

УДК: 616-056.527:616.12-0081

**МЕТАБОЛИК СИНДРОМ ОҚИБАТИДА ЮРАК-ҚОН ТОМИР
КАСАЛЛИКЛАРИ РИВОЖЛАНИШИДА ЛЕПТИН РЕЦЕПТОРИ ГЕНИ (LEPR, Q223R,
RS1137101) ПОЛИМОРФИЗМИНИНГ АҲАМИЯТИ**

*Қурбонов Абдуқодир Кенжаевич - DSc, профессор кафедры внутренних болезней Ташкентского государственного медицинского университета,
Абдуллаева Муаттар Илясовна - соискатель кафедры внутренних болезней Ташкентского государственного медицинского университета,
Джаббарова Дилдора Хайдаровна – соискатель кафедры акушерства и геникологии, детской геникологии Ташкентского государственного медицинского университета.*

Тадқиқот мақсади. Метаболик синдромли беморларда кардиоваскуляр касалликлар ва ўтқир қон томирга боғлиқ ҳодисалар юзага келиши хавфини прогнозлашда LEPR генининг Q223R полиморфизмини тутган ўрнини баҳолаш.

Материал ва усуллар. Тадқиқотга метаболик синдром (МС) ли ўртача ёши $51,3 \pm 0,6$ бўлган 200 нафар аёл ва эркаклар жалб этилди. МС таъхиси ягона умумлаштирилган (Harmonized Criteria, 2009; IDF, АНА, NHLBI, WHF ва бошқалар) мезонлар асосида қўйилди. LEPR генининг Q223R полиморфизми реал вақт тартибида полимераз занжирли реакция орқали генотипланди. **Хулоса.** Ўзбек миллатига мансуб шахсларда LEPR гени Q223R полиморфизми R мутант аллели ва RR гомозигот генотипи семизлик, инсулинга резистентлик, артериал гипертензия чақириб, МС ва кардиоваскуляр касалликлар юзага келиши хавфини 3,2 баробарга оширади, Полиморфизмнинг Q ёввойи аллели ва QQ генотипи мазкур касалликлар юзасидан протектив самарага эга.

Калит сўзлар: метаболик синдром, кардиоваскуляр касалликлар, инсулин, HOMA-IR индекси, лептин рецептори гени, LEPR Q223R, генотип.

Цель исследования: Оценить роль полиморфизма Q223R гена LEPR в прогнозировании риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и острых сосудистых событий у пациентов с метаболическим синдромом.

Материал и методы. В исследование были включены 200 мужчин и женщин с метаболическим синдромом (МС), средний возраст которых составил $51,3 \pm 0,6$ года. Диагноз МС выставлялся на основе единых гармонизированных критериев (Harmonized Criteria, 2009; IDF, АНА, NHLBI, WHF и др.). Генотипирование полиморфизма Q223R гена LEPR выполнялось методом полимеразной цепной реакции в реальном времени.

Заключение. У лиц узбекской национальности мутантный аллель R и гомозиготный генотип RR гена LEPR Q223R вызывают ожирение, инсулинорезистентность, артериальную гипертензию и повышают риск развития МС и сердечно-сосудистых заболеваний в 3,2 раза. Дикий аллель Q и генотип QQ данного полиморфизма обладают протективным (защитным) эффектом в отношении указанных патологий.

Ключевые слова: метаболический синдром, сердечно-сосудистые заболевания, инсулин, индекс HOMA-IR, ген рецептора лептина, LEPR Q223R, генотип

Purpose of the study: To evaluate the role of the LEPR gene Q223R polymorphism in predicting the risk of cardiovascular diseases and acute vascular events in patients with metabolic syndrome.

Material and Methods. The study involved 200 men and women with metabolic syndrome (MS) with a mean age of 51.3 ± 0.6 years. The diagnosis of MS was established based on the Harmonized Criteria (2009; IDF, AHA, NHLBI, WHF, etc.). Genotyping of the LEPR gene Q223R polymorphism was performed using real-time polymerase chain reaction.

Conclusion. In individuals of Uzbek ethnicity, the mutant R allele and the homozygous RR genotype of the LEPR Q223R polymorphism induce obesity, insulin resistance, and arterial hypertension, increasing the risk of MS and cardiovascular diseases 3.2-fold. The wild-type Q allele and the QQ genotype of this polymorphism exhibit a protective effect against these disorders.

Keywords: metabolic syndrome, cardiovascular diseases, insulin, HOMA-IR index, leptin receptor gene, LEPR Q223R, genotype.

Дунё миқёсида бугунги кун тиббиётининг энг долзарб муаммоларидан бири - бу метабolik синдром (МС) ва унинг оқибатида келиб чиқадиган юрак-қон томир касалликлари (ЮҚТК) ҳисобланади [1]. Маълумки, МС абдоминал семизлик, артериал гипертензия (АГ), инсулинга резистентлик ва дислипидемия каби таркибий қисмлардан иборат умумлашган мажмуа бўлиб, уларнинг иштирокида атеросклероз, юрак ишемик касаллиги, миокард инфаркти ва инсулт ривожланиш хавфи бир неча баробарга ошади [2].

Сўнгги йилларда олиб борилган молекуляр-генетик тадқиқотлар шуни кўрсатадики, МС ва ЮҚТКнинг келиб чиқиш патогенетик механизмлари бир бири билан чамбарчас боғлиқ бўлиб, улар шаклланишида нафақат ташқи муҳит омиллари, хусусан рационал бўлмаган овқатланиш, камҳаракатлилиқ (гиподинамия), балки наслий мойиллик ҳам муҳим ўрин тутди [3,4]. МСнинг патофизиологик негизини симиллаб кечаётган яллиғланиш жараёни ва эндотелий дисфункцияси ташкил этади [10]. Абдоминал (висцерал) семизликда ёғ тўқимасида кўплаб биологик фаол моддалар – яллиғланиш олди цитокинлари (альфа ўсма некроз омили, интерлейкин-6) ва адипокинлар (лептин) ишлаб чиқарилиб, уларнинг аксарияти организмда турли касалликлар ривожланишига сабаб бўлади [11]. МСнинг таркибий қисми бўлган инсулинга резистентлик шароитида жигарда паст зичликдаги липопротеидлар (ПЗЛП) ва триглицеридлар синтези кучайиб, юқори зичликдаги липопротеидлар (ЮЗЛП) миқдори камаяди [12]. Бундай атероген дислипидемия қон томир деворларида атеросклеротик бляшкалар шаклланишини тезлаштиради [12,13]. Бундан ташқари, МСда гипергликемия ва тизимли гипертензия қон томир эндотелийсини механик ва кимёвий шикастлаб, азот оксиди (NO) синтезини камайтиради ва вазоконстрикцияни кучайтиради. Оқибатда миокарднинг кислородга бўлган талаби ошиб, ишемик шикастланишлар учун замин яратилади [13,14].

Маълумки, лептин гормони организмда энергия гомеостази, иштаҳа ҳамда тана вазни мувозанатини назорат қилади [5]. У ўз таъсирини бош мия пўстлоқ ости тузилмалари, жумладан гипоталамусда жойлашган ёйсимон рецепторлар ва тўқималардаги лептин рецепторлари (LEPR) орқали амалга оширади [5,6]. Лептин рецепторининг оқили синтезланишини LEPR гени бошқаради. У хромосоманинг 1p31.3 шаҳобчасида жойлашган бўлиб, унинг таркибидаги бир нуклеотидли полиморфизмлар (SNP), хусусан, 6 - экзонида жойлашган Q223R (rs1137101) полиморфизми рецепторнинг тузилиши ва функциясини ўзгартириши мумкинлиги тадқиқотларда аниқланган [4,7,19,20,21]. Мазкур полиморфизмда адениннинг (A) гуанинга (G) алмашиниши натижасида 223-позициядаги глютамин аминокислотаси (Q) аргининга (R) ўзгаради [7,8]. Бунда таркиби ўзгарган лептин

рецепторининг оқили лептин билан фаол боғланмайди ва пировард натижада организмда лептинга нисбатан резистентлик (чидамлилик) ҳолати юзага келади [8,9,20-22]. Шундай экан, МС шароитида лептин организмда ўзининг физиологик хусусиятларини тўлақонли бажа олмайди.

Тадқиқотнинг мақсади метаболик синдром ташхиси қўйилган беморларда юрак-қон томир касалликлари ва ҳодисалари юзага келиши хавфини прогнозлашда LEPR генининг Q223R (rs1137101) полиморфизмини тутган ўрнини баҳолашдан иборат.

Тадқиқот материал ва усуллари. Тадқиқотга семизлик ва МС аниқланган 200 нафар ўртача ёши $51,3 \pm 0,6$ бўлган 40-60 ёшли аёл ва эркеклар (шундан 107 нафари аёллар ва 93 нафар эркеклар) жалб этилди. Метаболик синдром ташхиси ягона умумлаштирилган (Harmonized Criteria, 2009; IDF, АНА, NHLBI, WHF ва бошқалар) МС мезонлари асосида қўйилди. Беморлар юрак-қон томир касалликлари ва ҳодисалари мавжуд/ёки йўқлигига қараб, 2 гуруҳга бўлинди. 1-гуруҳни 112 нафар МС ва сўнгги 2 йил давомида ЮҚТК (юрак ишемик касаллиги, аритмиялар ва бош мия қон айланишини ўткир бузилиши) ташхиси қўйилган ўртача ёши $52,1 \pm 0,7$ бўлган беморлар ва 2-гуруҳни 88 нафар МС мавжуд ҳамда анамнези ҳамда тиббий кўрик давомида кардиоваскуляр касалликлар (КВК) аниқланмаган ўртача ёши $50,3 \pm 0,5$ бўлган беморлар ташкил этди. Беморларда дастлаб антропометрик кўрсаткичлар ўлчаниб, уларнинг клиник ҳолатлари баҳоланди. Шу билан бир қаторда стандарт лаборатор – асбобий текширишлар, иммунофермент таҳлил усулида қоннинг липид профили, инсулин, яллиғланиш олди цитокинлари, гомоцистеин, лептин гормонлари миқдори текширилди. Инсулинга резистентлик НОМА-IR индекси орқали баҳоланди. Беморларнинг периферик веноз қонидан ДНК ажратиб олиниб, унда LEPR гени G2548A полиморфизмини аниқлаш реал вақт тартибидаги полимераза занжирли реакция (Real-Time PCR) усулида амалга оширилди. Олинган натижалар SPSS 26.0 дастури ёрдамида статистик қайта ишланди. Аллел ва генотиплар учраш даражасининг Харди-Вайнберг мувозанатига мослиги χ^2 мезони ёрдамида текширилди. Кардиоваскуляр хавф омили нисбатини баҳолаш учун нисбий имконият (OR) ва 95%ли ишончлилиқ оралиғи (95% CI) ҳисобланди. Олинган натижалар $p < 0,05$ бўлганда ишончли деб баҳоланди.

Тадқиқот натижалари ва муҳокама.

Кузатувдаги МС ва КВК мавжуд гуруҳида LEPR генининг Q223R полиморфизми (Q бу ерда глутамин (Gln); R бу – аргинин (Arg)) ни QQ, QR ва RR генотиплари учраш сони аниқланганда, уларни тарқалганлиги мос равишда 38,4; 35,7 ва 25,9% ни ташкил этди. Кардиоваскуляр касалликлар аниқланмаган МС гуруҳида ушбу нисбат мос равишда 40,9; 45,5 ва 13,6%га тенг бўлди. Назорат гуруҳида ушбу полиморфизмнинг генотиплари 57,5% - QQ; 32,5% - QR ва 10,0% - RR шаклида учради. МС ва КВК мавжуд гуруҳида полиморфизмнинг Q аллели 58,5%, R аллели 41,5% ҳолатларда учраган бўлса, МС гуруҳида Q аллели - 63,6%, R аллели - 36,4%, назорат гуруҳида Q аллели 73,8%, R аллели 26,2% ҳолларда аниқланди (1 - жадвал).

1-жадвал.

Тадқиқотга жалб этилган беморларда LEPR гени Q223R полиморфизмининг аллел ва генотипларини учраш даражаси

Аллел, генотип	МС + КВК		МС КВКсиз		Назорат гуруҳи	
	n=112	%	n=88	%	n=40	%
Q	3	38,4	36	40,9	23	57,5
R	0	35,7	40	45,5	13	32,5
R	9	25,9	12	13,6	4	10,0
Q	26	58,5	112	63,6	59	73,8
R	98	41,5	64	36,4	21	26,2

QQ генотипи МС ва КВК гуруҳида ушбу касаллик ривожланишига нисбатан хавф омили сифатида учраши 0,623ни, назорат гуруҳида унинг учраши 1,353ни ташкил этди, яъни соғломлар шахсларда ушбу генотип МС ва КВК гуруҳига нисбатан 2,2 баробар кўп учради. Бу эса QQ генотипини МС ва КВК юзага келишига нисбатан протектив хусусиятга эгалигини кўрсатади ($\chi^2=4,4$; OR=0.46; CI 95% - 0,221 - 0,959; p=0,037).

QR генотипини хавф омили сифатида учраши МС ва КВК гуруҳида 0,556, назорат гуруҳида 0,481ни ташкил этди. Мазкур генотип гарчанд МС ва КВК гуруҳида назорат гуруҳига нисбатан 1,15 баробар кўп учраган бўлсада, ушбу фарқ ишончли бўлмади ($\chi^2=0,13$; OR=1,1; CI 95%-0,536-2,483; p=0,714).

RR генотипини МС ва КВК гуруҳида хавф омили сифатида учраши 0,349 ни, назорат гуруҳида 0,111 ни ташкил этиб, ушбу генотипни ташувчиларда МС ва КВК ривожланиш эҳтимоли 3,2 баробарга юқорилиги маълум бўлди ($\chi^2=4,9$; OR=3,2; CI 95% - 1,030-9,601; p=0,027).

R аллелини МС ва КВК гуруҳида учраш хавфи 0,778ни, назорат гуруҳида 0,356 ни ташкил этди, яъни ушбу аллел иштирокида касаллик ривожланиш хавфи 2,2 баробарга юқорилиги маълум бўлди ($\chi^2=7,9$; OR=2,2; CI 95% - 1,244 - 3,840; p=0,006).

Q аллелини МС ва КВК гуруҳида учраш хавфи 1,286, назорат гуруҳида 2,810 ни ташкил этди, яъни ушбу аллел назорат гуруҳида МС ва КВК гуруҳига нисбатан 2,2 баробар ишончли кўп учради. Бу натижа Q аллелини соғлом шахсларда кўпроқ учраши, касаллик ривожланишига нисбатан протектив хусусиятга эгалигини англатади ($\chi^2 = 7,8$; OR=0,5; CI 95% - 0,260 - 0,804; p=0,006).

МС гуруҳида QQ генотипи назорат гуруҳига нисбатан 2 баробарга кам учради ($\chi^2=3,1$; p=0,08). Ушбу гуруҳда QR генотипи назорат гуруҳига нисбатан 1,7 баробарга кўп учради ($\chi^2=1,9$; p=0,165). Шунингдек, RR генотипи МС гуруҳида назорат гуруҳига нисбатан 1,4 баробарга кўп учрасада, ушбу генотип ва касаллик ривожланиши ўртасида ишончли боғлиқлик топилмади ($\chi^2=0,34$; p=0,558).

R аллелини МС гуруҳида учраш хавфи 0,571 ни, назорат гуруҳида 0,356 ни ташкил этди, яъни ушбу аллел иштирокида касаллик ривожланиш хавфи 1,6 баробарга юқорилиги маълум бўлди ($\chi^2=2,6$; OR=1,6; CI 95% - 0,894 - 2,882; p=0,112).

Q аллелини МС гуруҳида учраш хавфи 1,750, назорат гуруҳида 2,810 ни ташкил этди, яъни ушбу аллел назорат гуруҳида МС гуруҳига нисбатан 1,6 баробар ишончли кўп учради. Бу натижа Q аллелини МС ривожланишига нисбатан протектив хусусиятга эгалигини англатади ($\chi^2 = 2,6$; OR=0,6; CI 95% - 0,347 - 1,118; p=0,108).

Демак, LEPR генининг Q223R полиморфизмини Q ёввойи аллели QQ генотипи

МС ва унинг оқибатида юзага келадиган кардиоваскуляр касалликларга нисбатан протектив (ҳимоявий) хусусиятга эгаллиги, R мутант аллели МС ва КВК касалликлар мавжуд беморларда назорат гуруҳидаги соғлом шахсларга кўп учрайди, шунингдек, RR генотипини ташувчиларда МС ва КВК ривожланиш эҳтимоли соғлом шахсларга нисбатан 3,2 баробар юқори эканлиги маълум бўлди.

Гуруҳларда LEPR гени Q223R полиморфизми генотипларини учрашига қараб, клиник - метаболик ва гормонал кўрсаткичлар ўзаро қиёсланганда қуйидагилар қайд этилди (2-жадвал).

2-жадвал.

Гуруҳларда LEPR гени Q223R полиморфизми генотипларини учрашига қараб, клиник-метаболик ва гормонал кўрсаткичларни қиёсий тавсифи

Кўрсаткичлар	RR, n=29	QR, n=40	QQ, n=43	Назорат гуруҳи, n=40
ТВИ, кг/м ²	36,2±0,2***	32,3±0,3	27,6±0,5	25,4±0,3
Бел айланаси, см	104,2±1,2**	101,3±1,3	92,4±1,2	89,9±1,3
САБ	139,3±1,0**	121,5±1,2	115,5±0,9	110,1±1,1
ДАБ	94,5±1,2**	76,0±1,1	67,8±0,9	73,1±0,6
ВСИ, бирлик	4,4±0,1***	3,2±0,1	2,1±0,1	1,1±0,2
Перипрандиал қанд, ммоль/л	6,0±0,02*	5,8±0,1	5,2±0,1	4,3±0,05
Умумий холестерин, ммоль/л	6,4±0,1*	5,8±0,1	4,9±0,1	4,0±0,1
ТГ, ммоль/л	3,1±0,04*	2,7±0,1	2,0±0,06	0,9±0,02
ЛПНП, ммоль/л	3,9±0,05**	3,3±0,06	2,9±0,06	2,1±0,05
ЛПВП, ммоль/л	1,04±0,01	1,1±0,01	1,2±0,02	1,5±0,01
Лептин, нг/мл	50,7±0,8***	41,0±0,9	31,7±0,8	11,9±0,7
Инсулин, mIU/l	21,2±0,3***	15,4±0,4	10,1±0,2	8,2±0,3
НОМА-IR	5,8±0,1***	4,3±0,1	2,6±0,1	2,4±0,1

Изоҳ: P - кўрсаткичлар фарқи ишончлилиги. * - $p<0,05$; $p<0,01$; $p<0,001$.

МС ва КВК гуруҳида LEPR гени Q223R полиморфизмининг RR генотипини сақловчиларда тана вазни индекси QR ва QQ генотипларини ташувчиларга нисбатан мос равишда 1,12 ва 1,31 баробарга, назорат гуруҳи кўрсаткичига нисбатан 1,42 баробарга юқорилиги қайд этилди ($p<0,001$). Мазкур генотип ташувчиларда бел айланаси кўрсаткичи QR ва QQ генотипларини сақловчиларга нисбатан 2,9 ва 12,7% га, назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан 15,9%га баландлиги аниқланди ($p<0,01$). RR генотипини сақловчиларда систолик ва диастолик артериал қон босими (АҚБ) кўрсаткичлари QR ва QQ генотипи аниқланган беморларга нисбатан ишончли юқорилиги, шунингдек, ушбу гуруҳда 27,6% ҳолларда АҚБнинг нон-диппер (Non-dipper) профили, 13,8% ҳолларда найт-пикер (Night-peaker) профили аниқланган бўлса, QR ва QQ генотипи ташувчиларда ушбу нисбат мос равишда 12,5; 7,5% ва 9,4; 4,7% ни ташкил этди ($p<0,01$). ВСИ RR генотипини ташувчиларда 4,4±0,1 ни ташкил этиб, QR ва QQ генотипини ташувчиларга нисбатан 1,4 ва 2,1 баробар, назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан 4 баробарга юқорилиги маълум бўлди ($p<0,001$). Худди шу каби перипрандиал глюкоза, умумий холестерин, триглицерид, паст зичликдаги липопротеинлар RR генотипини ташувчиларда QR ва QQ генотипини сақловчиларга нисбатан ишончли юқорилиги, зичлиги паст липопротеинлар эса пастлиги қайд этилди ($p<0,05$). Қон зардобидаги лептин миқдори RR генотипини

ташувчиларда QR ва QQ генотипини сақловчиларга нисбатан мос равишда 23,6 ва 60,0%га ($p < 0,001$), инсулин миқдори қиёсий гуруҳларга нисбатан мос равишда 5,8 ва 11,1 mIU/l га юқорилиги қайд этилди ($p < 0,001$). Ушбу мутоносибликка ҳамоҳанг НОМА-IR индекси RR генотипини ташувчиларда назорат гуруҳи кўрсаткичидан 2,4 баробарга юқори бўлса, QQ генотипини сақловчиларда ушбу кўрсаткич меъёрида эканлиги маълум бўлди ($p < 0,001$).

Демак, MC ва унинг негизида ривожланган кардиоваскуляр касалликлар мавжуд беморларда LEPR гени Q223R полиморфизми патогенетик аҳамиятга эгалиги, RR генотипи семизлик, АҚБни ошиши, метаболик бузилишлар, жумладан липид ва углеводлар алмашинуви бузилиши, қон зардобидоги лептин ва инсулин миқдорини ошиши негизида инсулинга резистентлик ҳолати билан, QQ генотипи эса MCни турғун кечиши билан ҳамоҳанглиги маълум бўлди.

Маълумки, лептин физиологик ҳолатларда гипоталамус ядроларидаги рецепторларга таъсир қилиб, анорексиген нейропептидлар синтезини кучайтиради ва орексиген омилларни қамал қилади. Шунингдек, лептин рецепторларининг турли изошакллари (LEPRb) ҳам гипоталамусда экспрессияланади [15,16]. Агар LEPR генида мутация ёки функционал полиморфизм мавжуд бўлса, лептин миқдори қонда жуда юқори бўлса-да, сигнал ҳужайра ичига тўлиқ узатилмайди. Бу ҳолат гиперлептинемия ва лептинга резистентликни келтириб чиқаради [16,17]. Бизнинг тадқиқотимизда LEPR гени Q223R полиморфизми генотипларига боғлиқ ҳолда MC ва унинг оқибатида юзага келган кардиоваскуляр касалликлар юзага келган беморларда касаллик кечиши бир биридан фарқланиши маълум бўлди ва илгари ўтказилган тадқиқотлар маълумотларини тўлдирди [3,12,13]. Дарвоқе, ўзбек миллатига мансуб аҳолининг генофонди ўзига хос бўлиб, этник ҳамда генетик жиҳатдан европеоид ва монголоид ирқлардаги генетик маркерларни ўчраши фарқланади. Бу эса MC ва КВК ривожланишида муҳим ҳисобланади [3,13]. Ўтказилган маҳаллий тадқиқотларда келтирилишича, ўзбек популяциясида LEPR гени Q223R полиморфизми (rs1137101) нинг Q (Gln) ёввойи аллелининг учраш сони 55-65% [3,6], R (Arg) мутант аллелининг учраши 25-45% ни ташкил этади [3]. Шунингдек, MC аниқланган шахсларда гомозигот мутант - RR ва гетерозигот - QR генотиплари назорат гуруҳидаги соғлом шахсларга нисбатан статистик ишончли даражада кўп учраши аниқланган [3,6,12,13]. Бизнинг тадқиқотимизда ушбу полиморфизмнинг RR генотипини ташувчиларда MC ва КВК ривожланиш хавфи 3,2 баробарга юқорилиги ($\chi^2=4,9$; $p=0,027$) ва мазкур касалликлар ривожланишига нисбатан агрессив хусусиятга эгалиги, QR генотипи ушбу гуруҳда назорат гуруҳига нисбатан 1,15 баробар кўп учраган бўлсада оралиқ ҳолатни эгаллаганлиги ($\chi^2=0,13$; $p=0,714$), QQ генотипи эса MC ва КВК ривожланишига нисбатан протектив самара кўрсатиши ($\chi^2=4,4$; $p=0,037$) маълум бўлди. Бундан ташқари, бизнинг ўзбек популяциясимизнинг дастурхони углевод ва ҳайвон ёғлари асосида тайёрланган таомларга бой бўлганлиги ва ёши кексаларимизда гиподинамия каби хавф омиллари LEPR гени мутациясининг салбий таъсирини янада кучайтириши мумкин [3,13]. Бинобарин, ўтказилган қатор тадқиқотларда LEPR гени Q223R полиморфизмининг мутант R аллели ва гомозигот RR генотипларини ташувчиларда гиперлептинемия, инсулинга резистентлик негизида симпатик асаб тизимини фаоллашиши, буйрак найчаларида натрий резорбциясини кучайиши ва оксидатив стресс жараёнларини фаоллашиши ҳисобига юрак – қон томир касалликлари юзага келиши эҳтимоли ишонарли даражада ортиши асосланган бўлиб [4,6,7,15,16,18,23], бизнинг тадқиқотимизда ушбу полиморфизмнинг RR генотипини ташувчиларда тана вазни

индекси ва абдоминал семизлик даражасини юқорилиги, гиперлептинемия, инсулинга резистентлик, дислипидемиянинг хавфли типлари QR ва QQ генотип ташувчиларга нисбатан кўп учраганлиги яққол кўзга ташланди ва юқоридаги маълумотларни айрим жиҳатларини тасдиқлади. Маълумки, гиперлептинемия шароитида симпатик асаб тизими ва ренин-ангиотензин-альдостерон тизими фаоллашиб [19,24], эндотелий дисфункцияси, оксидатив стресс, кислороднинг фаол шакллари ҳосил бўлиши тезлашиб, атерогенез кучаяди [11,20,23]. Бу жараёнлар мажмуаси пировард оқибатда миокард гипертрофияси, фибрози ва сурункали юрак етишмовчилиги ривожланишига сабаб бўлади [18,22]. Дарҳақиқат, ўтказилган тадқиқотларда RR генотип ташувчиларда абдоминал семизлик негизида юракни патологик ремоделланиши, хусусан чап қоринча гипертрофияси QQ генотипли беморларга нисбатан вақтلىроқ ривожланиши ва тезда нохуш кардиоваскуляр касалликлар ривожланиши билан ҳамоҳанглиги қайд этилган бўлиб [12,13,19,24], бизнинг тадқиқотимизда ҳам ушбу мутант аллел ва гомозигот RR генотип ташувчиларда АҚБни QR ва QQ генотип ташувчиларга нисбатан баландлиги, унинг суткалик кўрсаткичларида нон-диппер ҳамда найт - пикер профиллари мос равишда 12,5 ва 7,5% ҳамда 9,4 ва 4,7% га кўп учраганлиги қайд этилиб, юқоридаги маълумотларни тўлдирди. Бу жараёнлар нафақат кардиоваскуляр касалликларни нохуш кечишини, балки ўткир юрак-қон томир ҳодисалар ривожланиш хавфини кескин оширади [25-30].

Хулоса қилиб айтганда, лептин рецептори генининг Q223R (rs1137101) полиморфизми метаболик синдром оқибатида юрак-қон томир касалликлари ривожланишида муҳим ва мустақил генетик хавф омили ҳисобланади. Ўзбек миллатига мансуб шахсларда ушбу полиморфизмнинг мутант R аллели ва RR гомозигот генотипларини учраш сони тана вазни индексини юқорилиги, семизлик, гиперлептинемия ва лептинга резистентлик билан ҳамоҳанглиги, уларни ташувчи аҳоли орасида симпатик асаб тизими, эндотелиал дисфункция, тизимли яллиғланиш ва оксидатив стресс жараёнларини яққол фаоллиги оқибатида юрак-қон томир касалликлари ва ўткир юрак-қон томир ҳодисалари кўпроқ учраши маълум бўлди. Полиморфизмнинг QQ генотипи MC ва KBK юзага келиши ва кечишига нисбатан ҳимоявий ҳусусиятга эгаллиги аниқланди. Шундай экан, ушбу генетик маркерни амалиётга тадбиқ этилиши MC мавжуд беморларда кардиоваскуляр хавфни персоналлаштирилган тарзда баҳолаш, касалликларни эрта ташхислаш ва нохуш кечишини прогнозлаш ҳамда даволаш самарадорлигини ошириш имконини беради.

Фойдаланилган адабиётлар.

1. World Health Organization. Cardiovascular diseases (CVDs) Fact Sheets. // WHO Genève/ - 2024.
2. Smith J.A. et al. Metabolic Syndrome and Cardiovascular Risk: A Molecular Perspective. // Circulation Research. – 2023. – Vol.132(4). – P. 455-472.
3. Association of the Human Leptin Receptor Gene (rs1137101; Gln223Arg) Polymorphism and Circulating Leptin in Patients with Metabolic Syndrome. // Indian Journal of Clinical Biochemistry. – 2022. – Vol.38(4). – P. 505 - 511.
4. Meta-analysis investigating the impact of the LEPR rs1137101 polymorphism on obesity risk. // ScienceDirect Heliyon. – 2024. – Vol.10(6). - e28440.
5. Leptin receptor rs1137101 polymorphism and altered leptin-sOb-R profile in cardiometabolic disorders. // Frontiers in Endocrinology. – 2026. – Vol.17. – e1693265.
6. Association of leptin receptor gene Gln223Arg polymorphism with insulin resistance in Central Asian populations. // Archives of Medical Science. – 2023. – Vol.19(3).

– P. 612-620.

7. Genetic predisposition of LEPR (rs1137101) gene polymorphism in youth-onset Type 2 Diabetes. // PMC Diabetes Mellitus. – 2025. – Vol. 12(2). – P. 145-156.

8. LEP rs7799039 and LEPR rs1137101 gene variants and their association with clinical findings of Metabolic Syndrome. // Laboratory Medicine. – 2024. – Vol.56(1). – P.37-43.

9. Leptin receptor polymorphisms: Unravelling the genetic transition from metabolically healthy to unhealthy obesity. // Trends in Endocrinology & Metabolism. – 2025. – Vol.36(1). – P. 22-35.

10. Cardiovascular Risk and Diseases in Patients With Genetic Variants in the Leptin-Melanocortin Pathway. // Mayo Clinic Proceedings. – 2023. – Vol. 98(4). – P. 541-553.

11. Role of Leptin and Leptin Receptor Signaling in Cardiovascular Diseases. // PMC Cardiovascular Medicine. - 2023. – Vol.10. – e732592.

12. Leptin receptor gene expression and its association with conventional cardiovascular risk markers. // Genetics and Molecular Research. – 2026. – Vol.25(15). – P.102 -114.

13. Gene Polymorphisms of LEP, LEPR, and FTO in the Predisposition to Obesity and Cardiometabolic Risk. // MDPI Diagnostics. - 2024. – Vol.14(2). – P.188.

14. Evaluation of Adipokine Status and Leptin Receptor Gene Variants in Patients with Metabolic Dysfunction. // MDPI Diagnostics. - 2025. – Vol. 15(9). – P.1154.

15. The association of LEPR Q223R polymorphism with type 2 diabetes susceptibility and lipid profiling. // Journal of Diabetes and Its Complications. – 2022. – Vol. 36(8). – P.108211.

16. Exploring LEPR Gene rs1137100 and rs1137101 Polymorphisms in Cardiometabolic Risk Stratification. // ScienceDirect Metabolic Syndrome. – 2026. – Vol.18(3). – P. 201- 215.

17. Single nucleotide polymorphisms in leptin receptor gene and risk of coronary artery disease: A systematic review. // Journal of Human Hypertension. – 2023. – Vol.37(2). – P.89 - 98.

18. Leptin and leptin receptor gene polymorphisms in heart failure with normal ejection fraction. // European Heart Journal. – 2022. – Vol. 43(1). – P.744 -752.

19. Leptin receptor gene Gln223Arg polymorphism and risk of hypertension: An updated meta-analysis. // American Journal of Hypertension. - 2023. – Vol. 36(5). – P.291 - 303.

20. The leptin receptor Gln223Arg polymorphism (rs1137101) mediates postprandial lipaemia and endothelial function in males. // Atherosclerosis. – 2022. – Vol.315. – P.45 - 52.