

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ УРГАНЧ ФИЛИАЛИ  
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ  
PhD.04/30.09.2020.Tib.123.01  
РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ**

**ДЖУМАЕВ БАХОДИР ЗАЙНИДДИНОВИЧ**

**ОРТИҚЧА ТАНА ВАЗНЛИ БЕМОРЛАРДА  
ГИПЕРЛИПИДЕМИЯНИНГ КЛИНИК-ЛАБОРАТОР ВА ГЕНЕТИК  
ХУСУСИЯТЛАРИ**

**14.00.05 – Ички касалликлар**

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

**Урганч – 2021**

**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси**  
**Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)**  
**Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)**

**Джумаев Баходир Зайниддинович**

Ортиқча тана вазнли беморларда гиперлипидемиянинг клиник-  
лаборатор ва генетик хусусиятлари .....5

**Джумаев Баходир Зайниддинович**

Клинико-лабораторные и генетические особенности гиперлипидемии у  
больных с избыточной массой тела.....25

**Djumaev Bahodir Zayniddinovich**

**Clinical, laboratory and genetic features of hyperlipidemia in overweight  
patients. ....47**

**Эълон қилинган нашрлар рўйхати**

Список опубликованных работ  
Lists of published works .....50

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ УРГАНЧ ФИЛИАЛИ  
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ  
PhD.04/30.09.2020.Tib.123.01  
РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ**

**ДЖУМАЕВ БАХОДИР ЗАЙНИДДИНОВИЧ**

**ОРТИҚЧА ТАНА ВАЗНЛИ БЕМОРЛАРДА  
ГИПЕРЛИПИДЕМИЯНИНГ КЛИНИК-ЛАБОРАТОР ВА ГЕНЕТИК  
ХУСУСИЯТЛАРИ**

**14.00.05 – Ички касалликлар**

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

**Урганч – 2021**

**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2019.2.PhD/Tib856 рақам билан рўйхатга олинган.**

Диссертация Бухоро давлат тиббиёт институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгашнинг веб-саҳифасида ([www.bsmi.uz](http://www.bsmi.uz)) ва «Ziyonet» Ахборот таълим порталида ([www.ziyonet.uz](http://www.ziyonet.uz)) жойлаштирилган.

**Илмий раҳбар**

**Нурбаев Фармон Эргашович**  
тиббиёт фанлари доктори

**Расмий оппонентлар**

**Ҳамроев Аброр Асрорович**  
тиббиёт фанлари доктори

**Мусаев Максуд Раззакович**  
тиббиёт фанлари доктори

**Етакчи ташкилот:**

**Самарқанд давлат тиббиёт институти**

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси Урганч филиали ҳузуридаги PhD.04/30.09.2020.tib.123.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2021 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ кунини соат\_\_\_ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: Ўзбекистон, Урганч шаҳри, Аль-Хоразмий кўчаси 28-уй. Tel +(99862) 224 84 84, Email [ttaurgfil@umail.uz](mailto:ttaurgfil@umail.uz) .)

Диссертация билан Тошкент тиббиёт академияси Урганч филиали Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин ( \_\_\_ рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: Ўзбекистон, Урганч шаҳри, Аль-Хоразмий кўчаси 28-уй. Tel +(99862) 224 84 84, Email [ttaurgfil@umail.uz](mailto:ttaurgfil@umail.uz).)

Диссертация автореферати 2021 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ кунини тарқатилди.

(2021 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ даги \_\_\_ рақамли реестр баённомаси).

**Р.Ю. Рузибаев**

Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш раиси, тиббиёт фанлари доктори

**З.Ф.Джуманиязова**

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

**Р.Б. Абдуллаев**

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

## **КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)**

**Диссертация мавзусининг долзарблиги ва аҳамияти.** Бугунги кунда дунё аҳолиси орасида кенг тарқалган ортиқча тана вазни ва семизлик одамлар ҳаёт сифатини ёмонлаштирибгина қолмай, балки юрак қон-томир ва таянч-ҳаракат тизимларида патологик ҳолатлар ривожланишига сабаб бўлади, инсон организими барча аъзолари функционал ҳолатига салбий таъсир кўрсатади. Жаҳон Соғлиқни Сақлаш Ташкилоти экспертлари маълумотларига кўра, «...дунёда катта ёшдаги аҳолининг 12% и семизликдан азият чекади, шунингдек, 35% и ортиқча тана вазнига эга»<sup>1</sup>. Ҳозирги вақтда бу ҳолатнинг учраш даражаси, ўсмирлар ва ёшлар орасида ортиши турли асоратларни келтириб чиқариши исботланган. Ортиқча тана вазни ва семизликнинг гиперлипидемия, генотипга боғлиқлиги тўғрисидаги маълумотлар ўз тасдиғини топиши борасидаги илмий-тадқиқот ишлари бугунги кунгача ҳам ўз долзарблигини йўқотмаганини эътироф этиш жоиз.

Дунёда семизлик ва ортиқча вазн турли соматик касалликлар келиб чиқишининг хавф омили бўлиши, улар шаклланиши ва ривожланишида клиник-лаборатор, генетик омиллар ва гиперлипидемиянинг ўрни тўғрисидаги маълумотлар келтирилган, шунингдек, ушбу шахсларни даволаш ва бу ҳолатларнинг олдини олиш учун кўплаб самарали тавсиялар ишлаб чиқилган ва амалга оширилмоқда. Семириш хавфи билан боғлиқ геномнинг аксарият қисми ҳали ҳам номаълум бўлган, семизлик патогенезига алоқадор бўлган генларни танлаш бўйича генетик тадқиқотлар ҳануз давом этмоқда. Семизлик ва ортиқча тана вазни ривожланиши фониде юрак қон-томир ва таянч-ҳаракат тизими касалликлари келиб чиқишида юқори ва паст зичликдаги липопротеидларнинг ўрни ҳамда уларнинг шу патологик ҳолатлар келиб чиқишига сабабчи генетик омилар билан боғлиқлиги ҳозирги кунда ўз ечимини кутаётган асосий тиббий муаммолардан бири эканлиги ҳам дунё мутахассислари томонидан эътироф этилмоқда.

Мамлакатимизда аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдам сифатини яхшилаш, жумладан, иш қобилиятини пасайишига олиб келадиган ортиқча тана вазн ва семизликни олдини олиш борасида ёрдам кўрсатишни такомиллаштириш, сурункали касалликларни эрта аниқлаш, даволашнинг самарали усуллари тадбиқ этишга алоҳида эътибор қаратилмоқда. Мамлакатимизда аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдамнинг самарадорлиги, сифати ва оммабоплиги ошириш, шунингдек, касалликларни эрта ташхислаш ҳамда даволашнинг юқори технологик усуллари жорий қилиш, патронаж хизматини яратиш орқали, соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ва касалликларнинг олдини олиш каби вазифалар белгиланган. Шундан келиб чиққан ҳолда, бугунги кунда аҳоли орасида ортиқча тана вазн ва семизлик олдини олишда хавф омилларини эрта аниқлаш, коморбид ҳолатларини бартараф этиш ва тўғри даво усуллари такомиллаштириш,

---

<sup>1</sup> Жаҳон Соғлиқни Сақлаш Ташкилоти маълумотлари, 2018

ортиқча тана вазн ва семизлик касаллиги асоратларини камайтириш бўйича илмий тадқиқот ишларини олиб бориш муҳим аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2020 йил 12 ноябрдаги ПФ-6110-сон «Бирламчи тиббий-санитария ёрдами муассасалари фаолиятига мутлақо янги механизмларни жорий қилиш ва соғлиқни сақлаш тизимида олиб борилаётган ислохотлар самарадорлигини янада ошириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги фармони, 2020 йил 10 ноябрдаги ПҚ-4887-сон «Аҳолининг соғлом овқатланишини таъминлаш бўйича қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида» ва 2020 йил 12 ноябрдаги ПҚ-4891-сон «Тиббий профилактика ишлари самарадорлигини янада ошириш орқали жамоат саломатлигини таъминлашга оид қўшимча чора-тадбирлари тўғрисида»ги қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилган<sup>2</sup>.

**Тадқиқот республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги.** Мазкур тадқиқот республика фан ва технология риволанишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналиши доирасида бажарилган.

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) маълумотларига кўра, 1980 йилдан 2013 йилгача бўлган даврда дунёда семизликдан азият чекадиганлар эркакларда 28,8% дан 36,9% гача, аёлларда 29,8% дан 38,0% гача ошган. Болалар ва ўсмирлар орасида семиришнинг тарқалиши ривожланган мамлакатларда сезиларли даражада ошган - ўғил болалар орасида 23,8% ва қизлар орасида 22,6% ни ташкил қилган (Тутельян В.Р. ва ҳаммуал., 2014; Misra A. et al., 2015).

Замонавий жаҳон адабиётида кўпгина олиб борилган тадқиқот натижалари ортиқча тана вазн ва семизлик натижасида ҳар хил юрак қон-томир ва ҳаракат-таянч тизим касалликлари келиб чиқиши исботланган. (Солнцева А.В. ва ҳаммуал., 2013; Стародудцова А.В., 2015; Нурбоев Ф.Э. ва ҳаммуал., 2018). Ушбу ортиқча тана вазн ва семизлик касаллик натижасида инсон организмнинг барча органларида ўзгаришлар кузатилади. Ортиқча тана вазн ва семизлик кўп сабабли касаллик бўлиб, касалликни ташҳислаш ва даволашнинг бир неча усуллари қўлланилмоқда. Ортиқча тана вазни ва семизликни ташҳислаш учун антропометрик маълумотларга таяниб, тана оғирлиги индекси аниқланади. Гиперлипидемия даражасига қараб одам организмидаги ортиқча тана вазни ва семизликка олиб келадиган ген ва генотипларни аниқлаш усуллари ҳам қўлланилади (Михалева О.Г., 2014; Мавлонов И.Р. ва ҳаммуал., 2019; Smith C., 2015).

Семизлик генетик ва ташқи муҳит омилларининг ўзаро таъсири натижасида ҳосил бўлган полиген касаллик ҳисобланади, ҳозирги кунда ортиқча тана вазн ва семизлик ўлимга олиб келадиган бешта асосий хавф

---

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

омилларидан биридир. Патогенетик нуқтаи назардан семириш ёғ тўқимасида триглицеридларнинг ортиқча жамланиб бораётганлиги ва уларни эркин ёғ кислоталари сифатида чиқиб кетиши натижасида ҳосил бўлади, аммо бу кўрсаткичларнинг ўзгариш чегаралари генотипнинг назорати остидалиги аниқланган (Гадаев А.Г. ва ҳаммуал., 2017; Абдуллаев Р.Б. ва ҳаммуал., 2019; Arovion C. et al., 2015).

Солнцева А.В. ва ҳаммуал. (2015) тадқиқотларида 11 та ҳолатдан биттасида нуклеотид мутациялар, семизликнинг моноген шакллари билан боғлиқ 50 та локуслар ўрганилган, 244 нокаут моделлар ёки ҳайвонларда трансген моделлар ва 127 та номзод генлар тасвирланган. Бироқ, полиген семиришни ўрганишда ушбу генларнинг полиморф вариантлари таҳлил қилинганда, репродуктивлик фақат 25 локуслар учун олинган. Шунини алоҳида таъкидлаш лозимки, семизлик генетикасидаги асосий кашфиётлардан бири бу генларни оилавий тадқиқотлар ҳамда уларнинг тўйинганлик ва очлик ҳисси учун масъул бўлган полиморф вариантларини аниқлаш бўлган (O'Rahilly J.R., 2009).

**Тадқиқотнинг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги.** Диссертация тадқиқоти Бухоро давлат тиббиёт институти илмий тадқиқот ишлари режасига мувофиқ (02.2019.PhD.041) «Бухоро минтақасида иссиқ иқлим шароитида патология олди ва патологик ҳолатларни эрта ташҳислаш, даволаш ва профилактикасига янгича ёндашиш йўллари ишлаб чиқиш» (2017-2021 йй) мавзуси доирасида бажарилган.

**Тадқиқот мақсади.** Ортиқча вазнли беморлар организмида ёғларнинг метаболизмини назорат қилувчи генлар полиморфизми ва уларнинг гиперлипидемия турлари билан боғлиқлиги клиник-лаборатор ва генетик хусусиятларларини аниқлашдан иборат.

**Тадқиқот вазифалари:**

ортиқча вазнли юрак қон-томир ва таянч-ҳаракат тизимлари касалликлари ташҳисланган беморларда қон липидлари спектри ва гиперлипидемиянинг турлари бўйича тузилишини аниқлаш ва баҳолаш;

ортиқча вазнли юрак қон-томир, таянч-ҳаракат тизимлари хасталиклари кузатилган беморларда ADRB2, ADRB3, PPARG2 генларининг генотиплари учраш частоталарини ўрганиш;

ўрганилган беморларда ADRB2, ADRB3, PPARG2 генлари полиморфизмининг гиперлипидемия тури билан боғлиқлигини ўрганиш;

липид метаболизми учун жавоб берадиган ген полиморфизмини ҳисобга олган ҳолда гиперлипидемияни даволаш ёндашувлари тамайилларини ишлаб чиқиш.

**Тадқиқотнинг объекти** сифатида 2019-2020 йилларда Бухоро вилояти кўп тармоқли тиббиёт маркази ва Жондор туман тиббиёт бирлашмаси бўлимларида стационар шароитда даволанган 20 ёшдан 60 ёшгача бўлган

юрак қон-томир ва таянч-ҳаракат тизими касалликлари ташҳисланган 110 нафар бемор олинган.

**Тадқиқотнинг предмети** сифатида ўрганилган беморларнинг ортиқча тана вазни индекси, қон ва қон зардоби ҳамда 3 турдаги ген ва 7 турдаги генотиплари олинган.

**Тадқиқотнинг усуллари.** Тадқиқотда клиник, клиник-инструментал, биокимёвий, генетик ва статистик усулларидан фойдаланилган.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги** қуйидагилардан иборат:

илк бор юрак қон-томир тизими касалликлари кузатилган ортиқча вазнли беморлар организмида липид метаболизми учун жавобгар ген ва генотипларнинг полиморфизми, учраш частотаси аниқланган;

юрак қон-томир ва таянч-ҳаракат тизимлари хасталиклари ташҳисланган ортиқча тана вазнига эга беморларда гиперлипидемия турлари бўйича организмдаги липид метаболизми учун жавоб берадиган ген ва генотипларнинг аллеллик вариантлари ассоциалари баҳоланган;

илк бор таянч-ҳаракат тизими касалликлари ташҳисланган ортиқча тана вазнига эга беморлар организмида липид метаболизми учун жавоб берадиган ген ва генотиплар полиморфизми учраш частотаси аниқланган;

илк бор ортиқча вазнли беморларни комплекс даволашда ADRB2, ADRB3 ва PPARG2 генотиплари ассоциацияси асосида ишлаб чиқилган парҳездан фойдаланиш тана массаси индекси, умумий холестерин миқдорининг пасайишига олиб келиши моддалар алмашинувининг индивидуал генетик хусусиятга боғлиқлиги, юрак-қон томир тизими ва мушак-скелет тизими касалликлари бўлган ортиқча вазнли беморлар орасида генетик мойиллиги бўлган беморларнинг рационал овқатланишга нисбати паст углеводли диетага қараганда юқори эканлиги аниқланди;

**Тадқиқотнинг амалий натижалари** қуйидагилардан иборат:

юрак қон-томир ва таянч-ҳаракат тизимлари касалликлари ташҳисланган ортиқча тана вазнига эга беморларда ADRB2, ADRB3, PPARG2 генлари генотипларининг учраш частоталари ўзгариши аниқланган;

ADRB2, ADRB3, PPARG2 генлари полиморфизмининг гиперлипидемия тури билан боғлиқ кўрсаткичларининг ўзгариши исботланган;

юрак қон-томир ва таянч-ҳаракат тизимлари касалликлари кузатилган ортиқча тана вазнли беморларда липид метаболизми учун жавоб берадиган генлар полиморфизмининг аниқланган хусусиятлари асосида даволаш тамойиллари амалиётга жорий этиш учун тавсия этилган.

**Тадқиқот натижаларининг ишончилиги.** Тадқиқотда қўлланилган ёндашув ва усуллар, назарий маълумотларнинг олинган натижалар билан мос келиши, олиб борилган тадқиқотнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, етарли даражада материал танланганлиги, беморлар сонининг етарлилиги, қўлланилган усулларнинг замонавийлиги, ўзаро бир бирини тўлдирадиган клиник, биокимёвий, генетик усуллардан фойдаланилганлиги, барча рақамли маълумотлар компьютер технологияларини қўллаб ишлов берилганлиги,



шунингдек, тадқиқот натижаларининг халқаро ҳамда маҳаллий тажрибалар билан таққосланганлиги, хулоса ва натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланган.

### **Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.**

Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти юрак қон-томир ва таянч-ҳаракат тизимлари касалликлари кузатилган ортиқча вазнли беморлар организмида липид метаболизми учун жавобгар ген ва генотипларнинг полиморфизми аниқланганлиги, ушбу касалликлар ташҳисланган ортиқча тана вазнига эга беморларда гиперлипидемия турлари бўйича организмдаги липид метаболизми учун жавоб берадиган ген ва генотипларнинг аллеллик вариантлари ассоциацияси баҳоланганлиги, организмда липид метаболизми учун жавоб берадиган ген ва генотиплар полиморфизмини ўрганиш асосида гиперлипидемияни индивидуал даволаш тамойиллари ишлаб чиқилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларнинг амалий аҳамияти юрак қон-томир ва таянч-ҳаракат тизимлари касалликлари ташҳисланган ортиқча тана вазнига эга беморларда ADRB2, ADBR3, PPARG2 генлари генотипларининг учраш частоталари ўзгариши аниқланганлиги, ADRB2, ADBR3, PPARG2 генлари полиморфизмининг гиперлипидемия тури билан боғлиқ кўрсаткичларининг ўзгариши исботланганлиги, юрак қон-томир ва таянч-ҳаракат тизимлари касалликлари кузатилган ортиқча тана вазнли беморларда липид метаболизми учун жавоб берадиган генлар полиморфизмининг аниқланган хусусиятлари асосида даволаш тамойиллари амалиётга жорий этиш учун тавсия этилганлиги билан изоҳланади.

### **Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.**

ортиқча тана вазнли беморларда гиперлипидемия клиник-лаборатор ва генетик хусусиятлари, уларнинг ўзаро боғлиқлигини аниқлаш бўйича тадқиқот натижалари асосида:

касалликнинг хавф омиллари ва ортиқча тана вазнли беморларда аниқланган касалликнинг асоратларини олдини олиш бўйича илмий натижалар асосида «Ортиқча тана вазн ва семизликка мойил бўлган беморларда ген ва генотиплар полиморфизмини аниқлаш ва диетотерапия тавсия қилиш» услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш Вазирлигининг 2021 йил 5 апрелдаги 8н-д/125-сонли маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома беморларда ортиқча тана вазни тиббий ва ижтимоий жиҳатларини қиёсий ўрганиш ва таҳлил қилиш методологиясини такомиллаштиришнинг муқобил вариантини танлаш имконини берган;

ортиқча тана вазнли беморларда клиник-функционал текширувларнинг ташҳисий баҳоси бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан Бухоро вилояти кўп тармоқли марказий поликлиникаси ва Бухоро вилояти Жондор туман тиббиёт бирлашмасига тадбиқ этилган (Соғлиқни Сақлаш Вазирлигининг 2020 йил 20 декабрдаги 8н-р/611-сонли маълумотномаси). Олинган натижаларнинг тиббий амалиётга

тадқиқ этилиши ортиқча тана вазнли беморларни касалликларни ташҳислаш сифатини яхшилаш, улар асоратларини 2,3 бараварга камайтириш имконини берган.

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Мазкур тадқиқот натижалари 3 та илмий анжуманларда, жумладан, 2 та халқаро ва 1 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги.** Диссертация мавзуси бўйича жами 9 та илмий иш чоп этилган, улардан 5 таси журнал мақолалари бўлиб, жумладан, 3 таси республика ва 2 таси Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссияси томонидан докторлик диссертациялари асосий илмий натижалари чоп этилиши учун тавсия этилган халқаро илмий-амалий журналларда чоп этилган.

**Диссертациянинг ҳажми ва тузилиши.** Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хотима, хулосалар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан ташкил топган. Диссертациянинг ҳажми 100 бетни ташкил этган.

## **ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ**

**Кириш** қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва аҳамияти, ушбу ишга талаб асослаб берилган, тадқиқот мақсади, вазибалари, тадқиқот объекти ва предмети тавсифланган, мазкур тадқиқотларнинг республика фан ва технологияларининг устувор йўналишларига мос келиши кўрсатиб берилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва унинг амалий натижалари ўз ифодасини топган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиқ берилган, тадқиқот натижаларининг амалиётга жорий қилиниши, чоп этилган ишлар ва диссертация таркибий тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг биринчи бобида **«Ортиқча тана вазнига эга бўлган беморларда гиперлипидемиянинг клиник-лаборатор ҳамда генетик хусусиятлари ҳақида замонавий қарашлар»** бўйича охириги йиллар ватандош ва хорижий тадқиқотчилар илмий манбалари шарҳи келтирилган. Унда турли патологияли беморларда ADRB2, ADBR3, PPARG2 генлари ва улар генотипларининг учраш частотаси, липид метаболизми учун масъул бўлган генлар полиморфизминини ҳисобга олган ҳолда гиперлипидемияни коррекция қилиш ёндашувлари тамойиллари тўғрисидаги сўнгги йиллар маълумотлари келтирилган.

Диссертациянинг иккинчи бобида **«Ортиқча тана вазнли беморларда гиперлипидемия клиник-лаборатор ва генетик хусусиятларини ўрганиш бўйича текширилган беморлар хусусиятлари ва тадқиқот усуллари»** батафсил ёритилган.

Клиник материал Бухоро вилояти кўп тармоқли тиббиёт маркази ва Жондор вилоят тиббиёт бирлашмаси бўлимларида стационар шароитида даволанган, юрак қон-томир тизими касалликлари (ЮҚТК) ва таянч-ҳаракат тизими касалликлари (ТХТК) ташҳислари қўйилган 110 нафар беморлар клиник-лаборатор натижалари таҳлил қилинган.

Текширилган беморлар ёши 20 дан 60 ёшгача бўлиб, ўртача 35,5 йилни ташкил этган. Ёш кўрсаткичлари бўйича 20 ёшдан 30 ёшгача бўлган беморлар 20 (8,2%), 31 ёшдан 40 ёшгача 20 (18,2%), 41 ёшдан 50 ёшгача 23 (20,9%), 51 ёшдан 60 ёшгача 32 (29,1%) ва 61 ёш ва ундан катталар 15 (13,6%) нафарни ташкил этган.

Ўрганилган беморларнинг жинси ва нозологик бирликлар бўйича тақсимланиши ЮҚТК касалликлари ТҲТК касалликларидан кўп учраганлигини кўрсатган (1-жадвал).

ТМИ аниқлаш учун Кетле усулидан фойдаланилган. Беморларда ортиқча вазн ва турли даражадаги семириш даражаси аниқланган. Касалликнинг пайдо бўлишига олиб келадиган омилларга ирсий мойиллик мавжудлиги (18,0%), алиментар бузилишлар (26,4%), ёмон одатлар (16,4%) ва ёндош касалликлар (75,5%) мавжудлиги кириши кўрсатиб берилган.

Ортиқча тана вазни бор бўлган беморларнинг клиник кўринишлари спектрида юрак оғриғи (90,0% ҳолларда), нафас қисиши (92,7%), ўтроқ ҳаёт тарзи (73,6%), диспептик синдром (69,1%), астеновегетатив синдром (56,4%) энг кўп тарқалганлиги аниқланган.

#### 1-жадвал

#### Текширилган беморларнинг нозологик бирликлар ва жинси бўйича тақсимланиши

Касаллик	Эркаklar		Аёллар		Жами	
	Мутлоқ	%	Мутлоқ	%	Мутлоқ	%
ТҲТК	26	23,6	25	22,7	51	46,4
ЮҚТК	32	29,1	27	24,6	59	53,6
Жами	58	52,7	52	47,3	110	100

Йўлдош касалликлар спектрининг муҳим қисми юрак ишемик касаллиги (10,9%), гипертония (19,1%), қандли диабет (12,7%), сурункали холецистит (14,5%), сурункали панкреатит (5,5%), сурункали ошқозон ва ўн икки бармоқли ичак яраси (10,9%), сурункали пиелонефрит (8,1%) нозологик бирликлари шаклида намоён бўлган. Беморларга қўйилган барча ташхислар 10-марта қайта кўриб чиқилган Халқаро Касалликлар Таснифи (ХКТ-10) асосида қўйилган.

Қондаги холестерин миқдорини липидга қарши омил билан аниқлаш учун қондаги холестерин ферментатик колориметрик тест ёрдамида аниқланган. Атеросклероз бўйича Европа жамияти 30 ёшгача бўлганлар учун 4,64 ммол/л (180 мг/дл) гача ва 30 ёшдан ошганлар учун 5,16 ммол/л (200 мг/дл) гача бўлган даражани «меъёр», деб ҳисоблашни тавсия қилади.

Юқори зичликдаги липопротеид (ЮЗЛП) ва паст зичликдаги липопротеид (ПЗЛП) холестеринни ферментатив аниқлашга асосланган тўғридан тўғри гомоген тест. Тўплам бевосита миқдорий аниқлаш учун мўлжалланган.

Ортиқча вазнли беморларда генотипни аниқлаш усуллари. Тадқиқот Миллий олимпия қўмитаси (МОҚ) қошидаги Республика спорт тиббиёти илмий-амалий маркази лаборатор диангностика бўлимида олиб борилган. ДНК олиш учун биологик материални йиғиш белгиланган инсон ҳуқуқлари тартибига мувофиқ амалга оширилди, бу субъектларнинг ёзма розилиги билан тиббий текширувдан сўнг амалга оширилган (инсон геноми ва инсон ҳуқуқлари бўйича Умумжаҳон Декларацияси; 1997 йил 11 ноябр). Геномик ДНК периферик веноз қондан ажратиб олинган. Қон олиш антикоагулянт сифатида К2-ЕДТА ўз ичига олган вакуум тизими ёрдамида амалга оширилган. ДНК изоляция ДНК/РНК изоляция кит (Рибот-тайёргарлик, Интерлабсервисе, РФ) кўрсатмаларига мувофиқ амалга оширилган). Реал вақтда ПЗР кўчириш натижаси ген ва генотиплар аниқланган.

Тана массаси индексини Кетле формуласи бўйича ҳисобладик:

$$\text{ИМТ (кг/м}^2\text{)} = \text{масса (кг)} / \text{рост (м}^2\text{)}$$

ТМИ қараб (ЖССТ таснифи бўйича, 1997) ажратилган: нормал тана оғирлиги 18.5-24.9 кг/м<sup>2</sup>, ортиқча тана оғирлиги - 25-29,9 кг/м<sup>2</sup>, семизлик I даражаси - 30-34.9 кг/м<sup>2</sup>, II даражали семизлик - 35-39,9 кг/м<sup>2</sup>, III даражали семизлик -  $\geq 40$  кг/м<sup>2</sup>.

Олинган маълумотларни статистик қайта ишлаш қуйидаги параметрларни ҳисоблаш билан амалга оширилган: арифметик ўртача (M), арифметик ўртача хатолик (t), ўртача квадратик четланиш, ишонч оралиғи. Эҳтимоллик даражаси  $p < 0,05$  бўлганда кўрсаткичлар орасидаги фарқлар муҳим ҳисобланган. Илмий тадқиқотларни ташкил этиш ва ўтказишда далилларга асосланган тиббиёт тамойилларига амал қилинган.

Диссертациянинг учинчи бобида **«Ортиқча тана вазни ва семизлик кузатилган беморларда ген-генотиплар тарқалганлигининг ўзига хос хусусиятлари»** бўйича шахсий изланишлар натижалари келтирилган.

Ўрганиш давомида учта ген – ADRB2 (rs1042713) A>G; ADRB3 (rs4994) Trp64Arg ва PPARG2 (rs1801282)\_C34G ўрганилган, шунингдек уларга алоқадор етти генотип – A/A; A/G; Trp/Trp; Trp/Arg; C/G; C/C; G/G учраш даражаси ҳам таҳлил қилинган (2-жадвал).

Олинган натижалар шуни кўрсатганки, ген ва генотипларнинг учраш даражаси асосий гуруҳга асосан 51,5 ва 59,0 ёш оралиғида (ўртача 54,03 ёш) кузатилган: назорат гуруҳида 23,0 ва 28,7 ёш оралиғида (ўртача ёш 26,0 ёш) кузатилган. Келтирилган генлар бўйича ёш градациялари бир хил тарқалган бўлса, генотиплар бўйича бирмунча фарқли бўлди. C/C (51,5 ёш), Trp/Trp (52,1 ёш) ва A/G (52,3 ёш) генотиплари нисбатан ёш беморларда кўп учраган бўлса, G/G (57,0 ёш) ва Trp/Arg (59,0 ёш) генотиплари бирмунча ёши каттароқ беморларда аниқланди. Асосий ва назорат гуруҳларига мансуб беморлар орасида ёш бўйича катта фарқ борлиги эътиборли ҳолат сифатида эътироф этилган.

**Юрак қон-томир тизими касалликлари ташхисланган беморлар ёши ва жинси боғлиқ ҳолда ген ва генотиплар учраш даражаси**

Генлар	Гено-типлар	Ёш		Жинс			
				Эркак		Аёл	
		АГ	НГ	АГ	НГ	АГ	НГ
ADRB2 (rs1042713) A>G	A/A	53,0	27,5	16/50,0	4/50,0	12/44,4	4/57,1
	A/G	52,3	25,6	16/50,0	4/50,0	15/55,6	3/42,9
ADRB3 (rs4994) Trp64A <sub>rg</sub>	T <sub>rp</sub> /T <sub>rp</sub>	52,1	26,5	28/87,5	6/75,0	27/100,0	7/100,0
	T <sub>rp</sub> /A <sub>rg</sub>	59,0	27,0	4/12,5	2/25,0	0/0	0/0
PPARG2 (rc18012 82)_C34G	C/G	53,3	23,5	20/62,5	3/37,5	4/14,8	1/14,2
	C/C	51,5	28,7	12/37,5	4/50,0	19/70,4	5/71,4
	G/G	57,0	23,0	0/0	1/12,5	4/14,8	1/14,2
Жами		54,03	26,0	32/54	8/53	27/46	7/47

Изоҳ: суратда мутлоқ, махражида нисбий (%) кўрсаткичлар; АГ – асосий гуруҳ; НГ – назорат гуруҳи.

Жинсга боғлиқ ҳолат таҳлил қилинганда асосий (n=32) ва назорат (n=8) гуруҳларига мансуб эркакларда ген ва генотиплар учраш даражаси бири-бирига яқин бўлди. ADRB2,(rs1042713) A>G гени учраш даражаси ҳар иккала гуруҳда бир хил бўлган, шунга ўхшаш кўрсаткичлар ADRB3(rs4994) Trp64Arg ва PPARG2(rs1801282)\_C34G генларида ҳам кузатилган.

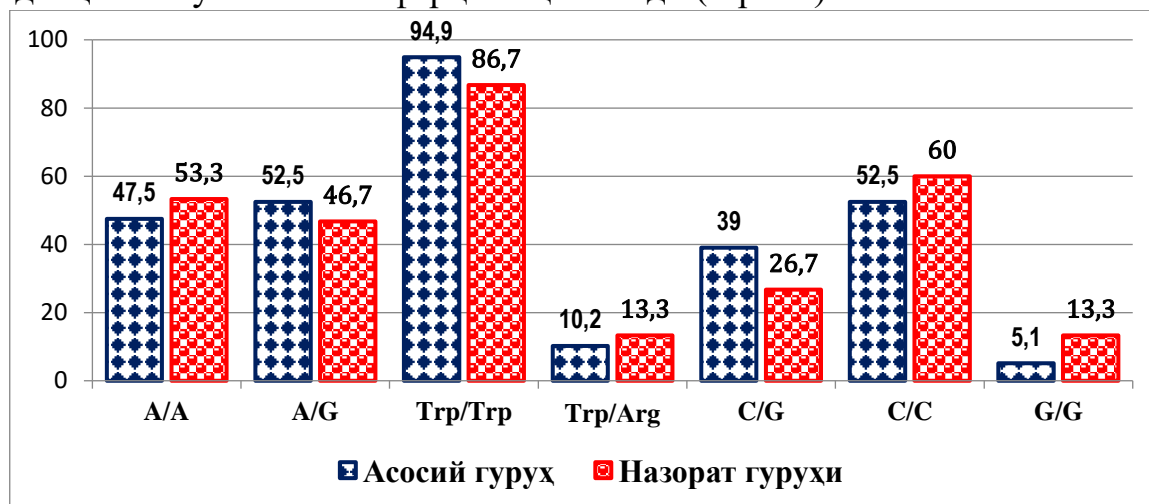
Аммо, генотиплар учраш даражаси бўйича эркакларда гуруҳлар орасида бирмунча фарқ аниқланган - Trp/Trp, C/G генотиплари асосий гуруҳда назорат гуруҳига нисбатан кўп учраган бўлса, Trp/Arg, C/C ва G/G генотиплари мос равишда кам учради. Шунини таъкидлаш лозимки, асосий гуруҳ эркакларида барча 7 та генотип орасида Trp/Trp (32 тадан 28 та ҳолат, 87,5%), C/G (32 тадан 20 та ҳолат, 62,5%) генотиплари 50% лик натижадан кўп учраган бўлса, назорат гуруҳида учраш даражасини юқори бўлиши фақат Trp/Trp (8 тадан 6 та ҳолат 75,0%) генотипида кузатилган.

Аёлларда натижалар эркаклар кўрсаткичларидан бир мунча фарқ қилади. Асосий гуруҳда Trp/Trp (27 тадан 27 та ҳолат, 100,0%), C/C (27 тадан 19 та ҳолат, 70,4%), A/G (27 тадан 15 та ҳолат, 55,6%) генотипларининг учраш даражаси кўп бўлган бўлса, назорат гуруҳига мансуб аёлларда фарқли натижалар олинди – уларда Trp/Trp (7 тадан 4 та ҳолат, 57,1%) генотиплари кўп учраган. Асосий гуруҳдаги эркакларда Trp/Trp; Trp/Arg; C/G генотиплари кўп учраган бўлса, асосий гуруҳдаги аёлларда Trp/Trp, C/C, A/G генотиплари кўп учраган. Назорат гуруҳидаги эркакларда 50% лик чегарадан Trp/Trp генотипи ўтган бўлса, шу гуруҳдаги аёлларда Trp/Trp генотипидан ташқари C/C ва A/A генотипларини ҳам таъкидлаш жоиз.

Умумий касаллар сони бўйича ген ва генотиплар учраши юқоридаги тенденцияни такрорлаган. Генлар ичида генотиплари учраш даражаси турлича бўлгани эътиборли ADRB2 (rs1042713) A>G гени генотиплари A/A

A/G амалий жихатдан бир хилда учраган бўлса (мос равишда 47,5% ва 52,5%), ADRB3 (rs4994) Trp64Arg генида Trp/Trp генотиби Trp/Arg генотипидан яққол устунлик кўринишида учради (мос равишда 94,6% 10,2%), PPARG2 (rs1801282)\_C34G генида яққол устунлик C/C генотипида C/G ва G/G генотипларига нисбатан бўлди (мос равишда 52,5% қарши 39,0% ва 5,1%). Асосий ва назорат гуруҳи кўрсаткичларига назар солсак, Trp/Trp генотипининг ҳар иккала гуруҳда кўп учраётганига эътибор берамиз – мос равишда 94,9% (n=56) ва 86,7% (n=13).

Учраш фоизлари бўйича жинслараро фарқ кузатилган бўлса ҳам, учраш тенденцияси бўйича катта фарқ аниқланмади (1-расм).

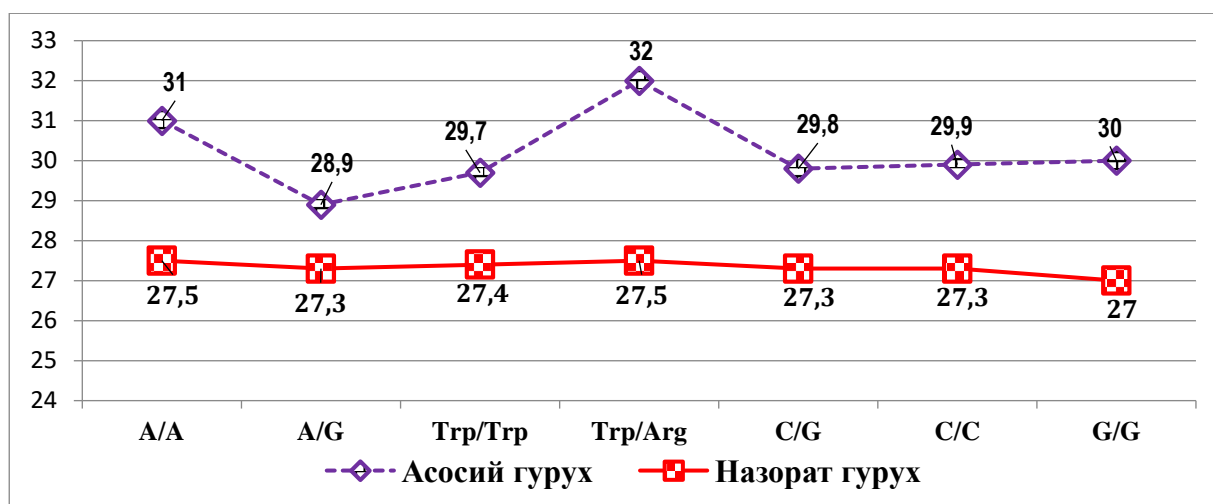


**1-расм. Юрак қон-томир тизими билан касалланган пациентларда генотиплар қиёсий учраш даражаси фоизи**

Кўриниб турибдики, Trp/Trp, C/C, A/G ва A/A генотиплари ҳар иккала гуруҳда ҳам бошқа генотипларга нисбатан кўп учраши билан тафовутланган, энг кам учраган генотип G/G эканлиги эътироф этилган.

Илмий ишнинг кейинги босқичида ген ва генотипларнинг гуруҳлар бўйича (асосий ва назорат) пациентлар бўйи, вазни ва тана массаси индекси (ТМИ) мослиги ўрганилган. Олинган натижалар шуни кўрсатганки, асосий гуруҳда ўрганилаётган ген ва генотипларнинг пациентлар бўйича боғлиқ фарқ қилувчи хусусиятлари кузатилган. Пациентлар бўйи ўлчамлари бўйича тафовутлар аниқланмаган, уларнинг пациентлар бўйича боғлиқлик хусусиятлари йўқлиги кўрсатиб берилган. Бу ген ва генотиплар ЮҚТК ташхисланган беморлар бўйи билан боғлиқ эмаслиги кўрсатиб берилган.

ТМИ бўйича ҳам шунга ўхшаш кўрсаткичлар олинди – асосий гуруҳда Trp/Arg (ўртача 31,0 бирлик), G/G (ўртача 30,0 бирлик) ва A/A (ўртача 31,0 бирлик) генотиплари; назорат – гуруҳида бўлса барча кўрсаткичлар амалий жихатдан бир хил бўлиб, ТМИ га тўғридан-тўғри боғлиқ генлар аниқланмаган (2-расм).



**2-расм. Юрак қон-томир тизими ташҳисланган беморлар ген ва генотипларнинг тана массаси индекси кўрсаткичларига мос учраш даражаси, бирлик**

Шундай қилиб, ЮҚТТК ташҳисланган беморлар ген ва генотиплари учраш даражаси уларнинг бўйи билан боғлиқ бўлмаган, генотипларга мос кескин фарқланувчи рақамлар аниқланмаган. Аммо, беморлар массасига боғлиқ ўзига хосликлар кузатилган. Ҳар иккала гуруҳда ҳам тана массаси нисбатан ортганлиги Trp/Arg, G/G ва A/A генотипларида кузатилган. Назорат гуруҳида ҳам шунга ўхшаш натижа кузатилган - Trp/Arg, G/G генотипларида. Демак, беморлар массаси ортиши асосан Trp/Arg ва G/G генотиплари билан боғлиқ бўлган, назорат гуруҳида ҳам шу кўрсаткичлар кузатилиши ушбу генотипларнинг ТМИ кўтарилиши билан боғлиқ.

Илмий ишнинг кейинги босқичида ушбу касалликка чалинган беморлар қонида холестерин ва ёғ кислоталари миқдорининг ген ва генотиплар аниқланиш даражасига боғлиқлиги ўрганилган ва таҳлил қилинган.

Олинган натижалар шуни кўрсатганки (3-жадвал), қондаги холестерин миқдори назорат гуруҳида барча ҳолатларда меъёр кўрсаткичлар (референт кўрсаткичлар 3,1 мкмол/л дан 5,0 мкмол/л гача) доирасида бўлган. Ушбу кўрсаткичлар ўртача 3,9 мкмол/л дан 4,5 мкмол/л гача бўлиб, референт кўрсаткичлар доирасида бўлганлиги исботланган.

Назорат гуруҳи кўрсаткичларининг энг кўп миқдори ADRB3(rs4994) Trp64Arg генига қарашли Trp/Arg генотиби (4,5 мкмоль/л) ва PPARG2(rs1801282)\_C34G генининг G/G генотипига (4,4 мкмоль/л) тўғри келган. Аммо, шуни таъкидлаш лозимки, олинган натижалар назорат гуруҳида бир бирига жуда яқин бўлиб, яққол фарқли параметрлар аниқланмаган. Асосий гуруҳда бўлса, тафовут яққол намоён бўлган ( $P < 0,002$ ), олинган барча беморлар параметрлари меъёр кўрсаткичларидан (3,1-5,0 ммоль/л) сезиларли юқорилиги билан ажралиб турган - ўртача 6,9 ммоль/л дан 7,4 ммоль/л гача. Генлар ва генотиплар бўйича энг кўп аниқланиш назорат гуруҳига ўхшаш бўлган - ADRB3(rs4994) Trp64Arg генига қарашли Trp/Arg генотиби - ўртача 7,4 ммоль/л. Шунга ўхшаш кўрсаткич A/G (ўртача 7,1 ммоль/л) ва Trp/Trp генотибида (ўртача 7,0 ммоль/л) ҳам кузатилган ( $P < 0,05$ ).

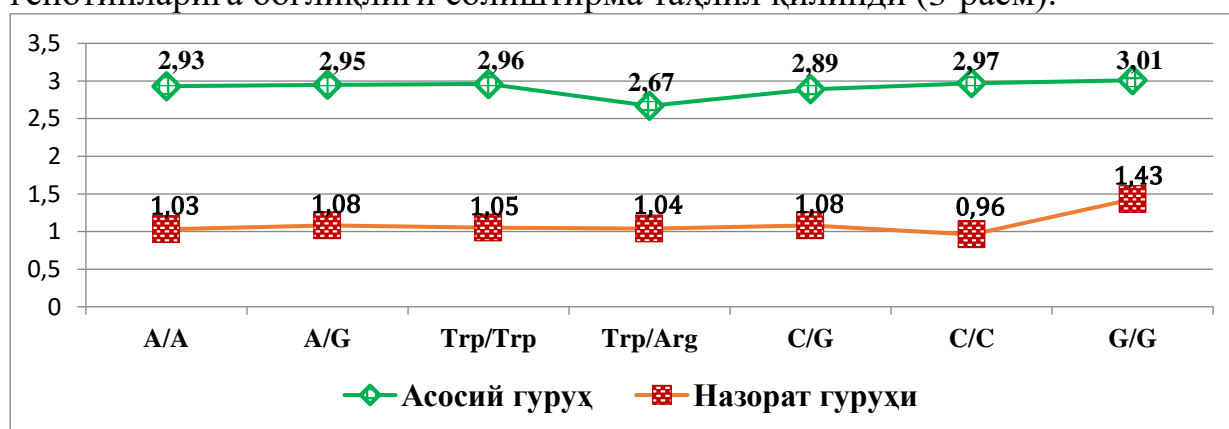
**Юрак қон-томир тизими касалликлари кузатилган беморлар қонидаги  
холестерин ва ёғ кислоталарининг ген ва генотиплар учраш даражасига  
боғлиқлиги қиёсий кўрсаткичлари**

Генлар	Гено- типлар	Холестерин, (3,1-5 ммоль/л)		ЮЗЛП (0,72-1,63 ммоль/л)		ПЗЛП (2,02-4,79 ммоль/л)	
		АГ	НГ	АГ	НГ	АГ	НГ
ADRB2 (rs1042713) A>G	A/A	6.9±0,17*	4,3±0,16	2.93±0,3*	1,03±0,04	6.94±0,5*	2,54±0,19
	A/G	7.1±0,13*	4,1±0,13	2.95±0,2*	1,08±0,05	6.97±0,3*	2,31±0,13
ADRB3 (rs4994) Trp64A <sub>rg</sub>	Trp/Trp	7.2±0,0,12*	4,2±0,12	2.96±0,2*	1,05±0,04	6.95±0,3*	2,41±0,14
	Trp/Arg	7.4±0,3*	4,5±0,36	2.67±0,4*	1,04±0,04	7.04±0,2*	2,60±0,1
PPARG2 (rs1801282) C34G	C/G	7.05±0,11*	3,9±0,18	2.89±0,3*	1,08±0,04	6.91±0,6*	3,0±0,13
	C/C	7.01±0,14*	4,3±0,16	2.97±0,2*	0,96±0,04	6.98±0,3*	2,29±0,14
	G/G	6.9±0,12*	4,4±0,26	3.01±0,3*	1,43±0,14	7.03±0,2*	3,35±0,6
Жами		7.05±0,12*	4,2±0,11	2,91±0,12*	1,10±0,03	6.97±0,2*	2,64±0,12

Изоҳ: АГ - асосий гуруҳ, НГ - назорат гуруҳи. \*- асосий ва назорат гуруҳлар орасидаги ишончлилик белгиси.

Аниқлашича, беморларда (асосий гуруҳ) ортиқча вазн борлиги ТМИ юқорилигини белгилаб берган генотиплар (Trp/Arg, G/G, A/A) қонда холестерин миқдори юқори бўлган ҳолатда ҳам кўп кузатилгани бир хил генотиплар тана массаси ортиши, юқори ТМИ бўлиши, қонда холестерин концентрацияси ошгани билан боғлиқлиги исботланган. Бу ҳолатлар беморларда ЮҚТК келиб чиқишига асосий сабаб бўлишган, бундай ҳолатлар ортиқча тана вазни ошиши кузатилган беморлар учун ген-генотиплар тарқалишининг асосий ўзига хос хусусиятлари сифатида талқин қилинган.

Ортиқча тана вазни ва семизликда юқори ва паст зичликка эга липопротеинлар (ЮЗЛП ва ПЗЛП) ўрни юқорилигини инобатга олиб уларнинг беморлар ва назорат гуруҳига киритилган шахслар ген ва генотипларига боғлиқлиги солиштирма таҳлил қилинди (3-расм).



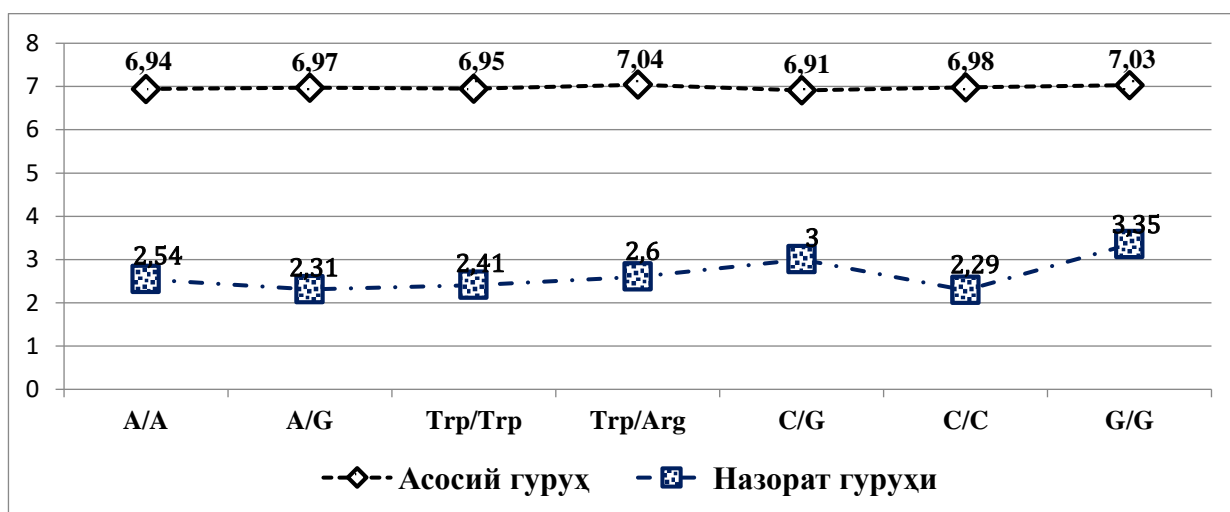
**3-расм. ЮҚТМ ташхисланган пациентлар қонида ЮЗЛП миқдорининг  
генотипларга боғлиқ солиштирма кўрсаткичлари, ммоль/л**



Кўрсаткичлардан кўриниб турибдики, ҳар иккала гуруҳда энг юқори кўрсаткич G/G генотип билан боғлиқ бўлган - мос равишда 3,01 ммоль/л ва 1,43 ммоль/л ( $P < 0,05$ ). Бу ҳолат ҳар иккала гуруҳда бир хил бўлган. Аммо, бундан фарқли равишда беморларда катта кўрсаткичлар Trp/Trp ва C/C генотипларига ҳам мансуб бўлди - мос равишда ўртача 2,96 ммоль/л ва 2,97 ммоль/л ( $P < 0,05$ ). Назорат гуруҳида бундай яққол фарқ кузатилмаган.

Бундан ташқари назорат гуруҳи параметрлари меъёр кўрсаткичлари доирасида бўлган бўлса (референт миқдорлар 0,72-1,63 ммоль/л), асосий гуруҳ параметрлари меъёр маълумотларидан сезиларли юқорилиги билан ажратиб турган - ўртача 2,67 ммоль/л дан 3,01 ммоль/л гача. Барча кўрсаткичлар тана массаси юқорилиги, ТМИ, холестирын миқдорининг қонда меъёрдан ошиши билан узвий боғлиқ бўлган, назорат гуруҳида бундай боғлиқлик кузатилмаган. Шу сабабли асосий гуруҳдаги бундай боғлиқликлар «патологик боғлиқликлар», назорат гуруҳидаги боғлиқликлар «физиологик боғлиқликлар» деб талқин қилинган.

Шунга ўхшаш натижалар қондаги ПЗЛП бўйича ҳам олинди (4-расм).



**4-расм. ЮҚТТК кузатилган беморлар ПЗЛП миқдорининг генотипларга боғлиқ қиёсий кўрсаткичлари, ммоль/л**

ЮҚТК кузатилган беморлардагига ўхшаш тадқиқотлар ТҲТК ташҳисланган беморларда ҳам ўтказилган. Солиштириш осон бўлиши учун уларда ҳам худди шу ген ва генотиплар аниқланган. Олинган натижалар шуни кўрсатганки, таққослаш гуруҳида барча ген ва генотиплар учраш даражаси ўртача ёши назорат гуруҳига нисбатан барча ҳолатларда катта бўлган (4-жадвал).

Ҳар иккала гуруҳда ҳам энг юқори ёш градацияси бир хил ген ва генотипда учраган - мос равишда ТГда 50,6 ёш ва НГда 28,7 ёш PPARG2(rs1801282)\_C34G генига қарашли C/C генотипида. Энг ёш беморлар гуруҳида ҳам аниқ қонуният кузатилди, бундай ҳолатда ҳам битта ген ва G/G генотипида бўлди-мос равишда 41,0 ёш ва 23,0 ёш.

## 4- жадвал

## Таянч-ҳаракат тизими касалликлари ташхисланган беморларда ёш ва жинсига боғлиқ холда ген ва генотиплар учраш даражаси, %

Генлар	Генотип	Ёши		Жинс			
				Эркак		Аёл	
		ТГ	НГ	ТГ	НГ	ТГ	НГ
ADRB2 (rs1042713) A>G	A/A	47,4	27,5	11/42,3	4/50,0	11/44,0	4/57,1
	A/G	50,1	25,6	15/57,7	4/50,0	14/56,0	3/42,9
ADRB3 (rs4994) Trp64A <sub>rg</sub>	T <sub>rp</sub> /T <sub>rp</sub>	41,5	26,5	19/73,1	6/75,0	19/76,0	7/100,0
	T <sub>rp</sub> /A <sub>rg</sub>	47,3	27,0	7/26,9	2/25,0	5/20,0	0/0
PPARG2 (rs18012 82)_C34G	C/G	46,3	23,5	7/26,9	3/37,5	5/20,0	1/14,3
	C/C	50,6	28,7	15/57,7	4/50,0	19/76,0	5/71,4
	G/G	51,0	23,0	4/15,4	1/12,5	0/0	1/14,3
Жами		46,2	26,0	26/51	8/53	25/49	7/47

Изох: ТГ-таққослаш гуруҳи; НГ-назорат гуруҳи.

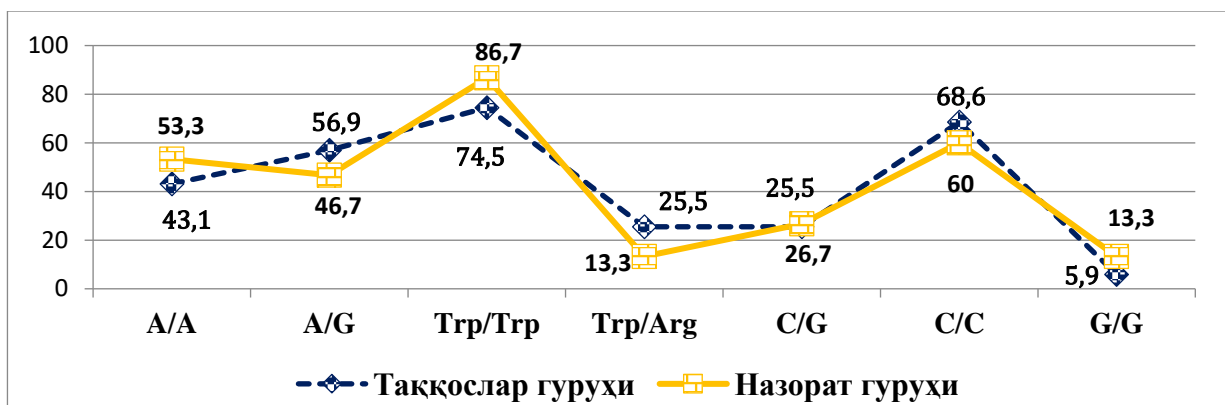
Эркак жинсига мансуб ТГга киритилган беморларда энг кўп учраган генотип T<sub>rp</sub>/T<sub>rp</sub> бўлган - 73,1% (n=19), аёлларда ҳам худди шунга ўхшаш натижа қайд қилинган - 75,0% (n=6) учраш даражаси айнан шу генга (T<sub>rp</sub>/T<sub>rp</sub>) тўғри келган. Энг кам учраш даражаси бўйича ҳам ТГ ва НГларга кирувчи эркакларда битта генотипда кузатилган - G/G да мос равишда 15,4% (n=4) ва 12,5% (n=1). Бундай аниқ қонуният ушбу касалликка хос бўлиб, патологик жараён организмда генотипик даражада ўзгаришлар келиб чиқмагани билан изоҳланади.

Аёлларда ҳам кўрсаткичлар амалий жихатдан бир хил бўлган - энг кўп учраш фоизи T<sub>rp</sub>/T<sub>rp</sub> генотипига тўғри келса, энг ками G/G генотипига тўғри келган. Жинслараро тафовут кузатилишида ТХТК учун ўзига хос хусусият сифатида талқин қилинган. ТГга мансуб эркаклар ва аёлларда, шунингдек НГга мансуб турли жинсларга мансуб шахсларда ҳам айнан шу генотипларга таалуқлиги эътиборлидир.

Ушбу беморларда ген ва генотиплар учраш даражаси беморлар бўйи ва оғирлигига боғлиқлиги ўрганилган. Беморлар бўйича боғлиқлик ТГда T<sub>rp</sub>/A<sub>rg</sub> генотипи ва A/G генотипларида кузатилган, НГда бўлса бу боғлиқлик G/G ва C/C генотипларида кузатилган. ТГ ва НГларида беморлар бўйича маълум қонуниятлар кузатилмаган. Энг юқори вазн G/G генотипда (ҳар иккала солиштирилаётган гуруҳда ҳам) учраган. ТМИ бўйича ҳам шундай қонуният кузатилган.

Учраш даражаси бўйича ҳам ўзига хос хусусиятлар кузатилган. Эътиборли жихати шундаки, таққослаш гуруҳида T<sub>rp</sub>/T<sub>rp</sub> генотипи энг кўп учраган - 74,5%. Кейинги ўринда C/C генотипи (68,9%) ва A/G генотипи (56,9%) бўлишган. Энг кам учраш даражаси G/G генотипи (5,9%) ва C/G генотипларида (25,5%) учраган. Назорат гуруҳида энг кўп учраган генотип T<sub>rp</sub>/T<sub>rp</sub> бўлган (86,7%), кейинги ўринларда C/C генотипи (60,0%) ва A/A

генотиплари (53,3%) бўлган. Кўриниб турибдики, ҳар учала генотип ҳам турли генларга мансублиги эътиборни тортади, шунингдек уларнинг турли генларда учраш даражаси бўйича назорат гуруҳида маълум қонуният кузатилмаган. Энг кам учраган генотипларга Trp/Trp (13,3%) ва G/G генлари кирган (13,3%). Ҳар иккала гуруҳ солиштирилганда энг кўп учраш даражаси ҳар иккала гуруҳда олиш жihatдан бир хил эканлиги аниқланган - Trp/Trp ва C/C генотиплари. Энг кам учраш даражаси бўйича ҳам бир хил натижалар олинган (5-расм)



**5-расм. Таянч-ҳаракат тизими касалликлари кузатилган беморларда генотиплар учраш даражаси, %**

5-расмдаги учраш даражаси бўйича ҳосил бўлган «чўққи»лар ва «пасайиш»лар ҳар иккала гуруҳда бир хил бўлгани эътироф этилган.

Ортиқча тана вазни ва семизлик учун холестерин, юқори ва паст зичликдаги ёғ кислоталарининг улкан аҳамиятини ҳисобга олган ҳолда уларнинг ген ва генотипларга боғлиқлик хусусияти ўрганилган (5-жадвал).

Таққослаш ва назорат гуруҳларига киритилган беморлар қонидаги холестерин миқдорининг ўртача кўрсаткичлари солиштирилма ўрганилганда шу аниқландики, барча ҳолатларда ушбу кўрсаткич ўртача меъёр кўрсаткичлардан ишонарли даражада юқори бўлган ( $P < 0,05$ ). Генотиплар бўйича тақсимланганда холестериннинг энг юқори концентрацияси PPARG2(rs1801282)\_C34G генининг C/G генотипига тўғри келган энг кам миқдори эса шу генининг G/G генотипига мос бўлган.

Назорат гуруҳи бўйича натижалар тамомила бошқача бўлган: биринчидан, беморларнинг барча кўрсаткичлари референт кўрсаткичлар доирасида бўлган, меъёрдан ошиши аниқланмаган; иккинчидан, холестерин энг юқори концентрацияси ADRB3(rs4994)Trp64Arg гени Trp/Arg генотипига тўғри келган, энг кам миқдори эса PPARG2(rs1801282)\_C34G гени C/G генотипига тўғри келган. Таққослаш ва назорат гуруҳларида генотиплар мос келмаслиги, холестериннинг қонда кўп миқдорда учрашини таъминловчи генлар мавжудлиги аниқланган.

**Таянч-ҳаракат тизими касалликлари кузатилган беморлар қонидаги  
холестирин ва ёғ кислоталарининг ген ва генотипларга боғлиқ  
ҳолатдаги аниқланиш кўрсаткичлари**

Генлар	Генотип	Холестерин, 3,1 - 5 моль/л		ЮЗЛП, 0,72 - 1,63 ммоль/л		ПЗЛП, 2,02 - 4,79 ммоль/л	
		ТГ	НГ	ТГ	НГ	ТГ	НГ
		ADRB2, (rs1042713) A>G	A/A	6.5± 0,17*	4,3± 0,16	2.47± 0,2*	1,03± 0,04
	A/G	6.6± 0,13*	4,1± 0,13	2.51± 0,2*	1,08± 0,05	6.5± 0,4*	2,31± 0,13
ADRB3 (rs4994) Trp64A <sub>rg</sub>	T <sub>rp</sub> /T <sub>rp</sub>	6.6± 0,12*	4,2± 0,12	2.45± 0,1*	1,05± 0,04	6.6± 0,3*	2,41± 0,14
	T <sub>rp</sub> /A <sub>rg</sub>	6.5± 0,17*	4,5± 0,36	2.62± 0,3*	1,04± 0,04	7.03± 0,8*	2,60± 0,1
PPARG2 (rc18012 82)_C34G	C/G	6.8± 0,17*	3,9± 0,19	2.11± 0,2*	1,08± 0,04	6.68± 0,6*	3,0± 0,13
	C/C	6.5± 0,13*	4,3± 0,16	2.67± 0,1*	0,96± 0,04	6.69± 0,4*	2,29± 0,14
	G/G	6.1± 0,33*	4,4± 0,26	2.14± 0,4*	1,43± 0,14	6.56± 0,7*	3,35± 0,5
Жами		6.5± 0,11*	4,2± 0,11	2.42± 0,1*	1,10± 0,03	6.6± 0,3*	2,64± 0,12

Изоҳ: ТГ-таққослаш гуруҳи; НГ-назорат гуруҳи; \*- таққослаш ва назорат гуруҳи орасидаги фарқлар ишончилиги белгиси.

ЮЗЛП ва ПЗЛП бўйича ҳам юқоридагига ўхшаш натижалар олинган. Ҳар иккала ҳолатда ҳам таққослаш гуруҳида барча кўрсаткичлар танланган меъёр параметрларидан (ЮЗЛП бўйича 0,72 - 1,63 ммоль/л; ПЗЛП бўйича 2,02 - 4,79 ммоль/л) юқори бўлган ( $P < 0,05$ ). Кўрсаткичлар юқори даражада учраш интенсивлиги ПЗЛП да сезиларли равишда баланд бўлганлиги эътиборли ҳолатдир. ЮЗЛП энг юқори даражаси таққослаш гуруҳида C/C генотиби (ўртача 2,67 ммоль/л) ва Trp/Arg генотипларига (ўртача 2,62 ммоль/л) мос келди (3.6 расм). Эътиборлиси шундаки, назорат гуруҳидаги энг юқори кўрсаткичлар (ўртача 1,43 ммоль/л ва 1,08 ммоль/л) бошқа генотипларга тўғри келган - G/G ва C/G генотиплари.

ПЗЛП бўйича ҳам натижалар шунга ўхшаш бўлган, таққослаш ва назорат гуруҳлари энг кўп учраган параметрлари бошқа бошқа генотипларга тўғри келган. Бу ҳолат ПЗЛП нинг қондаги юқори канцентрацияси организмнинг маълум генотиплари билан бошқарилишини кўрсатиб турибди.

Диссертациянинг тўртинчи боби «**Кетле индекси кўрсаткичларига боғлиқ холда ортиқча вазнини белгиловчи ген ва генотиплар эпидемиологияси**» бўйича материалларни ўрганишга бағишланган.

Бунинг учун ортикча тана вазнига эга бўлган 102 нафар беморлар текширишдан ўтказилган. Текширишдан ўтган 102 нафар беморнинг 30 нафари назорат гуруҳига, 72 нафари асосий гуруҳга тақсимланган.

72 нафар асосий гуруҳдаги беморлар ТМИ га қараб 3 гуруҳга бўлинган: 20 нафар беморда ортикча тана вазнининг I-даражаси, 13 нафарда II-даражаси ва 11 нафарда III-даражаси аниқланган.

Юқорида кўрсатилган беморларда бўйи, тана оғирлиги, ортикча тана вазни индекси, қондаги 3 хил турдаги генлар ва уларнинг 7 хил генотиплари аниқланиб натижалар таҳлил қилинди.

Ортикча тана вазнининг 1-даражасида энг кўп ўрганган генотиплар Trg/Trg ва C/C бўлиб (55%, n=11), энг кам учраган генотиплар қаторига C/G (35%, n=7) ва G/G (10%, n=2) киришган. Бу ҳолат ушбу беморларни олиб боришда ҳисобга олишини зарур, деб ҳисобланган.

Ген ва генотипларнинг жинсга боғлиқ ҳолатда 1-даражаси эркаклар орасида ADRB3 (rs4994)Trp64Arg генининг Trp/Arg генотиби устунлик қилган (40%, n=8). Кейинги ўринда ADRB2 (rs1042713) A>G генининг A/G генотиби бўлган (35%, n=7). Шунингдек, энг кам учраган генларга ADRB3 (rs4994)Trp64Arg гени Trp/Trp гени (10%, n=2) ва PPARG2 (rs1801282)\_C34G генининг G/G гени (5%, n=1) бўлган.

Шуниси эътиборлики, ортикча тана вазнининг I-даражаси кузатилган аёлларда ген ва генотиплар учраши бирмунча фарқли бўлган. Эркакларда ҳам учраган генотиплардан бири Trp/Trp аёллар орасида энг кўп учраши билан (45%, n=9) ажралиб турган. Шунингдек, шу тоифа эркакларда энг кўп учраган генотип Trp/Arg аёлларда энг кам фоизда учраши билан (5%, n=1) эътиборли бўлган. Шунга ўхшаш номувофиқлик амалий жихатдан барча ўрганилаётган генотипларда ҳам учраган. Ҳар иккала жинсда ҳам бир хилда энг кам учраган генотип G/G бўлган - мос равишда 1 тадан ҳолатда (5% дан).

Ортикча тана вазнининг I-даражаси аниқланган беморларда АЛТ ва АСТ юқори ва паст миқдорлари маълум бир генотип билан боғлиқлиги аниқланган – юқори параметрлари Trp/Arg, паст параметрлари G/G генотипига тўғри келган. Амалий жихатдан барча ўрганилган биокимёвий параметрларнинг энг кам концентрациялари PPARG2(rs1801282)\_C34G гени G/G генотипига тўғри келиши эътиборли ҳолат сифатида кўрсатилган.

Ушбу беморлар қонидаги холестерин, ПЗЛП ва ЮЗЛП концентрациялари энг юқори ва паст миқдорлари ADRB2,(rs1042713)A>G генига, аммо турли генотипларига таалукли эканлиги аниқланган. Демак, қондаги холестерин ва ёғ кислоталари концентрациялари бошқаруви шу ген ва унга мансуб A/G ва A/A генотипларига мансублиги исботланган.

Ортикча тана вазнининг II-даражаси ADRB2 (rs1042713)A>G гени биринчи генотибида 4 нафар беморларда (A/A-36.4%) ва иккинчи генотибида 7 нафар беморда (A/G-63.6%) аниқланган. ADRB3 (rs 4994)\_Trp 64 Arg генининг биринчи генотиби 8 нафар беморда (Trp/Trp - 72,7%) ҳолатда аниқланган бўлса, иккинчи генотип Trp/Arg эса 3 та ҳолатда (27,3%) аниқланган.

PPARG2 (rs1801282)\_C34G гени C/G генотиби 2 нафар беморда энг кам (18,2%) ҳолатда аниқланган, 9 нафар беморда C/C генотип (81,8%), энг кўп учраган бўлса, учинчи генотип G/G- умуман аниқланмаган.

Ушбу беморларда АЛТ ва АСТ энг юқори кўрсаткичлари ҳамда умумий ва озод билирубин, мочевино энг паст параметрлари битта генотипга (A/A) таалуқли эканлиги аниқланган, бошқа қонуниятлар аниқланмаган. Ушбу тоифа беморларнинг ортиқча тана вазни I-даражасига мансуб беморлардан фарқи - ушбу энг юқори ва паст параметрларнинг бошқа генотипларга (Trp/Arg, G/G) мансублиги ва G/G генотипининг умуман аниқланмаганидир.

Ўрганилаётган тоифа беморлар қонидаги холестерин, ЮЗЛП ва ПЗЛП нинг қондаги энг юқори концентрациялари (мос равишда ўртача 5,77 ммоль/л; 1,22 ммоль/л ва 2,81 ммоль/л) A/G генотиби, энг паст кўрсаткичлари (мос равишда ўртача 5,47 ммоль/л; 1,05 ммоль/л ва 2,32 ммоль/л) A/A генотиби билан боғлиқлиги аниқланган. Ҳар иккала генотип ҳам битта генга мансублиги эътиборли ҳолатдир. Холестерин концентрацияси барча ҳолатларда меъёрдан ортиқ бўлса, ЮЗЛП ва ПЗЛП миқдорлари меъёр чегараларида бўлган.

Ортиқча тана вазнининг III-даражаси олдинги иккита даражалардан фарқ қилган: биринчидан, учраш даражаси бўйича фақат 3 та генотип аниқланган, 2 та генотип (Trp/Arg, G/G) аниқланмаган; иккинчидан, Trp/Trp генотиби 100,0% ҳолатда аниқланган; учинчидан, генотиплар аниқланиши эркакларда аёлларга нисбатан кам учраган (мос равишда 38,5% ва 61,5%); тўртинчидан, беморлар энг юқори ўртача бўйи ва ўртача тана вазни C/G генотипига тўғри, келган, олдинги ҳолатларда I-даражада бу ҳолат такрорланган эди; бешинчидан, эркаклар ва аёлларда энг кўп учраш ҳолати бир хилда Trp/Trp генотипига тўғри келган.

Шу беморлар қонидаги холестерин, ЮЗЛП ва ПЗЛП каби ёғ кислоталари концентрациясини ген ва генотипларга боғлиқ ҳолда ўрганиш шуни кўрсатганки, ушбу кўрсаткичлар энг юқори миқдорлари A/G генотиби билан, энг паст параметрлари бўлса A/A генотиби билан боғлиқлиги аниқланган. Бу хусусият бўйича учала даража ортиқча тана вазнига эга бўлганлар бир хил бўлган, яъни учала ҳолатда ҳам ушбу кўрсаткичлар бир хил ген ва генотипларга боғлиқ бўлган.

Липид метоболизми учун жавоб берадиган ген полиморфизмини ҳисобга олган ҳолда гиперлипидемияни даволашга янгича ёндашувни ишлаб чиқиш. Барча текширилганлар иккита гуруҳга бўлинган: ТХТК (47.28%) ва ЮҚТТ (52.72%). Назорат гуруҳидаги беморлар ҳар бир ойда бир марта кўрувдан ўтказилган ва ҳар сафар даволовчи шифокорлар уларга турмуш тарзини ўзгартириш, жисмоний машқлар, 1200-1500 ккал ни ўз ичига олган гипокалорик диетага риоя қилиш бўйича тавсиялар берилган, антропометрик маълумотлар қайд этилган. Гипокалорияли диетотерапиядан олдин ва 1 ой кейин холестерин, ЮЗЛП, ПЗЛП концентрациялари аниқланган.

Асосий гуруҳда ADRDB2 (rs1042713) A<sup>^</sup>G гени A/A генотиби асосий гуруҳда беморларда холестерин миқдори, ЮЗЛП, ПЗЛП назорат гуруҳига нисбатан ишонарли кўп учраган (P<0,05), шу геннинг A/G генотибида ҳам шу ҳолат кузатилган. Учта геннинг 7 та генотипининг барчасида холестерин, ЮЗЛП, ПЗЛП миқдори асосий гуруҳда кўп, назорат гуруҳларида кам миқдорда учраган. Айниқса ADRB3 (rs4994)\_Trp64Arg гени Trp/Trp генотибида холестерин, ЮЗЛП, ПЗЛП миқдори энг юқори кўрсаткичларни намоён қилган. Иккала тизим касалликларида ҳам PPARG2 (rs1801282)\_C34G гени G/G генотиби қолган C/G ва C/C генотипларига нисбатан бир неча баробар кам учраган. ЮҚТК учта гени 7 та генотипининг барчасида холестерин, ЮЗЛП, ПЗЛП миқдори асосий гуруҳда юқори даражани ташкил қилса, назорат гуруҳларида паст кўрсаткичларни намоён қилган. ТХТК га нисбатан холестерин, ЮЗЛП, ПЗЛП миқдори ЮҚТК да энг юқори кўрсаткичларда аниқланган.

## ХУЛОСА

1. Юрак қон-томир ва таянч-ҳаракат тизими касалликларида ген ва генотиплар полиморфизмида 3 та геннинг 7 генотиплари ичида ADRB3 (rs4994)\_Trp64Arg генининг Trp/Trp генотиби асосий ва назорат гуруҳларида энг кўп учради, PPARG2 (rs1801282)\_C34G генининг C/C генотиби асосий назорат гуруҳида нисбатан ўртача учради. ADRDB2 (rs1042713)A/G гени A/A генотиби Trp/Trp ва C/C генотипларига нисбатан кам учраган. Қолган PPARG2 (rs1801282)\_C34G ген G/G генотиби асосий ва назорат гуруҳларида бир-бирига нисбатан фарқ қилди. Иккала тизим касалликларида ҳам PPARG2 (rs1801282)\_C34G гени G/G генотиби қолган C/G ва C/C генотипларига нисбатан бир неча баробар кам аниқланди.

2. ЮҚТК ташхисланган пациентлар қонидаги холестерин, ЮЗЛП ва ПЗЛП миқдорлари ген ва генотипларга боғлиқ хусусиятлари ўрганилганда учала кўрсаткичнинг ҳам асосий гуруҳда меъёр параметрдарида сезиларли юқори эканлиги аниқланди, назорат гуруҳи маълумотлари меъёр кўрсаткичлар доирасида бўлди.

3. Холестерин миқдори асосий гуруҳда Trp/Arg, A/G, Trp/Trp генотиплари кўп учраши билан боғланган бўлса, ЮЗЛП концентрацияси G/G, C/C Trp/Trp генотипларида миқдор жihatдан кўп аниқланди, ПЗЛП бўйича Trp/Arg, G/G, C/C генлар алоҳида кўрсатиб берилди. Назорат гуруҳида холестерин бўйича Trp/Arg, G/G, C/C генотиплар, ЮЗЛП бўйича G/G, A/G, C/G генлар, ПЗЛП бўйича G/G, C/G, Trp/Arg генотипларни кўрсатиб ўтамыз. ТМИ ошиши, қонда холестерин, ЮЗЛП, ПЗЛП концентрацияси ошиши генотипларга боғлиқ ўзгариши кўрсатиб берилди.

4. ТМИ холестерин миқдорининг қонда меъёрдан ошиши билан узвий боғлиқ бўлди, назорат гуруҳида бундай боғлиқлик кузатилмади. Шу сабабли асосий гуруҳдаги бундай боғлиқликлар «патологик боғлиқлик», назорат гуруҳидаги боғлиқлик «физиологик боғлиқлик», деб талқин қилинди. ЮҚТК

учта геннинг 7 та генотида холестерин, ЮЗПЛ ва ПЗПЛ миқдори гипокалорияли диетотерапиядан олдин асосий гуруҳда юқори даражани ташкил қилса, гипокалорияли диетотерапиядан кейин бу кўрсаткичларда кескин ўзгаришлар кузатилди, назорат гуруҳларида эса бу кўрсаткичлар ўзгармаганлиги исботланди. ТҲТК га нисбатан холестерин, ЮЗПЛ, ПЗПЛ концентрациялари ЮҚТК да ишонарли юқори эканлиги аниқланди.

5. Ортиқча вазнли беморларни комплекс даволашда ADRB2, ADRB3 ва PPARG2 генотиплари ассоциацияси асосида ишлаб чиқилган парҳездан фойдаланиш тана массаси индекси, умумий холестерин миқдорининг пасайишига олиб келди. ЮЗЛП ва ПЗЛП, бу асосий озиқ моддалар: оқсиллар, ёғлар ва углеводлар алмашинувининг индивидуал генетик хусусиятига боғлиқлиги, юрак-қон томир тизими ва мушак-скелет тизими касалликлари бўлган ортиқча вазнли беморлар орасида генетик мойиллиги бўлган беморларнинг рационал овқатланишга нисбати паст углеводли диетага қараганда юқори эканлиги аниқланди.



**НАУЧНЫЙ СОВЕТ PhD.04/30.09.2020.Tib.123.01 ПО  
ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ  
УРГЕНЧСКОМ ФИЛИАЛЕ ТАШКЕНТСКОЙ  
МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ**

---

**БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ**

**ДЖУМАЕВ БАХОДИР ЗАЙНИДДИНОВИЧ**

**КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ  
ОСОБЕННОСТИ ГИПЕРЛИПИДЕМИИ У БОЛЬНЫХ С  
ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА**

**14.00.05- Внутренние болезни**

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

**УРГЕНЧ -2021**

**Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за B2019.2.PhD/Tib856.**

Диссертация выполнена в Бухарском государственном медицинском институте имени Абу Али ибн Сино.

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

**Научный руководитель**

**Нурбаев Фармон Эргашович**

доктор медицинских наук, доцент

**Официальные оппоненты**

**Хамроев Аброр Асрорович**

доктор медицинских наук, профессор

**Мусаев Максуд Раззакович**

доктор медицинских наук, профессор

**Ведущая организация**

**Самаркандский медицинский институт**

Защита диссертации состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2021 г. в \_\_\_ часов на заседании Научного совета PhD.04/30.09.2021.Tib.123.01 при Ургенчском филиале Ташкентской медицинской академии. Адрес: Хорезмская область г. Ургенч, улица Аль-Хорезмий, дом -28. Тел./факс: (+998622248484).

С диссертацией можно ознакомиться на Информационно-ресурсном центре Ургенского филиала Ташкентской медицинской академии (зарегистрирована за №\_\_\_). Адрес: Хорезмская область г. Ургенч, улица Аль-Хорезмий, дом -28. Тел./факс: (+998622248484).

Автореферат диссертации разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2021 год.

(Протокол рассылки № \_\_\_ от «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2021 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.** Широко распространенные сегодня среди мирового населения избыточный вес и ожирение не только ухудшают качество жизни людей, но являются причиной развития патологических состояний сердечно-сосудистой и опорно-двигательной систем, отрицательно влияет на функциональное состояние всех органов человеческого организма. По данным экспертов Всемирной организации здравоохранения, «...12% взрослого населения мира страдают ожирением, а 35% имеют избыточный вес»<sup>1</sup>. Было доказано, в настоящее время частота встречаемости этого состояния среди подростков и молодых людей увеличивается, что приводит к различным осложнениям. Следует отметить, что научно-исследовательские работы по подтверждению данных о зависимости избыточного веса и ожирения от гиперлипидемии, генотипа не утратили своей актуальности и по сей день.

Имеются данные о том, что в мире ожирение и лишний вес являются факторами риска развития различных соматических заболеваний, данные о клинико-лабораторных, генетических факторах и роли гиперлипидемии в их формировании и развитии, а также многие эффективные рекомендации по лечению и профилактике этих лиц были разработаны и реализуются. Большая часть генома, связанного с риском ожирения до сих пор неизвестна, генетические исследования по отбору генов, связанных в патогенезе ожирения, все еще продолжают. Роль липопротеинов высокой и низкой плотности в развитии сердечно-сосудистых и опорно-двигательных заболеваний на фоне ожирения и избыточной массы тела, а также их связь с генетическими факторами, которые приводят к развитию этих патологических состояний признаны мировыми экспертами одной из важнейших медицинских проблем, требующих решения сегодня.

В нашей стране особое внимание уделяется повышению качества медицинской помощи, в том числе совершенствованию медицинской помощи по профилактике избыточного веса и ожирения, раннему выявлению хронических заболеваний и внедрению эффективных методов лечения. Определены такие функции, как «...Повышение эффективности, качества и популярности медицинской помощи населению нашей страны, а также внедрение высокотехнологичных методов ранней диагностики и лечения заболеваний, поддержка здорового образа жизни и профилактика заболеваний через создание патронажных служб...». Следовательно, сегодня важное значение имеют раннее выявление факторов риска в профилактике избыточного веса и ожирения среди населения, устранение коморбидных случаев и совершенствование правильного лечения, проведение исследований по снижению осложнений избыточного веса и ожирения.

---

<sup>1</sup> Данные Всемирной организации здравоохранения, 2018 г.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных в Указе Президента Республики Узбекистан № УП-6110 от 12 ноября 2020 года «О мерах по внедрению принципиально новых механизмов в деятельность учреждений первичной медико-санитарной помощи и дальнейшему повышению эффективности проводимых в системе здравоохранения реформ», Постановлениях Президента Республики Узбекистан № ПП-4887 от 10 ноября 2020 года «О мерах по дальнейшему совершенствованию системы Государственного управления сферой здравоохранения», №ПП-4891 от 12 ноября 2020 года «О дополнительных мерах по обеспечению общественного здоровья путем дальнейшего повышения эффективности работ по медицинской профилактике», а также в других нормативно-правовых документах, касающихся деятельности в данном направлении <sup>2</sup>.

**Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики.** Данное исследование проводилось в рамках приоритетного направления развития науки и технологий Республики Узбекистан VI. «Медицина и фармакология».

**Степень изученности проблемы.** По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в период с 1980 по 2013 год количество людей с ожирением в мире увеличилось с 28,8% до 36,9% среди мужчин и с 29,8% до 38,0% среди женщин. Распространенность ожирения среди детей и подростков значительно увеличилась в развитых странах - с 23,8% среди мальчиков и 22,6% среди девочек (Тутельян В.Р. и соавторы, 2014; Misra A. et al., 2015). Многочисленные исследования в современной мировой литературе показали, что избыточный вес и ожирение могут приводить к различным сердечно-сосудистым и опорно-двигательным заболеваниям (Солнцева А.В. и соавторы, 2013; Стародудцова А.В., 2015; Нурбоев Ф.Э. и соавторы, 2018). В результате этого избыточного веса и ожирения происходят изменения во всех органах человеческого организма.

Избыточный вес или ожирение - это заболевание, имеющее множество причин, и для его диагностики и лечения используются несколько методов. Индекс массы тела определяется на основе антропометрических данных для диагностики избыточного веса и ожирения. В зависимости от степени гиперлипидемии также используются методы для выявления генов и генотипов, которые приводят к избыточному весу и ожирению в организме человека (Михалева О.Г., 2014; Мавлонов И.Р. и соавторы, 2019; Smith C., 2015).

Ожирение - это полигенное заболевание, вызванное сочетанием генетических факторов и факторов окружающей среды, а избыточный вес и ожирение в настоящее время являются одними из пяти основных факторов риска смерти. С патогенетической точки зрения, ожирение является

---

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

результатом накопления избытка триглицеридов в жировой ткани и их выделения в виде свободных жирных кислот, однако степень изменения этих параметров определяется контролем генотипа (Гадаев А.Г. и соавторы, 2017; Абдуллаев Р.Б. и соавторы, 2019; Apovion C. et al., 2015)

Солнцева А.В. и соавторы (2015) изучили нуклеотидные мутации в одном из 11 случаев, 50 локусах, ассоциированных с моногенными формами ожирения, 244 нокаут-моделях или трансгенных моделях на животных и 127 генах-кандидатах. Однако при анализе полиморфных вариантов этих генов при изучении полигенного ожирения репродукция была получена только для 25 локусов. Следует отметить, что одним из главных открытий в генетике ожирения стало изучение этих генов в семьях и обнаружение полиморфных вариантов этих генов, ответственных за чувство сытости и голода (O'Rahilly J.R., 2009).

**Связь исследования с планами научно-исследовательской работы высшего учебного заведения, в котором выполнена диссертация.** Диссертационное исследование проводилось в соответствии с планом научно-исследовательских работ Бухарского государственного медицинского института (№02.2019.PhD.041) в рамках темы «Разработка новых подходов к ранней диагностике, лечению и профилактике предпатологических и патологических состояний в условиях жаркого климата Бухарской области» (2017-2021 гг.).

**Цель исследования** включает определение клинико-лабораторных и генетических характеристик полиморфизма генов, контролирующих метаболизм жиров в организме пациентов с избыточным весом и их связь с типами гиперлипидемии.

**Задачи исследования:**

определение и оценка структуры липидного спектра кровяных липидов и типы гиперлипидемии у пациентов с избыточной массой тела, у которых диагностированы заболевания сердечно-сосудистой и опорно-двигательной системы;

изучение частоты встречаемости генотипов генов ADRB2, ADBR3, PPARG2 у пациентов с избыточной массой тела с заболеваниями сердечно-сосудистой и опорно-двигательной системы;

изучение связи полиморфизма генов ADRB2, ADBR3, PPARG2 с типом гиперлипидемии у исследуемых пациентов;

разработка принципов лечебных подходов к гиперлипидемии с учетом полиморфизма генов, отвечающих за метаболизм липидов.

**Объектом исследования** стали 110 пациентов, у которых диагностированы заболевания сердечно-сосудистой и опорно-двигательной систем, в возрасте от 20 до 60 лет, находившихся на лечении в стационаре Бухарского областного многопрофильного медицинского центра и Жандарского районного медицинского объединения в 2019-2020 годах.

**Предметами исследования** стали индекс избыточной массы тела, кровь и сыворотка, а также 3 типа генов и 7 типов генотипов исследуемых пациентов.

**Методы исследования.** В исследовании использовались клинические, клинико-инструментальные, биохимические, генетические и статистические методы.

**Научная новизна исследования** заключается в следующем:

определен полиморфизм генов и генотипов, отвечающих за метаболизм липидов в организме пациентов с избыточной массой тела, впервые наблюдаемых при заболеваниях сердечно-сосудистой системы, частота встречаемости;

оценены ассоциации аллельных вариантов генов и генотипов, ответственных за метаболизм липидов в организме, по типу гиперлипидемии у пациентов с избыточной массой тела, у которых диагностированы заболевания сердечно-сосудистой и опорно-двигательной систем;

определена частота встречаемости полиморфизмов генов и генотипов, ответственных за метаболизм липидов в организме пациентов с избыточной массой тела, у которых впервые диагностированы заболевания опорно-двигательной системы;

впервые установлено, что применение в комплексном лечении больных с избыточной массой тела диеты, разработанную на основе ассоциации генотипов генов ADRB2, ADRB3 и PPARG2 способствует заметному снижению показателей индекса массы тела, общего холестерина, что обусловлено с индивидуальной генетической особенностью обмена основных нутриентов, больных с избыточной массой тела, как с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, так и опорно-двигательного аппарата удельный вес больных с генетической склонностью сбалансированному питанию выше, чем низкоуглеводному питанию.

**Практические результаты исследования** заключается в следующем:

определена изменения частоты встречаемости генотипов генов ADRB2, ADRB3, PPARG2 у пациентов с избыточной массой тела, у которых диагностированы заболевания сердечно-сосудистой и опорно-двигательной системы;

Доказаны изменения показателей полиморфизма генов ADRB2, ADRB3, PPARG2, связанные с типом гиперлипидемии;

рекомендуется внедрять принципы лечения, основанные на выявленных особенностях полиморфизма генов, отвечающих за метаболизм липидов у пациентов с избыточной массой тела, с заболеваниями сердечно-сосудистой и опорно-двигательной системы.

**Достоверность результатов исследования.** Подходы и методы, используемые в исследовании, основаны на соответствии теоретических данных полученным результатам, методологической точности проведенного исследования, отборе достаточного количества материала, достаточного

количества пациентов, современности применяемых методов, использования дополнительных клинических, биохимических, генетических методов, обработке всех цифровых данных с использованием компьютерных технологий, а также на сравнении результатов исследований с международным и местным опытом, подтверждении заключений и результатов компетентными органами.

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

Научная значимость результатов исследования объясняется обнаружением полиморфизмов генов и генотипов, ответственных за метаболизм липида в организме пациентов с избыточной массой тела и заболеваниями сердечно-сосудистой и опорно-двигательной системы, оценкой ассоциации аллельных вариантов генов и генотипов, ответственных за метаболизм липидов в организме, по типу гиперлипидемии у пациентов с избыточной массой тела, у которых диагностированы эти заболевания, разработкой принципов индивидуального лечения гиперлипидемии на основе изучения полиморфизмов генов и генотипов, ответственных за метаболизм липидов в организме.

Практическая значимость результатов исследования объясняется тем, что были обнаружены изменения частоты встречаемости генотипов генов ADRB2, ADRB3, PPARG2 у пациентов с избыточной массой тела, у которых диагностированы заболевания сердечно-сосудистой и опорно-двигательной системы, было доказано, что полиморфизм генов ADRB2, ADRB3, PPARG2 изменяет параметры, связанные с типом гиперлипидемии, принципы лечения, основанные на выявленных особенностях полиморфизма генов, отвечающих за метаболизм липидов, у пациентов с избыточной массой тела и заболеваниями сердечно-сосудистой и опорно-двигательной систем рекомендованы к реализации.

**Внедрение результатов исследований.** На основании результатов исследования по определению клинических, лабораторных и генетических особенностей гиперлипидемии у пациентов с избыточной массой тела, их взаимосвязи:

На основании научных результатов по факторам риска заболевания и профилактике осложнений заболевания, выявленных у пациентов с избыточной массой тела, была утверждена методическая рекомендация «Обнаружение полиморфизмов генов и генотипов у пациентов с избыточной массой тела и ожирением и рекомендации диетотерапии» (Справка Министерства здравоохранения № 8н-р/611 от 20 декабря 2020 года). Эта методическая рекомендация дала возможность пациентам выбрать альтернативный вариант для улучшения методологии сравнительного исследования и анализа медицинских и социальных аспектов избыточной массы тела;

научные результаты диагностической оценки клинических и функциональных обследований пациентов с избыточной массой тела были

применены в медицинской практике, в том числе в Бухарской областной многопрофильной центральной поликлинике и медицинском объединении Жандарского района Бухарской области (Справка Министерства здравоохранения № 8н-р/611 от 20 декабря 2020 года). Внедрение результатов в медицинскую практику позволило повысить качество диагностики пациентов с избыточной массой тела, снизив их осложнения в 2,3 раза.

**Апробация результатов исследования.** Результаты настоящего исследования обсуждались на 3 научных конференциях, в том числе на 2 международных и 1 республиканской научно-практической конференции.

**Публикация результатов исследования.** Всего по теме диссертации опубликовано 10 научных работ, 5 из них - журнальные статьи, в том числе 3 в республиканских и 2 в международных научно-практических журналах, рекомендованных высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций.

**Объем и структура диссертации.** Диссертация состоит из введения, четырех глав, введения, заключения и списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 100 страниц.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ**

**Во введении** обоснованы актуальность и важность проведенных исследований и их востребованность, описаны цель, задачи, объект и предмет исследования, показаны, что настоящие исследования соответствуют приоритетным направлениям науки и технологии республики, отражена научная новизна исследования и его практические результаты, объяснена научная и практическая значимость полученных результатов, приведена информация о внедрении результатов исследований на практике, о структуре публикуемых работ и диссертаций.

В первой главе диссертации **«Современные взгляды на клинические, лабораторные и генетические особенности гиперлипидемии у пациентов с избыточной массой тела»**, приведен обзор литературы по данной теме. Приведены последние данные о принципах подходов к коррекции гиперлипидемии с учетом частоты встречаемости генов ADRB2, ADRB3, PPARG2 и их генотипов, полиморфизма генов, ответственных за метаболизм липидов у пациентов с различными патологиями.

Во второй главе диссертации **«Характеристики и методы исследования пациентов, обследованных с целью изучения клинических, лабораторных и генетических особенностей гиперлипидемии у пациентов с избыточной массой тела»** описаны материалы методы исследования.

Проанализированы клиничко-лабораторные результаты 110 пациентов, у которых диагностированы заболевания сердечно-сосудистой (ЗССС) и опорно-двигательной системы (ЗОДС), прошедших стационарное лечение в



Бухарском областном многопрофильном медицинском центре и Жандарском районном медицинском объединении.

Возраст обследованных пациентов составлял от 20 до 60 лет, средний возраст - 35,5 лет. Что касается показателей возраста, то это 20 пациентов (8,2%) в возрасте от 20 до 30 лет, 20 пациентов (18,2%) в возрасте от 31 до 40 лет, 23 пациента (20,9%) в возрасте от 41 до 50 лет, 32 пациента (29,1%) в возрасте от 51 до 60 лет (29,1%) и 15 пациентов (13,6%) в возрасте от 61 года и старше.

Распределение обследованных пациентов по полу и нозологическим единицам показало, что ЗССС встречается чаще, чем ЗОДС (таблица 1).

Для определения ИМТ использовали метод Кеттелла. Обнаружено, что пациенты страдают избыточным весом и различной степенью ожирения. Факторы, способствующие развитию заболевания, включают генетическую предрасположенность (18,0%), алиментарные нарушения (26,4%), вредные привычки (16,4%) и связанные с ними заболевания (75,5%).

Обнаружено, что в спектре клинических проявлений пациентов с избыточной массой тела наиболее часто встречаются боли в сердце (90,0% случаев), одышка (92,7%), малоподвижный образ жизни (73,6%), диспепсический синдром (69,1%), астеновегетативный синдром (56,4%).

**Таблица 1**

**Распределение обследованных пациентов по нозологическим единицам и полу**

Болезнь	Мужчины		Женщины		Всего	
	Абсолютно	%	Абсолютно	%	Абсолютно	%
ЗОДС	26	23,6	25	22,7	51	46,4
ЗССС	32	29,1	27	24,6	59	53,6
Всего	58	52,7	52	47,3	110	100

Важная часть спектра сопутствующих заболеваний выражается в виде нозологических единиц ишемической болезни сердца (10,9%), гипертонии (12,7%), сахарного диабета (12,7%), хронического холецистита (14,5%), хронического панкреатита (5,5%), хронической язвы желудка и двенадцатиперстной кишки (10,9%), хронического пиелонефрита (8,1%). Все диагнозы были поставлены на основании 10-й пересмотренной Международной классификации болезней (МКБ-10).

Холестерин в крови определяли с помощью ферментативного колориметрического теста для определения количества холестерина в крови с антилипидным фактором. Европейское общество атеросклероза рекомендует считать нормой уровень 4,64 ммоль/л (180 мг/дл) для людей младше 30 лет и 5,16 ммоль/л (200 мг/дл) для людей старше 30 лет.

Прямой гомогенный тест, основанный на ферментативном определении липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Набор предназначен для прямого количественного определения.

Методы определения генотипа у пациентов с избыточной массой тела. Исследование проводилось в отделении лабораторной диагностики Республиканского научно-практического центра спортивной медицины при Национальном Олимпийском Комитете (НОК). Сбор биологического материала для получения ДНК проводился в соответствии с установленными процедурами в области прав человека, которые проводились после медицинского обследования с письменного согласия субъектов (Всеобщая декларация генома человека и прав человека; 11 ноября 1997 года). Геномную ДНК выделяли из периферической венозной крови. Кровь брали с использованием вакуумной системы, содержащей К2-ЕДТА в качестве антикоагулянта. Изоляцию ДНК проводили согласно инструкции набора для изоляции ДНК/РНК (Рибо-препарат, Интерлабсервис, РФ). Гены и генотипы были идентифицированы в результате переноса ПЦР в реальном времени.

Мы рассчитали индекс массы тела по формуле Кеттелла:

$$\text{ИМТ (кг/м}^2\text{)} = \text{масса (кг)/рост (м}^2\text{)}$$

ИМТ делятся по (по классификации ВОЗ, 1997 года): нормальной массе тела 18,5-24,9 кг/м<sup>2</sup>, избыточной массе тела - 25-29,9 кг/м<sup>2</sup>, ожирению I степени - 30-34,9 кг/м<sup>2</sup>, ожирению II степени - 35-39,9 кг/м<sup>2</sup>, ожирению III степени -  $\geq 40$  кг/м<sup>2</sup>.

Статистическая обработка полученных данных проводилась путем расчета следующих параметров: среднее арифметическое (M), ошибка среднего арифметического (т), среднеквадратичное отклонение, доверительный интервал. Когда уровень вероятности был  $p < 0,05$ , различия между значениями были значительными. Организация и проведение научных исследований основаны на принципах доказательной медицины.

В третьей главе диссертации **«Особенности распределения ген-генотипов у пациентов с избыточной массой тела и ожирением»** представлены материалы собственных исследования.

В ходе исследования были изучены три гена - ADRB2 (rs1042713) A>G; ADRB3 (rs4994) Trp64Arg и PPARG2 (rs1801282)\_C34G, а также проанализированы частота встречаемости семь родственных генотипов - A/A; A/G; Trp/Trp; Trp/Arg; C/G; C/C; G/G (Табл 2).

Таблица 2

**Частота встречаемости генов и генотипов в зависимости от возраста и пола пациентов, у которых диагностированы заболевания сердечно-сосудистой системы.**

Гены	Генотипы	Возраст		Пол			
				Мужчина		Женщина	
		ОГ	КГ	ОГ	КГ	ОГ	КГ
ADRB2 (rs1042713) A>G	A/A	53,0	27,5	16/50,0	4/50,0	12/44,4	4/57,1
	A/G	52,3	25,6	16/50,0	4/50,0	15/55,6	3/42,9
ADRB3 (rs4994) Trp64A <sub>rg</sub>	T <sub>rp</sub> /T <sub>rp</sub>	52,1	26,5	28/87,5	6/75,0	27/100,0	7/100,0
	T <sub>rp</sub> /A <sub>rg</sub>	59,0	27,0	4/12,5	2/25,0	0/0	0/0
PPARG2 (rc18012 82)_C34G	C/G	53,3	23,5	20/62,5	3/37,5	4/14,8	1/14,2
	C/C	51,5	28,7	12/37,5	4/50,0	19/70,4	5/71,4
	G/G	57,0	23,0	0/0	1/12,5	4/14,8	1/14,2
Всего		54,03	26,0	32/54	8/53	27/46	7/47

Примечание: абсолютно в числителе, относительно (%) в знаменателе; ОГ - основная группа; КГ - контрольная группа.

Полученные результаты показали, что встречаемость генов и генотипов наблюдалась в возрасте от 51,5 до 59,0 лет (средний возраст 54,03) в соответствии с основной группой: в контрольной группе – в возрасте от 23,0 до 28,7 лет (средний возраст 26,0 года). Если возрастные градации перечисленных генов совпадают, генотипы немного различались. Генотипы C/C (51,5 года), Trp/Trp (52,1 года) и A/G (52,3 года) чаще встречались у более молодых пациентов, тогда как генотипы G/G (57,0 года) и Trp/Arg (59,0 года) чаще встречались у пожилых пациентов. Примечательно, что существует значительная разница в возрасте между пациентами основной и контрольной групп.

При анализе половой ситуации частота встречаемости генов и генотипов у мужчин основной (n=32) и контрольной групп (n=9) была близкой. Частота встречаемости гена ADRB2,(rs1042713) A> G была сходной в обеих группах, и аналогичные показатели наблюдались в генах ADRB3(rs4994) Trp64Arg и PPARG2(rs1801282)\_C34G.

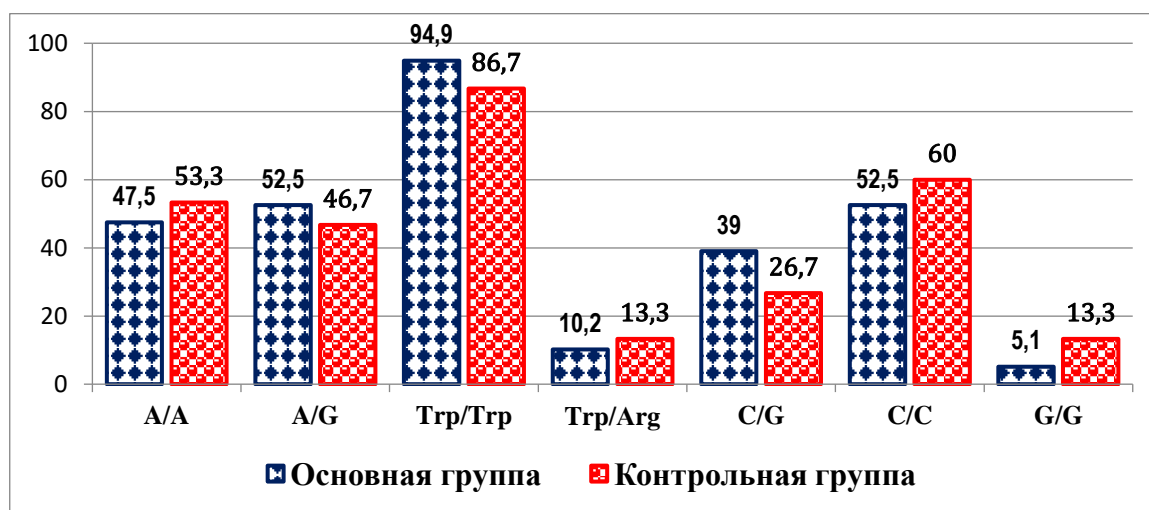
Однако наблюдалась небольшая разница между группами по частоте встречаемости генотипов у мужчин - генотипы Trp/Trp, C/G встречались чаще в основной группе, чем в контрольной группе, тогда как Trp/Arg, C/C и G/G генотипы соответственно редкие. Следует отметить, что в основной группе мужчин среди всех 7 генотипов генотипы Trp/Trp (28 из 32 случаев, 87,5%), C/G (20 из 32 случаев, 62,5%) составляли более 50%, тогда как в контрольной группе наибольшая частота встречаемости наблюдалась только в генотипе Trp/Trp (6 из 8 случаев, 75,0%).

Результаты для женщин немного отличаются от результатов для мужчин. В то время как частота встречаемости генотипов Trp/Trp (27 из 27

случаев, 100%), C/C (19 из 27 случаев, 70,4%) и A/G (15 из 27 случаев, 55,6%) была выше в основной группе, разные результаты были получены у женщин контрольной группы - они имеют наиболее распространенные генотипы Trp/Trp (4 из 7 случаев, 57,1%). Если генотипы Trp/Trp, Trp/Arg, C/G чаще встречались у мужчин основной группы, то генотипы Trp/Trp, C/C, A/G чаще встречались в основной группе женщин. В то время как генотип Trp/Trp пересек 50% -ный порог у мужчин контрольной группы, генотипы C/C и A/A были отмечены в дополнение к генотипу Trp/Trp у женщин в этой группе.

Встречаемость генов и генотипов в общем числе пациентов отражает эту тенденцию. Примечательно, что частота встречаемости генотипов внутри генов варьируется, если генотипы гена ADRB2 (rs1042713) A>G A/A A/G практически идентичны (47,5% и 52,5% соответственно), в гене ADRB3 (rs4994) Trp64Arg генотип Trp/Trp оказался значительно выше генотипа Trp/Arg (94,6% и 10,2% соответственно), ген PPARG2 (rs1801282)\_C34G имел явное преимущество перед генотипами C/G и G/G в генотипе C/C (39,0% и 5,1% против 52,5% соответственно). Если мы посмотрим на показатели основной и контрольной групп, обратим внимание на то, что генотип Trp/Trp чаще встречается в обеих группах - 94,9% (n=56) и 86,7% (n=13) соответственно.

Несмотря на гендерное различие в процентном соотношении встреч, не было существенной разницы в тенденции встреч (рис 1).



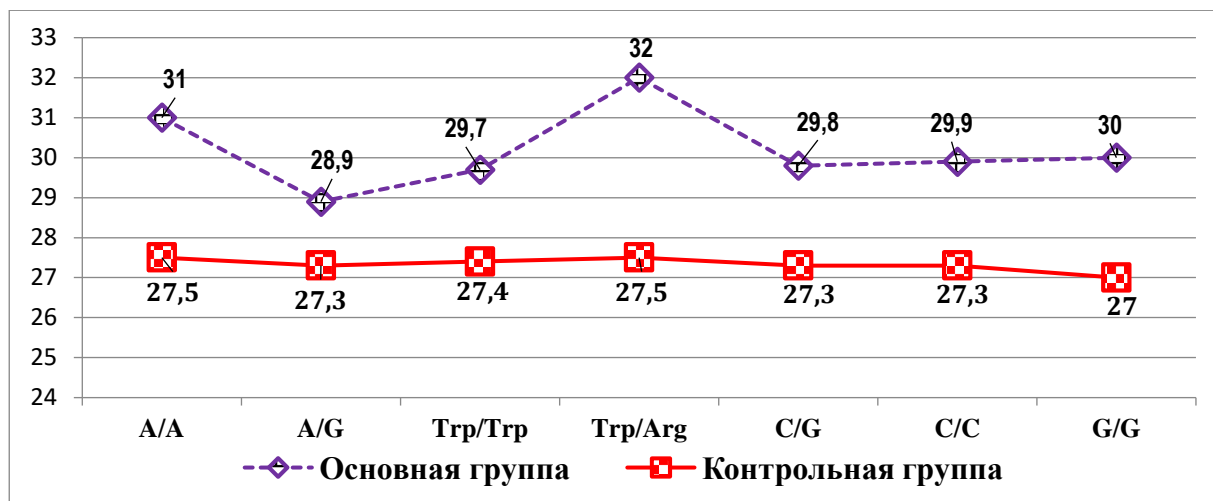
**Рис. 1. Процент частоты сравнительной встречаемости генотипов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями**

Видно, что генотипы Trp/Trp, C/C, A/G и A/A различались тем, что они были более распространены, чем другие генотипы в обеих группах, с наименее распространенным генотипом, признанным как G/G.

На следующем этапе научной работы изучалась совместимость генов и генотипов по группам (основной и контрольной) по росту, весу и индексу массы тела (ИМТ) пациентов. Полученные результаты показали, что гены и генотипы, изученные в основной группе, различались от пациента к

пациенту. Не было обнаружено различий в росте пациентов, и было показано, что они не имеют особенностей, связанных с пациентом. Было показано, что эти гены и генотипы не связаны с ростом пациентов с диагнозом ЗССС.

Аналогичные результаты были получены для генотипов ИМТ - Trp/Arg (в среднем 31,0 единиц), G/G (в среднем 30,0 единиц) и A/A (в среднем 31,0 единиц) в основной группе; в контрольной группе все параметры были практически такими же, и гены, непосредственно связанные с ИМТ, не были обнаружены (рис 2).



**Рис. 2. Единица, степень, в которой гены и генотипы пациентов, у которых диагностированы заболевания сердечно-сосудистой системы соответствуют индексу массы тела.**

Таким образом, частота встречаемости генов и генотипов у пациентов с диагнозом ЗССС не была связана с их ростом, и не было выявлено резко дифференцированных чисел, соответствующих генотипам. Однако есть особенности, связанные с массой пациентов. Относительное увеличение массы тела наблюдалось в генотипах Trp/Arg, G/G и A/A в обеих группах. Аналогичный результат наблюдался в контрольной группе - генотипы Trp/Arg, G/G. Таким образом, увеличение массы пациента в основном было связано с генотипами Trp/Arg и G/G, а то же самое, что наблюдалось в контрольной группе, было связано с увеличением ИМТ этих генотипов.

На следующем этапе научной работы уровень холестерина и жирных кислот в крови пациентов с этим заболеванием был изучен и проанализирован в зависимости от степени выявления генов и генотипов.

Полученные результаты показали (табл3), что уровень холестерина в крови контрольной группы во всех случаях находился в пределах нормы (референтные значения от 3,1 мкмоль/л до 5,0 мкмоль/л). В среднем эти значения колеблются от 3,9 мкмоль/л до 4,5 мкмоль/л, было доказано, что они находятся в пределах референтного показателя.

Таблица 3

**Сравнительные показатели зависимости холестерина и жирных кислот в крови пациентов, у которых наблюдались заболевания сердечно-сосудистой системы, от частоты встречаемости генов и генотипов**

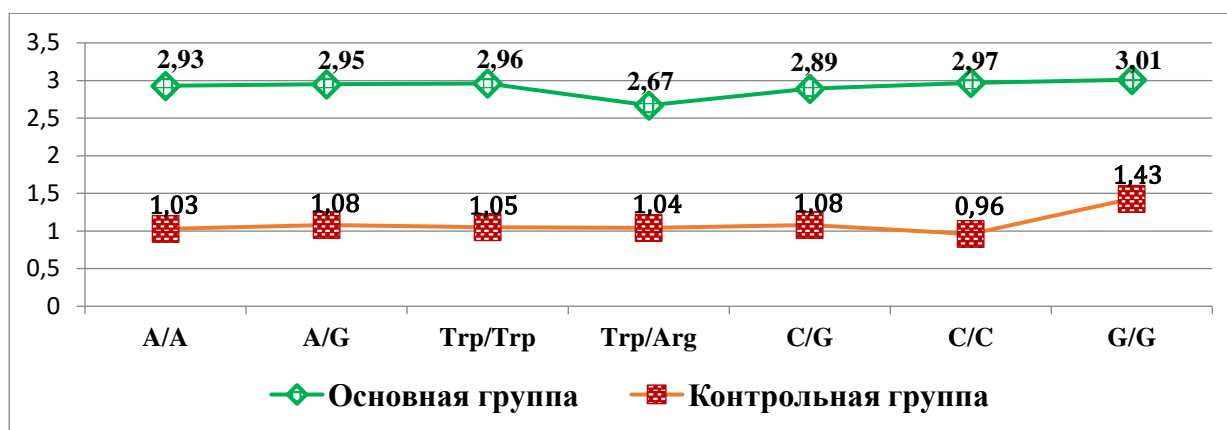
Гены	Генотипы	Холестерин, (3,1-5 ммоль/л)		ЛПВП (0,72-1,63 ммоль/л)		ЛПНП (2,02-4,79 ммоль/л)	
		ОГ	КГ	ОГ	КГ	ОГ	КГ
ADRB2(rs1042713) A>G	A/A	6.9±0,17*	4,3±0,16	2.93±0,3*	1,03±0,04	6.94±0,5*	2,54±0,19
	A/G	7.1±0,13*	4,1±0,13	2.95±0,2*	1,08±0,05	6.97±0,3*	2,31±0,13
ADRB3(rs4994) Trp64Arg	Trp/Trp	7.2±0,0,12*	4,2±0,12	2.96±0,2*	1,05±0,04	6.95±0,3*	2,41±0,14
	Trp/Arg	7.4±0,3*	4,5±0,36	2.67±0,4*	1,04±0,04	7.04±0,2*	2,60±0,1
PPARG2(rs1801282)_C34G	C/G	7.05±0,11*	3,9±0,18	2.89±0,3*	1,08±0,04	6.91±0,6*	3,0±0,13
	C/C	7.01±0,14*	4,3±0,16	2.97±0,2*	0,96±0,04	6.98±0,3*	2,29±0,14
	G/G	6.9±0,12*	4,4±0,26	3.01±0,3*	1,43±0,14	7.03±0,2*	3,35±0,6
Всего		7.05±0,12*	4,2±0,11	7.05±0,2*	1,10±0,03	6.97±0,2*	2,64±0,12

Примечание: GC - группа сравнения; КГ - Контрольная группа; \* - признак достоверности различий между группой сравнения и контрольной группой.

Максимальное количество показателей контрольной группы соответствовали генотипу Trp/Arg гена ADRB3(rs4994) Trp64Arg (4,5 мкмоль/л) и генотипу G/G гена PPARG2(rs1801282)\_C34G (4,4 мкмоль/л) (P<0,002). Однако следует отметить, что результаты, полученные в контрольной группе, были очень близки друг к другу, и не было выявлено существенно отличающихся параметров. В основной группе разница была очевидна, а параметры у всех пациентов были достоверно выше нормы (3,1-5,0 ммоль/л) - в среднем от 6,9 ммоль/л до 7,4 мкмоль/л. Самый высокий уровень обнаружения генов и генотипов был аналогичен контрольной группе - генотип Trp/Arg гена ADRB3(rs4994) Trp64Arg - в среднем 7,4 ммоль/л. Аналогичный показатель наблюдался в генотипах A/G (в среднем 7,1 ммоль/л) и Trp/Trp (в среднем 7,0 ммоль/л) (P<0,05).

Было обнаружено, что генотипы, которые указывают на высокий уровень ИМТ у пациентов с избыточной массой тела (основная группа), чаще встречаются при высоком уровне холестерина в крови, и было доказано, что те же генотипы связаны с увеличением массы тела, более высоким ИМТ и повышенной концентрацией холестерина в крови. Эти обстоятельства были основной причиной появления ЗССС у пациентов, и такие случаи анализировались как основные особенности распределения генов-генотипов у пациентов с наблюдаемой избыточной массой тела.

Учитывая высокую роль липопротеидов высокой и низкой плотности (ЛПВП и ЛПНП) в избыточной массе тела и ожирении, был проведен сравнительный анализ их зависимости от генов и генотипов пациентов и лиц, входящих в контрольную группу (рис 3).

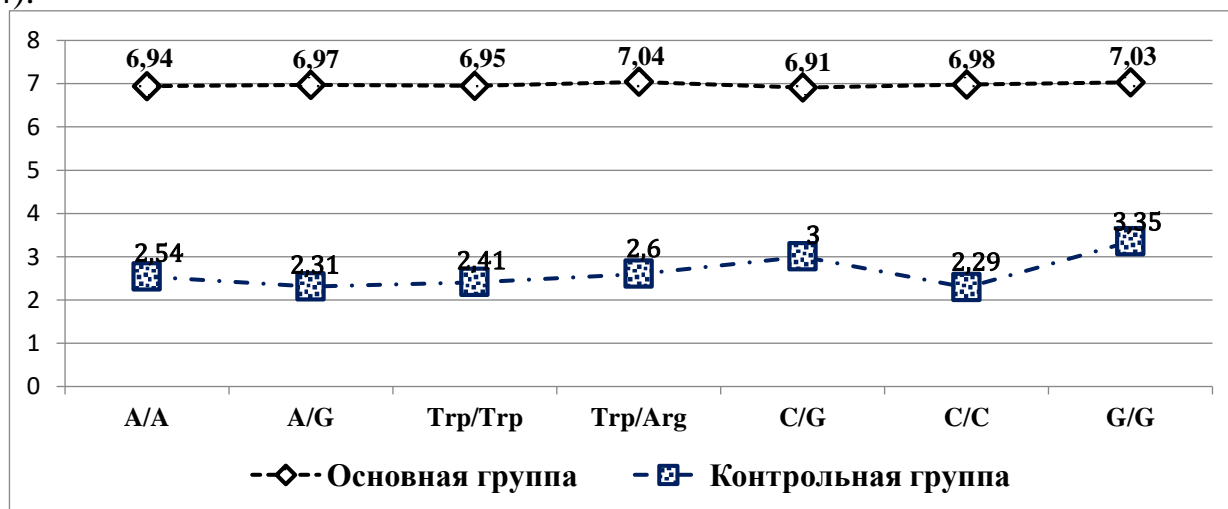


**Рис. 3. Сравнительные показатели, связанные с генотипом количества ЛПВП в крови пациентов, у которых диагностированы ЗССС, ммоль/л**

Из показателей видно, что самые высокие показатели в обеих группах были связаны с генотипом G/G - 3,01 ммоль/л и 1,43 ммоль/л соответственно ( $P < 0,05$ ). Такая ситуация была схожей в обеих группах. Однако, напротив, самые высокие показатели у пациентов также принадлежали генотипам Trp/Trp и C/C - в среднем 2,96 ммоль/л и 2,97 ммоль/л соответственно ( $P < 0,05$ ). В контрольной группе такой значимой разницы не наблюдалось.

Кроме того, в то время как параметры контрольной группы были в пределах показателей нормы (референтные количества 0,72-1,63 ммоль/л), параметры основной группы существенно отличались от данных нормы - в среднем от 2,67 ммоль/л до 3,01 ммоль/л. Все показатели коррелировали с высокой массой тела, ИМТ и повышенным уровнем холестерина в крови, чего не наблюдалось в контрольной группе. Поэтому такие зависимости в основной группе интерпретировались как «патологические зависимости», а в контрольной группе - как «физиологические зависимости».

Аналогичные результаты были получены для ЛПНП в крови (рисунок 4).



**Рис. 4. связанные с генотипом количества ЛПНП в крови пациентов, у которых диагностированы ЗССС, ммоль/л**

Аналогичные исследования у пациентов с ЗССС были проведены у пациентов с диагнозом ЗОДС. У них были обнаружены одинаковые гены и генотипы для удобства сравнения. Полученные результаты показали, что частота встречаемости всех генов и генотипов в группе сравнения была выше во всех случаях, чем средний возраст в контрольной группе (табл 4).

**Таблица 4**

**Частота встречаемости генов и генотипов в зависимости от возраста и пола у пациентов с диагностированными заболеваниями опорно-двигательной системы, %**

Гены	Генотипы	Возраст		Пол			
				Мужчина		Женщина	
		ГС	КГ	ГС	КГ	ГС	КГ
ADRB2 (rs1042713) A>G	A/A	47,4	27,5	11/42,3	4/50,0	11/44,0	4/57,1
	A/G	50,1	25,6	15/57,7	4/50,0	14/56,0	3/42,9
ADRB3 (rs4994) Trp64A <sub>rg</sub>	T <sub>rp</sub> /T <sub>rp</sub>	41,5	26,5	19/73,1	6/75,0	19/76,0	7/100,0
	T <sub>rp</sub> /A <sub>rg</sub>	47,3	27,0	7/26,9	2/25,0	5/20,0	0/0
PPARG2 (rs1801282) _C34G	C/G	46,3	23,5	7/26,9	3/37,5	5/20,0	1/14,3
	C/C	50,6	28,7	15/57,7	4/50,0	19/76,0	5/71,4
	G/G	51,0	23,0	4/15,4	1/12,5	0/0	1/14,3
Всего:		46,2	26,0	26/51	8/53	25/49	7/47

Примечание: ГС - группа сравнения; КГ-контрольная группа.

Наибольшая возрастная градация в обеих группах была обнаружена в одном и том же гене и генотипе - 50,6 года в ГС и 28,7 года в КГ, соответственно, в генотипе C/C, принадлежащем гену PPARG2(rs1801282)\_C34G. В самой молодой группе пациентов наблюдалась четкая закономерность, при этом был только один ген и генотип G/G - 41,0 года и 23,0 года соответственно.

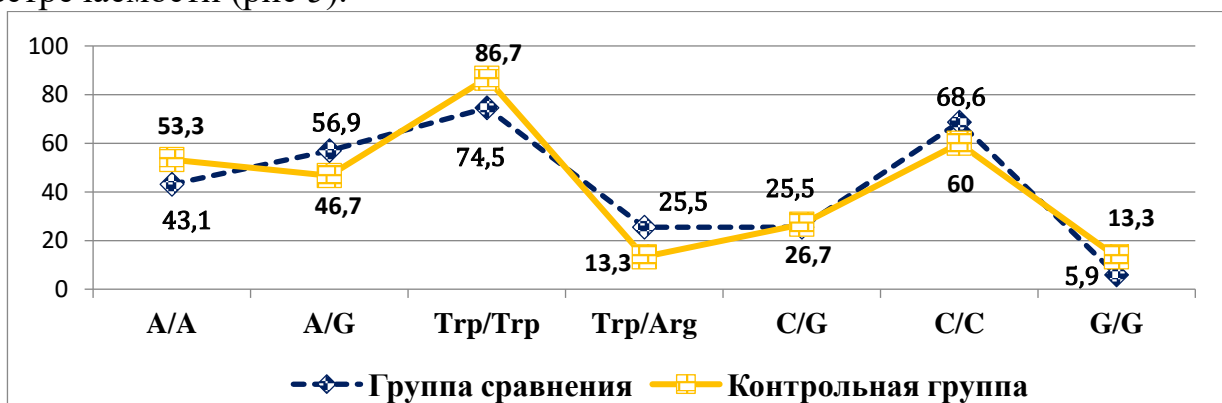
Наиболее частым генотипом у пациентов, включенных в мужской ГС, был Trp/Trp - 73,1% (n=19), аналогичный результат был зафиксирован у женщин - 75,0% (n=6), частота встречаемости соответствовала этому гену (Trp/Trp). Наименьшая частота встречаемости наблюдалась у мужчин ГС и КГ одного генотипа. - 15,4% (n=4) и 12,5% (n=1) в группе G/G соответственно. Такая четкая закономерность характерна для этого заболевания, что объясняется тем, что патологический процесс не происходит на генотипическом уровне в организме.

У женщин показатели были практически одинаковыми - наибольший процент встречаемости был в генотипе Trp/Trp, а самый низкий - в генотипе G/G. Межгендерные различия были проанализированы как особенность ЗОДС. Примечательно, что одни и те же генотипы относятся к мужчинам и женщинам, принадлежащим к ГС, а также к лицам разного пола, принадлежащим к КГ.



Было изучено, что частота встречаемости генов и генотипов у этих пациентов зависит от роста и веса пациентов. Зависимость от пациента наблюдалась в генотипах Trp/Arg и A/G в ГС, тогда как в КГ такая зависимость наблюдалась в генотипах G/G и C/C. ГС и КГ не следовали определенным моделям пациентов. Наибольший вес был обнаружен в генотипе G/G (в обеих сопоставимых группах). Тот же закон применяется к ИМТ.

Есть также некоторые различия в частоте встречаемости. Примечательно, что генотип Trp/Trp был наиболее распространенным в группе сравнения - 74,5%. Следующими были генотип C/C (68,9%) и генотип A/G (56,9%). Наименьшая частота встречаемости были обнаружены в генотипах G/G (5,9%) и C/G (25,5%). Наиболее распространенным генотипом в контрольной группе был Trp/Trp (86,7%), за которым следовали генотип C/C (60,0%) и генотип A/A (53,3%). Примечательно, что все три генотипа принадлежат к разным генам, и в контрольной группе нет четкой закономерности частоты их встречаемости в разных генах. Наименее распространенными генотипами были гены Trp/Trp (13,3%) и G/G (13,3%). Сравнивая две группы, было обнаружено, что самая высокая частота встречаемости была такой же в обеих группах - генотипах Trp/Trp и C/C. Такие же результаты были получены для наименьшей частоты встречаемости (рис 5).



**Рис. 5. Частота встречаемости генотипов у пациентов с заболеваниями опорно-двигательной системы, %**

Признано, что «пики» и «спады», сформированные частотой встреч на рисунке 5, одинаковы в обеих группах.

Учитывая огромное значение холестерина, жирных кислот высокой и низкой плотности для избыточного веса и ожирения, была изучена их зависимость от генов и генотипов (таб 5).

Сравнительное исследование средних показателей количества холестерина в крови пациентов, включенных в группу сравнения и контрольную группу, показало, что во всех случаях это значение было достоверно выше средних значений ( $P < 0,05$ ). При распределении по генотипу самая высокая концентрация холестерина соответствовала генотипу

C/G гена PPARG2(rs1801282)\_C34G, который соответствовал генотипу G/G этого гена.

Результаты по контрольной группе были совершенно разными: во-первых, все показатели пациентов были в пределах референтных показателей, отклонений не выявлено; во-вторых, самая высокая концентрация холестерина была в гене ADRB3(rs4994)Trp64Arg для генотипа Trp/Arg, а самая низкая - в гене PPARG2(rs1801282)\_C34G для генотипа C/G. Было обнаружено, что генотипы несовместимы в группах сравнения и контрольной группе, и было обнаружено, что гены вызывают высокий уровень холестерина в крови.

**Таблица 5**

**Показатели обнаружения холестерина и жирных кислот в крови пациентов с заболеваниями опорно-двигательной системы в зависимости от генов и генотипов.**

Гены	Генотип	Холестерин, 3,1 - 5 ммоль/л		ЛПВП, 0,72 - 1,63 ммоль/л		ЛПНП, 2,02 - 4,79 ммоль/л	
		ОГ	КГ	ОГ	КГ	ОГ	КГ
ADRB2,(rs1042713) A>G	A/A	6.5±0,17*	4,3±0,16	2.47±0,2*	1,03±0,04	6.9±0,5*	2,54±0,19
	A/G	6.6±0,13*	4,1±0,13	2.51±0,2*	1,08±0,05	6.5±0,4*	2,31±0,13
ADRB3(rs4994) Trp64A <sub>rg</sub>	T <sub>rp</sub> /T <sub>rp</sub>	6.6±0,12*	4,2±0,12	2.45±0,1*	1,05±0,04	6.6±0,3*	2,41±0,14
	T <sub>rp</sub> /A <sub>rg</sub>	6.5±0,17*	4,5±0,36	2.62±0,3*	1,04±0,04	7.03±0,8*	2,60±0,1
PPARG2(rc1801282)_C34G	C/G	6.8±0,17*	3,9±0,19	2.11±0,2*	1,08±0,04	6.68±0,6*	3,0±0,13
	C/C	6.5±0,13*	4,3±0,16	2.67±0,1*	0,96±0,04	6.69±0,4*	2,29±0,14
	G/G	6.1±0,33*	4,4±0,26	2.14±0,4*	1,43±0,14	6.56±0,7*	3,35±0,5
Всего		6.5±0,11*	4,2±0,11	2.42±0,1*	1,10±0,03	1,10±0,3*	2,64±0,12

Примечание: GC - группа сравнения; КГ - Контрольная группа; \* - признак достоверности различий между группой сравнения и контрольной группой.

Аналогичные результаты были получены для ЛПВП и ЛПНП. В обоих случаях все показатели в группе сравнения были выше выбранных стандартных параметров (0,72 - 1,63 мкмоль/л для ЛПВП; 2,02 - 4,79 мкмоль/л для ЛПНП) (P<0,05). Примечательно, что интенсивность встреч на высоком уровне была значительно выше в ЛПНП. Самый высокий уровень ЛПВП соответствовал генотипу C/C (в среднем 2,67 ммоль/л) и генотипам Trp/Arg (в среднем 2,62 ммоль/л) в группе сравнения (рисунок 3.6). Примечательно, что самые высокие показатели в контрольной группе (в среднем 1,43 ммоль/л и 1,08 мкмоль/л) соответствовали другим генотипам - генотипам G/G и C/G.

Результаты для ЛПНП были аналогичными, при этом наиболее встречаемые параметры групп сравнения и контрольной группы соответствовали другим генотипам. Это показывает, что высокая концентрация ЛПНП в крови контролируются определенными генотипами в организме.

В четвертой главе диссертации «Эпидемиология генов и генотипов избыточной массы тела на основе индекса Кеттелла» описаны сравнительные данные полученного клинического материала.

Было обследовано 102 пациента с избыточной массой тела. Из 102 обследованных пациентов 30 были отнесены к контрольной группе, 72 - к основной.

72 пациентов основной группы были разделены на 3 группы в соответствии с ИМТ: у 20 пациентов была диагностирована избыточная масса тела I степени, у 13 - II степени, у 11 - III степень.

У указанных выше пациентов были идентифицированы рост, масса тела, индекс избыточной массы тела, 3 различных типа генов в крови и их 7 различных генотипов, и результаты были проанализированы.

Наиболее изученными генотипами I степени избыточного веса были Trg/Trg и C/C (55%, n=11), а наименее распространенными генотипами были C/G (35%, n=7) и G/G (10%, n=21). Было сочтено необходимым учитывать это при транспортировке этих пациентов.

Генотип Trp/Arg гена ADRB3(rs4994)Trp64Arg преобладал среди мужчин на уровне 1 гена и генотипа в популяционном состоянии (40%, n=8). Следующим был генотип A/G гена ADRB2(rs1042713) A>G (35%, n=7). Наименее распространенными генами были генотип Trp/Trp гена ADRB3(rs4994)Trp64Arg (10%, n=3) и генотип G/G гена PPARG2(rs1801282)\_C34G (5%, n=1).

Примечательно, что встречаемость генов и генотипов у женщин с избыточной массой тела I степени несколько различалась. Один из генотипов, обнаруженных у мужчин, Trp/Trp, является наиболее распространенным среди женщин (45%, n=9). Также обращает на себя внимание тот факт, что генотип Trp/Arg, который наиболее часто встречается у этой категории мужчин, реже встречается у женщин (5%, n=1). Подобные несоответствия обнаруживаются практически у всех изученных генотипов. Наименее распространенным генотипом у обоих полов был G/G - 1 случай соответственно (от 5%).

У пациентов с избыточной массой тела I степени высокие и низкие уровни АЛТ и АСТ были связаны с определенным генотипом - высокие параметры соответствовали Trp/Arg, низкие параметры - генотипу G/G. Примечательно, что самые низкие концентрации практически всех изученных биохимических показателей соответствуют G/G генотипу гена PPARG2(rs1801282)\_C34G.

Было обнаружено, что самые высокие и самые низкие количества концентрации холестерина, ЛПНП и ЛПВП в крови этих пациентов принадлежат гену ADRB2,(rs1042713)A> G, но к разным генотипам. Таким образом, было доказано, что контроль концентраций холестерина и жирных кислот в крови принадлежит этому гену и его генотипам A/G и A/A.

II степень избыточной массы тела ген ADRB2(rs1042713) A>G был обнаружен у 4 пациентов в первом генотипе (A/A-36.4%) и у 7 пациентов во втором генотипе (A/G-63.6%). Первый генотип гена ADRB3 (rs 4994)\_Trp 64 Arg был обнаружен у 8 пациентов (Trp/Trp - 72,7%), а второй генотип Trp/Arg - у 3 случаев (27,3%). Генотип C/G гена PPARG2(rs1801282)\_C34G был обнаружен у 2 пациентов (18,2%) в самом низком случае, генотип C/C - у 9 пациентов (81,8%), а третий генотип G/G не был обнаружен вообще.

У этих пациентов были обнаружены самые высокие значения АЛТ и АСТ, а также самые низкие значения общего и свободного билирубина, мочевины принадлежали к одному генотипу (A/A), и никаких других закономерностей выявлена не была. Разница между этой категорией пациентов и пациентами с избыточной массой тела I степени состоит в том, что эти высокие и низкие параметры относятся к другим генотипам (Trp/Arg, G/G), а генотип G/G вообще не определен.

Установлено, что самые высокие концентрации холестерина, ЛПВП и ЛПНП (в среднем 5,77 ммоль/л; 1,22 ммоль/л и 2,81 ммоль/л соответственно) в крови исследуемой группы пациентов связаны с генотипом A/G, а самые низкие (в среднем 5,47 ммоль/л; 1,05 ммоль/л и 2,32 ммоль/л соответственно) - с генотипом A/A. Примечательно, что оба генотипа принадлежат одному гену. Уровни холестерина во всех случаях были выше нормы, тогда как уровни ЛПВП и ЛПНП были в пределах нормы.

III степень избыточной массы тела отличался от двух предыдущих: во-первых, по частоте встречаемости идентифицировано только 3 генотипа, 2 генотипа (Trp/Arg, G/G) не обнаружены; во-вторых, генотип Trp/Trp выявлялся в 100,0% случаев; в-третьих, обнаружение генотипов у мужчин встречается реже, чем у женщин (38,5% и 61,5% соответственно); в-четвертых, пациенты с самым высоким средним ростом и средней массой тела соответствовали генотипу C/G, который повторялся в I степени в предыдущих случаях; в-пятых, самая высокая частота встречаемости у мужчин и женщин была одинаковой для генотипа Trp/Trp.

Исследование концентрации жирных кислот, таких как холестерин, ЛПВП и ЛПНП, в крови этих пациентов по отношению к генам и генотипам показало, что самые высокие значения этих показателей были связаны с генотипом A/G, а самые низкие параметры - генотипом A/A. Во всех трех случаях те, кто имел избыточный вес, были одинаковыми, что означает, что во всех трех случаях у них были одинаковые гены и генотипы.

Разработка нового подхода к лечению гиперлипидемии с учетом полиморфизма гена, отвечающего за метаболизм липидов. Все обследованные были разделены на две группы: ЗОДС (47,28%) и ЗССС (52,72%). Пациенты контрольной группы обследовались один раз в месяц и каждый раз, когда лечащие врачи советовали им изменить образ жизни, заниматься физическими упражнениями, соблюдать гипокалорийную диету, содержащую 1200-1500 ккал, антропометрические данные записывались.

Концентрации холестерина, ЛПВП, ЛПНП определяли до и через 1 месяц после терапии гипокалорийной диетой.

В основной группе генотип А/А гена ADRDB2 (rs1042713) А<sup>^</sup>G встречался достоверно чаще у пациентов основной группы, чем в контрольной группе (P<0,05), уровни холестерина, ЛПВП, ЛПНП, а также в генотипе А/G тот же ген. Во всех 7 генотипах трех генов уровни холестерина, ЛПВП и ЛПНП были выше в основной группе и ниже в контрольной группе. В частности, ген ADRB3 (rs4994) \_Trp64Arg показал самые высокие уровни холестерина, ЛПВП и ЛПНП в генотипе Trp/Trp. При обоих системных заболеваниях генотипа G/G гена PPARG2 (rs1801282) \_C34G встречался в несколько раз реже, чем остальные генотипы C/G и C/C. Три гена ЗССС показали высокие уровни холестерина, ЛПВП и ЛПНП во всех 7 генотипах в основной группе и низкие уровни в контрольных группах. Было обнаружено, что уровни холестерина, ЛПВП и ЛПНП выше в ЗССС, чем в ЗОДС.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. В полиморфизме генов и генотипов при заболеваниях сердечно-сосудистой и опорно-двигательной системы среди 7 генотипов 3 генов генотип Trp/Trp гена ADRB3(rs4994)\_Trp64Arg наиболее распространен в основной и контрольной группах, генотип C/C гена PPARG2(rs1801282)\_C34G C был относительно умеренным в основной и контрольной группах. Генотип А/А гена ADRDB2(rs1042713)A/G встречается реже, чем генотипы Trp/Trp и C/C. Остальной генотип G/G гена PPARG2(rs1801282)\_C34G различалось друг относительно друга в основной и контрольной группах. При обоих системных заболеваниях генотип G/G гена PPARG2(rs1801282)\_C34G был обнаружен в несколько раз реже, чем остальные генотипы C/G и C/C.

2. Изучение генных и генотипически связанных уровней холестерина, ЛПВП и ЛПНП в крови пациентов, у которых диагностированы ЗССС, показало, что все три показателя были значительно выше нормы в основной группе, тогда как данные контрольной группы были в пределах нормы.

3. В то время как уровни холестерина были связаны с более высокой частотой встречаемости генотипов Trp/Arg, А/G, Trp/Trp в основной группе, концентрации ЛПВП были значительно выше в генотипах G/G, C/C, Trp/Trp, гены Trp/Arg, G/G, C/C для ЛПНП показаны отдельно. В контрольной группе генотипы Trp/Arg, G/G, C/C по холестерину, гены G/G, А/G, C/G по ЛПВП, генотипы G/G, C/G, Trp/Arg по ЛПНП. Показано повышение ИМТ, повышение концентрации холестерина, ЛПВП, ЛПНП в крови, генотипические изменения.

4. ИМТ коррелировал с повышенным уровнем холестерина в крови, чего не наблюдалось в контрольной группе. Поэтому такие зависимости в основной группе интерпретировались как «патологическая зависимость», а в контрольной группе - как «физиологическая зависимость». Если в 7 генотипах ЗССС уровни трех генов, холестерина, ЛПВП и ЛПНП были повышены в основной группе до

терапии гипокалорийной диетой, после гипокалорийной диеты эти показатели резко изменились, доказано, что в контрольных группах эти значения не изменились. Было обнаружено, что концентрации холестерина, ЛПВП, ЛПНП были значительно выше в ЗССС, чем в ЗОДС.

5. Применение в комплексном лечении больных с избыточной массой тела диету, разработанную на основе ассоциации генотипов генов ADRB2, ADRB3 и PPARG2 способствует заметному снижению показателей индекса массы тела, общего холестерина, ЛПНП и ЛПВП, что обусловлено с индивидуальной генетической особенностью обмена основных нутриентов: белков, жиров и углеводов, больных с избыточной массой тела, как с заболеваниями сердечно сосудистой системы, так и опорно-двигательного аппарата удельный вес больных с генетической склонностью сбалансированному питанию выше, чем низкоуглеводному питанию.

**SCIENTIFIC COUNCIL ON AWARDING  
THE SCIENTIFIC DEGREE PhD.04/30.09.2020.Tib.123.01 AT  
URGENCH BRANCH OF THE TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

---

**BUKHARA STATE MEDICAL INSTITUTE**

**DJUMAEV BAHODIR ZAYNIDDINOVICH**

**CLINICAL, LABORATORY AND GENETIC FEATURES OF  
HYPERLIPIDEMIA IN OVERWEIGHT PATIENTS**

**14.00.05- Internal disease**

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

**Urganch – 2021**

**The theme of the dissertation of the Doctor of Philosophy (PhD) was registered by the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under B2019.2.PhD/Tib856**

The dissertation was prepared at the Bukhara state medical institute named after Abu Ali ibn Sino.

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

**Scientific adviser**

**Nurbaev Farmon Ergashevich**  
Doctor of Medical Sciences, docent

**Official opponents**

**Hamroev Abror Asrorovich**  
Doctor of Medical Sciences

**Musaev Maksud Razzokovich**  
Doctor of Medical Sciences, professor

**Leading organization**

**Samarkand medical institute**

The defense of the dissertation will take place on « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2021, at \_\_\_\_ at the meeting of the Scientific Council PhD.04/30.09.2020.Tib.123.01 at the Urgfnch branch of the Tashkent Medical Academy (Address: Urganch city, Al-Kharazimiy street 28. Tel/fax: +99862 224-84-84).

The dissertation can be reviewed in the Information Resource Centre of the Urganch branch of the Tashkent Medical Academy, (registered No.\_\_\_\_), (Address: Urganch city, Al-Kharazimiy street 28. Tel/fax: +99862 224-84-84).

Abstract of the dissertation sent out on « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2021 year.

(mailing report №. \_\_\_\_ on « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2021 year).

**R.Yu.Ruzibayev**

Chairman of the Scientific Council awarding scientific degrees, Doctor of Medical Sciences

**Z.F.Djumaniyazova**

Scientific Secretary of the Scientific Council awarding scientific degrees, Candidate of Medical Sciences, docent

**R.B.Abdullayev**

Chairman of the Scientific Seminar under the Scientific Council awarding scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, professor



## INTRODUCTION (abstract of the PhD dissertation)

**The aim of the research:** polymorphism of genes that control the metabolism of fats in the body of overweight patients and the identification of their association with types of hyperlipidemia are aimed at improving measures to reduce overweight and prevent the onset of obesity.

**The object of the study** was 110 patients with cardiovascular and musculoskeletal diseases aged 20 to 60 years, treated in an inpatient setting at the Bukhara Regional Multidisciplinary Medical Center and Jondor District Medical Association in 2019-2020.

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

polymorphism of genes and genotypes responsible for lipid metabolism in the body of overweight patients, who were first observed in diseases of the cardiovascular system, the frequency of occurrence was determined;

the frequency of occurrence of polymorphisms of genes and genotypes responsible for lipid metabolism in the body of overweight patients diagnosed with diseases of the musculoskeletal system for the first time was determined;

the association of allelic variants of genes and genotypes responsible for lipid metabolism in the body by type of hyperlipidemia in overweight patients diagnosed with diseases of the cardiovascular and musculoskeletal systems was evaluated;

based on the study of the polymorphism of genes and genotypes responsible for lipid metabolism in the body, the principles of individual treatment of hyperlipidemia have been developed.

**Implementation of the research results.** Based on the results of research to determine the clinical and laboratory and genetic features of hyperlipidemia in overweight patients, their relationship:

On the basis of scientific results on disease risk factors and prevention of complications of the disease in overweight patients approved methodical recommendation "Determination of gene and genotype polymorphism in overweight and obese patients and recommend diet therapy". This methodological recommendation allowed patients to choose an alternative option to improve the methodology of comparative study and analysis of medical and social aspects of overweight;

The results of the diagnostic assessment of clinical and functional examinations in overweight patients were applied to health practice, including the Bukhara Regional Multidisciplinary Central Polyclinic and Bukhara Region Jondor District Medical Association. The application of the obtained results in medical practice has allowed to improve the quality of diagnosis of overweight patients, reducing their complications by 2.3 times.

**The structure and volume of the dissertation.** The content of the dissertation consists of an introduction, four chapters, an introduction, conclusions and a list of references. The volume of the dissertation was 90 pages.

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

**I қисм (I часть; I part)**

1. Nurbaev F.E., Djumaev B.Z. Oritqcha tana vazn va semizlikga moyil bemorlarda gen va genotiplar polimorfizmi, lipidlar spektrini aniqlash // Тиббиётда янги кун. – Тошкент, 2020. - №4 (32). - 504-507 б. (14.00.00. №22).
2. Nurbaev F.E., Djumaev B.Z. Determination of epidemiology of gene and genotypes determining body weight by Kettle index indicator // ACADEMICIA: International engineering journal for research development. – 2020. - Vol. 5, Issue 4. – P.477-481. Impact Factor: 6.5.
3. Джумаев Б.З. Кетле индекси кўрсаткичига кўра ортиқча тана вазнини белгиловчи ген ва генотиплар эпидемиологиясини аниқлаш // Тиббиётда янги кун. – Тошкент, 2020. - №4 (33). - 64-69 б. (14.00.00. №22).
4. Джумаев Б.З. Абу Али ибн Синонинг соғлиқни сақлаш тадбирларида ортиқча тана вазн ва семизликни камайтириш йўллари // Тиббиётда янги кун. – Тошкент, 2020. - №4 (33). - 504-507 б. (14.00.00. №22).
5. Nurbaev F.E., Djumaev B.Z. Gene and Genotype Polymorphism in Patients with Overweight in Obesity // The American Journal of Medical and Sciences. – 2021. – N 11(1). - 61-63 p. Impact Factor: 5,64.

**II қисм (II часть; II part)**

6. Nurbaev F.E., Djumaev B.Z. Identification of genes and polymorphisms of genotypes, lipid spectra in patients, prone to excess body mass and obesity // International scientific and practical conference CUTTING EDGE-SCIENCE. Conference Proceedings. Available at virtualconferences.press. - Shawnee, USA, 2020. – P.110-111.
7. Nurbaev F.E., Djumaev B.Z. Gene and genotype polymorphism in patients with overweight and obesity // Scientific and international conference scientific ideas of young scientists Conference proceedings available at virtual conference press/ - Warsaw, Poland, 2021. - January-february. – P. 31-32.
8. Нурбаев Ф.Э., Джумаев Б.З. Генотипга боғлиқ бўлган ортиқча тана вазнда овқатланиш парhezини аниқлаш. Интеллектуал мулк агентлиги ЭХМ учун дастур. DGU 07879. - 10.03.2020 йилда рўйхатдан ўтказилган.
9. Нурбаев Ф.Э., Джумаев Б.З. Ортиқча тана вазн ва семизликка мойил бўлган беморларда ген ва генотиплар полиморфизмини аниқлаш ва диетотерапия тавсия қилиш // Услубий тавсиянома. – Бухоро, 2020. – 24 б.

Автореферат “Дурдона” нашриётида таҳрирдан ўтказилди ва ўзбек, рус ҳамда инглиз тилларидаги матнларнинг мослиги текширилди.

Босишга рухсат этилди: 11.10.2021. Бичими 60x84 1/16. Рақамли босма усулида босилди. Times New Roman гарнитураси. Шартли босма тобоғи: 3.2. Адади 100 нусха. Буюртма №334.

Гувоҳнома АИ № 178. 08.12.2010.  
“Sadriiddin Salim Vuxoriy” МЧЖ босмаҳонасида чоп этилди.  
Бухоро шаҳри, М.Иқбол кўчаси, 11-уй. Тел.: 0(365) 221-26-45.

