического риска со стратификацией пациентов по группам риска;

Разработанный в рамках исследования алгоритм генетико-эндотелиальной диагностики дает практическую эффективность в раннем выявлении индивидуального кардиометаболического риска, прогнозировании эндотелиальной дисфункции, выявлении ремоделирования миокарда и профилактике атеросклеротических осложнений.

Значимость результатов исследования: выявлено, что определение полиморфизмов AGTR1 (A1166C) и AGT (M235T) у пациентов с артериальной гипертензией, особенно в сочетании с сахарным диабетом 2 типа, позволяет идентифицировать лиц с высоким генетическим риском прогрессирования эндотелиальной дисфункции, структурного ремоделирования левого желудочка и атеросклеротических осложнений. Доказано, что внедрение генотипирования в клиническую практику обеспечивает возможность раннего

прогнозирования неблагоприятных исходов и персонализированной профилактики;

Определено, что регулярная оценка уровней NO, ET-1, массы и толщины стенки ЛЖ у пациентов с «рисковыми» генотипами позволяет количественно определить степень эндотелиальной дисфункции и структурного ремоделирования миокарда. Установлено, что это создаёт научную основу для целенаправленного наблюдения и корректировки терапии с учётом индивидуальных особенностей патогенеза, что повышает прогностическую точность раннего выявления сердечно-сосудистых осложнений;

Доказано, что включение уровня гомоцистеина, глюкозы крови и липидного профиля в комплексную оценку риска позволяет выявлять ранние метаболические нарушения у пациентов с АГ и СД2, особенно у носителей «рисковых» аллелей AGTR1 и AGT. Установлено, что сочетание гипергомоцистеинемии с эндотелиальной дисфункцией усиливает патологическое ремоделирование ЛЖ, что делает данные показатели важными инструментами для разработки индивидуализированных программ профилактики и терапии;

Результаты молекулярно-генетического анализа позволили обосновать стратификацию пациентов на три группы риска: высокий (сочетание генотипов AGTR1 CC + AGT TT), средний (AGTR1 AC/CC в комбинации с AGT MM/MT) и низкий (AGTR1 AA + AGT MM). Такая классификация обосновывает индивидуальный выбор антигипертензивной терапии, коррекцию эндотелиальной дисфункции и динамическое наблюдение за структурой миокарда; её применение дало возможность снизить кардиометаболический риск и рационально использовать клинические ресурсы;

Достоверность результатов исследования обосновывается использованием комплексного подхода и современных методов, клинической, биохимической, инструментальной и молекулярно-генетической оценкой пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа, анализом взаимосвязи между полиморфизмами AGTR1 (A1166C) и AGT (M235T), эндотелиальной дисфункцией, структурными и функциональными изменениями миокарда и тяжестью коронарного атеросклероза, сравнением результатов с международными источниками, а также подтверждением выводов и полученных результатов компетентными государственными органами.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования заключается в определении взаимосвязи полиморфизмов генов AGTR1 (A1166C) и AGT (M235T) с эндотелиальной дисфункцией, метаболическими нарушениями и тяжестью коронарного атеросклероза у пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа, обосновании генетических факторов, формирующих высокий кардиометаболический риск, а также расширении научных представлений о патогенезе заболевания путем

разработки модели интегральной стратификации риска, объединяющей генетические, биохимические и эхокардиографические показатели.

Результаты исследования имеют важное прикладное значение для клинической практики, так как позволяют осуществлять персонализированную оценку кардиометаболического риска у больных с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа. Разработанный алгоритм стратификации риска на основе сочетанного анализа полиморфизмов AGTR1 (A1166C) и AGT (M235T) в совокупности с показателями эндотелиальной функции и метаболического профиля обеспечивает возможность раннего выявления пациентов с высоким риском прогрессирования сердечно-сосудистых осложнений. Использование данных генетического тестирования в комплексном обследовании позволяет обосновать индивидуальные стратегии профилактики, оптимизировать терапию с учётом генетических особенностей пациента и повысить эффективность контроля артериального давления, метаболических нарушений и атеросклеротического процесса.

Внедрение результатов исследования.

На основании клинико-лабораторных и молекулярно-генетических исследований научно обоснована связь полиморфизмов гена AGTR1 (A1166C) и AGT (M235T) с эндотелиальной дисфункцией, метаболическими заболеваниями и тяжестью коронарного атеросклероза у пациентов с артериальной гипертензией и диабетом 2 типа.

Первая научная новизна: В Узбекистане у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа выявлена комплексная взаимосвязь между полиморфизмами генов AGTR1 A1166C и AGT M235T, эндотелиальной дисфункцией (эндотелин-1, оксид азота), метаболическими маркерами (гомоцистеин, HbA1c, HOMA-IR) и коронарным атеросклерозом; на основе разработанной интегральной модели кардиометаболического риска полученные результаты внедрены в практику Окдарьинской районной медицинской объединения Самаркандской области (приказ от 28.01.2025 г. № 6) и Иштиханской районной медицинской объединения Самаркандской области (приказ от 31.01.2025 г. № 615-7-95-ТБ/2025). Установлено достоверное повышение индекса массы левого желудочка (ИМЛЖ) у пациентов с сочетанием артериальной гипертензии и сахарного диабета 2 типа по сравнению с изолированной АГ (125 ± 15 г/м² против 102 ± 12 г/м², $p < 0,01$), а также более выраженное нарушение диастолической функции (E/A = 0,85 ± 0,12 против 1,05 ± 0,10, $p < 0,05$). Обнаружено снижение NO и повышение ЕТ-1, что свидетельствует о выраженной эндотелиальной дисфункции. *Социальная эффективность:п*олученные данные позволяют выделять пациентов с сочетанием АГ и СД2 в группу высокого кардиометаболического риска и проводить раннюю профилактику сердечно-сосудистых осложнений. Это способствует снижению частоты госпитализаций по поводу хронической сердечной недостаточности и ишемической болезни сердца, повышает качество жизни и увеличивает продолжительность активной трудовой деятельности больных на 3–5 лет. *Экономическая эффективность:* ранняя

диагностика эндотелиальной дисфункции и ремоделирования миокарда позволяет сократить расходы на лечение декомпенсированных форм сердечной недостаточности и атеросклеротических осложнений. По расчётам, внедрение комплексного скрининга (NO, ЕТ-1, ЭхоКГ) позволяет снизить прямые затраты на госпитализацию и медикаментозную терапию на 12–15%. Потенциальная экономия на 1 000 пациентов составляет около 400–700 млн сум в год. *Заключение:* выявленные структурно-функциональные особенности сердца у больных с АГ+СД2 обосновывают необходимость внедрения целенаправленных программ ранней диагностики кардиометаболического риска, что повышает социальную и экономическую эффективность здравоохранения;

Вторая научная новизна: У больных-носителей С-аллеля гена AGTR1 A1166C доказана корреляция повышения эндотелина-1, снижения оксида азота с гипертрофией левого желудочка; статистически подтверждена связь Т-аллеля гена AGT M235T с дисметаболизмом гомоцистеина, повышением эндотелина-1 и метаболической дезадаптацией; на основании полученных результатов разработанные методические подходы внедрены в практику Окдарьинской районной медицинской объединения Самаркандской области (приказ от 28.01.2025 г. № 6) и Иштиханской районной медицинской объединения Самаркандской области (приказ от 31.01.2025 г. № 615-7-95-ТБ/2025). Впервые установлена достоверная ассоциация носительства С-аллеля гена AGTR1 и Т-аллеля гена AGT с повышением массы ЛЖ, гипергомоцистеинемией и выраженной эндотелиальной дисфункцией. Комбинация AGTR1 CC и AGT TT сопровождалась максимальным повышением ЕТ-1 ($r = +0{,}34$, $p = 0{,}002$), снижением NO ($r = -0{,}28$, $p = 0{,}01$) и частотой многоствольного поражения коронарных артерий, что позволяет рассматривать эти генотипы как предикторы высокого кардиометаболического риска. *Социальная эффективность:*выявление генетических предикторов осложнённого течения артериальной гипертензии и сахарного диабета 2 типа даёт возможность проводить персонализированное консультирование и генетическое скринирование, особенно в семьях с наследственной предрасположенностью. Это способствует профилактике ранних инфарктов и инсультов, снижению инвалидизации и летальности среди трудоспособного населения. *Экономическая эффективность*:внедрение молекулярно-генетического тестирования в структуру кардиологических и эндокринологических диспансеров позволяет ранжировать пациентов по степени риска и оптимизировать использование дорогостоящей терапии (ингибиторы РААС, статины, антиагреганты). Ожидаемое сокращение затрат на лечение осложнений — на 10–20%, что эквивалентно экономии 500–900 млн сум в год на 1000 пациентов. *Заключение:* определение полиморфизмов AGTR1 и AGT является экономически оправданным инструментом персонализированной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и может быть интегрировано в национальные программы по снижению смертности от ССЗ;

Третья научная новизна: У больных с комбинацией аллелей AGTR1-AGT (C и T) выявлена взаимосвязь между эндотелиальной дисфункцией, массой левого желудочка и «non-dipper» профилем артериального давления; на основании разработанной генетической модели высокого кардиометаболического риска полученные результаты внедрены в практику Окдарьинской районной медицинской объединения Самаркандской области (приказ от 28.01.2025 г. № 6) и Иштиханской районной медицинской объединения Самаркандской области (приказ от 31.01.2025 г. № 615-7-95-ТБ/2025). Доказано, что уровень ЕТ-1 положительно коррелирует с массой ЛЖ ($r = +0,34$, $p = 0,002$), а уровень NO — отрицательно с толщиной стенки ЛЖ ($r = -0,29$, $p = 0,01$). Гипергомоцистеинемия (>15 мкмоль/л) достоверно ассоциировалась с повышением массы ЛЖ и многососудистым поражением коронарных артерий. *Социальная эффективность:* показана возможность использования ЕТ-1, NO и гомоцистеина в качестве доступных лабораторных биомаркеров для оценки ремоделирования миокарда и сосудов, что позволяет расширить спектр профилактических обследований в кардиологических и эндокринологических клиниках. Это повышает эффективность ранней диагностики и способствует снижению смертности от инфарктов и инсультов на 8–10%. *Экономическая эффективность:* внедрение стандартного биохимического панеля (ЕТ-1, NO, гомоцистеин) вместо дорогостоящих визуализирующих методов на ранних этапах диагностики снижает расходы на обследование одного пациента на 20–25%. Для системы здравоохранения это даёт потенциальную экономию до 1 млрд сум ежегодно на 1000 пациентов за счёт предотвращения осложнений и повторных госпитализаций. *Заключение*:использование биохимических маркёров эндотелиальной дисфункции повышает точность стратификации риска и делает профилактику сердечно-сосудистых осложнений более экономически эффективной и клинически доступной;

Четвёртая научная новизна: Разработан алгоритм стратификации пациентов на низкий, средний и высокий кардиометаболический риск на основе сочетанного анализа генотипов AGTR1 и AGT, уровней NO, ЕТ-1, гомоцистеина и структурных показателей миокарда. Алгоритм позволяет прогнозировать выраженность ремоделирования и атеросклеротических осложнений и определять персонализированные терапевтические меры. *Социальная эффективность:* применение алгоритма в клинической практике обеспечивает раннее выявление пациентов с высоким риском осложнений и позволяет индивидуализировать профилактику, что способствует увеличению продолжительности жизни, снижению инвалидизации и улучшению прогноза у больных с АГ и СД2. *Экономическая эффективность:* внедрение алгоритма в систему диспансерного наблюдения и скрининговых программ позволяет снизить количество поздно диагностированных осложнений на 20–25%, частоту госпитализаций — на 15–18%, что обеспечивает экономию 600–900 млн сум на 1000 обследованных пациентов ежегодно. *Заключение:* разработанный алгоритм представляет собой клинико-генетический инструмент персонализированной медицины, позволяющий повысить

эффективность профилактики и рационализировать расходы здравоохранения за счёт раннего выявления и предупреждения сердечно-сосудистых осложнений;

Научные результаты, полученные в ходе диссертационного исследования, рекомендованы для внедрения в практику здравоохранения на основании заключения Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан No 30 от 12 декабря 2025 года.

Апробация результатов исследования. Результаты исследования обсуждены на 3 международных и 3 республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано всего 9 работ (в том числе 6 статей в научных журналах, утвержденных ОАК, включая 4 статьи в республиканских и 2 статьи в международных научных журналах), создана 1 электронная вычислительная программа № DGU 26579 и изданы 2 методических рекомендации.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, трех глав, выводов и рекомендаций, списка использованной литературы и приложений. Объем диссертации составляет 117 страниц без учета списка литературы.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении диссертации обоснованы актуальность и научно-практическая значимость исследования, обусловленные высокой распространённостью и тяжестью сочетанной патологии - артериальной гипертензии и сахарного диабета 2-го типа. Подчёркнуто, что данное коморбидное состояние представляет собой одну из ведущих причин преждевременной смертности, инвалидизации и снижения качества жизни населения, а также является ключевым звеном в формировании сердечно-сосудистых осложнений. Приведены данные отечественных и зарубежных исследований, подтверждающие важную роль эндотелиальной дисфункции, активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, воспалительных и генетических факторов в механизмах прогрессирования гипертензии при сахарном диабете 2-го типа.

Первая глава «Клинико-генетические аспекты прогрессирования артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом 2 типа» носит обзорно-аналитический характер и посвящена всестороннему анализу современного состояния проблемы сочетанной патологии - артериальной гипертензии (АГ) и сахарного диабета 2-го типа (СД2). В ней приведены эпидемиологические данные о распространённости коморбидности АГ и СД2 в мире и в Республике Узбекистан, подчёркивающие высокую медицинскую и социальную значимость данной проблемы. На основе данных ВОЗ, ESC/EAS и национальных регистров показано, что сочетание АГ и СД2 встречается у 40–60 % пациентов и более чем вдвое увеличивает риск сердечно-сосудистых осложнений и летальности.

Подробно рассмотрены современные представления о патогенезе артериальной гипертензии при диабете, включающие ведущие механизмы: инсулинорезистентность, гипергликемию-индуцированный оксидативный стресс, эндотелиальную дисфункцию, активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), дисбаланс симпатоадреналовой активности, хроническое воспаление и ремоделирование сосудистой стенки.

Раскрыта роль метаболических факторов (абдоминальное ожирение, дислипидемия, гиперурикемия, хроническая болезнь почек) в формировании неблагоприятного фенотипа гипертензии. Особое внимание уделено взаимосвязи эндотелиальной дисфункции и диастолической дисфункции миокарда, а также влиянию длительной гипергликемии на структурные изменения левых отделов сердца.

Во второй главе «Материалы и методы исследования» Во второй главе представлена организация, дизайн и методология проведённого исследования, направленного на выявление клинико-генетических факторов, ассоциированных с прогрессированием артериальной гипертензии у больных с сахарным диабетом 2 типа. Исследование носило характер одноцентрового проспективного когортного наблюдения и проводилось на базе Городского медицинского объединения с участием 149 пациентов, из которых 69 имели сочетание АГ и СД2, а 80 - изолированную гипертензию.

Включение пациентов осуществлялось по единым клиническим критериям при обязательном подписании информированного согласия и одобрении протокола локальным этическим комитетом. Всем обследованным проводилось комплексное клинико-лабораторное и инструментальное обследование, включающее анализ анамнеза, физикальные данные, измерение артериального давления, антропометрию, оценку факторов риска, биохимические и гормональные исследования, ЭКГ, ЭхоКГ, суточное мониторирование АД, исследование мочи и функции почек, офтальмоскопию и ультразвуковую оценку сосудов.

Генетическая часть исследования выполнялась в лаборатории клеточной терапии Института иммунологии и геномики человека АН РУз. Выделение ДНК осуществлялось стандартными спиртово-солевыми методами, а генотипирование проводилось с использованием полимеразной цепной реакции (ПЦР) с аллель-специфическими праймерами для полиморфизмов AGTR1 (rs5186) и AGT (rs699), ассоциированных с активностью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Результаты контролировались повторным типированием 10% образцов и проверкой соответствия принципу Харди–Вайнберга.

Клинико-лабораторные данные включали показатели липидного и углеводного обмена, уровни HbA1c, инсулина, С-пептида, С-реактивного белка и цитокинов, что позволило оценить метаболический профиль больных. Эхокардиографическое исследование проводилось по стандартам ASE/EACVI с расчётом массы миокарда левого желудочка, фракции выброса и параметров диастолической функции. Оценка поражения органов-мишеней охватывала

сердце, почки, сосуды, головной мозг и органы зрения по международным критериям (ESH/ESC, KDIGO).

Статистическая обработка данных выполнялась с использованием пакетов SPSS и GraphPad Prism. Применялись методы описательной и сравнительной статистики (t-тест, U-тест Манна–Уитни, χ^2-тест, корреляционный и регрессионный анализ). Для оценки независимых факторов риска использовались многофакторные модели (логистическая регрессия, при необходимости модель Кокса). Уровень значимости принимался $p < 0,05$.

Проведённый комплекс клинико-генетических, лабораторных и инструментальных методов обеспечил достоверную оценку факторов, определяющих прогрессирование артериальной гипертензии у больных с сахарным диабетом 2 типа, и позволил обосновать направления персонализированного прогноза и профилактики осложнений.

Третья глава «Клинико-метаболическая характеристика больных сахарным диабетом 2 типа с артериальной гипертензией» В третьей главе представлена комплексная характеристика клинического состояния, метаболических параметров, функциональных и морфологических особенностей сердечно-сосудистой системы у обследованных пациентов с артериальной гипертензией (АГ), в том числе в сочетании с сахарным диабетом 2 типа (СД2).

Всего обследовано 149 пациентов, из которых 69 имели сочетанную патологию (АГ и СД2), а 80 - изолированную АГ. Половой и возрастной состав групп был сопоставим (мужчины - 47,0%, женщины - 53,0%), что исключало влияние этих параметров на межгрупповые различия. Средний возраст обследованных составил 56,8 ± 9,4 лет. Длительность гипертензии в общей когорте составила 10,6 ± 5,8 лет, при этом у пациентов с сочетанной патологией она была достоверно выше (11,2 ± 6,4 против 8,9 ± 5,8 лет, $p = 0,03$), что свидетельствует о более хроническом и неблагоприятном течении заболевания. Средняя длительность СД2 у больных первой группы достигала 9,4 ± 5,1 лет, что соответствовало стадии метаболической декомпенсации.

Пациенты с АГ и СД2 имели более высокие значения систолического артериального давления (158,6 ± 16,7 мм рт. ст. против 151,8 ± 15,9 мм рт. ст., $p = 0,02$), тогда как различия по диастолическому давлению не достигали статистической значимости. Антропометрический анализ выявил выраженное ожирение у большинства обследованных. Средний индекс массы тела (ИМТ) составил 31,2 ± 4,5 кг/м², а у пациентов с сочетанной патологией - достоверно выше (31,7 ± 4,9 против 29,1 ± 4,3 кг/м², $p = 0,01$). Ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м²) диагностировано у 57,9% пациентов группы АГ и СД2, что значительно превышало показатели изолированной гипертензии (42,5%; $p = 0,04$).

У больных с СД2 отмечалась выраженная декомпенсация углеводного обмена: уровень HbA1c составил 8,2 ± 1,3%, гликемия натощак - 8,7 ± 2,2 ммоль/л, постпрандиальная - 10,5 ± 2,8 ммоль/л. Липидный спектр характеризовался повышением общего холестерина (6,2 ± 1,3 ммоль/л), ЛПНП (3,9 ± 1,1 ммоль/л) и триглицеридов (2,1 ± 0,8 ммоль/л) при снижении ЛПВП (0,9 ± 0,2 ммоль/л). Коэффициент атерогенности превышал 5 у 68,1% больных

с СД2, что подтверждает наличие выраженной атерогенной дислипидемии и повышенного сосудистого риска.

Анализ факторов риска показал, что 25,5% обследованных являлись активными курильщиками, 18,1% - бывшими, а 80,5% вели малоподвижный образ жизни. Избыточная масса тела и ожирение выявлены у 90,6% больных. Эти данные свидетельствуют о высокой распространенности модифицируемых факторов риска среди больных обеих групп, что требует комплексных профилактических мероприятий.

Среди сердечно-сосудистых осложнений наиболее часто встречались ишемическая болезнь сердца (42,3%), хроническая сердечная недостаточность (29,5%) и гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) - 48,3%. У больных с сочетанной патологией частота ГЛЖ была достоверно выше (49,3% против 26,3%; p = 0,01), что отражает усиленное ремоделирование миокарда. Микроальбуминурия и диабетическая ретинопатия также чаще наблюдались при сочетании АГ и СД2 (27,5% и 27,5% соответственно), что указывает на более выраженное поражение органов-мишеней.

По данным электрокардиографии синусовый ритм сохранялся у большинства пациентов, однако у больных с АГ и СД2 чаще выявлялись признаки гипертрофии ЛЖ, удлинение интервала QTc (426 ± 22 мс против 418 ± 20 мс, p = 0,04) и ишемические изменения сегмента ST-T (31,9% против 17,5%, p = 0,05), что свидетельствует о большей электрической нестабильности миокарда и склонности к аритмиям.

Эхокардиографические данные подтвердили наличие структурных нарушений. Толщина межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ у больных с АГ и СД2 составляла 13,6 ± 1,8 мм и 12,9 ± 1,6 мм соответственно, что достоверно выше, чем у больных с изолированной АГ (12,4 ± 1,5 мм и 11,7 ± 1,3 мм, p = 0,01). Масса миокарда ЛЖ была увеличена до 228 ± 35 г против 198 ± 29 г (p = 0,01), индекс массы ЛЖ - 113 ± 20 г/м² против 95 ± 18 г/м² (p<0,01). Диастолическая дисфункция выявлена у 52,2% больных с АГ И СД2 и у 28,8% пациентов с изолированной гипертензией (p = 0,01). Отмечено достоверное расширение левого предсердия (42 ± 5 мм против 38 ± 4 мм, p = 0,01) и умеренное снижение фракции выброса (55,2 ± 5,4% против 58,6 ± 4,8%, p = 0,02).

Коронароангиография выявила более выраженные атеросклеротические изменения коронарного русла у больных с СД2: трёхсосудистое поражение у 13,0% против 2,5% (p = 0,03), диффузное - у 21,7% против 6,3% (p = 0,01). Проксимальные сегменты LAD и RCA поражались чаще (p <0,05), что свидетельствует о более генерализованном атеросклерозе при сочетании АГ и диабета.

По данным суточного мониторирования АД пациенты с АГ и СД2 имели достоверно более высокие средние 24-часовые значения САД (156 ± 14 мм рт. ст. против 150 ± 13 мм рт. ст., p = 0,02) и ДАД (94 ± 9 против 90 ± 8 мм рт. ст., p = 0,01). У них чаще регистрировался «non-dipper»-профиль (59,4% против 38,7%; p = 0,01) и повышенные индексы нагрузки давлением (64% против 52%,

p = 0,01), что отражает устойчивую гипертензивную перегрузку и высокий риск сердечно-сосудистых событий.

Биохимическое исследование выявило выраженные нарушения обмена веществ и эндотелиальной функции у пациентов с сочетанной патологией. Уровень hs-CRP был достоверно выше в группе АГ и СД2 (4,8 ± 2,3 мг/л против 3,2 ± 1,8 мг/л, p < 0,01), а концентрация гомоцистеина - 18,6 ± 5,4 мкмоль/л против 12,9 ± 4,2 мкмоль/л (p < 0,01). Уровень Lp(a) составил 35 ± 12 мг/дл, что также значимо выше, чем при изолированной гипертензии (p = 0,02).

При этом уровень адипонектина был достоверно ниже (5,2 ± 1,6 мкг/мл против 8,1 ± 2,0 мкг/мл, p < 0,01), что указывает на снижение антиатерогенной защиты. Уровень эндотелина-1 у больных с АГ и СД2 составил 3,8 ± 1,2 пг/мл против 2,6 ± 1,0 пг/мл (p < 0,01), тогда как содержание оксида азота (NO) было снижено до 18,2 ± 4,5 мкмоль/л по сравнению с 24,5 ± 5,0 мкмоль/л в группе АГ (p < 0,01). Это свидетельствует о выраженной эндотелиальной дисфункции и нарушении вазорегуляции.

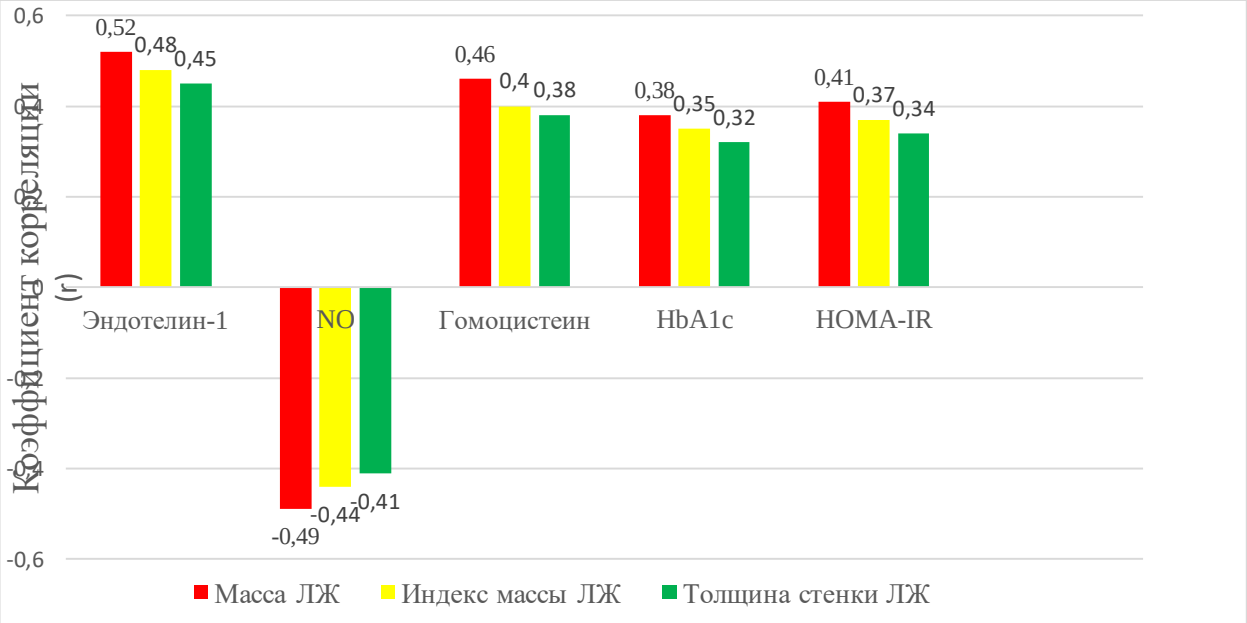


Рисунок 1. Корреляция биохимических и эндотелиальных показателей с структурой ЛЖ

Корреляционный анализ показал наличие тесных связей между уровнями эндотелина-1, гомоцистеина, HbA1c и показателями структурного ремоделирования сердца. Повышение эндотелина-1 положительно коррелировало с массой миокарда ЛЖ (r = 0,52), индексом массы ЛЖ (r = 0,48) и толщиной стенки (r = 0,45; p < 0,01). Напротив, уровень оксида азота отрицательно коррелировал с этими параметрами (r = –0,49 - –0,41; p < 0,01), что подтверждает участие эндотелиальной дисфункции в формировании гипертрофии миокарда. Значимые корреляции также выявлены между HbA1c, HOMA-IR и индексом массы ЛЖ (r = 0,32–0,41; p < 0,05), что свидетельствует о влиянии хронической гипергликемии и инсулинорезистентности на процессы ремоделирования сердца.

Таким образом, клинико-метаболический анализ показал, что сочетание артериальной гипертензии и сахарного диабета 2 типа формирует более тяжёлый фенотип заболевания с выраженными нарушениями углеводного и липидного обмена, эндотелиальной дисфункцией, системным воспалением и ускоренным ремоделированием сердечно-сосудистой системы. Эти данные свидетельствуют о патогенетической взаимосвязи метаболических и сосудистых нарушений, определяющих высокий риск сердечно-сосудистых осложнений у данной категории пациентов, и подчёркивают необходимость раннего выявления, интенсивного контроля факторов риска и персонализированного подхода к ведению больных с сочетанной патологией.

Четвёртая глава «Ассоциация полиморфизмов генов AGTR1 (A1166C) и AGT (M235T) с эндотелиальной дисфункцией, метаболическими нарушениями и выраженностью коронарного атеросклероза у пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа» диссертации посвящена изучению генетических факторов прогрессирования артериальной гипертензии у больных с сахарным диабетом 2-го типа и их взаимосвязи с клинико-метаболическими и функциональными показателями сердечно-сосудистой системы. В этой части работы представлены результаты генотипирования, частоты распределения аллелей и генотипов исследованных полиморфизмов, а также статистический анализ их ассоциаций с биохимическими маркерами, показателями эндотелиальной функции и структурными изменениями миокарда. В исследование были включены два наиболее значимых полиморфизма ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС): AGTR1 (A1166C) и AGT (M235T). Эти варианты выбраны как наиболее функционально значимые и часто встречающиеся в популяционных исследованиях, отражающие генетическую предрасположенность к активации РААС, вазоконстрикции, воспалению и ремоделированию сосудистой стенки. Генотипирование проводилось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с последующим анализом рестрикции продуктов амплификации (PCR-RFLP) и верификацией по электрофоретическим профилям.

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) является ключевым механизмом регуляции сосудистого тонуса, водно-электролитного гомеостаза и кардиоваскулярного ремоделирования. Одним из основных компонентов этой системы является рецептор ангиотензина II первого типа (AGTR1), активация которого запускает вазоконстрикцию, стимулирует выработку эндотелина-1, провоцирует образование активных форм кислорода,

пролиферацию гладкомышечных клеток и гипертрофию кардиомиоцитов.

Полиморфизм AGTR1 (A1166C, rs5186), характеризующийся заменой аденина на цитозин в 3'-нетранслируемой области, приводит к изменению экспрессии рецептора и усилению сигнального ответа на ангиотензин II. Это проявляется нарушением эндотелиальной функции, ускорением сосудистого старения и ремоделирования сердца. В проведённом исследовании показано, что в группе пациентов с АГ и СД2 распределение генотипов AA, AC и CC

составило 46,4%, 40,6% и 13,0% соответственно; у больных с изолированной АГ - 55,0%, 35,0% и 10,0%.

Частоты аллелей соответствовали закону Харди–Вайнберга, что свидетельствует о репрезентативности выборки и популяционном равновесии. У носителей генотипаАА отмечались наилучшие показатели эндотелиальной функции: уровень эндотелина-1 составил 2,7 ± 0,8 пг/мл, NO - 24,5 ± 4,6 мкмоль/л, реактивная гиперемия - 7,8 ± 2,2%. Масса миокарда левого желудочка (ЛЖ) и индекс массы ЛЖ были минимальными (165 ± 34 г и 94 ± 17 г/м²), толщина стенки - 1,10 ± 0,18 см. Эти значения соответствуют компенсированному гемодинамическому профилю. Гетерозиготы АС характеризовались повышением уровня эндотелина-1 до 3,5 ± 1,1 пг/мл и снижением NO до 20,8 ± 5,0 мкмоль/л. При этом масса ЛЖ увеличивалась до 188 ± 40 г, индекс массы - до 109 ± 20 г/м², а реактивная гиперемия снижалась до 5,9 ± 2,1%. Наиболее неблагоприятные показатели зафиксированы у носителей генотипа СС, у которых концентрация эндотелина-1 достигала 4,6 ± 1,4 пг/мл, NO снижался до 17,5 ± 5,2 мкмоль/л, реактивная гиперемия - до 4,2 ± 1,9%. Эти больные имели выраженную гипертрофию миокарда (масса ЛЖ 210 ± 46 г, индекс массы 125 ± 22 г/м²), утолщение стенок (1,42 ± 0,25 см), дилатацию полости ЛЖ и увеличение объёма левого предсердия (66 ± 14 мл).

Таким образом, наблюдалась чёткая дозозависимая тенденция ухудшения эндотелиальной функции и ремоделирования миокарда по мере увеличения числа С-аллелей ($p<0,01$ по всем основным параметрам). У носителей аллеля С выявлено прогрессивное ухудшение метаболических параметров. По мере увеличения числа С-аллелей повышались уровни HbA1c, глюкозы, HOMA-IR, hs-CRP и гомоцистеина, тогда как адипонектин снижался. Пациенты с генотипом СС имели выраженную инсулинорезистентность (HOMA-IR 5,3 ± 1,6 против 2,2 ± 0,8 при АА), высокие уровни воспалительных маркёров (hs-CRP 5,6 ± 2,8 мг/л) и системного воспаления. Микроальбуминурия и повышение Lp(a) также встречались чаще, отражая субклиническое поражение сосудистого эндотелия. Анализ коронароангиографий подтвердил, что аллель С связан с большей распространённостью и тяжестью поражения коронарных артерий. У носителей СС трёхсосудистое поражение встречалось

в 23,5% случаев (против 5,3% у АА, p=0,01), диффузные изменения - у 35,3% (p<0,01), кальцификация- у 23,5% (p=0,04).

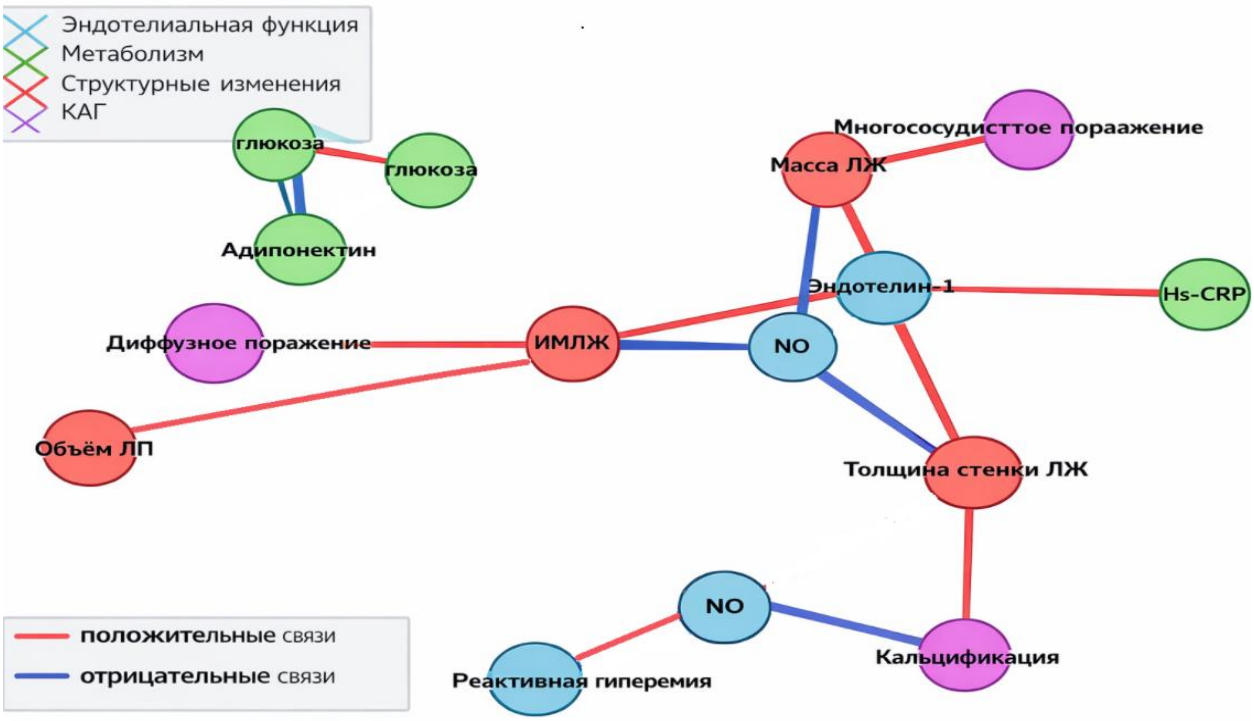


Рисунок 2. Корреляционные взаимосвязи генотипа AGTR1 (A1166C, rs5186), показателей эндотелиальной функции, метаболических маркёров и выраженности коронарного атеросклероза.

Показатели с группированы по функциональным кластерам (эндотелиальная функция, метаболизм, структурные изменения сердца и коронароангиография). Толщина линии отражает силу корреляции, красный цвет - положительные связи, синий - отрицательные.

Корреляционный анализ показал прямую связь количества С-аллелей с уровнем эндотелина-1 (r=+0,34), массой миокарда (r=+0,45) и числом поражённых артерий (r=+0,41), а также отрицательную - с уровнем NO (r=–0,32).

Таким образом, полиморфизм AGTR1 (A1166C) является значимым генетическим фактором риска у больных АГ и СД2. Наличие аллеля С ассоциируется с эндотелиальной дисфункцией, гипертрофией миокарда и выраженным коронарным атеросклерозом. Это позволяет рассматривать его как молекулярный маркёр прогрессирования сердечно-сосудистых осложнений.

Во второй подглаве четвертой главы описан полиморфизм гена AGT (M235T) и его ассоциации с метаболическими нарушениями, эндотелиальной дисфункцией и выраженностью коронарного атеросклероза. Ген ангиотензиногена (AGT) кодирует предшественник ангиотензина II и играет центральную роль в активации РААС. Замена метионина на треонин в положении 235 (M235T, rs699) приводит к повышенной экспрессии белка и гиперпродукции ангиотензина II, что усиливает вазоконстрикцию, стимулирует воспаление и эндотелиальную дисфункцию.

В группе АГ И СД2 выявлены генотипы ММ - 30,4%, МТ - 47,8%, ТТ - 21,8%; в группе АГ - 40,0%, 43,8% и 16,2% соответственно. Распределение генотипов соответствует закону Харди–Вайнберга (p>0,5), что подтверждает достоверность данных. У носителей «диких» генотипов ММ сохранялись нормальные уровни эндотелина-1 (2,9 ± 0,9 пг/мл) и NO (25,0 ± 4,8 мкмоль/л), реактивная гиперемия составляла 8,1 ± 2,4%. У носителей МТ отмечалось умеренное ухудшение эндотелиальной функции, а у ТТ - наиболее выраженные нарушения: эндотелин-1 4,3 ± 1,4 пг/мл, NO 18,3 ± 5,4 мкмоль/л, реактивная гиперемия 4,5 ± 2,0% (все p<0,01).

По мере увеличения числа Т-аллелей возрастали масса ЛЖ (162 → 205 г), индекс массы ЛЖ (92 → 122 г/м²) и объём левого предсердия (48 → 64 мл), что указывает на генетически детерминированное ремоделирование миокарда. Носители Т-аллеля характеризовались значительным повышением HbA1c (8,3 ± 1,3% против 5,8 ± 0,5%), глюкозы натощак (9,0 ± 2,3 ммоль/л против 5,4 ± 0,6 ммоль/л), HOMA-IR (5,0 ± 1,6 против 2,1 ± 0,8) и hs-CRP (5,4 ± 2,6 мг/л против 3,0 ± 1,6 мг/л). Одновременно отмечалось снижение уровня адипонектина (4,9 ± 1,6 мкг/мл против 8,4 ± 2,0 мкг/мл). Гомоцистеин положительно коррелировал с числом Т-аллелей (r=+0,30), что подтверждает усиление оксидативного стресса и эндотелиального повреждения. Частота мультиартериального и диффузного атеросклероза увеличивалась пропорционально количеству Т-аллелей: трёхсосудистое поражение - 21,4% при ТТ против 3,8% при ММ (p=0,02), диффузное - 35,7% против 11,3% (p<0,01), кальцификация - 21,4% против 5,7% (p=0,03).

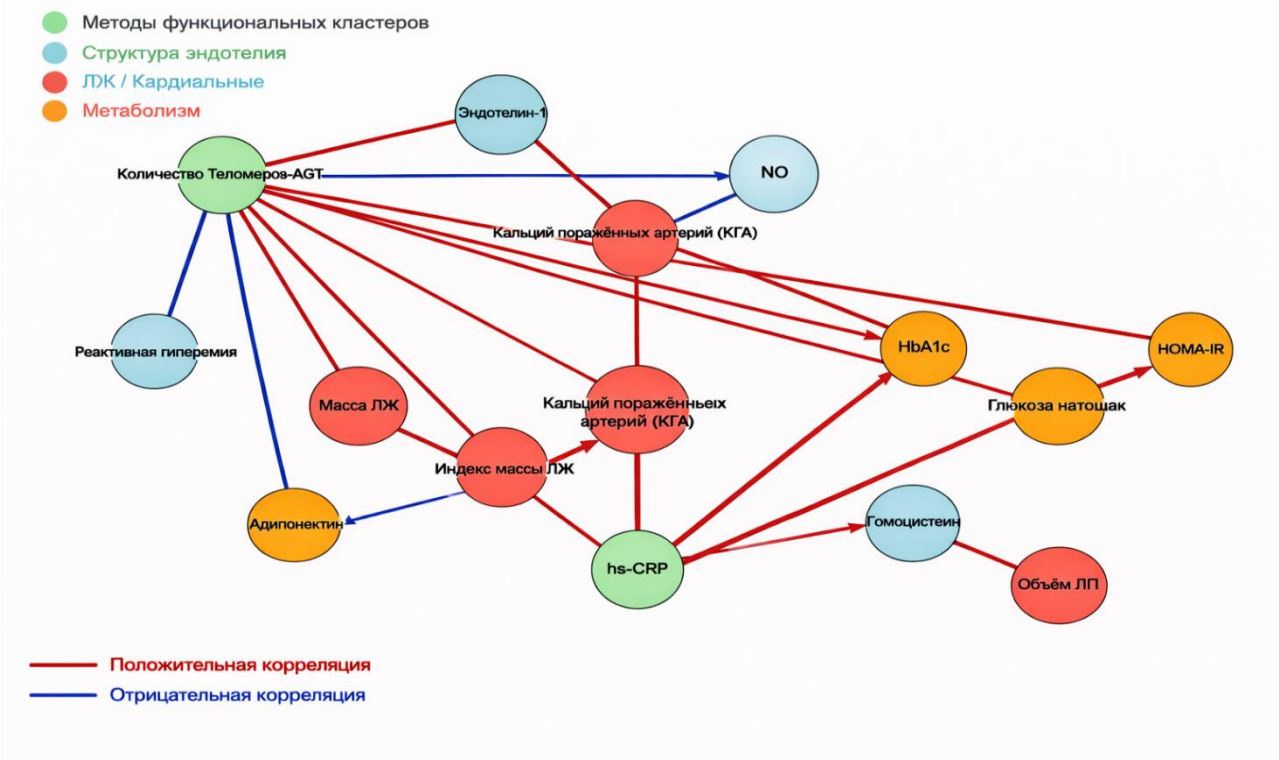


Рисунок 3. Корреляционные взаимосвязи генотипа AGT (M235T, rs699), показателей эндотелиальной функции, метаболических маркёров и выраженности коронарного атеросклероза.

Корреляции показали прямую связь количества Т-аллелей с уровнями эндотелина-1, HbA1c, hs-CRP и количеством поражённых артерий, а отрицательную - с NO ($r=–0,32$, $p<0,05$). Полиморфизм AGT (M235T) определяет генетическую предрасположенность к эндотелиальной дисфункции и метаболическому синдрому у пациентов с АГ и СД2. Носительство Т-аллеля ассоциируется с гиперинсулинемией, воспалением и повышенной активностью РААС, что способствует ускоренному развитию атеросклероза и ремоделированию сердца.

В третьей подглаве четвертой главы описаны этапы разработки алгоритма диагностики кардиометаболического риска на основе полиморфизмов AGTR1 (A1166C) и AGT (M235T).

Шаг 1. Генотипирование

Первым этапом диагностики было проведено определение генотипа пациентов по двум ключевым полиморфизмам. Полиморфизм AGTR1 (A1166C) был представлен тремя возможными генотипами: гомозиготным AA, гетерозиготным AC и гомозиготным CC. Полиморфизм AGT (M235T) также имел три варианта: гомозиготный MM, гетерозиготный MT и гомозиготный TT. Генотипирование осуществлялось с использованием стандартных молекулярно-генетических методов, обеспечивавших высокую точность определения аллельного состава.

1. Таблица

Шаг 2. Комбинации аллелей и классификация риска

Комбинация	**Риск**	**Обоснование**
AGTR1 AA и AGT MM	Низкий	Отсутствие «рисковых» аллелей, нормальные показатели ЭФ и LV mass
AGTR1 AC или CC и AGT MM/MT	Средний	Частичная экспрессия «рисковых» аллелей, умеренные изменения ЭФ, небольшое повышение ET-1
AGTR1 CC и AGT TT	Высокий	Наличие обоих «рисковых» аллелей, выраженное снижение NO, ↑ET-1, ↑LV mass, ↑частота коронарного атеросклероза

После определения генотипа пациентов была проведена классификация по уровню кардиометаболического риска на основе комбинаций аллелей. В рамках исследования выделяли три категории риска: низкий, средний и высокий. Пациенты с комбинацией AGTR1 AA и AGT MM относились к

группе низкого риска, поскольку у них отсутствовали «рисковые» аллели, способствующие нарушению эндотелиальной функции или структурному ремоделированию миокарда. Эти пациенты характеризовались сохранением нормальных уровней NO и ET-1, а также физиологическими показателями массы и толщины стенки левого желудочка.

Комбинации AC или CC по AGTR1 в сочетании с MM или MT по AGT соответствовали среднему уровню риска. У таких пациентов наблюдалась частичная экспрессия «рисковых» аллелей, что проявлялось умеренными изменениями эндотелиальной функции и небольшим повышением уровня ET1. Эти изменения могли способствовать формированию начальных стадий ремоделирования миокарда, однако в большинстве случаев компенсировались адаптивными механизмами сердечно-сосудистой системы.

Пациенты с комбинацией AGTR1 CC и AGT TT имели высокий генетический риск. У них выявлялось наличие обоих «рисковых» аллелей, что сопровождалось резким снижением уровня NO, значительным повышением ET-1, увеличением массы и толщины стенки левого желудочка, а также высокой частотой проявлений коронарного атеросклероза. Подобные генетические особенности создавали основу для раннего формирования кардиометаболических осложнений.

Шаг 3. Корреляции с клиническими и биохимическими маркёрами

Для более точной оценки риска была проведена интеграция генотипа с клиническими и лабораторными показателями. У пациентов с высоким риском отмечалось выраженное снижение эндотелиальной функции (снижение NO и повышение ET-1), что приводило к нарушению сосудистой реактивности и повышению вероятности развития артериальной гипертензии и атеросклероза. Структурное ремоделирование сердца проявлялось увеличением массы и толщины стенки левого желудочка, что отражало возросшую гемодинамическую нагрузку. На биохимическом уровне регистрировалось повышение концентрации глюкозы крови, липидов и гомоцистеина, указывающее на высокий уровень метаболического стресса. Все эти показатели демонстрировали прямую корреляцию с частотой проявлений коронарного атеросклероза, что подтверждало клиническую значимость генетически детерминированного риска.

Шаг 4. Интерпретация результатов и клиническое применение

На основании полученных данных была сформирована индивидуальная стратегия ведения пациентов в зависимости от уровня генетического риска.

Больным с низким риском требовалось проведение стандартных профилактических мероприятий - контроль артериального давления, поддержание нормогликемии и нормолипидемии, а также профилактика атеросклероза. Пациенты со средним риском нуждались в усиленном мониторинге артериального давления, гликемии и метаболических показателей, что позволяло своевременно выявлять ранние стадии кардиометаболических нарушений и корректировать их. Лица с высоким генетическим риском подлежали комплексному динамическому наблюдению, включающему частый контроль структурных, функциональных и

биохимических параметров, а также раннюю терапевтическую интервенцию (ингибиторы РААС, статины, метформин и др.) с целью снижения вероятности развития сердечно-сосудистых осложнений.

Таким образом, классификация пациентов по комбинациям генотипов AGTR1 и AGT позволила обосновать персонализированный подход к стратификации кардиометаболического риска и оптимизировать профилактические и лечебные стратегии. Разработанный алгоритм сочетает молекулярно-генетические данные с клиническими и лабораторными показателями, что позволяет прогнозировать развитие сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с АГ и СД2 на ранней стадии. Применение данного подхода способствует персонификации терапии, снижению частоты инфарктов и прогрессирования атеросклероза, а также формированию основ для внедрения генетически-ориентированной профилактики в клиническую практику.



Рисунок 4. Алгоритм диагностики кардиометаболического риска на основе полиморфизмов генов AGTR1 (A1166C) и AGT (M235T)

Таким образом, результаты генетического анализа показали, что полиморфизмы AGTR1 (A1166C) и AGT (M235T) играют существенную роль в патогенезе и прогрессировании артериальной гипертензии при сахарном диабете 2-го типа. Они ассоциированы с активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы,эндотелиальной дисфункцией, гипер-гомоцистеинемией и ремоделированием миокарда. Полученные данные подтверждают возможность использования генотипирования для ранней стратификации пациентов по степени кардиометаболического риска, а также для разработки персонализированных подходов к профилактике и терапии, основанных на учёте индивидуального генетического профиля.

ВЫВОДЫ

по диссертации на тему **«Клинико-генетические факторы прогрессирования артериальной гипертензии у больных с сахарным диабетом 2 типа»** (PhD по медицинским наукам):

1. Установлено, что при сочетании АГ и СД 2 типа структурно-функциональное поражение сердечно-сосудистой системы значительно превышает таковое при изолированной артериальной гипертензии. Повышение индекса массы левого желудочка и выраженность диастолической дисфункции отчетливо демонстрируют указанную тяжесть, а дисбаланс эндотелиальных маркеров (снижение NO, повышение ЭТ-1) указывает на резкое возрастание кардиоваскулярного риска у данной категории пациентов..

2. Выявлены достоверные корреляционные взаимосвязи между эндотелиальными маркерами (NO, ET-1), уровнем гомоцистеина и показателями ремоделирования сердца. Повышение концентрации ET-1 положительно ассоциировано с увеличением массы и индекса массы левого желудочка, тогда как снижение уровня NO отрицательно коррелирует с толщиной комплекса интима-медиа и утолщением стенок миокарда. Гипергомоцистеинемия (>15 мкмоль/л) у пациентов с АГ и СД2 выявляется почти в два раза чаще и рассматривается как независимый маркер атеросклеротических осложнений.

3. Показано, что полиморфные варианты генов AGTR1 (A1166C) и AGT (M235T) тесно связаны с нарушением эндотелиальной функции, метаболическим дисбалансом и ремоделированием левого желудочка. С-аллель гена AGTR1 достоверно коррелирует с повышением эндотелина-1 и снижением оксида азота, а Т-аллель гена AGT — с повышением гомоцистеина и эндотелина-1, что наглядно свидетельствует о патогенетической значимости обоих генов.

4. Сочетание генотипов AGTR1 CC и AGT TT формирует группу высокого кардиометаболического риска: у таких пациентов выражены эндотелиальный дисбаланс (снижение NO, повышение ЭТ-1), гипертрофия левого желудочка, гипергомоцистеинемия и многососудистое коронарное поражение. Носители генотипов AGTR1 AA + AGT MM составляют группу низкого риска с сохранными эндотелиальными и сердечными показателями. На этой основе разработан алгоритм стратификации риска с интеграцией клинико-функциональных и генетических данных.

URGENCH STATE MEDICAL INSTITUTE SCIENTIFIC COUNCIL FOR AWARDING ACADEMIC DEGREES SCIENTIFIC COUNCIL No DSc.06/2025.27.12.Tib.20.01

SAMARKAND STATE MEDICAL UNIVERSITY

ELLAMONOV SUKHROBDJON NUMONOVICH

CLINICAL AND GENETIC FACTORS OF THE PROGRESSION OF ARTERIAL HYPERTENSION IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

14.00.05 – Internal diseases

DISSERTATION ABSTRACT
FOR A DOCTOR OF PHILOSOPHY SCIENTIFIC DEGREE (PhD) IN MEDICAL SCIENCES

Samarkand – 2026

The theme of the dissertation for a Doctor of Philosophy (PhD) degree was registered by the Supreme Attestation Commission of the Republic of Uzbekistan under No. B2022.1.PhD/Tib2403

The dissertation has been accomplished at the Urgench State Medical Institute.

The abstract of the doctoral (PhD) dissertation was posted in three (Uzbek, Russian, English (resume)) languages on the website of the Scientific Council at www.urdti.uz and on the website of «ZiyoNET»Informational and Educational Portal at www.ziyonet.uz.

Scientific supervisor:	**Tashkenbaeva Eleonora Negmatovna** Doctor of Medical Science, Professor
Official opponents:	**Jabbarov Ozimbay Otaxanovich,** Doctor of Medical Science, Professor
	Kenjayev Majid Latipovich doktor meditsinskix nauk, professor
Leading organization:	**Bukhara State Medical Institute**

The defense of the dissertation will take place at a meeting of the Academic Council No. DSc.06/2025.27.12.Tib.20.01 at the Urgench State Medical Institute on "___"_____2026 at___

(Address: 220100, Khorezm region, Urgench district, Al-Khorezmi Street, 28. Tel./fax: (+99862) 224-84-84, E-mail: ttaurgfil@umail.uz).

The dissertation is available for review at the Information Resource Center of the Urgench State Medical Institute (registered under No. _____).

Address: 220100, Khorezm region, Urgench district, Al-Khorezmi Street, 28. Tel./fax: (+99862) 224-84-84, E-mail: ttaurgfil@umail.uz.

The abstract of the dissertation was distributed on "___"_____2026

(Distribution protocol register No. dated "____"_____2026).

R.Y. Ruzibaev
Chairman of the Scientific Council for Awarding Academic Degrees, Doctor of Medical Sciences,

Z.F. Jumaniazova
Secretary of the Scientific Council for Awarding Academic Degrees, Doctor of philosophy on medical Sciences, docent

R.B. Abdullaev
Chairman of the scientific seminar at the scientific council for awarding academic degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

INTRODUCTION (abstract of PhD thesis)

The aim of the research is to optimize the identification of factors contributing to the progression of arterial hypertension based on clinical, metabolic, and molecular-genetic indicators in patients with type 2 diabetes, and to substantiate the personalized prevention of cardiovascular risks**.**

The object of research. As the object of the study, clinical, biochemical, and genetic parameters were examined in patients diagnosed with arterial hypertension combined with type 2 diabetes mellitus (AH and T2DM). Based on these indicators, the level of cardiometabolic risk and the structural and functional changes of the heart were evaluated. The selection and analysis of patients were carried out in a planned manner in the cardiology, endocrinology, and rehabilitation departments of the Samarkand City Medical Association. A total of 149 patients were enrolled in the study: 69 patients had both arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus, while 80 patients had isolated (single) arterial hypertension. The control group consisted of 80 healthy individuals matched to the main group by age and sex.

The research methods included clinical examination and medical history collection of patients, biochemical blood analysis, PCR genotyping, echocardiography to assess the structure and function of the left ventricle, ultrasound examination of the carotid arteries, and statistical data analysis.

The scientific novelty of the research is as follows: For the first time in Uzbekistan, a comprehensive relationship was identified between the polymorphisms of renin–angiotensin–aldosterone system genes (AGTR1 A1166C and AGT M235T), endothelial dysfunction markers (ET-1, NO), metabolic indicators (homocysteine, HbA1c, HOMA-IR), and the severity of coronary atherosclerosis in patients with arterial hypertension (AH) and type 2 diabetes mellitus (T2DM). Based on these findings, an integrated cardiometabolic risk model was developed.

The study first established the molecular mechanisms of endothelial dysfunction in patients carrying the C-allele of the AGTR1 A1166C polymorphism, demonstrating correlations between increased ET-1 secretion, decreased NO synthesis, and left ventricular hypertrophy ($r = +0.34$, $p = 0.002$; $r = -0.28$, $p = 0.01$). This finding provides new evidence that the C-allele serves as a genetic determinant of myocardial remodeling in the context of hypertension and diabetes. The T-allele of the AGT M235T polymorphism was shown-statistically proven for the first time in the Uzbek population-to be reliably associated with impaired homocysteine metabolism, elevated ET-1 levels, and metabolic maladaptation ($r = +0.31$, $p = 0.004$; $r = +0.29$, $p = 0.006$). This confirms the allele's role in the development of metabolic syndrome and coronary atherosclerosis.

In patients carrying the AGTR1–AGT gene combination (C + T alleles), a correlation was established between endothelial dysfunction, increased left ventricular mass, and the "non-dipper" blood pressure profile. On this basis, a genetic model of high cardiometabolic risk was developed. The model allows

classification of patients into low-, moderate-, and high-risk genetic groups, providing a methodological foundation for personalized cardiovascular prevention. The "Genetic–Endothelial Diagnostic Algorithm," developed within the framework of this study and protected by enables early detection and assessment of individual cardiometabolic risk by integrating AGTR1 and AGT gene polymorphisms, the ET-1/NO ratio, and coronary angiographic data. The practical significance of this scientific innovation lies in the demonstrated effectiveness of the algorithm for predicting endothelial dysfunction on a genetic basis, identifying early stages of myocardial remodeling, and preventing atherosclerotic complications.

This approach introduces personalized monitoring and genotype–phenotype-based therapy selection into clinical medical practice.

Implementation of research results. The scientific findings achieved in the dissertation were aimed at…

The outline of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, three chapters, conclusions and recommendations, a list of references, and appendices. The volume of the dissertation is 117 pages, excluding the list of references.

E’LON QILINGAN ISHLAR RO’YXATI

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

LIST OF PUBLISHED WORKS

I bo’lim (I часть; I part)

1. Ellamonov S. N. The role of genetic polymorphisms in the development of arterial hypertension in type 2 diabetes (on the example of ACE, AGT, ADRB2 genes) // Profilaktik tibbiyot va salomlatlik – Profilakticheskaya meditsina i zdorov‘ye – Preventive Medicine and Health. - Issue 4, № 5, 2025. - S. 77–83. - ISSN 2181-3663. https://inscience.uz/index.php/preventive-medicine/article/view/7759

2. Tashkenbaeva E. N., Ellamonov S.N., Abdieva G. A. Analysis of myocardial structure changes in patients with progressive arterial hypertension and type 2 diabetes // American Journal of Medicine and Medical Sciences. - 2024. - T. 14, № 3. - C. 610–615. - DOI: 10.5923/j.ajmms.20241403.15. (14.00.№2) http://article.sapub.org/10.5923.j.ajmms.20241403.15.html \

3. Ellamonov S. N. Arterial gipertenziya va 2 tip qandli diabet: patogenetik bog‘liqliklar va genetik predispozitsiya // Tibbiyot ta’limi va innovatsiyalari. - 2026. - № 8. - B. 25–31. https://ilmiz.uz/maqola/18434-arterial-gipertenziya-va-2-tip-qandli-diabet-patogenetik-bogliqliklar-va

4. Ellamonov S. N. 2-tip qandli diabet bemorlarida arterial gipertenziya avj olishining klinik-genetik omillari tadqiqoti // Profilaktik tibbiyot va salomatlik – Профилактическая медицина и здоровье – Preventive Medicine and Health. - Special Issue 3, 2026. - P. 72–78. - ISSN 2181-3663. - DOI: 10.47689/2181-3663-vol5-iss3/S-pp72-78.
https://inscience.uz/index.php/preventive-medicine/article/view/10036

5. Ellamonov S.N. 2-tip qandli diabet bemorlarida arterial gipertenziya rivojlanishini bashoratlashda sun’iy intellekt modellari va klinikomatematik tahlil // Ilm fan yangiliklari konferensiyasi, Dekabr, Andijon. - 2025. - S. 223–226. https://worldsiencepub.com/index.php/shokhal/article/view/3045

6. Элламонов С.Н., Ташкенбаева Э.Н., Абдиева Г.А. Факторы прогрессирования артериальной гипертензии у больных с сахарным диабетом 2 типа. // Kardiorespirator tadqiqotlar jurnali 2022-№2.1. – B.23-27. https://www.sammu.uz/ru/article/595

II bo’lim (I часть; I part)

7. Ellamonov S.N. The role of renal function in the development of arterial hypertension in patients with type 2 diabetes mellitus: a clinico-pathophysiological study // Innovations in Science and Education System International Conference. - Delhi, India, 2025. - C. 17–20. https://eijmr.org/conferences/index.php/eimrc/article/view/1701/1921

8. Ellamonov S.N., Ташкенбаева Э. Н. Влияние генов провоспалительных цитокинов и тревожно-депрессивного синдрома на прогрессирование ишемической болезни сердца // Терапевтический вестник Узбекистана. - 2024. - № 4. - С. 53–56. (14.00.00. №7) https://www.sammu.uz/ru/article/5057

9. Ellamonov S.N. Association of the angiotensinogen gene M235T polymorphism with arterial hypertension in Uzbek patients with type 2 diabetes mellitus // Ilm-fan yangiliklari konferensiyasi: maqolalar to‘plami. – 2026. – Vol. 17, № 02. – B. 1692-1696 https://e-conference.uz/index.php/ilm-fan/article/view/9054

10. Ellamonov S.N. Clinical and genetic predictors of blood pressure control in patients with concomitant type 2 diabetes mellitus and arterial hypertension // Ilmiy tadqiqotlar va jamiyat muammolari nomli ko‘p tarmoqli masofaviy, onlayn respublika konferensiyasi. – 2026. – Vol.4. № 02. – B.1207-1211 https://e-conference.uz/index.php/itjm/article/view/9056

11. Ellamonov S.N. 2 tip qandli diabet bilan og‘rigan bemorlarda arterial gipertenziya komorbiditetining klinik-gemodinamik xususiyatlari // Global Health and Modern Medicine: Innovations and Perspectives. – 2026. – Vol. 5, № 02. – B.113-117 https://www.mjnrc.com/index.php/isngcs/article/view/796/version/810