

**ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ ВАЗИРЛИГИ  
АНДИЖОН ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ**

**УСМАНОВА УМИДА ИМИНЖАНОВНА**

**СЕМИЗЛИК БИЛАН ХАСТАЛАНГАН БЕМОРЛАРДА АРТЕРИАЛ  
ГИПЕРТЕНЗИЯ РИВОЖЛАНИШИНИНГ ХАВФ ОМИЛЛАРИ ВА  
КЛИНИК-ЛАБОРАТОР, МОЛЕКУЛЯР-ГЕНЕТИК ЖИХАТЛАРИ**

**Андижон – 2026**

**ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ ВАЗИРЛИГИ  
АНДИЖОН ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ**

**“ТАСДИҚЛАЙМАН”**  
**Фан ва таълим бош бошқармаси**  
**бошлиғи т.ф.д., профессор**  
\_\_\_\_\_ **А.Т. Махмудов**  
“        ” \_\_\_\_\_ **2026 йил**

**СЕМИЗЛИК БИЛАН ХАСТАЛАНГАН БЕМОРЛАРДА АРТЕРИАЛ  
ГИПЕРТЕНЗИЯ РИВОЖЛАНИШИНИНГ ХАВФ ОМИЛЛАРИ ВА  
КЛИНИК-ЛАБОРАТОР, МОЛЕКУЛЯР-ГЕНЕТИК ЖИХАТЛАРИ  
(МОНОГРАФИЯ)**

**Андижон – 2026**

## **Қўлёзма ҳуқуқида**

**УЎК: 616.12-008.331.1: 612.6.05: 616-056.52**

### **Тузувчи:**

1. **Усманова У.И** – Андижон давлат тиббиёт институти “Оилавий шифокорларни тайерлаш кафедраси” доценти, тиббиёт фанлари доктори (DSc).

### **Такризчилар:**

1. **Жураева М.А** – Андижон давлат тиббиёт институти “Оилавий шифокорларни тайерлаш кафедраси” профессори, тиббиёт фанлари доктори (DSc).
2. **Мирсайдуллаев М.М** – Наманган давлат университети тиббиёт факультети профессор, тиббиёт фанлари доктори (DSc).

Ушбу монография Андижон давлат тиббиёт институти Илмий Кенгаши томонидан 2026 йил “\_\_\_\_\_” \_\_\_\_\_да тасдиқланган. Баённома №\_\_\_\_\_

Илмий кенгаш котиби, т.ф.д. (DSc), доцент

Г.А. Мўминова

Ушбу иш замонавий кардиология ва ички касалликлар соҳасининг энг долзарб муаммоларидан бири бўлган юқори тана вазнига эга шахсларда гипертония касаллиги ривожланишининг муҳим генетик хавф омилларини ўрганишга бағишланган.

Монографияда гипертония хасталиги ривожланишида иштирок этувчи анъанавий хавф омиллари билан бир қаторда, клиник-лаборатор кўрсаткичлар ҳамда молекуляр-генетик омилларнинг ўрни атрофлича урганилган. Тадқиқот натижасида олинган маълумотлар семизлик негизида артериал гипертензия ривожланишида метаболик ўзгаришлар, эндотелий фаолиятини бузилиши ва айрим генетик полиморфизмларнинг муҳим ўрин тутишини исботлайди. Кенг қамровли натижалар асосида семизлик билан нисбий соғлом аҳоли орасида гипертония касаллиги тарқалиши, унинг хавф омиллари ва уларнинг ўзаро боғлиқлиги кўрсатиб берилган.

Монография кардиолог, терапевт, эндокринолог шифокорлар, тиббиёт олий таълим муассасалари педагоглари, магистратура ва ординатура резидентларига мўлжалланган.

## МУНДАРИЖА

|                                                                                                                                          |           |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>ШАРТЛИ ҚИСҚАРТМА ВА БЕЛГИЛАР РЎЙХАТИ .....</b>                                                                                        | <b>7</b>  |
| <b>КИРИШ .....</b>                                                                                                                       | <b>9</b>  |
| <b>I БОБ. АРТЕРИАЛ ГИПЕРТЕНЗИЯ ВА СЕМИЗЛИКНИ<br/>ЎРГАНИШДАГИ ДОЛЗАРБ ИЛМИЙ ЁНДАШУВЛАР<br/>(АДАБИЁТЛАР ШАРҲИ).....</b>                    | <b>23</b> |
| §1.1. Артериал гипертензия – замонавий тиббиётнинг муҳим тиббий-<br>ижтимоий муаммоси .....                                              | 23        |
| 1.1.1. Артериал гипертензия – юрак-қон томир континуумининг етакчи<br>бўғини сифатида.....                                               | 23        |
| 1.1.2. Артериал гипертензия синдроми ривожланишида эндотелиал<br>дисфункция ва вегетатив нейрорегулятор ўзгаришларнинг аҳамияти. ....    | 31        |
| 1.1.3. Генетик детерминантлар: таҳлил усуллари ва клиник жиҳатдан<br>аҳамиятли генлар .....                                              | 34        |
| 1.1.4. Гипертония касаллиги патогенезида генетик полиморфизмларнинг<br>аҳамияти.....                                                     | 39        |
| §1.2. Семизлик ва артериал гипертензия ўртасидаги ўзаро боғлиқлик:<br>патофизиологик механизмлар ва эпидемиологик тенденциялар .....     | 45        |
| 1.2.1. Семизлик муаммоси ва унинг генетик асослари ҳақида замонавий<br>қарашлар .....                                                    | 45        |
| 1.2.2. Артериал гипертензия ҳолатида юрак-қон томир континуумининг<br>прогрессиясида семизликнинг етакчи хавф омил сифатидаги ўрни ..... | 53        |
| Биринчи боб бўйича хулоса .....                                                                                                          | 57        |
| <b>II БОБ. ТАДҚИҚОТ МАТЕРИАЛЛАРИ ВА УСУЛЛАРИ.....</b>                                                                                    | <b>59</b> |
| §2.1. Тадқиқот дизайни.....                                                                                                              | 59        |
| §2.2. Тадқиқот материаллари .....                                                                                                        | 63        |
| §2.3. Тадқиқот усуллари .....                                                                                                            | 67        |
| 2.3.1. Умумклиник усуллар .....                                                                                                          | 67        |
| 2.3.2. Антропометрия усули.....                                                                                                          | 67        |
| 2.3.3. Лаборатор тадқиқот усуллари.....                                                                                                  | 68        |
| 2.3.4. Функционал тадқиқот усуллари .....                                                                                                | 69        |
| 2.3.5. Молекуляр-генетик тадқиқот усули.....                                                                                             | 71        |

|                                                                                                                                                                                                                       |           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 2.3.6. Статистик таҳлил усуллари .....                                                                                                                                                                                | 73        |
| <b>III БОБ. ЭССЕНЦИАЛ АРТЕРИАЛ ГИПЕРТЕНЗИЯ ХАСТАЛИГИ<br/>МАВЖУД БЕМОРЛАРНИНГ КЛИНИК ТАВСИФИ.....</b>                                                                                                                  | <b>75</b> |
| §3.1. Текширилаётган беморлар гуруҳида клиник, демографик ва антропометрик кўрсаткичларнинг қиёсий таҳлили.....                                                                                                       | 75        |
| §3.2. Суткалик артериал босим мониторинги натижалари таҳлили.....                                                                                                                                                     | 82        |
| §3.3. Семизлик мавжудлигига қараб эссенциал артериал гипертензияли беморларда эндотелиал дисфункция маркерлари (ET-1 ва eNOS) экспрессиясининг қиёсий таҳлили .....                                                   | 88        |
| <b>IV БОБ. АРТЕРИАЛ ГИПЕРТЕНЗИЯ РИВОЖЛАНИШ ХАВФИНИ<br/>БАҲОЛАШДА EDN1 (Lys198Asn), NOS3 (C-786T), ADRB1 (Arg389Gly,<br/>Ser49Gly) ҲАМДА ADRB2 (Arg16Gly, Gln27Glu) ПОЛИМОРФ<br/>МАРКЕРЛАРИНИНГ АҲАМИЯТИ .....</b>     | <b>91</b> |
| §4.1. Семизлик билан боғлиқ ва семизлик кузатилмаган аммо артериал гипертония мавжуд беморларда EDN1 гени Lys198Asn ва NOS3 гени C-786T полиморфизмлари аллел ва генотиплари учраш частотасининг қиёсий таҳлили ..... | 91        |
| 4.1.1. Тадқиқот гуруҳларида EDN1 гени Lys198Asn полиморф локуси аллел ва генотипларининг тақсимланиши .....                                                                                                           | 91        |
| 4.1.2. Тадқиқот гуруҳларида NOS3 гени C-786T полиморф локуси аллел ва генотипларининг тақсимланиши .....                                                                                                              | 101       |
| §4.2. Асосий ва назорат гуруҳларида $\beta$ -адренергик рецепторлар генлари (ADRB1 Arg389Gly/Ser49Gly, ADRB2 Arg16Gly/Gln27Glu) полиморфизмларининг аллел ва генотипик вариантлари частотасини таҳлил қилиш.....      | 106       |
| 4.2.1. Ўрганилаётган гуруҳларда ADRB1 генининг Arg389Gly ва Ser49Gly полиморфизмлари бўйича аллел ва генотипик вариантларнинг қиёсий таҳлили.....                                                                     | 106       |
| 4.2.2. Тадқиқот гуруҳларида ADRB2 генининг Arg16Gly ва Gln27Glu полиморфизмларига оид аллел ва генотипик вариантларнинг тақсимланиши .....                                                                            | 119       |
| §4.3. Бета-адренергик рецепторлар генлари аллел ва генотипларининг текширилаётган беморлар гуруҳларида суткалик артериал босим мониторинги кўрсаткичлари билан алоқадорлигини таҳлил қилиш.....                       | 128       |

|                                                                                                                                                                       |            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| §4.4. Текширилаётган шахсларда EDN1 (Lys198Asn) ҳамда NOS3 (C-786T) генетик маркерларининг ET-1 ва eNOS биомаркерлар даражаси билан алоқадорлигини таҳлил қилиш ..... | 134        |
| <b>ХОТИМА.....</b>                                                                                                                                                    | <b>138</b> |
| <b>ХУЛОСАЛАР .....</b>                                                                                                                                                | <b>162</b> |
| <b>АМАЛИЙ ТАВСИЯЛАР.....</b>                                                                                                                                          | <b>165</b> |
| <b>ФОЙДАНИЛГАН АДАБИЁТЛАР РЎЙХАТИ.....</b>                                                                                                                            | <b>167</b> |

## ШАРТЛИ ҚИСҚАРТМА ВА БЕЛГИЛАР РЎЙХАТИ

|       |   |                                       |
|-------|---|---------------------------------------|
| АГ    | – | артериал гипертензия                  |
| ADRB1 | – | бета1 адренергик рецептор гени        |
| ADRB2 | – | бета2 адренергик рецептор гени        |
| АБ    | – | артериал босим                        |
| АБ СИ | – | артериал босим суткалик индекси       |
| БА    | – | бел айланаси                          |
| ГВИ   | – | гипертензия вақти индекси             |
| ДАБ   | – | диастолик артериал босим              |
| EDN1  | – | эндотелин-1 гени                      |
| eNOS  | – | эндотелиал азот оксиди синтазаси      |
| ЕТ-1  | – | эндотелин-1                           |
| ЖССТ  | – | Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти       |
| ИФА   | – | иммунофермент анализ                  |
| КФТ   | – | коптокча фильтрация тезлиги           |
| МИ    | – | миокард инфаркти                      |
| NO    | – | азот оксиди                           |
| NOS3  | – | эндотелиал азот оксиди синтазаси гени |
| ПБ    | – | пульс босими                          |
| ПЗР   | – | полимераза занжир реакцияси           |
| РААТ  | – | ренин-ангиотензин-альдостерон тизими  |
| САБ   | – | систолик артериал босим               |
| САБМ  | – | суткалик артериал босим мониторинги   |
| САТ   | – | симпатоадренал тизим                  |
| СБК   | – | сурункали буйрак касаллиги            |
| SNP   | – | ягона нуклеотидли полиморфизм         |
| СЮЕ   | – | сурункали юрак етишмовчилиги          |

|      |                                  |
|------|----------------------------------|
| ТВИ  | – тана вазни индекси             |
| ХО   | – хавф омили                     |
| ЧҚГ  | – чап қоринча гипертрофияси      |
| ЭАГ  | – эссенциал артериал гипертензия |
| ЭД   | – эндотелиал дисфункция          |
| ЮИК  | – юрак ишемик касаллиги          |
| ЮҚТТ | – юрак қон-томир тизими          |
| ЮҚТА | – юрак қон-томир асоратлари      |
| ЮҚТХ | – юрак қон-томир хавфи           |
| ЮҚС  | – юрак қисқариш сони             |



## КИРИШ

**Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти.** Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) маълумотларига кўра, эссенциал артериал гипертензия (ЭАГ) ҳамон бутун дунё миқёсида барвақт ўлим ҳолатлари ва юрак-кон томир касалликларининг (ЮҚТК) асосий хавф омилларидан (ХО) бири бўлиб қолмоқда. 2019 йилда эълон қилинган эпидемиологик кўрсаткичларга асосан, 30 ёшдан 79 ёшгача бўлган аҳоли орасида ЭАГ таъхиси билан рўйхатга олинган шахслар сони 1,28 миллиард нафарга етган. Аҳамиятли жиҳати шундаки, ёшнинг ортиши билан унинг тарқалиш даражаси кескин ўсади; хусусан, 60 ёшдан катта бўлган шахслар орасида ушбу касалликка чалиниш ҳолатлари 60-70% гача етади<sup>1</sup>. Шунингдек, ЖССТ семизликни инфекцияга боғлиқ бўлмаган табиатга эга глобал пандемик муаммо сифатида эътироф этган. Американинг Юрак Ассоциацияси томонидан тайёрланган «Cardiovascular Disease: A Costly Burden for America – Projections Through 2035» ҳисоботига кўра, ортиқча тана вазни ЭАГ ривожланиш хавфининг ошишига олиб келувчи асосий патогенетик омиллардан бири сифатида баҳоланган. Ўтказилган бир қатор мета-таҳлиллар натижаларида семизлиги мавжуд инсонларда тана вазни меъёрида бўлган шахсларга нисбатан гипертония касаллиги ривожланиш хавфи 3,5 маротабагача юқори бўлиши аниқланган. Шунингдек, ушбу ҳасталикнинг тахминан 60-70% гача қисми семизлик билан боғлиқ эканлиги қайд этилган<sup>2</sup>. Шу сабабли, тана вазни ортиқча инсонларда артериал гипертензияни (АГ) эрта аниқлаш, хавф омилларини баҳолаш ва асоратларни олдини олиш ҳозирги кунда замонавий тиббиётнинг устувор йўналишларидан бири ҳисобланади.

Жаҳон амалиётида сўнгги йилларда ЭАГ ни эрта аниқлаш, ХО ни стратификация қилиш ҳамда касалликнинг клиник кечишини башоратлаш усулларини такомиллаштириш бўйича бир қатор илмий тадқиқотлар олиб

---

<sup>1</sup> World Health Organization. Global report on hypertension: The race against a silent killer. – Geneva: WHO, 2023. – 276 p. – ISBN 978-92-4-008106-2.

<sup>2</sup> Thomopoulos C., Parati G., Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension. Overview meta-analyses and meta-regression analyses of randomized trials. Journal of hypertension, 2021. 32(12), 2285–2295 p.

борилмоқда. Прогнозларга кўра, 2035 йилга келиб АҚШ да ЭАГ ташхиси қўйилган беморлар сони 123,2 миллион нафарга етиши кутилмоқда, бу эса мамлакат аҳолисининг 45 фоизидан ортиқ қисмини ташкил этади. Ушбу салбий эпидемиологик ҳолат аввало наслий мойиллик ҳамда метаболик бузилишлар билан узвий боғлиқдир. Шу нуқтаи назардан, патогенетик жиҳатдан ЭАГ ривожланишида муҳим биомаркерлар ва молекуляр-генетик детерминантларнинг, жумладан эндотелин-1 (EDN1), эндотелиал оксид азот синтазаси (NOS3 C-786T), шунингдек бета-1 ва 2 адренорецептор (ADRB1 ва ADRB2) генлари полиморфизмларининг ролини ўрганиш катта аҳамиятга эга. Шундай қилиб, шахсий генетик мойилликни аниқлаш орқали касалликнинг патогенезини ва ривожланиш механизмларини янада аниқроқ тушуниш мумкин бўлади. Бу эса, ўз навбатида юрак-қон томир хавфи (ЮКТХ) юқори бўлган шахсларда эрта ташхис қўйиш ва индивидуал терапевтик ёндашувларни жорий этишда муҳим аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикасида сўнгги йилларда соғлиқни сақлаш тизимини ислоҳ қилишда сезиларли ютуқларга эришилди, бу эса тиббий хизматларни барча аҳоли қатламига кенг қамровда таъминлаш мақсадини амалга оширишга қаратилган. Жумладан, эрта ташхис қўйиш, самарали терапия олиб бориш ҳамда терапевтик касалликларнинг асоратларини олдини олишга катта эътибор қаратилаётгани қайд этилади. Шу доирада, «...тиббий ёрдам самарадорлигини, сифати ва имкониятларини ошириш, касалликларни эрта аниқлаш ва даволашнинг илғор технологияларини жорий этиш, соғлом турмуш тарзини тарғиб қилиш ҳамда нозологик касалликларни олдини олиш» каби муҳим вазифалар устувор аҳамият касб этмоқда<sup>3</sup>. Ушбу устувор вазифаларнинг амалга оширилиши аҳоли саломатлигини яхшилашга сезиларли таъсир кўрсатади, чунки бу жараёнда замонавий молекуляр-генетик технологиялардан фойдаланиш орқали ЭАГ ни аниқлаш ва олдини олиш тизимлари интеграцияланиб, оптимизация қилиниши таъминланади.

---

<sup>3</sup> Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги 5590-сонли «Соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида» Фармони.

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

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

**Диссертациянинг мавзуси бўйича хорижий илмий тадқиқотлар шарҳи.**<sup>4</sup> ЭАГ ҳамда у билан боғлиқ юрак-қон томир асоратларини эрта аниқлаш ва олдини олиш усулларини такомиллаштиришга йўналтирилган кўп тармоқли илмий-тадқиқот лойиҳалари, шунингдек касалликка мойилликни белгилайдиган молекуляр-генетик детерминантларни ўрганишга қаратилган тадқиқотлар халқаро илмий-таълим муассасаларида кенг қўламда амалга оширилмоқда. Бу соҳада фаолият юритаётган асосий илмий марказлар қаторига American Heart Association (АҚШ), European Society of Hypertension (ESH, ЕИ), World Hypertension League (Канада), International Association for the Study of Obesity (Италия), Артериал гипертензия бўйича Россия тиббий жамияти (Россия), шунингдек Республика ихтисослаштирилган кардиология

---

<sup>4</sup> Диссертациянинг мавзуси бўйича хорижий илмий тадқиқотлар шарҳи: <http://www.nhlbi.nih.gov>; <http://www.heart.org>; <http://www.world-heart-federation.org>; <http://www.athero.org>; <http://www.sio-obesita.org>; <http://www.idf.org>; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2014359>; <http://cvrc.massgeneral.org/>; <http://www.cardioweb.ru>; <https://www.endocrincentr.ru>; <http://www.cardiocenter.uz>; <https://www.minzdrav.uz/agencies/details.php?ID=19345>; <http://tma.uz/ru/>; <http://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/196993>; <https://www.aace.com/college>; <http://www.acc.org>; [http://sphweb.bumc.bu.edu/otlt/MPH-Modules/EP/EP713CohortStudies/Ridker\\_Crestor\\_CRP.pdf](http://sphweb.bumc.bu.edu/otlt/MPH-Modules/EP/EP713CohortStudies/Ridker_Crestor_CRP.pdf); <https://ira.le.ac.uk/bitstream/2381/21817/1/nejmoa1001121.pdf>; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15670545>; <http://www.adti.uz>.

илмий-амалий тиббиёт маркази (Ўзбекистон), Тошкент давлат тиббиёт университети ва Андижон давлат тиббиёт институти (Ўзбекистон) каби етакчи муассасалар киради. Олиб борилган илмий тадқиқотлар натижасида АГ нинг асосий патогенетик механизмлари, клиник кечиши, шунингдек уни даволаш ҳамда олдини олишга қаратилган самарали стратегик ёндашувлар юзасидан сезиларли илмий ютуқлар қўлга киритилди.

Айниқса, гипертензив синдромнинг шаклланишида иштирок этувчи молекуляр-генетик детерминанталарни ўрганишга алоҳида эътибор қаратилмоқда. Жумладан, томир бошқаруви механизмлари ва эндотелиал гомеостазнинг бузилиши билан боғлиқ генетик полиморфизмларнинг аҳамияти American College of Cardiology томонидан тақдим этилган илмий маълумотлар асосида тасдиқланган. Шу билан бир қаторда, American Heart Association ва World Heart Federation каби нуфузли халқаро илмий ташкилотлар томонидан ўтказилган тадқиқотлар АГ билан боғлиқ юрак-қон томир тизимидаги ўзгаришларнинг патогенетик боғлиқлигини илмий асосда тасдиқлаган. Тўпланган илмий маълумотлар асосида АГ нинг бирламчи ва иккиламчи профилактикаси бўйича замонавий концептуал ёндашувлар шакллантирилган бўлиб, мазкур стратегиялар STELLAR Study Group, JUPITER Investigation ва NAVIGATOR Study Group (АҚШ) каби йирик халқаро проспектив тадқиқотлар доирасида самарали тарзда синаб кўрилган.

Ушбу илмий ютуқлар АГ ни ўрганишда молекуляр-генетик ва патофизиологик таркибий қисмларни бирлаштирувчи комплекс ва мультидисциплинар ёндашувнинг муҳимлигини тасдиқлайди. Мазкур тадқиқотлар геномика, молекуляр фармакология, биоинформатика ва клиник кардиология соҳаларидаги замонавий илмий ютуқларни ўзаро уйғунлаштирган ҳолда ЭАГ билан касалланган шахсларни даволашда персоналлаштирилган профилактик ва терапевтик стратегияларни ишлаб чиқишда интегратив парадигманинг устувор аҳамиятини яққол кўрсатади.

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** Дунё миқёсида ЭАГ ни ўрганишга бағишланган фаол илмий тадқиқотлар давом этмоқда (Mills K.T.,

2020; McEvoy John W., 2024). Олиб борилаётган тадқиқот натижалари, энг аввало семизлик ҳамда ЭАГ ривожланишида наслий мойиллик муҳим аҳамиятга эга эканлигини кўрсатди (Vaduganathan M., 2022;). Ушбу генетик мутациялар ўзгаришларнинг ривожланиш механизмларини мукамал тушуниш, семизлиги мавжуд беморларда ЭАГ ва унинг қон-томир асоратларини олдини олиш, даволашнинг янги ҳамда самарали усуллари ишлаб чиқиш учун катта аҳамиятга эга (Mousavi S.S., 2024).

Сўнгги йилларда жаҳон амалиётида ЭАГ ни эрта босқичларда аниқлаш ва касалликнинг клиник йўналишини башорат қилиш борасида муҳим қадамлар ташланмоқда. Жумладан, Европа кардиологлар жамияти (ESC, 2024) томонидан янгиланган клиник қўлланмаларда артериал босими (АБ) ошган шахсларни кузатиш ва даволаш тамойиллари шахсийлаштирилган ёндашув асосида шакллантирилган. Бу ёндашув АГ нинг клиник ташхиси расман қўйилишидан олдинроқ профилактик ва терапевтик чора-тадбирларни амалга ошириш имконини берган (McEvoy John W., 2024). Шу билан бирга, Евроосиё кардиологлар уюшмаси томонидан тайёрланган клиник тавсияларда (ЕКУ, 2023) юрак-қон томир тизимига оид ХО ни эрта – ўсмирлик даврида аниқлаш зарурлиги алоҳида таъкидлаган. Эришилган ютуқларга қарамай, семизлик билан беморларда ЭАГ ни эрта аниқлашнинг универсал мезонлари етарлича такомиллаштирилмаган (Демидова Т.Ю., 2020; Чазова И.Е., 2022).

Ўзбекистон Республикасида эпидемиологик жиҳатларга бағишланган бир қатор илмий тадқиқотлар амалга оширилди. Жумладан, "Гипертония мактаби" да яратилган ЭАГ билан оғриган беморларнинг ўзини-ўзи кузатиши юқори қон босими хавфини сезиларли даражада камайтириши исботланган (Гадаев А.Г., Гулямова Ш.С., 2023;). Ўзбек популяциясида ўтказилган тадқиқотлар натижаларига кўра, энг муҳим хавф омиллари сифатида ортиқча вазн ва ирсий мойиллик аниқланди (Марданов Б.У., 2020; Валиева М.Ю., 2023; Гулямова Ш.С., 2023; Аҳмедов М.Э., 2024). Бундан ташқари, ЭАГ нинг генетик жиҳатларини ўрганишга эътибор қаратилди. Хусусан, ўзбек популяциясида соғлом шахслар ва ЭАГ билан касалланган беморларда

альдостерон-синтаза генининг C-344T полиморфизми таҳлил қилинди ва ушбу полиморфизмнинг ЭАГ билан боғлиқлиги аниқланди (Срожидинова Н.З., Курбанов Р.Д., 2014). Бундан ташқари, NOS3 генининг G894T полиморфизми бўйича ўтказилган тадқиқотда унинг резистент АГ хавфи билан боғлиқлиги аниқланди (Машарипов Ш.М., 2023).

Шу билан бирга, адабиётларда, семизлик билан беморларда ЭАГ ривожланишига таъсир қилувчи бир қатор ген-детерминантларининг ўрни ва уларни суткалик артериал босим мониторинги (САБМ) натижалари ҳамда эндотелин-1 (ЕТ-1), азод оксиди синтазаси (eNOS) экспрессиялари билан корреляцияси етарлича ўрганилмаган. Шунинг учун Ўзбекистонда EDN1, NOS3 C-786T, ADRB1 ва ADRB2 локуслари полиморфизмларининг комплекс – молекуляр-генетик тадқиқотларини ўтказиш муҳим вазифа ҳисобланади. Ушбу тадқиқотлар касалликнинг патогенетик механизмларини чуқурроқ тушунишга ва шу тоифа беморлар учун самарали ташхислаш усулларини ишлаб чиқишга ёрдам беради.

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

**Тадқиқотнинг мақсади** семизлиги бўлган беморларда артериал гипертензия ривожланиш хавфини эрта башорат қилиш усулларини такомиллаштириш мақсадида клиник-лаборатория ва молекуляр-генетик хусусиятларни баҳолашдан иборат.

#### **Тадқиқотнинг вазифалари:**

ортиқча тана вазни ва семизлиги бор беморларда артериал гипертензиянинг шаклланишида эндотелиал дисфункциянинг муайян омиллари (eNOS, ET-1) аҳамиятини баҳолаш;

семизликка чалинган беморларда эндотелиал функцияни бошқарувчи генлар (EDN1, NOS3 C-786T, ADRB1, ADRB2) полиморфизмларининг тарқалиш хусусиятларини ўрганиш ва уларнинг артериал гипертензия патогенезидаги ролини аниқлаш;

ортиқча вазн ва семизлик фонида артериал гипертензия аниқланган беморларда генетик вариантлар (EDN1, NOS3 C-786T) ташувчанлиги ва эндотелиал дисфункциянинг циркуляцияланувчи омиллари (eNOS, ET-1) даражаси ўртасидаги корреляцион боғлиқликларни таҳлил қилиш;

$\beta$ -адренорецепторлар (ADRB1, ADRB2) генларининг полиморфизмлари ва артериал гипертензия ривожланиш хавфи ўртасидаги боғлиқликни баҳолаш, шунингдек, уларнинг артериал босимни суткалик мониторинг қилиш кўрсаткичлари ҳамда ушбу тоифадаги беморларда касалликнинг асоратли кечишига мойилликни акс эттирувчи генетик маркерлар билан бўлиши мумкин бўлган боғлиқликларини аниқлаш;

ортиқча тана вазни ва семизлиги бор шахсларда артериал гипертензияни эрта аниқлаш учун мавжуд ёндашувларни такомиллаштириш мақсадида клиник-генетик, лаборатория ва инструментал кўрсаткичларни уйғунлаштириш асосида башорат қилувчи модель ишлаб чиқиш.

**Тадқиқот объекти** сифатида 276 нафар шахс, жумладан, асосий гуруҳни ташкил этган ЭАГ ва семизликнинг турли даражалари мавжуд бўлган 171 нафар бемор олинган. Улардан: 1-кичик гуруҳда, семизлик белгилари бўлмаган аммо, ЭАГ ташхиси мавжуд 57 нафар бемор, 2-кичик гуруҳда ЭАГ ва семизлик биргаликда кузатилган 59 нафар бемор ҳамда 3-кичик гуруҳда ЭАГ бўлмаган лекин ортиқча тана вазнига эга 55 нафар беморлар бўлган. Назорат гуруҳини эса, ЭАГ нинг клиник ва анамнестик белгилари ҳамда ЮҚТК бўйича ирсий мойиллиги бўлмаган 105 нафар шартли-соғлом кўнгилли иштирокчилар ташкил этди.

**Тадқиқот предмети** периферик қон зардоби бўлиб, у АГ ривожланиш хавфи билан боғлиқ асосий номзод генларнинг (EDN1, NOS3 C-786T, ADRB1, ADRB2) полиморфизмларини ўрганиш ҳамда эндотелиал дисфункция (ЭД)

зардоб маркерларини – эндотелин-1 (ЕТ-1) ва эндотелиал азот оксиди синтазасини (eNOS) аниқлашга хизмат қилди.

**Тадқиқот усуллари.** Тадқиқотда ЭАГ ва семизликни ташхислаш стандартлари қўлланилган, шунингдек, клиник-лаборатория, молекуляр-генетик ва статистик тадқиқот усулларидадан фойдаланилган.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги** қуйидагилардан иборат:

тана вазни индекси юқори бўлган шахсларда ЕТ-1 миқдорининг ортиши ва eNOS фаоллигининг пасайиши натижасида эссенциал артериал гипертензия ривожланиш хавфи ортиши аниқланган;

EDN1 гени Lys198Asn полиморфизмининг Asn/Asn мутант генотиби семизлиги мавжуд беморларда эссенциал артериал гипертензия ривожланиши учун ирсий мойилликни кўрсатувчи потенциал биомаркер эканлиги аниқланган;

ADRB1 гени Arg389Gly полиморфизмининг Arg/Arg гомозигот генотиби гипертензия касаллиги ривожланишига протектив таъсирга эга эканлиги, аксинча Arg/Gly гетерозигот генотиби эса тана вазни юқори беморларда ушбу хасталикни ривожланишига аддитив таъсир кўрсатиши аниқланган;

EDN1 генининг мутант Asn/Asn генотиби мавжудлиги ЕТ-1 экспрессиясининг ошишига олиб келиши исботланган;

суткалик артериал босим мониторинги натижаларига кўра, ADRB2 гени Glu/Glu гомозигот генотипига эга беморларда тунги қон босимнинг кундузги кўрсаткичларга нисбатан 20% ва ундан ортиқ даражада пасайиши ва улар over-dipper туридаги қон босим профилига эга эканлиги исботланган.

**Тадқиқотнинг амалий натижалари** қуйидагилардан иборат:

тана вазни индекси юқори беморларда ЭАГ ривожланиш хавфини баҳолашда ЕТ-1 ва eNOS текширувларини ўтказиш ушбу хасталикни ўз вақтида аниқлаш ва ушбу беморларда шахсийлаштирилган терапия усулини қўллаш имконини берган;



семизлиги мавжуд беморларда ЭАГ ривожланишига наслий мойилликни аниқлашда EDN1 генидаги Lys198Asn полиморфизмини текшириш зарурияти аниқланган;

тана вазни юқори бўлган беморларда ADRB1 гени Arg389Gly полиморфизмининг Arg/Arg гомозигот генотипини аниқлаш гипертония касаллиги ривожланишини башоратлашда ишончли мезон бўлиб хизмат қилиши асосланган;

ADRB2 генидаги Glu/Glu гомозигот генотипи билан суткалик артериал қон босими мониторинги натижаларида аниқланган over-dipper туридаги қон босими профили ўртасидаги боғлиқлик, ушбу генетик маркернинг ирсий мойиллик асосида хавф гуруҳларини аниқлаш, эрта профилактик тадбирларни ишлаб чиқиш ва қон-томир асоратлари ривожланишини олдини олишда муҳим аҳамиятга эга эканини кўрсатган.

**Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги** замонавий илмий ёндашувлар ва синовдан ўтган усулларнинг қўлланилганлиги, тадқиқотни ташкил этиш ҳамда ўтказишда услубий тамойилларга қатъий риоя қилинганлиги, шунингдек, клиник кузатувлар ҳажмининг етарлилиги билан изоҳланади. Тадқиқотда турли хил, бир-бирини тўлдирувчи клиник, лаборатория, молекуляр-генетик ва статистик усуллар мажмуасидан фойдаланилган, бу эса ўрганилаётган кўрсаткичларни кўп қиррали баҳолашни таъминлайди. Бундан ташқари, натижалар маҳаллий ва хорижий тадқиқотларнинг долзарб маълумотлари билан таққосланган ҳамда уларнинг ишончлилиги ва асослилигини қўшимча равишда тасдиқлайди. Олинган хулосалар соҳа мутахассислари ва тан олинган илмий ташкилотлар томонидан тасдиқланган.

**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.**

Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти шундан иборатки, семизликка чалинган беморларда ЭАГ патогенезини тушунишга сезиларли ҳисса қўшиши, касалликнинг ривожланиши ва ушбу беморларда юрак-қон томир асоратлари шаклланишида молекуляр-генетик омилларнинг роли аниқланганлиги ҳамда ишлаб чиқилган башоратлаш модели ЭАГни эрта

аниқлаш ва олдини олиш усуллари тақомиллаштириш учун асос бўлиб хизмат қилиши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти шундан иборатки, семизлиги мавжуд бўлган беморларда клиник-лаборатор ва молекуляр-генетик маркерларни комплекс баҳолаш асосида ЭАГ ни эрта аниқлаш бўйича ишлаб чиқилган тавсиялар ҳамда молекуляр-генетик кўрсаткичларни ўз ичига олган прогностик модель юқори хавф гуруҳларини эрта босқичларда аниқлаш ҳамда шахсийлаштирилган даволаш ёндашувларини ишлаб чиқиш имконини берганлиги, бу эса ўз навбатида тиббий ёрдам сифатини яхшилаш, ногиронлик ва ўлим даражасини камайтиришга муҳим ҳисса қўшганлиги билан изоҳланади.

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

Семизлик негизида эссенциал артериал гипертензия ривожланиш хавфи ва клиник кечишини башорат қилишнинг клиник-лаборатор маркерларини баҳолаш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

*биринчи илмий янгилик:* тана вазни индекси (ТВИ) юқори бўлган инсонларда ET-1 миқдорининг ортиши ва eNOS фаоллигининг пасайиши натижасида ЭАГ ривожланиш хавфи ортиши аниқлаганлиги Фарғона жамоат саломатлиги тиббиёт институти кўп тармоқли шифохонаси бўйича 2025 йил 28 апрелдаги 24-сон ва Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий тиббиёт маркази Наманган филиали бўйича 2025 йил 27 майдаги 49i/t-сон буйруқлари билан амалиётга жорий этилган. (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги илмий техник кенгашнинг 2025 йил 17 июлдаги 22/39-сон хулосаси). Ижтимоий самарадорлиги: зардобда ET-1 миқдорини ЭАГ ривожланиш хавфини ва унинг оғирлик даражасини баҳолашда барқарор маркер сифатида қўллаш, семизликка эга беморларда касалликни эрта аниқлаш, профилактика ва даволаш чоратадбирларини ўз вақтида бошлаш имконини беради. Иқтисодий самарадорлиги: ET-1 ва eNOS даражасини эрта босқичда баҳолаш орқали гипертония касаллиги ривожланишини эрта аниқлаш имконияти яратилади, бу қўшимча лаборатор ва инструментал текширувларга эҳтиёжни камайтиради. Шу билан вақт ва моддий

ресурслар тежалиб, ўз вақтида профилактик чора-тадбирларни амалга ошириш орқали ногиронлик даражасини пасайтириш ҳамда беморлар учун моддий харажатларни қисқартириш имконини беради. Хулоса: юкори тана вазни ва семизликка эга беморларда қондаги ET-1 миқдорини баҳолаш ЭАГ оғирлигини аниқлашда ишончли маркер сифатида кўриб чиқилиши мумкин. Бу эса гипертония касаллиги ривожланиш хавфини ва унинг клиник кечишини башоратлашда муҳим аҳамиятга эга;

*иккинчи илмий янгилик:* EDN1 гени Lys198Asn полиморфизмининг Asn/Asn мутант генотиби семизлиги мавжуд беморларда ЭАГ ривожланиши учун ирсий мойилликни кўрсатувчи потенциал биомаркер эканлиги аниқланганлиги Фарғона жамоат саломатлиги тиббиёт институти кўп тармоқли шифохонаси бўйича 2025 йил 28 апрелдаги 24-сон ва Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий тиббиёт маркази Наманган филиали бўйича 2025 йил 27 майдаги 49i/t-сон буйруқлари билан амалиётга жорий этилган. (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги илмий техник кенгашнинг 2025 йил 17 июлдаги 22/39-сон хулосаси). Ижтимоий самарадорлиги: ишлаб чиқилган усулнинг жорий этилиши семизлиги мавжуд беморларда ЭАГ ва унинг салбий оқибатларини эрта башорат қилиш, ногиронликни камайтириш ва беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилаш имконини беради. Иқтисодий самарадорлиги: EDN1 (Lys198Asn) полиморф локусини текшириш касалликни ривожланиш хавфини аниқлаш, даволаш ва профилактик чора-тадбирларини ўз вақтида амалга ошириш, беморларда узок муддатли ногиронлик ҳолатларини камайтириш, ҳаёт сифатини яхшилаш ва меҳнат қобилиятини сақлаб қолиш имконини беради. Хулоса: EDN1 Lys198Asn полиморфизминини текширишни амалиётга жорий этиш орқали эссенциал артериал гипертензия ривожланишини олдини олиш ва профилактик тадбирларни ўз вақтида режалаштириш ҳамда амалга ошириш имкони яратилади.

*учинчи илмий янгилик:* ADRB1 гени Arg389Gly полиморфизмининг Arg/Arg гомозигот генотиби гипертония касаллиги ривожланишига протектив таъсирга

эга эканлиги, аксинча Arg/Gly гетерозигот генотиби эса тана вазни юқори беморларда ушбу хасталикни ривожланишига аддитив таъсир кўрсатиши аниқланганлиги Фарғона жамоат саломатлиги тиббиёт институти кўп тармоқли шифохонаси бўйича 2025 йил 28 апрелдаги 24-сон ва Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий тиббиёт маркази Наманган филиали бўйича 2025 йил 27 майдаги 49i/t-сон буйруқлари билан амалиётга жорий этилган. (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги илмий техник кенгашнинг 2025 йил 17 июлдаги 22/39-сон хулосаси). Ижтимоий самарадорлиги: юқори тана вазни ва семизликка эга беморларда ЭАГ ривожланишининг хавф омилларини эрта аниқлаш, уни клиник кечишини эрта башорат қилиш имконини беради. Иқтисодий самарадорлиги: ADRB1 гени Arg389Gly полиморфизмининг ўрганиш ЭАГ ривожланиш хавфи мавжуд бўлган беморларда бирламчи профилактика тадбирларининг ўз вақтида режалаштириш ва амалга ошириш орқали давлат бюджети маблағларининг тежаш имконини беради. Хулоса: ушбу тоифадаги беморларда касаллик асоратларининг ривожланишининг эрта башорат қилиш ногиронлик ва ўлим даражасининг сезиларли даражада камайтириш имконини берган. Бу эса, ўз навбатида, даволаш билан боғлиқ харажатларни қисқартириш орқали ҳам беморларга, ҳам давлатга юк бўлаётган ижтимоий-иқтисодий зарарларни камайтиришга хизмат қилади;

*тўртинчи илмий янгилик:* EDN1 генининг мутант Asn/Asn генотиби мавжудлиги эндотелин-1 экспрессиясининг ошишига олиб келиши исботланганлиги Фарғона жамоат саломатлиги тиббиёт институти кўп тармоқли шифохонаси бўйича 2025 йил 28 апрелдаги 24-сон ва Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий тиббиёт маркази Наманган филиали бўйича 2025 йил 27 майдаги 49i/t-сон буйруқлари билан амалиётга жорий этилган. (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги илмий техник кенгашнинг 2025 йил 17 июлдаги 22/39-сон хулосаси). Ижтимоий самарадорлиги: ADRB1 гени Arg/Gly ҳамда Gly/ Gly полиморф локусларининг амалиётга жорий этиш ЭАГ да асоратлар ривожланиш хавфининг камайтириш, тиббий ёрдам сифатининг ошириш ва унинг профилактикасининг ижобий

самарадорлигига эришиш имконини беради. Иқтисодий самарадорлиги: молекуляр-генетик тадқиқотлардан фойдаланиш орқали ЭАГ ривожланиш хавфини ва унинг клиник кечишини эрта башорат қилиш, ушбу касалликни аниқлаш, кузатиб бориш ва даволашга сарфланадиган маблағларни сезиларли даражада камайтириш имконини беради. Хулоса: молекуляр-генетик текширувлар орқали беморларда ЭАГ ривожланиш хавфини камайтириш натижасида бюджет маблағларини ва бюджетдан ташқари маблағларни иқтисод қилиш имконини беради;

*бешинчи илмий янгилик:* суткалик артериал босим мониторинги натижаларига кўра, ADRB2 гени Glu/Glu гомозигот генотипига эга беморларда тунги қон босимнинг кундузги кўрсаткичларга нисбатан 20% ва ундан ортиқ даражада пасайиши ва улар over-dipper туридаги қон босим профилига эга эканлиги аниқланганлиги Фарғона жамоат саломатлиги тиббиёт институти кўп тармоқли шифохонаси бўйича 2025 йил 28 апрелдаги 24-сон ва Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий тиббиёт маркази Наманган филиали бўйича 2025 йил 27 майдаги 49i/t-сон буйруқлари билан амалиётга жорий этилган. (Соғлиқни сақлаш вазирлиги хузуридаги илмий техник кенгашнинг 2025 йил 17 июлдаги 22/39-сон хулосаси). Ижтимоий самарадорлиги: суткалик артериал босимнинг ноқулай профили (over-dipper) бўйича юқори хавф гуруҳ беморларни ўз вақтида аниқлаш ва юрак қон-томир асоратларини (ЮҚТА) индивидуал тарзда олдини олиш имконини беради. Иқтисодий самарадорлиги: йўналтирилган диагностик ёндашув даволаш харажатларини оптималлаштириш, беморларни стационарга ётқизиш ҳолатларини қисқартириш ва соғлиқни сақлаш тизимида ресурслардан оқилона фойдаланиш самарадорлигини оширишга хизмат қилади. Хулоса: йўналтирилган текширув орқали беморларда ЭАГ ривожланиш хавфини камайтириш натижасида даволаш харажатлари қисқаради ва соғлиқни сақлаш тизимида ресурсларни иқтисод қилиш имконини беради;

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Мазкур тадқиқот натижалари 4 та илмий-амалий анжуманларда, жумладан 3 та халқаро ва 1 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги.** Диссертация мавзуси бўйича жами 19 та илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш учун тавсия этилган илмий нашрларда 11 та мақола, жумладан, 8 таси республика ва 3 таси хорижий журналларда нашрлар этилган.

**Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми.** Диссертация кириш, тўртта боб, хотима, хулосалар, амалий тавсиялар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 164 бетни ташкил этади.

# **I БОБ. АРТЕРИАЛ ГИПЕРТЕНЗИЯ ВА СЕМИЗЛИКНИ ЎРГАНИШДАГИ ДОЛЗАРБ ИЛМИЙ ЁНДАШУВЛАР (АДАБИЁТЛАР ШАРҲИ)**

## **§1.1. Артериал гипертензия – замонавий тиббиётнинг муҳим тиббий- ижтимоий муаммоси**

### **1.1.1. Артериал гипертензия – юрак-қон томир континуумининг етакчи бўғини сифатида**

Юрак-қон томир континууми – бу юрак-қон томир тизимидаги патофизиологик ўзгаришларнинг узлуксиз ва кетма-кет ривожланиш жараёни бўлиб, у маълум хавф омилларининг таъсирида бошланади ва оқибатда юрак ҳамда қон-томир тузилмаларида юзага келадиган дистрофик ва структуравий ўзгаришлар билан яқунланади. Бу континуумнинг марказида эссенциал артериал гипертензия (ЭАГ) алоҳида ўрин тутди.

ЭАГ – артериал босимнинг (АБ) узоқ давом этадиган ва барқарор юқорилиги билан тавсифланадиган ҳолат бўлиб, у қатор муҳим биологик тизимлардаги дисбаланс билан боғлиқ. Жумладан, симпатоадренал тизим (САТ) фаоллигининг ортиши, ренин-ангиотензин-альдостерон тизими (РААТ) даги бузилишлар, ҳамда эндотелий функциясининг издан чиқиши (эндотелиал дисфункция) ЭАГ патогенезида муҳим роль ўйнайди [54; 39-44-б., 172; 1223-1249-б., 189; 95-99-б.].

Артериал гипертензия (АГ) – ҳозирги кунда ҳам юрак-қон томир касалликлари (ЮҚТК) нинг асосий сабабларидан бири бўлиб қолмоқда. Унинг дунё бўйлаб тарқалиши, ташхиси ва назорати билан боғлиқ масалаларда сезиларли ҳудудий фарқлар мавжудлиги кузатилмоқда [4; 21-22-б., 27; 208-209-б., 35; 72-73-б., 162; 957-967-б.].

Олиб борилган замонавий илмий тадқиқотлар шуни кўрсатмоқдаки, АГ ЮҚТК ривожланишида энг муҳим хавф омилларидан бири ҳисобланади [123; 54-58-б., 229; 1899-1911-б.]. Бироқ, самарали даволаш усуллари мавжуд

бўлишига қарамасдан, кўпгина беморларда даволанишга риоя қилиш даражаси пастлигича қолмоқда. Бу ҳолат касалликнинг назоратсиз қолишига ва асоратларнинг тез ривожланишига олиб келмоқда [192; 524-532-б., 197; 586-613-б., 240; 2103–2116-б., 247; 1-29-б., 249; 2361-2371-б.].

Pickersgill S.J. ва ҳамкасблари (2022) томонидан ўтказилган тадқиқотда “80–80–80” стратегиясини жорий этишнинг самарадорлиги атрофлича таҳлил қилинган. Мазкур стратегия АГ ва унга боғлиқ ЮҚТК тарқалишини камайтиришга қаратилган. Муаллифларнинг таъкидлашича, қуйидаги асосий кўрсаткичларга эришиш эпидемиологик вазиятни яхшилашга хизмат қилиши мумкин:

- аҳолининг камида 80 фоизи ўзларида АГ ташхиси борлигини билиши;
- шуларнинг 80 фоизи антигипертензив терапия билан қамраб олиниши;
- ва терапия олаётганларнинг 80 фоизида АБ етарли назоратда бўлиши.

Прогноз моделлар асосида баҳоланишича, ушбу стратегияни 2040-2050 йиллар давомида тўлиқ амалга ошириш орқали АГ ва унинг асоратлари туфайли юзага келадиган 76 миллиондан 130 миллионгача барвақт ўлим ҳолатларининг олдини олиш мумкин [220; 1693-1699-б.].

“American Heart Association” ва “RTI International Cardiovascular Disease” томонидан 2017 йилда эълон қилинган маълумотларга кўра, келгуси ўн йилликларда АҚШ да ЮҚТК, хусусан ЭАГ, тиббий хизматларга бўлган харажатларнинг ошишига асосий омил бўлиб қолади. 2035 йилга бориб ушбу касалликларни даволашга йўналтириладиган харажатлар йилига 1,1 триллион долларга етиши мумкин. Умумий иқтисодий юк – ишлаб чиқаришни йўқотишни ҳам ҳисобга олган ҳолда – 1,5 триллион долларни ташкил этиши мумкин [142; 14-б.]. Бундан ташқари, “The Lancet” журналида 2021 йилда чоп этилган, “Non-communicable disease (NCD) Risk Factor Collaboration” гурухи томонидан олиб борилган глобал таҳлил ҳам мазкур муаммонинг кенг камровлилигини кўрсатади. Бу тадқиқотда 1990 йилдан 2019 йилгача бўлган даврни қамраб олган 104 миллион нафар шахс маълумотлари таҳлил қилинган. Муаллифларнинг билдиришича, 2019 йилда дунё бўйича катта ёшдаги аҳоли



орасида АГ билан касалланганлар сони 1,28 миллиард кишини ташкил қилган, уларнинг 82 фоизи кам ва ўрта даромадли мамлакатларда яшайди. АГ бўйича диагностика ва даволаш соҳасида муайян илдамлашув кузатилганига қарамай, аёлларнинг фақат 42 фоизи ва эркекларнинг 34 фоизи мақбул терапия олаётгани аниқланган. Шунингдек, қатор минтақаларда АБ ни самарали назорат қилиш даражаси ҳанузгача пастлигича қолмоқда [213; 957-980-б.].

Эпидемиологик тадқиқотлар АГ билан касалланган беморлар сони ёш авлодлар орасида ҳам кескин ўсиб бораётганини кўрсатмоқда. Европа кардиологлар жамияти (ESC, 2024) ва Евроосиё кардиология ассоциацияси (ЕКА, 2023) томонидан эълон қилинган сўнгги маълумотларга кўра, АГ нафақат кекса ёшдаги аҳоли орасида, балки ёшлар, жумладан ўсмирлар ва 30 ёшгача бўлган катталар орасида ҳам тобора кўпроқ учраётгани қайд этилган. Бу ҳолат гипертензиянинг жиддий асоратлар билан кечиши ва юрак-қон томир тизими (ЮҚТТ) билан боғлиқ ўлим кўрсаткичларининг ўсиши хавфини янада оширади [61; 6-35-б., 201; 1-107-б.].

Шу билан бирга, мавжуд маълумотларнинг таҳлили шуни кўрсатадики, АГ нинг тарқалиш даражаси паст ва ўрта даромадли мамлакатларда юқори бўлиб, ўртача 31,5% ни ташкил этади. Ҳолбуки, иқтисодий жиҳатдан ривожланган мамлакатларда ушбу кўрсаткич анча паст – тахминан 28,5% атрофида. Бундай фарқ асосан тиббий хизматлар сифати, профилактик дастурларнинг қамрови даражасидаги тафовутлар билан изоҳланади. Бу эса аҳолининг кам таъминланган қатламлари орасида касалликнинг янада кенг ёйилишига ва чуқурлашувига замин яратади [233; 1-8-б.].

Бундан ташқари, аҳолининг таълим даражаси АГ тарқалишида муҳим роль ўйнайди. Паст ва ўрта даромадли мамлакатларда АГ кенг тарқалган бўлиб, бу ҳолат аҳоли орасида ўтказилган эпидемиологик тадқиқотлар орқали ҳам тасдиқланган. Тадқиқотлар шуни тасдиқламоқдаки, олий маълумотли шахслар орасида гипертензия нисбатан камроқ учрайди. Улар АГ хусусиятлари ва хавфлари ҳақида яхши маълумотга эга бўлиб, даволанишга ва мунтазам профилактикага юқори масъулият билан ёндашишади [81; 24-32-б.,

144; 177-183-б., 205; 223-237-б.]. Ушбу маълумотлар шуни кўрсатадики, тиббий таълимга, маълумот ва ахборотга кенг етишувчанлик АГ нинг олдини олиш, унинг эрта ташхис қилиниши ҳамда назоратини таъминлашда ҳал қилувчи омиллардан биридир.

АГ тарқалишининг ўсиши фақатгина эпидемиологик тенденциялар билан эмас, балки демографик ўзгаришлар, жумладан, Шарқий ва Жанубий Осиё ҳамда Африка мамлакатларида аҳоли сонининг кескин ўсиши билан ҳам изоҳланади. 2010 йилда АГ бўйича хабардорлик даражаси 46,5% ни ташкил қилган бўлса, гипотензив даво олувчилар сони 36,9% атрофида бўлган. Бироқ, мақсадли АБ кўрсаткичларига эришган беморлар улуши атиги 13,8% ни ташкил этган. Иқтисодий жиҳатдан ривожланган мамлакатларда эса бу кўрсаткичлар нисбатан юқори: хабардорлик – 67,0%, даволаниш – 55,6% ва назорат – 28,4%. Шу билан бирга, паст даромадли мамлакатларда бу кўрсаткичлар анча паст бўлиб, масалан, даволаниш 29,0% ни, самарали назорат эса бор-йўғи 7,7% ни ташкил этган [204; 441-450-б., 205; 223-237-б., 206; 1-20-б., 209; 1-33-б.].

ЭАГ тарқалишининг юқорилиги ва унга боғлиқ ЮҚТК дан келиб чиқадиган ўлим ҳолатлари сони АГ ни самарали назорат қилиш масаласини янада долзарб аҳамиятга эга этиб қўяди. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилотининг (ЖССТ) 2023 йилда эълон қилинган “Глобал гипертония ҳисоботи” да қайд этилганидек, 1990 йилдан 2019 йилгача бўлган давр мобайнида АГ билан касалланганлар сони икки баробарга ошиб, 1,3 миллиард нафарга етган. Шунга қарамасдан, ҳар беш бемордан тўрт нафари етарлича даволанмайди ва фақат 21% гача бўлган беморларгина мақсадли АБ даражаси – 140/90 мм. сим. уст. дан паст кўрсаткичларга эришишга муваффақ бўлади [254; 276-б.].

Юқорида келтирилган далиллар шундан далолат берадики, АГ нафақат кенг тарқалганлиги, балки унинг мураккаб назорати билан ҳам саломатлик учун жиддий хавф туғдиради. Замонавий антигипертензив воситаларнинг мавжудлиги ва клиник самараси исботланган стратегик ёндашувлар жорий

этилган бўлишига қарамасдан, кўплаб минтақаларда АГ ни самарали назорат қилиш даражаси ҳануз пастлигича қолмоқда [254; 276-б.].

АГ ҳанузгача ЮҚТК дан келиб чиқадиган ўлим ҳолатларининг асосий хавф омили (ХО) бўлиб қолмоқда. 1,25 миллион нафар иштирокчини қамраб олган кенг кўламли “CALIBER” дастури доирасида ўтказилган эпидемиологик тадқиқот натижаларига кўра, АГ ЮҚТК нинг 12 тури ривожланиши хавфини оширади. Қон босими юқори бўлган шахсларда 30 ёшгача ЮҚТК ривожланиш хавфи 63,3% ни ташкил қилган бўлса, бу кўрсаткич нормотензивларда 46,1% бўлган. Шунингдек, гипертония билан оғриганлар ЮҚТК билан боғлиқ асоратларга ўртача 5 йил олдинроқ дуч келишади. Систолик артериал босимнинг (САБ) юқори даражаси ( $\geq 140$  мм.сим.уст.) инсульт, миокард инфаркти (МИ) ва сурункали юрак етишмовчилиги (СЮЕ) каби ҳолатлар ривожланиши билан яқин боғлиқ эканлиги аниқланган [229; 1899-1911-б.].

“JAMA Internal Medicine” (2016) журналида чоп этилган Lewington S., Lasey B., Clarke R. ва ҳаммуаллифлар томонидан амалга оширилган тадқиқотда Хитой катта ёшли аҳолиси орасида АГ тарқалиши ва унинг юрак-қон томир ўлим кўрсаткичига таъсири баҳоланган. Ушбу когорта тадқиқоти “China Kadoorie Biobank Study” маълумотларига асосланган бўлиб, 35-74 ёшдаги 500 000 дан зиёд иштирокчини қамраб олган. 7,2 йиллик кузатув муддати гипертензиянинг узоқ муддатли асоратларига чуқур баҳо бериш имконини берди. Тадқиқот натижаларига кўра, Хитойда АГ тарқалиши жуда юқори — 32,5% ни ташкил қилган. Ёш билан бирга бу кўрсаткич ортган: 35-39 ёш гуруҳида 12,6% бўлса, 70-74 ёш гуруҳида 58,4% гача етган. Ҳудудлар бўйича эса тарқалиш 22,7% дан 40,7% гача фарқ қилган [192; 524-532-б.].

АГ билан боғлиқ вазиятни оғирлаштирадиган яна асосий омиллардан бири — хабардорлик, даволаниш ва назорат даражасининг пастлигидир. Юқорида кўрсатиб ўтилган тадқиқотда фақат 30,5% иштирокчи ўзларида АГ борлигини билган, уларнинг 46,4% гипотензив терапия қабул қилган, аммо шундан атиги 29,6% бемордагина мақсадли АБ даражаларига эришилган. Ушбу тадқиқот АГ ни юрак-қон томир ўлимлари учун жиддий ХО сифатида

кўрсатади: гипертония 35-59 ёшли шахсларда нисбий ўлим хавфини 4,1 баравар, 60-69 ёшда – 2,6 баравар, 70-79 ёшда эса – 1,9 бараваргача оширади [192; 524-532-б.].

Minja N.W. ва ҳамкасблари (2022) томонидан олиб борилган тадқиқотда ҳам ЮҚТК тарқалишининг ўсиб бориши қайд этилган бўлиб, ушбу касалликлар минтақадаги умумий ўлим ҳолатларининг 13% ига сабаб бўлаётгани таъкидланган. Катта ёшли аҳоли орасида АГ тарқалиш даражаси 46% ни ташкил этган. Шу билан бирга, гипертензия ҳолатларининг тахминан 80% и ҳали аниқланмаган, бу эса ташхис қўйиш имкониятларининг чекланганлигини ва профилактика самарасизлигини кўрсатади [206; 1-20-б.].

Катта ёшли аҳоли ўртасида Қозоғистоннинг Астана шаҳрида ўтказилган тадқиқот натижаларига кўра, АГ тарқалиши юқори бўлиб, аҳоли орасида хабардорлик ва дори воситаларга етишувчанлик даражаси яхши эканига қарамасдан, АГ мамлакатда ЮҚТК бўйича ўлимнинг асосий ХО бўлиб қолмоқда. Расмий маълумотларга кўра, Қозоғистонда 2010 йилда ЮҚТК дан стандартлаштирилган ўлим даражаси ҳар 100 000 аҳолига 636 ҳолатни ташкил этган. Бу кўрсаткич Буюк Британиядаги шунга ўхшаш кўрсаткичдан (112 ҳолат) 5,7 баравар, Россия Федерациясидаги кўрсаткичдан (531 ҳолат) эса анча юқори ҳисобланади. Тадқиқотда қатнашган катта ёшлиларнинг 70% да гипертензия аниқланган. Уларнинг 91% гипертония ҳақида маълумотга эга бўлгани ва 77% антигипертензив даво қабул қилаётганини билдирган. Бироқ, мақсадли АБ даражасига эришган беморлар улуши фақат 34% ни ташкил этган. Бу эса АГни самарали назорат қилиш борасидаги муаммолар ҳали ҳам ечимсиз эканлигини кўрсатади [241; 948-953-б.].

Сўнгги йилларда дунёда бўлгани каби, Ўзбекистонда ҳам АГ кенг тарқалмоқда. У ноинфекцион касалликлар (ЮҚТК) ва уларга боғлиқ эрта ўлим ҳолатларининг энг асосий сабабларидан бири сифатида намоён бўлмоқда. ЖССТ 2018 йилги «Ўзбекистонда ноинфекцион касалликларни олдини олиш ва уларга қарши кураш» ҳисоботига кўра, мамлакатдаги барча ўлим ҳолатларининг 63,3% ЮҚТК ҳиссасига тўғри келади. Бу ўлимларнинг катта

қисми гипертония касаллиги билан боғлиқ экани қайд этилган. АГ нинг энг кенг тарқалган ва оғир асоратлари сифатида МИ ва мия инсульти белгиланган бўлиб, улар асосан 30-69 ёшдаги меҳнатга лаёқатли аҳоли орасида рўй беради ва жиддий ижтимоий-иқтисодий таъсирга эга [165; 40-б.].

ЖССТ нинг 2019 йилги “STEPS” тадқиқотига кўра, Ўзбекистонда катта ёшли аҳоли орасида АГ тарқалиш даражаси 38% ни ташкил этади. Бу кўрсаткичга гипотензив препаратлар қабул қилаётган, бироқ мақсадли АБ даражасига эриша олмаган шахслар ҳам киради. АГ ва унинг асоратлари мамлакат иқтисодиётига ҳам жиддий салбий таъсир кўрсатмоқда. Масалан, ҳар йили АГ ва бошқа ЮҚТК билан боғлиқ иқтисодий йўқотишлар 9,3 триллион сўмга тенг бўлиб, бу мамлакат ялпи ички маҳсулотининг 4,7% ни ташкил этади [31; 116-б.].

АГ билан боғлиқ энг яна бир долзарб муаммолардан бири – аҳолининг ушбу касаллик ҳақидаги хабардорлиги ва назорат даражасининг пастлигидир. Тадқиқотлар шуни кўрсатмоқдаки, аҳолининг 46,2% ҳеч қачон артериал қон босимини ўлчамаган, 35,3% эса ўлчатган бўлса-да, расмий ташхис олмаган. Фақат 14,7% одамгина сўнгги бир йил ичида АГ ташхисини расман олган. Бу ҳолат гипертония касаллиги кўп ҳолларда аниқланмай қолишини кўрсатади [31; 116-б.].

Юқори даражадаги инсон йўқотишлари ва иқтисодий зарарлар Ўзбекистонда АГ ва бошқа ЮҚТК юқламасини камайтириш зарурлигини янада яққоллаштиради. ЖССТ томонидан ЮҚТК ни олдини олиш ва даволаш бўйича ишлаб чиқилган клиник протоколлар жорий этилган бўлса-да, антигипертензив терапия билан қамров даражаси мамлакатда ҳануз паст бўлиб қолмоқда. АГ етарлича назорат қилинмаётгани, ЮҚТК дан ўлим даражаси юқорилиги ва иқтисодий зарарлар ушбу муаммога нисбатан самарали ва комплекс ёндашувларни талаб қилади. Агар АГ тарқалишини камайтириш ва уни самарали назорат қилишга қаратилган аниқ чора-тадбирлар амалга оширилмаса, мамлакатда ЮҚТК билан боғлиқ ўлим даражаси узоқ вақт давомида юқори даражада сақланиб қолади [31; 116-б.; 165; 40-б.].

АГ клиник кўринишларининг хилма-хиллиги ва жиддий асоратлар юзага келтириш хавфи ушбу касалликни ижтимоий аҳамиятга эга деб ҳисоблашга асос беради. Шу сабабли, 2021 йил 9 ноябрда Ўзбекистон Республикаси Президенти раислигида ўтказилган йиғилишда АГ ва бошқа ЮҚТК билан боғлиқ касалланиш ва ўлим ҳолатларини камайтириш масалаларига алоҳида эътибор қаратилди. Ўша йилги маълумотларга кўра, 30-70 ёшли аҳоли ўртасидаги ўлим ҳолатларининг 53% ЮҚТК билан боғлиқ бўлган ва сўнгги 5 йил ичида ушбу касалликларнинг тарқалиш суръати 20% га ошган. Шу муносабат билан АГ ни олдини олиш, эрта аниқлаш ва самарали даволаш стратегияларини такомиллаштириш зарурлиги таъкидланган [108].

Ўзбекистонлик олимлар томонидан АГ нинг эпидемиологияси, патогенези ва клиник хусусиятлари бўйича бир қатор илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Жумладан, АГ билан оғриган беморлар ўртасида SCORE шкаласи асосида ўтказилган когорт тадқиқоти натижаларига кўра, беморларнинг 30% да юрак-қон томир асоратлари (ЮҚТА) ривожланиш хавфи юқори деб баҳоланган. Аёллар орасида бу кўрсаткич 11-13% ни ташкил этса, эркаклар орасида янада юқори даражада қайд этилган. Шунингдек, беморларнинг 60% дан ортиғида чап қоринча гипертрофияси (ЧҚГ) мавжуд бўлиб, бу ЮҚТА нинг асосий предиктори ҳисобланади [82; 13-20-б.].

Янги тадқиқотлардан бири сифатида Ахмедов М.Э., Хамраев Р.И., Агабаян И.Р. ва Юсупова З.К. томонидан 2024 йилда Навоий вилоятида 19-64 ёшли уюлмаган аҳоли орасида ўтказилган ишни қайд этиш мумкин. Бу тадқиқотга кўра, шаҳар аҳолиси орасида АГ тарқалиши 35,2% ни ташкил этган бўлиб, бу қишлоқ аҳолисидаги кўрсаткичга (27,9%,  $p < 0,05$ ) нисбатан сезиларли даражада юқори эканлиги аниқланган. Хабардорлик даражаси ҳам аҳамиятли кўрсаткич сифатида эътироф этилган: шаҳар аҳолисининг 77,5% АГ ҳақида маълумотга эга бўлса, қишлоқ аҳолисида бу кўрсаткич 46,6% ни ташкил этган. Бироқ, даво муолажалари қўлланишига қарамасдан, артериал қон босимини назорат қилиш самарадорлиги пастлигича қолмоқда:

антигипертензив терапия олаётган беморларнинг тахминан 80% ҳали ҳам юқори ва жуда юқори хавф гуруҳларида сақланиб қолмоқда [14; 691-695-б.].

АГ ҳануз ЮҚТК дан келиб чиқадиган ўлимнинг энг асосий сабаби ҳисобланади. Унинг олдини олиш ва самарали бошқариш учун комплекс ёндашув зарур: даволаш схемаларини оптималлаштириш, эрта ташхислаш усулларини такомиллаштириш ва мониторингнинг замонавий, рақамлаштирилган технологияларини жорий этиш талаб этилади. Эпидемиологик тадқиқотлар шуни кўрсатадики, гипертонияни аниқлаш ва назорат қилиш борасида мамлакатларнинг иқтисодий ривожланиш даражасига қараб сезиларли фарқлар мавжуд. Ривожланаётган мамлакатларда, жумладан, Ўзбекистонда АГ назорати кўрсаткичлари қабул қилиб бўладиган даражада эмас. Асосий тўсиқлар қаторида беморларнинг даволанишга эътибор бермаслиги, мунтазам мониторинг тизимининг етарли даражада ривожланмагани ва аҳоли ўртасида тиббий саводхонликнинг пастлиги қайд этилади. Бу эса мавжуд стратегияларни қайта таҳлил қилиш ва қайта кўриб чиқишга эҳтиёж борлигини кўрсатади. Хусусан, ЮҚТК юқини камайтириш ва касалланиш, ўлим кўрсаткичларини яхшилаш мақсадида юқорида кўриб ўтилган мултидисциплинар стратегиялар — даволаш самарадорлигини ошириш, ХО ни профилактика қилиш ва мониторинг тизимини такомиллаштириш каби чора-тадбирларни кенг қўллаш зарур.

### **1.1.2. Артериал гипертензия синдроми ривожланишида эндотелиал дисфункция ва вегетатив нейрорегулятор ўзгаришларнинг аҳамияти.**

Эндотелий — бу фаол метаболик орган бўлиб, у қон-томирларнинг тонусини вазодилататор ва вазоконстриктор омиллар ўртасидаги мувозанат орқали бошқариб туради. Эндотелиал дисфункция (ЭД) эса АГ нинг асосий патогенетик бўғини сифатида қаралади. У қон-томирларнинг тонуси бузилиши, нейрогуморал тизимларнинг фаоллашиши ва қон-томир деворларининг қайта шаклланишига сабаб бўлади [51; 29-33-б., 52; 57-63-б., 121; 34-41-б., 191; 81-90-б., 245; 113-119-б.].

Сўнгги йиллардаги илмий изланишлар ЭД ни АГ ривожланишида ҳал қилувчи омил сифатида кўрсатмоқда [28; 59-62-б., 29; 19-27-б., 33; 62-68-б., 106; 108-114-б., 235; 202-209-б.]. Бу ҳолат кўплаб тадқиқотлар билан тасдиқланган (Мусихина Н.А., 2016; Мустафаева А.Г., 2018; Софроненко А.В., 2021; Умнягина И.А., 2021; Arnaud С., 2023). ЭД шаклланишининг асосий сабаблари — САТ ва РААТ нинг фаоллашуви, азот оксиди (NO) етишмовчилиги, эндотелин-1 (ЕТ-1) гиперпродукцияси, оксидловчи стресс ва сурункали яллиғланиш каби ҳолатлар ҳисобланади [94; 414-424-б., 95; 784-791-б., 113; 26-33-б. ва бошқалар].

### **Оксидловчи стресс ва яллиғланиш**

Илмий маълумотлар шундан далолат бермоқдаки, актив кислород турларининг ортиши эндотелий хужайраларига шикаст етказди, NO ни инактивлаштиради ва яллиғланиш жараёнларини фаоллаштиради. Бу ўзгаришлар АГ нинг ривожланишида муҳим рол ўйнайди ва қон томир тонусининг бузилишига сабаб бўлади [167; 713-735-б., 174; 660-667-б., 179; 1-24-б., 183; 1-19-б., 250; 253-259-б.]. АГ бўлган беморларда актив кислород молекулаларининг кўпайиши билан бирга NO метаболитлари камайиши аниқланган. Бундай ўзгаришлар қон томир деворидаги патологик процессларни кучайтиради. Узоқ давом этувчи гипоксия эса вазоконстриктор омиллар – ЕТ-1, ангиотензин II ва простаглицлинларнинг ортиқча ишлаб чиқарилишига сабаб бўлади, бу эса АБ нинг доимий юқори даражада сақланишига олиб келади [95; 784-791-б., 156; 1-26-б., 158; 79-86-б.].

Мусихина Н.А. (2016) тадқиқоти АГ билан оғриган беморларда прооксидант ва антиоксидант тизимлар ўртасидаги дисбаланс мавжудлигини кўрсатган [94; 414-424-б.].

Arnaud С. (2023) эса сурункали интермиттирловчи гипоксияни ЭД ва қон томир деворининг ремоделляциясида асосий патоген омил сифатида қайд этган [143; 5553-5577-б.].

Guzik Т.Ј ва бошқалар (2017) эса оксидловчи стрессни эндотелий шикастланишининг асосий сабаби деб таъкидлайдилар [174; 660-667-б.].



## **Эндотелиал функцияни баҳолашда биомаркерлар аҳамияти**

Ҳозирги кундаги тадқиқотлар NO синтезидаги бузилишлар ва эндотелиал азот оксиди синтазаси (eNOS) фаолиятидаги етишмовчиликларни ЭД ривожланишида асосий деб кўрсатмоқда [41; 198-204-б., 72; 47 б., 232; 1-21-б.]. NO нинг етишмаслиги, ET-1 нинг ортиши, оксидатив стресс ва яллиғланишнинг кучайиши қон томир фаолиятини издан чиқаради ва томир деворининг қайта шаклланишига олиб келади [7; 83-87-б., 80; 37-42-б.].

Умнягина И.А. (2021) ET-1 концентрациясининг ортиши ва ангиотензин II нинг кўпайиши қон томирлар тонусининг ошиши, юрак гипертрофияси ва миокард ремоделляциясига сабаб бўлишини кўрсатган [128; 525-531-б.]. Prado A.F. ва ҳаммуаллифларининг (2021) тадқиқотларида эса матрикс металлопротеиназаларнинг фаоллиги билан боғлиқ юракнинг ремоделляция жараёнлари таърифланган [225; 1-17-б.]. Gallo G ва ҳаммуаллифлар (2022) маълумотларига кўра, оксидатив стресс TNF- $\alpha$ , IL-6 каби цитокинлар ҳамда VCAM-1, ICAM-1 каби адгезия молекулалари экспрессиясини кучайтиради, бу эса эндотелийни янада шикастлайди. Бу жараёнлар томир деворининг қатъийлигини оширади, гипертензияни чуқурлаштиради [169; 1-8-б.].

Эндотелиал гомеостазнинг бузилиши ЭД нинг шаклланишида ҳал қилувчи омил бўлиб, eNOS экспрессиясининг пасайиши ва ET-1 фаоллашуви билан боғлиқ. Сурункали яллиғланиш ва гипоксия моноцит-лимфоцит инфильтрациясини кучайтиради, бу эса яллиғланиш цитокинлари (IL-6 ва TNF- $\alpha$ ) ишлаб чиқарилишини оширади ва ЭД нинг ривожланишига туртки беради. Шу йўл билан “айланма ҳалқа” патогенез шаклланади [141; 1-18-б., 159; 2973-2985-б., 202; 1022-1033-б.].

## **Нейрогуморал тизимнинг фаоллашуви**

CAT қон томир тонусини бошқаришда муҳим рол ўйнаса-да, АГ шароитида унинг гиперфаоллиги кузатилади. Бу ҳолат доимий вазоконстрикция, катехоламинлар миқдорининг кўпайиши ва юрак ритмининг пасайишига олиб келади [64; 52-63-б., 110; 88-90-б.].

Quarti-Trevano F. ва ҳаммуаллифлар (2021) САТ нинг фаоллиги супероксид-анионлар орқали NO синтезини издан чиқариши, бу эса пероксинитрит ҳосил бўлишига ва шикастланишга сабаб бўлишини кўрсатган [228; 1-8-б.]. Henein M.Y. ва ҳаммуаллифлар (2022) эса сурункали стресснинг гипоталамо-гипофиз-буйрак усти беи тизимини фаоллаштириш орқали САТ ни доимий рағбатлантиришини, натижада NO фаоллигининг пасайиши ва томир деворининг қатъийлигининг ошишини қайд этишган [180; 4405-б.].

Хулоса қилиб айтганда, ЭД – АГ патогенезида марказий аҳамиятга эга. Унинг шаклланишида нейрогуморал, метаболик ва яллиғланиш омилларининг ўзаро таъсири муҳим ўрин тутати. Гарчи ЭД нинг механизмлари яхшилаб ўрганилган бўлса-да, уни самарали тузатишга қаратилган даволаш стратегияларини ишлаб чиқиш долзарб масала бўлиб қолмоқда.

### **1.1.3. Генетик детерминантлар: таҳлил усуллари ва клиник жиҳатдан аҳамиятли генлар**

Сўнгги йилларда молекуляр генетика соҳасидаги илмий ютуқлар ЮҚТК нинг ривожланиш механизмларини чуқурроқ тушуниш имконини яратиб бермоқда. Бу борадаги тадқиқотлар, жумладан, Biffi C. ва ҳамкорлари (2018), Bonazzola R. ва бошқалар (2023), Chekouo T. ва ҳаммуаллифлар (2023), шунингдек, Hussain S. ва жамоаси (2015) томонидан ўтказилган ишлар шуни кўрсатмоқдаки, ЭАГ ва бошқа ЮҚТК полиэтиологик хусусиятга эга бўлиб, уларнинг пайдо бўлишида ирсий омиллар, эпигенетик ўзгаришлар ва ташқи муҳит таъсирлари мураккаб тарзда ўзаро боғланган [149; 97-103-б., 151; 1-36-б., 152; 124-139-б., 182; 1-9-б.].

Геномика фанининг ривожланиши ва унинг биоинформатика, молекуляр биология ҳамда тиббий генетика билан интеграцияси – касалликларнинг патогенезини молекуляр даражада ўрганиш, шахсийлаштирилган диагностик ва терапевтик ёндашувларни ишлаб чиқишда муҳим аҳамият касб этмоқда [34; 7-16-б., 125; 97-113-б., 190; 1185-1186-б., 203; 589-594-б.].

Ана шу истикболлар ҳақида Баранов В.С. ўзининг “Генетик паспорт: кеча, бугун, эртага” (2018) ва “Геномика ва предиктив тиббиёт” (2021) асарларида кенг ёритган. Унинг таъкидлашича, тиббий генетиканинг асосий вазифаларидан бири – шахсий генетик маълумотлар асосида касалликларни олдиндан башорат қилишга қаратилган предиктив тиббиётни шакллантиришдир [17; 14-28-б., 18; 22-29-б.].

Шу билан бирга, Бородин П.Е. томонидан ёзилган “Молекуляр биологиядан молекуляр ва шахсийлаштирилган тиббиёт – XXI аср тиббиёти сари” (2017) мақоласида қайд этилганидек, молекуляр-генетик тадқиқотлар нафақат ташхис қўйиш, балки геномни таҳрирлаш имкониятига эга бўлган йўналтирилган – мақсадли даволаш усуллари яратиш имконини ҳам тақдим этмоқда [24; 68-73-б.].

Кобринский Б.А. эса “Шахсийлаштирилган тиббиёт: геном, электрон соғлиқни сақлаш ва интеллектуал тизимлар” (2017) китобида генетик маълумотларни таҳлил қилиш жараёнида сунъий интеллект технологияларидан фойдаланиш орқали беморларда касаллик ривожланиш хавфини олдиндан аниқлаш мумкинлигини таъкидлайди. Бу эса, айниқса, АГ, атеросклероз ва қандли диабет каби кўп омилли касалликлар учун жуда муҳим ҳисобланади [62; 16-23-б.].

Ҳозирги вақтда генетик детерминантларни чуқур ўрганиш ЮҚТТ касалликларини аниқлаш, уларни барвақт ташхислаш ва самарали даволашда муҳим аҳамият касб этмоқда [66; 11-14-б.]. Илмий-технологик тараққиёт туфайли бугунги кунга келиб, ЮҚТК билан боғлиқ бўлган ген полиморфизмларини аниқлаш имконини берувчи бир қатор илғор усуллар амалиётга жорий этилган. Жумладан, янги авлод секвенирлаш технологияси бутун геном ёки унинг мақсадли участкаларини юқори аниқлик билан таҳлил қилиш имконини беради ва турли мутациялар ҳамда полиморфизмларни аниқлашда кенг қўлланилади. Шунингдек, реал вақтдаги полимераза занжирли реакция (ПЗР) – ягона нуклеотидли полиморфизмлар (SNP) ни аниқлашда асосий молекуляр-биологик инструмент сифатида хизмат қилади.

MALDI-TOF масс-спектрометрияси эса оқсил маҳсулотларни таҳлил қилишда ва уларнинг молекуляр структурасини ўрганишда самарали ҳисобланади. Бундан ташқари, ассоциатив карталаш (GWAS) усули орқали муайян генлар билан ЮҚТК ривожланишига мойиллик ўртасидаги боғлиқликлар ўрганилади ва омилли моделлар ишлаб чиқилади. Инсон геномини тўлиқ секвенирлаш орқали биокимёвий ва физиологик жараёнларни тартибга солувчи минглаб генлар аниқланган. Ушбу маълумотлар асосида касалликка мойилликни баҳолаш, профилактик тадбирларни индивидуаллаштириш ҳамда даволаш тактикаларини аниқ мўлжаллаш имкони яратилмоқда [69; 29-38-б., 115; 83-86-б., 117; 35-39-б., 120; 110 б., 145; 68-74-б.].

Генетик полиморфизмлар – хусусан, бир нуклеотидли полиморфизмлар (SNP) – инсон геномида энг кенг тарқалган ва аҳамиятли ўзгаришлардан ҳисобланади. Ушбу кичик, бир нуклеотиддаги фарқлар организмнинг индивидуал мослашув қобиляти, касалликка мойиллиги ва даволашга жавоб даражасини белгилаб беради. Кўплаб тадқиқотлар шуни кўрсатмоқдаки, SNP турлари билан ЮҚТК нинг ривожланиши ўртасида яққол боғлиқлик мавжуд. Бу эса уларни мазкур патологияларга ирсий мойилликни аниқловчи тиббий-генетик биомаркерлар сифатида қўллаш имконини яратади [6; 333-338-б., 65; 42-46-б.].

Охирги ўн йилликда АГ ривожланишида иштирок этувчи номзод-генларни ўрганишга катта эътибор қаратилмоқда [75; 30-39-б., 147; 1158-1172-б.]. Уларнинг ичида бета 1 адренорецепторлар (ADRB1) ва бета 2 адренорецепторлар (ADRB2) генлари алоҳида аҳамиятга эга бўлиб, мос равишда  $\beta 1$ - ва  $\beta 2$ -адренорецепторларни кодлайди. Ушбу рецепторлар юрак иш фаолияти ҳамда қон томирлар тонусини тартибга солишда иштирок этади.

ADRB1 гени  $\beta 1$ -адренорецепторлар синтезини таъминлайди ва миокарднинг қисқариш қобиляти, шунингдек, юрак қисқариш частотаси (ЮҚС) ни бошқаради [216; 93-118-б.]. Бу гендаги Ser49Gly ва Arg389Gly полиморфизмлари нафақат  $\beta$ -блокаторларга жавоб фарқини белгилайди,

балки уларнинг юрак-қон томир хавф омиллари билан боғлиқлиги ҳам аниқланган [74; 752-760-б.].

Шунингдек, ADRB2 гени  $\beta$ 2-адренорецепторларнинг экспрессиясини бошқариб, қон томирлар кенгайиши — вазодилатация жараёнида муҳим рол ўйнайди. Бу рецепторлар асосан қон томир тонусини мослаштириш орқали АГ патогенезида иштирок этади [111; 12-16-б.].

О'Sullivan J.W. ва ҳаммуаллифлар (2022) томонидан ўтказилган тадқиқотда eNOS, ET-1, ADRB1 ва ADRB2 генларидаги полиморфизмларни таҳлил қилишга алоҳида эътибор берилган. Уларнинг фикрига кўра, мазкур генлар АБ ва САТ фаолиятини тартибга солишда ҳал қилувчи рол ўйнайди. Муаллифлар таъкидлашича, ЮҚТК ни аниқлаш ва даволаш жараёнида шахсийлаштирилган ёндашувни йўлга қўйиш учун генетик предикторларни ҳисобга олиш зарур. Бу эса фармакогенетика соҳасининг янги босқичга кўтарилишига замин яратади [216; 93-118-б.].

Бошқа тадқиқотларда эса ADRB2 генидаги Glu27 (rs1042714) аллелини олиб юрувчи шахсларда юрак-қон томир ҳодисаларининг ривожланиш хавфи юқори эканлиги аниқланган. Бироқ ушбу полиморфизм умумий ўлим кўрсаткичлари билан ишончли боғлиқлик намоён этмаган. Шунингдек, ADRB1 (rs1801252, rs1801253) ва ADRB2 (rs1042713, rs1800888) генларидаги вариантлар ҳам умумий ўлим ҳолатлари билан статистик жиҳатдан аҳамиятли боғлиқликка эга эмаслиги қайд этилган [194; 124-137-б.].

Хулоса сифатида айтиш мумкинки, ЮҚТК ни самарали даволаш ва профилактика қилишда шахснинг индивидуал генетик хусусиятларини инобатга олган ҳолда шахсийлаштирилган ёндашувни амалга ошириш муҳим аҳамиятга эга.

ET-1 гени (EDN1) — кучли вазоконстриктор ҳисобланиб, унинг гиперэкспрессияси АГ ривожланиши билан боғлиқ экани илмий жиҳатдан асосланган [133; 72-78-б.]. EDN1 генидаги полиморфизмлар ET-1 пептидининг қондаги даражасига таъсир қилиши мумкин бўлиб, бу ҳолат АБ нинг ошишига туртки бўлади [37; 15-18-б., 48; 118-123-б., 49; 29-37-б.]. Шу

билан бирга, ҳозиргача айнан қайси генетик вариантлар АГ ривожланиши билан бевосита боғлиқ экани ва улар қандай таъсир механизми орқали амалга ошиши тўлиқ ўрганилмаган. Шу боис, ушбу йўналишда кенг қамровли қўшимча тадқиқотлар талаб этилади [19; 1-8-б.].

eNOS гени (NOS3) – NO синтезида иштирок этадиган асосий фермент бўлиб, NO қон томирларининг кенгайишига сабабчи бўлади ва шундай йўл билан АБ ни пасайтиришда иштирок этади [109; 8-17-б.]. NOS3 генидаги баъзи полиморфизмлар, жумладан G894T ва T-786C, NO ишлаб чиқарилишининг камайишига олиб келиши мумкин. Бу эса қон томирларнинг тонусини бузилишига ва АГ ривожланишига йўл очади [46; 56-65-б., 47; 16-22-б., 48; 118-123-б., 56; 217-223-б.]. Бундай полиморфизмлар АГ, атеросклероз ва юрак ишемик касаллиги (ЮИК) учун прогностик биомаркерлар сифатида қаралмоқда. Шу сабабли, келгусидаги тадқиқотлар шахсий генетик профиллар асосида NOS3 генини инобатга олган шахсийлаштирилган даволаш стратегияларини ишлаб чиқишга йўналтирилиши мақсадга мувофиқ [217; 584-599-б., 246; 153-177-б.].

Шундай қилиб, замонавий молекуляр-генетик тадқиқотлар қон томир тонусини, эндотелий функциясини ва симпатик автоном тизимни назорат қилувчи механизмларни тартибга солишда иштирок этувчи кенг доирадаги генларнинг полиморфик вариантларини аниқлаш имконини бермоқда. Айниқса ADRB1, ADRB2, NOS3 ва EDN1 генларининг аҳамияти алоҳида таъкидланади. Бу генлардаги индивидуал вариантлар организмдаги физиологик ва патофизиологик жараёнларга таъсир кўрсатиб, АБ ни бошқарувчи биомеханизмларга таъсир кўрсатади. Уларни чуқур ўрганиш, ҳар бир бемор учун ЮҚТК ривожланиш хавфини баҳолаш, шахсийлаштирилган профилактика ва терапия усуллари жорий этиш учун янги имкониятлар яратади. Бундан ташқари, генетик маркерларни таҳлил қилиш қон томир регуляциясидаги бузилишларни эрта аниқлаш, шунингдек ЮҚТК ни бартараф этишга қаратилган инновацион ташхис ва даволаш йўллари ишлаб чиқишда муҳим ўрин тутди.

#### **1.1.4. Гипертония касаллиги патогенезида генетик полиморфизмларнинг аҳамияти**

АГ кўплаб генлар иштирокида ривожланадиган (полиген) касаллик ҳисобланади. Унинг пайдо бўлиши бир вақтнинг ўзида бир нечта генетик омиллар ва ташқи муҳит таъсирининг ўзаро боғлиқлигига боғлиқ. Ҳозирги кунда прогностик тиббиётда кенг қўлланаётган усуллардан бири – полиген хавф баллари (Polygenic Risk Score, PRS) ҳисобланади. Бу ёндашув турли генетик вариациялар йиғиндисини баҳолаш орқали гипертония ривожланишига бўлган умумий генетик мойилликни аниқлаш имконини беради [83; 133-139-б., 92; 425-435-б.].

Молекуляр-генетик тадқиқотлар гипертония шаклланишида турли физиологик тизимларга дахлдор генларнинг полиморфизмлари муҳим роль ўйнаши мумкинлигини кўрсатмоқда. Хусусан, қон-томир тонусини бошқарувчи, САТ фаолиятини, РААТ ва NO метаболизмни тартибга солувчи генлардаги полиморфизмлар гипертонияга генетик мойиллик асосини ташкил этади [10; 10-20-б., 118; 21-28-б., 155; 315-336-б., 199; 361-371-б.].

Бу жумладан, ADRB1, ADRB2, NOS3, EDN1, ангиотензин айлантирувчи фермент (ACE) ва ангиотензиноген (AGT) генларида кузатиладиган полиморфизмлар ҳақидаги маълумотлар клиник амалиётда аҳамиятли бўлиб, улар асосида шахсийлаштирилган антигипертензив терапияни танлаш имконияти яратилади [44; 26-30-б., 68; 4-8-б., 93; 421-430-б., 134; 43-50-б., 185; 1-16-б., 234; 447-451-б.].

Айрим номувофиқ генетик вариантлар, агар зарарли касбий омиллар билан уйғунлашса (масалан, доимий стресс, вибрация, шовқин каби омиллар), узоқ муддатли барқарор гипертония ва юқори қон босимининг тизимли симптоматик кўриниши ЮҚТА ривожланиш хавфини оширади [119; 966-969-б.]. Бу ҳолат, хусусан, юқори шовқинли ва стрессга бой меҳнат муҳитида ишловчи шахсларда АГ тарқалишининг юқорилиги билан изоҳланади.

Чистова Н.П. (2022) томонидан олиб борилган тадқиқотларда NOS3 генидаги G894T, EDN1 генидаги Lys198Asn ва G8002A каби аллеллар ташувчилиги эндотелий фаолиятининг бузилиши, NO микдорининг камайиши ҳамда вазоконстриктор бўлган ET-1 пептидининг ортиқча ишлаб чиқарилиши билан боғлиқ экани аниқланган. Бу эса, хусусан, касбий ХО га дуч келаётган шахсларда ЮҚТА ривожланиш эҳтимолини оширади [135; 331-336-б.].

РААТ тизимининг фаоллашувида иштирок этувчи генлар ва уларнинг касбий омиллар билан ўзаро таъсири Атаманчук А.А. ва ҳаммуаллифлари (2019) томонидан ўрганилган. Унинг тадқиқотида AGT генининг M235T, ACE генининг Alu Ins/Del ва 1-турдаги ангиотензин 2 рецептори (AGTR1) генининг A1166C полиморфизмлари таҳлил қилинган. Ушбу генлардаги номаъкул вариантлар, шовқин, вибрация ва доимий стресс билан уйғунлашганда, АГ ривожланиш хавфини анча юқори даражада оширади [12; 972-977-б.].

Сўнгги йилларда молекуляр-генетик тадқиқотлар соҳасида эришилган ютуқлар орқали томир тонусини тартибга солишда иштирок этувчи бир қатор муҳим генлар аниқланди. Хусусан, NOS3 гени полиморфизмлари томир деворининг физиологик ҳолати ва унинг фаолиятида ҳал қилувчи аҳамиятга эга экани кўрсатилди [79; 46-51-б., 157; 109-114-б.]. Тадқиқотлардан маълум бўлишича, CC генотипига эга шахсларда NO ишлаб чиқарилиши камаяди, бу эса ЭД ва атеросклероз ривожланишига туртки беради. Аксинча, TT генотип кўпроқ изоляцияланган гипертония – яъни фақат AB ошиши ҳолатларида учраб, ЮҚТК билан боғлиқ ҳолатларда кам кузатилади [11; 60-64-б.]. Бундан ташқари, DD генотип ташувчиларининг қонида NO микдори паст бўлиши мумкинлиги, бу эса гипертония ҳамда атеросклероз ривожланиши учун ХО бўлиб хизмат қилиши аниқланган [126; 77-83-б.].

Кардиогенетика соҳасида β-адренорецепторларни кодлайдиган генлардаги полиморфизмлар, хусусан, ADRB1 ва ADRB2 генларидаги ўзгаришлар ЮҚТТ фаолиятига таъсири билан қизиқишга сабаб бўлмоқда. Бу полиморфизмлар миокарднинг симпатик таъсирга бўлган сезувчанлиги, юрак мушак тўқимасининг ремоделланиши, қон томирларининг эластиклиги ва



тонусини ўзгартириш орқали АГ ва ЮИК ривожланишига олиб келиши мумкин [85; 22-26-б., 100; 380-388-б., 107; 221-227-б.].

ADRB1 генининг энг кўп ўрганилган полиморфизмларидан бири – Arg389Gly (rs1801253) ҳисобланади. У  $\beta$ 1-адренорецепторларнинг функциясини белгилайди [139; 42-46-б.].

Sandilands A.J. ва ҳамкасбларининг (2019), шунингдек, Мосина А.А. ва ҳаммуаллифларнинг (2023) тадқиқотларида Arg389Arg генотипига эга беморлар метопролол билан даволанганда гипотензив самараси анча юқори бўлгани қайд этилган. Gly389 аллелини кўтарувчиларда эса ушбу дори воситасига жавоб даражаси анча паст бўлган [91; 1-6-б., 234; 447-451-б.].

Ларина В.Н. ва жамоаси (2021) томонидан ўтказилган мета-таҳлилда эса Gly389 аллели СЮЕ да миокард ремоделланишига қарши бета-блокаторлар самарадорлигини камайтириши, бироқ ЮҚС юқори бўлган бўлмачалар фибрилляцияси ҳолатида ушбу аллел назорат самарасини яхшилаши мумкинлиги аниқланган. Шунингдек, Ser49Ser/Arg389Arg галотипи бета-блокаторларга энг яхши жавоб билан боғлиқ экани маълум қилинган [74; 752-760-б.].

ADRB2 генидаги полиморфизмлар ҳам ЮҚТТ нинг ҳолати ва патологиялари билан боғлиқ ҳолатларда муҳим аҳамиятга эга. Хусусан, ушбу гендаги ўзгаришлар АГ [16; 7-12-б.], ЮИК [194; 124-137-б.] ва СЮЕ [76; 92-97-б.] каби касалликларнинг ривожланишида асосий предикторлардан бири сифатида қаралади. Тадқиқотлар шуни кўрсатдики, ADRB2 генидаги –1291>G полиморфизми натижасида пайдо бўлувчи G-аллелни ташувчи шахсларда периферик қон томир қаршилиги анча юқори бўлиб, бу ЭАГ хавфини оширади [16; 7-12-б.]. Бундан ташқари, Glu27 гомозигота генотипига эга беморлар бета-блокаторлар, хусусан, карведилолга нисбатан самаралироқ жавоб қайтариши маълум. Айрим ҳолларда, Thr164Ile (rs1800888) полиморфизми СЮЕ да юқори ўлим ҳолатлари билан боғлиқ бўлиб, у салбий прогностик маркер сифатида баҳоланиши мумкин [76; 92-97-б.].

Li Y. va хаммуаллифларининг (2019) мета-таҳлилида ADRB2 rs1042714 полиморфизми бўйича Glu27 аллелини ташувчи ЮИК билан беморларда юрак-қон томир ходисалари хавфи юқори экани ( $RR=1.31$ ,  $p=0.006$ ) кўрсатилган. Бироқ, ушбу мутация умумий ўлим кўрсаткичига таъсир қилмагани, унинг фақат юрак-қон томир хатарларига (ЮКТХ) таъсир этувчи, лекин умр давомийлигига таъсир қилмайдиган омил эканини кўрсатади [194; 124-137-б.].

Сўнгги йилларда олиб борилган илмий тадқиқотлардан маълум бўлмоқдаки, бета-адренорецепторлар тузилишидаги генетик ўзгаришлар нафақат АГ ривожланиши, балки юракнинг бир қатор нокоронароген касалликларида ҳам муҳим рол ўйнайди. Хусусан, ADRB1 ва ADRB2 генларидаги муайян полиморфизмлар юрак ва қон томирлар тузилишига таъсир этиб, дилатацион кардиомиопатия ва сурункали ревматик юрак касалликларига ирсий мойиллик шаклланишига олиб келиши мумкин [73; 38-43-б.]. Масалан, Никулина С.Ю. ва хаммуаллифлар (2021) томонидан ўтказилган тадқиқотда ADRB2 генидаги rs1042713 полиморфизми билан идиопатик дилатацион кардиомиопатия ва ишемик табиатли миокард дилатацияси ўртасидаги боғлиқлик ўрганилган. Уларнинг фикрича, ушбу генетик ўзгариш юрак мушагининг симпатик стимулларга жавоб реакциясини шакллантиришда қатнашиб, миокард фаолиятига таъсир кўрсатиши мумкин [97; 28-33-б.].

Шу йўналишдаги яна бир тадқиқот Петров В.С. ва Смирнова Е.А. (2019) томонидан амалга оширилган бўлиб, унда ADRB1 генидаги Ser49Gly ва Arg389Gly полиморфизмлари юрак миокарди ремоделизацияси ҳамда қон томир деворининг морфологик ва функциявий ҳолатига таъсири ўрганилган. Генетик тестлар натижасида маълум бўлишича, мазкур полиморфизмларга эга шахсларда чап юрак бўлмаси ўлчамлари сезиларли даражада катта бўлган, бу эса ремоделизация жараёнларининг жадал кечаётганидан далолат беради [103; 962-966-б.].

Гипертония патогенезида эътибор қаратилиши лозим бўлган яна бир муҳим йўналиш – РААТ нинг ортиқча фаоллашуви ҳисобланади. Бугунги кундаги тадқиқотлар шуни кўрсатмоқдаки, РААТ фаолиятидаги генетик дисбаланс асосан ACE, AGT, AT1R ва CYP11B2 генларидаги полиморфизмлар билан боғлиқ. Жумладан, Hristova M. ва ҳамкорлар (2019) томонидан олиб борилган тадқиқотда ACE генидаги I/D (rs4646994) полиморфизмига алоҳида эътибор қаратилган. Таҳлил натижаларига кўра, D аллели ташувчиларининг қонида ангиотензин II концентрацияси юқори бўлиб, бу вазоконстрикцияни кучайтириши, миокард гипертрофияси ва қон томир деворининг ремоделизациясига туртки бўлиши аниқланган. Ушбу ўзгаришлар гипертензив фенотип ривожига замин яратиши мумкин [181; 662-669-б.].

Шунингдек, Буквальная Н.В. ва жамоаси (2024) томонидан ўтказилган тадқиқотда AGT генидаги M235T (rs699) полиморфизмининг ангиотензиноген синтези ва қон томир тонусини бошқаришдаги ролини кўрсатиб берган. Мутахассислар таъкидлаганидек, AGT ва ACE генлари полиморфизмлари ўзаро таъсирлашиб, АГ ривожланиши хавфини индивидуал даражада белгилаши ва антигипертензив даволаш самарадорлигига таъсир кўрсатиши мумкин [26; 19-28-б.].

Гипертониянинг яна бир етарлича ўрганилмаган, аммо муҳим патогенетик бўғини – гиперальдостеронизм бўлиб, бу ҳолат ҳам генетик омилларга боғлиқ бўлиши мумкин. Масалан, Moreira S.R. ва ҳаммуаллифлар (2018) томонидан олиб борилган таҳлиллар CYP11B2 генидаги rs1799998 полиморфизми альдостеронсинтаза фаоллигига таъсир этиб, альдостерон миқдорини ошишига олиб келиши мумкинлигини кўрсатди. Ушбу ҳолат, айниқса, гипертониянинг резистент шаклларида кўпроқ кузатилади ва патогенезда етакчи омил сифатида намоён бўлиши мумкин [208; 57-62-б.].

Юқори қон босимида ирсий мойиллик айрим этник гуруҳларда яққолроқ намоён бўлади ва бунда генетик хусусиятларнинг аҳамияти турли популяцияларда турлича кўринишда ифодаланади [5; 30-42-б., 140; 178-183-б., 187; 1-9-б., 196; 184-194-б., 227; 1-10-б., 244; 16-23-б.]. Жумладан,

Аверьянова И.В. ва Безменова И.Н. (2023) томонидан олиб борилган тадқиқотда шимолий ҳудудларда яшовчи одамларда NOS3 генидаги 786T>C (rs2070744) полиморфизмининг аҳамияти ўрганилган. Унда C-аллелни ташувчи индивидларда диастолик артериал босимининг (ДАБ) ошиши ва қон томир тизимининг мослашув қобилияти пасайиши қайд этилган [1; 411-418-б.]. Айниқса, СС генотипига эга эркалар орасида умумий периферик қаршиликнинг ортиши, юрак зарб ҳажми ва минутлик ҳажмнинг пасайиши кузатилган. Бу эса қон томирларининг қаттиқлашиши ва совуқ иқлимда ЮҚТК ривожланиши хавфини оширади.

Шунингдек, Жанубий Африкада, Kalideen K., Rayner B. ва Ramesar R. (2024) томонидан ўтказилган тадқиқотда, кхоса ва аралаш этник келиб чиқишли популяцияларда гипертензия билан боғлиқ генетик ўзгаришлар ўрганилган бўлиб, қатор полиморфизмлар билан АГ ўртасида статистик аҳамиятли боғлиқликлар топилган. Жумладан, CYP11B2 генидаги -344C>T (rs1799998) полиморфизми – альдостеронсинтаза ферменти фаоллигини оширадиган вариант сифатида тавсифланган. СС генотипига эга шахсларда Т-аллеллиларга қараганда қон босими анча юқори бўлган. Бу тенденция ҳам кхоса, ҳам аралаш ирқ вакилларида қайд этилган. Шунингдек, AGT генларидаги rs5051 ва rs699 мутациялари ангиотензин II даражасига таъсир қилувчи асосий генетик омиллардан бири сифатида кўрсатилган. Хусусан, rs5051 учун ТТ генотипи гипертензия билан оғриган беморлар орасида кенг тарқалган бўлган [184; 323-б.].

Шу билан бирга, генетик тадқиқотлар ўзбек популяциясида ҳам гипертензияга мойиллик билан боғлиқ аниқ ўзгаришлар мавжудлигини кўрсатмоқда. Масалан, NOS3, CYP11B2 ва ADRB1 генларидаги айрим полиморфизмлар ўзбеклар орасида СЮЕ ва бошқа гипертензив ҳолатларнинг ривожланишида муҳим рол ўйнаши мумкинлиги аниқланган [8; 80-81-б.]. Машарипов Ш.М. ва ҳамкасблари (2023) томонидан NOS3 генидаги G894T (rs1799983) полиморфизмининг резистент гипертензияга таъсири ўрганилган. Тадқиқотда Республика ихтисослаштирилган кардиология марказида қайд

этилган 176 нафар I-III даражали АГ беморлари иштирок этган. Натижаларга кўра, G-аллел ва GG генотиби соғлом инсонлар орасида кенг тарқалган бўлиб, Т-аллелни ташувчи беморларда резистент гипертензия ривожланиши хавфи юқори бўлган. Бу эса, Т-аллелнинг ЭД ва вазоконстрикцияни кучайтирувчи таъсирини кўрсатади [84; 54-59-б.]. Бошқа бир тадқиқотда, Срожиддинова Н.З. ва ҳаммуаллифлар (2014) CYP11B2 генидаги -344T>C (rs1799998) полиморфизмнинг АГ ривожланишига таъсирини ўрганган. Унда CC генотипига эга шахсларда қонда альдостерон миқдори юқори бўлгани қайд этилган, бу эса АГ ривожланишига мойилликни кучайтирувчи омил сифатида қаралган. Т-аллел ташувчиларда эса қон босими пастроқ даражада бўлиб, бу вариантнинг ҳимояловчи хусусиятга эга эканлиги аниқланган. Шу сабабли, CYP11B2 гени ўзбек популяциясида АГ га мойилликни баҳолашда эҳтимолий биомаркер сифатида қаралиши мумкин [118; 21-28-б.].

Хулоса сифатида, мавжуд тадқиқотлар шуни кўрсатмоқдаки, АГ ва ЮҚТК каби касалликларга генетик мойиллик этник хусусиятларга кўра аниқ фарқланади. Бу эса ушбу касалликларни эрта башорат қилиш ва ташхислашда индивидуал ёндашувларни жорий этиш зарурлигини таъкидлайди. Молекуляр кардиология соҳасидаги бу каби ютуқлар, беморларнинг генетик хусусиятларини ҳисобга олган ҳолда, индивидуал даволаш усулларини шакллантиришга замин яратади. Бу эса клиник натижаларни яхшилаш ва ЮҚТК тарқалишини камайтиришга хизмат қилади.

## **§1.2. Семизлик ва артериал гипертензия ўртасидаги ўзаро боғлиқлик: патофизиологик механизмлар ва эпидемиологик тенденциялар**

### **1.2.1. Семизлик муаммоси ва унинг генетик асослари ҳақида замонавий қарашлар**

Сўнгги ўн йилликларда семизлик нафақат ривожланган, балки ривожланаётган мамлакатлар учун ҳам муҳим муаммога айланди. XXI асрга келиб, у дунё бўйлаб барча ёш гуруҳлари ва турли ижтимоий қатламларни камраб олган ҳолда, ҳақиқий глобал эпидемия кўринишида намоён бўлмоқда.

Айниқса, унинг соғлиқни сақлаш тизимига ва аҳоли ҳаёт сифатига таъсири ортиб борапти [161; 1-8-б., 176; 1-8-б., 211; 122-б.].

Семизликни даволаш борасидаги қарашлар ҳам сезиларли ўзгарди. Илгари кенг тарқалган "бир турдаги диета ҳаммага тўғри келади" деган ёндашув ўрнига ҳозирда ҳар бир беморнинг шахсий хусусиятларини – генетик фонидаги ўзгаришлар, метаболик ҳолати ва ҳатто кундалик одатларини ҳисобга олган ҳолда, персоналлаштирилган даволаш усуллари тобора кўпроқ амалга жорий этилмоқда [104; 505-518-б., 154; 1-11-б.].

АҚШ “Миллий соғлиқ статистикаси” маркази (National Center for Health Statistics, CDC) ҳамда ЖССТ маълумотлари семизлик тарқалиши йил сайин ортиб бораётганини тасдиқлайди [166; 2284-2291-б., 253;]. Бу тенденция кўплаб омиллар, хусусан, ирсий мойиллик, эпигенетик ўзгаришлар, метаболик мувозанатнинг бузилиши, нейроэндокрин тизимдаги нохушликлар ва турмуш тарзидаги салбий ўзгаришлар билан боғлиқ. Яъни, фақат нотўғри овқатланиш эмас, балки инсон организмнинг ички хусусиятлари ва ташқи муҳит билан ўзаро таъсири семизлик ривожланишида катта роль ўйнайди.

Масалан, Fryar C.D. ва унинг ҳамкорлари томонидан 2020 йилда АҚШ да ўтказилган тадқиқот натижаларига кўра, катта ёшли аҳолининг 42,5% семизликка дучор бўлган ва уларнинг 9% ида бу ҳолат оғир клиник кўринишларда кузатилган. АҚШ Миллий тиббий статистика марказининг (NCHS) 1960 йилдан 2018 йилгача йиғилган маълумотлари таҳлили семизлик барча демографик гуруҳларда ошганини кўрсатади. Қизиғи шундаки, аёллар орасида семизлик даражаси эркакларникидан юқори эканлиги қайд этилган [168; 1-7-б.].

ЖССТ нинг ҳисоб-китобларига қараганда, агар ҳозирги тенденция давом этса, 2025 йилга келиб, дунё бўйича эркакларнинг 18% ва аёлларнинг 21% ортиқ қисми семизликдан азият чекиши мумкин [253;]. Ward Z.J. ва жамоаси (2019) томонидан “NHANES” ва “BRFSS” маълумотлари асосида тайёрланган 2030 йилга оид прогнозлар эса ҳолатнинг янада жиддийлашишига ишора қилади. Уларга кўра, АҚШ катта ёшли аҳолисининг ярмига яқини

(48,9%) семизлик билан яшайди. Ушбу гуруҳнинг 24,2% ида эса оғир, соғлиқ учун хавфли даражадаги семизлик кузатилади. Энг ёмони, 29 та штатда семизлик даражаси 50% дан ошиб кетиши кутиляпти, шу билан бирга, ҳеч бир штатда бу кўрсаткич 35% дан паст бўлмайди. Бу эса юрак-қон томир, эндокрин ва бошқа кўплаб касалликларнинг кескин кўпайиши, соғлиқни сақлаш тизимига ортиқча юк тушиши ва ўртача умр давомийлигининг пасайишига олиб келиши мумкин [252; 2440-2450-б.].

АҚШ мисолида кўрилган бу жараён, афсуски, бошқа мамлакатларда ҳам кузатиляпти. Масалан, Россия Федерациясида ҳам семизлик, айниқса, уни абдоминал тури тез суръатларда кенгаймоқда. “ЭССЕ-РФ” эпидемиологик тадқиқоти маълумотлари ортиқча вазн ва висцерал ёғ тўпланишининг эндокрин ва кардиометаболик касалликлар билан боғлиқлигини кўрсатади. Бу ўзгаришлар нафақат соғлиқни сақлаш тизимига, балки иқтисодий фаол аҳоли улушига ҳам салбий таъсир кўрсатмоқда [50; 14-22-б.].

Янги тадқиқотлардан бири – Алфёрова В.И. ва жамоасининг 2022 йилда ўтказган ишлари – Россияда семизлик ўсиш тенденциясини янада аниқроқ очиқ беради. Йирик лойиҳалар (ЖССТ MONICA, НАPIEE, RLMS-HSE) натижалари сўнгги 30 йилда эркаклар орасида семизлик 10,8% дан 27,9% гача ошганини, аёллар орасида эса 26,4% дан 31,8% гача кўтарилганини тасдиқлайди. Айниқса, Белгород вилоятида 48,5% ва Новосибирскда 47% катта ёшли аҳоли семизликдан азият чекаётгани қайд этилган [9; 96-105-б.].

Шуни алоҳида таъкидлаш лозимки, замонавий илмий изланишлар семизликни кўп омилли, яъни бир вақтнинг ўзида бир нечта биологик ва ҳуқ-атвор омиллари таъсирида шаклланадиган касаллик сифатида баҳоламоқда. Ушбу омиллар таркибига генетик [15; 116-122-б., 25; 7-13-б., 43; 94-100-б., 60; 89-96-б., 77; 5-9-б., 88; 79-86-б., 124; 20-35-б., 188; 1-18-б.], метаболик [57; 56-59-б., 58; 20-24-б., 127; 11-17-б., 219; 11-21-б.], нейрогуморал [21; 78-85-б.] ва турмуш тарзи [212; 2627-2642-б.], хусусан, озуқа танлови ва жисмоний фаоллигига оид омиллар киради [78; 11-16-б., 214; 1-15-б., 248; 455-477-б.].

Семизликни янада мураккаб ҳолатга келтирадиган жиҳатлардан бири — унинг клиник жиҳатдан ҳар хил фенотипларда намоён бўлишидадир. Масалан, Perez-Campos Mayoral L. ва ҳаммуаллифларининг (2020) маълумотларига кўра, семизликнинг бир нечта клиник турлари мавжуд: метаболик жиҳатдан соғлом семизлик, метаболик жиҳатдан носоғлом семизлик, саркопеник семизлик ва нормал вазнли, бироқ метаболик ўзгаришларга эга бўлган ҳолат. Ушбу фенотиплар турли патогенетик механизмлар асосида ривожланади ва улар учун турлича клиник прогноз ҳамда даволаш тактикалари талаб этилади [219; 11-21-б.].

Семизлик патогенезининг замонавий қарашларидан бири — уни ягона ҳолат сифатида эмас, балки турли метаболик ва гормонал хусусиятларга эга бўлган фенотиплар йиғиндиси сифатида баҳолашдир. Улар орасида клиник жиҳатдан энг аҳамиятлиси — висцерал семизлик шаклидир. Бу ҳолатда висцерал ёғ тўқимаси юқори эндокрин ва липолитик фаолликка эга бўлиб, унинг ортиқча миқдордаги моддалари (эркин ёғ кислоталари, липотоксинлар ва бошқалар) қон орқали айниқса, дарвоза венаси тизими орқали жигарга етиб боради. Бу метаболик ўзгаришлар, ўз навбатида, инсулин резистентлиги, жигар ёғли касалликлари ва бошқа метаболик бузилишларнинг ривожига замин яратади. Шу билан бирга, РААТ, ангиотензин II, ET-1 ва катехоламинлар фаоллашиб, гипертония, миокард гипертрофияси ҳамда фиброз жараёнларини кучайтиради [22; 461-469-б., 23; 174-187-б.].

Сафиулина А.А. ва ҳамкорлари (2020) ўтказган тадқиқотлар шундан далолат берадики, висцерал ёғ тўқимаси нафақат метаболик фаол, балки умумий кардиометаболик хавфни аниқловчи муҳим детерминант сифатида ҳам кўрилади. Тадқиқот натижаларига кўра, айнан висцерал ёғ ҳажми гликемик кўрсаткичлар, липидлар алмашинуви ва бошқа метаболик параметрлар билан кучли боғлиқликка эга. Шунингдек, ушбу ўзгаришларни оддий тана вазни индекси (ТВИ) орқали доимий ва ишончли баҳолаш имконсиз эканлиги ҳам таъкидланган. Висцерал семизликка хос ҳолатларда кўпинча қондаги глюкоза ва триглицеридлар даражаси юқори, юқори



зичликдаги липопротеинлар миқдори эса паст бўлиб, бундай метаболик фон атерогенлик салоҳиятининг юқорилигини англатади [112; 66-70-б.].

Шу билан бир вақтда, Шестакова Е.А. ва жамоасининг (2020) тадқиқотида семизликнинг яна бир қарама-қарши фенотиби — “метаболик жихатдан соғлом семизлик” тушунчасига алоҳида эътибор қаратилган. Бу ҳолатда инсонда ортиқча тана вазни мавжуд бўлишига қарамай, углевод ва липид алмашинуви кўрсаткичлари меъёрга яқин бўлади. Ушбу фенотипга эга инсонларда инсулин резистентлиги даражаси, ўхшаш вазнга эга бўлган, лекин 2-тур қандли диабетга чалинган беморларга нисбатан анча паст бўлиши аниқланган [138; 15-22-б.].

Умумий хулоса сифатида таъкидлаш мумкинки, семизликка чалинган шахсларда шахсийлаштирилган хавф баҳосини амалга оширишда фақат ТВИ кўрсаткичига таяниш етарли эмас. Бунинг ўрнига, комплекс ёндашувни қўллаш – яъни, висцерал ёғ тўқимаси ҳажми, инсулинга сезгирлик ва  $\beta$ -хужайраларнинг фаоллигини ҳам қамраб олувчи таҳлиллар асосида қарор қабул қилиш мақсадга мувофиқ. Бундай индивидуаллаштирилган ёндашув семизликни эрта аниқлаш, самарали даволаш ва унинг асоратларини олдини олишда муҳим аҳамият касб этади.

Замонавий илмий тадқиқотлар семизлик патогенезида генетик омилларнинг ҳаётнинг турли давларида ва турли популяциялар орасида жиддий аҳамиятга эга эканини тасдиқламоқда. Бу илмий йўналиш молекуляр-эпидемиологик таҳлиллардан тортиб, юқори технологияли ҳисоблаш усулларигача кенг қамровли бўлиб, семизликнинг пайдо бўлиши ва давом этишидаги механизмларни чуқур таҳлил қилиб беришга йўналтирилган [198; 120-133-б., 215; 61-70-б., 218; 4312-4321-б.].

Уч йилдан ортиқ олиб борилган тадқиқотлардан бири — Górczyńska-Kosiorz S. ва ҳамкасбларининг (2024) FTO генининг rs9939609 локусидаги полиморфизми бўйича ўтказилган изланишлар. Улар шуни аниқлашганки, ушбу генетик вариантга эга шахсларда калорияли овқатларни ортиқча истеъмол қилиш, лептинга сезувчанликнинг камайиши ва натижада метаболик

бузилишлар кузатилмоқда. Маълумки, лептин истеъмол ва энергия мувозанатини бошқарувчи муҳим гормон бўлиб, унинг мувозанатсизлиги ортикча вазнга йўл очади [173; 1-23-б.]. Poosri S. ва бошқалар (2024) эса шу геннинг rs9939609 ва rs1421085 полиморфизмлари шунингдек овқатланиш одатлари билан боғлиқ эканини топдилар. Уларда “хавфли” аллел ташувчилари шакар ва тўйинган ёғлар истеъмол қилишга мойил, лептин билан боғлиқ маркерлар ва яллиғланиш кўрсаткичларининг юқорилигини қайд этишди [222; 1-15-б.].

Илмий изланишлар замонавий методология (масалан, QRIF — Quantile Regression with Insight Fusion) асосида семизликка олиб келувчи минглаб SNP-маркерларни таҳлил қилмоқда. QRIF усули телевизион индекси юқори ( $\geq 80\%$ ) шахслар орасида метаболик хавфларни илмий асосли аниқлайди ва хайратланарли даражада позицияланган моделлар яратади. Бу ёндашув “GIANT” ва “UK Biobank” каби йирик консорциумлар маълумотлари асосида ишланган моделларни янада такомиллаштиришга ёрдам беради [251; 1-34-б.].

Яна бир муҳим жиҳат шуки, семизликка генетик мойиллик турли этник гуруҳларда ва ижтимоий-фаровонлик шароитларига қараб турлича намоён бўлади [39; 35-42-б., 230; 90–101-б.]. Польшада олиб борилган “WOBASZ study” дастури доирасида rs9939609 полиморфизмининг “А” аллел ташувчиларида вазн кўрсаткичлари анча юқори эканлиги аниқланди. Қизиқ томони шундаки, ушбу боғлиқлик, айниқса, эркаклар гуруҳида янада яққол намоён бўлган. Тадқиқотда келтирилишича, АА генотип билан семизлик ўртасидаги ушбу ассоциация ёш, жисмоний фаоллик даражаси, овқатланиш хусусиятлари, зарарли одатлар ва 2-тур қандли диабет каби метаболик бузилишлардан қатъий назар сақланган ҳолда кузатилган [221; 395-402-б.].

FTO генидаги полиморфик ўзгаришларнинг аҳамиятини янада тасдиқловчи натижалар бошқа бир йирик тадқиқотда ҳам олинган бўлиб, унда 5418 нафар катта ёшли поляк аҳолиси иштирок этган. Бу тадқиқот доирасида FTO гени 1-интронида жойлашган топологик ассоциацияланган домен ҳудудидаги генетик мувозанатлар ўрганилган. Шу жумладан, FTO ва IRX

гуруҳига кирувчи TRX3, TRX5 ҳамда IRX6 генлари ўртасидаги мураккаб ўзаро боғланишларни тасдиқлаш мақсадида кенг қамровли генотиплаш тадбирлари амалга оширилган [238; 1-17-б.]. Таҳлиллар шуни кўрсатмоқдаки, rs1558902, rs1421085 ва rs9939609 сингари FTO генига оид SNP-маркерлар ортиқча вазн ва семизлик билан ишончли тарзда боғланган. Бу боғлиқлик, айниқса, эркаклар орасида аниқроқ намоён бўлгани қайд этилган [238; 1-17-б.]. Турли мустақил тадқиқотлар бир овоздан FTO генидаги rs9939609 нуқта мутацияси семизликка мойилликни аниқловчи муҳим генетик маркерлардан бири эканини тасдиқламоқда.

Қозоғистонда Разбекова М. ва ҳаммуаллифлар (2021) томонидан ўтказилган тадқиқотда миллатлараро гуруҳлар (қозоқлар ва руслар) да ялғизланиш, гомоцистеин ва липидлар алмашинуви, томир фаолияти каби биологик жараёнларга дахлдор 19 та гендаги полиморфизмлар таҳлил қилинган. Унда CRP (rs1205), AGTR1 (rs5186), CBS (rs234706), FUT2 (rs602662), PAI-1 (rs1799889), IL-10 (rs1800871) ва MTHFR (rs1801131, rs1801133) генлари билан семизлик ўртасида статистик жиҳатдан аҳамиятли боғланишлар аниқланган. Қизиғи шундаки, генетик боғлиқликлар этник гуруҳларга қараб фарқ қилган: масалан, rs234706 (CBS) полиморфизми қозоқлар ҳамда русларда аҳамиятли деб топилган бўлса, rs5186 (AGTR1) фақат қозоқларда боғлиқлик кўрсатган. Бу эса популяция тузилиши ва маҳаллий муҳит (микроэкология) омилларининг ўзаро таъсири билан изоҳланади [230; 90-101-б.].

Ушбу топилмалар семизлик билан боғлиқ генетик ўзгаришлар турли популяцияларда турлича таъсир кўрсатиши мумкинлигини кўрсатади. Шу сабабли, келгусида метаболик бузилишларни аниқлаш ва олдини олиш учун персоналлаштирилган, этногенетик хусусиятларни ҳисобга олган ёндашувлар талаб этилади.

Семизлик айниқса болалик ва ўсмирлик даврида кўп учраётган, аҳоли орасида метаболик бузилишлар узок сақланиб қолиши боис жамият учун

жиддий тиббий ва ижтимоий муаммо экани таъкидланмоқда [3; 21-29-б., 13; 24-27-б., 36; 142-147-б., 89; 102; 67-83-б., 105; 22-29-б., 231; 1-8-б.].

Генетик эпидемиология нуқтаи назаридан Джумагазиев А.А. ва ҳаммуаллифлар (2024) фикрича, ёшлар орасида семизлик ривожланишига генетик омиллар 70% гача ҳисса қўшиши мумкин [40; 510-515-б.]. Уларнинг тадқиқотида, хусусан, FTO, MC4R, LEP ва ADRB3 генларидаги полиморфизмлар абдоминал семизлик ривожланишида ҳал қилувчи рол ўйнаши айтилади. Бундан келиб чиқиб, популяцияга хос SNP-маркерлар асосида хавфни стратификация қилиш ва мақсадли профилактик чоралар ишлаб чиқиш персоналлаштирилган тиббиёт учун муҳим ҳисобланади.

Бу нуқтаи назар Пересецкая О.В. ва бошқалар (2024) томонидан ҳам қўллаб-қувватланган: болалар ва ўсмирларда генетик тестлар ёрдамида семизликка ирсий мойилликни эрта аниқлаш мумкин, бу эса касаллик клиник белгилари пайдо бўлишидан олдин метаболик бузилишларни барвақт ташхислаш имконини беради [101; 67-72-б.].

Son J.E. ва ҳамкорлари (2024) Кореялик болалар популяциясида геном ассоциация таҳлили (GWAS) усули орқали FTO ва MC4R генларидаги полиморфизмлар билан ТВИ ва бел айланаси ўртасидаги боғлиқликни аниқлашган. Муаллифлар, бундай таҳлилларда этник фарқларни ҳисобга олиш муҳим эканини таъкидлайдилар. Бу эса хавфни баҳолашда этник хусусиятларга мос генетик панеллар яратиш зарурлигини яна бир бор кўрсатади [239; 1-10-б.].

Хулоса қилиб айтганда, семизлик – бу метаболик табиатга эга бўлган, полиэтиологик ва узоқ муддатли касаллик бўлиб, унинг ривожланишига генетик, эпигенетик, нейроэндокрин ва ҳулқ-атвор омиллари ўзаро таъсир этади. Сўнгги тадқиқотларда, айниқса, иштаҳа, липид-углевод алмашинуви, инсулинга сезувчанлик ва нейротрансмиттерлар фаолиятини бошқарувчи генлардаги полиморфизмларга катта эътибор қаратилмоқда. Бу эса фармакогеномика ва индивидуаллаштирилган тиббиёт имкониятларидан фойдаланган ҳолда семизликни самарали даволашга кенг йўл очади.

### **1.2.2. Артериал гипертензия ҳолатида юрак-қон томир континуумининг прогрессиясида семизликнинг етакчи хавф омили сифатидаги ўрни**

Охирги йилларда олиб борилган кенг қамровли илмий таҳлиллар шундан далолат берадики, жаҳон бўйлаб семизлик эпидемия даражасида тарқалишда давом этмоқда. Бу ҳолат халқаро ташкилотлар томонидан амалга оширилаётган турли профилактик чора-тадбирларга қарамай, ўзининг кескин ўсиш суръатини йўқотгани йўқ.

Вашингтон университети қошидаги “Соғлиқни баҳолаш ва таҳлил қилиш” институти (Institute for Health Metrics and Evaluation) қошидаги “Global Burden of Disease (GBD) study – Obesity Collaborations” гуруҳи томонидан 1980 йилдан 2015 йилгача бўлган даврда дунё миқёсида 195 давлатда семизлик тарқалиши бўйича ўтказилган кенг миқёсли тадқиқот натижаларига кўра, 2015 йилда жаҳонда 107,7 миллион бола ва 603,7 миллион катта ёшли инсон семизликдан азият чеккани маълум қилинди. Хусусан, 1980 йилдан бери 70 дан ортиқ мамлакатда семизлик ҳолатлари икки баробарга кўпайган. Бу даврда катталар ўртасида энг юқори кўрсаткич Мисрда (34,9%), болалар орасида эса АҚШда (12,7%) қайд этилган [171; 13-27-б.].

Евроосиё кардиология мактаби ва Чазова И.Е. бошчилигидаги мутахассислар (2022) томонидан ишлаб чиқилган клиник тавсияларда қайд этилишича, сўнгги 30 йил ичида дунёда семизликнинг тарқалиш кўлами деярли икки баробарга ошган бўлиб, ТВИ ҳар 10 йилда ўртача 0,4-0,5 кг/м<sup>2</sup> га ўсиб бормоқда [132; 6-56-б.].

Энг эътиборли жиҳати шундаки, замонавий тадқиқотлар семизликнинг фақатгина қандли диабет ёки АГ га мойиллик билан боғлиқ эмаслигини, балки у мустақил равишда юрак-қон томир континуумининг ЮҚТК ривожланишига таъсир кўрсатаётганини кўрсатмоқда [153; 1305-1319-б.].

2020 йилда “The Journal of the American Medical Association” (JAMA) нашрида эълон қилинган АҚШ даги катта ёшли аҳоли орасидаги эпидемиологик таҳлилларга асосланган мақолада, антигипертензив

воситалардан фойдаланиш оммалашганига қарамай, АГ ҳолатларининг даражаси кескин пасаймагани таъкидланган. 1999-2018 йиллар оралиғида артериал қон босимини назорат қилиш кўрсаткичлари аввалга қараганда яхшиланган бўлса-да, 2013 йилдан кейин бу борадаги самара пасайгани қайд этилган [210; 1190-1200-б.].

Бундан ташқари, 2019 йилда АҚШ да ўтказилган йирик кросс-секцион тадқиқот натижаларига кўра, резистент АГ билан юрак-қон томир ҳодисалари ривожланиш хавфи ўртасида аниқ боғлиқлик мавжудлиги исботланган. Бу ҳолат семизликни нафақат фон патология сифатида, балки АГни бошқаришдаги марказий муаммо сифатида қараш зарурлигини таъкидлайди [175; 1507-1515-б.].

Шунингдек, “Америка юрак ассоциацияси” (АНА) томонидан 2021 йилда тақдим этилган илмий баёнолда Powell-Wiley Т.М. ва ҳаммуаллифлар висцерал семизликни ЮҚТК учун мустақил ва муҳим ХО сифатида қайд этганлар. Бу эса метаболик фаол тўқималарнинг таъсири ва уларнинг юрак қон-томир континууми патогенезидаги ролини янада чуқурроқ ўрганиш зарурлигини кўрсатади [224; 984-1010-б.].

Демак, семизлик ва АГ ЮҚТК ривожланишида асосий ХО сифатида кўриб чиқилади ҳамда кардиоваскуляр континуумнинг шаклланишида марказий ўрин тутади [38; 52-59-б., 42; 44-52-б., 148; 34-37-б., 178; 135-142-б.]. Айниқса, гипертензиянинг ёш даврда ривожланиши жиддий хавотир уйғотмоқда. Бу борадаги замонавий илмий таҳлиллар шуни кўрсатмоқдаки, семизлик болалар, ўсмирлар ва катта ёшлилар орасида АГ нинг пайдо бўлиши ва патогенезида ҳал қилувчи рол ўйнайди.

АГ ва семизликнинг эрта даврда кузатилиши кўплаб омиллар билан боғлиқ бўлиб, шулардан бири — перинатал дастурлаш (программалашув) ҳисобланади. Бу ҳолат, айниқса, генетик полиморфизмлар фондаги метаболик ўзгаришлар билан узвий боғлиқ экани, семизликка мойиллик ва унга боғлиқ АГ ривожланиш механизмларида муҳим ўрин тутади [170; 23-26-б.].

Тизимли метаболик бузилишлар, хусусан инсулинга нисбатан резистентлик ҳолатлари кардиометаболик мувозанатнинг издан чиқишига олиб келади [99; 53-58-б., 122; 27-30-б.]. Охирги йилларда олиб борилган тадқиқотлар мазкур ҳолатларнинг тарқалиш суръати тобора ортиб бораётганини тасдиқламоқда. Бу эса, ўз навбатида, уларнинг патофизиологик механизмларини янада чуқурроқ ўрганиш ва ЮҚТК ривожланишига таъсирини таҳлил қилишни тақозо этади [131; 4-12-б.].

Клиник ва экспериментал кузатувлардан маълумки, семизлик гипертензия ривожланишига туртки берувчи омил сифатида АГ нинг эрта бошланиши ва тез суръатда кучайишида иштирок этади. Шунингдек, ЮҚТА шаклланишида фаол рол ўйнайди. Бугунги кунда семизлик фақатгина ўзгартириладиган хавф омили сифатида эмас, балки кардиоваскуляр континуумнинг марказий патогенетик бўғини сифатида қаралмоқда. Унинг таъсири проатероген, метаболик жиҳатдан деструктив ва яллиғланишни рағбатлантирувчи хусусиятларга эга.

Адибоз тўқима, айниқса висцерал ёғ қатлами, энди пассив захира эмас, балки фаол эндокрин аъзо сифатида намоён бўлиб, турли биологик фаол моддалар – адипокинлар ва яллиғланишни кучайтирувчи цитокинлар (жумладан,  $\text{TNF-}\alpha$  ва  $\text{IL-6}$ ) ни синтез қилади. Бу медиаторлар САТ ва РААТ ни фаоллаштиради [45; 7-12-б., 136; 62-68-б., 137; 260-268-б., 177; 991-1006-б.], сурункали субклиник яллиғланиш жараёнларига йўл очади [45; 7-12-б., 136; 62-68-б.], инсулин резистентлигини кучайтиради [136; 62-68-б., 137; 260-268-б.], ЭД ва NO биологик фаоллигининг пасайишига сабаб бўлади [136; 62-68-б.]. Натижада атероген жараёнлар жадаллаша бошлайди, қон босимининг кўтарилиши кузатилади [237; 478-491-б.]. Бу патофизиологик ўзгаришлар вазомотор назоратнинг бузилиши ва барқарор, жумладан резистент гипертензия ривожланишига олиб келади. Бундай ҳолатларда стандарт антигипертензив терапия самарадорлиги пасаяди, бу эса ўз навбатида кардиоваскуляр асоратлар хавфини сезиларли даражада оширади [2; 269-274-б., 242; 1516-1518-б.].

Олиб борилган илмий таҳлиллар шуни кўрсатмоқдаки, семизлик ва АГ нафақат ташқи муҳит, балки генетик асосга эга бўлган ҳолатлар қаторига киради. Бу ўзгаришлар асосан молекуляр даражадаги мураккаб биологик механизмлар орқали юзага чиқади [59; 39-44-б., 71; 47-54-б., 129; 41-43-б.].

Маълумотларга кўра, инсон геномида семизлик билан боғлиқ 600 дан зиёд ген аниқланган бўлиб, улар асосан липид ва углеводлар алмашинувини бошқаради. Моноген семизлик шакллари кўпинча LEP, LEPR, POMC ва MC4R генларидаги мутациялар билан боғлиқ бўлиб, болаликдан бошланган оғир семизлик ҳамда гиперфагия билан намоён бўлади. Полиген турдаги семизлик эса кўплаб генлар, жумладан, FTO, PPAR $\gamma$ , ADRB2, GNB3, VDR ва FABP2 билан боғлиқ. Бу генлар танада метаболик мувозанатни, хусусан инсулин сезувчанлиги, яллиғланиш фаоллиги ва энергия алмашинувини тартибга солишда иштирок этади. Айрим генетик вариантлар – масалан, rs699 AGT, rs1800629 TNF- $\alpha$  ва rs5443 GNB3 – АГ нинг эрта ривожланиши, шунингдек, миокард инфаркти ва инсульт каби жиддий асоратлар хавфини ошириши мумкинлиги кўрсатилган [67; 15-18-б.].

Семизлик ЮҚТТ даги ўзгаришларнинг шаклланишида мустақил таъсир кўрсатувчи омил сифатида намоён бўлади [53; 23-30-б.]. Миклишанская С.В. ва ҳаммуаллифлар (2021, 2023) томонидан олиб борилган тадқиқотлардан маълум бўлишича, висцерал семизлик кардиометаболик бузилишлар, липотоксиклик ва миокард ремоделлашуви каби жиддий ўзгаришлар кетма-кетлигини бошлайди. Бу ҳолатлар кўпинча юракнинг диастолик функциясида бузилишлар, юрак мушакларида ёғ тўқималарининг тўпланиши орқали намоён бўлади. Ҳатто АБ юқори бўлмаган беморларда ҳам ушбу ўзгаришлар кузатилиши мумкин, бу эса семизликнинг юрак гемодинамикасига мустақил таъсир кўрсатишини кўрсатади [86; 71-77-б., 87; 1073-1077-б.].

Бошқа манбалар таҳлили ҳам ушбу хулосани қўллаб-қувватлаб, висцерал ёғ ҳажмининг ортиши миокардга доимий механик ва метаболик юклама юзага келтириб, ЧҚГ ривожланишида асосий триггерлардан бири эканини кўрсатмоқда. Замонавий диагностика воситалари – эхокардиография



ва ультратовушли таҳлиллар орқали висцерал ёғ қатламини баҳолаш ва юрак тузилмасидаги ўзгаришларни эрта аниқлаш имконияти яратилган [130; 170-175-б., 146; 86-90-б., 150; 1-12-б., 226; 579-586-б.].

Ҳар канча турлича қарашлар мавжуд бўлмасин, кўпчилик тадқиқотчилар умумий тана вазни ва айниқса висцерал ёғ миқдорининг камайиши миокарддаги патологик ўзгаришларни секинлаштириши ва ҳатто тўлиқ бартараф этиши мумкинлигини таъкидлайди. Тана вазни нормаллашиши билан юракнинг диастолик функцияси яхшиланади, яллиғланиш фаоллиги пасаяди, ва кардиомиоцитларда энергия алмашинуви тикланади [86; 71-77-б., 87; 1073-1077-б., 150; 1-12-б., 164; 1-13-б., 193; 2277-2281-б., 195; 1-15-б., 200; 1-11-б.].

Қисқача айтганда, семизлик – АГ ривожланишида муҳим биологик детерминантлардан бири ҳисобланади. Унинг таъсири нафақат метаболик, балки генетик ва молекуляр даражада ҳам намоён бўлиб, липид алмашинувининг бузилиши, сурункали яллиғланиш жараёнлари ва эндотелий фаолиятининг издан чиқиши каби механизмларни ўз ичига олади. Бу жараёнларга турли генларнинг, хусусан РААТ тизимига ва қон томир тонусини бошқарувчи генларга оид полиморфизмлар ҳам таъсир қилади. Шу сабабли, АГ ва семизликка қарши курашишда индивидуал ёндашув, ютувчан стратегиялар ва шахсийлаштирилган профилактика моделлари муҳим ўрин тутди.

### **Биринчи боб бўйича хулоса**

Амалга оширилган илмий манбалар таҳлили, АГ ва семизлик ўзаро боғлиқ, кўп омилли касалликлар эканини тасдиқлайди. Улар, айниқса, кардиометаболик континуумни шакллантиришда муҳим ўрин тутди. Бу икки ҳолатнинг тарқалиши ва уларнинг юрак-қон томир тизимига таъсири шунчалик каттаки, уларни бир-биридан узилган ҳолда таҳлил қилиш мураккаб бўлиб қолади. АГ бугунги кунда ҳам ЮҚТК ва эрта ўлимнинг асосий сабабларидан бири бўлиб қолмоқда. Энг ташвишлиси шундаки, гипертензия ёшлар орасида ҳам барқарор равишда ортиб бормоқда.

Гарчанд диагностика усуллари такомиллаштирилаётган, антигипертензив даволаш протоколлари мунтазам янгиланиб бораётган бўлса-да, кўп ҳолларда АБ нинг мақсадли даражаларига эришилмаётгани, бу касаллик ва унинг оғир оқибатлари хавфини оширмоқда. Семизлик эса, АГ патогенезида фақат бир қўшимча омил эмас, балки унинг мустақил, кучли детерминанти сифатида қаралмоқда. Айниқса висцерал ёғ тўқимаси орқали амалга ошадиган эндокрин, яллиғланиш ва метаболик ўзгаришлар гипертензиянинг шаклланишига ва давомийлигига жиддий таъсир кўрсатади.

Ана шундай патофизиологик ўзгаришлар – нейрогуморал тизимларнинг узоқ муддатли фаоллашуви, САТ ва РААТ нинг гиперактивлиги, субклиник яллиғланиш ҳолати, эндотелий функциясининг бузилиши – қон томир деворларининг ремоделланиши, қон оқимидаги авторегуляциянинг сусайиши ва ҳатто даволашга жавоб бермайдиган (резистент) АГ шакллариининг ривожланишига замин яратади. Бу, айниқса, ортиқча вазн ва метаболик бузилишларга эга бўлган беморларда яққол кузатилади.

Бундан ташқари, ушбу икки ҳолатнинг ривожланишида генетик омилларнинг ўрни алоҳида эътиборга лойиқ. Қон томир тонусини бошқарувчи, липид алмашинуви ва яллиғланиш механизмларига таъсир кўрсатувчи генлар полиморфизми, АГ ва семизликка мойилликни кучайтираётгани ҳақида далиллар тобора ортиб бормоқда.

Хулоса қилиб айтганда, АГ ва семизликнинг юқори тарқалиши, уларнинг патогенетик боғлиқлиги ва юрак-қон томир хавфига кучли таъсири, профилактика ҳамда даволашда интеграл ва шахсийлаштирилган ёндашувларни жорий этишни тақозо этади. Айниқса, молекуляр-генетик тадқиқотларни эндотелий функцияси билан боғлиқ биомаркерларни баҳолаш билан уйғунлаштириш, хавф гуруҳларини эрта аниқлаш ва уларга мос клиник стратегиялар ишлаб чиқишда муҳим аҳамиятга эга бўлади.

## II БОБ. ТАДҚИҚОТ МАТЕРИАЛЛАРИ ВА УСУЛЛАРИ

### §2.1. Тадқиқот дизайни

Ушбу тадқиқот ортиқча тана вазни ва семизликка эга бўлган шахсларда ЭАГ ривожланишининг клинико-функционал, лаборатор ва генетик хавф омилларини ҳар томонлама баҳолашга қаратилган проспектив когортал таҳлил ҳисобланади. Тадқиқот популяцияси сифатида Фарғона водийсида яшовчи, жумладан Андижон шаҳрини ўз ичига олган, уюлмаган катта ёшли аҳоли олинди. Тадқиқотнинг асосий босқичлари қуйидагиларни ўз ичига олди:

#### **I-босқич (текширилаётган контингентни шакллантириш)**



Ушбу босқичда Андижон давлат тиббиёт институти (АДТИ) клиникаси ҳамда Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий тиббиёт маркази Андижон филиали (РИКИАТМ АФ) поликлиникаларига тиббий ёрдам сўраб мурожаат этган, шунингдек, стационар даволаниш учун ётқизилган беморлар ўртасида скрининг ишлари олиб борилди.

Тадқиқотга жалб этиладиган беморлар маҳсус белгиланган киритиш ва истисно мезонлари асосида танлаб олинди. Бундай ёндашув тадқиқот гуруҳларининг репрезентативлигини таъминлайди ва олинган маълумотларни ишончлилигини оширишга хизмат қилади.

Тадқиқотнинг асосий гуруҳига ушбу текширишларда иштирок этиш учун беморларнинг хабардор этилган (оғзаки) ихтиёрий розилиги олинган беморлар, 25 ёшдан 80 ёшгача бўлган эркаклар ва аёллар, ортиқча тана вазни ёки семизлиги мавжуд ( $\text{ТВИ} > 27 \text{ кг/м}^2$ ) ҳамда абдоминал семизлиги (бел айланаси (БА) аёлларда  $> 88 \text{ см}$  ва эркакларда  $> 102 \text{ см}$ ) бор беморлар, шунингдек, ҳозирги тавсияларга асосан ЭАГ нинг 1, 2 ёки 3-даражаси (гипотензив терапия фонида ҳам) ташхиси тасдиқланган беморлар киритилган.

Назорат гуруҳига эса анамнезида ва яқин қариндошларида сурункали соматик касалликлари, жумладан, АГ, ЮИК ва бошқа ЮҚТК мавжуд бўлмаган шахслар киритилган.

Тадқиқотда иштирок этишдан қуйидаги шахслар четлатилди (истисно мезонлари): 1-тур қандли диабет билан хасталанганлар; тадқиқотда иштирок этиш имконияти чекланган ёки унга ихтиёрий розилик билдирмаган шахслар; тадқиқот талабларига тўлиқ риоя қилмаганлар; симптоматик артериал гипертензия шакллари, анамнезида МИ, ишемик ёки геморрагик инсульт, шунингдек NYHA таснифига кўра III-IV функционал синфга тўғри келувчи, яъни ИБ ёки III босқичдаги СЮЕ ҳолатлари тадқиқотдан истисно этилди; Гемодинамик жиҳатдан аҳамиятли бўлган ва хирургик тузатишни талаб этувчи туғма ёки орттирилган юрак нуқсонлари, оғир ритм бузилишлари ҳамда жиддий соматик касалликлар – хусусан, декомпенсация ҳолатида кечаётган жигар циррози (Child–Pugh шкаласи бўйича В ва С синф), шунингдек гломеруляр филтрация тезлиги 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> дан паст бўлган терминал босқичдаги сурункали буйрак касаллиги (СБК) билан беморлар ҳам тадқиқот доирасидан чиқарилди; Бундан ташқари, фаол ривожланаётган аутоиммун ёки онкологик касалликларга чалинганлар, ўткир аллергия ҳолатлар сабаб шошилишч тиббий ёрдамга муҳтож шахслар, шунингдек ҳомиладор ва эмизикли аёллар тадқиқотда иштирок эттирилмади.

## **II-босқич (текширув натижаларини стратификация ва тизимлаштириш)**



Тадқиқотнинг ушбу босқичида илгари ишлаб чиқилган, аниқ босқичларга бўлинган таҳлил схемаси асосида иштирокчиларни баҳолаш ишлари олиб борилди. Бу жараёнда беморлар ҳақидаги клиник ва анамнестик маълумотлар, антропометрик кўрсаткичлар, шунингдек, асосий гемодинамик параметрлар ҳисобга олинди. Бундай ёндашув ташхис қўйиш ва таҳлил қилиш жараёнларини маълум даражада стандартлаштиришга хизмат қилди ҳамда

текширилаётган шахсларни клиник ҳолатига мос равишда туркумларга тўғри ва асосли тақсимлаш имконини яратди.

Тадқиқотни амалга оширишнинг асосий босқичлари қуйидагилардан иборат бўлди:

*Беморларни текшириш алгоритмини шакллантириш.* АГ га эга ва соғлом шахслар, шунингдек нормал тана вазни, ортикча вазн ёки турли даражадаги семизликка чалинган шахсларни қамраб олган ҳолда комплекс текширув алгоритми ишлаб чиқилди ва тадқиқот амалиётига жорий этилди. Ушбу алгоритм замонавий клиник тавсияларга асосланган бўлиб, стандартлаштирилган ташхис усуллари қамраб олди. Шу билан бирга, ЮҚТХ ни стратификация қилишда яхлит ва тизимли ёндашувни таъминлади.

*Асосий гуруҳни клинко-патогенетик кичик гуруҳларга тузилмавий тақсимлаш.* Тадқиқотга жалб этилган асосий гуруҳ аъзоларида семизлик ва АГ даражаси аниқлангандан сўнг, улар клиник фенотипларга қараб тегишли кичик гуруҳларга ажратилди. Бу тақсимот турли клиник ҳолатларни қиёсий таҳлил қилишга, шунингдек, семизликнинг гипертензиянинг клиник кечишига бўлган таъсирини баҳолашга шароит яратди (2.1-расм).

*Клиник-диагностик босқични амалга ошириш.* Тадқиқотдаги барча иштирокчиларда умумий соғлиқ ҳолатини комплекс баҳолаш, АГ нинг эрта белгиларини аниқлаш ва ривожланиш хавфини баҳолаш мақсадида тузилмалаштирилган кўп босқичли текширувлар ўтказилди. Бу жараён қуйидаги тадбирларни ўз ичига олди:

Анамнез тўплаш – оилавий анамнездаги касалликлар, ирсий мойиллик, ҳаёт тарзи ва зарарли одатлар бўйича маълумотлар йиғилди;

Клиник кўрик – САБ ва ДАБ, юрак уриши, бўй, вазн ва БА ўлчаниб, улар асосида ТВИ ҳисобланди;

Қоннинг биокимёвий таҳлили – прандиал глюкоза даражаси, липид профили (умумий холестерин, паст зичликдаги липопротеидлар, юқори зичликдаги липопротеидлар), зардобдаги креатинин миқдори ва CKD-EPI формуласи орқали коптокча филтрация тезлиги (КФТ) аниқланди;

Генетик тестлаш – ADRB1, ADRB2, EDN1 ва NOS3 генларидаги функционал аҳамиятга эга полиморфизмларни аниқлаш орқали генетик мойиллик баҳоланди;

Иммунофермент анализ (ИФА) – қон зардобдаги эндотелий ҳолатини акс эттирувчи биомаркерлар: ET-1 ва eNOS миқдори ўлчанди;

Функционал диагностика – 12 тармоқли электрокардиография (ЭКГ) ва махсус алгоритм асосида суткалик артериал босим мониторинги (САБМ) амалга оширилди;

Инструментал текширув – юракнинг тузилишдаги ўзгаришларини аниқлаш мақсадида трансторакал эхокардиография (ЭхоКГ) ўтказилди.

*Индивидуал кузатув электрон карталарини яратиш.* Тадқиқот жараёнида йиғилган маълумотларни бир тизимга солиш ва таҳлилни осонлаштириш мақсадида иштирокчилар учун электрон кузатув карталари шакллантирилди. Ушбу карталарда анамнез маълумотлари, физик кўрик натижалари, лаборатория ва инструментал таҳлиллар бўйича олинган барча маълумотлар жамланди. Бу ёндашув тадқиқот натижаларини изчил, ишончли ва таҳлил учун қулай ҳолда тўплаш имконини берди.

### **III-босқич (ЭАГ прогностик омилларининг таҳлили)**



Тадқиқотнинг якунловчи босқичида математик моделлаштириш орқали ЭАГ ривожланиш хавфини башорат қилишга қаратилди.

Бу босқичда қуйидаги ишлар амалга оширилди:

Тадқиқот давомида тўпланган маълумотлар иштирокчиларнинг шахсий кузатув карталаридан Microsoft Excel базасига киритилиб, улар асосида статистик таҳлиллар ўтказилди;

Қийматлар ўртасидаги боғлиқликларни баҳолаш учун  $\chi^2$  (хи-квадрат) критерияси ҳисобланди, нисбий хавф (Odds Ratio – OR) ва ишонч интерваллари (Confidence Interval – CI) аниқланди, шунингдек ўрганилаётган

параметрлар ўртасидаги ишончли корреляцияларни аниқлаш мақсадида корреляцион таҳлиллар амалга оширилди;

Олинган натижалар умумлаштирилиб, кардиометаболик хавфни баҳолашда қўлланиладиган замонавий стратификация усуллари асосида таҳлил қилинди ҳамда улар халқаро ва миллий клиник тавсиялар нуктаи назаридан интерпретация қилинди;

Тадқиқотдан олинган натижалар асосида асосий хулосалар шакллантирилди ва амалиёт учун мақсадли, ҳаётга татбиқ этиладиган клиник тавсиялар ишлаб чиқилди.

Ҳар бир гуруҳдаги беморларнинг клиник тавсифи, шунингдек тадқиқотнинг тўлиқ протоколи, уни амалга оширишдаги методик ёндашувлар ва натижалар кейинги бўлимларда батафсил келтирилган.

## **§2.2. Тадқиқот материаллари**

Ушбу тадқиқотда проспектив туридаги кузатувлар ўтказилиб, таҳлиллар “case-control” модели асосида ташкил этилди.

Тадқиқотга жами 276 нафар шахс клиник ва лаборатор текширувларга жалб қилинди. Улар қуйидаги икки гуруҳга ажратилди:

Асосий гуруҳ – 171 нафар бемордан иборат бўлиб, бу гуруҳга ЭАГ ташхиси қўйилган ҳамда ТВИ кўрсаткичи бўйича нормал тана вазнига ёки семизликка эга шахслар киритилди (2.1-расм).

Назорат гуруҳи эса 105 нафар юқоридаги патологиялар кузатилмаган нисбий-соғлом шахсларни ўз ичига олди.

Тадқиқот доирасида асосий гуруҳ иштирокчиларининг ёши ва жинсига оид маълумотлар ҳар бир гуруҳ кесимида алоҳида таҳлил қилинди. Танланган беморлар жинс бўйича таҳлил қилинганда, асосий гуруҳ беморлари орасида аёллар салмоғининг кўплиги қайд этилди: 171 нафар иштирокчидан 109 нафари (64%) аёллар, қолган 62 нафари (36%) эркакларни ташкил этди. Тадқиқотда иштирок этган асосий гуруҳ беморларининг ўртача ёши  $56,2 \pm 0,93$  ёшни ташкил этди (диапазон: 26 ёшдан 80 ёшгача). Шунингдек, эркаклар ёш

медианаси  $56,7 \pm 1,64$  (диапазон: 26-74 ёш) ва аёлларнинг ўртача ёш кўрсаткичи эса  $56,0 \pm 1,13$  ёшни ташкил этди (диапазон: 29-80 ёш).



### **2.1-расм. Беморларни аниқланган ташхисга мувофиқ гуруҳларга стратификация қилиш**

ЭАГ ташхиси қўйилган, аммо семизлик белгилари кузатилмаган беморлардан иборат 1-кичик гуруҳ текширилувчиларининг ўртача ёш кўрсаткичи  $61,8 \pm 1,12$  ёшни ташкил этди (диапазон: 37–73 ёш). Ушбу гуруҳда эркаклар ( $n=28$ ) ўртача  $60,6 \pm 2,27$  ёшда бўлган (37-71 ёш оралиғида), аёл жинсдаги беморларнинг ёш медианаси эса ( $n=29$ )  $63,0 \pm 1,60$  ёшни ташкил қилган (диапазон 44-73 ёш).

ЭАГ билан бирга семизликнинг турли даражалари кузатилган беморлардан ташкил топган 2-кичик гуруҳда барча беморларнинг ўртача ёши  $61,8 \pm 1,23$  ёшни ташкил этган (33-80 ёш). Ушбу гуруҳдаги 22 нафар эркак жинсига мансуб беморларни ёш медианаси  $62,5 \pm 2,12$  ёшни (46–74 ёш), 37 нафар аёлларда бу кўрсаткич  $61,4 \pm 3,56$  ёшни ташкил этган (33–80 ёш).

ТВИ ва бел айланаси бўйича семизлик белгилари мавжуд аммо, ЭАГ ташхиси мавжуд бўлмаган асосий гуруҳ беморларининг 3-кичик гуруҳида ўртача ёш  $44,5 \pm 1,29$  ёш бўлиб, ёш диапазони 26 дан 62 ёшгача бўлган оралиғни ташкил этган. Жинс бўйича таҳлилда эркаклар ( $n=12$ ) ўртача  $37,1 \pm 0,10$  ёш (26-54 ёш), аёллар ( $n=43$ ) эса  $46,6 \pm 0,11$  ёш (29-62 ёш) экани аниқланган.



Назорат гуруҳи 105 нафар иштирокчидан иборат бўлиб, улар шартли равишда соғлом деб баҳоланган. Бу шахсларнинг анамнезида АГ ёки бошқа муҳим кардиометаболик касалликлар ҳақида маълумот мавжуд эмас. Назорат гуруҳи асосий гуруҳ билан жинс ва ёш жиҳатдан таққосланарли бўлган ихтиёрий иштирокчилар асосида шакллантирилди.

Генетик таҳлиллар учун зарур бўлган геном ДНК материаллари ушбу гуруҳ учун икки манба асосида олинди: бир қисми бевосита тадқиқот доирасида йиғилган бионамуналардан, қолган қисми эса Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Республика ихтисослаштирилган гематология илмий-амалий тиббиёт марказининг (ЎзР ССВ РИГИАТМ) ДНК банкида сақланаётган архив намуналаридан олинган.

## 2.1-жадвал

### Тадқиқотда иштирок этган беморларнинг клиник кўрсаткичлари бўйича қиёсий тавсифи

| Кўрсаткичлар                                | I гуруҳ,<br>n=57        | II гуруҳ,<br>n=59       | III гуруҳ,<br>n=55      |
|---------------------------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| жинси (эркак/аёл)                           | 28 (49,1)/<br>29 (50,9) | 22 (37,2)/<br>37 (62,8) | 12 (21,9)/<br>43 (78,1) |
| ўртача ёш, (йил)                            | 61,8±1,12               | 61,8±1,23               | 44,5±1,29*              |
| АГ бўйича огирлашган ирсият,<br>(n/%)       | 7 (12,2)                | 11 (18,6)               | 36 (65,4)*              |
| ЮҚТК бўйича огирлашган<br>ирсият, (n/%)     | -                       | 5 (8,4)                 | 26 (47,2)*              |
| семизлик бўйича огирлашган<br>ирсият, (n/%) | 1 (1,8)                 | 10 (17,0)*              | 39 (71,0)*              |

Изоҳ: \*– гуруҳлар ўртасидаги статистик жиҳатдан аҳамиятли фарқлар ( $p < 0,05$ )

Гендер таркиби гуруҳлар орасида муайян фарқлар билан ажралиб турган. I гуруҳда эркаклар ва аёллар сони деярли бир хил бўлиб, умумий иштирокчиларнинг тахминан ярмини мос равишда 49,1 % ва 50,9 % ни ташкил

этган. II гуруҳда эса аёллар сони анча кўп бўлиб, улар гуруҳнинг 62,8 % ни, эркаклар эса 37,2 % ни ташкил қилган. III гуруҳда ҳам шунга ўхшаш тенденция кузатилган: аёллар улуши 78,1 % ни ташкил этган ҳолда, эркаклар сони нисбатан кам – 21,9 % бўлган (2.1-жадвал).

АГ га ирсий мойиллик 1-кичик гуруҳдаги беморларнинг 12,2% да, 2-кичик гуруҳда эса ушбу мойиллик 18,6 % ҳолатларда қайд этилган. Қизиғи шундаки, 3-кичик гуруҳда бу кўрсаткич анча юқори бўлиб, 65,4 % ни ташкил этди. Бу эса, ушбу гуруҳдаги шахсларда келгусида гипертензия ривожланиш хавфи юқорилигини кўрсатади. Худди шундай ҳолат ЮҚТК га бўлган ирсий мойилликда ҳам кузатилди. 2-кичик гуруҳда бу кўрсаткич 8,4 % атрофида бўлган бўлса, 3-кичик гуруҳда у 47,2 % гача етган (2.1-жадвал).

Текширувда қатнашган шахслар орасида АГ нинг турли даражаларда тарқалиши таҳлил қилинганда, гуруҳлар ўртасидаги фарқлар анча яққол намоён бўлди (2.2-жадвал). 1-кичик гуруҳдаги иштирокчиларнинг 22,8 % ида АБ меъёр даражасида бўлган. Шу билан бирга, уларнинг 24,5 % ида АГ нинг 1-даражаси, 29,9 % ида 2-даражаси ва 22,8 % ида эса 3-даражаси аниқланган. 2-кичик гуруҳда эса нормал қон босимида эга бўлганлар сони нисбатан кам бўлиб, улар 13,5 % ни ташкил этган. Қолган беморлар орасида 1-даражали гипертензия 28,9 %, 2-даража 33,9 %, 3-даража эса 23,7 % ҳолатларда учраган. Семизлик мавжуд аммо ЭАГ аниқланмаган 3-кичик гуруҳдаги барча иштирокчиларда (100 %) АБ меъёрий чегараларда сақланган.

## 2.2-жадвал

### Артериал гипертензия даражасига кўра беморларнинг тақсимланиши

| гуруҳлар        | АГ даражаси, (мм.сим.уст) |               |                 |             |
|-----------------|---------------------------|---------------|-----------------|-------------|
|                 | < 140/90                  | 140-159/90-99 | 160-179/100-109 | >180/110    |
| I гуруҳ, n=57   | 13 (22,8 %)               | 14 (24,5 %)   | 17 (29,9 %)     | 13 (22,8 %) |
| II гуруҳ, n=59  | 8 (13,5 %)                | 17 (28,9 %)   | 20 (33,9 %)     | 14 (23,7 %) |
| III гуруҳ, n=55 | 55 (100 %)*               | -             | -               | -           |

Изоҳ: \*– III гуруҳга кирувчи шахсларда АГ қайд этилмаган

## **§2.3. Тадқиқот усуллари**

### **2.3.1. Умумклиник усуллар**

Тадқиқотда ЭАГ аниқлаш учун белгиланган стандарт диагностик мезонлар асосида баҳолаш олиб борилди. АБ Коротков усули орқали, бемор тўлиқ тинчланган ҳолда, камида 15 дақиқалик дам олишдан сўнг, аускультация йўли билан ўлчанди. Ҳар бир ўлчов орасида 2 дақиқа интервал сақланган ҳолда, камида уч марта ўлчанган натижаларнинг ўртача қиймати ҳисобга олинди.

ЭАГ ташхиси қуйидаги ҳолатларда қўйилди:

Шифокор кўриги вақтида ҳамда анамнезида САБ  $\geq 140$  мм.сим.уст. ва/ёки ДАБ  $\geq 90$  мм.сим.уст. даражасида доимий равишда аниқланса;

САБМ натижаларида ўртача САБ  $\geq 135$  мм.сим.уст. ва/ёки ДАБ  $\geq 85$  мм.сим.уст. бўлса.

Беморларда артериал гипертония даражасини баҳолаш ва тегишли гуруҳларга ажратиш мақсадида Европа кардиологлар жамияти (ESC, 2024) ҳамда миллий клиник протокол (2024) тавсияларига асосланган классификациядан фойдаланилди [96; 94 б., 201; 1-107-б.].

Унга кўра:

I даражали АГ – АБ 140-159/90-99 мм.сим.уст.;

II даража – 160-179/100-109 мм.сим.уст.;

III даражали гипертония – САБ  $\geq 180$  мм.сим.уст. ва/ёки ДАБ  $\geq 110$  мм.сим.уст. бўлган ҳолларда ташхис қилинди.

### **2.3.2. Антропометрия усули**

Тадқиқот иштирокчиларига антропометрик текширувлар ўтказилди ҳамда уларнинг бўйи (сантиметрда), тана вазни (килограммда) ўлчаб олинди (енгил кийимда ва оёқ кийимсиз ҳолда). Шу билан бирга, ушбу беморларнинг бел айланаси ҳам текширилди (сантиметрда). Олинган маълумотлар асосида ТВИ, яъни Кетле индекси ҳисоблаб чиқилди. Ҳисоблаш учун қуйидаги формуладан фойдаланилди:

ТВИ = тана вазни (кг) / бўй (м<sup>2</sup>).

Ҳар бир иштирокчининг ТВИ кўрсаткичи ЖССТ нинг 1997 йилги тавсияларига асосан баҳоланди. Унга кўра:

Нормал вазн – ТВИ 18,5 дан 24,9 кг/м<sup>2</sup> гача

Ортиқча вазн – ТВИ 25,0 дан 29,9 кг/м<sup>2</sup> гача

I даражали семизлик – ТВИ 30,0 дан 34,9 кг/м<sup>2</sup> гача

II даражали семизлик – ТВИ 35,0 дан 39,9 кг/м<sup>2</sup> гача

III даражали (морбид) семизлик – ТВИ 40,0 кг/м<sup>2</sup> ва ундан юқори.

Ушбу антропометрик баҳолаш натижалари тадқиқотда иштирок этувчиларнинг умумий соғлиқ ҳолатини баҳолашда ва уларда семизлик билан боғлиқ муаммоларни аниқлашда муҳим аҳамиятга эга бўлди.

### **2.3.3. Лаборатор тадқиқот усуллари**

Ушбу тадқиқот доирасида таҳлилдан ўтказилган шахсларда бир қатор лаборатория текширувлари ўтказилди. Улар қоннинг асосий биокимёвий кўрсаткичларини, хусусан липид спектри компонентлари (умумий холестерин (УХС), паст зичликдаги липопротеид холестерини (ПЗЛП-ХС), юқори зичликдаги липопротеид холестерини (ЮЗЛП-ХС) ҳамда атерогенлик индекси (АИ)), канд миқдорини аниқлашни ўз ичига олди.

#### **Иммунофермент анализ (ИФА)**

Тадқиқот доирасида эндотелиал функция ҳолатини баҳолаш мақсадида ET-1 ва eNOS биомаркерларининг миқдори аниқланди. Бунинг учун “сэндвич” форматидаги, мустаҳкам фазага асосланган иммунофермент анализ (ИФА) қўлланилди. Ишлаб чиқарувчи компания томонидан тасдиқланган стандарт қўлланмага қатъий амал қилинди.

Беморлардан қон намунаси наҳор ҳолатида, эрталаб пайтида тирсак венасидан олинди. Намуналар антикоагулянтсиз ёки ивишни тезлаштирувчи гелли пробиркаларга йиғилди. Қоннинг табиий ивиши учун пробиркалар муайян вақт хона ҳароратида сақланди. Кейинчалик, улар 3000 айланиш/дақиқа тезликда 15 дақиқа давомида центрифуга қилинди. Ҳосил

бўлган зардоб стерил шароитда аликвотланди ва  $-70^{\circ}\text{C}$  да музлатилган ҳолда сақланди.

Таҳлил жараёнида махсус моноклонал антитаналар билан қопланган 96-ковакли планшетлардан фойдаланилди. Планшетларга ҳар бир беморнинг қон зардобини намуналари ва стандарт эритмалардан 100 мкл дан қўшилди. Бу жараён  $37^{\circ}\text{C}$  даги термостатда 2 соат давомида инкубация қилинди. Инкубациядан сўнг планшет PBS-Tween эритмаси билан уч марта ювилди.

Кейин, хрен пероксидазаси (HRP) билан белгиланган иккиламчи антитаналар планшетга қўшилди ва яна 1 соат мобайнида  $37^{\circ}\text{C}$  да сақланди. Ювишдан сўнг, ҳар бир ковакчага ТМБ субстрат қўшилди. Реакция ёруғликдан ҳимоя қилинган ҳолда 10–15 дақиқа давом эттирилди. Фермент реакцияси натижасида ковакчаларда кўк ранг пайдо бўлди, бу эса реакция кечганини кўрсатди. Реакцияни тўхтатиш учун 1N сульфат кислотаси ( $\text{H}_2\text{SO}_4$ ) қўшилди ва суюқлик сариқ тусга кирди.

Натижалар “Humareader Single” кўпканалли спектрофотометр (Human, Германия) ёрдамида аниқланди. Оптик зичлик 450 нм (асосий) ва 630 нм (референс) тўлқин узунликларида ўлчанди. Калибровка чизиғи стандарт эритмаларга асосан тузилди ва моддаларнинг концентрацияси пикограмм/миллилитр (пг/мл) да ҳисоблаб чиқилди. Ҳар бир кўрсаткичнинг меъёрий чегаралари тест-система паспорти ҳамда шу йўналишдаги долзарб илмий манбаларга таянган ҳолда белгиланди.

#### **2.3.4. Функционал тадқиқот усуллари**

##### **Электрокардиография (ЭКГ)**

Тадқиқот доирасида барча беморларга 12 та стандарт йўналишда электрокардиография (ЭКГ) текшируви ўтказилди. Бу мақсадда “Cardiovit AT-2” электрокардиографи қўлланилди. Текширув ҳар бир беморнинг тинч, горизонтал ётган ҳолатида, амалдаги клиник йўриқномалар ва стандартларга мувофиқ равишда амалга оширилди.

Ушбу ЭКГ таҳлилнинг асосий вазифаси ЧҚГ аломатларини аниқлашдан иборат бўлди. Диагностика жараёнида ҳам вольтаж мезонлари (электр фаолиятининг миқдорий кўрсаткичлари), ҳам новольтаж мезонлари (сифатий ўзгаришлар) ҳисобга олинди. Бу ёндашув ЧҚГ ни эрта аниқлаш ва унинг клиник аҳамиятини баҳолаш имконини берди.

### **Суткалик артериал босим мониторинги (САБМ)**

АБ нинг суткалик ўзгаришларини тўғри баҳолаш мақсадида барча беморларга САБМ ўтказилди. Бу текширув “Contec Medical System Co., Ltd” (Qinhuangdao, Хитой) компанияси томонидан ишлаб чиқилган АВРМ50 модели портатив автоматик монитор ёрдамида амалга оширилди.

Монитор беморнинг нофаол (кучсиз) қўлининг елка қисмига жойлаштирилиб, манжета бўйин ва тирсак орасидаги ўрта нуқтада маҳкамланган ҳолда ўрнатилди. Протокол талабига мувофиқ, босим ўлчовлари кундузги соатларда (08:00 дан 22:00 гача) ҳар 15 дақиқада, тунги соатларда эса (22:00 дан 08:00 гача) ҳар 30 дақиқада автоматик тарзда қайд этилди. Олинган маълумотлар асосида қуйидаги асосий кўрсаткичлар таҳлил қилинди:

Суткалик САБ ва ДАБ босим даражалари. Агар САБ  $\geq 135$  мм сим.уст. ва/ёки ДАБ  $\geq 85$  мм сим.уст. бўлса, бундай ҳолатда АГ ташхиси қўйилди. Кундузги ва тунги ўртача босим қийматлари алоҳида ҳолда таҳлил қилинди.

АБ нинг вариабеллиги – суткалик стандарт оғиш орқали баҳоланди. Бу кўрсаткич АБ нинг кун давомида қанчалик ўзгарувчанлигини акс эттиради.

Гипертензия вақти индекси – сутканинг қайси қисмида юқори босим қайд этилгани ва унинг умумий вақтга нисбатан улуши (фоизда) ҳисобланди.

Суткалик индекс (night/day ratio) – тунги босимнинг кундузгига нисбатан пасайиш даражаси асосида баҳоланди. Агар тунги САБ кундузги босимга нисбатан 10% дан камроқ пасайган бўлса, бундай беморлар “non-dipper” сифатида таснифланди. Пасайиш 20% дан ортиқ бўлса – “over-dipper”, агар тунги босим аксинча юқори бўлса – “night-peaker” деб ҳисобланди.

### **2.3.5. Молекуляр-генетик тадқиқот усули**

#### **Генетик тадқиқотларни ўтказиш ва таҳлил услублари.**

Ушбу тадқиқот ва унинг статистик таҳлили Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигига қарашли Республика ихтисослаштирилган гематология илмий-амалий тиббиёт марказининг Молекуляр тиббиёт ва хужайравий технологиялар бўлими билан ҳамкорликда (профессор Ҳ.Я. Каримов) ҳамда Тиббий генетика лабораторияси (профессор К.Т. Бобоев) базасида амалга оширилди. Тадқиқот доирасида молекуляр-генетик ёндашувлар асосида бир нуклеотидли полиморфизмлар (SNP) ўрганилди.

Текширувда қуйидаги генларда кузатиладиган мутациялар таҳлил қилинди:

EDN1 генидаги Lys198Asn,

NOS3 генидаги C-786T,

ADRB2 генидаги Gln27Glu ва Arg16Gly,

ADRB1 генидаги Ser49Gly ва Arg389Gly.

Ушбу полиморфизмлар билан ЭАГ ривожланиши ўртасидаги боғланишни аниқлаш учун классик “case-control” (ҳолат-назорат) тадқиқот дизайни танланди. Модел, ЭАГ таъхиси қўйилган 171 нафар бемор (уларнинг айримларида ортиқча тана вазни мавжуд, айримларида йўқ) ҳамда 105 нафар, ёш ва жинс бўйича мувофиқлаштирилган, лекин гипертония аломатларисиз соғлом назорат гуруҳи иштирокчилари ўртасидаги фарқларни солиштиришга асосланган.

#### **Биоматериаллар билан ишлаш ва ДНК изоляцияси.**

Ҳар бир иштирокчидан 5 мл веноз қон тирсак венасидан олиб, ЭДТА (1 қисм 0,1М Na<sub>2</sub>-ЭДТА, рН 8,0, 20°C) қўшилган вакуумли пробиркаларга йиғилди. Намуналар дарҳол –70°C ҳароратда музлатилиб, узок муддатли сақлаш учун тайёрланди. ДНК экстракцияси “Рибопреп” (Россия) тижорат тўплами ёрдамида амалга оширилди.

Назорат гуруҳининг геном ДНК намуналари ҳам худди шу услубда тайёрланиб, анамнестик маълумотларга кўра уларда гипертония аломатлари

кузатилмаган. Умуман, тадқиқот халқаро GRIPS (Genetic Risk Prediction Studies) мезонларига мос равишда ташкил этилди.

### **ДНК концентрацияси ва тозалигини баҳолаш.**

Экстракция қилинган ДНК нинг концентрацияси ва тозалиги NanoDrop 2000 (Thermo Scientific, АҚШ) спектрофотометрида, 260/280 нм тўлқин узунлигида баҳоланди. Намуналардаги A260/A280 нисбати 1,7-1,8 оралиғида бўлиб, бу уларнинг юқори тозаликда эканини ва тўғридан-тўғри ПЗРда қўллаш имконини тасдиқлади.

### **Тадқиқотда қўлланган ускуналар ва реагентлар.**

Молекуляр-генетик таҳлилда қуйидаги ускуналар фойдаланилди:

Applied Biosystems 2720 (АҚШ),  
CG1-96 ва Rotor-Gene Q (QIAGEN, Германия),  
ламинар бокс, Eppendorf ва Hettich центрифугалар,  
вортекс-миксерлар, термостатлар,  
NanoDrop 2000 спектрофотометри,  
УФ-трансиллюминатор ва рақамли камера,  
Sartorius дозалаш пипеткалари.

СНП аниқлаш учун “Литех” ва “Синтол” (Москва, Россия) компаниялари томонидан ишлаб чиқарилган махсус реагентлар тўпламлари ишлатилди. ДНК амплификацияси ПЗР орқали амалга оширилиб, термоциклерлар — GeneAmp PCR System 2720 ҳамда CG1-96 ёрдамида қўлланилди. Амплификация протоколи босқичма-босқич денатурация, праймерларни бирикиши, элонгация ва якуний синтез жараёнларини ўз ичига олди.

### **ДНК фрагментларини электрофорезда ажратиш.**

Амплификациядан сўнг, ДНК фрагментлари 1-2% ли агароза гелда ажратилиб, бромли этидий ёрдамида УФ-ёлқин остида визуализация қилинди. Бу жараён орқали амплификация маҳсулотлари тасдиқланди ва уларнинг молекуляр массаси баҳоланди. Манфий назорат сифатида no-template control ишлатилди.



### **Фенол-хлороформ усулида геном ДНК изоляцияси.**

Альтернатив усул сифатида, айрим намунада фенол-хлороформ экстракцияси қўлланилди. Бу усул “ИнтерЛаб Сервис” томонидан ишлаб чиқарилган “РНК/ДНК-сорб” реагентлари билан модификацияланган ҳолда амалга оширилди. Лимфоцитлардан ядровий фракция ажратилиб, протеиназа К билан ишлов берилди. Кейинчалик фенол, фенол-хлороформ ва хлороформ босқичларида тозалаш амалга оширилиб, этанолда чўктирилди. Тозаланган ДНК ТЕ-буферда  $-20^{\circ}\text{C}$  ҳароратда сақланди.

### **Эритмалар ва гел тайёрлаш.**

Электрофорез учун ТАЕ буфери қўлланилиб, агароза гел тайёрлашда Sigma ишлаб чиқарган агароза ва бромли этидийдан фойдаланилди. Агароза эритилгандан сўнг гел қолипларга қуйилди. Бу усул натижаларнинг визуал назорати ва тасвирини таъминлаш имконини берди.

### **2.3.6. Статистик таҳлил усуллари**

Тадқиқот доирасида йиғилган маълумотлар кенг қамровли статистик таҳлиллар орқали баҳоланди. Барча ҳисоб-китоблар учун “StatSoft Statistica 10.0” (АҚШ) дастурий таъминотидан фойдаланилди. Миқдорий кўрсаткичлар ўртача қиймат ( $M$ ) ва стандарт оғиш ( $\delta$ ) билан ифодаланди. Турли кўрсаткичлар ўртасидаги боғлиқликни аниқлаш мақсадида корреляцион таҳлил ўтказилиб, Пирсон корреляция коэффиценти ( $r$ ) ҳисоблаб чиқилди. Унга кўра, боғлиқлик даражаси Реброва таснифига асосан баҳоланди:  $r \leq 0,29$  – заиф боғлиқлик;  $0,30 < r < 0,50$  – ўртача кучли боғлиқлик;  $0,50 < r < 0,70$  – намоён бўладиган боғлиқлик;  $0,70 < r < 0,99$  – кучли боғлиқлик;  $r = 1,0$  – тўлиқ боғлиқлик. Гуруҳлар ўртасидаги миқдорий кўрсаткичларнинг фарқини аниқлаш учун Стьюдент  $t$ -критерийидан фойдаланилди.

ДНК таҳлиллари натижалари бўйича генотиплар тақсимотининг Харди–Вайнберг қонунига мувофиқлигини текшириш учун “GenePop” номли махсус генетик дастурдан фойдаланилди.

У интернетда очик тарзда қуйидаги манзил орқали тақдим этилган:  
[<http://wbiomed.curtin.edu.au/genepop>](<http://wbiomed.curtin.edu.au/genepop>).

Генетик таҳлиллар давомида аллеллар частотаси қуйидаги формула орқали ҳисобланди:  $p = (2np + npq) / 2N$ ,

бу ерда:  $N$  – танланган гуруҳдаги жами субъектлар сони;  $np$  –  $p$ -аллели бўйича гомозиготалар сони;  $npq$  – гетерозиготалар сони;

Фактик (амалдаги) гетерозиготалик:  $H_{obs} = N_0 / N$ ,

бу ерда  $N_0$  – гетерозиготалар сони;

Назарий (кутилаётган) гетерозиготалик эса:  $H_{exp} = 1 - \sum p_i^2$ ,

бу ерда  $p_i$  –  $i$ -аллелнинг частотаси;

Фактик ва назарий гетерозиготалик ўртасидаги фарқ даражаси:  $F = H_{exp} - H_{obs}$  формуласи асосида ҳисобланди.

Метаболик ўзгаришлар билан боғлиқ ХО ни баҳолашда, шунингдек, тадқиқот ва назорат гуруҳларида аллел ҳамда генотип частоталарини солиштиришда Пирсоннинг  $\chi^2$  мезонидан фойдаланилди. Агар  $2 \times 2$  жадвалда ҳеч бўлмаганда битта ҳужайрада частота 5 ёки ундан кам бўлса, Йетснинг узлуксизликка тузатмали  $\chi^2$  мезони ишлатилди.

Генетик ассоциацияларни баҳолашда шанслар нисбати (OR) ва унинг 95% ишонччилик интервали (95% ИИ) қийматлари ҳисоблаб чиқилди. Формула қуйидагича:  $OR = (a \times d) / (b \times c)$ ,

бу ерда:  $a$  – беморлар гуруҳида таҳлил қилинаётган аллель ёки генотип частотаси;  $b$  – назорат гуруҳида шу аллель ёки генотип частотаси;  $c$  – беморлар гуруҳида қолган генотип ёки аллеллар;  $d$  – назорат гуруҳида қолган генотип ёки аллеллар;

$OR = 1$  бўлса – алоқа йўқ,  $OR > 1$  бўлса – таҳлил қилинаётган аллель/генотип ривожланиш хавфини оширади,  $OR < 1$  бўлса – у ҳимояловчи омил сифатида баҳоланади.

Барча генетик ва статистик ҳисоб-китобларда “OpenEpi 2009, Version 2.3” дастурий таъминотидан фойдаланилди.

### III БОБ. ЭССЕНЦИАЛ АРТЕРИАЛ ГИПЕРТЕНЗИЯ ХАСТАЛИГИ МАВЖУД БЕМОРЛАРНИНГ КЛИНИК ТАВСИФИ

#### §3.1. Текширилаётган беморлар гуруҳида клиник, демографик ва антропометрик кўрсаткичларнинг қиёсий таҳлили

Тадқиқотимиз олдига қўйилган мақсад ва вазифалардан келиб чиқиб, асосий гуруҳни ташкил этган барча 171 нафар беморлар ҳозирги клиник тавсияларга асосан ҳозирги вақтда ёки анамнезида тасдиқланган ЭАГ ташхиси мавжудлигига ҳамда Кетле индекси натижалари бўйича ТВИ даражасига кўра 3 та кичик гуруҳга ажратилди.

**3.1-жадвал**

**Текширилган гуруҳлардаги артериал қон босими кўрсаткичлари (n=171)**

| Кўрсаткичлар                         | I гуруҳ<br>(n=57) | II гуруҳ<br>(n=59) | III гуруҳ<br>(n=55) |
|--------------------------------------|-------------------|--------------------|---------------------|
| САБ ўртача қийматлари, мм. сим. уст. | 154,37±3,30       | 155,68±2,75        | 125,38±1,28         |
| эркаклар, мм. сим. уст.              | 151,79±8,62       | 149±5,65           | 127,58±2,78         |
| аёллар, мм. сим. уст.                | 156,86±7,25       | 158,78±7,12        | 124,77±3,13         |
| ДАБ ўртача қийматлари, мм. сим. уст. | 93,75±1,15        | 93,05±1,41         | 74,64±1,43          |
| эркаклар, мм. сим. уст.              | 94,64±3,20        | 91,82±4,16         | 73,33±4,48          |
| аёллар, мм. сим. уст.                | 92,90±2,38        | 93,78±3,25         | 75,00±3,04          |

1-кичик гуруҳга кирган ЭАГ ташхиси қўйилган ва нормал антропометрик кўрсаткичларга эга бўлган 33,4% беморларнинг (171 та бемордан 57 нафар) ЭАГ билан касалланишининг ўртача давомийлиги  $8,34\pm0,78$  йилни ташкил этган. Ушбу гуруҳ беморлари Кетле формуласи бўйича ТВИ  $25,66\pm0,56$  кг/м<sup>2</sup> ўртача қийматларга эга бўлган. Кетле индекси формуласи ҳисоб китобларига кўра 57 нафар беморларнинг 16 тасида ( $21,58\pm2,00$  кг/м<sup>2</sup>) нормал ТВИ қайд этилган. Яъни, ушбу беморларда ТВИ 25 кг/м<sup>2</sup> дан паст натижаларни кўрсатган. Қолган 41 нафар беморларда Кетле индекси бўйича ортиқча тана вазни мавжудлиги аниқланган ва унинг ўртача

қийматлари  $27,20 \pm 0,39$  кг/м<sup>2</sup> ни ташкил этган. Ушбу гуруҳ беморларини шакллантираётган вақтда тадқиқот дизайнига асосан семизлиги мавжуд беморлар киритилмаган (3.2-жадвал). Ундан ташқари, ушбу гуруҳнинг эркак жинсли беморларининг БА нинг ўртача кўрсаткичи  $99,86 \pm 3,33$  см, аёлларда эса ушбу кўрсаткич  $89,90 \pm 6,80$  см га тенг бўлган. Умумий 1-кичик гуруҳ бўйича БА нинг ўртача кўрсаткичи  $94,79 \pm 2,15$  см ни ташкил этган. Ушбу гуруҳ беморларининг ўртача САБ кўрсаткичлари  $154,37 \pm 3,30$  мм.сим.уст. га (эркакларда -  $151,79 \pm 8,62$  мм.сим.уст.; аёлларда -  $156,86 \pm 7,25$  мм.сим.уст.) ҳамда ДАБ нинг ўртача қийматлари эса  $93,75 \pm 1,15$  мм.сим.уст. га (эркакларда -  $94,64 \pm 3,20$  мм.сим.уст.; аёлларда -  $92,90 \pm 2,38$  мм.сим.уст.) тенг бўлганлиги аниқланди (3.1-жадвал).

2-кичик гуруҳни ташкил этган 59 нафар беморни (34,5%) ЭАГ билан хасталанишининг ўртача давомийлиги  $9,70 \pm 0,82$  йил бўлиб, ушбу беморлар гуруҳида турли даражадаги семизлик ривожланиши билан бирга кечган. Ушбу гуруҳда ТВИ ўртача қиймати  $34,05 \pm 0,42$  кг/м<sup>2</sup> ни ташкил этди. 2-кичик гуруҳни ташкил этган ЭАГ ва семизлиги мавжуд беморлар орасида ТВИ кўрсаткичларига кўра ушбу беморлар орасида ортикча тана вазни ҳамда семизликнинг 1-даражаси 59 нафар бемордан 38 тасида (64,4%) аниқланган бўлса (эркаклар-17 та, аёллар-21 та), 16 нафар (27,1%) (эркаклар-5 та, аёллар-11 та) беморда 2-даража ҳамда 5 нафар беморда (8,5%) 3-даража семизлик ривожланганлиги кузатилган бўлиб, ушбу семизликнинг оғир даражаси фақат аёл жинсга мансуб беморлар орасида аниқланган (3.2-жадвал). 2-кичик гуруҳни ташкил этган, ЭАГ ҳамда семизлик хасталиги ривожланган эркак жинсли беморларининг БА ўртача  $112,32 \pm 5,04$  см, аёлларда эса ушбу кўрсаткич  $108,76 \pm 3,73$  см. га тенг эканлиги аниқланган. Умуман, 59 нафар текширилувчилардан иборат 2-кичик гуруҳ беморлари бўйича БА ўлчами ўртача  $110,08 \pm 1,66$  см ни ташкил этди. Ушбу беморлар гуруҳида ҳам систолик ва диастолик қон босимининг ўртача қийматлари 1-кичик гуруҳ беморлари билан деярли бир хил кўрсаткичларга эга бўлди. АБ ни Коротков усулида ўлчаш натижалари, ЭАГ ва семизлиги мавжуд беморларнинг ўртача САБ

кўрсаткичлари  $155,68 \pm 2,75$  мм.сим.уст. га (эркакларда- $149 \pm 5,65$  мм.сим.уст., аёлларда- $158,78 \pm 7,12$  мм.сим.уст.) ва ДАБ нинг ўртача қийматлари эса  $93,05 \pm 1,41$  мм.сим.уст. га (эркакларда- $91,82 \pm 4,16$  мм.сим.уст., аёлларда- $93,78 \pm 3,25$  мм.сим.уст.) тенг эканлигини кўрсатди (3.1-жадвал).

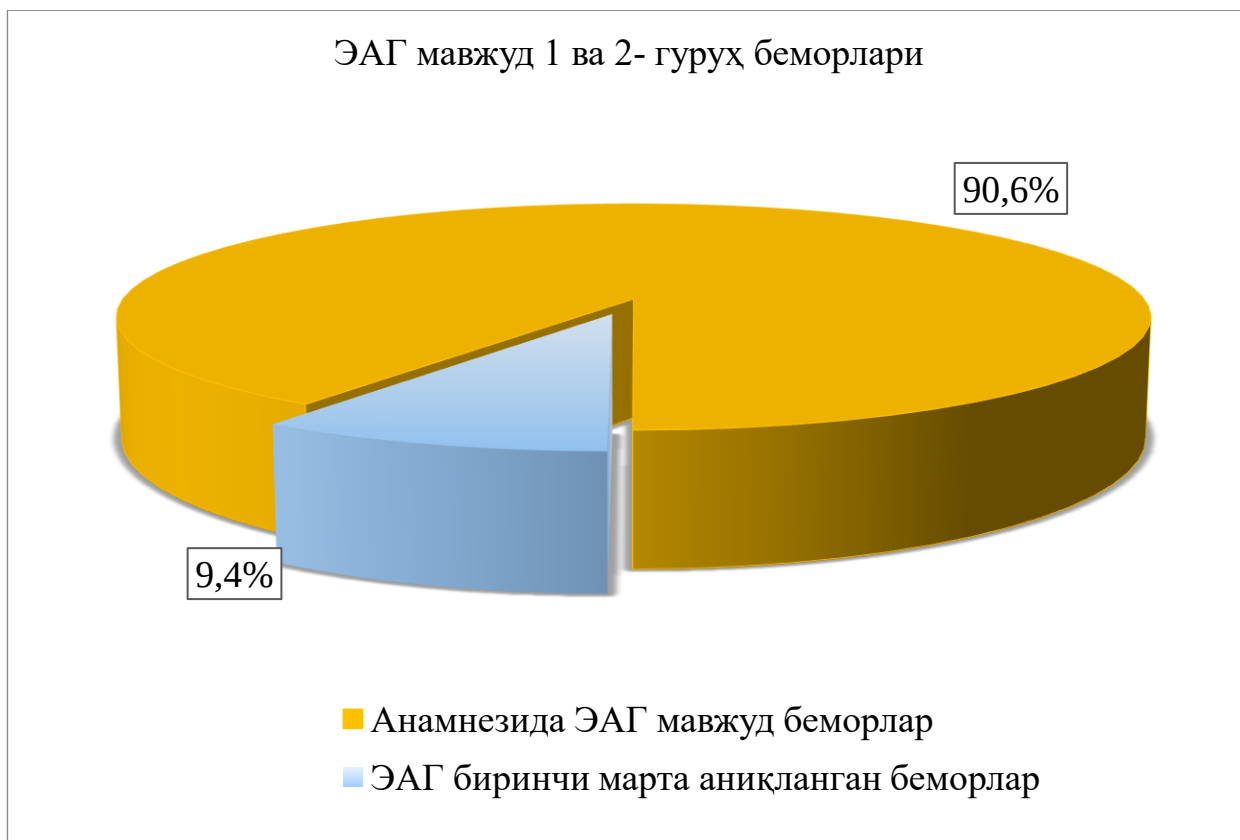
### 3.2-жадвал

#### Асосий гуруҳдаги беморларнинг ТВИ қийматига нисбатан тақсимланиши (n=171)

|                                                            | I гуруҳ<br>(n=57)       | II гуруҳ<br>(n=59)      | III гуруҳ<br>(n=55)     |
|------------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| <b>Нормал тана вазни (ТВИ &lt;25 кг/м<sup>2</sup>)</b>     |                         |                         |                         |
| эркак, n (кг/м <sup>2</sup> )                              | 8 ( $23,54 \pm 0,61$ )  | -                       | -                       |
| аёл, n (кг/м <sup>2</sup> )                                | 8 ( $19,63 \pm 2,78$ )  | -                       | -                       |
| жаъми беморлар, n (кг/м <sup>2</sup> )                     | 16 ( $21,58 \pm 1,70$ ) | -                       | -                       |
| <b>Ортиқча тана вазни (ТВИ 25-29,99 кг/м<sup>2</sup>)</b>  |                         |                         |                         |
| эркак, n (кг/м <sup>2</sup> )                              | 20 ( $27,18 \pm 0,38$ ) | -                       | -                       |
| аёл, n (кг/м <sup>2</sup> )                                | 21 ( $27,22 \pm 0,41$ ) | -                       | -                       |
| жаъми беморлар, n (кг/м <sup>2</sup> )                     | 41 ( $27,20 \pm 0,39$ ) | -                       | -                       |
| <b>Семизлик 1 даражаси (ТВИ 30-34,99 кг/м<sup>2</sup>)</b> |                         |                         |                         |
| эркак, n (кг/м <sup>2</sup> )                              | -                       | 17 ( $31,75 \pm 0,44$ ) | 9 ( $31,80 \pm 0,41$ )  |
| аёл, n (кг/м <sup>2</sup> )                                | -                       | 21 ( $32,26 \pm 0,33$ ) | 27 ( $31,80 \pm 0,45$ ) |
| жаъми беморлар, n (кг/м <sup>2</sup> )                     | -                       | 38 ( $32,01 \pm 0,38$ ) | 36 ( $31,80 \pm 0,43$ ) |
| <b>Семизлик 2 даражаси (ТВИ 35-39,99 кг/м<sup>2</sup>)</b> |                         |                         |                         |
| эркак, n (кг/м <sup>2</sup> )                              | -                       | 5 ( $36,82 \pm 0,48$ )  | 2 ( $37,75 \pm 0,00$ )  |
| аёл, n (кг/м <sup>2</sup> )                                | -                       | 11 ( $36,44 \pm 0,41$ ) | 11 ( $37,13 \pm 0,54$ ) |
| жаъми беморлар, n (кг/м <sup>2</sup> )                     | -                       | 16 ( $36,63 \pm 0,44$ ) | 13 ( $37,21 \pm 0,56$ ) |
| <b>Семизлик 3 даражаси (ТВИ &gt;40 кг/м<sup>2</sup>)</b>   |                         |                         |                         |
| эркак, n (кг/м <sup>2</sup> )                              | -                       | -                       | 1 ( $49,20 \pm 0,00$ )  |
| аёл, n (кг/м <sup>2</sup> )                                | -                       | 5 ( $41,32 \pm 0,67$ )  | 5 ( $45,42 \pm 1,50$ )  |
| жаъми беморлар, n (кг/м <sup>2</sup> )                     | -                       | 5 ( $41,32 \pm 0,67$ )  | 6 ( $46,05 \pm 1,43$ )  |

Шу билан бирга, 3-кичик гуруҳни ташкил этган анамнезида ЭАГ хасталиги кузатилмаган, бироқ ТВИ кўрсаткичи бўйича семизликнинг турли даражалари ривожланган 55 нафар (32,1%) беморларнинг ўртача ТВИ  $34,73 \pm 0,68$  кг/м<sup>2</sup> ни ташкил этган. Ушбу гуруҳ беморларининг 65,4% (36/55) да 1-даража семизлик, 23,6% (13/55) да 2-даража семизлик ҳамда 11% (6/55) да эса 3-даража семизлик қайд этилган. 3-кичик гуруҳ беморлари орасида 1-даража семизлик аниқланган беморларнинг 25% эркаклар, 75% ни аёллар ташкил этган. 2-даража семизлик ҳам аёллар орасида эркакларга нисбатан кўпроқ аниқланган ва мос равишда 84,7% ни ташкил этган. Эркаклар орасида 2-даража семизлик 15,3% ҳолатларда кузатилган. 3-даража семизлик ҳам аёл жинсига мансуб беморларда 83,3% ни ташкил этди ва эркакларга (16,7%) нисбатан сезиларли даражада кўп аниқланди (3.2-жадвал). Учинчи гуруҳ беморлари БА нинг юқори кўрсаткичларига эга бўлдилар: эркакларда  $111,50 \pm 4,70$  см, аёлларда  $106,35 \pm 2,86$  см бўлиб, умумий 3-кичик гуруҳ беморларида БА нинг ўртача қиймат эса  $107,47 \pm 1,40$  см ни ташкил этди. Ушбу беморлар гуруҳида қон босим кўрсаткичлари нормал қийматлардан ортмаган ва САБ ўртача  $125,38 \pm 1,28$  мм.сим.уст. га ҳамда ДАБ натижалари эса ўртача  $74,64 \pm 1,43$  мм.сим.уст. га тенг бўлган (3.1-жадвал).

ЭАГ мавжуд 116 нафар 1 ва 2-кичик гуруҳлардаги беморларнинг 90,6 фоизи (105/116) тадқиқотга жалб қилинишидан аввал ҳам ЭАГ ташхиси тасдиқланган ҳамда ушбу хасталик билан аввалдан даво муолажаларини олиб юрган беморларни ташкил этган (3.1-расм). ЭАГ ташхиси аввалда мавжуд беморларнинг хасталигини кечишининг ўртача давомийлиги 1-кичик гуруҳда  $8,34 \pm 0,78$  йилни ва 2-кичик гуруҳда эса  $9,70 \pm 0,82$  йилни ташкил этди. ЭАГ хасталиги мавжуд 116 нафар беморнинг қолган 11 нафарида (9,4%) ЭАГ ташхиси тадқиқотга жалб қилиниш давомида биринчи марта аниқланди: беморларни тадқиқотга киритилган пайтда касалликнинг ўртача давомийлиги 1-кичик гуруҳда  $2,2 \pm 0,06$  ойни ва 2-кичик гуруҳда  $1,8 \pm 0,12$  ойни ташкил этган (3.3-жадвал).



**3.1-расм. ЭАГ ташхиси аниқланиш вақтига кўра беморларнинг тақсимланиши**

ЭАГ мавжуд 116 нафар беморларнинг 88,8% (103/116) РААТ блокаторлари, кальций антагонистлари, диуретиклар ва бета блокаторлар каби антигипертензив препаратлар билан даво муолажалари олиб юрган беморларни ташкил этган (3.3-жадвал). Ушбу беморларнинг 6 нафарида антигипертензив дори воситалари ёрдамида АБ назорати оптимал кўрсаткичларга эга бўлган ва адекват даво муолажалари олганлиги аниқланган. Қолган 97 нафар беморлар антигипертензив дори воситалари қабул қилишига қарамай АБ кўрсаткичлари нормал қийматларга етиб бормаган. Беморларнинг ўз вақтида ва доимий дори воситаларини қабул қилмаслиги ҳамда антигипертензив препаратлар дозаси тўғри коррекция қилинмаганлиги оқибатида ушбу беморлар гуруҳида АБ кўрсаткичи етарлича назорат қилинмаган. ЭАГ мавжуд 116 нафар беморларнинг 13 (11,2%) таси анамнездан хасталик мавжудлигига қарамай, тадқиқотга жалб қилингунга қадар антигипертензив даво муолажалари олмаган (3.3-жадвал).

### 3.3-жадвал

Асосий гуруҳдаги текширилган беморларнинг ЭАГ даволаниш муддати  
ва назоратига кўра тақсимланиши (n=116)

| ЭАГ муддати                   | I гуруҳ (n=57)        | II гуруҳ (n=59)        |
|-------------------------------|-----------------------|------------------------|
| Янги аниқланган ЭАГ, n (%)    | 5 (8,8 %)             | 6 (10,1 %)             |
| эркаклар, n (%)               | 2 (40 %)              | 1 (16,7 %)             |
| аёллар, n (%)                 | 3 (60 %)              | 5 (83,3 %)             |
| Тасдиқланган ЭАГ, n (%)       | 52 (91,2 %)           | 53 (89,9 %)            |
| эркаклар, n (%)               | 26 (50 %)             | 21 (39,7 %)            |
| аёллар, n (%)                 | 26 (50 %)             | 32 (60,3 %)            |
| <b>ЭАГ терапияси назорати</b> | <b>I гуруҳ (n=57)</b> | <b>II гуруҳ (n=59)</b> |
| Назоратга олинмаган, n (%)    | 6 (10,6 %)            | 7 (12 %)               |
| эркаклар, n (%)               | 2 (33,3 %)            | 3 (42,9 %)             |
| аёллар, n (%)                 | 4 (66,7 %)            | 4 (57,1 %)             |
| Ноадекват назорат, n (%)      | 48 (84,2 %)           | 49 (83 %)              |
| эркаклар, n (%)               | 25 (52 %)             | 19 (38,8 %)            |
| аёллар, n (%)                 | 23 (48 %)             | 30 (61,2 %)            |
| Адекват назорат, n (%)        | 3 (5,2 %)             | 3 (5 %)                |
| эркаклар, n (%)               | 1 (33,3 %)            | 2 (67 %)               |
| аёллар, n (%)                 | 2 (66,7 %)            | 1 (33 %)               |

Кейинчалик, тадқиқотимиз давомида беморнинг ТВИ га қараб АБ нинг ўртача қийматлари натижалари таҳлил қилинди.

1-кичик гуруҳни ташкил этган ЭАГ мавжуд аммо тана вазни нормал беморларнинг САБ ўртача кўрсаткичи  $162,67 \pm 8,76$  мм.сим.уст. га, ДАБ нинг ўртача қийматлари эса  $98,00 \pm 3,32$  мм.сим.уст. га тенг бўлди. Ушбу беморлар гуруҳида ортиқча тана вазнига мавжуд бўлган 41 нафар беморлар САБ  $151,40 \pm 7,44$  мм.сим.уст., ДАБ  $92,24 \pm 2,48$  мм.сим.уст. ўртача кўрсаткичларига эга бўлди (3.4-жадвал).



Семизлик мавжуд 2 ва 3-кичик гуруҳ беморларида АБ кўрсаткичлари қуйдагича бўлди:

Биринчи даражали семизлик аниқланган беморларда қон босими кўрсаткичлари қуйдагича аниқланди: 2-кичик гуруҳда САБ ўртача  $154,34 \pm 4,05$  мм сим.уст. ва ДАБ  $93,42 \pm 3,78$  мм сим.уст.ни ташкил этди. 3-кичик гуруҳда эса САБ  $124,22 \pm 3,05$  мм сим.уст., ДАБ эса  $73,75 \pm 3,57$  мм сим.уст. даражасига тенг бўлди.

Иккинчи даражали семизлик аниқланган беморлар орасида 2-кичик гуруҳда САБ  $159,38 \pm 6,39$  мм сим.уст., ДАБ эса  $91,88 \pm 3,45$  мм сим.уст.га тенг бўлди. Шу даражадаги беморлардан 3-кичик гуруҳда САБ  $127,29 \pm 2,64$  мм сим.уст., ДАБ эса  $73,21 \pm 3,46$  мм сим.уст. ни ташкил этди.

Учинчи даражали семизлик аниқланган беморларда эса 2-кичик гуруҳда САБ  $154,00 \pm 6,52$  мм сим.уст., ДАБ  $94,00 \pm 3,03$  мм сим.уст. даражасида бўлди. 3-кичик гуруҳда эса бу кўрсаткичлар мос равишда  $127,00 \pm 3,78$  мм сим.уст. ва  $80,83 \pm 1,85$  мм сим.уст. ни ташкил этди (3.4-жадвал).

#### 3.4-жадвал

**Асосий гуруҳдаги беморларнинг тана вазни индексига қараб қон босими кўрсаткичларининг ўртача қийматлари (n=171)**

|                                       | САБ даражаси,<br>мм.сим.уст | ДАБ даражаси,<br>мм.сим.уст |
|---------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| <b>1-гуруҳ (n=57)</b>                 |                             |                             |
| ТВИ <25 кг/м <sup>2</sup> , n=16      | 162,67±8,76                 | 98,00±3,32                  |
| ТВИ 25-29,99 кг/м <sup>2</sup> , n=41 | 151,40±7,44                 | 92,24±2,48                  |
| <b>2-гуруҳ (n=59)</b>                 |                             |                             |
| ТВИ 30-34,99 кг/м <sup>2</sup> , n=38 | 154,34±4,05                 | 93,42±3,78                  |
| ТВИ 35-39,99 кг/м <sup>2</sup> , n=16 | 159,38±6,39                 | 91,88±3,45                  |
| ТВИ >40 кг/м <sup>2</sup> , n=5       | 154,00±6,52                 | 94,00±3,03                  |
| <b>3-гуруҳ (n=55)</b>                 |                             |                             |
| ТВИ 30-34,99 кг/м <sup>2</sup> , n=36 | 124,22±3,05                 | 73,75±3,57                  |
| ТВИ 35-39,99 кг/м <sup>2</sup> , n=13 | 127,29±2,64                 | 73,21±3,46                  |
| ТВИ >40 кг/м <sup>2</sup> , n=6       | 127,00±3,78                 | 80,83±1,85                  |

### §3.2. Суткалик артериал босим мониторинги натижалари таҳлили

Тадқиқотимизнинг ушбу қисмида, асосий гуруҳни ташкил этган 3 та кичик гуруҳ иштирокчилари орасида САБМ натижалари таҳлил қилинди. Ушбу натижалар асосида тана вазнини АБ билан алоқаси ўрганилди.

#### 3.5-жадвал

#### ЭАГ ва семизликка чалинган беморларда ўртача кунлик АБ (САБ, ДАБ, ПБ) ва ЮҚС кўрсаткичлари

| I гуруҳ<br>(n=57)                        | II гуруҳ<br>(n=59) | III гуруҳ<br>(n=55) | p<br>(ANOVA) | r        |
|------------------------------------------|--------------------|---------------------|--------------|----------|
| <b>Ўртача суткалик САБ, мм. сим.уст.</b> |                    |                     |              |          |
| 128,02±2,88                              | 126,27±1,71*       | 124,89±2,40*        | p<0,0001     | r=0,998  |
| <b>Ўртача суткалик ДАБ, мм. сим.уст.</b> |                    |                     |              |          |
| 75,44±1,79                               | 77,66±1,06*        | 79,31±2,55*         | p<0,0001     | r=0,743  |
| <b>Пульс босими, мм. сим. уст.</b>       |                    |                     |              |          |
| 52,60±1,62                               | 49,12±1,29*        | 45,64±0,68*         | p<0,0001     | r=0,998  |
| <b>Юрак қисқаришлар сони, марта/дақ.</b> |                    |                     |              |          |
| 73,68±1,89                               | 72,71±1,15         | 79,93±0,90*         | p<0,0001     | r=-0,797 |

**Изох:** \* p<0,0001, 1-гуруҳга нисбатан. САБ - систолик артериал босим; ДАБ - диастолик артериал босим; ПБ - пульс босими; ЮҚС – юрак қисқаришлар сони;

САБМ натижалари, ўртача суткалик САБ кўрсаткичлари 1-кичик гуруҳ орасида 128,02±2,88 мм.сим.уст. га тенг бўлди ва 2 ва 3-кичик гуруҳ беморларидан сезиларли даражада юқори эканлиги қайд этилди (p<0,0001). Семизлиги мавжуд 2 ва 3-кичик гуруҳ беморлари орасида ушбу кўрсаткич мос равишда 126,27±1,71 мм.сим.уст. ҳамда 124,89±2,40 мм.сим.уст. ни ташкил этди. Аксинча, ўртача суткалик ДАБ кўрсаткичлари қарама-қарши натижаларни намоиш этди. Унинг энг юқори қийматлари изолирланган семизлик мавжуд беморларнинг 3-кичик гуруҳида аниқланган ва 79,31±2,55 мм.сим.уст. га тенг бўлган. Шунингдек ЭАГ ва семизлик мавжуд беморлар гуруҳида ҳам ушбу кўрсаткич изолирланган ЭАГ мавжуд беморларнинг 1-кичик гуруҳига нисбатан сезиларли даражада юқори эканлиги қайд этилган ва ушбу беморларда 77,66±1,06 мм.сим.уст. га тенг эканлиги аниқланган. Мос равишда САБМ натижаларига асосан ўртача суткалик ДАБ фақатгина ЭАГ ташхиси мавжуд беморлар гуруҳида энг паст кўрстакчиларга эга бўлди ва

ушбу беморларда юқоридаги параметр  $75,44 \pm 1,79$  мм.сим.уст. га тенг эканлиги аниқланди ( $p < 0,0001$ ) (3.5-жадвал).

ПБ ўртача суткалик кўрсаткичлари ҳам 1-кичик гуруҳ беморларида ( $52,60 \pm 1,62$  мм.сим.уст.) семизлиги мавжуд 2 ва 3-кичик гуруҳ иштирокчиларидан ( $49,12 \pm 1,29$  мм.сим.уст. ва  $45,64 \pm 0,68$  мм.сим.уст.) сезиларли равишда фарқ қилди ( $p < 0,0001$ ).

Ўртача суткалик ЮҚС 3-кичик гуруҳ беморларида ( $79,93 \pm 0,90$ ) ЭАГ мавжуд беморларга қараганда юқори кўрсаткичларни қайд этди ( $p < 0,0001$ ). Мос равишда ушбу кўрсаткич 1 ва 2-гуруҳ беморлари орасида  $73,68 \pm 1,89$  ва  $72,71 \pm 1,15$  тани ташкил этди (3.5-жадвал).

САБМ кўрсаткичлари ўртасидаги корреляцион боғлиқликни ўрганиш натижалари, ўртача суткалик САБ ва ўртача кунлик ПБ орасида юқори мусбат корреляция мавжуд эканлигини кўрсатди ( $r = 0,998$ ). Ушбу натижалар, САБ нинг ПБ шаклланишидаги аҳамиятини кўрсатади.

Шунингдек, ўртача суткалик САБ ва ДАБ лари ўртасида манфий корреляцион боғлиқлик кузатилди ( $r = -1,000$ ). Шу билан бирга, ўртача суткалик ПБ ва ДАБ орасида ҳам ( $r = -0,996$ ) тескари корреляция мавжудлиги аниқланди. Ўртача суткалик ЮҚС ва ДАБ ўртасидаги нисбий мусбат корреляция ( $r = 0,743$ ) САТ нинг ДАБ даражасига ўз таъсирини кўрсатиши мумкинлиги аниқланган. Ўртача суткалик ЮҚС ва ўртача суткалик САБ ( $r = -0,755$ ) ҳамда ўртача суткалик ЮҚС ва ПБ ( $r = -0,797$ ) ўртасидаги манфий корреляцион боғлиқлик ТВИ юқори инсонларда ЮҚС ошганда унинг зарб ҳажмининг эҳтимолий компенсатор пасайишини кўрсатади.

Тадқиқотимиз доирасида асосий гуруҳни ташкил этган уч кичик клиник гуруҳга мансуб 171 нафар беморда систолик (САБ ГВИ) ва диастолик (ДАБ ГВИ) гипертензия вақти индекси суткалик кўрсаткичлари, шунингдек, САБ нинг эрталабки кўтарилиш тезлиги ўрганилди.

Текширув натижалари шуни кўрсатдики, биринчи кичик гуруҳ беморларида САБ ГВИ нинг максимал даражаси қайд этилган -  $37,95 \pm 3,74\%$ .

Иккинчи кичик гуруҳ беморларида бу фоиз  $29,76 \pm 3,06$  %, мос равишда учинчи кичик гуруҳ вакилларида эса  $30,05 \pm 4,58$  % ни ташкил этди (3.2-расм).

Бошқа гуруҳлардан фарқли равишда, ДАБ ГВИ таҳлили ўтказилганда 3-кичик гуруҳ беморлари орасида ушбу кўрсаткичнинг энг юқори қиймат қайд этилди ва  $31,35 \pm 4,05$  % ни ташкил этди. 1-кичик гуруҳда бу кўрсаткич  $29,44 \pm 2,99$  % ни, 2- кичик гуруҳда эса  $27,88 \pm 2,36$  ни ташкил этди.



**3.2-расм. ЭАГ ва семизлик бўлган беморларда гипертензия вақти индексининг ўртача кўрсаткичлари (n=171)**

Тадқиқот давомида асосий гуруҳни барча иштирокчиларида эрталабки САБ нинг кўтарилиш тезлиги референс кўрсаткичлардан ортмаганлиги аниқланди. Эрталабки САБ нинг кўтарилиш тезлиги биринчи гуруҳ орасида энг паст натижаларни кўрсатди ва  $2,86 \pm 1,50$  мм сим. уст. ташкил этди. Иккинчи ва учинчи гуруҳларда эса ушбу кўрсаткич  $7,41 \pm 2,36$  мм.сим.уст. ва  $9,90 \pm 1,74$  мм.сим.уст. қайд этди ҳамда 1-кичик гуруҳ беморларидан сезиларлик даражада юқори эканлиги қайд этилди.

Статистик таҳлил натижалари САБ ва ДАБ ГВИ ўртасида кучсиз манфий боғлиқлик мавжуд эканлигинин кўрсатди ( $r = -0,256$ ). Шу билан бирга, САБ ГВИ ва САБ нинг эрталабки кўтарилиш тезлиги ўртасида кучли манфий

корреляция аниқланди ( $r=-0,953$ ), ДАБ ГВИ ва САБ нинг эрталабки кўтарилиш тезлиги ўртасида эса ўртача мусбат корреляция аниқланди ( $r = 0,535$ ).

Шундай қилиб, ўтказилган статистик ва корреляцион таҳлил САБМ нинг асосий кўрсаткичлари бўйича беморлар гуруҳлари ўртасидаги сезиларли фарқларни аниқлашга, шунингдек, ГВИ ва САБ нинг эрталабки кўтарилиш тезлиги ўртасида маълум боғлиқликларни ўрнатишга имкон берди. САБ ГВИ нинг энг юқори кўрсаткичлари изоляцияланган АГ билан оғриган беморларда кузатилади, ДАБ ГВИ кўрсаткичи эса семизлик билан оғриган беморларда максимал даражага етганлигини кўрсатди. САБ нинг эрталабки кўтарилиш тезлиги гуруҳлар ўртасида сезиларли фарқларни кўрсатади, бу эса унинг потенциал юрак қон-томир хавфи кўрсаткичи сифатидаги аҳамиятини таъкидлайди.

Олинган натижалар семизлик билан оғриган беморларда, ҳатто АГ ташхиси қўйилмаган бўлса ҳам, қон босимини мониторинг қилишда комплекс ёндашув зарурлигини таъкидлайди, шунингдек, эрталабки қон босими ўзгаришини назорат қилиш муҳим омиллардан бири эканлигини кўрсатади.

Шу билан бирга, тадқиқотимизнинг олдида қўйилган вазифалардан келиб чиқган ҳолатда гуруҳлар орасида артериал босим суткалик индексининг (АБ СИ) ўртача қийматлари ва унинг тунги пасайиш даражасининг қиёсий таҳлили ўтказилди (3.6-жадвал).

Семизлик ривожланмаган аммо, ЭАГ мавжуд 1- гуруҳдаги беморларда САБ ўртача СИ  $4,16 \pm 1,17\%$  ни ташкил этди, Семизлик ҳамда ЭАГ ташхиси қўйилган 2- гуруҳда эса бу кўрсаткич  $8,20 \pm 1,30\%$ , ЭАГ сиз семизлик мавжуд 3-гуруҳдаги беморларда ушбу кўрсаткич максимал қийматга етди ва  $12,33 \pm 1,19 \%$  ни ташкил этди. 1-гуруҳ беморларига нисбатан 2 ва 3-кичик гуруҳ орасида ушбу кўрсаткич сезиларли даражада юқори эканлиги аниқланди (3.6-жадвал).

САБМ натижаларига кўра dipper, non-dipper, over-dipper ва night-peaker фенотипларининг гуруҳлар орасидаги учраш частоталари таҳлил қилинди.

**Текширилган беморлар гуруҳларида АБ нинг тунги пасайиш  
даражасининг ўртача қийматлари (n=171)**

| <b>Кўрсаткич</b>               | <b>I гуруҳ<br/>(n=57)</b> | <b>II гуруҳ<br/>(n=59)</b> | <b>III гуруҳ<br/>(n=55)</b> | <b>p<br/>(ANOVA)</b> | <b>r<br/>(Пирсон)</b> |
|--------------------------------|---------------------------|----------------------------|-----------------------------|----------------------|-----------------------|
| <b>АБ суткалик индекси (%)</b> |                           |                            |                             |                      |                       |
| Ўртача САБ СИ, %               | 4,16±1,17                 | 8,20±1,30                  | 12,33±1,19                  | -                    | -                     |
| dipper, n (%)                  | 13,86±1,03                | 14,44±0,65                 | 15,36±0,67                  | -                    | -                     |
| non-dipper, n (%)              | 3,96±0,14                 | 5,04±0,48*                 | 4,61±0,76                   | 0.00027*             | -0.125                |
| over-dipper, n (%)             | 24,80±2,80                | 26,84±2,39*                | 27,43±2,14*                 | 0.00067*             | 0.569                 |
| night-peaker, n (%)            | -6,05±0,69*               | -7,22±2,43*                | -2,75±1,05                  | 0.032*               | -0.694                |

**Изох-**\* – гуруҳлар ўртасидаги статистик аҳамиятли фарқлар (p<0,05).

Текширилаётган гуруҳларда қон босими циркад ўзгаришларининг турли фенотипларининг учраш частотасини таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, dipper характерга эга қон босими кўрсаткичи 2-гуруҳда 34 %, 3-гуруҳ беморларида энг кўп ҳолларда (47,2%), ва энг кам – 1-гуруҳда (19,3 %) учраган, бу ЭАГ бўлмаган семизлик билан оғриган беморларда циркад ритмларнинг сақланиб қолишини тасдиқлайди (3.7-жадвал). Non-dipper профилига эга бўлган беморлар 1 ва 2-гуруҳлар орасида деярли бир хил учраш частотасига эга бўлди ва мос равишда 47,4% ҳамда 42,3% ни ташкил этди. 3-кичик гуруҳ орасида ушбу профиллик беморлар 36,3% ни ташкил этди (3.7-жадвал). Over-dipper турдаги қон босимига эга беморлар 3-кичик гуруҳ орасида 12,8% ни ташкил этди ва 1 ҳамда 2-кичик гуруҳ беморларидан сезиларли равишда кўп учради. Ушбу беморлар гуруҳида эса over-dipper профилли беморлар мос равишда 5,3% ва 8,5% ҳолатларда қайд этилди. ЮҚТА нинг юқори хавфи билан боғлиқ бўлган night-peaker профили 1-гуруҳ беморлари орасида устунлик қилди (28%), 2-гуруҳда 15,2% ва 3-гуруҳ беморларининг атиги 3,7% да учради, Ушбу натижалар гипертензия билан оғриган беморларда тунги қон босимини назорат қилиш муҳимлигини тасдиқлайди (3.7-жадвал).

**Текширилган беморлар гуруҳларида СИ АД вариантларининг учраш частотаси (n=171)**

| <b>Кўрсаткич</b>                  | <b>I гуруҳ<br/>(n=57)</b> | <b>II гуруҳ<br/>(n=59)</b> | <b>III гуруҳ<br/>(n=55)</b> | <b>r<br/>(Пирсон)</b> |
|-----------------------------------|---------------------------|----------------------------|-----------------------------|-----------------------|
| <b>АБ суткалик индекси, n (%)</b> |                           |                            |                             |                       |
| dipper, n (%)                     | 11 (19,3 %)               | 20 (34 %)                  | 26 (47,2 %)                 | -                     |
| non-dipper, n (%)                 | 27 (47,4 %)               | 25 (42,3 %)                | 20 (36,3 %)*                | -0.125                |
| over-dipper, n (%)                | 3 (5,3 %)                 | 5 (8,5 %)*                 | 7 (12,8 %)*                 | 0.569                 |
| night-peaker, n (%)               | 16 (28 %)*                | 9 (15,2 %)*                | 2 (3,7 %)                   | -0.694*               |

**Изох-\*** – гуруҳлар ўртасидаги статистик аҳамиятли фарқлар ( $p < 0,05$ ).

Dipper, non-dipper, over-dipper ва night-peaker фенотипларини таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, қон босимининг энг салбий циркад ўзгаришлари гипертензия билан оғриган беморларга, айниқса семизлик билан бирга келганда хосдир.

Тадқиқот гуруҳларида dipper нинг ўртача қийматлари таҳлили қуйидаги натижаларни кўрсатди: 1-гуруҳ беморларида бу кўрсаткич  $13,86 \pm 1,03$  %, 2-гуруҳ беморларида  $14,44 \pm 0,65$  %, 3-гуруҳ беморларида  $15,36 \pm 0,67$  % ни ташкил этди. Ушбу кўрсаткичлар барча текширилган беморларда АБ нинг сақланиб қолган физиологик тунги пасайишидан далолат беради, бироқ ушбу феноменнинг ифодаланганлиги гипертензия ва семизлик мавжудлигига қараб ўзгариб туради.

Non-dipper нинг энг паст қийматлари 1-гуруҳ беморларида ( $3,96 \pm 0,14$  %) аниқланган бўлса, 2-гуруҳ беморларида бу кўрсаткич максимал ( $5,04 \pm 0,48$  %) бўлган. 3-гуруҳда ўртача қийматлар  $4,61 \pm 0,76$  % ни ташкил этди. Корреляцион таҳлил non-dipper учраш частотаси ва гуруҳлар ( $r = -0.125$ ,  $p > 0.05$ ) ўртасида статистик аҳамиятли боғлиқлик йўқлигини кўрсатди, бу маълумотларнинг юқори индивидуал ўзгарувчанлиги билан боғлиқ бўлиши мумкин.

Қон босимининг тунги вақтда ҳаддан ташқари пасайиши билан тавсифланган over-dipper фенотиби ҳам гуруҳлар ўртасида статистик жиҳатдан сезиларли фарқларни кўрсатди ( $p = 0.00067$ ). 1-гуруҳда ўртача кўрсаткичлар  $24,80 \pm 2,80$  %, 2-гуруҳда  $26,84 \pm 2,39$  % ва 3- гуруҳда  $27,43 \pm 2,14$  % ни ташкил этди. Корреляцион таҳлил over-dipper профилнинг частотаси ва гуруҳлар ўртасида ўртача ижобий боғлиқликни аниқлади ( $r = 0.569$ ).

Суткалик профилнинг энг ноқулай тури тунги соатларда қон босимининг кўтарилиши билан тавсифланган night-peaker ҳисобланади. Ушбу фенотип гуруҳлар ўртасида статистик жиҳатдан сезиларли фарқларни кўрсатди ( $p=0,032$ ), бу тунги гипертензиянинг турли даражадаги намоён бўлишини кўрсатади. 1-гуруҳда ўртача қиймат  $-6,05\pm0,69\%$ , 2-гуруҳда  $-7,22\pm2,43\%$  ва 3-гуруҳда  $-2,75\pm1,05\%$  ни ташкил этди. Корреляцион таҳлил night-peaker профили ва гуруҳлар ўртасида ўртача салбий боғлиқликни аниқлади ( $r = -0.694$ ), бу гипертензия билан боғлиқ тунги вазоконстрикциянинг ошишини кўрсатиши мумкин.

Шундай қилиб, АГ циркадли АБ бузилишларининг ривожланишига энг катта ҳисса қўшади, бу night-peaker ва non-dipper профилларининг юқори частотаси билан намоён бўлади. Гипертензиясиз семизлик циркад тебранишларига сезиларли таъсир кўрсатмайди, бу 3-гуруҳда dipper профилнинг юқори частотаси билан тасдиқланади. АГ ва семизлик комбинацияси АБ суткалик ритмининг бузилишини кучайтиради, 2-гуруҳда non-dipper ва over-dipper қийматларининг ошиши шундан далолат беради. Night-peaker профили энг ноқулай профиль сифатида гипертензив беморларни олиб боришда алоҳида эътиборни талаб қилади, чунки у гипертоник кризлар ва инсультларнинг юқори хавфи билан боғлиқ.

Олинган маълумотлар, айниқса, коморбид патологияси бўлган беморларда АБ циркад ритми бузилишларини ташхислаш ва даволашга индивидуал ёндашув зарурлигини таъкидлайди.

### **§3.3. Семизлик мавжудлигига қараб эссенциал артериал гипертензияли беморларда эндотелиал дисфункция маркерлари (ЕТ-1 ва eNOS)**

#### **экспрессиясининг қиёсий таҳлили**

Юрак қон-томир касалликлари ривожланишида ЭД нинг аҳамиятини инобатга олган ҳолда, тадқиқотимизни кейинги босқичларида унинг функционал ҳолатини ЕТ-1 ва eNOS биомаркерларини баҳолаш йўли орқали кардиометаболик бузилишлар патогенезини ўрганишдан иборат бўлди.

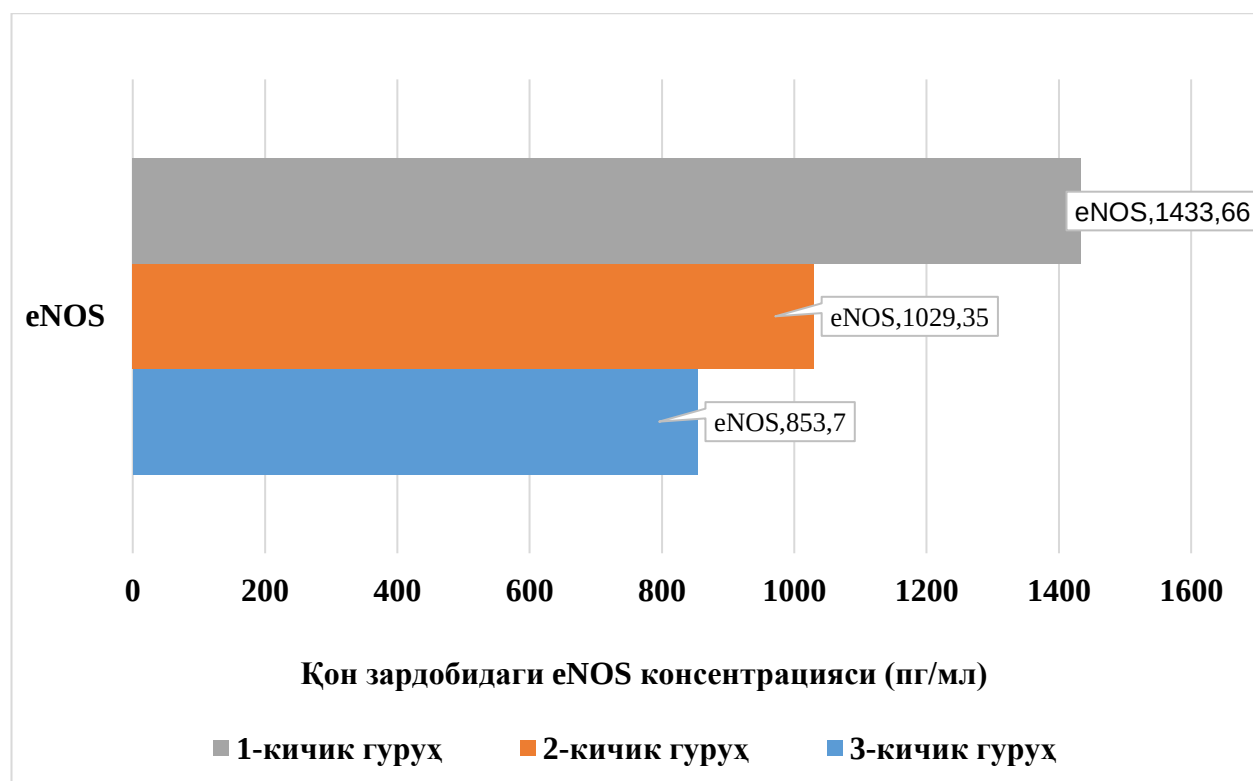


**ЭАГ, семизлик ва уларнинг биргаликдаги ҳолати мавжуд бўлган  
беморларда қон зардобидаги ET-1 ва eNOS (пг/мл) концентрациясининг  
кўрсаткичлари (n=171)**

| Кўрсаткичлар                | ET-1         | eNOS             | p (ET-1)             | p (eNOS)            | r     |
|-----------------------------|--------------|------------------|----------------------|---------------------|-------|
| <b>I гуруҳ<br/>(n=57)</b>   | 18,73 ± 1,85 | 1433,66 ± 155,98 | <0,001*<br>(vs III); | <0,001*<br>(vs III) | -0,79 |
| <b>II гуруҳ<br/>(n=59)</b>  | 32,42 ± 4,21 | 1029,35 ± 118,54 | <0,001*<br>(vs III)  | <0,001*<br>(vs III) | -0,79 |
| <b>III гуруҳ<br/>(n=55)</b> | 26,25 ± 2,73 | 853,70 ± 105,27* | -                    | -                   | -0,79 |

**Изоҳ\*:** p < 0,001 гуруҳлар ўртасидаги статистик аҳамиятли фарқлар; p – ET-1 ва eNOS учун 3-гуруҳ билан таққослашни акс эттиради (1 vs 3, 2 vs 3); p = -0,79 – гуруҳларнинг ўртача кийматлари бўйича ET-1 ва eNOS ўртасидаги умумий корреляция.

Тана вазни нормал кўрсаткичларга эга аммо ЭАГ ташхиси мавжуд беморларнинг 1-кичик гуруҳида ET-1 даражаси 18,73±1,85 пг/мл ни ташкил этди. Шу билан бирга, ушбу гуруҳ беморларида eNOS даражаси 1433,66±155,98 пг/мл га етди (3.8-жадвал). ЭАГ ва ТВИ бўйича семизлик аниқланган беморларнинг 2-кичик гуруҳида ET-1 концентрацияси 32,42±4,21 пг/мл ни ташкил этди ва 1 ҳамда 3-кичик гуруҳ беморларидан сезиларли даражада юқори эканлиги қайд этилди (p < 0,001). eNOS экспрессияси 2-кичик гуруҳ беморларида 1029,35±118,54 пг/мл га тенг бўлди (3.3-расм). 3-кичик гуруҳдаги ЭАГ аниқланмаган аммо, семизлиги мавжуд беморлар орасида ET-1 концентрацияси 26,25±2,73 пг/мл ни ташкил этди (3.8-жадвал). Бироқ, eNOS даражаси ушбу гуруҳ беморларида 853,70±105,27 пг/мл ни ташкил этиб, 1 ҳамда 2-кичик гуруҳ кўрсаткичларига қараганда сезиларли равишда паст эканлиги аниқланган (p < 0,001) (3,3-расм). Бу эса, eNOS нинг сезиларли даражада етишмаслиги ва эндотелийга боғлиқ вазодилатация механизмларининг бузилганлигини ҳамда ушбу беморлар гуруҳида эндотелийнинг компенсатор захиралари тугаётганини англатади.



**3.3-расм. ЭАГ, семизлик ва уларнинг биргаликдаги ҳолатида қон зардобдаги eNOS миқдорининг ўртача кўрсаткичлари (пг/мл), (n=171)**

Шундай қилиб, тадқиқот доирасида олинган таҳлил натижалари ЭДнинг мустақил патогенетик омили сифатида семизликнинг устувор аҳамиятини таъкидлайди. Ёғ тўқимаси миқдорининг ортиши, инсулинга резистентлик ва дислипидемия, ET-1 экспрессиясини референс кўрсаткичлардан ортиши ва eNOS фаоллигининг пасайиши билан кечади. ET-1 ва eNOS биомаркерларини ўрганиш юқоридаги тоифа беморларда ЭАГ ва ЮҚТА ни олдини олиш учун метаболик бузилишларни аниқлаш ва даволаш ҳамда профилактик чора-тадбирларини амалга оширишда муҳим аҳамият касб этади.

**IV БОБ. АРТЕРИАЛ ГИПЕРТЕНЗИЯ РИВОЖЛАНИШ ХАВФИНИ  
БАҲОЛАШДА EDN1 (Lys198Asn), NOS3 (C-786T), ADRB1 (Arg389Gly,  
Ser49Gly) ҲАМДА ADRB2 (Arg16Gly, Gln27Glu) ПОЛИМОРФ  
МАРКЕРЛАРИНИНГ АҲАМИЯТИ**

**§4.1. Семизлик билан боғлиқ ва семизлик кузатилмаган аммо артериал  
гипертония мавжуд беморларда EDN1 гени Lys198Asn ва NOS3 гени C-  
786T полиморфизмлари аллел ва генотиплари учраш частотасининг  
қиёсий таҳлили**

**4.1.1. Тадқиқот гуруҳларида EDN1 гени Lys198Asn полиморф локуси  
аллел ва генотипларининг тақсимланиши**

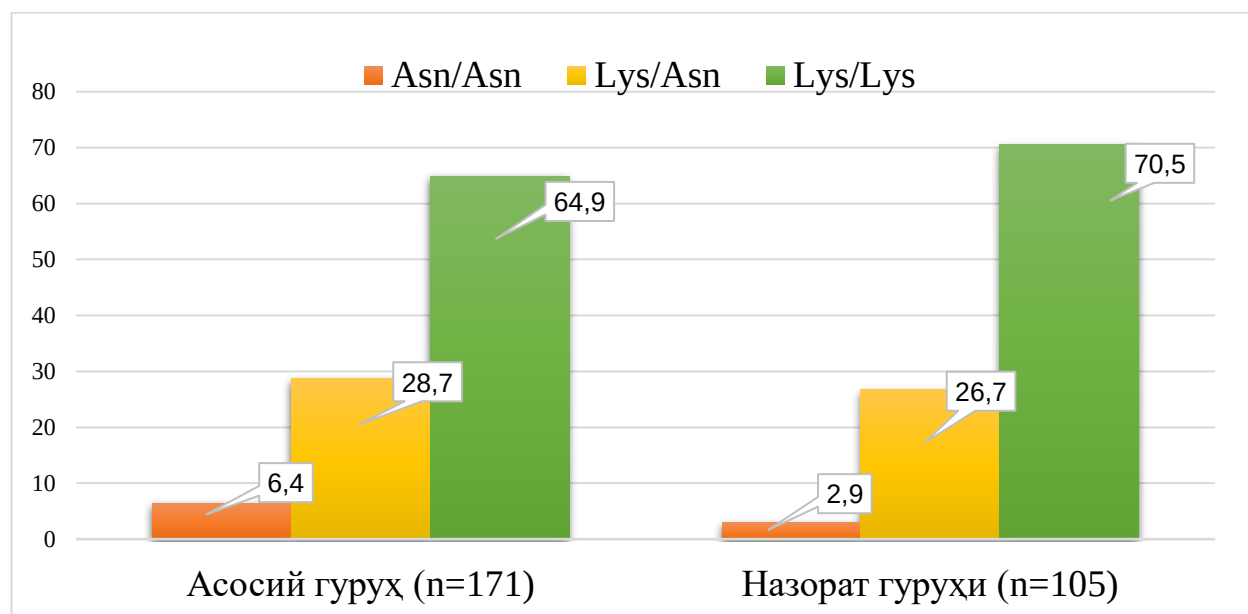
Тадқиқотимиз давомида ЭАГ ва семизлиги мавжуд беморларда EDN1 гени Lys198Asn генетик маркерининг аллел ва генотиплари учраш частотасидаги фарқлар ҳамда ушбу хасталиклар ривожланишидаги аҳамияти кўриб чиқилди. Хусусан, ушбу геннинг ижобий Lys аллели текширилаётган беморларнинг асосий гуруҳида 79,2 % ҳолларда аниқланган бўлса, таққослаш гуруҳида унинг тарқалиш частотаси 83,8 % ни ташкил этди (4.1-жадвал).

**4.1-жадвал**

**Текширилаётган беморларнинг асосий гуруҳи ва шартли-соғлом  
шахслар ўртасида EDN1 гени Lys198Asn полиморфизми аллел ва  
генотиплари тақсимланишининг қиёсий таҳлили (n = 276)**

| Аллел ва<br>генотиплар | Текширилаётган аллел ва<br>генотиплар сони |      |                   |      | $\chi^2$ | р    | OR  | 95%CI       |
|------------------------|--------------------------------------------|------|-------------------|------|----------|------|-----|-------------|
|                        | Асосий<br>гуруҳ                            |      | Назорат<br>гуруҳи |      |          |      |     |             |
|                        | н                                          | %    | н                 | %    |          |      |     |             |
| Lys                    | 271                                        | 79,2 | 176               | 83,8 | 1,8      | 0,20 | 0,7 | 0,47 - 1,16 |
| Asn                    | 71                                         | 20,8 | 34                | 16,2 | 1,8      | 0,20 | 1,4 | 0,87 - 2,13 |
| Lys/Lys                | 111                                        | 64,9 | 74                | 70,5 | 0,9      | 0,40 | 0,8 | 0,46 - 1,31 |
| Lys/Asn                | 49                                         | 28,7 | 28                | 26,7 | 0,1      | 0,80 | 1,1 | 0,64 - 1,9  |
| Asn/Asn                | 11                                         | 6,4  | 3                 | 2,9  | 1,7      | 0,20 | 2,3 | 0,66 - 8,29 |

Гарчи, назорат гуруҳида ушу аллелнинг тарқалиш даражаси юқори кўрсаткичларга эга бўлсада, статистик таҳлил натижалари иккала гуруҳ орасидаги фарқлар ишончли қийматларга эга эмаслигини кўрсатди ( $\chi^2=1,8$ ;  $p=0,2$ ;  $OR=0,7$ ; 95%  $CI:0,47-1,16$ ) (4.1-жадвал). Шу билан бирга, асосий гуруҳда салбий Asn аллелининг учраш даражаси 20,8% ни ташкил этиб, бу кўрсаткич назорат гуруҳидан сезиларсиз даражада юқори бўлди. Назорат гуруҳи иштирокчиларида эса ушбу аллел мос равишда 16,2% ҳолатларда қайд этилди. Текширилаётган гуруҳлар ўртасидаги тафовутлар сезиларли бўлмаса ҳам, EDN1 гени Lys198Asn генетик маркерининг салбий Asn аллели беморлар гуруҳида учрашга юқори тенденцияни кўрсатди, яъни ушбу салбий аллел аниқланган беморларда ўрганилаётган хасталиклар ривожланиш эҳтимоли назорат гуруҳига нисбатан 1,4 марта юқори эканлигини англатади ( $\chi^2=1,8$ ;  $p=0,2$ ;  $OR=1.4$ ; 95%  $CI:0,87-2,13$ ) (4.1-жадвал).



**4.1-расм. Асосий гуруҳ беморлари ва назорат гуруҳи ўртасида EDN1 гени Lys198Asn полиморф локусининг генотиплари тақсимланишининг қиёсий таҳлили**

Шу билан бир қаторда, генотиплар таҳлили ўтказилди ва ушбу таҳлил натижалари шуни кўрсатдики, асосий ва назорат гуруҳ беморларида ҳам энг кенг тарқалган ёввойи Lys/Lys гомозигот генотип бўлиб, беморларнинг асосий гуруҳида 64,9% ни шартли-соғлом шахслардан иборат таққослаш гуруҳи орасида 70,5% ташкил этди. Гуруҳлар ўртасидаги фарқлар аҳамиятли

кийматларни кўрсатмади  $\chi^2=0,9$ ;  $p=0,4$ ;  $OR=0,8$ ; 95% CI:0,46-1,31. Шунингдек, иккала гуруҳда ҳам гетерозигот Lys/Asn генотиби деярли бир хил кўрсаткичларга эга бўлди ва мос равишда 28,7% ҳамда 26,7% ни ташкил этди ( $p>0,05$ ) (4.1-расм). Натижаларимиз, EDN1 гени Lys198Asn полиморфизмининг Asn/Asn мутант генотиби гуруҳлар орасида энг кам тарқалганлигини кўрсатди. Ушбу генотип асосий гуруҳ орасида 6,4% ва назорат гуруҳи текширилувчиларида 2,9% ҳолатларда кузатилган. Статистик жиҳатдан сезиларли фарқларнинг йўқлигига қарамай, имкониятлар нисбати ( $OR=2.3$ ) беморларнинг асосий гуруҳида юқоридаги генотипнинг назорат гуруҳига нисбатан юқори қийматларда учирашига мойиллик борлигини кўрсатди. Тадқиқотимиз EDN1 гени Lys198Asn полиморфизмининг Asn/Asn салбий генотиби аниқланганда ўрганилаётган хасталиклар ривожланиш нисбий хавфи ушбу генотип кузатилмаган шахсларга қараганда 2,3 марта юқори бўлишига тенденция мавжудлигини кўрсатди ( $\chi^2=1,7$ ;  $p=0,2$ ; 95% CI:0,66 - 8,29) (4.1-расм).

Кейинчалик, тадқиқот доирасида асосий гуруҳнинг 3-та кичик гуруҳлари ва референс гуруҳ иштирокчилари орасида EDN1 гени Lys198Asn полиморф локусининг аллел ва генотиплари тарқалиш даражасидаги фарқларни ва ушбу генетик маркернинг ЭАГ ривожланишидаги аҳамиятини қиёсий таҳлилини ўтказдик.

Хусусан, аллеллар тақсимотини таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, ижобий Lys аллели 1-кичик гуруҳда 79,8% ҳолатларда учраган, назорат гуруҳида эса унинг частотаси 83,8% дан биров юқори бўлган. Бироқ, статистик таҳлил натижалари иккала гуруҳ ўртасида ишончли фарқларни кўрсатмади ( $\chi^2=0,8$ ;  $p=0,4$ ), шу билан бирга, имкониятлар нисбати  $OR = 0,8$  (95% CI:0,43 - 1,37) ни ташкил этди, бу ушбу аллелнинг ЭАГ ривожланиш нисбий хавфи билан боғлиқлиги йўқлигини кўрсатади. Шунингдек, ноқулай Asn аллелининг учраш даражаси 1-кичик гуруҳда (20,2%) назорат гуруҳига (16,2%,) нисбатан юқори бўлсада, фарқлар статистик жиҳатдан ишончли қийматларга етиб бормаган ( $\chi^2=0,8$ ;  $p=0,4$ ; 95% CI:0,73-2,35) (4.2-жадвал).

## 4.2-жадвал

Текширилаётган беморларнинг кичик гуруҳлари ва шартли-соғлом шахслар ўртасида EDN1 гени Lys198Asn полиморфизми аллел ва генотиплари тақсимланишининг қиёсий таҳлили (n = 276)

| Аллел ва генотиплар<br>Lys198Asn                                     | Текширилаётган аллел ва генотиплар сони |      |     |      | $\chi^2$ | p    | OR  | 95%CI       |
|----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|------|-----|------|----------|------|-----|-------------|
| 1-кичик гуруҳ (ЭАГ мавжуд аммо семизлик йўқ беморлар)/назорат гуруҳи |                                         |      |     |      |          |      |     |             |
|                                                                      | n                                       | %    | n   | %    |          |      |     |             |
| Lys                                                                  | 91                                      | 79,8 | 176 | 83,8 | 0,8      | 0,40 | 0,8 | 0,43 - 1,37 |
| Asn                                                                  | 23                                      | 20,2 | 34  | 16,2 | 0,8      | 0,40 | 1,3 | 0,73 - 2,35 |
| Lys/Lys                                                              | 36                                      | 63,2 | 74  | 70,5 | 0,9      | 0,40 | 0,7 | 0,36 - 1,42 |
| Lys/Asn                                                              | 19                                      | 33,3 | 28  | 26,7 | 0,8      | 0,40 | 1,4 | 0,68 - 2,77 |
| Asn/Asn                                                              | 2                                       | 3,5  | 3   | 2,9  | 0,1      | 0,90 | 1,2 | 0,2 - 7,6   |
| 2-кичик гуруҳ (ЭАГ ва семизлик мавжуд беморлар)/ назорат гуруҳ       |                                         |      |     |      |          |      |     |             |
| Lys                                                                  | 84                                      | 71,2 | 176 | 83,8 | 7,3      | 0,01 | 0,5 | 0,28 - 0,82 |
| Asn                                                                  | 34                                      | 28,8 | 34  | 16,2 | 7,3      | 0,01 | 2,1 | 1,23 - 3,58 |
| Lys/Lys                                                              | 32                                      | 54,2 | 74  | 70,5 | 4,4      | 0,05 | 0,5 | 0,26 - 0,96 |
| Lys/Asn                                                              | 20                                      | 33,9 | 28  | 26,7 | 1,0      | 0,40 | 1,4 | 0,71 - 2,81 |
| Asn/Asn                                                              | 7                                       | 11,9 | 3   | 2,9  | 5,4      | 0,03 | 4,6 | 1,26 - 16,6 |
| 3-кичик гуруҳ (семизлик мавжуд аммо ЭАГ йўқ беморлар)/ назорат гуруҳ |                                         |      |     |      |          |      |     |             |
| Lys                                                                  | 96                                      | 87,3 | 176 | 83,8 | 0,7      | 0,50 | 1,3 | 0,68 - 2,59 |
| Asn                                                                  | 14                                      | 12,7 | 34  | 16,2 | 0,7      | 0,50 | 0,8 | 0,39 - 1,47 |
| Lys/Lys                                                              | 43                                      | 78,2 | 74  | 70,5 | 1,1      | 0,30 | 1,5 | 0,7 - 3,22  |
| Lys/Asn                                                              | 10                                      | 18,2 | 28  | 26,7 | 1,4      | 0,30 | 0,6 | 0,27 - 1,37 |
| Asn/Asn                                                              | 2                                       | 3,6  | 3   | 2,9  | 0,1      | 0,80 | 1,3 | 0,21 - 7,88 |

EDN1 гени Lys198Asn полиморф локусининг генотиплар таҳлили натижаси, ижобий Lys/Lys гомозигот генотипик варианты текширилаётган иккала гуруҳда ҳам энг кўп учраш даражасига эга эканлигини кўрсатди (1-кичик гуруҳда 63,2% ва назорат гуруҳида 70,5%) ( $p>0,05$ ). Гетерозигот Lys/Asn генотипи 1-кичик гуруҳда 33,3% ҳолатда аниқланди ва назорат гуруҳидан сезиларсиз даражада юқори бўлди. Мос равишда назорат гуруҳи иштирокчилари орасида ушбу генотип 26,7% ҳолатларда қайд этилди ( $\chi^2=0,8$ ;  $p=0,4$ ;  $OR=1,4$ ;  $95\% CI:0,68 - 2,77$ ) (4.2-жадвал). Мутант турдаги Asn/Asn

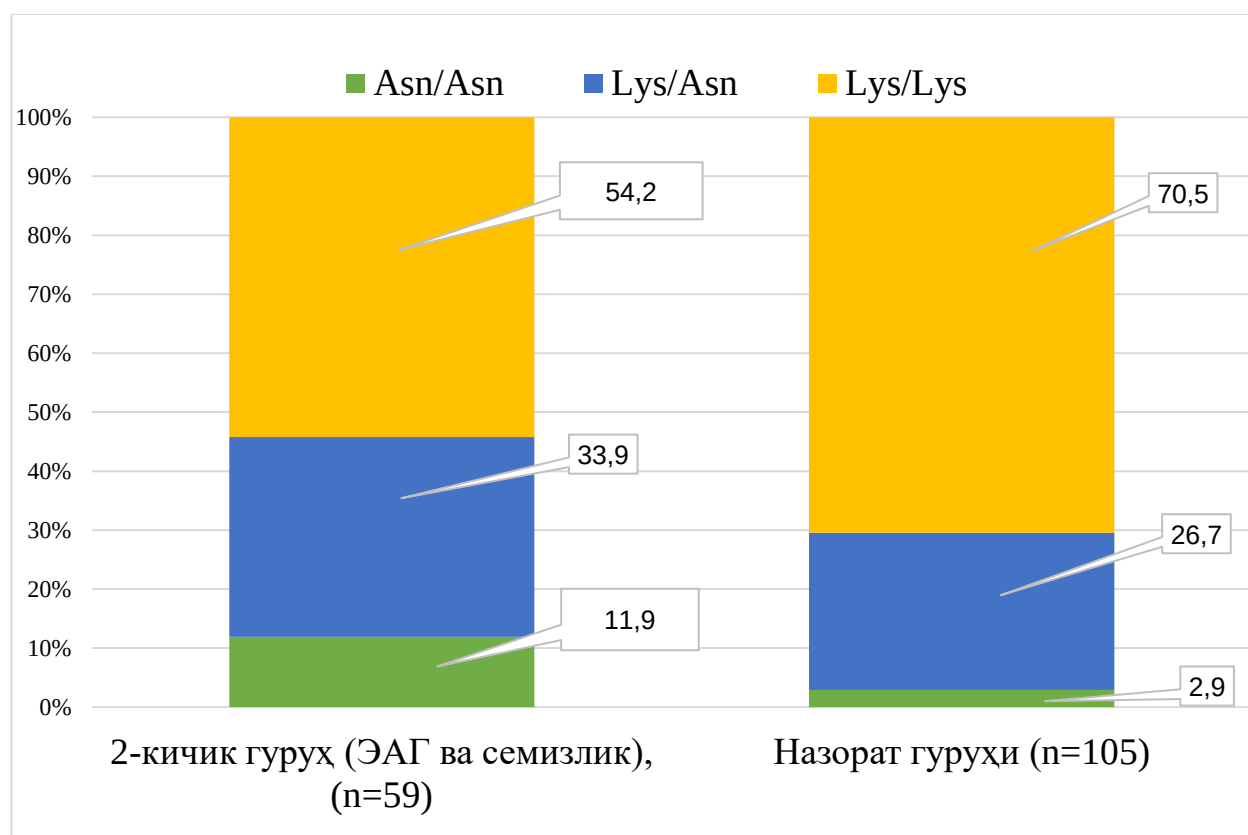
гомозигот генотиби иккала гуруҳда ҳам энг кам қайд этилди: 1-гуруҳда 3,5% ҳолатда ва назорат гуруҳида эса 2,9% ташкил этди, гуруҳлар орасидаги ушбу генотипнинг учраш частотасидаги фарқлар сезиларли даражада бўлмади ( $\chi^2=0,1$ ;  $p=0,9$ ;  $OR=1,2$ ; 95% CI:0,2-7,6) (4.2-жадвал).

Шундай қилиб, ўтказилган таҳлил натижаларимиз семизлиги бўлмаган аммо ЭАГ билан хасталанган беморлар ва шартли-соғлом шахслар ўртасида EDN1 гени Lys198Asn полиморф локусининг аллел ва генотипик вариантлари тақсимланишида сезиларли фарқларни кўрсатмади.

2-кичик гуруҳда аллелларнинг тақсимланишини таҳлил қилиш натижалари шуни кўрсатдики, ЭАГ ва семизлик билан оғриган беморлар орасида мажор турдаги Lys аллели 71,2% ҳолларда учраган, референс гуруҳида эса унинг частотаси 83,8% ни ташкил этган. Ушбу натижалар юқоридаги мажор аллел ташувчилари орасида у бўлмаган шахсларга нисбатан айниқса семизлик шароитида ЭАГ ривожланишига нисбатан потенциал ҳимоя таъсири кўрсатади ( $\chi^2=7,3$ ;  $p=0,01$ ;  $OR=0,5$ ; 95% CI:0,28-0,82). Аммо, EDN1 гени Lys198Asn полиморфизимининг минор турдаги Asn аллелининг учраш частотаси назорат гуруҳига (16,2%) нисбатан ЭАГ ва семизлиги мавжуд беморларнинг 2-кичик гуруҳи орасида (28,8%) сезиларли равишда юқори даражада эканлиги қайд этилди. Имкониятлар нисбати ушбу аллел мавжудлигида, семизлиги мавжуд беморларда ЭАГ ривожланиш хавфини назорат гуруҳига нисбатан сезиларли даражада 2,1 марта юқори эканлигини кўрсатади ( $\chi^2=7,3$ ;  $p=0,01$ ;  $OR=2,1$ ; 95% CI:1,23-3,58) (4.2-жадвал).

Шунингдек, EDN1 гени Lys198Asn полиморфизимининг генотипларнинг тақсимланишини таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, ёввойи гомозигот Lys/Lys генотиби ЭАГ ва семизлиги мавжуд беморлар орасида 54,2% да учраган, таққослаш гуруҳида эса унинг учраш даражаси 70,5% ни ташкил этган. Статистик таҳлил натижалари ушбу генотип семизлиги мавжуд беморларда ЭАГ ривожланиш эҳтимолини камайтириши мумкинлигини, яъни ушбу хасталикка нисбатан протектив таъсири мавжудлигини тахмин қилиш имконини беради ( $\chi^2=4,4$ ;  $p=0,05$ ;  $OR=0,5$ ; 95% CI:0,26-0,96). Гарчи, Lys/Asn

гетерозигот генотипнинг учраш частотасидаги фарқлар текширилаётган гуруҳлар орасида (2-кичик гуруҳ орасида 33,9 % ва назорат гуруҳида эса унинг частотаси 26,7 % ни ташкил этди (4.2-расм)) аҳамиятли даражада бўлмасада, ушбу генотип мавжудлиги семизлиги бўлган шахсларда шартли соғлом одамларга нисбатан ЭАГ ривожланиш хавфининг оширишига тенденция мавжудлигини кўрсатди. Ушбу гетерозигот генотип аниқланганда тана вазни ортган инсонларда ЭАГ ривожланиш хавфи юқоридаги генотип қайд этилмаган беморларга нисбатан 1,4 марта юқори эканлиги аниқланди ( $\chi^2=1$ ;  $p=0,4$ ; OR=1,4; 95% CI:0,71-2,81) (4.2-жадвал).



**4.2-расм. 2-кичик гуруҳ беморлари ва назорат гуруҳи ўртасида EDN1 гени Lys198Asn полиморф локусининг генотиплари тақсимланишининг қиёсий таҳлили**

4.2-расмдан кўриниб турибдики, EDN1 гени Lys198Asn полиморфизмининг салбий Asn/Asn генотиби ЭАГ ва семизлик билан текширилганлар орасида (11,9 %) назорат гуруҳига (2,9 %) нисбатан сезиларли даражада кўп учради ( $\chi^2 = 5,4$ ,  $p = 0,03$ ). Ушбу генотипнинг мавжудлигида, назорат гуруҳига нисбатан семизлиги мавжуд беморлар орасида ЭАГ



ривожланиш хавфининг 4,6 марта юқори эканлигини кўрсатди (OR=4,6; 95% CI:1,26-16,6) (4.2-жадвал).

Шундай қилиб, тадқиқотимиз натижалари ЭАГ ва семизлик билан оғриган беморлар ҳамда назорат гуруҳи ўртасида EDN1 гени Lys198Asn полиморфизимининг аллеллари ва генотипларининг тақсимланишида статистик жиҳатдан аҳамиятли фарқларни аниқлади. Минор Asn аллели ва салбий Asn/Asn генотиби ЭАГ ривожланиши хавфининг юқори бўлиши билан боғлиқ эканлиги маълум бўлди. Аксинча, мажор Lys аллели ва ижобий Lys/Lys гомозигот генотиби юқоридаги хасталиклар ривожланишига нисбатан протектив таъсирини кўрсатиши мумкинлиги аниқланди. Ушбу маълумотлар мазкур генетик маркернинг ЭАГ патогенезида, айниқса семизлик билан биргаликда, муҳим роль ўйнаши мумкинлигини кўрсатмоқда.

3-кичик гуруҳдаги аллеллар учраш даражаси таҳлили шуни кўрсатдики, EDN1 гени Lys198Asn полиморфизимининг ёввойи Lys аллели семизлиги мавжуд аммо ЭАГ билан хасталанмаган беморларнинг 87,3 фоизида мавжуд бўлган, референс гуруҳ орасида эса у 83,8 фоизни ташкил этган ҳамда гуруҳлар орасидаги фарқлар ишончли қийматларни ташкил этмаган ( $\chi^2 = 0,7$ ;  $p = 0,5$ ; OR = 1,3; 95% CI:0,68– 2,59). Ўз навбатида, юқоридаги генетик маркернинг мутант Asn аллели ЭАГ сиз семизлик кузатилган гуруҳнинг 12,7 фоизида учраган ва назорат гуруҳига нисбатан сезиларсиз равишда кам ҳолларда аниқланган. Мос равишда таққослаш гуруҳида ушбу аллелнинг частотаси 16,2 фоизни ташкил этган ( $\chi^2 = 0,7$ ;  $p = 0,5$ ; OR = 0,8; 95% CI:0,39– 1,47). Ушбу натижалар, EDN1 гени Lys198Asn полиморфизимининг иккала аллеллари ва семизликнинг бир ўзи кузатилган беморлар ўртасида яққол боғлиқлик йўқлигини тасдиқлайди (4.2-жадвал).

EDN1 (Lys198Asn) генетик детерминантининг генотиплари учраш частотаси 3-кичик гуруҳ беморлари ва назорат гуруҳида қуйидаги кўрсаткичларни ташкил этди (4.2-жадвал): ЭАГ сиз семизлиги мавжуд беморлар гуруҳида- Lys/Lys генотиби: 78,2%, Lys/Asn генотиби: 18,2% ва

Asn/Asn генотиби эса: 3,6%. Назорат гуруҳи орасида эса ушбу генотиплар мос равишда 70,5%, 26,7% ҳамда 2,9% ҳолатларда аниқланди.

Шундай қилиб, гуруҳлар ўртасида EDN1 генетик маркерининг текширилган аллел ва генотиплари тақсимланишини таҳлил қилиш натижасида, ЭАГ бўлмаган аммо семизлиги мавжуд беморлар гуруҳи ва назорат гуруҳи орасида статистик жиҳатдан сезиларли фарқлар аниқланмади ( $p>0,05$ ) (4.2-жадвал).

Тадқиқотимизнинг кейинги босқичида беморларнинг кичик гуруҳлари орасида ушбу аллел ва генотипларнинг учраш частотасидаги фарқлар ўрганилди.

Беморларнинг 1 ва 2-кичик гуруҳлари ўртасида EDN1 генетик маркерининг аллел ва генотиплари учраш частотасидаги фарқлар аҳамиятли даражага етиб бормади ( $p>0,05$ ) (4.3-жадвал).

Ўрганилаётган геннинг аллеллар частотасини таҳлил қилиш натижасида 1-кичик гуруҳ беморларининг 79,8 % ва 3-кичик гуруҳ беморларининг 87,3% да ёввойи Lys аллели мавжудлиги аниқланди. Ушбу маълумотлар ЭАГ ривожланмаган аммо семизлиги мавжуд беморларда ушбу аллел учраш даражасини ошиши эҳтимолини кўрсатса-да, статистик таҳлил натижалари аҳамиятли фарқлар мавжуд эмаслигини кўрсатди ( $\chi^2= 2,3$ ;  $p = 0,2$ ; OR = 0,6; 95% CI:0,28-1,18). Шунингдек, мутант Asn аллели 1-кичик гуруҳ беморларида 20,2 % ва 3-кичик гуруҳ беморларида 12,7 % ҳолларда аниқланди. Гуруҳлар орасидаги фарқлар статистик аҳамиятга эга бўлмасада, ушбу мутант аллел аниқланган беморларда ЭАГ ривожланиш эҳтимолий хавфи (1,7 марта) ортишига кучли тенденция мавжуд ( $\chi^2= 2,3$ ;  $p = 0,2$ ; OR = 1,7; 95% CI 0,85-3,55) (4.3-жадвал).

Худди шундай тенденция гетерозигот Lys/Asn генотиби аниқланган беморлар орасида ҳам мавжудлиги қайд этилди. Яъни, ушбу генотип аниқланган беморларда ЭАГ ривожланиш хавфи ушбу генотип кузатилмаган инсонларга нисбатан 2,3 марта юқори (1-кичик гуруҳ: 33,3 % ва 3-кичик гуруҳ: 18,2 %;  $\chi^2=3,3$ ;  $p=0,1$ ; OR=2,3; 95% CI:0,94 - 5,36) (4.3-жадвал). Lys/Lys (63,2

% ва 78,2 %;  $\chi^2=3,0$ ;  $p=0,1$ ;  $OR=0,5$ ; 95% CI:0,21-1,1) ҳамда Asn/Asn (3,5 % ва 3,6%;  $\chi^2=0,0$ ;  $p=0,98$ ;  $OR=1,0$ ; 95% CI:0,13-7,09) гомозигот вариантыдаги генотиплар иккала гуруҳда ҳам сезиларсиз даражада фарқ қилди (4.3-жадвал).

#### 4.3-жадвал

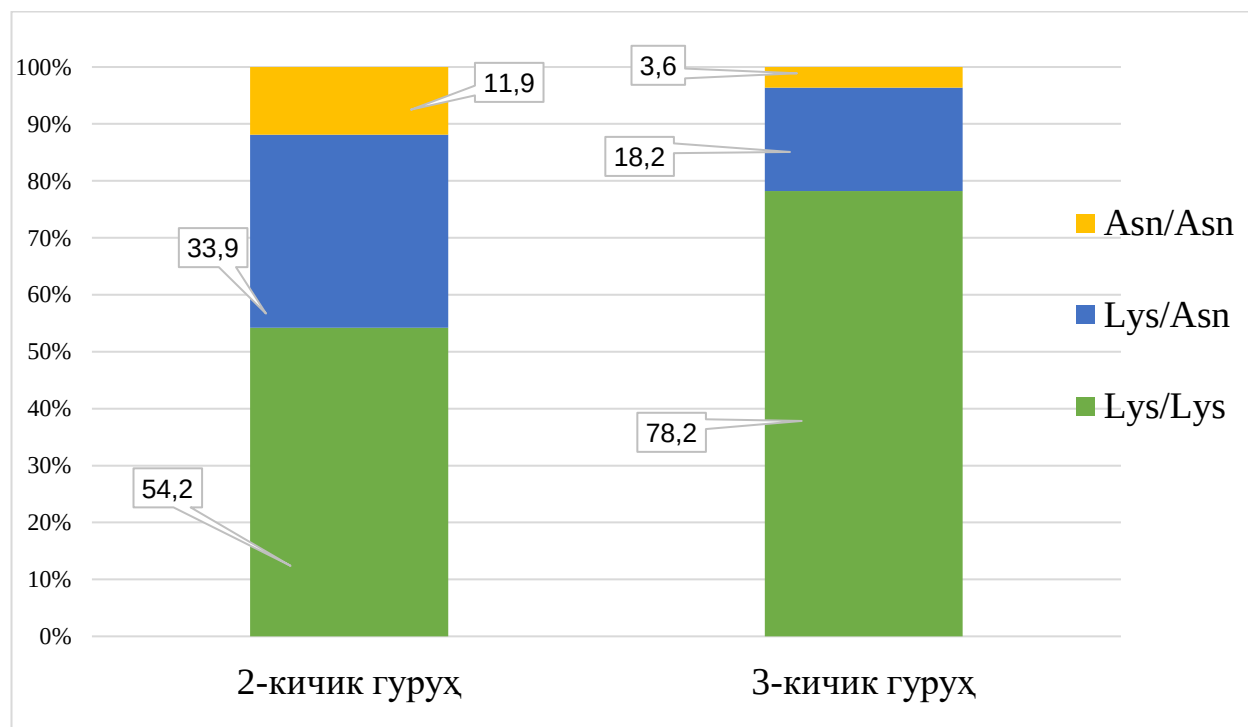
**Текширилаётган беморларнинг кичик гуруҳлари ўртасида EDN1 гени Lys198Asn полиморфизми аллел ва генотиплари тақсимланишининг қиёсий таҳлили, (n = 276)**

| Алел ва генотиплар<br>Lys198Asn                                                                                 |    | Текширилаётган аллел ва генотиплар сони |    |      | $\chi^2$ | р    | OR  | 95%CI        |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|-----------------------------------------|----|------|----------|------|-----|--------------|
| 1-кичик гурух (ЭАГ мавжуд аммо семизлик йўк беморлар)/<br>2-кичик гурух (ЭАГ ва семизлик мавжуд беморлар)       |    |                                         |    |      |          |      |     |              |
|                                                                                                                 | n  | %                                       | n  | %    |          |      |     |              |
| Lys                                                                                                             | 91 | 79,8                                    | 84 | 71,2 | 2,3      | 0,20 | 1,6 | 0,88 - 2,93  |
| Asn                                                                                                             | 23 | 20,2                                    | 34 | 28,8 | 2,3      | 0,20 | 0,6 | 0,34 - 1,14  |
| Lys/Lys                                                                                                         | 36 | 63,2                                    | 32 | 54,2 | 1,0      | 0,40 | 1,4 | 0,69 - 3,04  |
| Lys/Asn                                                                                                         | 19 | 33,3                                    | 20 | 33,9 | 0,0      | 0,95 | 1,0 | 0,45 - 2,11  |
| Asn/Asn                                                                                                         | 2  | 3,5                                     | 7  | 11,9 | 2,8      | 0,10 | 0,3 | 0,06 - 1,24  |
| 1-кичик гурух (ЭАГ мавжуд аммо семизлик йўк беморлар)/<br>3-кичик гурух (семизлик мавжуд аммо ЭАГ йўк беморлар) |    |                                         |    |      |          |      |     |              |
| Lys                                                                                                             | 91 | 79,8                                    | 96 | 87,3 | 2,3      | 0,20 | 0,6 | 0,28 - 1,18  |
| Asn                                                                                                             | 23 | 20,2                                    | 14 | 12,7 | 2,3      | 0,20 | 1,7 | 0,85 - 3,55  |
| Lys/Lys                                                                                                         | 36 | 63,2                                    | 43 | 78,2 | 3,0      | 0,10 | 0,5 | 0,21 - 1,1   |
| Lys/Asn                                                                                                         | 19 | 33,3                                    | 10 | 18,2 | 3,3      | 0,10 | 2,3 | 0,94 - 5,36  |
| Asn/Asn                                                                                                         | 2  | 3,5                                     | 2  | 3,6  | 0,0      | 0,98 | 1,0 | 0,13 - 7,09  |
| 2-кичик гурух (ЭАГ ва семизлик мавжуд беморлар)/<br>3-кичик гурух (семизлик мавжуд аммо ЭАГ йўк беморлар)       |    |                                         |    |      |          |      |     |              |
| Lys                                                                                                             | 84 | 71,2                                    | 96 | 87,3 | 8,9      | 0,01 | 0,4 | 0,18 - 0,71  |
| Asn                                                                                                             | 34 | 28,8                                    | 14 | 12,7 | 8,9      | 0,01 | 2,8 | 1,42 - 5,44  |
| Lys/Lys                                                                                                         | 32 | 54,2                                    | 43 | 78,2 | 7,3      | 0,01 | 0,3 | 0,15 - 0,74  |
| Lys/Asn                                                                                                         | 20 | 33,9                                    | 10 | 18,2 | 3,6      | 0,10 | 2,3 | 0,98 - 5,46  |
| Asn/Asn                                                                                                         | 7  | 11,9                                    | 2  | 3,6  | 2,7      | 0,20 | 3,6 | 0,77 - 16,49 |

EDN1 генетик маркерининг аллеллар тақсимотини таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, ЭАГ ва семизлик мавжуд бўлган беморларнинг 2-кичик гуруҳида Lys аллели частотаси 71,2 % ни, семизликнинг ўзи кузатилган 3-кичик гуруҳда эса 87,3 % ни ташкил этди ва гуруҳлар ўртасидаги фарқ статистик жиҳатдан аҳамиятли эканлиги аниқланди ( $\chi^2=8,9$ ;  $p=0,01$ ;  $OR=0,4$ ; 95% CI:0,18-0,71).

Салбий Asn аллели эса 2-кичик гуруҳдаги беморларнинг 28,8 % ида аниқланди ва 3-кичик гуруҳ беморларига нисбатан сезиларлик равишда кўп учради ( $\chi^2=8,9$ ;  $p=0,01$ ). Фақатгина семизлик аниқланган беморларнинг ушбу кичик гуруҳида эса ушбу салбий аллел атиги 12,7 % ҳолатларда қайд этилди. Имкониятлар нисбати  $OR=2,8$  ни ташкил этди ҳамда салбий Asn аллелининг семизлик фонида ЭАГ ривожланиши хавфи (2,8 марта) билан боғлиқлигини кўрсатди (95% CI:1,42-5,44) (4.3-жадвал).

Генотиплар тақсимотининг қиёсий таҳлили шуни кўрсатдики, гомозиготали Lys/Lys генотиби ЭАГ ва семизлиги бўлган шахсларнинг 54,2 % ида ва изоляцияланган семизлиги бўлган шахсларнинг 78,2 % ида учради. Аниқланган фарқлар статистик жиҳатдан аҳамиятли бўлиб, олинган маълумотлар Lys/Lys гомозигот вариантыдаги генотипнинг семизлик шароитида ҳимоя таъсирини кўрсатиб, ушбу беморларда ЭАГ ривожланиш эҳтимолини камайтириши мумкин эканлиги аниқланди ( $\chi^2=7,3$ ;  $p=0,01$ ;  $OR=0,3$ ; 95% CI:0,15-0,74) (4.3-расм).



**4.3-расм. 2 ва 3-кичик гуруҳ беморлари ўртасида EDN1 гени Lys198Asn полиморф локусининг генотиплари тақсимланишининг қиёсий таҳлили**

Шунингдек натижаларимиз, семизлик фонида Lys/Asn (2-кичик гуруҳ: 33,9 % ва 3-кичик гуруҳ: 18,2 %) ҳамда Asn/Asn (2-кичик гуруҳ: 11,9 % ва 3-кичик гуруҳ: 3,6 %) генотипларининг ЭАГ билан эҳтимолий боғлиқлигини аниқлади, бироқ олинган маълумотлар статистик ишончлилик даражасига етмади. Шунга қарамай, кузатилган тенденция ушбу генотиплари аниқланиши семизлиги бўлган шахсларда ЭАГ ривожланиш хавфини тахминан 2,3 дан 3,6 бараваргача ошириши мумкинлигини тахмин қилиш имконини беради ( $\chi^2=3,6$ ;  $p=0,1$ ; OR=2,3; 95% CI:0,98-5,46 ва  $\chi^2=2,7$ ;  $p=0,2$ ; OR=3,6; 95% CI:0,77-16,49) (4.3-жадвал).

Шундай қилиб, олинган маълумотлар EDN1 генетик маркерининг семизлиги бўлган инсонларда ЭАГ ривожланиш хавфини шакллантиришда аҳамиятлилигини кўрсатмоқда.

#### **4.1.2. Тадқиқот гуруҳларида NOS3 гени C-786T полиморф локуси аллел ва генотипларининг тақсимланиши**

Ўтказилган тадқиқот давомида, текширилаётган иштирокчиларда клиник ва фенотипик хусусиятларига кўра NOS3 генининг C-786T полиморфизми аллел ва генотипик вариантларининг частота хусусиятлари баҳоланди.

Таҳлил натижалари шуни кўрсатдики, асосий гуруҳда ўрганилган аллел ва генотиплар орасида NOS3 генининг (C-786T) мутант C аллелининг частотаси 29,8 % ни, у билан боғлиқ бўлган салбий C/C генотипи эса 11,7 % ни ташкил этган бўлса, назорат гуруҳида бу кўрсаткич 23,8 % ва 8,6 % га тенг бўлди. Маълумотларни  $\chi^2$  мезони ёрдамида статистик қайта ишлаш гуруҳлар ўртасида сезиларли фарқлар йўқлигини аниқлади ( $\chi^2=2,4$ ;  $p=0,2$  ва  $\chi^2=0,7$ ;  $p=0,5$ ). Аммо шунга қарамай, имкониятлар нисбатини баҳолаш асосий гуруҳда мутант C-аллели ва у билан боғлиқ салбий C/C генотипининг частотаси ошишига тенденцияни кўрсатди (OR=1,4; 95% CI:0,92-2,01 ва OR=1,4; 95% CI:0,62-3,22) (4.4-жадвал).

Шунингдек, асосий гуруҳда ўрганилаётган аллеллар орасида Т аллелининг частотаси 240 та (70,2 %) ни ташкил этди, назорат гуруҳида эса бу кўрсаткич 160 та (76,2 %) бўлди. Шу билан бирга ушбу гуруҳлар орасида Т/Т ёввойи генотиби ҳам, 52,0 % ҳамда 61,0 % ни ташкил этди. Имкониятлар нисбатини ҳисоблаш беморларнинг асосий гуруҳида ёввойи Т-аллел ҳамда гомозигот ижобий Т/Т генотиби частотасининг пасайишини кўрсатди, аммо гуруҳлар орасида сезиларли фарқларнинг йўқлиги уларнинг ЭАГ ривожланишига мумкин бўлган протектив ролини тасдиқлашга имкон бермади ( $\chi^2=2,4$ ;  $p=0,2$ ; OR=0,7; 95% CI:0,5-1,09 ва  $\chi^2=2,1$ ;  $p=0,2$ ; OR=0,7; 95% CI:0,42- 1,14) (4.4-жадвал).

#### 4.4-жадвал

**Текширилаётган беморларнинг асосий гуруҳи ва шартли-соғлом шахслар ўртасида NOS3 гени С-786Т полиморфизми аллел ва генотиплари тақсимланишининг қиёсий таҳлили, (n = 276)**

| Аллел ва<br>генотиплар<br>C-786T | Текширилаётган аллел ва<br>генотиплар сони |      |                   |      | $\chi^2$ | p    | OR  | 95%CI       |
|----------------------------------|--------------------------------------------|------|-------------------|------|----------|------|-----|-------------|
|                                  | Асосий<br>гурӯҳ                            |      | Назорат<br>гурӯҳи |      |          |      |     |             |
|                                  | n                                          | %    | n                 | %    |          |      |     |             |
| C                                | 102                                        | 29,8 | 50                | 23,8 | 2,4      | 0,20 | 1,4 | 0,92 - 2,01 |
| T                                | 240                                        | 70,2 | 160               | 76,2 | 2,4      | 0,20 | 0,7 | 0,5 - 1,09  |
| C/C                              | 20                                         | 11,7 | 9                 | 8,6  | 0,7      | 0,50 | 1,4 | 0,62 - 3,22 |
| C/T                              | 62                                         | 36,3 | 32                | 30,5 | 1,0      | 0,40 | 1,3 | 0,77 - 2,18 |
| T/T                              | 89                                         | 52,0 | 64                | 61,0 | 2,1      | 0,20 | 0,7 | 0,42 - 1,14 |

Шунингдек, ушбу генетик локуснинг гетерозигот С/Т генотиби учраш частотаси назорат гуруҳига (30,5 %) қараганда беморлар гуруҳида юқори бўлишига сушт тенденция мавжудлигини кўрсатди ва 36,3 % ҳолатларда қайд этилди ( $\chi^2=1,0$ ;  $p=0,4$ ; OR=1,3; 95% CI:0,77-2,18) (4.4-жадвал).

Беморларнинг кичик гуруҳларидаги ушбу генетик маркернинг аллел ва генотиплари тақсимоотида статистик аҳамиятли фарқлар кузатилмади ( $p>0,05$ ).

Кейинчалик, тадқиқот доирасида NOS3 гени С-786Т полиморфизмининг семизлик ҳамда ЭАГ мавжуд беморларнинг 3 та кичик гуруҳлари орасидаги

мумкин бўлган алоқасини нисбий-соғлом одамлардан иборат назорат гуруҳи билан таққослаб батафсил ўрганишга қаратилди. Ўтказилган таҳлил доирасида аллеллар ва генотипларнинг частотали хусусиятлари баҳоланди, шунингдек, асосий гуруҳни ташкил этган 3 ла кичик гуруҳ ва референс гуруҳи иштирокчилари ўртасида статистик қиёслаш амалга оширилди (4.5-жадвал).

#### 4.5-жадвал

**Текширилаётган беморларнинг кичик гуруҳлари ва шартли-соғлом шахслар ўртасида NOS3 гени C-786T полиморфизми аллел ва генотиплари тақсимланишининг қиёсий таҳлили, (n = 276)**

| Аллел ва генотиплар C-786T                                           | Текширилаётган аллел ва генотиплар сони |      |     |      | $\chi^2$ | p    | OR  | 95%CI       |
|----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|------|-----|------|----------|------|-----|-------------|
| 1-кичик гуруҳ (ЭАГ мавжуд аммо семизлик йўқ беморлар)/назорат гуруҳи |                                         |      |     |      |          |      |     |             |
|                                                                      | n                                       | %    | n   | %    |          |      |     |             |
| C                                                                    | 31                                      | 27,2 | 50  | 23,8 | 0,5      | 0,60 | 1,2 | 0,71 - 2,01 |
| T                                                                    | 83                                      | 72,8 | 160 | 76,2 | 0,5      | 0,60 | 0,8 | 0,5 - 1,41  |
| C/C                                                                  | 5                                       | 8,8  | 9   | 8,6  | 0,0      | 0,98 | 1,0 | 0,33 - 3,22 |
| C/T                                                                  | 21                                      | 36,8 | 32  | 30,5 | 0,7      | 0,50 | 1,3 | 0,67 - 2,62 |
| T/T                                                                  | 31                                      | 54,4 | 64  | 61,0 | 0,7      | 0,50 | 0,8 | 0,4 - 1,47  |
| 2-кичик гуруҳ (ЭАГ ва семизлик мавжуд беморлар)/ назорат гуруҳ       |                                         |      |     |      |          |      |     |             |
| C                                                                    | 33                                      | 28,0 | 50  | 23,8 | 0,7      | 0,50 | 1,2 | 0,74 - 2,07 |
| T                                                                    | 85                                      | 72,0 | 160 | 76,2 | 0,7      | 0,50 | 0,8 | 0,48 - 1,34 |
| C/C                                                                  | 7                                       | 11,9 | 9   | 8,6  | 0,5      | 0,50 | 1,4 | 0,51 - 4,06 |
| C/T                                                                  | 19                                      | 32,2 | 32  | 30,5 | 0,1      | 0,90 | 1,1 | 0,55 - 2,15 |
| T/T                                                                  | 33                                      | 55,9 | 64  | 61,0 | 0,4      | 0,60 | 0,8 | 0,43 - 1,55 |
| 3-кичик гуруҳ (семизлик мавжуд аммо ЭАГ йўқ беморлар)/ назорат гуруҳ |                                         |      |     |      |          |      |     |             |
| C                                                                    | 38                                      | 34,5 | 50  | 23,8 | 4,2      | 0,05 | 1,7 | 1,02 - 2,79 |
| T                                                                    | 72                                      | 65,5 | 160 | 76,2 | 4,2      | 0,05 | 0,6 | 0,36 - 0,98 |
| C/C                                                                  | 8                                       | 14,5 | 9   | 8,6  | 1,4      | 0,30 | 1,8 | 0,67 - 4,95 |
| C/T                                                                  | 22                                      | 40,0 | 32  | 30,5 | 1,5      | 0,30 | 1,5 | 0,77 - 3    |
| T/T                                                                  | 25                                      | 45,5 | 64  | 61,0 | 3,5      | 0,10 | 0,5 | 0,28 - 1,03 |

Таҳлил натижалари шуни кўрсатдики, ЭАГ мавжуд аммо семизлик ривожланган беморларнинг 1-кичик гуруҳда мутант C-аллел учраш частотаси 27,2 % (n=31) ни ташкил этган бўлса, шартли-соғлом инсонлар орасида бу

кўрсаткич 23,8% (n=50) ни ташкил этди. Маълумотларни статистик қайта ишлаш ушбу гуруҳлар орасида сезиларли фарқларни аниқламади ( $\chi^2=0,5$ ;  $p=0,6$ ;) ҳамда имкониятлар нисбатини баҳолаш (OR = 1,2; 95% CI:0,71–2,01) семизлиги йўқ аммо ЭАГ билан оғриган беморларда салбий С-аллел частотасининг ошишга (1,2 марта) тенденцияни кўрсатади, аммо статистик аҳамиятли фарқларнинг йўқлиги ишончли хулосалар чиқаришга имкон бермади (4.5-жадвал).

Текширилган аллеллар орасида яна бир ёввойи Т-аллел частотаси 1-кичик гуруҳда 72,8% (n= 83) ва назорат гуруҳида эса мос равишда 76,2 % (n=160) ни ташкил этди. Ушбу гуруҳлар ўртасидаги фарқ мутант С-аллел каби статистик жиҳатдан ишончли қийматларга эга бўлмади ( $\chi^2=0,5$ ;  $p=0,60$ ; OR=0,8; 95% CI:0,5–1,41). Ушбу натижалар NOS3 гени С-786Т полиморфизми ёввойи Т-аллел вариантнинг семизлик кузатилмаган беморлар орасида ЭАГ ривожланиш хавфи билан ишончли боғлиқлиги йўқлигини кўрсатади (4.5-жадвал).

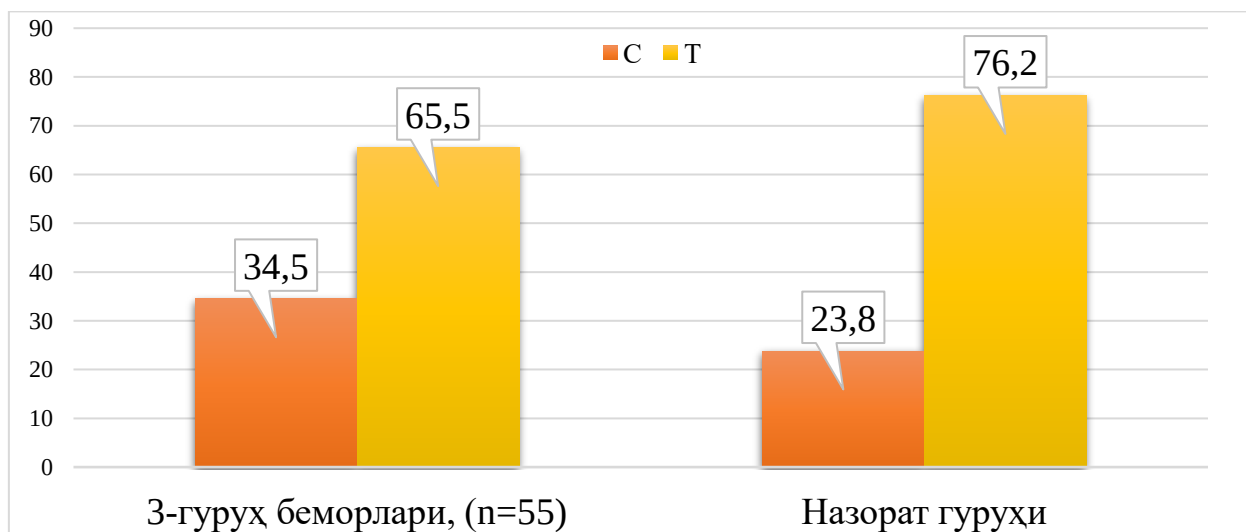
NOS3 генининг С-786Т полиморф варианты генотипларининг семизликсиз ЭАГ мавжуд ва назорат гуруҳлари ўртасидаги тақсимланишини таҳлил қилишда статистик жиҳатдан сезиларли фарқлар аниқланмади. Хусусан, минор аллел бўйича салбий С/С генотипининг частотаси иккала ҳам деярли бир хил кўрсаткичларга эга бўлди (1-кичик гуруҳда 8,8%, назорат гуруҳида 8,6%;  $\chi^2=0,0$ ;  $p=0,98$ ; OR=1,0; 95% CI:0,33–3,22). Ушбу маълумотлар юқорида қайд этилган генотипнинг семизлик аниқланмаган беморлар орасида ЭАГ ривожланишига қарши ҳеч қандай мойиллик ёки ҳимоя ролининг йўқлигини кўрсатади. Худди шундай ҳолат, С/Т гетерозигот генотипи текширувида ҳам кузатилди ва 1-кичик гуруҳда юқорида кўрсатилган генотип фақат кичик миқдорий устунликга эга эканлигини кўрсатди (36,8% га нисбатан 30,5%;  $\chi^2=0,7$ ;  $p=0,50$ ; OR=1,3; 95% CI:0,67–2,62), бу эса ушбу генотипик вариантнинг ўрганилаётган патология шаклланишига сезиларли таъсирини истисно қилади (4.5-жадвал).



Шунингдек, NOS3 генининг C-786T полиморф локусининг мутант турдаги T/T генотиби учун ҳам гуруҳлар орасида ишончли фарқлар аниқланмади, унинг учраш частотаси 1-кичик гуруҳда 54,4 % ни, таққослаш гуруҳида эса мос равишда 61,0 % ни ташкил этди ( $\chi^2=0,7$ ;  $p=0,50$ ; OR=0,8; 95% CI:0,4-1,47) (4.5-жадвал).

Олинган натижалар шуни кўрсатдики, 2-кичик гуруҳ ҳамда назорат гуруҳи орасида ҳам NOS3 генининг C-786T полиморф локусининг аллел ва генотиплари учраш частотасида ҳам статистик жиҳатдан ишончли фарқлар аниқланмади (4.5-жадвал).

3-гуруҳни таҳлил қилиш жараёнида назорат гуруҳига нисбатан NOS3 генининг C-786T полиморф локусининг C- ва T-аллеллар учраш частоталарида статистик жиҳатдан сезиларли фарқлар аниқланди (4.5-жадвал). Хусусан, минор C-аллел семизлик билан оғриган беморларда (34,5%) назорат гуруҳига (23,8%) қараганда сезиларли даражада кўпроқ ( $\chi^2=4,2$ ,  $p=0,05$ , OR=1,7; 95% CI:1,02 - 2,79), аксинча, мажор T-аллел семизлик билан оғриган беморларда (65,5%) соғлом одамларга (76,2%) қараганда сезиларли даражада камроқ учради ( $\chi^2=4,2$ ,  $p=0,05$ , OR=0,6; 95% CI:0,36-0,98) (4.4-расм).



**4.4-расм. 3-кичик гуруҳ беморлари ва назорат гуруҳи ўртасида NOS3 гени C-786T полиморф локусининг аллелари тақсимланишининг қиёсий таҳлили**

Семизлик билан оғриган беморларда салбий C-аллелининг сезиларли даражада юқори частотада учраши унинг метаболик бузилишларнинг

ривожланишидаги мумкин бўлган ролини кўрсатади, бу эса ушбу аллел аниқланган беморларда эндотелиал дисфункция ривожланиш эҳтимолини 1.7 марта юқори эканлигини англатади. Аксинча, мажор Т-аллел эса эндотелиал дисфункция ривожланишига протектив таъсирини намоён қилди ( $\chi^2=4,2$ ,  $p=0,05$ ,  $OR=0,6$ ; 95% CI: 0,36-0,98) (4.5-жадвал).

Генотиплар таҳлилида эса гуруҳлар орасида сезиларли фарқлар кузатилмади. Ёввойи Т/Т генотиби беморларнинг 3-кичик гуруҳида 45,5% ни ташкил этиб назорат гуруҳига (61,0%) нисбатан аҳамиятсиз кам учради ( $\chi^2=3,5$ ,  $p=0,1$ ,  $OR=0,5$ ; 95% CI: 0,28-1,03). Аммо, аҳамиятсиз фарқларга қарамай гетерозигот С/Т ва мутант С/С генотиплари аниқланган семизлиги мавжуд беморларда эндотелий функциясини бузилишига тенденция мавжуд ва ушбу беморларда эндотелиал дисфункция ривожланиш хавфи таққослаш гуруҳига нисбатан 1,5 ва 1,8 марта юқори (С/Т генотип: 40,0% қарши 30,5%;  $\chi^2=1,5$ ,  $p=0,35$ ,  $OR=1,5$ ; 95% CI: 0,77-3 ва С/С генотип: 14,5% қарши 8,6%;  $\chi^2=1,4$ ,  $p=0,3$ ,  $OR=1,8$ ; 95% CI: 0,67-4,95) (4.5-жадвал).

#### **§4.2. Асосий ва назорат гуруҳларида $\beta$ -адренергик рецепторлар генлари (ADRB1 Arg389Gly/Ser49Gly, ADRB2 Arg16Gly/Gln27Glu)**

**полиморфизмларининг аллел ва генотипик вариантлари частотасини таҳлил қилиш**

##### **4.2.1. Ўрганилаётган гуруҳларда ADRB1 генининг Arg389Gly ва Ser49Gly полиморфизмлари бўйича аллел ва генотипик вариантларнинг қиёсий таҳлили**

Маълумки, адабиётларда ADRB1 ва ADRB2 генларининг симпатoadренал тизимни бошқаришида муҳим роль ўйнаши ва ЭАГ ривожланишига ирсий мойиллик билан боғлиқлиги аниқланган.

Тадқиқот давомида ADRB1 гени Arg389Gly полиморфизмининг аллеллари частоталарининг таҳлили шуни кўрсатдики, ижобий Arg аллели шартли-соғлом одамлар популяциясида (82,4%) сезиларли даражада кўпроқ учради, беморларнинг асосий гуруҳида эса унинг учраш частотаси атиги

71,6% ни ташкил этди ( $\chi^2=8,2$ ;  $p=0,01$ ). Шу билан бирга, мутант турдаги Gly аллелининг учраш частотаси, аксинча, асосий гуруҳдаги беморлар орасида назорат намуналарига нисбатан сезиларли даражада юқори кўрсаткичларни қайд этди (28,4 % нисбатан 17,6%;  $\chi^2=8,2$ ;  $p=0,01$ ). Таҳлил натижалари, мутант турдаги Gly аллелининг мавжудлиги ўрганилаётган хасталиклар ривожланишига юқори мойиллик билан боғлиқ бўлиши мумкинлигини кўрсатди (OR=1,9; 95% CI:1,21-2,82). Аксинча, ижобий Arg аллелининг мавжудлиги эса ушбу патологик жараёнлар ривожланишига ирсий мойилликни камайтиради (OR=0,5; 95% CI:0,35 - 0,82) (4.6-жадвал).

ADRB1 гени Arg389Gly полиморфизмининг ёввойи Arg/Arg гомозигот варианты асосан назорат гуруҳида (68,6%) қайд этилган, беморлар орасида эса унинг частотаси референс гуруҳга қараганда сезиларли даражада паст (50,3%) бўлган. Бу натижалар ушбу гомозигот генотипнинг ЭАГ ва семизлик каби хасталиклар ривожланишига нисбатан ҳимоя таъсири бўлиши мумкинлигини кўрсатади ( $\chi^2=8,9$ ;  $p=0,01$ ; OR=0,5; 95% CI:0,28-0,77). Бунга қарама-қарши ўлароқ, ушбу маркернинг Arg/Gly гетерозигот генотиби асосий гуруҳ беморлари орасида таққослаш гуруҳига қараганда сезиларли даражада кўпроқ қайд этилди (42,7 % қарши 27,6 %). Статистик таҳлил натижалари, Arg/Gly гетерозигот генотиби аниқланган беморларда ушбу ўрганилаётган касалликлар ривожланишига юқори ирсий мойиллик мавжудлигини тасдиқлайди ҳамда ушбу генотип ташувчиларида ЭАГ ва семизлик каби хасталиклар ривожланиш нисбий хавфи назорат гуруҳига нисбатан сезиларли даражада 2,0 марта юқори ( $\chi^2=6,3$ ;  $p=0,03$ ; OR=2,0; 95% CI:1,16-3,29) (4.6-жадвал). Шунингдек, асосий гуруҳ беморлари ва таққослаш гуруҳи орасида (беморларда 7,0 %; шартли-соғлом одамларда 3,8 %) Gly/Gly генотипининг учраш частотасида статистик жиҳатдан сезиларли фарқнинг йўқлигига қарамай, ушбу салбий генотип мавжудлигида ЭАГ ва семизлик ривожланиш хавфи 1,9 марта юқори бўлишига тенденция мавжуд ( $\chi^2=1,2$ ;  $p=0,3$ ; OR=1,9; 95% CI:0,61-5,97) (4.6-жадвал).

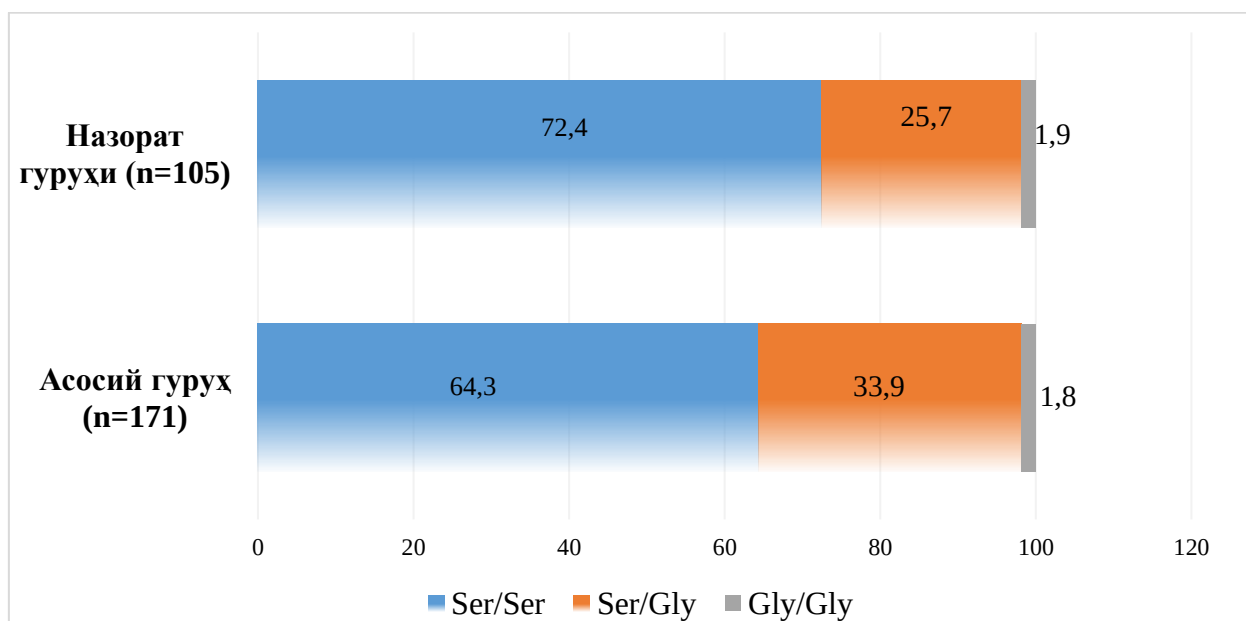
**Текширилаётган беморларнинг асосий гуруҳи ва шартли-соғлом шахслар ўртасида ADRB1 гени Arg389Gly/ Ser49Gly полиморфизмларининг аллел ва генотиплари тақсимланишининг қиёсий таҳлили, (n = 276)**

| Аллел ва<br>генотиплар<br>Arg389Gly | Текширилаётган аллел ва<br>генотиплар сони |      |                   |      | $\chi^2$ | p    | OR  | 95%CI       |
|-------------------------------------|--------------------------------------------|------|-------------------|------|----------|------|-----|-------------|
|                                     | Асосий<br>гурух                            |      | Назорат<br>гурухи |      |          |      |     |             |
|                                     | n                                          | %    | n                 | %    |          |      |     |             |
| Arg                                 | 245                                        | 71,6 | 173               | 82,4 | 8,2      | 0,01 | 0,5 | 0,35 - 0,82 |
| Gly                                 | 97                                         | 28,4 | 37                | 17,6 | 8,2      | 0,01 | 1,9 | 1,21 - 2,82 |
| Arg/Arg                             | 86                                         | 50,3 | 72                | 68,6 | 8,9      | 0,01 | 0,5 | 0,28 - 0,77 |
| Arg/Gly                             | 73                                         | 42,7 | 29                | 27,6 | 6,3      | 0,03 | 2,0 | 1,16 - 3,29 |
| Gly/Gly                             | 12                                         | 7,0  | 4                 | 3,8  | 1,2      | 0,30 | 1,9 | 0,61 - 5,97 |
| Аллел ва<br>генотиплар<br>Ser49Gly  | Текширилаётган аллел ва<br>генотиплар сони |      |                   |      | $\chi^2$ | p    | OR  | 95%CI       |
|                                     | Асосий<br>гурух                            |      | Назорат<br>гурухи |      |          |      |     |             |
|                                     | n                                          | %    | n                 | %    |          |      |     |             |
| Ser                                 | 278                                        | 81,3 | 179               | 85,2 | 1,4      | 0,30 | 0,8 | 0,47 - 1,2  |
| Gly                                 | 64                                         | 18,7 | 31                | 14,8 | 1,4      | 0,30 | 1,3 | 0,83 - 2,12 |
| Ser/Ser                             | 110                                        | 64,3 | 76                | 72,4 | 1,9      | 0,20 | 0,7 | 0,41 - 1,17 |
| Ser/Gly                             | 58                                         | 33,9 | 27                | 25,7 | 2,1      | 0,20 | 1,5 | 0,87 - 2,54 |
| Gly/Gly                             | 3                                          | 1,8  | 2                 | 1,9  | 0,0      | 0,95 | 0,9 | 0,15 - 5,59 |

Шунингдек, ADRB1 генининг яна бир Ser49Gly полиморф локусининг ўрганиш натижалари шуни кўрсатдики, аллел ва генотип частоталари таҳлили беморлар гуруҳлари ва назорат намунаси ўртасида статистик жиҳатдан сезиларли фарқлар мавжудлигини тасдиқламади.  $\beta$ 1-адренорецепторнинг ёввойи шакли билан боғлиқ бўлган мажор турдаги Ser аллели асосий гуруҳдаги беморларнинг 81,3% ва шартли-соғлом шахсларнинг 85,2% да аниқланди ( $\chi^2=1,4$ ;  $p=0,3$ ;  $OR=0,8$ ; 95% CI:0,47-1,2). Шу билан бирга, салбий минор Gly аллели беморларнинг 18,7% ва назорат гуруҳининг 14,8% да қайд этилди ( $\chi^2=1,4$ ;  $p=0,3$ ). Гарчи, гуруҳлар ўртасида сезиларли фарқлар йўқ бўлсада, ADRB1 гени Ser49Gly полиморфизмнинг минор Gly аллели аниқланганда ЭАГ ривожланишига мойиллик таъсирининг мавжудлигидан

далолат беради ва ушбу хасталиклар ривожланиш хавфини назорат гуруҳига нисбатан 1,3 марта юқори бўлишини тасдиқлайди ( $OR=1,3$ ; 95%  $CI:0,83-2,12$ ) (4.6-жадвал).

ADRB1 гени Ser49Gly полиморф маркерининг генотипик частоталари таҳлил қилинганда ҳам гуруҳлар ўртасида ишончли фарқлар аниқланмади (асосий гуруҳда: Ser/Ser гомозигот варианты – 64,3%; Ser/Gly гетерозигот варианты – 33,9%; Gly/Gly гомозигот варианты – 1,8% ва назорат гуруҳида мос равишда 72,4%, 25,7% ва 1,9% ҳолатларда қайд этилди) (4.5-расм). Аммо шунга қарамай, қолган генотипларда фақли ўлароқ, беморларда ушбу Ser/Gly гетерозигот вариантынинг (1,5 марта) кўпроқ учрашига тенденция кузатилган, бу эса унинг ЭАГ ва семизлик каби хасталиклар ривожланишида патогенетик аҳамияти тўғрисида хулосалар чиқаришга имкон беради ( $\chi^2=2,1$ ;  $p=0,2$ ;  $OR=1,5$ ; 95%  $CI:0,87-2,54$ ) (4.6-жадвал).



**4.5-расм. Асосий гуруҳ беморлари ва назорат гуруҳи ўртасида ADRB1 гени Arg389Gly полиморф локусининг аллелари тақсимланишининг қиёсий таҳлили**

Шунингдек, кейинги ўринларда асосий гуруҳ беморларининг 3 та кичик гуруҳ иштирокчилари ва референс гуруҳи ўртасида ҳам ADRB1 гени иккала полиморф локусининг аллел ҳамда генотиплари тарқалиш частотаси ва унинг ЭАГ ва семизлик ривожланишидаги аҳамияти баҳоланди.

Шундай қилиб, фақат ЭАГ билан оғриган 1-кичик гуруҳ беморлари ва назорат гуруҳидаги шахсларни таққослаганда, беморлар орасида ADRB1 гени Arg389Gly полиморфизми ижобий Arg аллелининг учраш частотаси сезиларли даражада паст эканлиги аниқланди (82,4% қарши 64,0%). Имкониятлар нисбати унинг ЭАГ ривожланиш нисбий хавфига потенциал ҳимоя ролини кўрсатди ( $\chi^2=13,6$ ;  $p=0,01$ ; OR=0,4; 95% CI:0,23–0,64) (4.7-жадвал). Ўз навбатида, ушбу генетик маркернинг мутант Gly аллели ушбу тоифадаги беморларда назорат гуруҳи иштирокчиларига нисбатан сезиларли даражада кўпроқ учради (36,0% нисбатан 17,6%). Бу эса, ушбу салбий аллелининг тана вазни нормал кўрсаткичларга эга бўлган инсонларда ҳам ЭАГ ривожланиш хавфини оширувчи омил сифатида қабул қилиш имконини беради ва ADRB1 гени Arg389Gly полиморфизми мутант Gly аллели ташувчиларида ушбу аллел қайд этилмаган инсонларга қараганда ЭАГ ривожланиш хавфини 2,6 марта юқори эканлигини тасдиқлайди ( $\chi^2=13,6$ ;  $p=0,01$ ; OR=2,6; 95% CI:1,57–4,39) (4.7-жадвал).

Генотипларнинг тақсимланишини таҳлил қилиш ҳам гуруҳлар ўртасида ишончли фарқларни кўрсатди. Шундай қилиб, ёввойи гомозигот Arg/Arg генотиби назорат гуруҳидаги 68,6% га нисбатан ушбу 1-кичик гуруҳ текширилувчилари орасида сезиларли равишда кам учради ва мос равишда 42,1% ҳолларда аниқланди ( $\chi^2=10,7$ ;  $p=0,01$ ). Ушбу таҳлил натижалари унинг ЭАГ ривожланишига мумкин бўлган протектив таъсирини кўрсатди (OR=0,3; 95% CI:0,17–0,64). Шу билан бирга, Arg/Gly гетерозигот варианты семизликсиз ЭАГ билан оғриган беморларда 43,9% ҳолларда учради, назорат гуруҳида эса унинг частотаси 27,6% ни ташкил этди ( $\chi^2=4,4$ ;  $p=0,05$ ). Маълумотлар, Arg/Gly гетерозигот генотип мавжудлигида касалликнинг ривожланиш эҳтимоли икки барабар юқори эканлигини тасдиқлайди (OR=2,0; 95% CI:1,05–4,00). Тана вазни нормал бўлган беморларда ЭАГ ривожланишига энг юқори хавф салбий Gly/Gly генотиби ташувчиларида қайд этилди. Унинг учраш частотаси ушбу беморларда 14,0% ни ташкил этди ва назорат гуруҳидаги кўрсаткичдан (3,8%) сезиларли равишда 3,5 барабар юқори эканлиги аниқланди ( $\chi^2=5,6$ ;  $p=0,03$ ; OR=4,1; 95% CI:1,28–13,28) (4.7-жадвал).

Текширилаётган беморларнинг кичик гуруҳлари ва шартли-соғлом шахслар ўртасида ADRB1 гени Arg389Gly полиморфизми аллел ва генотиплари тақсимланишининг қиёсий таҳлили, (n = 276)

| Аллел ва генотиплар Arg389Gly                                        | Текширилган аллеллар ва генотиплар сони |      |     |      | $\chi^2$ | p    | OR  | 95%CI        |
|----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|------|-----|------|----------|------|-----|--------------|
| 1-кичик гуруҳ (ЭАГ мавжуд аммо семизлик йўқ беморлар)/назорат гуруҳи |                                         |      |     |      |          |      |     |              |
|                                                                      | n                                       | %    | n   | %    |          |      |     |              |
| Arg                                                                  | 73                                      | 64,0 | 173 | 82,4 | 13,6     | 0,01 | 0,4 | 0,23 - 0,64  |
| Gly                                                                  | 41                                      | 36,0 | 37  | 17,6 | 13,6     | 0,01 | 2,6 | 1,57 - 4,39  |
| Arg/Arg                                                              | 24                                      | 42,1 | 72  | 68,6 | 10,7     | 0,01 | 0,3 | 0,17 - 0,64  |
| Arg/Gly                                                              | 25                                      | 43,9 | 29  | 27,6 | 4,4      | 0,05 | 2,0 | 1,05 - 4     |
| Gly/Gly                                                              | 8                                       | 14,0 | 4   | 3,8  | 5,6      | 0,03 | 4,1 | 1,28 - 13,28 |
| 2-кичик гуруҳ (ЭАГ ва семизлик мавжуд беморлар)/ назорат гуруҳ       |                                         |      |     |      |          |      |     |              |
| Arg                                                                  | 77                                      | 65,3 | 173 | 82,4 | 12,2     | 0,01 | 0,4 | 0,24 - 0,67  |
| Gly                                                                  | 41                                      | 34,7 | 37  | 17,6 | 12,2     | 0,01 | 2,5 | 1,49 - 4,15  |
| Arg/Arg                                                              | 22                                      | 37,3 | 72  | 68,6 | 15,1     | 0,01 | 0,3 | 0,14 - 0,52  |
| Arg/Gly                                                              | 33                                      | 55,9 | 29  | 27,6 | 12,9     | 0,01 | 3,3 | 1,73 - 6,41  |
| Gly/Gly                                                              | 4                                       | 6,8  | 4   | 3,8  | 0,7      | 0,40 | 1,8 | 0,45 - 7,49  |
| 3-кичик гуруҳ (семизлик мавжуд аммо ЭАГ йўқ беморлар)/ назорат гуруҳ |                                         |      |     |      |          |      |     |              |
| Arg                                                                  | 95                                      | 86,4 | 173 | 82,4 | 0,8      | 0,40 | 1,4 | 0,71 - 2,59  |
| Gly                                                                  | 15                                      | 13,6 | 37  | 17,6 | 0,8      | 0,40 | 0,7 | 0,39 - 1,41  |
| Arg/Arg                                                              | 40                                      | 72,7 | 72  | 68,6 | 0,3      | 0,60 | 1,2 | 0,59 - 2,52  |
| Arg/Gly                                                              | 15                                      | 27,3 | 29  | 27,6 | 0,0      | 0,98 | 1,0 | 0,47 - 2,04  |

ЭАГ ва семизлик каби коморбид ҳолатлар мавжуд бўлган 2-кичик гуруҳ беморларда ADRB1 гени Arg389Gly полиморфизмининг аллел ва генотиплари тарқалиш частоталарида 1-кичик гуруҳ каби ўхшаш натижалар аниқланди. Ушбу генетик маркернинг ижобий Arg аллели ва Arg/Arg гомозигот вариантининг частотаси беморлар орасида таққослаш гуруҳига нисбатан сезиларли равишда пастроқ эканлиги аниқланди (65,3% нисбатан 82,4% ва 37,3% нисбатан 68,6%) ва таҳлил натижалари унинг ЭАГ ва семизлик каби коморбид ҳолатлар ривожланишига мумкин бўлган ҳимоя ролини кўрсатди

( $\chi^2=12,2$ ;  $p=0,01$ ;  $OR=0,4$ ; 95%  $CI:0,24-0,67$  ва  $\chi^2=15,1$ ;  $p=0,01$ ;  $OR=0,3$ ; 95%  $CI:0,14-0,52$ ). Аммо, салбий Gly аллели ҳамда гетерозигот Arg/Gly генотипининг частотаси аксинча ЭАГ ва семизлиги мавжуд беморлар орасида сезиларли даражада юқорироқ (34,7% нисбатан 17,6% ва 55,9% нисбатан 27,6%) эканлигини кўрсатди ва семизлиги мавжуд ушбу мутант аллел ва гетерозигот генотип ташувчиларида ЭАГ ривожланиш хавфи 2,5 ҳамда 3,3 марта юқори бўлиши тасдиқланди ( $\chi^2=12,2$ ;  $p=0,01$ ;  $OR=2,5$ ; 95%  $CI:1,49-4,15$  ва  $\chi^2=12,9$ ;  $p=0,01$ ;  $OR=3,3$ ; 95%  $CI:1,73-6,41$ ) (4.7-жадвал). Шу билан бирга, мутант Gly/Gly гомозигот варианты беморлар орасида референс гуруҳига нисбатан камроқ учради (назорат гуруҳида 3,8% ва 2-кичик гуруҳда 6,8%) ва ушбу генотип учун гуруҳлар орасида статистик жиҳатдан аҳамиятли фарқлар аниқланмади ( $\chi^2=0,7$ ;  $p=0,40$ ;  $OR=1,8$ ; 95%  $CI:0,45-7,49$ ) (4.7-жадвал).

Шунингдек, 4.7-жадвалда кўрсатилганидек семизлиги мавжуд аммо ЭАГ ривожланмаган беморлар ва таққослаш гуруҳлари орасида ADRB1 гени Arg389Gly полиморфизмининг аллел ва генотиплари учраш частотасида аҳамиятли фарқлар кузатилмади ( $p>0,05$ ).

Тана вазни нормал аммо, ЭАГ билан оғриган беморлар 1-кичик гуруҳида  $\beta 1$ -адренорецепторнинг (ADRB1 гени Ser49Gly) нормал функционал фаоллиги билан боғлиқ Ser ёввойи аллелининг частотаси 86,8% ҳамда мутант Gly аллелининг улуши 13,2% ни ташкил этди. Бу кўрсаткичлар ва нисбий соғлом-шахсларда мос равишда 85,2% ҳамда 14,8% ҳолларда қайд этилди. Аммо, гуруҳлар орасида ADRB1 гени Ser49Gly полиморф локусининг аллелари улушида ишончли фарқлар кузатилмади ( $\chi^2=0,2$ ;  $p=0,70$ ;  $OR=1,1$ ; 95%  $CI:0,59-2,22$  ва  $\chi^2=0,2$ ;  $p=0,70$ ;  $OR=0,9$ ; 95%  $CI:0,45-1,7$ ) (4.8-жадвал).

Генотипик таҳлил ҳам статистик жиҳатдан аҳамиятли фарқлар йўқлигини кўрсатди (Ser/Ser гомозигот вариантынинг частотаси асосий гуруҳда 73,7% ва назорат гуруҳида 72,4% ни ташкил этди; Ser/Gly гетерозигот варианты 26,3% беморларда ва 25,7% соғлом шахсларда қайд этилди) ( $p>0,05$ ). Салбий Gly/Gly генотипи эса ушбу беморлар гуруҳи иштирокчилари орасида аниқланмади.



Текширилаётган беморларнинг кичик гуруҳлари ва шартли-соғлом шахслар ўртасида ADRB1 гени Ser49Gly полиморфизми аллел ва генотиплари тақсимланишининг қиёсий таҳлили, (n = 276)

| Аллел ва<br>генотиплар<br>Ser49Gly                                      | Текширилган аллеллар<br>ва генотиплар сони |      |     |      | $\chi^2$ | p    | OR  | 95%CI        |
|-------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|------|-----|------|----------|------|-----|--------------|
| 1-кичик гуруҳ (ЭАГ мавжуд аммо семизлик йўқ беморлар)/назорат<br>гуруҳи |                                            |      |     |      |          |      |     |              |
|                                                                         | n                                          | %    | n   | %    |          |      |     |              |
| Ser                                                                     | 99                                         | 86,8 | 179 | 85,2 | 0,2      | 0,70 | 1,1 | 0,59 - 2,22  |
| Gly                                                                     | 15                                         | 13,2 | 31  | 14,8 | 0,2      | 0,70 | 0,9 | 0,45 - 1,7   |
| Ser/Ser                                                                 | 42                                         | 73,7 | 76  | 72,4 | 0,0      | 0,90 | 1,1 | 0,52 - 2,21  |
| Ser/Gly                                                                 | 15                                         | 26,3 | 27  | 25,7 | 0,0      | 0,95 | 1,0 | 0,5 - 2,15   |
|                                                                         |                                            |      |     |      |          |      |     |              |
| 2-кичик гуруҳ (ЭАГ ва семизлик мавжуд беморлар)/ назорат гуруҳ          |                                            |      |     |      |          |      |     |              |
| Ser                                                                     | 95                                         | 80,5 | 179 | 85,2 | 1,2      | 0,30 | 0,7 | 0,4 - 1,29   |
| Gly                                                                     | 23                                         | 19,5 | 31  | 14,8 | 1,2      | 0,30 | 1,4 | 0,77 - 2,53  |
| Ser/Ser                                                                 | 36                                         | 61,0 | 76  | 72,4 | 2,3      | 0,20 | 0,6 | 0,3 - 1,17   |
| Ser/Gly                                                                 | 23                                         | 39,0 | 27  | 25,7 | 3,1      | 0,10 | 1,8 | 0,94 - 3,64  |
| 3-кичик гуруҳ (семизлик мавжуд аммо ЭАГ йўқ беморлар)/ назорат<br>гуруҳ |                                            |      |     |      |          |      |     |              |
| Ser                                                                     | 84                                         | 76,4 | 179 | 85,2 | 3,9      | 0,05 | 0,6 | 0,31 - 1     |
| Gly                                                                     | 26                                         | 23,6 | 31  | 14,8 | 3,9      | 0,05 | 1,8 | 1 - 3,18     |
| Ser/Ser                                                                 | 32                                         | 58,2 | 76  | 72,4 | 3,3      | 0,10 | 0,5 | 0,27 - 1,05  |
| Ser/Gly                                                                 | 20                                         | 36,4 | 27  | 25,7 | 2,0      | 0,20 | 1,7 | 0,82 - 3,32  |
| Gly/Gly                                                                 | 3                                          | 5,5  | 2   | 1,9  | 1,5      | 0,30 | 3,0 | 0,52 - 16,95 |

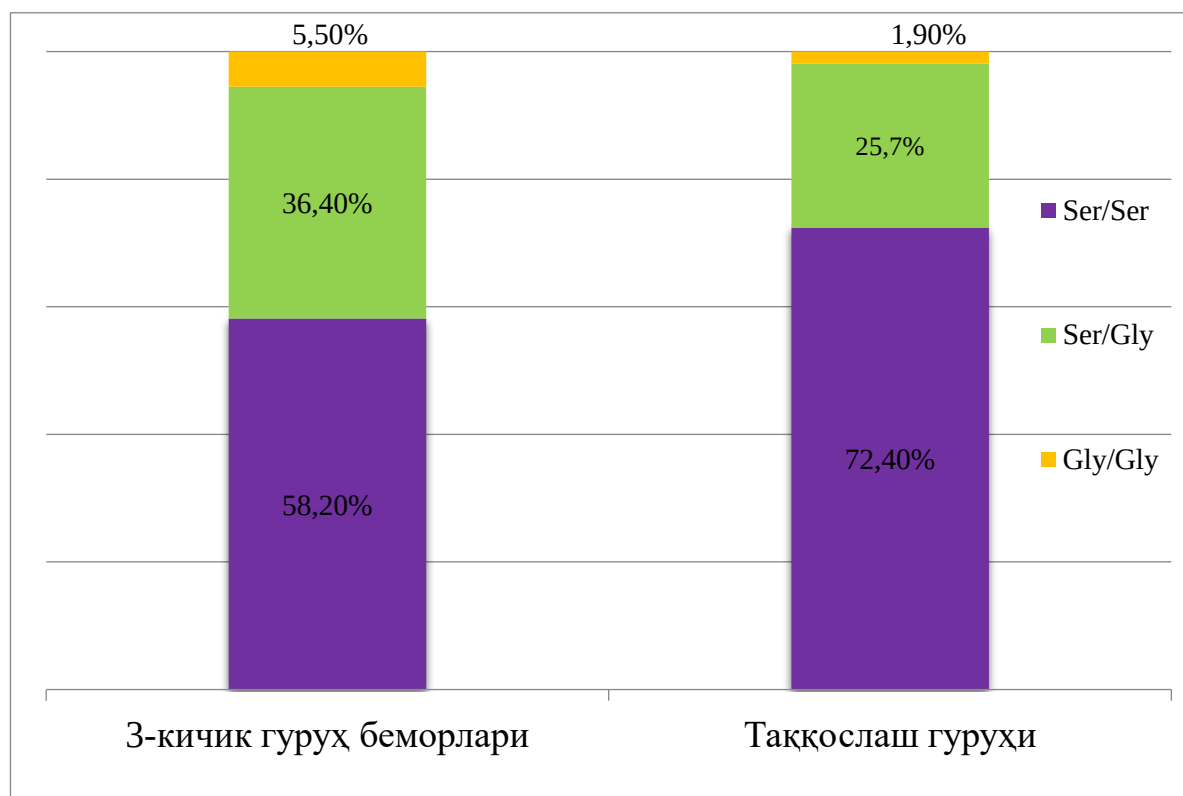
Тадқиқотимиз натижаларига мувофиқ, ЭАГ ва семизлик мавжуд бўлган 2-кичик гуруҳ беморлари (ёввойи Ser аллел 80,5%; нохуш Gly аллел 19,5%) ҳамда референс гуруҳида (ёввойи Ser аллел 85,2%; нохуш Gly аллел 14,8%) ADRB1 гени Ser49Gly полиморф маркерининг аллеллари тарқалиш частоталари ўртасида аҳамиятли фарқлар кузатилмади ( $\chi^2 < 3.84$ ;  $p > 0.05$ ). Аммо, ушбу ишончсиз фарқларга қарамай нохуш Gly аллели мавжудлигида

тана вазни юқори бўлган инсонларда ЭАГ ривожланиш хавфи таққослаш гуруҳига караганда 1,4 марта юқори бўлишига тенденция мавжуд ( $\chi^2=1,2$ ;  $p=0,3$ ;  $OR=1,4$ ; 95%  $CI:0,77-2,53$ ) (4.8-жадвал).

4.8-жадвалда келтирилган қиёсий таҳлилда ADRB1 гени Ser49Gly полиморфизми ёввойи гомозигот турдаги Ser/Ser генотиби ЭАГ ва семизлик мавжуд беморлар гуруҳида назорат гуруҳига нисбатан кам учраган ва мос равишда 61,0% ни ташкил этган. Назорат намуналари орасида эса ушбу турдаги генотип 72,4% ни ташкил этди, бироқ текширилаётган гуруҳлар орасида Ser/Ser ижобий генотиби тарқалиш частотасидаги фарқлар статистик ишончсиз бўлган ( $\chi^2<3.84$ ;  $p>0.05$ ). Шунингдек, 2-кичик гуруҳ беморлар орасида ADRB1 гени Ser49Gly полиморфизми гетерозигот Ser/Gly генотиби референс гуруҳига нисбатан сезиларсиз даражада юқори кўрсаткичларга эга бўлган (39,0%), нисбий соғлом шахслар гуруҳида эса бу кўрсаткич мос равишда 25.7% ни ташкил этди. Статистик таҳлил натижалари, ушбу гетерозигот генотип аниқланганда тана вазни индекси юқори инсонларда ЭАГ ривожланиш хавфи ушбу генотип аниқланмаган инсонларга нисбатан 1,8 марта юқори бўлишига тенденция мавжудлигини кўрсатди ( $\chi^2=3,1$ ;  $p=0,1$ ;  $OR=1,8$ ; 95%  $CI:0,94-3,64$ ). Назорат гуруҳидан фарқли ўлароқ (1,9%), 2-кичик гуруҳ беморлари орасида салбий Gly/Gly генотиби қайд этилмади (4.8-жадвал). Шу билан бирга, ЭАГ ривожланмаган аммо семизлиги мавжуд беморларнинг 3-кичик гуруҳи билан таққослаш гуруҳи орасида ADRB1 гени Ser49Gly полиморфизми аллел ва генотипларини тарқалиш даражасини қиёсий таҳлилига қарасак, 3-кичик гуруҳ беморларида минор типдаги Gly аллел учраши референс гуруҳига нисбатан сезиларли равишда 1.8 баробар юқори эканлиги билан тавсифланди (23,6% қарши 14,8%;  $\chi^2=3,9$   $p=0,05$ ;  $OR=1,8$ ; 95%  $CI:1,0-3,18$ ). Мажор турдаги Ser аллели тақсимооти эса гуруҳлар орасида қуйидагича бўлди: 3-кичик гуруҳ беморлари-76,4% ва назорат гуруҳи 85,2% ( $\chi^2=3,9$   $p=0,05$ ;  $OR=0,6$ ; 95%  $CI:0,31-1$ ) (4.8-жадвал).

Семизлиги мавжуд аммо, ЭАГ ривожланмаган беморлар гуруҳида ADRB1 гени Ser49Gly полиморфизми мутант турдаги гомозигот Gly/Gly

ҳамда гетерозигот Ser/Gly генотипларини учраш ҳолатларининг референс гуруҳига қараганда 3,0 ва 1,7 баробар кўпайиши (5,5% нисбатан 1,9% га;  $\chi^2=1,5$ ;  $p=0,3$ ; OR=3,0; 95% CI:0,52-16,95 ва 36,4% нисбатан 25,7% га;  $\chi^2=2,0$ ;  $p=0,2$ ; OR=1,7; 95% CI:0,82-3,32) бизга ушбу генотиплар ташувчиларида тана вазни ортиши ҳамда семизлик ривожланиши хавфи билан боғлиқлик тенденцияси мавжудлигини тасдиқлайди (4.6-расм).



**4.6-расм. Беморларнинг 3-кичик гуруҳи ҳамда таққослаш гуруҳи намуналаридаги ADRB1 гени Ser49Gly полиморфизми генотипларининг тарқалиш даражасининг қиёсий таҳлили**

Ёввойи гомозигот Ser/Ser генотиби тарқалиш даражаси эса 3-кичик гуруҳ беморларда (58,2%), назорат гуруҳидаги намуналарга нисбатан (72,4%) паст тарқалиш даражасига эга эканлиги аниқланди, аммо текширилаётган гуруҳлар ўртасида статистик сезиларли фарқлар аниқланмади ( $\chi^2=3,3$ ;  $p=0,1$ ; OR=0,5; 95% CI:0,27–1,05) (4.6-расм).

Бундан ташқари, ушбу тадқиқот доирасида ЭАГ ва семизликка чалинган беморлар гуруҳлари ўртасида ҳам мазкур полиморф локусларнинг аллел ва генотиплари учраш частотасидаги фарқларнинг қиёсий таҳлили ўтказилди. Тана вазни нормал лекин, ЭАГ мавжуд беморлар гуруҳида (1-кичик гуруҳ)

ADRB1 гени (Arg389Gly) салбий Gly аллелининг ишончли ошиши кузатилди ҳамда бу кўрсаткич ЭАГ ривожланмаган аммо, семизлиги мавжуд беморларнинг 3-кичик гуруҳига нисбатан мос равишда 3,6 баробар юқори кўрсаткични ташкил этди (36,0% нисбатан 13,6% га;  $\chi^2=14,9$ ;  $p=0,01$ ; OR=3,6; 95% CI:1,87–6,78). Аксинча, ёввойи Arg аллели 1-кичик гуруҳ беморлари орасида ТВИ юқори бўлган беморлар гуруҳига нисбатан сезиларли равишда кам учради ва мос равишда 65,3% ва 86,4% ни ташкил этди ( $\chi^2=14,9$ ;  $p=0,01$ ; OR=0,3; 95% CI:0,16–0,56). Аналогик ҳолат генотиплар тақсимоотида ҳам қайд этилди (4.9-жадвал).

#### 4.9-жадвал

**Текширилаётган беморларнинг кичик гуруҳлари ўртасида ADRB1 гени Arg389Gly полиморфизми аллел ва генотиплари тақсимланишининг қиёсий таҳлили, (n = 276)**

| Аллел ва<br>генотиплар<br>Arg389Gly                                                                             | Текширилган аллеллар<br>ва генотиплар сони |      |    |      | $\chi^2$ | р    | OR  | 95%CI       |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|------|----|------|----------|------|-----|-------------|
| 1-кичик гуруҳ (ЭАГ мавжуд аммо семизлик йўқ беморлар)/ 2-кичик<br>гуруҳ (ЭАГ ва семизлик мавжуд беморлар)       |                                            |      |    |      |          |      |     |             |
|                                                                                                                 | n                                          | %    | n  | %    |          |      |     |             |
| Arg                                                                                                             | 73                                         | 64,0 | 77 | 65,3 | 0,0      | 0,90 | 0,9 | 0,55 - 1,62 |
| Gly                                                                                                             | 41                                         | 36,0 | 41 | 34,7 | 0,0      | 0,90 | 1,1 | 0,62 - 1,81 |
| Arg/Arg                                                                                                         | 24                                         | 42,1 | 22 | 37,3 | 0,3      | 0,60 | 1,2 | 0,58 - 2,58 |
| Arg/Gly                                                                                                         | 25                                         | 43,9 | 33 | 55,9 | 1,7      | 0,20 | 0,6 | 0,3 - 1,28  |
| Gly/Gly                                                                                                         | 8                                          | 14,0 | 4  | 6,8  | 1,6      | 0,20 | 2,2 | 0,65 - 7,72 |
| 1-кичик гуруҳ (ЭАГ мавжуд аммо семизлик йўқ беморлар)/ 3-кичик<br>гуруҳ (семизлик мавжуд аммо ЭАГ йўқ беморлар) |                                            |      |    |      |          |      |     |             |
| Arg                                                                                                             | 73                                         | 64,0 | 95 | 86,4 | 14,9     | 0,01 | 0,3 | 0,15 - 0,54 |
| Gly                                                                                                             | 41                                         | 36,0 | 15 | 13,6 | 14,9     | 0,01 | 3,6 | 1,87 - 6,78 |
| Arg/Arg                                                                                                         | 24                                         | 42,1 | 40 | 72,7 | 10,7     | 0,01 | 0,3 | 0,13 - 0,59 |
| Arg/Gly                                                                                                         | 25                                         | 43,9 | 15 | 27,3 | 3,4      | 0,10 | 2,1 | 0,95 - 4,57 |
| 2-кичик гуруҳ (ЭАГ ва семизлик мавжуд беморлар)/ 3-кичик гуруҳ<br>(семизлик мавжуд аммо ЭАГ йўқ беморлар)       |                                            |      |    |      |          |      |     |             |
| Arg                                                                                                             | 77                                         | 65,3 | 95 | 86,4 | 13,7     | 0,01 | 0,3 | 0,16 - 0,56 |
| Gly                                                                                                             | 41                                         | 34,7 | 15 | 13,6 | 13,7     | 0,01 | 3,4 | 1,77 - 6,42 |
| Arg/Arg                                                                                                         | 22                                         | 37,3 | 40 | 72,7 | 14,4     | 0,01 | 0,2 | 0,1 - 0,48  |
| Arg/Gly                                                                                                         | 33                                         | 55,9 | 15 | 27,3 | 9,6      | 0,01 | 3,4 | 1,56 - 7,32 |

Шу билан бирга, 1 ва 2-кичик гуруҳлар ўртасида ADRB1 гени (Arg389Gly) аллел ва генотиплар тақсимоотида ишончли фарқлар кузатилмади ( $\chi^2 < 3.84$ ;  $p > 0.05$ ) (4.9-жадвал).

ADRB1 гени (Arg389Gly) ижобий Arg ва ёввойи Arg/Arg генотипининг учраш частотаси 2 ва 3-кичик гуруҳлар орасида мос равишда 65,3% нисбатан 86,4% ҳамда 37,3% нисбатан 72,4% ни ташкил этди. ТВИ юқори аммо, ЭАГ кузатилмаган беморлар гуруҳида ЭАГ ва семизлик ривожланган беморларнинг 2-кичик гуруҳига нисбатан юқоридаги аллел ва генотипнинг сезиларлик даражада ортиши унинг тана вазни ортган беморларда ЭАГ ривожланишидаги протектив таъсирини кўрсатади ( $\chi^2 = 13,7$ ;  $P = 0,01$ ;  $OR = 0,3$ ; 95% CI: 0,16-0,56 ва  $\chi^2 = 14,4$ ;  $P = 0,01$ ;  $OR = 0,2$ ; 95% CI: 0,1-0,48) (4.9-жадвал).

Аксинча, ADRB1 гени (Arg389Gly) салбий Gly аллели ва гетерозигот Arg/Gly генотипи аниқланганда семизлиги мавжуд беморларда ЭАГ ривожланиши эҳтимоли ишончли даражада 3,4 марта юқори эканлиги қайд этилди (2-кичик гуруҳ: 34,7% ва 55,9%; 3-кичик гуруҳ: 13,6% ва 27,3%;  $\chi^2 = 13,7$ ;  $P = 0,01$ ;  $OR = 3,4$ ; 95% CI: 1,77-6,42 ва  $\chi^2 = 9,6$ ;  $P = 0,01$ ;  $OR = 3,4$ ; 95% CI: 1,56-7,32) (4.9-жадвал).

Тадқиқотимиз давомида ADRB1 гени Ser49Gly полиморфизмининг ўрганилаётган хасталиклар ривожланишидаги аҳамиятини баҳолаш жараёнида асосий гуруҳни ташкил этган 3 та кичик гуруҳ беморлари орасидаги ушбу генетик маркернинг аллел ва генотиплари учраш частоталарини қиёсий таҳлилини ҳам ўтказдик (4.10-жадвал).

Шундай қилиб, ЭАГ мавжуд беморларнинг 1 ва 2-кичик гуруҳларида аллел ва генотиплар учраш частотаси қуйидагича бўлди:

1-кичик гуруҳ (ЭАГ мавжуд аммо семизлик йўқ беморлар) Ser аллел: 86,8%; Gly аллел: 13,2%; Ser/Ser генотип: 73,7%; Ser/Gly генотип: 26,3%. 2-кичик гуруҳ (ЭАГ ва семизлик мавжуд беморлар) Ser аллел: 80,5%; Gly аллел: 19,5%; Ser/Ser генотип: 61,0%; Ser/Gly генотип: 39,0%. Статистик таҳлил натижалари, иккала гуруҳ беморлари орасида аллел ва генотипларни учраш частотасидаги фарқлар ишончли қийматларни кўрсатмади ( $\chi^2 < 3.84$ ;

$p > 0.05$ ). Шунингдек, аналогик ҳолат ЭАГ ҳамда семизлиги мавжуд 2-кичик гуруҳ беморлари ҳамда фақатгина семизлик ривожланган 3-кичик гуруҳ беморлари орасида ҳам қайд этилди ( $\chi^2 < 3.84$ ;  $p > 0.05$ ) (4.10-жадвал).

#### 4.10-жадвал

**Текширилаётган беморларнинг кичик гуруҳлари ўртасида ADRB1 гени Ser49Gly полиморфизми аллел ва генотиплари тақсимланишининг қиёсий таҳлили, (n = 276)**

| Аллел ва<br>генотиплар<br>Ser49Gly                                                                              | Текширилган аллеллар<br>ва генотиплар сони |      |    |      | $\chi^2$ | р    | OR  | 95%CI       |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|------|----|------|----------|------|-----|-------------|
| 1-кичик гуруҳ (ЭАГ мавжуд аммо семизлик йўк беморлар)/ 2-кичик<br>гуруҳ (ЭАГ ва семизлик мавжуд беморлар)       |                                            |      |    |      |          |      |     |             |
|                                                                                                                 | п                                          | %    | п  | %    |          |      |     |             |
| Ser                                                                                                             | 99                                         | 86,8 | 95 | 80,5 | 1,7      | 0,20 | 1,6 | 0,79 - 3,23 |
| Gly                                                                                                             | 15                                         | 13,2 | 23 | 19,5 | 1,7      | 0,20 | 0,6 | 0,31 - 1,27 |
| Ser/Ser                                                                                                         | 42                                         | 73,7 | 36 | 61,0 | 2,1      | 0,20 | 1,8 | 0,82 - 3,92 |
| Ser/Gly                                                                                                         | 15                                         | 26,3 | 23 | 39,0 | 2,1      | 0,20 | 0,6 | 0,26 - 1,22 |
| 1-кичик гуруҳ (ЭАГ мавжуд аммо семизлик йўк беморлар)/ 3-кичик<br>гуруҳ (семизлик мавжуд аммо ЭАГ йўк беморлар) |                                            |      |    |      |          |      |     |             |
| Ser                                                                                                             | 99                                         | 86,8 | 84 | 76,4 | 4,1      | 0,05 | 2,0 | 1,02 - 4,08 |
| Gly                                                                                                             | 15                                         | 13,2 | 26 | 23,6 | 4,1      | 0,05 | 0,5 | 0,25 - 0,98 |
| Ser/Ser                                                                                                         | 42                                         | 73,7 | 32 | 58,2 | 3,0      | 0,10 | 2,0 | 0,91 - 4,44 |
| Ser/Gly                                                                                                         | 15                                         | 26,3 | 20 | 36,4 | 1,3      | 0,30 | 0,6 | 0,28 - 1,4  |
| 2-кичик гуруҳ (ЭАГ ва семизлик мавжуд беморлар)/ 3-кичик гуруҳ<br>(семизлик мавжуд аммо ЭАГ йўк беморлар)       |                                            |      |    |      |          |      |     |             |
| Ser                                                                                                             | 95                                         | 80,5 | 84 | 76,4 | 0,6      | 0,50 | 1,3 | 0,68 - 2,41 |
| Gly                                                                                                             | 23                                         | 19,5 | 26 | 23,6 | 0,6      | 0,50 | 0,8 | 0,42 - 1,47 |
| Ser/Ser                                                                                                         | 36                                         | 61,0 | 32 | 58,2 | 0,1      | 0,80 | 1,1 | 0,53 - 2,38 |
| Ser/Gly                                                                                                         | 23                                         | 39,0 | 20 | 36,4 | 0,1      | 0,80 | 1,1 | 0,52 - 2,39 |

Аммо, ЭАГ мавжуд беморлар (1-кичик гуруҳ) ва тана вазни юқори лекин ЭАГ ривожланмаган беморларнинг 3-кичик гуруҳи орасида ADRB1 гени Ser49Gly полиморф локусининг мажор ва минор турдаги аллеллари

учраш частоталарида сезиларли фарқлар аниқланди ( $\chi^2>3.84$ ;  $p<0.05$ ). Мажор турдаги Ser аллели ЭАГ мавжуд беморлар орасида 86,8% ни ташкил этди, минор турдаги Gly аллели эса 13,2% ҳолатларда аниқланди. Семизлик ривожланган беморлар орасида ушбу аллелар мос равишда 76,4% ва 23,6% ни ташкил этди.

Генотипларининг тарқалиш даражаси таҳлиliga кўра, 1-кичик гуруҳдаги беморларда ёввойи гомозигот турдаги Ser/Ser генотипини ташиш нисбати 3-кичик гуруҳдаги намуналарга қараганда бироз юқори даражада тарқалганлиги аниқланди, яъни 73,7% ва ушбу генотип семизлиги мавжуд беморлар гуруҳида мос равишда 58,2% ни ташкил қилди. Аксинча гетерозигот Ser/Gly генотип тана вазни индекси юқори беморлар орасида нисбатан кўпроқ тарқалганлиги кузатилди ва мос равишда 36,4% ни ташкил этди. ЭАГ мавжуд беморлар орасида ушбу генотип 26,3% ҳолатларда қайд этилди. Шунга қарамай гуруҳлар орасидаги фарқлар аҳамиятсиз эканлиги аниқланди ( $\chi^2<3.84$ ;  $p>0.05$ ) (4.10-жадвал).

Шундай қилиб, ADRB1 гени (Arg389Gly, Ser49Gly) полиморфизмлари салбий аллел ва генотиплари семизлиги мавжуд беморларда ЭАГ ривожланишига наслий мойиллик хавфини оширувчи муҳим омиллардан бири эканлигини кўрсатди. Аксинча, ижобий аллел ва генотиплари эса ушбу беморлар гуруҳида ЭАГ ривожланишига протектив таъсирини намоён қилди.

#### **4.2.2. Тадқиқот гуруҳларида ADRB2 генининг Arg16Gly ва Gln27Glu полиморфизмларига оид аллел ва генотипик вариантларнинг тақсимланиши**

Статистик таҳлил натижалари шуни кўрсатдики, асосий гуруҳда ADRB2 гени Arg16Gly полиморфизмининг ижобий Arg аллелининг частотаси назорат гуруҳига нисбатан бироз юқори, аммо унинг мавжудлиги ЭАГ ривожланиш хавфига таъсир қилмайди (мос равишда 60,8% ва 59,5%;  $\chi^2=0,1$ ; OR=1,1; 95% CI:0,74-1,5;  $p=0,8$ ).

#### 4.11-жадвал

**Текширилаётган беморларнинг кичик гуруҳлари ва шартли-соғлом шахслар ўртасида ADRB2 гени (Arg16Gly/Gln27Glu) полиморфизмлари аллел ва генотиплари тақсимланишининг қиёсий таҳлили, (n = 276)**

| Аллел ва<br>генотиплар<br>Arg16Gly | Текширилган аллеллар ва<br>генотиплар сони |      |                   |      | $\chi^2$ | p    | OR  | 95%CI       |
|------------------------------------|--------------------------------------------|------|-------------------|------|----------|------|-----|-------------|
|                                    | Асосий<br>гурух                            |      | Назорат<br>гурухи |      |          |      |     |             |
|                                    | n                                          | %    | n                 | %    |          |      |     |             |
| Arg                                | 208                                        | 60,8 | 125               | 59,5 | 0,1      | 0,80 | 1,1 | 0,74 - 1,5  |
| Gly                                | 134                                        | 39,2 | 85                | 40,5 | 0,1      | 0,80 | 0,9 | 0,67 - 1,35 |
| Arg/Arg                            | 69                                         | 40,4 | 38                | 36,2 | 0,5      | 0,50 | 1,2 | 0,72 - 1,97 |
| Arg/Gly                            | 70                                         | 40,9 | 49                | 46,7 | 0,9      | 0,40 | 0,8 | 0,49 - 1,29 |
| Gly/Gly                            | 32                                         | 18,7 | 18                | 17,1 | 0,1      | 0,80 | 1,1 | 0,59 - 2,1  |
| Аллел ва<br>генотиплар<br>Gln27Glu | Текширилган аллеллар ва<br>генотиплар сони |      |                   |      | $\chi^2$ | p    | OR  | 95%CI       |
|                                    | Асосий<br>гурух                            |      | Назорат<br>гурухи |      |          |      |     |             |
|                                    | n                                          | %    | n                 | %    |          |      |     |             |
| Gln                                | 261                                        | 76,3 | 161               | 76,7 | 0,0      | 0,95 | 1,0 | 0,65 - 1,47 |
| Glu                                | 81                                         | 23,7 | 49                | 23,3 | 0,0      | 0,95 | 1,0 | 0,68 - 1,53 |
| Gln/Gln                            | 99                                         | 57,9 | 61                | 58,1 | 0,0      | 0,98 | 1,0 | 0,61 - 1,62 |
| Gln/Glu                            | 63                                         | 36,8 | 39                | 37,1 | 0,0      | 0,98 | 1,0 | 0,6 - 1,63  |
| Glu/Glu                            | 9                                          | 5,3  | 5                 | 4,8  | 0,0      | 0,90 | 1,1 | 0,36 - 3,41 |

Ҳисобланган имкониятлар нисбати коэффиценти шуни кўрсатдики, беморларда Gly ноқулай функционал аллели аниқланганда, назорат гуруҳи вакилларига нисбатан ўрганилаётган патологиянинг ривожланиш хавфи кузатилмади (мос равишда 39,2% ва 40,5%;  $\chi^2=0,1$ ; OR=0,9; 95% CI:0,67-1,35; p=0,8) (4.11-жадвал).

Тадқиқотга жалб қилинган беморларнинг асосий гуруҳида ADRB2 гени Arg16Gly полиморфизмининг Arg/Arg гомозигот генотипининг сезиларсиз кўпайиши аниқланди (мос равишда 40,4% га қарши 36,2%;  $\chi^2=0,5$ ; OR=1,2; 95% CI:0,72-1,97; p=0,5), шунингдек, назорат гуруҳига



нисбатан беморлар орасида мутант Gly/Gly генотипининг учраш частотаси ҳам бироз юқори эканлиги қайд этилди (мос равишда 18,7% ва 17,1%,  $\chi^2=0,1$ ; OR=1,1; 95% CI:0,59-2,1;  $p=0,8$ ). Ушбу натижалар гуруҳлар орасида юқоридаги генотипларнинг қиёсий таҳлилида генотиплар тақсимоотида аҳамиятли фарқлар йўқлигини кўрсатди. Беморлар орасида Arg/Gly ноқулай гетерозигот генотипини ташувчилар улушининг назорат гуруҳига нисбатан бироз камайиши аниқланди (мос равишда 40,9% ва 46,7%) ( $\chi^2=0,9$ ; OR=0,8; 95% CI:0,49-1,29;  $p=0,8$ ) (4.11-жадвал).

Бу эса ADRB2 гени Arg16Gly полиморфизмининг аллел ва генотиплари аниқланганда семизликдан азият чекаётган беморларда ЭАГ ривожланиш хавфи йўқлигини кўрсатади.

Ҳисобланган имкониятлар нисбати коэффиценти шуни кўрсатдики, ADRB2 Gln27Glu полиморф локусининг функционал ноқулай турдаги Glu аллелини учраш даражаси асосий гуруҳ беморлари ва назорат гуруҳи вакилларида бир хил кўрсаткичларни ташкил этди (мос равишда 23,7% ва 23,3%). Тадқиқот давомида олинган маълумотлар шуни кўрсатадики, ушбу турдаги аллел мавжуд бўлганда ТВИ юқори бўлган беморларда ЭАГ ривожланиш хавфи ортмайди ( $\chi^2=0,0$ ; OR=1,0; 95% CI:0,68-1,53;  $p=0,9$ ). Худди шундай ҳолат ижобий турдаги Gln аллели мавжудлигида ҳам кузатилди (76,3% нисбатан 76,7%;  $\chi^2=0,0$ ; OR=1,1; 95% CI:0,65-1,47;  $p=0,9$ ) (4.11-жадвал).

Юқорида келтирилган асосий гуруҳ беморлари ва референс гуруҳи иштирокчилари орасида Gln/Gln генотипининг гомозигот варианты (асосий гуруҳ - 57,9% ва назорат гуруҳи - 58,1%) ва Gln/Glu гетерозигот генотипининг (асосий гуруҳ - 36,8% ва назорат гуруҳи - 37,1%) статистик фарқи аҳамиятсиз эканлиги аниқланди. Бу эса ушбу генотиплар мавжуд бўлганда мазкур патологиянинг ривожланиш хавфи йўқлигини кўрсатади ( $\chi^2=0,0$ ; OR=1,0; 95%CI:0,61-1,62;  $p=0,9$  ва  $\chi^2=0,0$ ; OR=1,0; 95% CI:0,6-1,63;  $p=0,9$ ). Шу билан бирга, гуруҳлар орасида (асосий гуруҳ - 5,3% ва назорат гуруҳи - 4,8%) ноқулай мутант Glu/Glu генотипи учраш частотасидаги

фарқлар ҳам аҳамиятсиз бўлиб, тадқиқот давомида юқорида кўрсатилган генотип аниқланганда ҳам ушбу патологиянинг ривожланиш хавфи ошмаслиги маълум бўлди ( $\chi^2=0,0$ ; OR=1,1; 95% CI:0,36-3,41;  $p=0,9$ ) (4.11-жадвал).

Кейинги босқичларда ADRB2 гени полиморф локусларининг аллел ва генотиплари тақсимланишини асосий гуруҳ беморларининг кичик гуруҳлари ва референс наъмуналари ўртасида олиб бордик.

Асосий гуруҳ беморларини ташкил этган 3 кичик гуруҳ орасида ADRB2 гени Arg16Gly полиморфизмининг аллел ва генотиплари қиёсий таҳлили статистик ишончли фарқларни кўрсатмади ( $p>0.05$ ) (4.12-жадвал).

Статистик маълумотларга кўра, асосий гуруҳни ташкил этган 1-кичик гуруҳ беморларнинг 64,9 фоизда ADRB2 гени Arg16Gly полиморфизмининг ижобий Arg аллели аниқланган, назорат гуруҳида эса ушбу аллелнинг тарқалиш частотаси юқорида кўрсатилган гуруҳга нисбатан бироз пастроқ бўлиб, 59,5 фоизни ташкил этган ( $\chi^2=0,9$ ; OR=1,3; 95% CI:0,78-2,02;  $p=0,4$ ). Аксинча, мутант Gly аллелининг сони 1-кичик гуруҳда 35,1 фоизни ташкил этиб, бу кўрсаткич референс гуруҳ кўрсаткичига (40,5%) нисбатан бир оз камроқ бўлган ( $\chi^2=0,9$ ; OR=0,8; 95% CI:0,5-1,28;  $p=0,4$ ) (4.12-жадвал).

Шу билан бирга, тана вазни нормал аммо, ЭАГ ривожланган беморлар гуруҳида Arg/Arg гомозигот генотипининг кўрсаткичи 45,6% ни ташкил этган бўлса, назорат гуруҳида бу кўрсаткич 36,2 % га тенг бўлди. Беморлар орасида ушбу генотипнинг юқори даражада учрашига қарамай, статистик таҳлиллар назорат гуруҳи кўрсаткичлари билан аҳамиятсиз фарқларни кўрсатди ( $\chi^2=1,4$ ; OR=1,5; 95% CI:0,77-2,85;  $p=0,3$ ). Аксинча, Arg/Gly ва Gly/Gly генотиплари шартли соғлом шахслар иштирокчилари орасида ЭАГ мавжуд беморларга нисбатан сезиларсиз даражада кўпроқ қайд этилди ва 46,7% ҳамда 17,1% ни ташкил этди. 1-кичик гуруҳ иштирокчилари орасида эса ушбу генотиплар мос равишда 38,6% ва 15,8% ни ташкил этди ( $\chi^2<3.84$ ;  $p>0.05$ ) (4.12-жадвал).

## 4.12-жадвал

Текширилаётган беморларнинг кичик гуруҳлари ўртасида ADRB2 гени Arg16Gly полиморфизми аллел ва генотиплари тақсимланишининг қиёсий таҳлили, (n = 276)

| Аллел ва генотиплар Arg16Gly                                         | Текширилган аллеллар ва генотиплар сони |      |     |      | $\chi^2$ | p    | OR  | 95%CI       |
|----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|------|-----|------|----------|------|-----|-------------|
| 1-кичик гуруҳ (ЭАГ мавжуд аммо семизлик йўқ беморлар)/назорат гуруҳи |                                         |      |     |      |          |      |     |             |
|                                                                      | n                                       | %    | n   | %    |          |      |     |             |
| Arg                                                                  | 74                                      | 64,9 | 125 | 59,5 | 0,9      | 0,40 | 1,3 | 0,78 - 2,02 |
| Gly                                                                  | 40                                      | 35,1 | 85  | 40,5 | 0,9      | 0,40 | 0,8 | 0,5 - 1,28  |
| Arg/Arg                                                              | 26                                      | 45,6 | 38  | 36,2 | 1,4      | 0,30 | 1,5 | 0,77 - 2,85 |
| Arg/Gly                                                              | 22                                      | 38,6 | 49  | 46,7 | 1,0      | 0,40 | 0,7 | 0,37 - 1,38 |
| Gly/Gly                                                              | 9                                       | 15,8 | 18  | 17,1 | 0,0      | 0,90 | 0,9 | 0,38 - 2,17 |
| 2-кичик гуруҳ (ЭАГ ва семизлик мавжуд беморлар)/назорат гуруҳи       |                                         |      |     |      |          |      |     |             |
| Arg                                                                  | 64                                      | 54,2 | 125 | 59,5 | 0,9      | 0,40 | 0,8 | 0,51 - 1,27 |
| Gly                                                                  | 54                                      | 45,8 | 85  | 40,5 | 0,9      | 0,40 | 1,2 | 0,79 - 1,96 |
| Arg/Arg                                                              | 19                                      | 32,2 | 38  | 36,2 | 0,3      | 0,70 | 0,8 | 0,43 - 1,65 |
| Arg/Gly                                                              | 26                                      | 44,1 | 49  | 46,7 | 0,1      | 0,80 | 0,9 | 0,47 - 1,71 |
| Gly/Gly                                                              | 14                                      | 23,7 | 18  | 17,1 | 1,0      | 0,40 | 1,5 | 0,69 - 3,29 |
| 3-кичик гуруҳ (семизлик мавжуд аммо ЭАГ йўқ беморлар)/назорат гуруҳи |                                         |      |     |      |          |      |     |             |
| Arg                                                                  | 70                                      | 63,6 | 125 | 59,5 | 0,5      | 0,50 | 1,2 | 0,74 - 1,92 |
| Gly                                                                  | 40                                      | 36,4 | 85  | 40,5 | 0,5      | 0,50 | 0,8 | 0,52 - 1,35 |
| Arg/Arg                                                              | 24                                      | 43,6 | 38  | 36,2 | 0,8      | 0,40 | 1,4 | 0,7 - 2,65  |
| Arg/Gly                                                              | 22                                      | 40,0 | 49  | 46,7 | 0,6      | 0,50 | 0,8 | 0,39 - 1,48 |
| Gly/Gly                                                              | 9                                       | 16,4 | 18  | 17,1 | 0,0      | 0,95 | 0,9 | 0,39 - 2,27 |

4.12-жадвалдан кўриниб турибдики, ТВИ юқори ҳамда ЭАГ ривожланган беморлар гуруҳида ва референс гуруҳлари орасида мажор турдаги Arg аллели ва Gly минор аллели сони деярли бир хил натижаларни қайд этди (мос равишда 54,2% ва 59,5% ҳамда 45,8% ва 40,5%). Статистик таҳлил натижалари шуни кўрсатдики, гуруҳлар орасида ушбу аллеларнинг аҳамиятлилик даражаси 0,9 ( $\chi^2$ ) га тенг бўлди ҳамда  $p > 0,05$  га тўғри келди.

Генотиплар таҳлили шуни кўрсатдики, 2-кичик гуруҳ беморларида ижобий Arg/Arg генотиби 32,2% ҳолатларда аниқланиб назорат наъмуналаридан бир оз пастроқ кўрсаткичларни қайд этди. Референс гуруҳида эса ушбу генотип мос равишда 36,2% ни ташкил этди ( $p>0,05$ ).

Шу билан бирга, ADRB2 гени Arg16Gly полиморфизмининг Arg/Gly гетерозигот генотипининг учраш частотаси иккала гуруҳда ҳам энг юқори бўлиб, 44,1% ва 46,7% ни ташкил этди. Шундай бўлсада, гуруҳлар ўртасида мазкур генотипнинг учраш частотасидаги фарқлар статистик жиҳатдан аҳамиятли натижаларни кўрсатмади ( $p>0,05$ ).

Аксинча, Gly/Gly мутант генотиби 2-кичик гуруҳ беморлари ва назорат гуруҳи орасида энг кам қайд этилди ва мос равишда 23,7% қарши 17,1% ни ташкил этди ( $p>0,05$ ) (4.12-жадвал).

Статистик таҳлил натижалари шуни кўрсатдики, беморларнинг соғлиқ ҳолатидан қатъи назар, ADRB2 гени Arg16Gly полимор маркери аллелларининг учраш даражаларида сезиларли фарқлар аниқланмади (ТВИ юқори аммо ЭАГ ривожланмаган беморларнинг 3-кичик гуруҳи: Arg-63,6%; Gly-36,4% ҳамда таққослаш гуруҳи: Arg-59,5%; Gly-40,5% ( $p>0,05$ ).

4.12-жадвалдан кўриниб турибдики, беморларнинг 3-кичик гуруҳида генотиплар сони Arg/Arg-43,6%; Arg/Gly-40,0% ва Gly/Gly-16,4% ҳолатларда, назорат гуруҳида эса 36,2%, 46,7% ва 17,1% ҳолатларда аниқланган. Гуруҳлар ўртасидаги фарқлар статистик жиҳатдан ишончли қийматларга етиб бормади ( $\chi^2<3.84$ ;  $p>0.05$ ) (4.12-жадвал).

Тадқиқот давомида, ADRB2 гени Gln27Glu полиморфизмининг ЭАГ ривожланишидаги ролини баҳолаш мақсадида беморларнинг кичик гуруҳлари, ва назорат гуруҳи иштирокчилари орасида ушбу генетик маркернинг текшируви ўтказилди.

ADRB2 гени Gln27Glu полиморфизмининг ёввойи Gln аллелари тарқалиш частотасини тана вазни нормал аммо, ЭАГ билан касалланган беморлар ва шартли-соғлом шахслардан иборат назорат гуруҳлари ўртасида таққослаганда, ушбу гуруҳлар орасида сезиларли фарқлар аниқланмади (мос

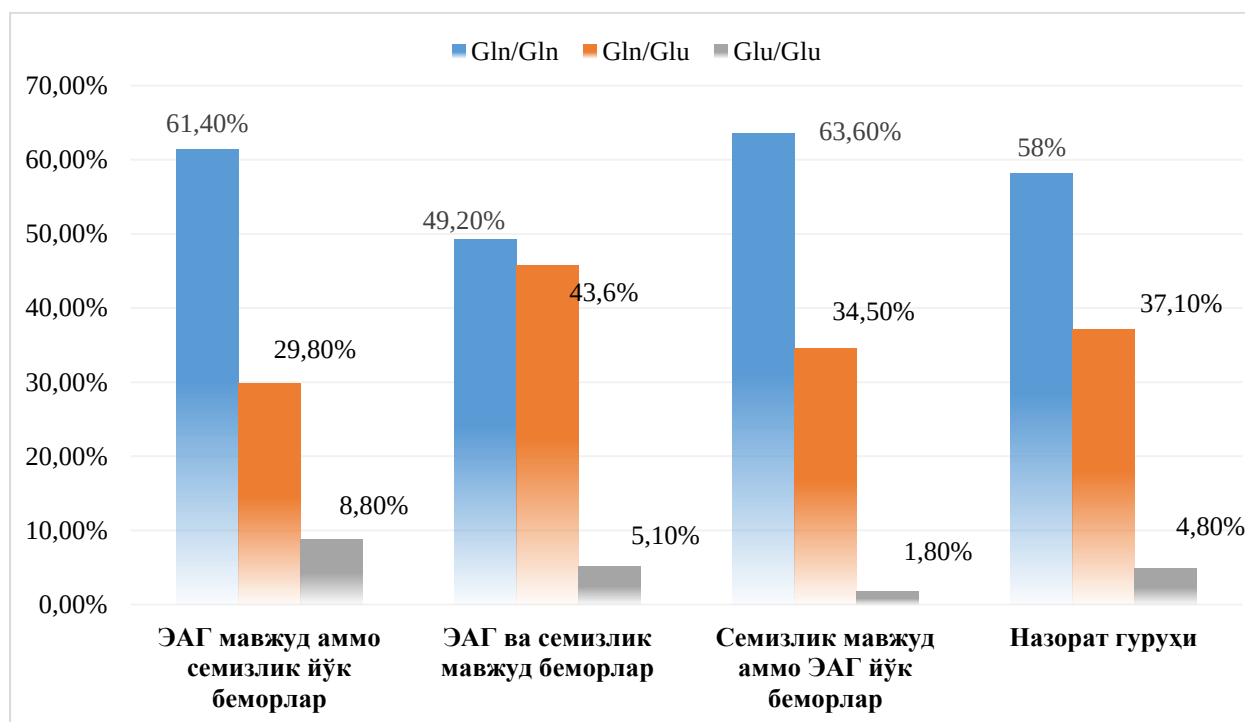
равишда 76,3% ва 76,7%,  $\chi^2=0,0$ ;  $p=0,9$ ; 95% CI:0,57-1,68; OR=1,0). Бу эса, ушбу ген полиморфизмининг ёввойи Gln аллели ташувчилиги семизлиги бор шахсларда ЭАГ ривожланишига таъсир этмаслигини кўрсатади (4.13-жадвал). Шу билан бирга, мутант Glu аллели эса иккала гуруҳ иштирокчилари орасида тенг миқдорларда тақсимланди (23,7% ва 23,3%,  $\chi^2=0,0$ ;  $p=0,9$ ; 95% CI:0,6-1,75; OR=1,0) (4.13-жадвал).

#### 4.13-жадвал

**Текширилаётган беморларнинг кичик гуруҳлари ўртасида ADRB2 гени Gln27Glu полиморфизми аллел ва генотиплари тақсимланишининг қиёсий таҳлили, (n = 276)**

| Аллел ва генотиплар<br>Gln27Glu                                      | Текширилган аллеллар<br>ва генотиплар сони |      |     |      | $\chi^2$ | p    | OR  | 95%CI       |
|----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|------|-----|------|----------|------|-----|-------------|
| 1-кичик гуруҳ (ЭАГ мавжуд аммо семизлик йўқ беморлар)/назорат гуруҳи |                                            |      |     |      |          |      |     |             |
|                                                                      | n                                          | %    | n   | %    |          |      |     |             |
| Gln                                                                  | 87                                         | 76,3 | 161 | 76,7 | 0,0      | 0,9  | 1,0 | 0,57 - 1,68 |
| Glu                                                                  | 27                                         | 23,7 | 49  | 23,3 | 0,0      | 0,9  | 1,0 | 0,6 - 1,75  |
| Gln/Gln                                                              | 35                                         | 61,4 | 61  | 58,1 | 0,2      | 0,70 | 1,1 | 0,59 - 2,22 |
| Gln/Glu                                                              | 17                                         | 29,8 | 39  | 37,1 | 0,9      | 0,40 | 0,7 | 0,36 - 1,43 |
| Glu/Glu                                                              | 5                                          | 8,8  | 5   | 4,8  | 1,0      | 0,40 | 1,9 | 0,54 - 6,82 |
| 2-кичик гуруҳ (ЭАГ ва семизлик мавжуд беморлар)/назорат гуруҳи       |                                            |      |     |      |          |      |     |             |
| Gln                                                                  | 85                                         | 72,0 | 161 | 76,7 | 0,9      | 0,40 | 0,8 | 0,47 - 1,31 |
| Glu                                                                  | 33                                         | 28,0 | 49  | 23,3 | 0,9      | 0,40 | 1,3 | 0,76 - 2,13 |
| Gln/Gln                                                              | 29                                         | 49,2 | 61  | 58,1 | 1,2      | 0,30 | 0,7 | 0,37 - 1,32 |
| Gln/Glu                                                              | 27                                         | 45,8 | 39  | 37,1 | 1,2      | 0,30 | 1,4 | 0,75 - 2,72 |
| Glu/Glu                                                              | 3                                          | 5,1  | 5   | 4,8  | 0,0      | 0,9  | 1,1 | 0,25 - 4,65 |
| 3-кичик гуруҳ (семизлик мавжуд аммо ЭАГ йўқ беморлар)/назорат гуруҳи |                                            |      |     |      |          |      |     |             |
| Gln                                                                  | 89                                         | 80,9 | 161 | 76,7 | 0,8      | 0,40 | 1,3 | 0,73 - 2,29 |
| Glu                                                                  | 21                                         | 19,1 | 49  | 23,3 | 0,8      | 0,40 | 0,8 | 0,44 - 1,37 |
| Gln/Gln                                                              | 35                                         | 63,6 | 61  | 58,1 | 0,5      | 0,50 | 1,3 | 0,64 - 2,47 |
| Gln/Glu                                                              | 19                                         | 34,5 | 39  | 37,1 | 0,1      | 0,80 | 0,9 | 0,45 - 1,77 |
| Glu/Glu                                                              | 1                                          | 1,8  | 5   | 4,8  | 0,9      | 0,40 | 0,4 | 0,05 - 3    |

4.7-расмда кўрсатилганидек, ADRB2 гени Gln27Glu полиморфизмининг кулай Gln/Gln гомозигот генотиби ва тана вазни нормал инсонларда ЭАГ ривожланиши ўртасида ишончли боғлиқлик аниқланмади. Семизлиги бўлмаган ЭАГ билан оғриган беморлар гуруҳида ушбу генотипнинг учраш частотаси 61,4% ни ташкил этди, назорат гуруҳида эса бу генотип 58,1% ҳолларда аниқланди ( $\chi^2=0,2$ ;  $p=0,7$ ; 95% CI:0,59-2,22, OR=1,1).



**4.7-расм. Беморлар гуруҳи ҳамда таққослаш гуруҳи намуналаридаги ADRB2 гени Gln27Glu полиморфизми генотипларининг тарқалиш даражасининг қиёсий таҳлили**

4.7-расмдан кўриниб турибдики, ушбу геннинг Gln/Glu гетерозигот генотиби референс гуруҳида ЭАГ мавжуд беморларнинг 1-кичик гуруҳидан статистик жиҳатдан аҳамиятсиз тарзда кўпроқ учраганлиги қайд этилди. Хусусан, таққослаш гуруҳи иштирокчилари орасида ушбу генотип 37,1% ҳолларда аниқланган бўлса, ЭАГ билан хасталанган аммо тана вазни нормал кўрсаткичларга эга беморларда ушбу генотип 35,7% ни ташкил этди ( $\chi^2=0,9$ ;  $p=0,4$ ; 95% CI:0,36-1,43; OR=0,7).

Шунингдек 1-кичик гуруҳ беморлари ва назорат гуруҳи орасида ADRB2 гени мутант Glu/Glu генотиби учраш частоталарида ҳам ишончли фарқлар кузатилмади ва мос равишда гуруҳлар орасида ушбу генотип 8,8% ҳамда 4,8%

ҳолатларда қайд этилди (4.7-расм). Гуруҳлар орасида ишончли фарқлар йўқлигига қарамай ADRB2 гени мутант Glu/Glu генотиби аниқланган беморларда ЭАГ ривожланиш хавфига суств тенденция мавжуд ҳамда статистик таҳлил натижалари ушбу генотип учраган беморларда ЭАГ ривожланиш хавфи ушбу генотип қайд этилмаган беморларга нисбатан 1,9 марта юқори эканлигини кўрсатди ( $\chi^2=1,0$ ;  $p=0,4$ ; 95% CI:0,54-6,82; OR=1,9).

Тадқиқотнинг 2-кичик гуруҳи ва референс гуруҳларида ADRB2 гени Gln27Glu аллеллари ва генотипларининг учраш частотасини таҳлил қилиш натижалари 4.7-расмда келтирилган. 2-кичик гуруҳда ёввойи Gln аллелининг учраш частотаси 72,0% ни ташкил этган ва таққослаш гуруҳига қараганда сезиларсиз даражада кам аниқланган, соғлом донорлар гуруҳида ушбу аллел мос равишда 76,7% ҳолатларда кузатилган ( $\chi^2=0,9$ ;  $p=0,4$ ; OR=0,8; 95% CI:0,47-1,31). Аммо, нохуш Glu аллел эса аксинча, ЭАГ ва семизлиги мавжуд беморларда респондентларга нисбатан кўпроқ аниқланган (28,0 % қарши 23,3 %; ( $\chi^2=0,9$ ;  $p=0,4$ ; OR=1,3; 95% CI:0,76-2,13). Таҳлил натижалари, ушбу аллелнинг учраш частотасида статистик жиҳатдан сезиларли фарқлар мавжуд эмаслигини кўрсатди ( $\chi^2>3,84$ ;  $p<0,05$ ). Ўрганилган гуруҳларда юқоридаги геннинг генотипларининг пайдо бўлиш частотасини таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, Gln/Gln ёввойи гомозигот генотиби иккала гуруҳда ҳам энг кенг тарқалган ва мос равишда 49,2% қарши 58,1% ҳолатларда кузатилган (4.7-расм). Бироқ, тадқиқот гуруҳларида унинг учраш частотасидаги фарқлар статистик жиҳатдан ишончисиз эканлиги аниқланган ( $p>0,05$ ).

Гетерозигот Gln/Glu генотиби 2-кичик гуруҳ беморлари орасида назорат гуруҳига кўра сезиларсиз даражада кўп аниқланган (45,8%). Назорат гуруҳи иштирокчилари орасида эса ушбу генотип мос равишда 37,1% ни ташкил этган ( $p>0,05$ ). Тадқиқот натижаларига кўра, ушбу турдаги Glu/Glu генотиби ЭАГ ва семизлиги мавжуд беморларнинг атиги 5,1% аниқланган бўлса, таққослаш гуруҳида мос равишда ушбу кўрсаткич 4,8% ни ташкил этган ( $\chi^2=0,0$ ;  $p=0,9$ ; OR=1,1; 95% CI:0,25-4,65).

Шунга ўхшаш ҳолат семизлиги мавжуд аммо ЭАГ ривожланмаган беморлар ва таққослаш гуруҳи иштирокчилари орасида ҳам кузатилган. Шу билан бирга, натижалар, асосий гуруҳни ташкил этган 3 та кичик гуруҳ иштирокчилари орасида юқоридаги генетик локуснинг аллел ва генотиплари тарқалиш частотасида аҳамиятсиз фарқларни кўрсатди (4.7-расм).

Шундай қилиб, тадқиқотимиз натижалари ADRB2 гени Gln27Glu полиморф локусининг мутант Glu/Glu генотиби аниқланганда ЭАГ ривожланишига сустр. тенденция мавжуд эканлиги аниқланди.

#### **§4.3. Бета-адренергик рецепторлар генлари аллел ва генотипларининг текширилаётган беморлар гуруҳларида суткалик артериал босим мониторинги кўрсаткичлари билан алоқадорлигини таҳлил қилиш**

Тадқиқотимизнинг ушбу босқичида бета-адренергик рецепторлар генлари полиморф локуслари (ADRB1 гени Arg389Gly/ Ser49Gly ва ADRB2 гени Arg16Gly/ Gln27Glu) ҳамда САБМ натижалари ўртасидаги ассоциатив боғлиқлик ўрганилди.

Тадқиқот натижаларига кўра, non-dipper қон босими профилига эга беморлар гуруҳида ADRB1 гени Arg389Gly полиморфизмининг Arg/Arg гомозигот генотиби 20 та ҳолатда учраб, ушбу генотипларнинг 37,7% ни ташкил этган, over-dipper турдаги қон босимига эга беморлар орасида ушбу генотип 4 та ҳолатда қайд этилган ва барча генотипларнинг 57,1% ташкил этган (4.14-жадвал).  $\chi^2$  кўрсаткичи 1,0 ни ташкил этиб, ушбу генотипнинг non-dipper ва over-dipper турдаги қон босимига эга беморлар орасида учраш частотасидаги фарқлар статистик жиҳатдан аҳамиятсиз эканлигини кўрсатган. Нисбий хавф кўрсаткичи эса OR= 0,5 га тенг бўлган (4.14-жадвал).

Ушбу генетик маркернинг гетерозигот Arg/Gly генотиби non-dipper гуруҳидаги беморлар орасида 52,9% ни ташкил этиб, over-dipper (42,9%) турдаги қон босими мавжуд беморлар гуруҳига нисбатан сезиларсиз даражада юқори учраш частотасига эга бўлган ( $p>0,05$ ) (4.14-жадвал).



**ADRB1 гени Arg389Gly/ Ser49Gly полиморфизмлари генотипларининг  
тарқалиш даражасини суткалик артериал босим мониторинги  
хулосаларига кўра қиёсий таҳлили**

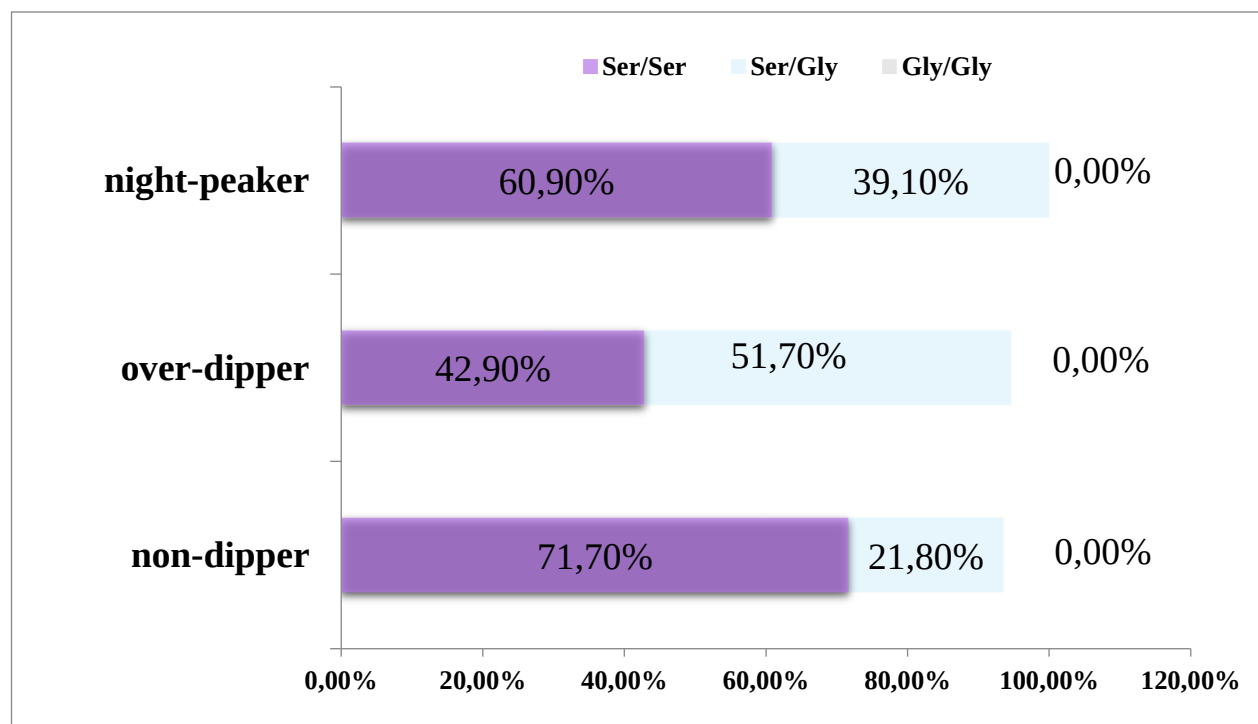
| СИ типИ   | non-dipper<br>n=53   |      | over-dipper<br>n=7   |      | $\chi^2$ | p   | OR  | 95%CI      |
|-----------|----------------------|------|----------------------|------|----------|-----|-----|------------|
| генотИП   | n                    | %    | n                    | %    |          |     |     |            |
| Arg389Gly |                      |      |                      |      |          |     |     |            |
| Arg/Arg   | 20                   | 37,7 | 4                    | 57,1 | 1.0      | 0.3 | 0.5 | 0.09-2.24  |
| Arg/Gly   | 28                   | 52,9 | 3                    | 42,9 | 0.2      | 0.6 | 1.5 | 0.30-7.33  |
| Ser49Gly  |                      |      |                      |      |          |     |     |            |
| Ser/Ser   | 38                   | 71,7 | 3                    | 42,9 | 2.4      | 0.1 | 3.4 | 0.67-16.9  |
| Ser/Gly   | 15                   | 28,3 | 4                    | 57,1 | 2.4      | 0.1 | 0.3 | 0.059-1.48 |
| СИ типИ   | non-dipper<br>n=53   |      | night-peaker<br>n=23 |      | $\chi^2$ | p   | OR  | 95%CI      |
| генотИП   | n                    | %    | n                    | %    |          |     |     |            |
| Arg389Gly |                      |      |                      |      |          |     |     |            |
| Arg/Arg   | 20                   | 37,7 | 10                   | 43,5 | 0.2      | 0.6 | 0.8 | 0.29-2.13  |
| Arg/Gly   | 28                   | 52,9 | 12                   | 52,1 | 0.003    | 0.9 | 0.5 | 0.39-2.74  |
| Gly/Gly   | 5                    | 9,4  | 1                    | 4,4  | 0.6      | 0.5 | 2.3 | 0.25-20.80 |
| Ser49Gly  |                      |      |                      |      |          |     |     |            |
| Ser/Ser   | 38                   | 71,7 | 14                   | 60,9 | 0.9      | 0.4 | 1.6 | 0.58-4.56  |
| Ser/Gly   | 15                   | 28,3 | 9                    | 39,1 | 0.9      | 0.4 | 0.6 | 0.22-1.72  |
| СИ типИ   | night-peaker<br>n=23 |      | over-dipper<br>n=7   |      | $\chi^2$ | p   | OR  | 95%CI      |
| генотИП   | n                    | %    | n                    | %    |          |     |     |            |
| Arg389Gly |                      |      |                      |      |          |     |     |            |
| Arg/Arg   | 10                   | 43,5 | 4                    | 57,1 | 0.4      | 0.5 | 0.6 | 0.10-3.19  |
| Arg/Gly   | 12                   | 52,1 | 3                    | 42,9 | 0.2      | 0.7 | 1.5 | 0.26-8.01  |
| Ser49Gly  |                      |      |                      |      |          |     |     |            |
| Ser/Ser   | 14                   | 60,9 | 3                    | 42,9 | 0.7      | 0.4 | 2.1 | 0.37-11.53 |
| Ser/Gly   | 9                    | 39,1 | 4                    | 57,1 | 0.7      | 0.4 | 0.5 | 0.09-2.68  |

САБМ натижалари қайд этган night-peaker қон босими профилига эга 23 нафар беморлар гуруҳидан 10 тасида Arg/Arg генотиби қайд этилган ва улар 43,5% ни ташкил этган. Ушбу кўрстакич non-dipper (37,7%;  $\chi^2=0,2$ ;  $p=0,6$ ; OR=0,8; 95% CI:0,29-2,13) ва over-dipper (57,1%;  $\chi^2=0,4$ ;  $p=0,5$ ; OR=0,6; 95% CI:0,10-3,19) турдаги қон босими аниқланган беморларга нисбатан аҳамиятсиз фарқ қилган (4.14-жадвал).

САБМ хулосаларига кўра, кундузги қон босими кўрсаткичларидан тунги қон босими баланд юрадиган беморлар (night-peaker) гуруҳида ADRB1 гени Arg389Gly полиморфизмининг Arg/Gly гетерозигот генотиби 52,1% ва Gly/Gly генотиби эса 4,4% ҳолатларда қайд этилди. Статистик таҳлил натижаларига кўра гуруҳлар орасидаги фарқлар ишончли қийматларни ташкил этмади ( $p>0,05$ ) (4.14-жадвал).

ADRB1 генининг яна бир Ser49Gly полиморф локуси Ser/Ser гомозигот генотиби учраш частотаси non-dipper қон босими кўрстакларига эга беморлар гуруҳида 71,7% ни ташкил этган ва over-dipper ҳамда night-peaker профилидаги АБ мавжуд беморлар гуруҳига нисбатан аҳамиятсиз равишда кўп учраган (4.8-расм).

Ушбу гомозигот генотип night-peaker характерида эга қон босими мавжуд беморлар орасида мос равишда 60,9% ҳолатларда аниқланган. Ser/Ser гомозигот генотип энг кам қайд этилган беморлар гуруҳини over-dipper турдаги инсонлар ташкил этган ва ушбу гуруҳ орасида юқоридаги генотип 42,9% ҳолатларда кузатилган (4.8-расм).



**4.8-расм. ADRB1 гени Arg389Gly/ Ser49Gly полиморфизмлари генотипларининг тарқалиш даражасини суткалик артериал босим мониторинги хулосаларига кўра қиёсий таҳлили**

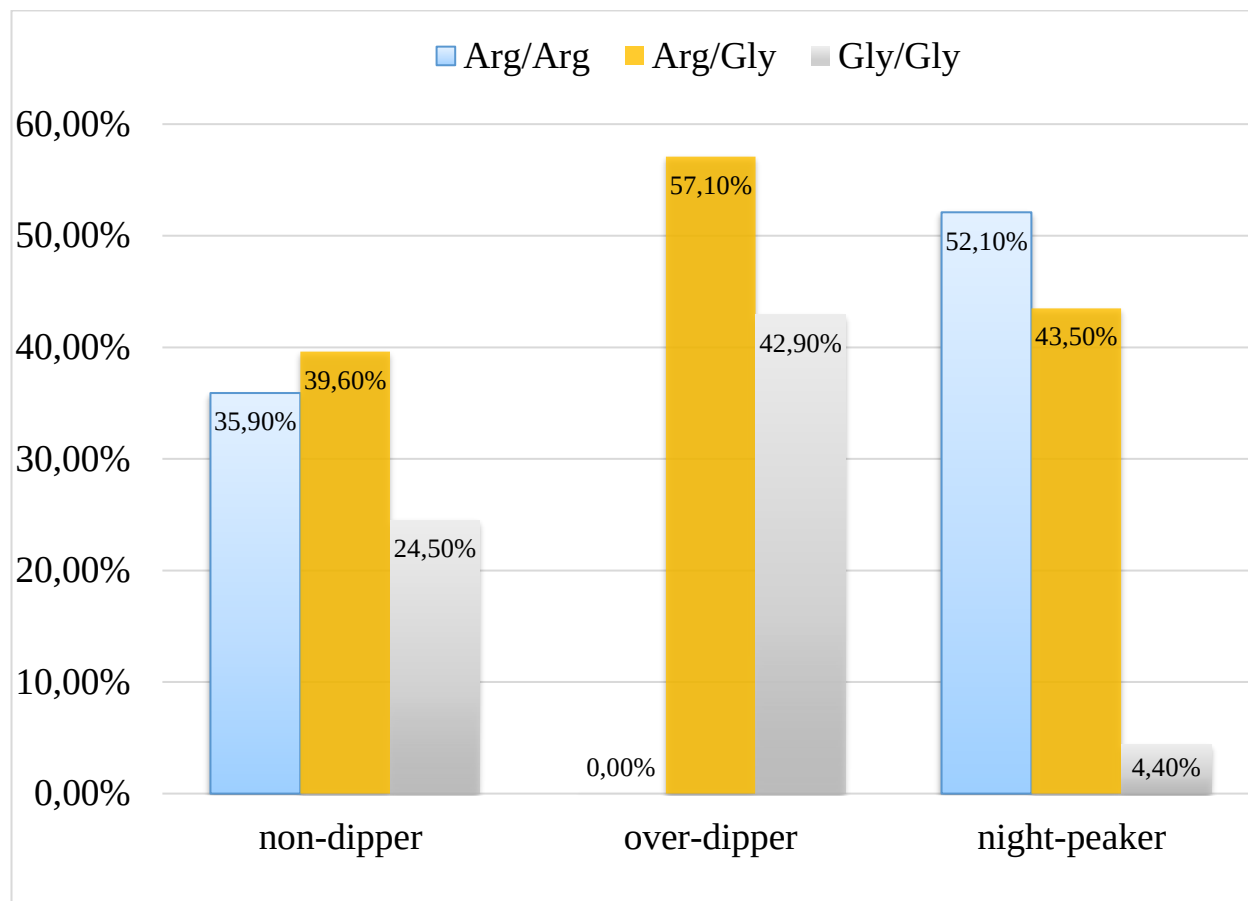
Ушбу геннинг гетерозигот мажор Ser ҳамда минор Gly аллелардан ташкил топган Ser/Gly гетерозигот генотиби энг юқори учраш частотаси over-dipper турдаги АБ кўрсаткичларига эга беморлар гуруҳига тўғри келган ва 57,1% ни ташкил этган. Аксинча, унинг энг кам ҳолатларда қайд этилиши non-dipper профилига эга артериал қон босими мавжуд инсонлар орасида аниқланган ва унинг кўрсаткичи 28,3% ни ташкил этган. САБМ хулосаларига кўра, night-peaker характериға эга беморлар гуруҳида ушбу гетерозигот генотипнинг улуши 39,1% бўлган (4.8-расм). Текширилаётган беморлар гуруҳлари орасидаги статистик фарқлар  $p>0,05$  га эга бўлган.

Шундай қилиб, САБМ кўрсаткичларига кўра ADRB1 гени Arg389Gly ва Ser49Gly полиморфизмлари генотипик вариантларининг учраш частотасида ишончли фарқлар кузатилмади.

Шунингдек, тадқиқотимиз давомида ADRB2 гени Arg16Gly/ Gln27Glu полиморф маркерлари ва артериал босим суткалик индекси (АБ СИ) ўртасидаги ассоциатив боғлиқлик ўрганилди. 4.15-жадвалда кўриб турганимиздек, АБ СИ non-dipper характерга эга 53 нафар беморларнинг 39,6% да ADRB2 гени Arg16Gly полиморф локусининг Arg/Gly гетерозигот генотиби аниқланган ва бу кўрсаткич over-dipper ҳамда night-peaker турдаги АБ мавжуд беморлар гуруҳидан аҳамиятсиз фарқ қилган. Мос равишда over-dipper ва night-peaker турдаги АБ СИ га эга беморлар гуруҳларида ушбу генотип 57,1% ( $\chi^2=0,8$ ;  $p=0,4$ ; OR=0,5; 95% CI:0,10-2,43) ҳамда 43,5% ( $\chi^2=0,1$ ;  $p=0,8$ ; OR=0,9; 95% CI:0.32-2.30) ни ташкил этган.

Аналогик ҳолат Arg/Arg гомозигот генотиби учраш частоталарида ҳам қайд этилди (non-dipper-35,9% ва night-peaker-52,1%). Over-dipper турдаги АБ мавжуд беморлар орасида Arg/Arg гомозигот генотип аниқланмади (4.9-расм). Gly/Gly гомозигот генотип night-peaker турдаги қон босим кўрсаткичларига эга беморлар орасида атиги 4,4% ҳолатларда аниқланди ва ушбу гуруҳнинг 23 нафар беморларидан фақатгина 1 тасида қайд этилди (4.9-расм). Ушбу генотип энг кўп учраш частотасига эга бўлган беморлар гуруҳини over-dipper АБ СИ га эга инсонлар ташкил этди ва мос равишда унинг ушбу гуруҳ орасида

тарқалиши 42,9% ни ташкил этди. АБ СИ non-dipper типдан иборат гуруҳ иштирокчилари орасида эса Gly/Gly гомозигот генотип 24,5% ҳолатларда аниқланди (4.9-расм).



**4.9-расм. ADRB2 гени Arg16Gly/ Gln27Glu полиморфизмлари генотипларининг тарқалиш даражасини суткалик артериал босим мониторинги хулосаларига кўра қиёсий таҳлили.**

ADRB2 гени Arg16Gly полиморф локусининг Gly/Gly генотиби учраш частоталаридаги фарқлар non-dipper ва over-dipper АБ профилига эга беморлар орасида аҳамиятсиз қийматларни ташкил этди ( $\chi^2=1,1$ ;  $p=0,3$ ;  $OR=0,4$ ; 95% CI:0.086-2.20). Аммо, ушбу гуруҳлар (non-dipper ҳамда over-dipper) беморлари ва night-peaker турдаги АБ СИ га эга беморлар гуруҳи орасида статистик жиҳатдан сезиларли фарқлар кузатилди ( $\chi^2=4,3$ ;  $p=0,04$ ;  $OR=7,2$ ; 95% CI:1.0-58.36 ва  $\chi^2=6,9$ ;  $p=0,009$ ;  $OR=0,06$ ; 95% CI:0.005-0.74) (4.15-жадвал).

**ADRB2 гени Arg16Gly/ Gln27Glu полиморфизмлари генотипларининг  
тарқалиш даражасини суткалик артериал босим мониторинги  
хулосаларига кўра қиёсий таҳлили**

| СИ типи  | non-dipper<br>n=53   |      | over-dipper<br>n=7   |      | χ2   | p     | OR   | 95%CI      |
|----------|----------------------|------|----------------------|------|------|-------|------|------------|
| генотип  | n                    | %    | n                    | %    |      |       |      |            |
| Arg16Gly |                      |      |                      |      |      |       |      |            |
| Arg/Gly  | 21                   | 39,6 | 4                    | 57,1 | 0.8  | 0.4   | 0.5  | 0.10-2.43  |
| Gly/Gly  | 13                   | 24,5 | 3                    | 42,9 | 1.1  | 0.3   | 0.4  | 0.086-2.20 |
| Gln27Glu |                      |      |                      |      |      |       |      |            |
| Gln/ Gln | 28                   | 52,9 | 2                    | 28,5 | 1.5  | 0.2   | 2.8  | 0.50-15.74 |
| Gln/ Glu | 22                   | 41,5 | 2                    | 28,5 | 0.4  | 0.5   | 1.8  | 0.32-9.99  |
| Glu/Glu  | 3                    | 5,6  | 3                    | 43,0 | 9.5  | 0.002 | 0.08 | 0.012-0.53 |
| СИ типи  | non-dipper<br>n=53   |      | night-peaker<br>n=23 |      | χ2   | p     | OR   | 95%CI      |
| генотип  | n                    | %    | n                    | %    |      |       |      |            |
| Arg16Gly |                      |      |                      |      |      |       |      |            |
| Arg/Arg  | 19                   | 35,9 | 12                   | 52,1 | 1.8  | 0.2   | 0.5  | 0.19-1.38  |
| Arg/Gly  | 21                   | 39,6 | 10                   | 43,5 | 0.1  | 0.8   | 0.9  | 0.32-2.30  |
| Gly/Gly  | 13                   | 24,5 | 1                    | 4,4  | 4.3  | 0.04  | 7.2  | 1.0-58.36  |
| Gln27Glu |                      |      |                      |      |      |       |      |            |
| Gln/ Gln | 28                   | 52,9 | 14                   | 60,9 | 0.4  | 0.5   | 0.7  | 0.27-1.95  |
| Gln/ Glu | 22                   | 41,5 | 8                    | 34,7 | 0.3  | 0.6   | 1.3  | 0.48-3.68  |
| Glu/Glu  | 3                    | 5,6  | 1                    | 4,4  | 0.06 | 0.8   | 1.3  | 0.13-13.41 |
| СИ типи  | night-peaker<br>n=23 |      | over-dipper<br>n=7   |      | χ2   | p     | OR   | 95%CI      |
| генотип  | n                    | %    | n                    | %    |      |       |      |            |
| Arg16Gly |                      |      |                      |      |      |       |      |            |
| Arg/Gly  | 10                   | 43,5 | 4                    | 57,1 | 0.4  | 0.5   | 0.6  | 0.10-3.19  |
| Gly/Gly  | 1                    | 4,4  | 3                    | 42,9 | 6.9  | 0.009 | 0.06 | 0.005-0.74 |
| Gln27Glu |                      |      |                      |      |      |       |      |            |
| Gln/ Gln | 14                   | 60,9 | 2                    | 28,5 | 2.2  | 0.1   | 3.9  | 0.62-24.52 |
| Gln/ Glu | 8                    | 34,7 | 2                    | 28,5 | 0.09 | 0.8   | 1.3  | 0.21-8.49  |
| Glu/Glu  | 1                    | 4,4  | 3                    | 43,0 | 6.9  | 0.009 | 0.06 | 0.005-0.74 |

Шунингдек, ADRB2 гени Gln27Glu полиморфизмининг ўрганиш натижалари, Gln/Gln гомозигот генотипи non-dipper ва night-peaker турдаги АБ кўрсаткичларига эга беморлар гуруҳида 52,9% ҳамда 52,1% ни ташкил этди ҳамда over-dipper (28,5%) турдаги беморлар гуруҳидан ахамиятсиз даражада

кўп учрашига тенденция мавжудлигини кўрсатди ( $\chi^2=1,5$ ;  $p=0,2$ ;  $OR=2,8$ ; 95%  $CI:0.50-15.74$  ва  $\chi^2=2,2$ ;  $p=0,1$ ;  $OR=3,9$ ; 95%  $CI:0.62-24.52$ ) (4.15-жадвал). Аналогик ҳолат ушбу генетик маркернинг гетерозигот Gln/Glu генотида ҳам қайд этилди (4.15-жадвал).

Аксинча, статистик текширув натижалари Glu/Glu генотида over-dipper турдаги беморларни 43,0% да аниқланди ва non-dipper (5,6%) ва night-peaker (4,4%) турдаги АБ кўрсаткичларига эга беморлар гуруҳидан сезиларли даражада кўп учради. ЭАГ мавжуд беморларда ADRB2 гени Gln27Glu полиморфизмининг гомозигот Glu/Glu генотида аниқланганда артериал қон босимнинг суткалик мониторинги натижалари бўйича ушбу беморлар over-dipper турдаги қон босим профилига эга бўлиши аниқланган ( $\chi^2=9,5$ ;  $p=0,002$ ;  $OR=0,08$ ; 95%  $CI:0.012-0.53$  ва  $\chi^2=6,9$ ;  $p=0,009$ ;  $OR=0,06$ ; 95%  $CI:0.005-0.74$ ) (4.15-жадвал).

Шундай қилиб, ADRB2 гени Gln27Glu полиморфизмининг гомозигот Glu/Glu генотида аниқланган беморларда тунги қон босими кундузгига нисбатан сезиларли даражада пастлаши (over-dipper) ҳамда юқоридаги генотип қайд этилмаган беморлар гуруҳига нисбатан ЮҚТА ривожланиш хавфи юқори бўлишини кўрсатган.

#### **§4.4. Текширилаётган шахсларда EDN1 (Lys198Asn) ҳамда NOS3 (C-786T) генетик маркерларининг ET-1 ва eNOS биомаркерлар даражаси билан алоқадорлигини таҳлил қилиш**

Тадқиқот мақсад ва вазифаларига мувофиқ, EDN1 гени Lys198Asn полиморфизми ва ET-1 экспрессияси орасидаги ассоциатив боғлиқлик ўрганилди. Ушбу натижалар, юқоридаги генетик маркернинг Lys/Lys ёввойи генотида эндотелин экспрессияси референс кўрсаткичларга эга беморларнинг 67,8% да қайд этилди ҳамда ET-1 миқдори 30 пг/мл дан юқори бўлган беморлар гуруҳидан (40,0%) сезиларли даражада фарқ қилди. Статистик таҳлил натижалари, EDN1 гени Lys198Asn полиморф локуси ижобий жиҳатдан гомозигот Lys/Lys генотида ET-1 биомаркери экспрессиясини

нормал кўрсаткичлардан оширишга қарши химоя таъсирига эга эканлигини кўрсатди ( $\chi^2=11,3$ ;  $p=0,001$ ;  $OR=0,3$ ; 95%  $CI:0,16-0,63$ ) (4.16-жадвал).

#### 4.16-жадвал

##### EDN1 гени Lys198Asn полиморфизми ва эндотелин-1 экспрессияси орасидаги ассоциатив боғлиқлик

| № | Генотиплар | Эндотелин микдори  |      |                    |      | $\chi^2$ | p     | OR  | 95%CI      |
|---|------------|--------------------|------|--------------------|------|----------|-------|-----|------------|
|   |            | ЕТ-1<br>> 30 пг/мл |      | ЕТ-1<br>< 30 пг/мл |      |          |       |     |            |
|   |            | n=50               | %    | n=121              | %    |          |       |     |            |
| 1 | Lys/Lys    | 20                 | 40,0 | 82                 | 67,8 | 11,<br>3 | 0,001 | 0,3 | 0,16-0,63  |
| 2 | Lys/Asn    | 21                 | 42,0 | 33                 | 27,3 | 3,6      | 0,06  | 1,9 | 0,97-3,84  |
| 3 | Asn/Asn    | 9                  | 18,0 | 6                  | 5,0  | 7,5      | 0,006 | 4,2 | 1,41-12,56 |

Аксинча, мутант Asn/Asn генотиби эса ЕТ-1 миқдори нормал кийматлардан юқори кўрсаткичларга эга беморлар орасида 18,0% ҳолатларда кузатилди. ЕТ-1 экспрессияси референс даражасида бўлган беморлар орасида эса, ушбу генотип мос равишда 7,5% ни ташкил этди. Ушбу гуруҳлар ўртасида юқоридаги генотип учраш частотасидаги сезиларли фарқлар мавжудлиги, мутант Asn/Asn генотиби аниқланганда ЕТ-1 миқдорини ушбу генотип қайд этилмаган беморлар гуруҳига нисбатан 4,2 марта сезиларли даражада ортиш хавфи мавжудлигини кўрсатди ( $\chi^2=7,5$ ;  $p=0,006$ ;  $OR=4,2$ ; 95%  $CI:1,41-12,56$ ) (4.16-жадвал).

Шунингдек, ўрганилаётган локуснинг гетерозигот Lys/Asn генотиби учраш частоталарида иккала гуруҳ орасида аҳамиятли фарқлар кузатилмади ва мос равишда 42,0% ва 27,3% ни ташкил этди. Аммо, аҳамиятсиз фарқлар мавжудлигига қарамай ушбу гетерозигот генотип аниқланган беморларда ЕТ-1 экспрессиясини ортишига кучли тенденция мавжуд. Яъни, EDN1 гени Lys198Asn полиморфизми гетерозигот Lys/Asn генотиби аниқланганда ЕТ-1 биомаркери нормал кўрсаткичлардан ортишининг нисбий хавфи ушбу генотип қайд этилмаган беморлар гуруҳидан 1,9 марта юқори ( $\chi^2=3,6$ ;  $p=0,06$ ;  $OR=1,9$ ; 95%  $CI:0,97-3,84$ ) (4.16-жадвал).

Шу билан бирга, тадқиқотимиз доирасида NOS3 гени C-786T полиморфизми ва азот оксиди синтазаси экспрессияси орасидаги ассоциатив боғлиқлик ҳам ўрганилди (4.17-жадвал).

#### 4.17-жадвал

#### NOS3 гени C-786T полиморфизми ва азот оксиди синтазаси экспрессияси орасидаги ассоциатив боғлиқлик

| № | Генотиплар | Азот оксиди синтазаси<br>миқдори |      |                       |      | $\chi^2$ | p     | OR  | 95%CI     |
|---|------------|----------------------------------|------|-----------------------|------|----------|-------|-----|-----------|
|   |            | eNOS-1<br>< 500 пг/мл            |      | eNOS-1<br>> 500 пг/мл |      |          |       |     |           |
|   |            | n=75                             | %    | n=96                  | %    |          |       |     |           |
| 1 | C/C        | 16                               | 21,3 | 6                     | 6,3  | 8,5      | 0,03  | 4,1 | 1,51-11,0 |
| 2 | C/T        | 42                               | 56,0 | 33                    | 34,4 | 8,0      | 0,005 | 2,4 | 1,31-4,52 |
| 3 | T/T        | 17                               | 22,7 | 57                    | 59,4 | 23,1     | 0,005 | 0,2 | 0,10-0,39 |

Тадқиқот натижалари, NOS3 гени C-786T полиморф локусининг мутант C/C ҳамда гетерозигот C/T генотиплари аниқланганда азот оксиди синтазаси миқдори нормал қийматлардан пасайиши нисбий хавфи ушбу генотип кузатилмаган инсонларга нисбатан сезиларли даражада 4,1 ва 2,4 марта юқори эканлигини курсатди (21,3% қарши 6,3%;  $\chi^2=8,5$ ;  $p=0,03$ ; OR=4,1; 95% CI:1,51-11,0 ва 56,0% қарши 34,4%;  $\chi^2=8,0$ ;  $p=0,005$ ; OR=2,4; 95% CI:1,31-4,52) (4.17-жадвал).

Аксинча, ушбу генетик маркернинг ижобий T/T генотиби эса, азот оксиди синтазаси миқдори нормал даражада бўлган беморлар орасида унинг экспрессияси юқори эканлиги қайд этилган беморлар гуруҳидан (22,7%) сезиларли даражада кўп учради ва 59,4% ни ташкил этди. Бу унинг азот оксиди синтазаси экспрессиясини ортишига қарши протектив таъсирини намоён қилишини англатади ( $\chi^2=23,1$ ;  $p=0,005$ ; OR=0,2; 95% CI:0,10-0,39) (4.17-жадвал).

Тадқиқотимиз натижалари, EDN1 гени Lys198Asn ва NOS3 гени C-786T генетик локуслари ET-1 ҳамда eNOS каби биомаркерлар экспрессияси билан узвий алоқадор эканлигини кўрсатди.



Шундай қилиб, олинган маълумотлар АГ ривожланиш хавфини ҳамда клиник кечишини баҳолашда EDN1 (Lys198Asn), NOS3 (C-786T), ADRB1 (Arg389Gly, Ser49Gly) ҳамда ADRB2 (Arg16Gly, Gln27Glu) полиморф маркерларининг аҳамияти мавжудлигини кўрсатди.

Шунингдек, олинган маълумотлар эндотелиал функциянинг бузилишида EDN1 гени Lys198Asn ҳамда NOS3 гени C-786T полиморфизмларининг муҳим аҳамиятга эга эканлигини таъкидлайди.

## ХОТИМА

Сўнгги ўн йилликда семизлик дунё миқёсидаги энг муҳим ва жадал ривожланаётган тиббий ҳамда ижтимоий муаммолардан бирига айланди [9; 96-105-б.]. ЖССТ маълумотларига кўра, 2020 йилда 18 ва ундан катта ёшдаги аҳолининг 43 фоизи ортиқча тана вазнига эга бўлган, 16 фоизи эса семизликдан азият чеккан. Умр кўриш давомийлигининг ошиши соғлиқ кўрсаткичларинг унга мувофиқ равишда яхшиланмаслиги жиддий муаммоларни келтириб чиқаради, семизлик эса бунда муҳим ўринлардан бирини эгаллайди [30; 1-8-б.].

Кейинги йилларда илмий жамоатчилик томонидан ортиқча вазн ва АГ ўртасидаги патогенетик алоқаларни ўрганишга қизиқиш кескин ортмоқда. Бу – икки ҳолатнинг кенг тарқалиши ва уларнинг ЮҚТК шаклланишига катта ҳисса қўшиши билан изоҳланади [55; 238-247-б., 136; 62-68-б., 164; 1-13-б.]. Ушбу тадқиқот доирасида биз семизликнинг гипертония касаллиги ривожланиши ва авж олишига таъсир қилувчи механизмларга эътибор қаратиб, мазкур масалани таҳлил қилишга уриниб кўрдик.

Тадқиқотимиз давомида олинган натижалар замонавий клиник тавсияномаларга мувофиқ келади [132; 6-56-б.]. Бундай хулосалар халқаро эпидемиологик тадқиқотлар маълумотларида [39; 35-42-б., 195; 1-15-б., 224; 984-1010-б.] ҳам ўз тасдиғини топади, шунингдек, илгари чоп этилган маҳаллий илмий ишлар натижалари [2; 269-274-б., 96; 94 б., 114; 1-3-б.] билан ҳам мос келади. Илмий-клиник маълумотлар таҳлили ортиқча тана вазни қон томирлар тонусининг тартибга солинишига путур етказиб, ЮҚТТ нинг функционал ҳолатини ёмонлаштирувчи патогенетик механизмларни чуқурроқ очиб бериш имконини беради. Бу эса семизлик муаммосининг замонавий тиббиёт контекстида ЭАГ патогенезидаги универсал ва глобал аҳамиятини яна бир бор таъкидлайди.

Шу тариқа, халқаро илмий тажрибани маҳаллий тадқиқотлар натижалари билан уйғунлаштириш ортиқча тана вазнига эга бўлган шахсларда

гипертензия ҳолатларининг олдини олиш ва даволаш стратегияларини такомиллаштириш учун янги имкониятлар яратади.

Ушбу тадқиқот доирасида ортиқча тана вазни ва семизликка эга бўлган шахсларда ЭАГ ривожланишининг клинико-функционал, лаборатор ва молекуляр-генетик хавф омилларини ҳар томонлама баҳолашга қаратилган проспектив таҳлил олиб борилди. Тадқиқотга Андижон давлат тиббиёт институти (АДТИ) клиникаси ҳамда Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий тиббиёт маркази Андижон филиалига (РИКИАТМ АФ) амбулатор кўрув ва стационар даволаниш учун ётқизилган беморлар жалб этилди.

Ушбу тадқиқотда проспектив турдаги кузатув ўтказилиб, таҳлиллар “case-control” модели асосида ташкил этилди. Тадқиқотга жами 276 нафар шахс клиник ва лаборатор текширувларга жалб қилинди ва улар қуйидаги икки гуруҳга ажратилди:

1. Тадқиқотга ушбу текширишларда иштирок этиш учун оғзаки хабардор этилган, ҳамда ихтиёрий розилиги олинган беморлар: 25 ёшдан 80 ёшгача бўлган эркеклар ва аёллар, ортиқча тана вазни ёки семизлиги мавжуд ( $TBMI > 27 \text{ кг/м}^2$ ) ҳамда абдоминал семизлик (БА аёлларда  $> 80 \text{ см}$  ва эркекларда  $> 94 \text{ см}$ ) аниқланган беморлар, шунингдек, ҳозирги клиник тавсияларга асосан ЭАГ нинг 1, 2 ёки 3-даражаси (гипотензив терапия фонида ҳам) ташхиси тасдиқланган 171 нафар беморлар киритилган.

2. Назорат гуруҳи 105 нафар иштирокчидан иборат бўлиб, улар шартли равишда соғлом деб баҳоланган ҳамда анамнезида ва яқин қариндошларида сурункали соматик касалликлари, жумладан, АГ, ЮИК ва бошқа ЮҚТК мавжуд бўлмаган шахслар киритилган.

Танланган беморлар жинс бўйича таҳлил қилинганда, асосий гуруҳ беморлари орасида аёллар салмоғининг кўплиги қайд этилди: 171 нафар иштирокчидан 109 нафари (64 %) аёллар, қолган 62 нафари (36 %) эркекларни ташкил этди. Тадқиқотда иштирок этган асосий гуруҳ беморларининг ўртача ёши  $56,2 \pm 0,93$  ёшни ташкил этди (диапазон: 26 ёшдан 80 ёшгача). Шунингдек,

эркаклар ёш медианаси  $56,7 \pm 1,64$  (диапазон: 26-74 ёш) ва аёлларнинг ўртача ёш кўрсаткичи эса  $56,0 \pm 1,13$  ёшни (диапазон: 29-80 ёш) ташкил этди.

Ушбу беморларда, АГ га ирсий мойиллик 1-кичик гуруҳдаги беморларнинг 12,2% да, 2-кичик гуруҳда эса ушбу мойиллик 18,6 % ҳолатларда қайд этилган. Қизиғи шундаки, 3-кичик гуруҳда бу кўрсаткич анча юқори бўлиб, 65,4 % ни ташкил этди. Бу эса, ушбу гуруҳдаги шахсларда келгусида гипертензия ривожланиш хавфи юқорилигини кўрсатади. Худди шундай ҳолат ЮҚТК га бўлган ирсий мойилликда ҳам кузатилди. 2-кичик гуруҳда бу кўрсаткич 8,4 % атрофида бўлган бўлса, 3-кичик гуруҳда у 47,2 % гача етган.

Шунингдек, текширувда қатнашган шахслар орасида АГ кўрсаткичининг турли даражаларда тарқалиши таҳлил қилинди. Жумладан, 1-кичик гуруҳдаги иштирокчиларнинг 22,8 % ида артериал қон босими меъёр даражасида бўлган. Шу билан бирга, уларнинг 24,5 % ида АГ нинг 1-даражаси, 29,9 % ида 2-даражаси ва 22,8 % ида эса 3-даражаси аниқланган. 2-кичик гуруҳда эса нормал қон босимига эга бўлганлар сони нисбатан кам бўлиб, улар 13,5 % ни ташкил этган. Қолган беморлар орасида 1-даражали гипертензия 28,9 %, 2-даража 33,9 %, 3-даража эса 23,7 % ҳолатларда учраган. Семизлик мавжуд аммо ЭАГ аниқланмаган 3-кичик гуруҳдаги барча иштирокчиларда (100 %) артериал босим меъёрий чегараларда сақланган.

1-кичик гуруҳга кирган ЭАГ ташхиси қўйилган ва нормал антропометрик кўрсаткичларга эга бўлган 33,4% беморларнинг (171 та бемордан 57 нафар) ЭАГ билан касалланишининг ўртача давомийлиги  $8,34 \pm 0,78$  йилни ташкил этган. Ушбу гуруҳ беморлари Кетле формуласи бўйича ТВИ  $25,66 \pm 0,56$  кг/м<sup>2</sup> ўртача қийматларга эга бўлган. Кетле индекси формуласи ҳисоб китобларига кўра 57 нафар беморларнинг 16 тасида ( $21,58 \pm 2,00$  кг/м<sup>2</sup>) нормал тана вазни индекси қайд этилган. Яъни, ушбу беморларда ТВИ 25 кг/м<sup>2</sup> дан паст натижаларни кўрсатган. Қолган 41 нафар беморларда Кетле индекси бўйича ортиқча тана вазни мавжудлиги аниқланган ва унинг ўртача қийматлари  $27,20 \pm 0,39$  кг/м<sup>2</sup> ни ташкил этган. Ушбу гуруҳ

беморларини шакллантираётган вақтда тадқиқот дизайнига асосан семизлиги мавжуд беморлар киритилмаган. Ушбу гуруҳ беморларининг ўртача САБ кўрсаткичлари  $154,37 \pm 3,30$  мм.сим.уст. га (эркакларда -  $151,79 \pm 8,62$  мм.сим.уст.; аёлларда -  $156,86 \pm 7,25$  мм.сим.уст.) ҳамда ДАБ нинг ўртача қийматлари эса  $93,75 \pm 1,15$  мм.сим.уст. га (эркакларда -  $94,64 \pm 3,20$  мм.сим.уст.; аёлларда -  $92,90 \pm 2,38$  мм.сим.уст.) тенг бўлганлиги аниқланди.

2- кичик гуруҳни ташкил этган 59 нафар беморни (34,5%) ЭАГ билан хасталанишининг ўртача давомийлиги  $9,70 \pm 0,82$  йил бўлиб, ушбу беморлар гуруҳида турли даражадаги семизлик ривожланиши билан бирга кечган. Ушбу гуруҳда ТВИ ўртача қиймати  $34,05 \pm 0,42$  кг/м<sup>2</sup> ни ташкил этди. 2-кичик гуруҳни ташкил этган ЭАГ ва семизлиги мавжуд беморлар орасида ТВИ кўрсаткичларига кўра ушбу беморлар орасида семизликнинг 1-даражаси 59 нафар бемордан 38 тасида (64,4%) аниқланган бўлса (эркаклар - 17 та, аёллар - 21 та), 16 нафар (27,1%) (эркаклар - 5 та, аёллар - 11 та) беморда 2-даража ҳамда 5 нафар беморда (8,5%) 3-даража семизлик ривожланганлиги кузатилган бўлиб, ушбу семизликнинг оғир даражаси фақат аёл жинсга мансуб беморлар орасида аниқланган. Ушбу беморлар гуруҳида ҳам систолик ва диастолик АБ нинг ўртача қийматлари 1-кичик гуруҳ беморлари билан деярли бир хил кўрсаткичларга эга бўлди. АБ ни Коротков усулида ўлчаш натижалари, ЭАГ ва семизлиги мавжуд беморларнинг ўртача САБ кўрсаткичлари  $155,68 \pm 2,75$  мм.сим.уст. га (эркакларда -  $149 \pm 5,65$  мм.сим.уст.; аёлларда -  $158,78 \pm 7,12$  мм.сим.уст.) ва ДАБ нинг ўртача қийматлари эса  $93,05 \pm 1,41$  мм.сим.уст. га (эркакларда -  $91,82 \pm 4,16$  мм.сим.уст.; аёлларда -  $93,78 \pm 3,25$  мм.сим.уст.) тенг эканлигини кўрсатди.

Шу билан бирга, 3-кичик гуруҳни ташкил этган – анамнезида ЭАГ хасталиги кузатилмаган, бироқ ТВИ кўрсаткичи бўйича семизликнинг турли даражалари ривожланган 55 нафар (32,1%) беморларнинг ўртача тана вазни индекси  $34,73 \pm 0,68$  кг/м<sup>2</sup> ни ташкил этган. Ушбу гуруҳ беморларининг 65,4% (36/55) да 1-даража семизлик, 23,6% (13/55) да 2-даража семизлик ҳамда 11 % (6/55) да эса 3-даража семизлик қайд этилган. Ушбу беморлар гуруҳида қон

босим кўрсаткичлари нормал қийматлардан ортмаган ва САБ ўртача  $125,38 \pm 1,28$  мм.сим.уст. га ҳамда ДАБ натижалари эса ўртача  $74,64 \pm 1,43$  мм.сим.уст. га тенг бўлган.

ЭАГ мавжуд 116 нафар 1 ва 2-кичик гуруҳлардаги беморларнинг 90,6 фоизи (105/116) тадқиқотга жалб қилинишидан аввал ҳам ЭАГ ташхиси тасдиқланган ҳамда ушбу хасталик билан аввалдан даво муолажаларини олиб юрган беморларни ташкил этган. ЭАГ ташхиси аввалда мавжуд беморларнинг хасталигини кечишининг ўртача давомийлиги 1-кичик гуруҳда  $8,34 \pm 0,78$  йилни ва 2-кичик гуруҳда эса  $9,70 \pm 0,82$  йилни ташкил этди. ЭАГ хасталиги мавжуд 116 нафар беморнинг қолган 11 нафарида (9,4%) ЭАГ ташхиси тадқиқотга жалб қилиниш давомида биринчи марта аниқланди: беморларни тадқиқотга киритилган пайтда касалликнинг ўртача давомийлиги 1-кичик гуруҳда  $2,2 \pm 0,06$  ойни ва 2-кичик гуруҳда  $1,8 \pm 0,12$  ойни ташкил этган.

ЭАГ мавжуд 116 нафар беморларнинг 88,8% (103/116) РААТ блокаторлари, кальций каналлари блокаторлари, диуретиклар ва бета адреноблокаторлар каби антигипертензив препаратлар билан даво муолажалари олиб юрган беморларни ташкил этган. Ушбу беморларнинг 6 нафарида антигипертензив дори воситалари ёрдамида АБ назорати оптимал кўрсаткичларга эга бўлган ва адекват даво муолажалари олганлиги аниқланган. Қолган 97 нафар беморлар антигипертензив дори воситалари қабул қилишига қарамай АБ кўрсаткичлари нормал қийматларга етиб бормаган. Беморларнинг ўз вақтида ва доимий дори воситаларини қабул қилмаслиги ҳамда антигипертензив препаратлар дозаси тўғри коррекция қилинмаганлиги оқибатида ушбу беморлар гуруҳида АБ кўрсаткичи етарлича назорат қилинмаган. ЭАГ мавжуд 116 нафар беморларнинг 13 (11,2%) таси анамнезидан хасталик мавжудлигига қарамай, тадқиқотга жалб қилингунга қадар антигипертензив даво муолажалари олмаган.

САБМ – бу сутка давомида узлуксиз режимда АБ кўрсаткичлари ва ЮҚС ни назорат қилишдан иборат бўлган текширув усули бўлиб, унинг натижасида АБ нинг бир суткадаги ўртача кўрсаткичлари, уларнинг ўзгариши,

шу жумладан кескин пасайиши ёки кўтарилиши тўғрисида маълумотлар олиш мумкин [63; 5-10-б.].

Шундай қилиб, тадқиқотимизнинг кейинги босқичида, асосий гуруҳни ташкил этган 3-кичик гуруҳ иштирокчилари орасида САБМ натижалари таҳлил қилинди. Теширув натижаларига кўра *dipper*, *non-dipper*, *over-dipper* ва *night-peaker* фенотипларининг гуруҳлар орасидаги учраш частоталари таҳлил қилинди.

Текширилаётган гуруҳларда қон босими циркад ўзгаришларининг турли фенотипларининг учраш частотасини таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, *dipper* характерга эга қон босими кўрсаткичи 2-гуруҳда 34 %, 3-гуруҳ беморларида энг кўп ҳолларда (47,2 %), ва энг кам – 1-гуруҳда (19,3 %) учраган, бу ЭАГ бўлмаган семизлик билан оғриган беморларда циркад ритмларнинг сақланиб қолишини тасдиқлайди. *Non-dipper* профилига эга бўлган беморлар 1 ва 2-гуруҳлар орасида деярли бир хил учраш частотасига эга бўлди ва мос равишда 47,4 % ҳамда 42,3 % ни ташкил этди. 3-кичик гуруҳ орасида ушбу профили беморлар 36,3% ни ташкил этди. *Over-dipper* турдаги қон босимига эга беморлар 3-кичик гуруҳ орасида 12,8 % ни ташкил этди ва 1 ҳамда 2-кичик гуруҳ беморларидан сезиларли равишда кўп учради. Ушбу беморлар гуруҳида эса *over-dipper* профили беморлар мос равишда 5,3 % ва 8,5 % ҳолатларда қайд этилди. ЮҚТА нинг юқори хавфи билан боғлиқ бўлган *night-peaker* профили 1-гуруҳ беморлари орасида устунлик қилди (28 %), 2-гуруҳда 15,2% ва 3-гуруҳ беморларининг атиги 3,7% да учради. Ушбу натижалар гипертензия билан оғриган беморларда тунги қон босимини назорат қилиш муҳимлигини тасдиқлайди.

*Dipper*, *non-dipper*, *over-dipper* ва *night-peaker* фенотипларини таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, қон босимининг энг салбий циркад ўзгаришлари гипертензия билан оғриган беморларга, айниқса семизлик билан бирга келганда хосдир. Тадқиқот гуруҳларида *dipper* нинг ўртача қийматлари таҳлили қуйидаги натижаларни кўрсатди: 1-гуруҳ беморларида бу кўрсаткич  $13,86 \pm 1,03$  %, 2-гуруҳ беморларида  $14,44 \pm 0,65$  %, 3-гуруҳ беморларида

15,36±0,67 % ни ташкил этди. Ушбу кўрсаткичлар барча текширилган беморларда АБ нинг сақланиб қолган физиологик тунги пасайишидан далолат беради, бироқ ушбу феноменнинг ифодаланганлиги гипертензия ва семизлик мавжудлигига қараб ўзгариб туради. Non-dipper нинг энг паст қийматлари 1-гуруҳ беморларида (3,96 ± 0,14 %) аниқланган бўлса, 2-гуруҳ беморларида бу кўрсаткич максимал (5,04±0,48 %) бўлган. 3-гуруҳда ўртача қийматлар 4,61±0,76 % ни ташкил этди. Корреляцион таҳлил non-dipper учраш частотаси ва гуруҳлар ( $r=-0.125$ ,  $p>0.05$ ) ўртасида статистик аҳамиятли боғлиқлик йўқлигини кўрсатди, бу маълумотларнинг юқори индивидуал ўзгарувчанлиги билан боғлиқ бўлиши мумкин. Қон босимининг тунги вақтда ҳаддан ташқари пасайиши билан тавсифланган over-dipper фенотипи ҳам гуруҳлар ўртасида статистик жиҳатдан сезиларли фарқларни кўрсатди ( $p = 0.00067$ ). 1-гуруҳда ўртача кўрсаткичлар 24,80±2,80 %, 2-гуруҳда 26,84±2,39 % ва 3-гуруҳда 27,43±2,14 % ни ташкил этди. Корреляцион таҳлил over-dipper профилнинг частотаси ва гуруҳлар ўртасида ўртача ижобий боғлиқликни аниқлади ( $r = 0.569$ ). Суткалик профилнинг энг ноқулай тури тунги соатларда қон босимининг кўтарилиши билан тавсифланган night-peaker ҳисобланади. Ушбу фенотип гуруҳлар ўртасида статистик жиҳатдан сезиларли фарқларни кўрсатди ( $p = 0,032$ ), бу тунги гипертензиянинг турли даражадаги намоён бўлишини кўрсатади. 1-гуруҳда ўртача қиймат -6,05±0,69 %, 2-гуруҳда -7,22±2,43 % ва 3-гуруҳда -2,75±1,05 % ни ташкил этди. Корреляцион таҳлил night-peaker профили ва гуруҳлар ўртасида ўртача салбий боғлиқликни аниқлади ( $r=-0.694$ ), бу гипертензия билан боғлиқ тунги вазоконстрикциянинг ошишини кўрсатиши мумкин.

САБМ натижалари, ўртача суткалик САБ кўрсаткичлари 1-кичик гуруҳ орасида 128,02±2,88 мм.сим.уст. га тенг бўлди ва 2 ва 3-кичик гуруҳ беморларидан сезиларли даражада юқори эканлиги қайд этилди ( $p<0,0001$ ). Семизлиги мавжуд 2 ва 3-кичик гуруҳ беморлари орасида ушбу кўрсаткич мос равишда 126,27±1,71 мм.сим.уст. ҳамда 124,89±2,40 мм.сим.уст. ни ташкил этди. Аксинча, ўртача суткалик ДАБ кўрсаткичлари қарама-қарши



натижаларни намойиш этди. Унинг энг юқори қийматлари изолирланган семизлик мавжуд беморларнинг 3-кичик гуруҳида аниқланган ва  $79,31 \pm 2,55$  мм.сим.уст. га тенг бўлган. Шунингдек ЭАГ ва семизлик мавжуд беморлар гуруҳида ҳам ушбу кўрсаткич изолирланган ЭАГ мавжуд беморларнинг 1-кичик гуруҳига нисбатан сезиларли даражада юқори эканлиги қайд этилган ва ушбу беморларда  $77,66 \pm 1,06$  мм.сим.уст. га тенг эканлиги аниқланган. Мос равишда САБМ натижаларига асосан ўртача суткалик ДАБ фақатгина ЭАГ ташхиси мавжуд беморлар гуруҳида энг паст кўрсаткичларга эга бўлди ва ушбу беморларда юқоридаги параметр  $75,44 \pm 1,79$  мм.сим.уст. га тенг эканлиги аниқланди ( $p < 0,0001$ ).

Ўртача кунлик ПБ кўрсаткичлари ҳам 1-кичик гуруҳ беморларида ( $52,60 \pm 1,62$  мм.сим.уст.) семизлиги мавжуд 2 ва 3-кичик гуруҳ иштирокчиларидан ( $49,12 \pm 1,29$  мм.сим.уст. ва  $45,64 \pm 0,68$  мм.сим.уст.) сезиларли равишда фарқ қилди ( $p < 0,0001$ ).

Ўртача кунлик ЮҚС 3-кичик гуруҳ беморларида ( $79,93 \pm 0,90$ ) ЭАГ мавжуд беморларга қараганда юқори кўрсаткичларни қайд этди ( $p < 0,0001$ ). Мос равишда ушбу кўрсаткич 1 ва 2-гуруҳ беморлари орасида  $73,68 \pm 1,89$  ва  $72,71 \pm 1,15$  тани ташкил этди.

САБМ кўрсаткичлари ўртасидаги корреляцион боғлиқликни ўрганиш натижалари, ўртача суткалик САБ ва ўртача кунлик ПБ орасида юқори мусбат корреляция мавжуд эканлигини кўрсатди ( $r = 0,998$ ). Ушбу натижалар, САБ нинг ПБ шаклланишидаги аҳамиятини кўрсатади. Шунингдек, ўртача суткалик САБ ва ДАБ лари ўртасида манфий корреляцион боғлиқлик кузатилди ( $r = -1,000$ ). Шу билан бирга, ўртача суткалик ПБ ва ДАБ орасида ҳам ( $r = -0,996$ ) тескари корреляция мавжудлиги аниқланди.

Текширув натижалари шуни кўрсатдики, 1-кичик гуруҳ беморларида САБ ГВИ нинг максимал даражаси қайд этилган -  $37,95 \pm 3,74$  %. 2-кичик гуруҳ беморларида бу фоиз  $29,76 \pm 3,06$  %, мос равишда 3-кичик гуруҳ вакилларида эса  $30,05 \pm 4,58$  % ни ташкил этди. Бошқа гуруҳлардан фарқли равишда, ДАБ ГВИ таҳлили ўтказилганда 3-кичик гуруҳ беморлари орасида ушбу

кўрсаткичнинг энг юқори қиймати қайд этилди ва  $31,35 \pm 4,05$  % ни ташкил этди. 1-кичик гуруҳда бу кўрсаткич  $29,44 \pm 2,99$  % ни, 2-кичик гуруҳда эса  $27,88 \pm 2,36$  % ни ташкил этди. Статистик таҳлил натижалари САБ ва ДАБ ГВИ ўртасида кучсиз манфий боғлиқлик мавжуд эканлигинин кўрсатди ( $r = -0,256$ ). Шу билан бирга, САБ ГВИ ва САБ нинг эрталабки кўтарилиш тезлиги ўртасида кучли манфий корреляция аниқланди ( $r = -0,953$ ), ДАБ ГВИ ва САБ нинг эрталабки кўтарилиш тезлиги ўртасида эса ўртача мусбат корреляция аниқланди ( $r = 0,535$ ).

Бизнинг тадқиқотимиз натижалари мавжуд хорижий изланишларда келтирилган тенденциялар билан уйғунликда бўлса-да, баъзи натижалар бундан фарқ қилади. Уларда ҳам ортиқча вазн, АГ ривожланиш хавфи ва қон босимининг циркад профили бузилиши ўртасидаги мустақкам алоқани кўрсатади. Бу эса гипертонияда циркад ритм ва генетик омиллар ўртасидаги муносабатнинг кўп қиррали ва ҳали тўлиқ ўрганилмаганлигини кўрсатади [116; 354-358-б., 186; 1810-1820-б., 207; 700-б., 236; 30-37-б., 243; 1-13-б.].

О.Н. Ковалёва ва ҳаммуаллифлар томонидан АГ ва семизлик билан беморларда САБМ кўрсаткичлари таҳлил қилинган ва “non-dipper” ритм тури устунлиги, бунинг ЮҚТА хавфини ошириши кўрсатиб ўтилган [63; 5-10-б.]. Шунга ўхшаш хулосалар Pop C., Manea V. ва бошқа муаллифлар томонидан 2022 йилда ўтказилган тадқиқотда ҳам олинган бўлиб, унда беморларнинг тахминан 50 фоизи кундузи қон босими кўтарилмасдан, фақат тунги вақтда гипертензия билан боғлиқ “non-dipper” ёки “night-peaker” профилларини намоиш этган [223; 1-9-б.]. Шу тариқа олиб борилган тадқиқот натижаларига кўра, семизлик ҳатто аниқ АГ белгилари кузатилмаган ҳолатларда ҳам САБМ кўрсаткичлари ва қон босимининг циркад ритмига сезиларли таъсир кўрсатиши аниқланди. Аниқланган ўзгаришлар – ДАБ ошиши, САБ нинг эрталабки кўтарилиш тезлиги ҳамда тунда қон босимининг пасайиш даражасининг камайиши – қон томир тизимида эрта бошланувчи дисрегуляция мавжудлигини кўрсатади. Ушбу маълумотлар семизликка эга бўлган шахсларда ЮҚТХ юқори бўлган гуруҳларни ўз вақтида аниқлаш ва

даволашнинг шахсийлаштирилган усуллари ишлаб чиқиш учун қон босимини комплекс мониторинг қилиш зарурлигини яна бир бор таъкидлайди.

eNOS ёки эндотелиал NO-синтаза қон томирларини қоплайдиган эндотелиал хужайраларда NO ишлаб чиқаришда муҳим роль ўйнайдиган фермент ҳисобланиб, у ўз навбатида, қон томир тонусининг муҳим регулятори бўлиб, томирларнинг бўшашиши ва кенгайишига (вазодилатация) ёрдам беради, бу эса қон оқими ва ЮҚТТ нинг умумий ҳолатига ижобий таъсир кўрсатади [70; 1-11-б., 90; 165-172-б., 98; 45-52-б.].

ЕТ-1 асосан қон томирларининг ички деворларини қоплайдиган эндотелиал хужайралар томонидан ишлаб чиқариладиган пептид бўлиб, у кучли вазоконстриктор ҳисобланади [7; 83-87-б., 52; 57-63-б.].

ЮҚТК ривожланишида ЭД нинг аҳамиятини инобатга олган ҳолда, тадқиқотимизни кейинги босқичларида унинг функционал ҳолатини ЕТ-1 ва eNOS биомаркерларини баҳолаш йўли орқали кардиометаболик бузилишлар патогенезини ўрганишдан иборат бўлди. Тана вазни нормал кўрсаткичларга эга аммо ЭАГ ташхиси мавжуд беморлардан ташкил топган 1-кичик гуруҳда ЕТ-1 даражаси  $18,73 \pm 1,85$  пг/мл ни ташкил этди. Шу билан бирга, ушбу гуруҳ беморларида eNOS даражаси  $1433,66 \pm 155,98$  пг/мл га етди. ЭАГ ва ТВИ бўйича турли даражадаги семизлик белгилари аниқланган беморлардан ташкил топган 2-кичик гуруҳда ЕТ-1 концентрацияси  $32,42 \pm 4,21$  пг/мл ни ташкил этди ва 1 ҳамда 3-кичик гуруҳ беморларидан сезиларли даражада юқори эканлиги қайд этилди ( $p < 0,001$ ). eNOS экспрессияси 2-кичик гуруҳ беморларида  $1029,35 \pm 118,54$  пг/мл га тенг бўлди. 3-кичик гуруҳдаги ЭАГ аниқланмаган аммо, семизлиги мавжуд беморлар орасида ЕТ-1 концентрацияси  $26,25 \pm 2,73$  пг/мл ни ташкил этди. Бироқ, eNOS даражаси ушбу гуруҳ беморларида  $853,70 \pm 105,27$  пг/мл ни ташкил этиб, 1 ҳамда 2-кичик гуруҳ кўрсаткичларига қараганда сезиларли равишда паст эканлиги аниқланган ( $p < 0,001$ ). Бу эса, eNOS нинг сезиларли даражада етишмаслиги ва эндотелийга боғлиқ вазодилатация механизмларининг бузилганлигини

ҳамда ушбу беморлар гуруҳида эндотелийнинг компенсатор захиралари тугаётганини англатади.

Шундай қилиб, ET-1 ва eNOS биомаркерларини ўрганиш юқоридаги тоифа беморларда ЭАГ ва унинг қон-томир асоратларини олдини олиш учун метаболик бузилишларни аниқлаш ва даволаш, ҳамда профилактик чоратadbирларни ўз вақтида амалга оширишда муҳим аҳамият касб этади.

Тадқиқотимизнинг кейинги босқичида ЭАГ нинг ривожланиш нисбий хавфини баҳолаш мақсадида молекуляр-генетик тадқиқот ўтказилди. Тадқиқотимиз давомида ЭАГ ва семзлиги мавжуд беморларда EDN1 (Lys198Asn), NOS3 (C-786T), ADRB1 (Arg389Gly, Ser49Gly) ҳамда ADRB2 (Arg16Gly, Gln27Glu) генетик маркерларининг аллел ва генотиплари учраш частотасидаги фарқлар ҳамда ушбу хасталиклар ривожланишидаги аҳамияти кўриб чиқилди.

EDN1 гени қон томир тонусини ва бошқа физиологик жараёнларни бошқаришда муҳим аҳамиятга эга бўлган ET-1 оқсилни кодлайди. Мазкур ген 6п24-23 хромосомада жойлашган [19; 1-8-б., 37; 15-18-б.]. Текширилаётган асосий ва назорат гуруҳлари ўртасидаги тафовутлар сезиларли бўлмаса ҳам, EDN1 гени Lys198Asn генетик маркерининг салбий Asn аллели беморлар гуруҳида учрашга юқори тенденцияни кўрсатди, яъни ушбу салбий аллел аниқланган беморларда ўрганилаётган хасталиклар ривожланиш эҳтимоли назорат гуруҳига нисбатан 1,4 марта юқори эканлигини англатади ( $\chi^2=1,8$ ;  $p=0,2$ ; OR=1.4; 95% CI:0,87-2,13).

Натижаларимиз, EDN1 гени Lys198Asn полиморфизмининг Asn/Asn мутант генотипи гуруҳлар орасида энг кам тарқалганлигини кўрсатди. Ушбу генотип асосий гуруҳ орасида 6,4% ва назорат гуруҳи текширилувчиларида 2,9% ҳолатларда кузатилган. Статистик жиҳатдан сезиларли фарқларнинг йўқлигига қарамай, имкониятлар нисбати (OR=2.3) беморларнинг асосий гуруҳида юқоридаги генотипнинг назорат гуруҳига нисбатан юқори қийматларда учрашига мойиллик борлигини кўрсатди. Тадқиқотимиз EDN1 гени Lys198Asn полиморфизмининг Asn/Asn салбий генотипи аниқланганда

ўрганилаётган хасталиклар ривожланиш нисбий хавфи ушбу генотип кузатилмаган шахсларга қараганда 2,3 марта юқори бўлишига тенденция мавжудлигини кўрсатди ( $\chi^2=1,7$ ;  $p=0,2$ ; 95% CI:0,66-8,29).

Кейинчалик, тадқиқот доирасида асосий гуруҳнинг 3-та кичик гуруҳлари ва референс гуруҳ иштирокчилари орасида EDN1 гени Lys198Asn полиморф локусининг аллел ва генотиплари тарқалиш даражасидаги фарқларни ва ушбу генетик маркернинг ЭАГ ривожланишидаги аҳамиятини қиёсий таҳлилини ўтказдик. Ўтказилган таҳлил натижаларимиз семизлиги бўлмаган аммо ЭАГ билан хасталанган ҳамда ЭАГ сиз тана вазни юқори кўрсаткичларга эга бўлган беморлар ва шартли-соғлом шахслар ўртасида EDN1 гени Lys198Asn полиморф локусининг аллел ва генотипик вариантлари тақсимланишида сезиларли фарқларни кўрсатмади ( $p>0,05$ ).

Шунингдек, EDN1 гени Lys198Asn полиморфизимининг генотипларнинг тақсимланишини таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, ёввойи гомозигот Lys/Lys генотиби ЭАГ ва семизлиги мавжуд беморлар орасида 54,2% да учраган, таққослаш гуруҳида эса унинг учраш даражаси 70,5% ни ташкил этган. Статистик таҳлил натижалари ушбу генотип семизлиги мавжуд беморларда ЭАГ ривожланиш эҳтимолини камайтириши мумкинлигини, яъни ушбу хасталикка нисбатан протектив таъсири мавжудлигини тахмин қилиш имконини беради ( $\chi^2=4,4$ ;  $p=0,05$ ; OR=0,5; 95% CI:0,26-0,96).

EDN1 гени Lys198Asn полиморфизимининг салбий Asn/Asn генотиби ЭАГ ва семизлик билан текширилганлар орасида (11,9%) назорат гуруҳига (2,9%) нисбатан сезиларли даражада кўп учради ( $\chi^2=5,4$ ,  $p = 0,03$ ). Ушбу генотипнинг мавжудлигида, назорат гуруҳига нисбатан семизлиги мавжуд беморлар орасида ЭАГ ривожланиш хавфининг 4,6 марта юқори эканлигини кўрсатди (OR=4,6; 95% CI:1,26-16,6).

Шундай қилиб, тадқиқотимиз натижалари ЭАГ ва семизлик билан оғриган беморлар ҳамда назорат гуруҳи ўртасида EDN1 гени Lys198Asn полиморфизимининг аллеллари ва генотипларининг тақсимланишида статистик жиҳатдан аҳамиятли фарқларни аниқлади. Минор Asn аллели ва

салбий Asn/Asn генотиби ЭАГ ривожланиши хавфининг юқори бўлиши билан боғлиқ эканлиги маълум бўлди. Аксинча, мажор Lys аллели ва ижобий Lys/Lys гомозигот генотиби юқоридаги хасталиклар ривожланишига нисбатан протектив таъсирини кўрсатиши мумкинлиги аниқланди. Ушбу маълумотлар мазкур генетик маркернинг ЭАГ патогенезида, айниқса семизлик билан биргаликда, муҳим рол ўйнаши мумкинлигини кўрсатмоқда.

NOS3 гени NO-синтетазани кодлайди – бу NOS гуруҳи ферментларидан бири бўлиб, NO синтезини катализациялайди. NO томир мушакларининг бўшашиши ва қон оқимининг кўпайишига олиб келадиган биокимёвий реакциялар занжирини ишга туширади. NOS3 гени 7-хромосоманинг 7q36.1 қисмида жойлашган [46; 56-65-б., 79; 46-51-б.].

Таҳлил натижалари шуни кўрсатдики, асосий гуруҳда ўрганилган аллел ва генотиплар орасида NOS3 генининг (C-786T) мутант С аллелининг частотаси 29,8% ни, у билан боғлиқ бўлган салбий C/C генотиби эса 11,7% ни ташкил этган бўлса, назорат гуруҳида бу кўрсаткич 23,8% ва 8,6% га тенг бўлди. Маълумотларни  $\chi^2$  мезони ёрдамида статистик қайта ишлаш гуруҳлар ўртасида сезиларли фарқлар йўқлигини аниқлади ( $\chi^2=2,4$ ;  $p=0,2$  ва  $\chi^2=0,7$ ;  $p=0,5$ ). Аммо шунга қарамай, имкониятлар нисбатини баҳолаш асосий гуруҳда мутант С-аллели ва у билан боғлиқ салбий C/C генотипининг частотаси ошишига тенденцияни кўрсатди (OR=1,4; 95% CI:0,92-2,01 ва OR=1,4; 95% CI:0,62-3,22).

Шунингдек, асосий гуруҳда ўрганилаётган аллеллар орасида Т аллелининг частотаси 240 та (70,2%) ни ташкил этди, назорат гуруҳида эса бу кўрсаткич 160 та (76,2%) бўлди. Шу билан бирга ушбу гуруҳлар орасида Т/Т ёввойи генотиби ҳам, 52,0% ҳамда 61,0% ни ташкил этди. Имкониятлар нисбатини ҳисоблаш беморларнинг асосий гуруҳида ёввойи Т-аллел ҳамда гомозигот ижобий Т/Т генотиби частотасининг пасайишини кўрсатди ( $\chi^2=2,4$ ;  $p=0,2$ ; OR=0,7; 95% CI:0,5-1,09 ва  $\chi^2=2,1$ ;  $p=0,2$ ; OR=0,7; 95% CI:0,42-1,14). Шунингдек, ушбу генетик локуснинг гетерозигот С/Т генотиби учраш частотаси назорат гуруҳига (30,5%) қараганда беморлар гуруҳида юқори

бўлишига сушт тенденция мавжудлигини кўрсатди ва 36,3% ҳолатларда қайд этилди ( $\chi^2=1,0$ ;  $p=0,4$ ;  $OR=1,3$ ; 95%  $CI:0,77-2,18$ ).

Тадқиқот натижаларимиз аввалги ишлар билан солиштирилганда турли йўналишдаги хулосаларга олиб келди. Баъзи муаллифлар EDN1 ва NOS3 гени полиморфизмлари билан ЭАГ ўртасида аниқ боғлиқлик топмаган бўлсалар, бизда муайян тенденциялар аниқланди. Хусусан, ишимизда EDN1 Lys198Asn полиморфизми – Asn аллели ҳамда Asn/Asn генотиби семизлик фонида ЭАГ ривожланишининг эҳтимолий генетик маркери сифатида аниқланган бўлса, Lys аллели қарама-қарши протектив таъсир кўрсатди. Ушбу полиморфизм илмий адабиётларда кам ўрганилган бўлса-да, EDN1 генинг бошқа полиморф локуслари ҳақида маълумотлар етарлича. Fang Z. ва ҳаммуаллифлар (2017) ҳамда Ebrahimi N. ва ҳаммуаллифлар (2019) ишларида қон зардобиди ET-1 миқдори беморларда юқори эканлиги, аммо EDN1 генинг айрим полиморфизмлари билан ҳам ўзаро, ҳам ЭАГ ривожланишида муҳим алоқани кўрсатмаган [160; 613-620-б., 163; 1-6-б.].

Шунингдек, бизнинг натижалар NOS гени полиморфизми бўйича Гамиль С. ва ҳаммуаллифлар (2017) ҳамда Бебякова Н.А. ва ҳаммуаллифлар (2018) ишлари билан таққосланганда, барча ишлар eNOS фаоллиги пасайиши орқали ЭАГ патогенезида NOS3 генининг эҳтимолий ролини таъкидлайди. Бизнинг тадқиқотда асосий гуруҳда мутант С аллели ва С/С генотиби назорат гуруҳига нисбатан юқорироқ частота кўрсатди, аммо корреляцион таҳлилда аҳамиятли фарқ кўрсатмади. Шу билан бирга, Т аллели ва Т/Т генотиби асосий гуруҳда камроқ учраб, пасайишга қаратилган тенденцияни кўрсатди. Гамиль С. ва ҳаммуаллифлар (2017) ишларида Судан популяциясида rs2070744 полиморфизми билан ЭАГ ўртасида аҳамиятли боғлиқлик кўрсатмаган бўлса, Россия популяциясида эса аниқ боғлиқлик аниқланган. Бу эса NOS3 гени - 786T>C полиморфизмининг ЭАГ га мойилликдаги қисман бўлса-да, эҳтимолий ролини тасдиқлайди [20; 36-42-б., 32; 1-9-б.].

Маълумки, адабиётларда ADRB1 ва ADRB2 генларининг САТ бошқаришида муҳим роль ўйнаши ва ЭАГ ривожланишига ирсий мойиллик

билан боғлиқлиги аниқланган. ADRB1 ва ADRB2 генетик маркерлари организмнинг стресс ва жисмоний зўриқишга жавоб беришида иштирок этувчи адреналин ва норадреналин гормонлари билан боғланидиган оксилдир. Бу оксил мазкур гормонлар билан бириктириш хусусиятига эга [76; 92-97-б., 93; 421-430-б., 111; 12-16-б.].

ADRB1 гени Arg389Gly полиморфизмининг ёввойи Arg/Arg гомозигот варианты асосан назорат гуруҳида (68,6%) қайд этилган, беморлар орасида эса унинг частотаси референс гуруҳга қараганда сезиларли даражада паст (50,3%) бўлган. Бу натижалар ушбу гомозигот генотипнинг ЭАГ ва семизлик каби хасталиклар ривожланишига нисбатан ҳимоя таъсири бўлиши мумкинлигини кўрсатади ( $\chi^2=8,9$ ;  $p=0,01$ ;  $OR=0,5$ ; 95% CI:0,28-0,77). Бунга қарама-қарши ўлароқ, ушбу маркернинг Arg/Gly гетерозигот генотиби асосий гуруҳ беморлари орасида таққослаш гуруҳига қараганда сезиларли даражада кўпроқ қайд этилди (42,7% қарши 27,6%). Статистик таҳлил натижалари, Arg/Gly гетерозигот генотиби аниқланган беморларда ушбу ўрганилаётган касалликлар ривожланишига юқори ирсий мойиллик мавжудлигини тасдиқлайди ҳамда ушбу генотип ташувчиларида ЭАГ ва семизлик каби хасталиклар ривожланиш нисбий хавфи назорат гуруҳига нисбатан сезиларли даражада 2,0 марта юқори ( $\chi^2=6,3$ ;  $p=0,03$ ;  $OR=2,0$ ; 95% CI:1,16-3,29). Шунингдек, асосий гуруҳ беморлари ва таққослаш гуруҳи орасида (беморларда 7,0 %; шартли-соғлом одамларда 3,8 %) Gly/Gly генотипининг учраш частотасида статистик жиҳатдан сезиларли фарқнинг йўқлигига қарамай, ушбу салбий генотип мавжудлигида ЭАГ ва семизлик ривожланиш хавфи 1,9 марта юқори бўлишига тенденция мавжуд ( $\chi^2=1,2$ ;  $p=0,3$ ;  $OR=1,9$ ; 95% CI:0,61-5,97).

ADRB1 гени Ser49Gly полиморф маркерининг генотипик частоталари таҳлил қилинганда ҳам гуруҳлар ўртасида ишончли фарқлар аниқланмади (асосий гуруҳда: Ser/Ser гомозигот варианты - 64,3%; Ser/Gly гетерозигот варианты - 33,9%; Gly/Gly гомозигот варианты - 1,8% ва назорат гуруҳида мос равишда 72,4%, 25,7% ва 1,9% ҳолатларда қайд этилди). Аммо шунга қарамай,



қолган генотиплардан фақли ўлароқ, беморларда ушбу Ser/Gly гетерозигот вариантынинг (1,5 марта) кўпроқ учрашига тенденция кузатилган, бу эса унинг ЭАГ ва семизлик каби хасталиклар ривожланишида патогенетик аҳамияти тўғрисида хулосалар чиқаришга имкон беради ( $\chi^2=2,1$ ;  $p=0,2$ ;  $OR=1,5$ ; 95%  $CI:0,87-2,54$ ).

Шунингдек, кейинги ўринларда асосий гуруҳ беморларининг 3 та кичик гуруҳ иштирокчилари ва референс гуруҳи ўртасида ҳам ADRB1 гени иккала полиморф локусининг аллел ҳамда генотиплари тарқалиш частотаси ва унинг ЭАГ ва семизлик ривожланишидаги аҳамияти баҳоланди.

Генотипларнинг тақсимланишини таҳлил қилиш ҳам гуруҳлар ўртасида ишончли фарқларни кўрсатди. Шундай қилиб, ёввойи гомозигот Arg/Arg генотиби назорат гуруҳидаги 68,6% га нисбатан ушбу 1-кичик гуруҳ текширилувчилари орасида сезиларли равишда кам учради ва мос равишда 42,1% ҳолларда аниқланди ( $\chi^2=10,7$ ;  $p=0,01$ ). Ушбу таҳлил натижалари унинг ЭАГ ривожланишига мумкин бўлган протектив таъсирини кўрсатди ( $OR=0,3$ ; 95%  $CI:0,17-0,64$ ). Шу билан бирга, Arg/Gly гетерозигот варианты семизликсиз ЭАГ билан оғриган беморларда 43,9% ҳолларда учради, назорат гуруҳида эса унинг частотаси 27,6% ни ташкил этди ( $\chi^2=4,4$ ;  $p=0,05$ ). Маълумотлар, Arg/Gly гетерозигот генотип мавжудлигида касалликнинг ривожланиш эҳтимоли икки барабар юқори эканлигини тасдиқлайди ( $OR=2,0$ ; 95%  $CI:1,05-4,00$ ). Тана вазни нормал бўлган беморларда ЭАГ ривожланишига энг юқори хавф салбий Gly/Gly генотиби ташувчиларида қайд этилди. Унинг учраш частотаси ушбу беморларда 14,0% ни ташкил этди ва назорат гуруҳидаги кўрсаткичдан (3,8%) сезиларли равишда 3,5 баробар юқори эканлиги аниқланди ( $\chi^2=5,6$ ;  $p=0,03$ ;  $OR=4,1$ ; 95%  $CI:1,28-13,28$ ).

ЭАГ ва семизлик каби коморбид ҳолатлар мавжуд бўлган 2-кичик гуруҳ беморларда ADRB1 гени Arg389Gly полиморфизмининг аллел ва генотиплари тарқалиш частоталарида 1-кичик гуруҳ каби ўхшаш натижалар аниқланди. Аммо, семизлиги мавжуд аммо ЭАГ ривожланмаган беморлар ва таққослаш гуруҳлари орасида ADRB1 гени Arg389Gly полиморфизмининг аллел ва

генотиплари учраш частотасида аҳамиятли фарқлар кузатилмади ( $p>0,05$ ). Шунингдек, 2-кичик гуруҳ беморлар орасида ADRB1 гени Ser49Gly полиморфизми гетерозигот Ser/Gly генотиби референс гуруҳига нисбатан сезиларсиз даражада юқори кўрсаткичларга эга бўлган (39,0%), нисбий соғлом шахслар гуруҳида эса бу кўрсаткич мос равишда 25,7 % ни ташкил этди. Статистик таҳлил натижалари, ушбу гетерозигот генотип аниқланганда тана вазни индекси юқори инсонларда ЭАГ ривожланиш хавфи ушбу генотип аниқланмаган инсонларга нисбатан 1,8 марта юқори бўлишига тенденция мавжудлигини кўрсатди ( $\chi^2=3,1$ ;  $p=0,1$ ; OR=1,8; 95% CI:0,94-3,64). Назорат гуруҳидан фарқли ўлароқ (1,9 %), 2-кичик гуруҳ беморлари орасида салбий Gly/Gly генотиби қайд этилмади.

Семизлиги мавжуд аммо, ЭАГ ривожланмаган беморлар гуруҳида ADRB1 гени Ser49Gly полиморфизми мутант турдаги гомозигот Gly/Gly ҳамда гетерозигот Ser/Gly генотипларини учраш ҳолатларининг референс гуруҳига қараганда 3,0 ва 1,7 барабар кўпайиши (5,5% нисбатан 1,9% га;  $\chi^2=1,5$ ;  $p=0,3$ ; OR=3,0; 95% CI:0,52-16,95 ва 36,4% нисбатан 25,7% га;  $\chi^2=2,0$ ;  $p=0,2$ ; OR=1,7; 95% CI:0,82-3,32) бизга ушбу генотиплар ташувчиларида тана вазни ортиши ҳамда семизлик ривожланиши хавфи билан боғлиқлик тенденцияси мавжудлигини тасдиқлайди.

Шунингдек, тадқиқот гуруҳларида ADRB2 генининг Arg16Gly ва Gln27Glu полиморфизмларига оид аллел ва генотипик вариантларнинг тақсимланиши ҳам ўрганилди. Тадқиқотга жалб қилинган беморларнинг асосий гуруҳида ADRB2 гени Arg16Gly полиморфизмининг Arg/Arg гомозигот генотипининг сезиларсиз кўпайиши аниқланди (мос равишда 40,4% га қарши 36,2%;  $\chi^2=0,5$ ; OR=1,2; 95% CI:0,72-1,97;  $p=0,5$ ), шунингдек, назорат гуруҳига нисбатан беморлар орасида мутант Gly/Gly генотипининг учраш частотаси ҳам бироз юқори эканлиги қайд этилди (мос равишда 18,7% ва 17,1%,  $\chi^2=0,1$ ; OR=1,1; 95% CI:0,59-2,1;  $p=0,8$ ). Ушбу натижалар гуруҳлар орасида юқоридаги генотипларнинг қиёсий таҳлилида генотиплар тақсимоотида аҳамиятли фарқлар йўқлигини кўрсатди. Беморлар орасида

Arg/Gly ноқулай гетерозигот генотипини ташувчилар улушининг назорат гуруҳига нисбатан бироз камайиши аниқланди (мос равишда 40,9% ва 46,7%) ( $\chi^2=0,9$ ; OR=0,8; 95% CI:0,49-1,29;  $p=0,8$ ). Бу эса ADRB2 гени Arg16Gly полиморфизмининг аллел ва генотиплари аниқланганда семизликдан азият чекаётган беморларда ЭАГ ривожланиш хавфи йўқлигини кўрсатади.

Натижалар, асосий гуруҳни ташкил этган 2 ва 3-кичик гуруҳ иштирокчилари ҳамда назорат гуруҳи орасида ADRB2 гени Gln27Glu генетик локуснинг аллел ва генотиплари тарқалиш частотасида аҳамиятсиз фарқларни кўрсатди ( $p>0,05$ ). ADRB2 гени Gln27Glu полиморфизмининг қулай Gln/Gln гомозигот генотипи ва тана вазни нормал инсонларда ЭАГ ривожланиши ўртасида ишончли боғлиқлик аниқланмади. Семизлиги бўлмаган ЭАГ билан оғриган беморлар гуруҳида ушбу генотипнинг учраш частотаси 61,4% ни ташкил этди, назорат гуруҳида эса бу генотип 58,1% ҳолларда аниқланди ( $\chi^2=0,2$ ;  $p=0,7$ ; 95% CI:0,59-2,22, OR=1,1). Ушбу геннинг Gln/Glu гетерозигот генотипи референс гуруҳида ЭАГ мавжуд беморларнинг 1-кичик гуруҳидан статистик жиҳатдан аҳамиятсиз тарзда кўпроқ учраганлиги қайд этилди. Хусусан, таққослаш гуруҳи иштирокчилари орасида ушбу генотип 37,1 % ҳолларда аниқланган бўлса, ЭАГ билани хасталанган аммо тана вази нормал кўрсаткичларга эга беморларда ушбу генотип 35,7 % ни ташкил этди ( $\chi^2=0,9$ ;  $p=0,4$ ; 95% CI:0,36-1,43; OR=0,7).

Шунингдек, 1-кичик гуруҳ беморлари ва назорат гуруҳи орасида ADRB2 гени мутант Glu/Glu генотипи учраш частоталарида ҳам ишончли фарқлар кузатилмади ва мос равишда гуруҳлар орасида ушбу генотип 8,8 % ҳамда 4,8 % ҳолатларда қайд этилди. Гуруҳлар орасида ишончли фарқлар йўқлигига қарамай ADRB2 гени мутант Glu/Glu генотипи аниқланган беморларда ЭАГ ривожланиш хавфига суст тенденция мавжуд ҳамда статистик таҳлил натижалари ушбу генотип учраган беморларда ЭАГ ривожланиш хавфи ушбу генотип қайд этилмаган беморларга нисбатан 1,9 марта юқори эканлигини кўрсатди ( $\chi^2=1,0$ ;  $p=0,4$ ; 95% CI:0,54-6,82; OR=1,9).

Шундай қилиб, тадқиқотимиз натижалари ADRB2 гени Gln27Glu полиморф локусининг мутант Glu/Glu генотиби аниқланганда ЭАГ ривожланишига сустренденция мавжуд эканлиги аниқланди.

Бизнинг тадқиқотимиз натижаларини хорижий ва маҳаллий тадқиқотлар билан таққослаш, улар ўртасидаги ўхшашликлар ва фарқларни аниқлаш имконини беради. Мисол учун, Алиева Т.А. ва бошқа муаллифлар томонидан ўзбек аҳолисида ўтказилган маҳаллий тадқиқот шуни кўрсатдики, Arg/Arg генотиби СЮЕ билан беморларда кўпроқ учраган (62,3 % га қарши назорат гуруҳида 47,3 %) бўлиб, Arg389 аллелининг СЮЕ хавфининг ошиши билан алоқасини тахмин қилади. СЮЕ кўпинча АГ билан боғлиқ бўлганлиги сабабли, бу маълумотлар ушбу полиморфизмнинг ЭАГ патогенезидаги эҳтимолий ролини кўрсатади [8; 80-81-б.].

Бундан ташқари, Sandilands A.J. ва бошқа муаллифлар (2019) Arg389Gly полиморфизмининг ЭАГ беморларида қон босими даражасига таъсири йўқлигини аниқлаган, бу эса бизнинг ушбу полиморфизмнинг ЭАГ хавфи билан муҳим боғлиқлиги тўғрисидаги натижаларимизга бир жиҳатдан ҳам мос, ҳам зиддир [234; 447-451-б.]. ADRB1 генидаги Arg389Gly полиморфизми бўйича ўтказилган таҳлиллар шуни кўрсатдики, гомозигот ArgArg генотиби семизлик билан беморларда ЭАГ ривожланиш хавфига нисбатан протектив омил бўлиши мумкинлиги ( $OR=0,5$ ;  $p=0,01$ ) аниқланди. Бунга қарши равишда, гетерозигот Arg/Gly генотиби ЭАГ га ирсий мойилликни икки баробар оширади ( $OR=2,0$ ;  $p=0,03$ ). Arg389Gly полиморфизмидан фарқли ўлароқ, бизнинг тадқиқотимизда Ser49Gly полиморфизми ЭАГ билан ишончли алоқани кўрсатмади: Gly аллелининг учраш тезлиги беморларда 18,7 % ни, назорат гуруҳида эса 14,8 % ни ташкил этди ( $p=0,30$ ), Ser/Ser ва Ser/Gly генотиплари эса гуруҳлар орасида ўхшаш тақсимланди ( $p=0,20$ ). Бу натижалар Sandilands A.J. ва бошқа муаллифларнинг маълумотлари билан мос келади, унда Ser49Gly ренин даражасига таъсир кўрсатган, лекин қон босимига таъсири йўқлиги аниқланган, бу эса унинг гипертензиядаги роли чекланганлигини кўрсатади [234; 447-451-б.].

Katsarou M.S. ва ҳаммуаллифлар Ser49 аллелининг юқори учраш частотаси (90,3 %) ҳақида хабар берган бўлиб, бу аҳоли орасидаги фарқларни кўрсатади, аммо ЭАГ билан боғлиқликка эътибор қаратилмаган [187; 1-9-б.]. Бизнинг тадқиқотимизда изолирланган семизликка эга беморлар гуруҳида Gly аллелининг учраш частотаси ортиши (23,6 %,  $p=0,05$ ) кузатилган бўлиб, бу полиморфизмнинг метаболик ролига ишора қилиши мумкин ва бу ҳолат кейинги изланишларни талаб қилади.

Тадқиқотимизнинг кейинги босқичида бета адренергик рецепторлар генлари полиморф локуслари (ADRB1 гени Arg389Gly/Ser49Gly ва ADRB2 гени Arg16Gly/Gln27Glu) ҳамда САБМ натижалари ўртасидаги ассоциатив боғлиқлик ўрганилди. САБМ кўрсаткичларига кўра ADRB1 гени Arg389Gly ва Ser49Gly полиморфизмлари генотипик вариантларининг учраш частотасида ишончли фарқлар кузатилмади ( $p>0,05$ ).

Шунингдек, тадқиқотимиз давомида ADRB2 гени Arg16Gly/Gln27Glu полиморф маркерлари ва АБ СИ ўртасидаги ассоциатив боғлиқлик ўрганилди. АБ СИ non-dipper характерга эга 53 нафар беморларнинг 39,6% да ADRB2 гени Arg16Gly полиморф локусининг Arg/Gly гетерозигот генотиби аниқланган ва бу кўрсаткич over-dipper ҳамда night-peaker турдаги АБ мавжуд беморлар гуруҳидан аҳамиятсиз фарқ қилган. Мос равишда over-dipper ва night-peaker турдаги АБ СИ эга беморлар гуруҳларида ушбу генотип 57,1% ( $\chi^2=0,8$ ;  $p=0,4$ ; OR=0,5; 95% CI:0,10-2,43) ҳамда 43,5% ( $\chi^2=0,1$ ;  $p=0,8$ ; OR=0,9; 95% CI:0,32-2,30) ни ташкил этган. Аналогик ҳолат, Arg/Arg гомозигот генотиби учраш частоталарида ҳам қайд этилди (non-dipper-35,9 % ва night-peaker-52,1 %). Over-dipper турдаги АБ мавжуд беморлар орасида Arg/Arg гомозигот генотип аниқланмади.

Gly/Gly гомозигот генотип night-peaker турдаги қон босим кўрсаткичларига эга беморлар орасида атиги 4,4% ҳолатларда аниқланди ва ушбу гуруҳнинг 23 нафар беморларидан фақатгина 1 тасида қайд этилди. Ушбу генотип энг кўп учраш частотасига эга бўлган беморлар гуруҳини over-dipper АБ СИ га эга инсонлар ташкил этди ва мос равишда унинг ушбу гуруҳ орасида тарқалиши 42,9 % ни ташкил этди. АБ СИ non-dipper типдан иборат

гурух иштирокчилари орасида эса Gly/Gly гомозигот генотип 24,5 % ҳолатларда аниқланди. ADRB2 гени Arg16Gly полиморф локусининг Gly/Gly генотиби учраш частоталаридаги фарқлар non-dipper ва over-dipper АБ профилига эга беморлар орасида аҳамиятсиз қийматларни ташкил этди ( $\chi^2=1,1$ ;  $p=0,3$ ; OR=0,4; 95% CI:0.086-2.20). Аммо, ушбу гурухлар (non-dipper ҳамда over-dipper) беморлари ва night-peaker турдаги АБ СИ га эга беморлар гуруҳи орасида статистик жиҳатдан сезиларли фарқлар кузатилди ( $\chi^2=4,3$ ;  $p=0,04$ ; OR=7,2; 95% CI:1.0-58.36 ва  $\chi^2=6,9$ ;  $p=0,009$ ; OR=0,06; 95% CI:0.005-0.74). Шунингдек, ADRB2 гени Gln27Glu полиморфизимининг ўрганиш натижалари, Gln/Gln гомозигот генотиби non-dipper ва night-peaker турдаги АБ кўрсаткичларига эга беморлар гуруҳида 52,9 % ҳамда 52,1 % ни ташкил этди ҳамда over-dipper (28,5 %) турдаги беморлар гуруҳидан аҳамиятсиз даражада кўп учрашига тенденция мавжудлигини кўрсатди ( $\chi^2=1,5$ ;  $p=0,2$ ; OR=2,8; 95% CI:0.50-15.74 ва  $\chi^2=2,2$ ;  $p=0,1$ ; OR=3,9; 95% CI:0.62-24.52). Аналогик ҳолат ушбу генетик маркернинг гетерозигот Gln/Glu генотибида ҳам қайд этилди. Аксинча, статистик текширув натижалари Glu/Glu генотиби over-dipper турдаги беморларни 43,0 % да аниқланди ва non-dipper (5,6 %) ва night-peaker (4,4 %) турдаги АБ кўрсаткичларига эга беморлар гуруҳидан сезиларли даражада кўп учради. ЭАГ мавжуд беморларда ADRB2 гени Gln27Glu полиморфизимининг гомозигот Glu/Glu генотиби аниқланганда САБМ натижалари бўйича ушбу беморлар over-dipper турдаги қон босим профилига эга бўлиши аниқланган ( $\chi^2=9,5$ ;  $p=0,002$ ; OR=0,08; 95% CI:0.012-0.53 ва  $\chi^2=6,9$ ;  $p=0,009$ ; OR=0,06; 95% CI:0.005-0.74).

Шундай қилиб, ADRB2 гени Gln27Glu полиморфизимининг гомозигот Glu/Glu генотиби аниқланган беморларда тунги қон босими кундузгига нисбатан сезиларли даражада пастлаши (over-dipper) ҳамда юқоридаги генотип қайд этилмаган беморлар гуруҳига нисбатан юрак қон-томир асоратлари ривожланиш хавфи юқори бўлишини кўрсатган.

Тадқиқот мақсад ва вазифаларига мувофиқ, EDN1 гени Lys198Asn полиморфизми ва ET-1 экспрессияси орасидаги ассоциатив боғлиқлик ҳам

ўрганилди. Ушбу натижалар, юқоридаги генетик маркернинг Lys/Lys ёввойи генотиби ET-1 экспрессияси референс кўрсаткичларга эга беморларнинг 67,8 % да қайд этилди ҳамда ET-1 миқдори 30 пг/мл дан юқори бўлган беморлар гуруҳидан (40,0 %) сезиларли даражада фарқ қилди. Статистик таҳлил натижалари, EDN1 гени Lys198Asn полиморф локуси ижобий жиҳатдан гомозигот Lys/Lys генотиби ET-1 биомаркери экспрессиясини нормал кўрсаткичлардан оширишга қарши ҳимоя таъсирига эга эканлигини кўрсатди ( $\chi^2=11,3$ ;  $p=0,001$ ;  $OR=0,3$ ; 95% CI:0,16-0,63). Аксинча, мутант Asn/Asn генотиби эса ET-1 миқдори нормал қийматлардан юқори кўрсаткичларга эга беморлар орасида 18,0 % ҳолатларда кузатилди. ET-1 экспрессияси референс даражасида бўлган беморлар орасида эса, ушбу генотип мос равишда 7,5 % ни ташкил этди. Ушбу гуруҳлар ўртасида юқоридаги генотип учраш частотасидаги сезиларли фарқлар мавжудлиги, мутант Asn/Asn генотиби аниқланганда ET-1 миқдорини ушбу генотип қайд этилмаган беморлар гуруҳига нисбатан 4,2 марта сезиларли даражада ортиш хавфи мавжудлигини кўрсатди ( $\chi^2=7,5$ ;  $p=0,006$ ;  $OR=4,2$ ; 95% CI:1,41-12,56).

Шунингдек, ўрганилаётган локуснинг гетерозигот Lys/Asn генотиби учраш частоталарида иккала гуруҳ орасида аҳамиятли фарқлар кузатилмади ва мос равишда 42,0 % ва 27,3 % ни ташкил этди. Аммо, аҳамиятсиз фарқлар мавжудлигига қарамай ушбу гетерозигот генотип аниқланган беморларда ET-1 экспрессиясини ортишига кучли тенденция мавжуд. Яъни, EDN1 гени Lys198Asn полиморфизми гетерозигот Lys/Asn генотиби аниқланганда ET-1 биомаркери нормал кўрсаткичлардан ортишининг нисбий хавфи ушбу генотип қайд этилмаган беморлар гуруҳидан 1,9 марта юқори ( $\chi^2=3,6$ ;  $p=0,06$ ;  $OR=1,9$ ; 95% CI:0,97-3,84).

Шу билан бирга, тадқиқотимиз доирасида NOS3 гени C-786T полиморфизми ва eNOS экспрессияси орасидаги ассоциатив боғлиқлик ҳам ўрганилди. Тадқиқот натижалари, NOS3 гени C-786T полиморф локусининг мутант C/C ҳамда гетерозигот C/T генотиплари аниқланганда eNOS миқдори нормал қийматлардан пасайиш нисбий хавфи ушбу генотип кузатилмаган

инсонларга нисбатан сезиларли даражада 4,1 ва 2,4 марта юқори эканлигини курсатди (21,3 % қарши 6,3%;  $\chi^2=8,5$ ;  $p=0,03$ ; OR=4,1; 95% CI:1,51-11,0 ва 56,0 % қарши 34,4%;  $\chi^2=8,0$ ;  $p=0,005$ ; OR=2,4; 95% CI:1,31-4,52). Аксинча, ушбу генетик маркернинг ижобий Т/Т генотиби эса, eNOS миқдори нормал даражада бўлган беморлар орасида унинг экспрессияси юқори эканлиги қайд этилган беморлар гуруҳидан (22,7 %) сезиларли даражада кўп учради ва 59,4 % ни ташкил этди. Бу унинг eNOS экспрессиясини ортишига қарши протектив таъсирини намоён қилишини англатади ( $\chi^2=23,1$ ;  $p=0,005$ ; OR=0,2; 95% CI:0,10-0,39).

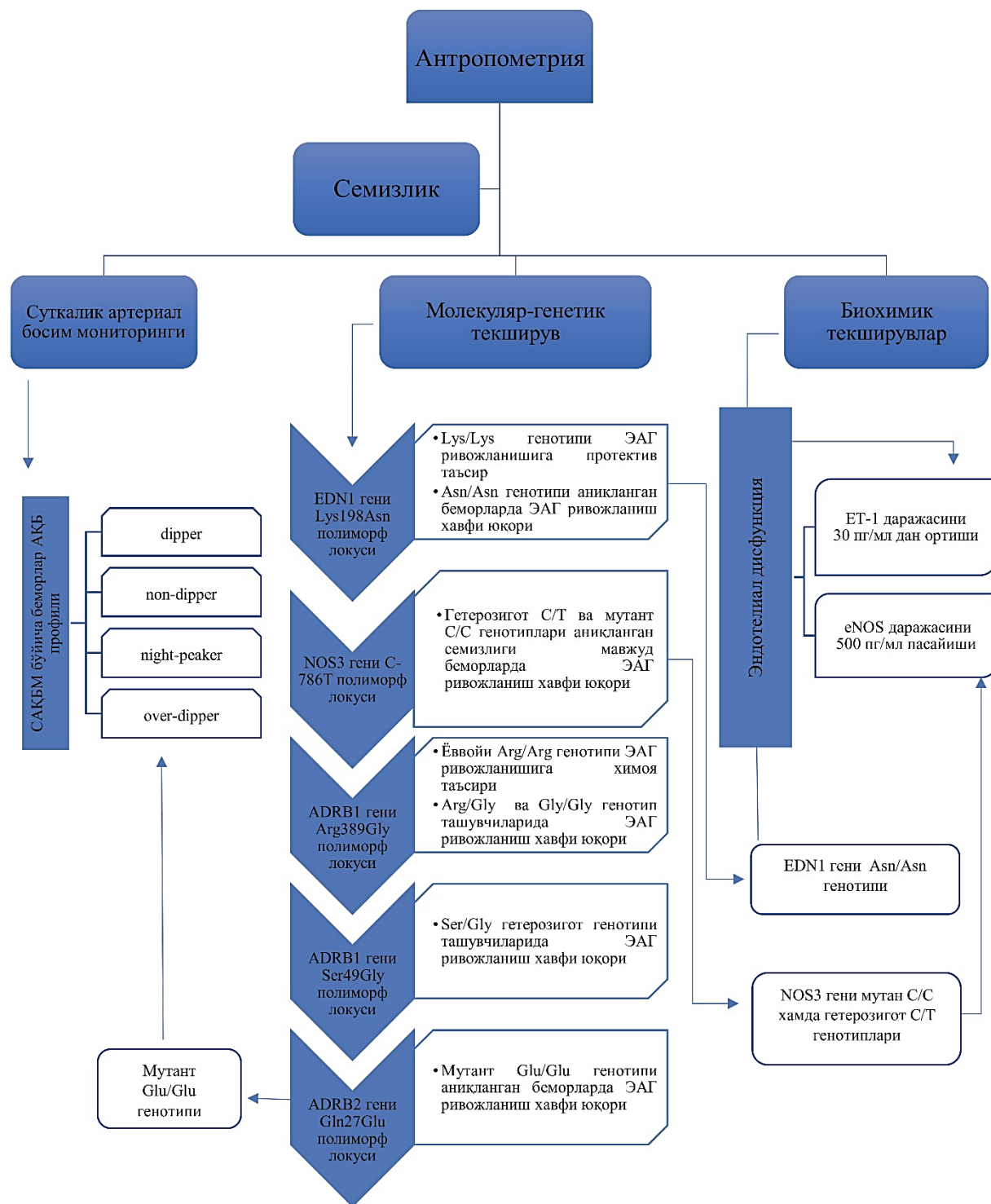
Тадқиқотимиз натижалари, EDN1 гени Lys198Asn ва NOS3 гени C-786T генетик локуслари ET-1 ҳамда eNOS каби биомаркерлар экспрессияси билан узвий алоқадор эканлигини кўрсатди.

Шундай қилиб, олинган маълумотлар эндотелиал функциянинг бузилишида EDN1 гени Lys198Asn ҳамда NOS3 гени C-786T полиморфизмларининг муҳим аҳамиятга эга эканлигини таъкидлайди. Шунингдек, маълумотлар таҳлили натижасида EDN1 (Lys198Asn), NOS3 (C-786T), ADRB1 (Arg389Gly, Ser49Gly) ҳамда ADRB2 (Gln27Glu) генетик полиморфизмлари, семизлиги мавжуд беморларда ЭАГ ривожланиши ва унинг клиник кечишига таъсир кўрсатиши мумкинлиги аниқланди ҳамда ушбу генетик локуслар касалликнинг шаклланиши ва унинг оғирлик даражасини баҳолашда муҳим прогностик аҳамиятга эга экани қайд этилди.

Хулоса қилиб шуни таъкидлаш керакки, семизлик ва ЭАГ ривожланишига кўплаб ўзаро таъсир қилувчи ташқи ва ички омиллар (EDN1 (Lys198Asn), NOS3 (C-786T), ADRB1 (Arg389Gly, Ser49Gly) ҳамда ADRB2 (Gln27Glu)) ушбу касалликнинг ривожланишига муҳим ҳисса қўшади. Семизлик билан оғирган беморларда ЭАГ ривожланишига наслий мойилликни аниқлаш ва самарали даволаш учун индивидуал терапия дастурларини шакллантиришда молекуляр-генетик таҳлил маълумотларини ҳисобга олиш керак. Ушбу такомиллаштирилган алгоритм (1-расм) ЭАГ ни ривожланиш хавфини ва клиник кечишини эрта башорат қилиш ҳамда



даволаш ва профилактик чора-тадбирлар самарадорлигини оширишга ҳамда ногиронлик, ўлим даражасини камайтиришга ҳамда беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилашга имкон беради.



**1-расм. Семизлиги мавжуд беморларда ЭАГ ривожланиш хавфини эрта башоратлаш алгоритми**

## ХУЛОСАЛАР

1. ЭАГ билан оғриган беморларда ET-1 даражаси ўртача  $18,73 \pm 1,85$  пг/мл ни ташкил этган бўлса, ЭАГ ташхиси қўйилмаган, аммо ортиқча тана вазнига эга беморлар гуруҳида ушбу кўрсаткич  $26,25 \pm 2,73$  пг/мл га тенг бўлганлиги аниқланди. Шунингдек, ЭАГ ва ТВИ бўйича семизлик қайд этилган беморлар гуруҳида ET -1 концентрацияси таққосланаётган гуруҳларга нисбатан сезиларли даражада юқори бўлиб,  $32,42 \pm 4,21$  пг/мл ни ташкил этди ( $p < 0,001$ ). Бу эса ортиқча тана вазни таъсирида эндотелий томонидан қон томирларни торайтирувчи таъсирнинг кучайишини тасдиқлайди. Шу билан бирга, eNOS экспрессияси фақат семизлик мавжуд бўлган ҳолларда  $853,70 \pm 105,27$  пг/мл ни ташкил этган ва ЭАГ мавжуд 1-кичик гуруҳ ( $1433,66 \pm 155,98$  пг/мл) ҳамда ЭАГ ва семизлик бирга учраган 2-кичик гуруҳ ( $1029,35 \pm 118,54$  пг/мл) беморлари кўрсаткичларига қараганда ишончли даражада паст эканлиги аниқланган ( $p < 0,001$ ). Шунингдек, ET-1 ва eNOS ўртасида кучли манфий корреляцион боғлиқлик ( $r = -0,79$ ) аниқланган бўлиб, бу ҳолат айниқса семизлик мавжуд ҳолларда яққол намоён бўлган. Бу натижалар метаболик бузилишларнинг АГ патогенезидаги муҳим аҳамиятини кўрсатди.

2. EDN1 гени Lys198Asn полиморфизмининг ёввойи гомозигот Lys/Lys генотиби ЭАГ ва семизлиги мавжуд беморларнинг 54,2% да учраган, назорат гуруҳида эса унинг учраш даражаси 70,5% ни ташкил этган ва ушбу генотип ортиқча тана вазнига эга инсонларда ЭАГ ривожланиш эҳтимолий хавфига нисбатан протектив таъсири мавжудлигини кўрсатди ( $\chi^2 = 4,4$ ;  $p = 0,05$ ; OR=0,5; 95% CI:0,26-0,96). Аксинча, ушбу полиморф локуснинг салбий Asn/Asn генотиби аниқланганда эса, назорат гуруҳига нисбатан семизлиги мавжуд беморлар орасида ЭАГ ривожланиш хавфининг 4,6 марта юқори эканлигини кўрсатди (2,9% қарши 11,9%; OR=4,6;  $\chi^2 = 5,4$ ;  $p = 0,03$ ; 95% CI:1,26-16,6).

3. NOS3 генининг C-786T полиморф локусининг генотиплар таҳлилида гуруҳлар орасида сезиларли фарқлар кузатилмади. Аммо, аҳамиятсиз фарқларга қарамай гетерозигот C/T ва мутант C/C генотиплари аниқланган

семизлиги мавжуд беморларда эндотелий функциясини бузилишига тенденция мавжуд ва ушбу беморларда ЭД ривожланиш хавфи таққослаш гуруҳига нисбатан 1,5 ва 1,8 марта юқори эканлиги кузатилди (C/T генотип: 40,0% қарши 30,5%; OR=1,5; 95% CI:0,77 ва C/C генотип: 14,5% қарши 8,6%; OR=1,8; 95% CI:0,67-4,95). Бу ҳолат ушбу полиморфизмнинг асосан семизлик билан боғлиқ эканлигидан далолат беради.

4. ADRB1 гени (Arg389Gly, Ser49Gly) ва ADRB2 гени (Gln27Glu) полиморфизмлари салбий аллел ва генотиплари семизлиги мавжуд беморларда ЭАГ ривожланишига наслий мойиллик хавфини оширувчи муҳим омиллардан бири эканлигини кўрсатди.

5. NOS3 гени C-786T полиморф локусининг мутант C/C ҳамда гетерозигот C/T генотиплари аниқланганда eNOS миқдори нормал қийматлардан пасайиш нисбий хавфи ушбу генотип кузатилмаган инсонларга нисбатан сезиларли даражада 4,1 ва 2,4 марта юқори эканлиги аниқланди (21,3% қарши 6,3%;  $\chi^2=8,5$ ;  $p=0,03$ ; OR=4,1; 95% CI:1,51-11,0 ва 56,0% қарши 34,4%;  $\chi^2=8,0$ ;  $p=0,005$ ; OR=2,4; 95% CI:1,31-4,52). Шу билан бирга, EDN1 гени Lys198Asn полиморфизми Asn/Asn генотиби эса ET-1 миқдори нормал қийматлардан юқори кўрсаткичларга эга беморлар орасида 18,0% ҳолатларда кузатилди. ET-1 экспрессияси референс даражасида бўлган беморлар орасида эса, ушбу генотип мос равишда 7,5% ни ташкил этди. Ушбу гуруҳлар ўртасида юқоридаги генотип учраш частотасидаги сезиларли фарқлар мавжудлиги, мутант Asn/Asn генотиби аниқланганда ET-1 миқдорини ушбу генотип қайд этилмаган беморлар гуруҳига нисбатан 4,2 марта сезиларли даражада ортиш хавфи мавжудлигини кўрсатди ( $\chi^2=7,5$ ;  $p=0,006$ ; OR=4,2; 95% CI:1,41-12,56).

6. ADRB2 гени Gln27Glu полиморфизмининг Glu/Glu генотиби over-dipper турдаги беморларни 43,0% да аниқланди ва non-dipper (5,6%) ва night-peaker (4,4%) турдаги АБ кўрсаткичларига эга беморлар гуруҳидан сезиларли даражада кўп учради ( $p<0,05$ ). ЭАГ мавжуд беморларда ушбу гомозигот Glu/Glu генотиби аниқланганда тунги қон босими кундузгига нисбатан сезиларли даражада пастлаши (over-dipper) ҳамда юқоридаги генотип қайд

этилмаган беморлар гуруҳига нисбатан юрак қон-томир асоратлари ривожланиш хавфи юқори бўлишини кўрсатган.

7. Семизликка эга шахсларда ЭАГ ривожланиш хавфини баҳолаш мақсадида клиник-генетик скрининг алгоритмини оптималлаштириш ҳамда прогностик мезонларни аниқлаш бўйича амалга оширилган тадқиқот натижалари, мазкур генетик маркерларни аниқлаш орқали кардиометаболик хавф даражасини аниқроқ стратификация қилиш, шунингдек ЭАГ патогенезининг индивидуал хусусиятларини метаболик бузилишлар шароитида башорат қилиш ҳамда ушбу тоифа беморлар учун даволаш-профилактика тактикасини шахсийлаштиришни самарали ташкил этиш имконини берган.

## АМАЛИЙ ТАВСИЯЛАР

1. Семизлик ва ЭАГ биргаликда кечаётган беморлар юқори даражадаги юрак-қон томир касалликлари хавфига эга контингент сифатида баҳоланиши лозим. Бу эса модификацияланувчи хавф омилларини, шу жумладан ортиқча тана вазни коррекциясини эрта бошлаш ва етарли даражада интенсив олиб бориш зарурлигини тақозо этади. Шахсийлаштирилган ёндашув доирасида, ушбу гуруҳдаги беморларда ET-1 ва eNOS экспрессиясини текшириш ЭД ни эрта аниқлаш ва мақсадли профилактика стратегияларини ишлаб чиқиш имконини беради.

2. Семизлиги мавжуд бўлган беморларни ЭАГ ривожланишига наслий мойилликни аниқлаш дастурига эндотелий функциясига таъсир қилувчи EDN1 гени Lys198Asn полиморфизими ҳамда NOS3 генининг C-786T ҳамда ADRB1 гени (Arg389Gly, Ser49Gly) ва ADRB2 гени (Gln27Glu) полиморф маркерларини текшириш учун молекуляр-генетик скринингни киритиш тавсия этилади. Ушбу генетик маркерлар ортиқча тана вазнига эга беморларда ЭАГ ривожланиши хавфининг ошиши билан боғлиқ бўлиб, бу уларни юрак-қон томир касалликлари хавфини табақалаштириш ва клиник кузатувни индивидуаллаштириш учун қўллашни асослайди.

3. NOS3 гени C-786T полиморф локусининг мутант C/C ҳамда гетерозигот C/T генотиплари аниқланганда eNOS миқдори нормал қийматлардан пасайиши, шунингдек, EDN1 гени Lys198Asn полиморфизми ноқулай Asn/Asn генотиби аниқланганда ET-1 экспрессияси референс кўрсаткичлардан ортиши аниқланганлиги, уларни клиник амалиётда ЭД нинг аниқлашнинг эрта молекуляр-генетик белгилари сифатида қўллаш имкониятини кўрсатади.

4. ADRB2 гени Gln27Glu полиморфизимининг Glu/Glu генотиби қон босимининг циркад хусусиятлари билан боғлиқ бўлиб, антигипертензив даволашни шахсийлаштириш учун мақсадга мувофиқдир. САБМ натижаларига кўра over-dipper фенотипига хос бўлган мутант Glu/Glu генотиби ташувчиларида тунги гипоперфузиянинг олдини олиш мақсадида

дори-дармонларни қабул қилиш вақтини эрта соатларга кўчириш тавсия этилади.

5. Молекуляр-генетик предикторлар (EDN1 (Lys198Asn), NOS3 (C-786T), ADRB1 (Arg389Gly, Ser49Gly), ADRB2 (Gln27Glu)) ва эндотелиал фаолликнинг функционал кўрсаткичлари (eNOS, ET-1 биомаркерлари), САБМ натижалари ва комплекс клиник-метаболик хусусиятларни ўз ичига олган прогностик моделни амалиётга жорий қилиш, семизлиги мавжуд бўлган беморларда ЭАГ ривожланишига наслий мойиллик хавфининг янада аниқ табақаланишини таъминлайди. Бундай моделни амбулатория амалиётида қўллаш скрининг самарадорлигини ошириш, бирламчи профилактикани кучайтириш ва беморларни олиб боришга шахсий ёндашувни таъминлаш, ЮҚТХ частотасини камайтириш ва ногиронлик ҳамда ўлим хавфини камайтириш орқали ушбу тоифадаги беморлар ҳаёт сифатини яхшилаш имконини беради.

## ФОЙДАНИЛГАН АДАБИЁТЛАР РЎЙХАТИ

1. Аверьянова И.В., Безменова И.Н. Полиморфизм – 786 > TC (rs2070744) гена NOS3 как фактор риска формирования гемодинамических нарушений жителей-северян // Артериальная гипертензия. – 2023; 29 (4): С.411-418.

2. Агабаян И.Р., Юсупова З.К. Возможности эффективного контроля артериальной гипертензии у лиц с избыточной массой тела // Research Focus, Uzbekistan – 2023. – Т. 2, №6. – С.269-274.

3. Адиева М.К., Аукунов Н.Е., Казымов М.С. Распространённость и факторы риска ожирения среди подростков. Обзор литературы. // Наука и здравоохранение. – 2021. – Т.23, №1. – С.21-29.

4. Азимов С., Валиева М.Ю., Абдувалиева Г.Т., Солиев А.К. Мониторинг диспансерного наблюдения больных с гипертонической болезнью в первичном звене // Кардиология Узбекистана. – 2020. – №3(57). С.21-22.

5. Акильжанова А.Р., Кожамкулов У.А., Каиров У.Е., Рахимова С.Е., Ахметова А.Ж., Ережепов Д.А., Молкенов А.Б., Абилова Ж.М., Жумадилов Ж.Ш. Исследование генетических вариантов, ассоциированных с гипертонией, ожирением и диабетом у лиц казахской популяции для последующего изучения взаимосвязей генетических вариантов и метаболома // Наука и здравоохранение. – 2016. №5. – С.30-42.

6. Акопян А.А., Стражеско И.Д., Ткачева О.Н., Есакова А.П., Орлова Я.А. Обзор полиморфизма генов, связанных с сердечно-сосудистыми заболеваниями // Российский журнал гериатрической медицины. – 2020. №4. – С.333-338.

7. Алиева А.М., Чиркова Н.Н., Пинчук Т.В., Андреева О.Н., Пивоваров В.Ю. Эндотелины и сердечно-сосудистая патология // Российский кардиологический журнал. – 2014. №11(115). – С.83-87.

8. Алиева Т.А., Камилова У.К. Полиморфизм Arg389Gly гена ADRB1 у больных хронической сердечной недостаточностью // Журнал медицинские новости – 2016. – №10. – С.80-81.

9. Алфёрова В.И., Мустафина С.В. Распространённость ожирения во взрослой популяции Российской Федерации (обзор литературы) // Ожирение и метаболизм. – 2022. – Т.19, №1. – С.96-105.

10. Арапханова Т.Б. Генетические полиморфизмы у больных эссенциальной артериальной гипертензией: автореф. дисс. канд. мед. наук. – Махачкала: 2018. – С.1-20.

11. Арутюнян Л.В., Дроботя Н.В., Пироженов А.А., Калтыкова В.В. Особенности полиморфизма генов у коморбидных больных с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца // Южно-Российский журнал терапевтической практики. – 2021. – Т. 2 (4), С.60-64.

12. Атаманчук А.А., Кузьмина Л.П., Хотулева А.Г., Коляскина М.М. Полиморфизм генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в развитии гипертонической болезни у работающих, подвергающихся воздействию физических факторов // Медицина труда и промышленная экология. – 2019. Т. 59 (12), С.972-977.

13. Ахмедов В.А., Исаева А.С. Современные технологии медицинской реабилитации при ожирении, применяемые с детского возраста // Лечащий врач. – 2019. – №3. – С.24-27.

14. Ахмедов М.Э., Хамраев Р.И., Агабаян И.Р., Юсупова З.К. Основные факторы риска развития артериальной гипертензии и ожирения у неорганизованного населения Навоийской области Узбекистана // Кардиология в Беларуси. – 2024. – Т. 16, №6. С.691-695.

15. Ахмедова Р.Р., Дустьмурова Ф.М. Этиопатогенетические аспекты развития метаболического синдрома // Наука и инновация. – 2015. – №1 (5). – С.116-122.



16. Баирова Т.А., Долгих В.В., Колесникова Л.И., Косовцева А.С., Шолохов Л.Ф. Ген  $\alpha 2A$ -адренорецептора и эссенциальная артериальная гипертензия // Российский кардиологический журнал. – 2014. – Т. 11 (115). – С.7-12.
17. Баранов В.С. Геномика и предиктивная медицина // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2021. – Т. 36, №4. – С.14-28.
18. Баранов В.С., Баранова Е.В. Генетический паспорт: вчера, сегодня, завтра // Вестник Росздравнадзора. – 2018. – №2. – С.22-29.
19. Бебякова Н.А., Левицкий С.Н., Шабалина И.А., Фадеева Н.А. Полиморфизм гена рецептора эндотелина-1 В-типа (EDNB) и гемодинамические показатели сосудистого тонуса // Современные вопросы биомедицины. – 2023. – Т. 7, №1. – С.1-8.
20. Бебякова Н.А., Феликсова О.М., Хромова А.В., Шабалина И.А. Роль полиморфизма – 786T>C гена эндотелиальной NO-синтазы в формировании факторов риска развития артериальной гипертензии // Экология человека. – 2018. – №4. – С.36-42.
21. Бернс С.А., Шептулина А.Ф., Мамутова Э.М., Киселев А.Р., Драпкина О.М. Саркопеническое ожирение: эпидемиология, патогенез и особенности диагностики // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2023. – Т. 22(6):3576. – С.78-85
22. Бирюкова Е.В. Ожирение – значимая медико-социальная проблема современности: факторы риска, патофизиологические детерминанты, стратегии терапии // Consilium Medicum. – 2024. – Т. 26, №7. – С.461-469.
23. Бондарёва Э.А., Трошина Е.А. Ожирение. Причины, типы и перспективы // Ожирение и метаболизм. – 2024. – Т. 21, №2. – С.174-187.

24. Бородин П.Е., Бородин Е.А., Войцеховский В.В. От молекулярной биологии к молекулярной и персонализированной медицине – медицине XXI века // Амурский медицинский журнал. – 2017. – №1 (17). – С.68-73.

25. Бородина С.В., Гаппарова К.М., Зайнуддинов З.М., Григорян О.Н. Генетические предикторы развития ожирения // Ожирение и метаболизм. – 2016. – Т. 13, №2. – С.7-13.

26. Буквальная Н.В., Якубова Л.В., Копыцкий А.В., Кежун Л.В., Горчакова О.В., Корнелюк Д.Г., Чернецкая Е.Ю., Снежицкий В.А. Генетические маркеры и традиционные факторы риска в прогнозировании фибрилляции предсердий у пациентов с артериальной гипертензией // Cardiac Arrhythmias. – 2024. – Т. 4 (2), – С.19-28.

27. Валиева М.Ю., Салохиддинов З.С., Мамасолиев Н.С., Максумова Д.К., Каландарова Д.М. Эпидемиологический подход к изучению распространённости артериальной гипертензии в современной популяции г.Андижана Ферганской долины // Сборник Республиканской научно-практической конференции с международным участием, Андижан. – 2023. – С.208-209.

28. Василевский Д.И., Баландов С.Г., Анисимова К.А., Завгородняя М.В. Патогенез артериальной гипертензии // Российские биомедицинские исследования. – 2020. – т. 5, №3. – С.59-62.

29. Власов Т.Д., Нестерович И.И., Шиманьски Д.А. Эндотелиальная дисфункция: от частного к общему. Возраст к старой парадигме? // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2019. – Т. 18, №2. – С.19-27.

30. Всемирная организация здравоохранения. 73-сессия Всемирной ассамблеи здравоохранения. Пункт 15.1. Десятилетие здорового старения. Глобальная стратегия и план действий по проблеме старения и здоровья на 2016-2020 гг.: на пути к миру, в котором каждый человек имеет возможность

прожить долгую и здоровую жизнь: доклад Генерального директора. – Женева: ВОЗ, 2020. – С.1-8.

31. Всемирная организация здравоохранения. Европейское региональное бюро. STEPS: распространённость факторов риска неинфекционных заболеваний в Республике Узбекистан, 2019 г. – Копенгаген: ВОЗ, 2022. – 116 с.

32. Гамиль С., Эрдманн Дж., Абдалрахман И.Б. Связь полиморфизмов гена NOS3 с эссенциальной гипертонией у пациентов из Судана: исследование случай-контроль // BMC Medical Genetics. – 2017. 18 (128). – P.1-9.

33. Горшков А.Ю., Федорович А.А., Драпкина О.М. Дисфункция эндотелия при артериальной гипертензии: причина или следствие? // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2019. – Т. 18, №6. – С.62-68.

34. Гребенщикова Е.Г., Тищенко П.Д. Биоэтические проблемы геномики сердечно-сосудистых заболеваний в прецизионной медицине // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. – 2023. – Т. 11, №2. – С.7-16.

35. Гулямова Ш.С., Салаева М.С., Гадаев А.Г. Диспансеризация больных и эффективный контроль артериальной гипертензии в поликлинических условиях // Всероссийский терапевтический конгресс Боткинские чтения с международным участием. 2023 г. С.72-73.

36. Дадаева В.А., Александров А.А., Драпкина О.М. Профилактика ожирения у детей и подростков // Профилактическая медицина. – 2020. – Т. 23, №1. – С.142-147.

37. Дегнера Е.А., Зуева В.Н., Хохлова Д.В. Влияние полиморфизмов генов EDN1 (rs5370), EDNRA (rs6842241), EDNRB (rs5351) на сердечно-сосудистую систему // Международный научный журнал “Инновационная наука”. – 2022. – №5-1. – С.15-18.

38. Демидова Т.Ю., Грицкевич Е.Ю. Ожирение и артериальная гипертензия: механизмы и возможности управления // FOCUS. Эндокринология. – 2020. №1. – С.52-59.

39. Денисова Д.В., Гуражева А.А., Максимов В.Н. Ассоциации полиморфизмов некоторых генов с избыточным весом в популяционной выборке молодого населения Новосибирска // Научно-практический журнал «Атеросклероз». – 2021. – Т. 17, №4. – С.35-42.

40. Джумагазиев А.А., Безрукова Д.А., Шилина Н.М., Отто Н.Ю., Сосиновская Е.В., Филипчук А.В. Генетические и эпигенетические факторы риска развития простого ожирения у детей: обзор литературы // Педиатрическая фармакология. – 2024. – Т. 21, №6. – С.510-515.

41. Дзугкоев С.Г. Механизмы развития эндотелиальной дисфункции и перспективы коррекции // Фундаментальные исследования. – 2014. – №4. – С.198-204.

42. Долгалёв И.В., Бразовская Н.Г., Иванова А.Ю., Шипхинеева А.Ю., Богайчук П.М. Влияние артериальной гипертензии, избыточной массы тела, гипертриглицеридемии и их сочетания на смертность по результатам 27-летнего когортного проспективного исследования // Кардиология. – 2019. – Т. 59, №11S. – С.44-52.

43. Драпкина О.М., Ким О.Т. Эпигенетика ожирения // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2020. – Т. 19, №6. – С.94-100.

44. Дроботя Н.В., Арутюнян Л.В., Пироженко А.А. Роль определения генетического полиморфизма в патогенезе артериальной гипертензии с целью индивидуализации медикаментозной терапии // Consilium Medicum. – 2017. – Т. 19 (5). – С.26-30.

45. Дружилов М.А., Кузнецова Т.Ю. Висцеральное ожирение как фактор риска артериальной гипертензии // Российский кардиологический журнал. – 2019. – Т. 24, №4. – С.7-12.

46. Дунай В.И., Глинская Н.А., Жук О.Н., Сильченко Е.С. Полиморфизм гена NOS3 эндотелиальной (eNOS) синтазы оксида азота как предиктор формирования сосудистых патологий // Вестник Полесского государственного университета. Серия “Природознавательные науки”. – 2024. – №1. – С.56-65.

47. Дылева Ю.А., Груздева А.В., Учасова Е.Г., Кузьмина А.А. Новые подходы в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний // Лечащий врач. – 2019. №2. – С.16-22.

48. Дымова О.В. Современные биомаркеры в кардиологии // Журнал “Медицинский совет”. – 2018. – №16. – С.118-123.

49. Жаркова З.В., Ясенявская А.Л., Никитина И.Б., Горетова И.В., Федосеев И.В., Башкина О.А., Самотруева М.А. Анализ метаболомных и геномных маркеров для диагностики сердечно-сосудистых заболеваний // Медицинский академический журнал. – 2021. – Т. 21. №3. – С.29-37.

50. Жернакова Ю.В., Железнова Е.А., Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., Долгушева Ю.А., Ярова Е.Б., Блинова Н.В., Орловский А.А., Коносова И.Д., Шальнова С.А., Ротарь О.П., Конради А.О., Шляхто Е.В., Бойцов С.А. Распространённость абдоминального ожирения в субъектах Российской Федерации и его связь с социально-экономическим статусом: результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ // Терапевтический архив. – 2018. – №10. – С.14-22.

51. Зимницкая О.В. Особенности эндотелиальной дисфункции при гипертонической болезни // Медицинский алфавит. – 2019. – Т. 1, №3. – С.29-33.

52. Ибрагимова Х.И., Маммаев С.Н. Роль эндотелина-1 в патогенезе артериальной гипертонии и её осложнений // Клиническая геронтология. – 2017. – Т. 1-2. – С.57-63.

53. Иванова О.С., Майчук Е.Ю., Воеводина И.В., Орлов А.В. Распространённость ожирения у женщин различных возрастов и его

взаимосвязь с артериальной жесткостью // Клиническая практика. – 2020. – Т. 11, №14. – С.23-30.

54. Иванова С.В., Васюк Ю.А., Школьник Е.Л., Хадзегова А.Б., Синицына И.А. Прогностическое значение ремоделирования левого желудочка у больных артериальной гипертензией // Российский кардиологический журнал. – 2016. – №12 (140). – С.39-44.

55. Исмаилова М.А., Худякова А.Д., Гарбузова Е.В., Рагино Ю.И. Артериальная гипертензия: современное состояние проблемы в России и в мире. Обзор литературы. Часть I // Артериальная гипертензия. – 2024. – Т. 30, №3. – С.238-247.

56. Камилова У.К., Юсупов Д.М. Роль генетических факторов в развитии эндотелиальной дисфункции // Терапевтический вестник Узбекистана. – Ташкент. – 2016. – №2-3. – С.217-223.

57. Каюмов У.К., Каландарова У.А. Метаболический синдром: основные вопросы диагностики, профилактики и лечения // Евразийский научный журнал. – С-Петербург. – 2015. – №11. – С.56-59.

58. Каюмов У.К., Каландарова У.А. Нормализация массы тела в профилактике метаболического синдрома // Здоровье Узбекистана. – Ташкент. – 2017. – №1 (12). – С.20-24.

59. Киреева В.В., Лепехова С.А., Мансурова Л.Н., Дугарова С.Ч. Эпигенетические и молекулярно-генетические аспекты ожирения как фактор риска сердечно-сосудистых катастроф // Евразийский союз учёных. – 2020. – №7 (76). – С.39-44.

60. Киселева А.В., Мешков А.Н., Ершова А.И., Сотникова Е.А., Иванова А.А., Сметнев С.А., Лимонова А.С., Драпкина О.М. Генетика ожирения: современное состояние проблемы // Профилактическая медицина. – 2021. – Т. 24, №12. – С.89-96.

61. Кисляк О.А., Леонтьева И.В., Стародубова А.В., Александров А.А., Бубнова М.Г. и др. Евразийские клинические рекомендации по

профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в детском и подростковом возрасте (2023) // Евразийский кардиологический журнал. – 2023. – №3. – С.6-35.

62. Кобринский Б.А. Персонализированная медицина: геном, электронное здравоохранение и интеллектуальные системы. Часть 2. Молекулярная генетика и методы интеллектуального анализа // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2017. – Т. 62 (6), – С.16-23.

63. Ковалёва О.Н., Иванченко С.В., Гончарь А.В., Латогуз Ю.И. Суточное мониторирование артериального давления у пациентов с гипертонической болезнью, ассоциированной с избыточной массой тела и ожирением // Международный медицинский журнал. – 2016. – №2. – С.5-10.

64. Конради А.О. Вегетативная нервная система при артериальной гипертензии и сердечной недостаточности: современное понимание патофизиологической роли и новые подходы к лечению // Российский кардиологический журнал. – 2013. – №4 (102). – С.52-63.

65. Костюк С.А. Гены предрасположенности к мультифакторным заболеваниям и генетический полиморфизм: что это такое? // Медицинские новости. – 2020. – №7. – С.42-46.

66. Костюк С.А. Предиктивная медицина и методы генетического тестирования // Медицинские новости. – 2016. – №4. – С.11-14.

67. Костюк С.А., Штонда М.В., Пристром М.С., Манаева Н.А., Глинкина Т.В., Полуян О.С., Руденкова Т.В., Акола Т.В. Гены-кандидаты артериальной гипертензии и избыточной массы тела: роль в прогнозировании сердечно-сосудистых осложнений // Медицинские новости. – 2023. – №6. – С.15-18.

68. Кох Н.В., Слепухина А.А., Лифшиц Г.И. Артериальная гипертензия: молекулярно-генетические и фармакогенетические подходы // Фармакогенетика и фармакогеномика. – 2015. – №2. – С.4-8.

69. Кудояров Э.Р., Каримов Д.О., Бакиров А.Б. Исследования полиморфных вариантов генов в медицине труда // Медицина труда и экология человека. – 2020. – №3. – С.29-38.

70. Кузнецова В.Л., Соловьева А.Г. Оксид азота: свойства, биологическая роль, механизмы действия // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – №4. – С.1-11.

71. Курбанов Р.Д., Срожиддинова Н.З. Значение Pro12Ala полиморфизма гена PPAR $\gamma$  при артериальной гипертонии и метаболическом синдроме // Евразийский кардиологический журнал. – Россия. – 2012. – №2. – С.47-54.

72. Курданова М.Х. Комплексная оценка и системный анализ дисфункции эндотелия и гемодинамики у больных артериальной гипертонией в условиях высокогорья: автореф. дисс. д-ра. мед. наук: 14.00.05 – Кардиология. – Начальник. 2020. – 47 с.

73. Кучер А.Н., Назаренко М.С. Генетические факторы сердечной недостаточности (обзор) // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2023. – Т. 38, №2. – С.38-43.

74. Ларина В.Н., Леонова М.В. Генетический полиморфизм  $\beta$ 1-адренорецепторов и влияние на клиническую эффективность  $\beta$ -адреноблокаторов // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2021. – Т. 17, №5. – С.752-760.

75. Левицкий С.Н., Первухина О.А., Бебякова Н.А. Роль полиморфизма генов ренин-ангиотензиновой системы в формировании сердечно-сосудистой патологии // Вестник Северного (Арктического) федерального университета. Серия: Медико-биологические науки. – 2016. – Т. №4. – С.30-39.

76. Леонова М.В. Генетический полиморфизм  $\beta$ 2-адренорецепторов, сердечно-сосудистые заболевания и влияние на эффективность  $\beta$ -адреноблокаторов // Consilium Medicum. – 2020. – Т. 22, №5. – С.92-97.



77. Лифшиц Г.И., Кох Н.В., Киреева В.В., Апарцин К.А. Некоторые молекулярно-генетические механизмы формирования ожирения и метаболического синдрома // Фармакогенетика и фармакогеномика. – 2017. – №1. – С.5-9.

78. Логвинова О.В., Пойдашева А.Г., Бакулин И.С., Лагода О.В., Кремнева Е.И., Трошина Е.А., Мазурина Н.В., Супонева Н.А., Танашян М.М., Дедов И.И., Пирадов М.А. Современные представления о патогенезе ожирения и новых подходах к его коррекции // Ожирение и метаболизм. – 2018. – Т. 15, №2. – С.11-16.

79. Лукша А.В., Максимович Н.А., Горчакова О.В., Гуляй И.Е., Шулика В.Р. Влияние полиморфизмов 894G/T и T786C гена эндотелиальной синтазы оксида азота на уровень продуктов их экспрессии (eNOS и NO) у детей с артериальной гипертензией // Практическая медицина. – 2022. – Т.20, №7. – С.46-51.

80. Луцкий И.С., Лютикова Л.В., Луцкий Е.И. Патологические механизмы формирования эндотелиальной дисфункции в условиях хронического стресса // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2017. – Т. 1 (57). – С.37-42.

81. Максимова Ж.В., Максимов Д.М. Артериальная гипертония у лиц трудоспособного возраста: гендерные особенности и взаимосвязь с уровнем образования // Кардиология. – 2020. – Т.60, №2. – С.24-32.

82. Марданов Б.У., Камилова У.К., Деев А.Д., Мамедов М.Н. Определение сердечно-сосудистого риска в когорте больных артериальной гипертензией в Узбекистане // Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. – 2020. – Т. 8, №26. – С.13-20.

83. Маркель А.Л. Гипертоническая болезнь: генетика, клиника, эксперимент // Российский кардиологический журнал. – 2017. – №10 (150). – С.133-139.

84. Машарипов Ш.М., Абдуллаева Г.Ж., Хамидуллаева Г.А., Закирова Д.В., Абдуллаев А.А. G894T полиморфизм гена NOS3 и резистентная артериальная гипертензия в узбекской популяции // Журнал кардиореспираторных исследований. – 2023. – Т.4, №1. – С.54-59.

85. Мешков А.Н., Щербакова Н.В. Молекулярно-генетическая диагностика предрасположенности к развитию ишемической болезни сердца: современное состояние проблемы // Consilium Medicum. – 2016. – Т. 18, №12. – С.22-26.

86. Миклишанская С.В., Мазур Н.А., Чигинева В.В., Золотова Е.А. Характеристика изменений сердца у больных с избыточной массой и ожирением // Лечащий врач. – 2023. – Т.10, №26. – С.71-77.

87. Миклишанская С.В., Стукалова О.В., Соломасова Л.В., Мазур Н.А. Жировая кардиомиопатия у больных с тяжёлой степенью ожирения. Клиническое наблюдение // Терапевтический архив. – 2021. – Т.93, №9. – С.1073-1077.

88. Минина В.И., Яковлева А.А., Понасенко А.В., Соболева О.А., Тогунакова А.В., Киселева Е.А., Варич Л.А., Толочко Т.А., веснина А.Д., Тё И.А., Захарова Я.А. Генетические аспекты формирования ожирения у взрослых // Медицина в Кузбассе. – 2023. – №4. – С.79-86.

89. Министерство здравоохранения Республики Узбекистан. Национальная стратегия по профилактике избыточного веса и ожирения среди детей в Республике Узбекистан на 2023-2027 годы. – Ташкент: 2023.

90. Михно В.А., Богомолова И.К. Роль эндотелиальной синтазы оксида азота в патогенезе эссенциальной артериальной гипертензии // ЭНИ Забайкальский медицинский вестник. – 2023. – №1. – С.165-172.

91. Мосина А.А., Лесников М.А., Сорокина Ю.А., Харитонова Я.В., Самодуров А.С., Федотов Н.С., Рудаков А.С. Влияние генетического полиморфизма  $\beta 1$ -адренорецептора на фармакотерапию пациентов с

артериальной гипертензией // Международный научно-исследовательский журнал. – 2023. – №5 (131). – С.1-6.

92. Москаленко М.И., Полоников А.В., Сорокина И.Н., Якунченко Т.И., Крикун Е.Н., Пономаренко И.В. Генно-средовые взаимодействия полиморфных локусов MMPs и ожирения при формировании артериальной гипертензии у женщин // Проблемы эндокринологии. – 2019. – Т.65, №6. – С.425-435.

93. Мулерова Т.А., Морозова Н.И., Максимов В.Н., Огарков М.Ю. Ассоциации полиморфизма генов ADRB1 и ADRB2 с ответом на терапию  $\beta$ -адреноблокаторами у пациентов с артериальной гипертензией в популяции шорцев // Артериальная гипертензия. – 2020. – Т. 26, №4. – С.421-430.

94. Мусихина Н.А., Гапон Л.И., Петелина Т.И., Махнева Е.А., Еменева И.В. особенности дисфункции эндотелия и вариабельности ритма сердца при артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца // Артериальная гипертензия. – 2016. – Т.22, №4. – С.414-424.

95. Мустафаева А.Г. Взаимосвязь эндотелиальной дисфункции и развития осложнений метаболического синдрома // Казанский медицинский журнал. – 2018. – Т. 99, №5. – С.784-791.

96. Национальный клинический протокол по ведению больных с артериальной гипертензией // Министерство здравоохранения Республики Узбекистан. – Ташкент, 2024. №195. – 94 с.

97. Никулина С.Ю., Кузнецова О.О., Чернова А.А., Матюшин Г.В., Гуражева А.А., Максимов В.Н. Ассоциация полиморфизма гена ADRB2 с дилатационной кардиомиопатией // Кардио Соматика. – 2021. – Т.12, №1. – С.28-33.

98. Осьмакова Е.В., Кащенко Л.С. Артериальная гипертензия и изменение синтеза и секреции оксида азота эндотелием у больных

старческого возраста // Вестник Курского государственного медицинского университета. – 2023. – Т.10, №4. – С.45-52.

99. Ощепкова О.Б., Цибульский Н.А., Михопарова О.Ю., Абдрахманова А.И. Факторы сердечно-сосудистого риска при гипертонической болезни у пациентов среднего возраста // Вестник современной клинической медицины. – 2017. – Т.10, №4. – С.53-58.

100. Переверзева К.Г., Якушин С.С., Никофоров А.А., Новоселова А.А. Ассоциации полиморфизмов генов и прогноз у пациентов после инфаркта миокарда // Архивъ внутренней медицины. – 2021. – Т.11, №5. – С.380-388.

101. Пересецкая О.В., Козлова Л.В., Ларионова В.И. Значение исследования генетических маркеров в лечении и профилактике ожирения у детей и подростков // Доктор.Ру. – 2024. – Т. 23, №3. – С.67-72.

102. Петеркова В.А., Безлепкина О.Б., Болотова Н.В., Богова Е.А., Васюкова О.В., Гирш Я.В., Кияев А.В., Кострова И.Б., Малиевский О.А., Михайлова Е.Г., Окорочков П.Л., Петрайкина Е.Е., Таранушенко Т.Е., Храмова Е.Б. Клинические рекомендации: Ожирение у детей // Проблемы эндокринологии. – 2021. – Т. 67, №5. – С.67-83.

103. Петров В.С., Смирнова Е.А. Роль полиморфизма генов ADRB1 у пациентов с хронической ревматической болезнью сердца // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2019. – Т. 27, №6. – С.962-966.

104. Петрова Т.Н., Коваленко Н.С., Андреев А.А., Елисеев М.В., Лаптиёва А.Ю., Остроушко А.П. Современные подходы к диагностике, лечению и профилактике ожирения // Российский медицинский журнал. – 2024. – Т. 30, №5. – С.505-518.

105. Поварова О.В., Городецкая Е.А., Каленикова Е.И., Медведев О.С. Метаболические маркеры и окислительный стресс в патогенезе ожирения у

детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2020. – Т. 65, №1. – С.22-29.

106. Подзолков В.И., Сафронова Т.А., Наткина Д.У. Эндотелиальная дисфункция у больных с контролируемой и неконтролируемой артериальной гипертензией // Терапевтический архив. – 2019. – Т. 91, №9. – С.108-114.

107. Понасенко А.В., Хуторная М.В., Цепокина А.В., Синицкий М.Ю., Барбараш О.Л. Роль полиморфизма генов, задействованных в атерогенезе, в формировании стабильной ишемической болезни сердца // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2022. – Т. 15, №3. – С.221-227.

108. Президент Республики Узбекистан. Совещание по вопросам борьбы с сердечно-сосудистыми заболеваниями // Официальный веб-сайт Президента Республики Узбекистан. – 2021.

109. Радайкина О.Г., Власов А.П., Мышкина Н.А. Роль эндотелиальной дисфункции в патологии сердечно-сосудистой системы // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2018. – Т. №4. – С.8-17.

110. Розанов А.В., Котовская Ю.В., Ткачева О.Н. Роль активации симпатической нервной системы в патогенезе артериальной гипертензии и выборе способа лечения артериальной гипертензии // Евразийский кардиологический журнал. – 2018. – №3. – С.88-90.

111. Рязанова М.А., Маркель А.Л. Экспрессия генов адренорецепторов в сосудистой стенке у гипертензивных крыс линии НИСАГ (ISIAN) // Письма в Вавиловский журнал генетики и селекции. – 2021. – 7 (1). – С.12-16.

112. Сафиулина А.А., Золозова Е.А., Мазур Н.А., Миклишанская С.В. Висцеральное ожирение у больных с различными индексами массы тела // Лечащий врач. – 2020. – №8. – С.66-70.

113. Сафроненко А.В., Ганцгорн Е.В. Эндотелиальная дисфункция при рефрактерной артериальной гипертензии // Южно-Российский журнал терапевтической практик. – 2021. – Т. 2, №2. – С.26-33.

114. Сейдалиева Л.Т., Шукурова С.С. Проблемы ожирения среди пожилого населения в Узбекистане // Вестник науки и образования. – 2024. – №5 (148). – С. 1-3.

115. Семинский И.Ж. Медицинская генетика: основные понятия, методы, задачи // Байкальский медицинский журнал. – 2000. – Т. 4. – С.83-86.

116. Солопова Е.В., Авдеева Е.С. Анализ суточного мониторингирования артериального давления у детей с нормальной массой тела и с ожирением // Молодёжный инновационный вестник. – 2024. – Т. 13, Прил. 1 – С.354-358.

117. Соничева Н.А., Затейщиков Д.А. Кардиология: время генетики (по материалам конгресса «Генетика и сердце») // Consilium Medicum. – 2020. – Т. 22 (5). – С.35-39.

118. Срожиддинова Н.З., Курбанова Д.Р., Трутнева Е.И. С-344Т полиморфизм гена альдостерон-синтазы и риск развития артериальной гипертензии // Кардиология Узбекистана. – 2014. – Т. №1-2. – С.21-28.

119. Старкова К.Г., Долгих О.В., Кривцов А.В., Казакова О.А., Мазунина А.А. Особенности генетического полиморфизма генов eNOS и HTR2A у работников предприятия по подземной добыче руд с заболеваниями сердечно-сосудистой системы // Медицина труда и промышленная экология. – 2019. – Т. 59, №11. – С.966-969.

120. Степанов В.А. (ред.) Генетика человека и патология. Сборник научных трудов (выпуск 11). // Томский НИМЦ РАН. – 2017. – 110 с.

121. Степанова Т.В., Иванов А.Н., Терешкина Н.Е., Попыхова Э.Б., Лагутина Д.Д. Маркеры эндотелиальной дисфункции: патогенетическая роль и диагностическое значение (Обзор литературы) // Клиническая лабораторная диагностика. – 2019. – Т. 64 (1). – С.34-41.

122. Тагиева А.А. Оценка избыточной массы тела и ожирения как факторов риска формирования артериальной гипертензии среди детей школьного возраста // Семейная медицина. – 2017. – №5 (73). – С.27-30.

123. Таджиев Ф.С., Искандарова Ф.И., Кобилова Н.А. Распространённость и факторы риска артериальной гипертензии среди населения Самаркандской области // Тюменский медицинский журнал. – 2017. – Т. №19. – С.54-58.

124. Тимашева Я.Р., Балхиярова Ж.Р., Кочетова О.В. Современное состояние исследований в области ожирения: генетические аспекты, роль микробиома и предрасположенность к COVID-19 // Проблемы эндокринологии. – 2021. – Т. 67, №4. – С.20-35.

125. Титов Л.П. Медицинская геномика: организация генома, регуляция экспрессии генов, генетическая вариабельность // Вести Национальной академии наук Беларуси. Серия медицинских наук. – 2015. – №4. – С.97-113.

126. Топчиева Л.В., Балан О.В., Корнева В.А., Малышева И.Е. Содержание метаболитов оксида азота в крови здоровых людей и пациентов с артериальной гипертензией, имеющих разные аллельные варианты генов ACE (rs4340) и CYP11B2 (rs1799998) // Труды Карельского научного центра РАН. – 2021. - №3. – С.77-83.

127. Узбекова Н.Р. Ожирение и метаболический синдром // Журнал теоретической и клинической медицины. – 2013. – №1. – С.11-17.

128. Умнягина И.А., Блинова Т.В., Страхова Л.А., Иванова Ю.В., Трошин В.В., Колесов С.А., Фомина Ю.Н. Эндотелин-1 и метаболиты оксида азота в диагностике риска артериальной гипертензии у лиц молодого и среднего возраста, работающих во вредных условиях труда // Клиническая лабораторная диагностика. – 2021. – Т. 66 (9). – С.525-531.

129. Хидирова Л.Д., Яхонтов Д.А., Максимов В.Н. Влияние генетических маркеров на прогрессирование фибрилляции предсердий у

больных артериальной гипертонией и ожирением // Терапевтический архив. – 2021. – Т. 93, №1. – С.41-43.

130. Цыганков Д.А., Поликутина О.М. Ожирение как фактор риска сердечно-сосудистой патологии: фокус на ультразвуковые исследования // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26 (5):4371. – С.170-175.

131. Чазова И.Е., Аксенова А.В., Ощепкова Е.В. особенности течения артериальной гипертонии у мужчин и женщин (по данным Национального регистра артериальной гипертонии) // Терапевтический архив. – 2019. – Т. 91, №1. – С.4-12.

132. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Блинова Н.В., и др. Евразийские клинические рекомендации по профилактике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний у больных с ожирением (2022) // Евразийский кардиологический журнал. – 2022. – №3. – С.6-56.

133. Чаулин А.М., Григорьева Ю.В., Суворова Г.Н. Роль эндотелиновых рецепторов в регуляции функций почек и артериального давления // Научное обозрение. Биологические науки. – 2022. – Т.3. – С.72-78.

134. Чернявина А.И., Суровцева М.В. Вклад полиморфизма генов сердечно-сосудистого риска в развитие артериального ремоделирования в зависимости от наличия артериальной гипертензии // Российский кардиологический журнал. – 2018. – Т.1 (153). – С.43-50.

135. Чистова Н.П. Роль полиморфизмов генов-кандидатов эндотелиальной дисфункции и метаболических нарушений в развитии сердечно-сосудистых заболеваний при воздействии производственных факторов // Медицина труда и промышленная экология. – 2022. – Т. 62, №5. – С.331-336.

136. Чумакова Г.А., Кузнецова Т.Ю., Дружилов М.А. Многоликость артериальной гипертензии при ожирении // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т. 28 (4):5360. – С.62-68



137. Чумакова Г.А., Кузнецова Т.Ю., Дружилов М.А., Веселовская Н.Г. Индуцированная ожирением артериальная гипертензия: основные патофизиологические механизмы развития // Артериальная гипертензия. – 2021. – Т. 27, №3. – С.260-268.

138. Шестакова Е.А., Склеяник И.А., Паневина А.С., Никанкина Л.В., Шестакова М.В., Дедов И.И. Ожирение без сахарного диабета: особенности гормональной регуляции углеводного обмена // Терапевтический архив. – 2020. – Т. 92, №10. – С.15-22.

139. Якушин С.С., Солодун М.В. Полиморфизм гена  $\beta 1$ -адренорецептора, постинфарктное ремоделирование миокарда и сердечно-сосудистый риск: есть ли взаимосвязь? // Медицинский совет. – 2018. – №5. – С.42-46.

140. Abouelfath R., Habbal R., Laaraj A., Khay K., Harraka M., Nadifi S. ACE insertion/deletion polymorphism is positively associated with resistant hypertension in Morocco // Gene. – 2018. – Vol. 568. – P.178-183.

141. Ambrosino P., Bachetti T., D'Anna S.E., Galloway B., Bianco A., D'Agnano V., Papa A., Motta A., Perotta F., Maniscalco M. Mechanisms and clinical implications of endothelial dysfunction in arterial hypertension // Journal of Cardiovascular Development and Disease. – 2022. – 9, 136. – P.1-18.

142. American Heart Association, RTI International Cardiovascular Disease: A Costly Burden for America – Projections Through 2035 // Washington, DC: American Heart Association. – 2017. – P.14.

143. Arnaud C., Billoer E., de Melo Junior A.F., Pereira S.A., O'Halloran K.D., Monteiro E.C. Chronic intermittent hypoxia-induced cardiovascular and renal dysfunction: from adaptation to maladaptation // The Journal of Physiology. – 2023. 601.24. – P. 5553-5577.

144. Asgari S., Khalili D., Mehrabi Y., Kazempur-Ardebili S., Azizi F., Hadaegh F. Incidence and risk factors of isolated systolic and diastolic

hypertension: a 10-year follow-up of the Tehran Lipids and Glucose Study // Blood Pressure. – 2016. – Vol. 25, № 3. – P. 177-183.

145. Auton, A., Abecasis G. R., Altshuler D. M., Durbin R. M., Bentley D. R., Chakravarti A., Clark A. G., Donnelly P., Eichler E. E., Flicek P., Gabriel S. B., Gibbs R. A., Green E. D., Hurles M. E., Knoppers B. M., Korbel J. O., Lander E. S., Lee C., Lehrach H., Mardis E.R., Marth G. T., McVean G. A., Nickerson D. A., Schmidt J. P., Sherry S. T., Wang J., Wilson R, K. A global reference for human genetic variation // Nature. –2015. – 526 (7571). – P. 68-74.

146. Avila-Vanzzini N., Machain Leyva C. Z., Rodriguez Castellanos L. E., Arias Godinez J. A., Ruiz Esparza M. E., Herrera Bello H. Excessive Weight and Obesity Are Associated to Intra-Ventricular Asynchrony: Pilot Study // Journal of Cardiovascular Ultrasound. – 2025. – Vol. 23, №2. – P. 86-90.

147. Benson M. D., Yang Q., Ngo D., Zhu Y., Shen D., Farrell L. A., Sinha S., Keyes M. J., Vasan R. S., Larson M. G., Smith J.G., Wang T. J., Gerszten R. E. The Genetic Architecture of the Cardiovascular Risk Proteome // CirculationAHA. – 2018. – Vol. 137, №11. – P.1158-1172.

148. Bhaskar S. V., Gupta R. K., Kumar M. K. Body fat composition as a marker for risk assessment in hypertension // Journal of Marine Medical Society. – 2017. – Vol. 19. – P.34-37.

149. Biffi C., de Marvao A., Attard M. I., Dawes T. J. W., Whiffin N., Bai W., Shi W., Francis C., Meyer H., Buchan R., Cook S. A., Ruechert D., O'Regan D. P. Three-dimensional cardiovascular imaging-genetics: a mass univariate framework // Bioinformatics. – 2018. Vol. 34, 1, – P.97-103.

150. Blomstrand P., Sjoblom P., Nilsson M., Wijkman M., Engvall M., Lanne T., Nysrtom F. H., Ostgren C. J., Engvall J. Overweight and obesity impair left ventricular systolic function as measured by left ventricular ejection fraction and global longitudinal strain // Cardiovascular Diabetology. – 2018. – Vol.17 (1): 113. – P.1-12.

151. Bonazzola R., Ferrante E., Ravikumar N., Xia Y., Keavney B., Plein S., Syeda-Mahmood T., Frangi A. F. Unsupervised ensemble-based phenotyping helps enhance the discoverability of genes related to heart morphology. – 2023. – P.1-36.

152. Chekouo T., Safo S. E. Bayesian integrative analysis and prediction with application to atherosclerosis cardiovascular disease // *Biostatistics*. – 2023. 24(1). – P.124-139.

153. Chen Z., Smith M., Du H., Guo Y., Clarke R., et al. Blood pressure in relation to general and adiposity among 500 000 adult Chinese men and women // *International Journal of Epidemiology*. – 2015. – Vol. 44. №4. – P.1305-1319.

154. Cifuentes L., Ghosn W., Feris., et al. Phenotype tailored lifestyle intervention on weight loss and cardiometabolic risk factors in adults with obesity: a single-centre, non-randomised, proof-of-concept study // *EClinicalMedicine*. – 2023. – Vol. 58, Art. 101923. – P.1-11.

155. Cuevas S., Villar V. A. M., Jose P. A. Genetic polymorphisms associated with reactive oxygen species and blood pressure regulation // *The Pharmacogenomics Journal*. – 2019. – Vol. 19, Issue 4. – P.315-336.

156. Da Silva G. M., da Silva M. C., Nascimento D. V. G., Lima Silva E. M., Gouvea F. F., de Franca Lopes L. G., Araujo A. V., Ferraz Pereira K. N., de Queiroz T. M. Nitric Oxide as a Central Molecule in Hypertension: Focus on the Vasorelaxant Activity of New Nitric Oxide Donors. // *Biology*. – 2021. 10:1041. – P.1-26

157. De Miranda J. A., et al. The effects of endothelial nitric oxide synthase tagSNPs on nitrite levels and risk of hypertension and obesity in children and adolescents // *Journal of Human Hypertension*. – 2015. – Vol. 29, Issue 2. – P.109-144.

158. Doroszko A., Andrzejak R., Szuba A. Role of the nitric oxide metabolic pathway and prostanoids in the pathogenesis of endothelial dysfunction

and essential hypertension in young men // Hypertension Research. – 2011. 34 (1). – P.79-86.

159. Drozdz D., Drozdz M., Wojcik M. Endothelial dysfunction as a factor leading to arterial hypertension // Pediatric Nephrology. – 2023. – T. 38. – P.2973-2985.

160. Ebrahimi N., Asadikaram G., Mohammadi A., Jahani Y., Moridu M., Masoumi M. The association of endothelin-1 gene polymorphism and it's plasma levels with hypertension and coronary atherosclerosis // Archives of Medical Science. – 2019. 17 (3). – P. 613-620.

161. Endalifer M. L., Diress G. Epidemiology, predisposing factors, biomarkers and prevention mechanism of obesity: A Systematic review // Journal of Obesity. – 2020. –Article ID 6134362. – P.1-8.

162. Ettehad D., Emdin C. A., Kiran A., et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis // The Lancet. – 2016. – Vol. 387, Issue 10022. – P.957-967.

163. Fang Z., Li M., Ma Z., Tu G. Association of endothelin-1 gene polymorphisms with essential hypertension in a Chinese population // Genetics and Molecular Research. – 2017. 16 (3). – P.1-6.

164. Fantin F., Giani A., Zoico E., Rossi A. P., Mazzali G., Zamboni M. Weight loss and hypertension in obese subjects // Nutrients. – 2019. – Vol. 11, №7. – Article ID 1667. – P.1-13.

165. Farrington J., Kontsevaya A., Small R., Ermakova Y., Kulikov A., Gamgabeli L., Tsoi E. Prevention and control of noncommunicable diseases in Uzbekistan: The case for Investment. // Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; United Nations Development Programme. – 2018. – P.40.

166. Flegal K. M., Kruszon-Moran D., Carrol M. D., Fryar C. D., Ogden C. L. Trends in obesity among adults in the United States, 2005 to 2014 // Circulation research. – 2016. – Vol. 315 (21). – P.2284-2291.

167. Forstermann U., Xia N., Li H. Roles of vascular oxidative stress and nitric oxide in the pathogenesis of atherosclerosis // *Circulation research*. – 2017. – Vol. 120, №4. – P.713-735.

168. Fryar C. D., Carroll M. D., Afful J. Prevalence of overweight, obesity and severe obesity among adults 20 and over: United States, 1960–1962 through 2017-2018 // *NCHS Health E-Stats*. – 2020. – P.1-7.

169. Gallo G., Volpe M., Savoia C. Endothelial dysfunction in hypertension: Current concepts and clinical implications // *Frontiers in medicine*. – 2022. – Vol.8. – Article 798959. – P.1-8.

170. Garifulina L. M., Khalmuradova Z. E., Kudratova G. N. Risk factors for the development of arterial hypertension and obesity in children in accordance with perinatal metabolism programming // *Journal of Hepato-Gastroenterology Research*. – 2023. – №2 (4). – P.23-26.

171. Global Burden of Disease Study 2015 Obesity Collaborations (Afshin A., Forouzanfar M. H., Reitsma M., et al.). Health effects of overweight and obesity in 195 Countries over 25 Years // *New England Journal of Medicine*. – 2017. – Vol. 377, №1. – P.13-27.

172. Global Burden of Disease Study 2019 Risk factors collaborations. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 // *The Lancet*. – 2020. – Vol. 396, Issue 10258. – P.1223-1249.

173. Gorczynska-Kosiorz S., Kosiorz M., Dziegielewska-Gesiak S. Exploring the interplay of genetics and nutrition in the rising epidemic of obesity and metabolic diseases // *Nutrients*. – 2024. – Vol. 16 (20), Art. 3562. – P.1-23.

174. Guzik T. J., Touyz R. M. oxidative stress, inflammation and vascular aging in hypertension // *Hypertension*. – 2017. 70 (4). – P.660-667.

175. Haddadin F. I., Riaz M., Frizzell J. D. et al. Prevalence, predictors and outcomes of resistant hypertension among overweight and obese patients in the

United States // Journal of Clinical Hypertension. – 2019. – Vol. 21, №10. – P.1507-1515.

176. Hales C. M., Carroll M. D., Fryar C. D., Ogden C. L. Prevalence of obesity among adults and youth: United States, 2015-2016 // U. S. Department of health and human services, centers for disease control and prevention, NCHS Data Brief – 2017. №288. – P.1-8.

177. Hall J. E., do Carmo J. M., da Silva A. A., Wang Z., Hall M. E. Obesity-induced hypertension: interaction of neurohumoral and renal mechanisms // Circulation Research. – 2015. – Vol. 116, №6. – P.991-1006.

178. Hassya I. A., Sahroni A., Rahayu A. W., Laksono E. D. The analysis of the heart rate variability properties and body mass index in representing health quality information // Procedia Computer Science. – 2022. – T. 197. – P.135-142.

179. He W., Kwesiga M. P., Gebreyesus E., Liu S. Nitric oxide and oxidative stress-mediated cardiovascular functionality: from molecular mechanism to cardiovascular disease // Vascular biology. – 2019. – Chapter 1. – P.1-24.

180. Henein M. Y., Vancheri S., Longo G., Vancheri F. The impact of metal stress on cardiovascular health-part II // Journal of Clinical Medicine. – 2022. 11 (15). – P.4405.

181. Hristova M., Stanilova S., Miteva L. Serum concentration of renin-angiotensin system components in association with ACE I/D polymorphism among hypertensive subjects in response to ACE inhibitor therapy // Clinical and experimental hypertension. – 2019. – Vol. 41, №7. – P.662-669.

182. Hussain S. A new conceptual framework for investigating complex genetic disease // Frontiers in Genetics. – 2015. Vol. 6:327. – P.1-9.

183. Incalza M.A., D'Oria R., Natalicchio A., Perrini S., Laviola L., Giorgino F. Oxidative stress and reactive oxygen species in endothelial dysfunction associated with cardiovascular and metabolic diseases // Vascular Pharmacology – 2018; 100. – P.1-19.

184. Kalideen K., Rayner B., Ramesar R. Genetic factors contributing to the pathogenesis of essential hypertension in two African populations // *Journal of Personalized Medicine*. – 2024. – Vol. 14, №3. – P.323.

185. Karabaeva R. Z., Vocshenkova T. A., Zare A., Jafari N., Baneshi H., Mussin N. M., Albaev R. K., Kaliev A. A., Baspakova A., Tamadon A. Genetic and epigenetic factors of arterial hypertension: a bibliometric- and in-silico-based analyses // *Frontiers in Molecular Biosciences*. – 2023. 10:1221337. – P.1-16.

186. Kario K., Hoshida S., Mizuno H., Kabutoya T., Nishizawa M., Yoshida T., Abe H., Katsuya T., Fujita Y., Okazaki O., Yano Y., Tomitani N., Kanegae H. On behalf of the JAMP study group. Nighttime blood pressure phenotype and cardiovascular prognosis: practitioner-based nationwide JAMP study // *Circulation*, – 2020, 142, – P.1810-1820.

187. Katsarou M. S., Karathanasopoulou A., Andianopoulou A., Desiniotis V., Tzinis E., Dimitrakis E., Lagiou M., Charmandari E., Aschner M., Tsatsakis A. M., Chrousos G. P., Drakoulis N. Beta 1, Beta 2 and Beta 3 adrenergic receptor gene polymorphisms in south-eastern European population // *Frontiers in genetics*. – 2018. Vol. 9. – P.1-9.

188. Keller M., Yaskolka Meir A., Bernhart S. H., et al. DNA methylation signature in blood mirrors successful weight-loss during lifestyle interventions: the CENTRAL trial // *Genome Medicine*. – 2020. – Vol. 12 (1). – P.1-18.

189. Kjeldsen Cecilie E. Hypertension and cardiovascular risk: general aspects // *Pharmacological research*. – 2018. – Vol. 129. – P.95-99.

190. Lander E. S. Cutting the Gordian helix: regulating genomic testing in the era of precision medicine // *New England journal of medicine*. – 2015. – Vol. 372, Issue 13. – P.1185-1186.

191. Lee J., Bae E. H., Ma S. K., Kim S. W. Altered nitric oxide system in cardiovascular and renal diseases // *Chonnam Medical Journal*. – 2016. 52 (2). – P.81-90.

192. Lewington S., Lacey B., Clarke R. et al. The burden of hypertension and associated risk for cardiovascular mortality in China // *JAMA Internal Medicine*. – 2016. – Vol. 176. № 4. – P.524-532.
193. Lewis A. J. M., Rayner J. J., Abdesselam I., Neubauer S., Rider O. J. Obesity in absence of comorbidities is not related to clinically meaningful left ventricular hypertrophy // *The International Journal of Cardiovascular Imaging*. – 2021. – Vol. 37. – P.2277-2281.
194. Li Y., Yuan H., Sun L., Zhou Q., Yang F., Yang Z., Liu D.  $\beta$ -Adrenergic receptor gene polymorphisms are associated with cardiovascular events but not all-cause mortality in coronary artery disease patients: A meta-analysis of prospective studies // *Genetic and Molecular Biomarkers*. – 2019. – Vol. 23, №2. – P.124-137.
195. Litwin S. E., Adams T. D., Davidson L. E., et al. Longitudinal changes in cardiac structure and function in severe obesity: 11-year follow-up in the Utah obesity study // *Journal of the American Heart Association*. – 2020. – Vol. 9, e014542. – P.1-15.
196. Liu J., et al. The association between endothelial nitric oxide synthase gene G894T polymorphism and hypertension in Han Chinese: a case-control study and an updated meta-analysis // *Annals of the Human Biology*. – 2015. – Vol. 42, Issue 2. – P.184-194.
197. Lloyd-Jones D. M., Hong Y., Labarthe D. et al. Defining and setting national goals for cardiovascular health promotion and disease reduction: The American Heart Association's strategic impact goal through 2020 and beyond // *Circulation*. – 2010. – Vol. 121. – P.586-613.
198. Loos R. J. F., Yeo G. S. H. The genetics of obesity: from discovery to biology // *Nature Reviews Genetics*. – 2021. – T. 23, № 2. – P.120-133.
199. Luo Z., Jia A., Lu Z., Muhammad I., Adenrele A., Song Y. Associations of the NOS3 rs1799983 polymorphism with circulating nitric oxide



and lipid levels: a systematic review and meta-analysis // *Postgraduate Medical Journal*. – 2019. 95 (1125). – P. 361-371.

200. Maugeri A., Hruskova J., Jakubik J., et al. Independent effects of hypertension and obesity on left ventricular mass and geometry: evidence from the cardiovision 2030 Study // *Journal of Clinical Medicine*. – 2019. – Vol. 8 (3):370. – P.1-11.

201. McEvoy John W., Touyz Rhian M., McCarthy Conor P., Bruno Romain M. et al. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension // *European Heart Journal*. – 2024. – P.1-107.

202. McMaster W. G., Kirabo A., Madhur M. S., Harrison D. G. Inflammation immunity and hypertensive end-organ damage // *Circulation Research*. – 2015. 13; 116 (6). – P.1022-1033.

203. Meyer H. V., Dawes T. J. W., Serrani M., Bai W., Tokarczuk P., Cai J., de Marvao A., Henry A., Lumber R. T., Gierten J., Thumberger T., Wittbrodt J., Ware J. S., Rueckert D., Mathews P. M., Prasad S. K., Costantino M. L., Birney E., O'Regan D. P. Genetic and functional insights into the fractal of the heart // *Nature*. – 2020. 584 (7822). – P.589-594.

204. Mills K. T., Bundy J. D., Kelly T. N., Reed J. E., Kearney P. M., Reynolds K., Chen J., He J. Global disparities of hypertension prevalence and control: A Systematic analysis of population-based studies from 190 Countries // *Circulation*. – 2016. – T. 134, № 6. – P.441-450.

205. Mills K. T., Stefanescu A., He J. The global epidemiology of hypertension // *Nature Reviews Nephrology*. – 2020. – T. 16, № 4. – P.223-237.

206. Minja N. W., Nakagaayi D., Aliku T., Zhang W., Ssinabula I., Nabaale J., Ammutuhair W., de Loizaga S. R., Ndagire E., Rwebembera J., Okello E., Kayima J. Cardiovascular diseases in Africa in the twenty-first century: Gaps and priorities going forward // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2022. – Vol. 9. – P.1-20.

207. Moczulska B., Zechowicz M., Lesniewska S., Osowieska K., Gromadzinski L. The impact of obesity on nighttime blood pressure dipping // *Medicina*. – 2020, Vol. 56, №12. – P.700.

208. Moreira S. R., Nobrega O. T., Santana H. A. P., et al. Impact of ACE I/D gene polymorphism on blood pressure, heart rate variability and nitric responses to the aerobic exercise in hypertensive elderly // *Revista Andaluza de Medicina del Deporte*. – 2018. – Vol. 11, №2. – P.57-62.

209. Mousavu S. S., Reyna M. A., Clifford G. D., Sameni R. A Survey on blood pressure measurement technologies: addressing potential sources of bias // *Sensors*. – 2024. – T. 24. № 6:1730. – P.1-33.

210. Muntner P., Hardy S. T., Fine L. J., et al. Trends in blood pressure control among US adults with hypertension, 1999-2000 to 2017-2018 // *The Journal of the American Medical Association*. – 2020. – Vol. 324, №12. – P.1190-1200.

211. National academies of sciences, engineering and medicine. A health equity approach to obesity efforts: proceedings of a workshop // *The National Academies Press, Washington, DC*, – 2019. – P.122.

212. Non-communicable diseases risk factor collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in body mass index, underweight, overweight and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents and adults // *The Lancet*. – 2017. – T. 390. – P.2627–2642.

213. Non-communicable diseases risk factor collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants // *The Lancet*. – 2021. – Vol. 398, Issue 10304. – P.957-980.

214. Nielsen R. L., Helenius M., Garcia S. L., et al. Data integration for prediction of weight loss in randomized controlled dietary trials // *Nature, Scientific Reports*. – 2020. – Vol. 10 (1):20103 – P.1-15.

215. Nimptsch K., Konigorski S., Pischon T. Diagnosis and use of obesity biomarkers in science and clinical medicine // *Metabolism Clinical and Experimental*. – 2019. – T. 92. – P.61-70.

216. O'Sullivan J. W., Raghavan S., Marquez-Luna C., Luzum J. A., Damrauer S. M., Ashley E. A., O'Donnell C. J., Willer C. J., Natarajan P. Polygenic risk scores for cardiovascular disease: scientific statement from the American Heart Association // *Circulation*. – 2022. – 146(8). – P.93-118.

217. Olivera-Paula G. H., Lacchini R., Tanus-Santos J. E. Endothelial nitric oxide synthase: from biochemistry and gene structure to clinical implications of NOS3 polymorphisms // *Gene*. – 2016. 10; 575(2 Pt 3). – P.584-599.

218. Papandonatos G. D., Pan Q., Pajewski N. M., et al. Genetic predisposition to weight loss and regain with lifestyle intervention: analyses from diabetes prevention program and the look AHEAD randomized controlled trials // *Diabetes*. – 2015. – Vol. 64, P.4312-4321.

219. Perez-Campos Mayoral L., Mayoral Andrade G., Perez-Campos Mayoral E., et al. Obesity subtypes, related biomarkers and heterogeneity // *Indian Journal of Medical Research*. – 2020. – Vol. 151, № 1. – P.11-21.

220. Pickersgill S. J., Msemburi W. T., Cobb L., Ide N., Moran A. E., Su Y., Xu X., Watkins D. A. Modeling global 80-80-80-blood pressure targets and cardiovascular outcomes // *Nature Medicine*. – 2022. 28(8). – P.1693-1699.

221. Piwonka A. M., Cicha-Mikolajczuk A., Sobczyk-Kopciol A., Piwonski J., Drygas W., Kwasniewska M., Pajak A., Zdrojewski T., Kozakiewicz K., Ploski R. Independent association of FTO rs9939609 polymorphism with overweight and obesity in Polish adults. Results from the representative population-based WOBASZ study // *Journal of Physiology and Pharmacology*. – 2022. – T. 73, № 3. – P.395-402.

222. Poosri S., Boonyuen U., Chupeerach C., Soonthornworasiri N., Kwanbunjan K., Prangthip P. Association of FTO variants rs9939609 and rs1421085 with elevated sugar and fat consumption in adult obesity // Scientific Reports. –2024. – Vol. 14:25618. – P.1-15.

223. Pop C., Manea V., Pruna L., Cosma M., Pop L. Masked nocturnal hypertension as a result of high prevalence of non-dippers among apparently well-controlled hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus: data from a prospective study // Diabetology and Metabolic Syndrome. – 2022. –Vol. 14:130. – P.1-9.

224. Power-Wiley T. M., Poirier P., Despres J. P., Gordon-Larsen P., Lavie C. J., Lear S. A., Ndumele C. E., Neeland I. J., Sanders P., St-Onge M. P. Obesity and cardiovascular disease: A scientific statement from the American Heart Association // Circulation. – 2021. 143 (21). – P.984-1010.

225. Prado A. F., Batista R. I. M. Tanus-Santos J. E., Gerlach R. F. Matrix metalloproteinases and arterial hypertension: Role of oxidative stress and nitric oxide in vascular functional and structural alternations // Biomolecules. – 2021. 11(4).585. – P.1-17.

226. Pristaj N., Saeed S., Midtbo H., Halland K., Gerdis E. Covariables of myocardial function in women and men with increased body mass index // High Blood Pressure and Cardiovascular Prevention. – 2020. –Vol. 277. – P.579-586.

227. Purkait P., Halder k., Thakur S. et al. Association of angiotensinogen gene SNPs and haplotypes with risk of hypertension in eastern Indian population // Clinical Hypertension. – 2017. 23:12. – P.1-10.

228. Quarti-Trevano F., Seravalle G., Grassi G. Clinical relevance of the sympathetic-vascular interactions in health and disease // Biomedicines. – 2021. 13; 9 (8):1007. – P.1-8.

229. Rapsomaniki E., Timnis A., George J., Pujades-Rodriguez M., Shah A. D., Denaxas S., White I. R., Caulfield M. J., Deanfield J. E., Smeeth L., Williams B., Hingorani A., Hemingway H. Blood pressure and incidence of

twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost and age-specific associations in 1.25 million people // *The Lancet*. – 2014. – T. 383. № 9932. – P.1899-1911.

230. Razbekova M., Issanov A., Chan M. Y., et al. Genetic factors associated with obesity risks in a Kazakhstani population // *BMJ Nutrition, Prevention and Health*. – 2021. 5;4(1). – P.90-101.

231. Rhee K. E., Herrera L., Strong D., DeBenedetto A. M., Shi Y., Boutele K. N. Design of the GOT Doc Study: A randomized controlled trial comparing a guided self-help obesity treatment program for childhood obesity in the primary care setting to traditional family-based behavioral weight loss // *Contemporary Clinical Trials Communications*. – 2021. – Vol. 22:100771. – P.1-8.

232. Roy R., Wilcox J., Webb A. J., O’Gallagher K. Dysfunctional and dysregulated nitric oxide synthases in cardiovascular disease: Mechanism and Therapeutic Potential. // *International Journal of Molecular Sciences* – 2023. 24:15200. – P.1-21.

233. Rush K. L., Goma F. M., Barker J. A., Ollivier R. A., Ferrier M. S., Singini D. Hypertension prevalence and risk factors in rural and urban Zambian adults in western province: a cross-sectional study // *Pan African Medical Journal*. – 2018. – T. 30:97. – P.1-8.

234. Sandilands A. J., O’Shaughnessy K. M., Yasmin. Beta1-Adrenoreceptor polymorphisms and blood pressure: 49S variant increases plasma renin but not blood pressure in hypertensive patients // *American Journal of Hypertension*. – 2019. – Vol. 32 (5). – P.447-451.

235. Shabrov A. V., Galenko A. S., Uspensky Yu. P., Loseva K. A. Methods for diagnosing endothelial dysfunction // *Bulletin of Syberian Medicine*. – 2021. – Vol. 20 (2). – P.202-209.

236. Silva-Nunes J., Brito M., Veiga L. Blood pressure and its circadian pattern in obese and lean premenopausal women // *Arterial Hypertension*. – 2020. – Vol. 24, №1. – P.30-37.

237. Sletten A. C., Peterson L. R., Schaffer J. E. Manifestations and mechanisms of myocardial lipotoxicity in obesity // The Association for the Publication of the Journal of Internal Medicine. – 2018. – Vol. 284, №5. – P.478-491.

238. Sobalska-Kwapis M., Suchanecka A., Siewierska-Gorska A., Kepka E., Strapagiel D. Genetic association of the FTO/IRX region with obesity and overweight in the Polish population // PLOS One – Research journals. – 2017. – T. 12, №6:e0180295. – P.1-17.

239. Son J. E. Genetics, pharmacotherapy and dietary interventions in childhood obesity // Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. – 2024. – Vol. 27. – P.1-10.

240. SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. (Wright J. T. Jr., Williamson J. D., Whelton P. K., Snyder J. K., Sink K. M., Rocco M. V., Reboussin D. M., Rahman M., Oparil S., Lewis C. E., Kimmel P. L., Johnson K. C., Goff D. C. Jr., Fine L. J., Cutler J. A., Cushman W. C., Cheung A. K., Ambrosius W. T.) // New England Journal of Medicine. – 2015. – Vol. 373, №22. – P.2103-2116.

241. Supiev A., Kossumov A., Utepova L., Nurgozhin T., Zhumadilov Z., Bobak M. Prevalence, awareness, treatment and control of arterial hypertension in Astana, Kazakhstan: A cross-sectional study // Public Health. – 2015. – Vol. 129, № 7. – P.948-953.

242. Tadic M., Cuspidi C. Obesity and resistant hypertension: Never ending story // Journal of Clinical Hypertension. – 2019. – Vol. 21, №10. – P.1516-1518.

243. Talalaj M., Bogolowska-Stieblich A., Wasowski M., Sawicka A., Jankowski P. The influence of body composition and fat distribution on circadian blood pressure rhythm and nocturnal mean arterial pressure dipping in patients with obesity // PLOS One – Research journals. – 2023. – Vol. 18, №1:e0281151. – P.1-13.

244. Timasheva Y., Nasibulin T., Imaeva E., et al. Genetic determinants of essential hypertension in the population of Tatars from Russia // Journal of Arterial Hypertension. – 2017. – Issue 1. – P.16-23.

245. Timofeev Yu. S., Mikhailova M. A., Dzhioeva O. N., Drapkina O. M. Importance of biological markers in the assessment of endothelial dysfunction // Cardiovascular Therapy and Prevention. – 2024. – Vol. 23 (9):4061. – P.113-119.

246. Tran N., Garcia T., Anika M., Ali S., Ally A, Nauli SM. Endothelial nitric oxide synthase (eNOS) and the cardiovascular system: in physiology and in disease states // American Journal of Biomedical Science and Research. – 2022. 15(2). – P.153-177.

247. Tucker K. L., Sheppard J. P., Stevens R., Bosworth H. B., Bove A., Bray E. P., Earle K., George J., Godwin M., Green B. B., Hebert P., Hobbs F. D. R., Kantola I., Kerry S. M., Leiva A., Magid D. J., Mant J., Margolis K. L., McKinsty B., McLaughlin M. A., Omboni S., Ogedegbe O., Parati G., Qamar N., Tabaei B. P., Varis J., Verberk W. J., Wakefield B. J., McManus R. J. Self-monitoring of blood pressure in hypertension: A systematic review and individual patient data meta-analysis // PLOS Medicine. – 2017. – Vol. 14 (9):e1002389. – P.1-29.

248. Ulusoy-Gezer H. G., Rakicioglu N. The future of obesity management through precision nutrition: Putting the individual at the center // Current Nutrition Reports. – 2024. – Vol. 13. – P.455-477.

249. Vaduganathan M., Mensah G., Turco J. et al. Global burden of cardiovascular diseases and risk: A compass for the future health // Journal of the American college of Cardiology. – 2022. – Vol. 80, №25. – P.2361-2371.

250. Verma M. K., Jaiswal A., Sharma P., et al. Oxidative stress and biomarker of TNF- $\alpha$  MDA and FRAP in hypertension // Journal of Medicine and Life. – 2019. – Vol. 12, Issue 3, – P.253-259.

251. Wang J., Lian H., Yu Y., Zhang H. Identifying genetic variants for obesity incorporating prior insights: Quantile regression with insight fusion for ultra-high dimensional data // arXiv:2406.12212v2. – P.1-34.

252. Ward Z. J., Bleich S. N., Cradock A. L., Barret J. L., Giles C. M., Flax C., Long M. W., Gortmaker S. L. Projected U.S. State-level prevalence of adult obesity and sever obesity // New England Journal of Medicine. – 2019. – T. 381, № 25. – P.2440-2450.

253. World Health Organization. Obesity and oversight. // Geneva: WHO, 2017. fact sheet №311. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>

254. World Health Organization. Global report on hypertension: the race against a silent-killer. // Geneva: WHO, 2023. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. – P.276.