

O'ZBEKISTON RESPUBLIKASI FANLAR AKADEMIYASI

**NAZARIY va
KLINIK TIBBIYOT
JURNALI**



**JOURNAL
of THEORETICAL
and CLINICAL
MEDICINE**

Рецензируемый научно-практический журнал.
Входит в перечень научных изданий, рекомендованных ВАК Республики Узбекистан.
Журнал включен в научную электронную библиотеку и Российский Индекс Научного Цитирования (РИНЦ).

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Главный редактор проф., акад. АН РУз Т.У. АРИПОВА

проф. Б.Т. ДАМИНОВ (заместитель главного редактора),
проф. Г.М. КАРИЕВ, проф. З.С. КАМАЛОВ,
Р.З. САГИДОВА (ответственный секретарь)

1

ТАШКЕНТ – 2023

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Н.Н. Абдуллаева (Ташкент), Ф.А. Акилов (Ташкент), Н.У. Арипова (Ташкент), Н.С. Атабеков (Ташкент), И.В. Бергер (Ташкент), А.А. Гайбуллаев (Ташкент), Г. Ахунوف (Ташкент), М.В. Залялиева (Ташкент), Ш.Х. Зиядуллаев (Самарканд), А.А. Исмаилова (Ташкент), Ф.И. Иноятова (Ташкент), А.Ш. Иноятов (Ташкент), М.Р. Рузыбакиева (Ташкент), М.Ю. Каримов (Ташкент), Р.Д. Курбанов (Ташкент), Э.И. Мусабаев (Ташкент), Д.А. Мусаходжаева (Ташкент), Ф.Г. Назиров (Ташкент), Ж.Е. Пахомова (Ташкент), Ж.А. Ризаев (Самарканд), У.Ю. Сабиров (Ташкент), Л.Н. Туйчиев (Ташкент), Т.Р. Хегай (Ташкент), К. Юсупалиев (Ташкент), А.Ф. Юсупов (Ташкент), З.Д. Рахманкулова (Ташкент)

МЕЖДУНАРОДНЫЙ РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Н.М. Гашникова (Новосибирск), Н.В. Ганковская (Москва), М. Мизоками (Япония), У.Б. Нурматов (Великобритания), Т.Т. Нурпейсов (Казахстан), Г.С. Святова (Казахстан), И.Г. Козлов (Москва), Н.В. Колесникова (Краснодар), А.С. Симбирцев (Санкт-Петербург), Н.С. Татаурщикова (Москва), А.А. Тотолян (Санкт-Петербург), И.А. Тузанкина (Екатеринбург), М.Р. Хаитов (Москва), В.А. Черешнев (Екатеринбург), Э. Эйер (Франция), Юлдашева Н.Ю. (Великобритания)

Адрес редакции и издательства:

По вопросам публикации, подписки и размещения рекламы
обращаться по адресу:

100060, Ташкент, ул. Я. Гулямова, 74,

Институт иммунологии и геномики человека АН РУз

ответственному секретарю журнала

Тел. +998-71-207-08-17

Fax +998-71-207-08-23

E-mail: immunology2015@mail.ru

Internet: www.jtcmед.uz

Журнал зарегистрирован Узбекским агентством по печати и информации 04.05.07, № 0255
ISSN 2091-5853 Индекс подписки 921.

Технический редактор Р.З. Сагидова
Верстка и компьютерная графика Д.К. Ашрапова

Редакция не всегда разделяет точку зрения авторов публикуемых материалов.
Ответственность за содержание рекламы несут рекламодатели.

Редакция оставляет за собой право на корректуру, редактуру и сокращение текстов статей.

СОДЕРЖАНИЕ

ПАТОГЕНЕЗ

Абдуллаева М. А., Кудратова М. О. Тажриба хайвонлариди сурункали нурланиш касаллигида липид кўрсаткичларининг ўзгариши ва уларни коррекциялаш

Ашурова Ф.К., Ходжаназарова С.Ж., Эргашева В.Ш., Мирвалиева Н.Р., Зиеева Г.П.

Морфологическая характеристика печени при воздействии сухого экстракта якорцев стелющихся (*Tribulus terrestris* L.) на фоне острого токсического гепатита

Саидходжаева Д.М., Шахмурова Г.А., Сыров В.Н. Экспериментальная оценка противоязвенного действия суммы полисахаридов, выделенной из *Ferula kuhistanica*

Сыров В.Н. Влияние апигенина на течение экспериментального атеросклероза у кроликов

Сыров В.Н., Шахмурова Г.А., Эгамова Ф.Р., Хушбактова З.А. К оценке эффективности применения экдистена при экспериментальной пневмонии у крыс

ИММУНОЛОГИЯ И АЛЛЕРГОЛОГИЯ

Бегисхева Р.Р., Мирахмедова Н.Н., Залыева М.В. Синтез про- и противовоспалительных цитокинов у ЛЖВ на фоне и без АРВ терапии

Дустбабаева Н. Д., Разикова И.С., Байбекова В. Ф., Айдарова Н. П., Камалов З.С., Кузиев Г.Э., Акромов А.Т. Сравнительный анализ спектра сенсибилизации к пыльцевым, пищевым и эпидермальным аллергенам у пациентов с респираторными аллергиями в Узбекистане

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

Дадабаева Р.К., Гадаев А.Г., Курбонов А.К. Семизликни ривожланиши ва уни бошқарилишида биологик фаол моддаларнинг туган ўрни (адабиётлар шарҳи)

Мамасолиев Н. С., Нишонова Н. А., Қаландаров Д. Қ., Якуббекова М. К. Фермерлик билан шуғулланувчи популяцияда артериал гипертензия келиб чиқишининг математик модели, барвақт аниқлаш ва олдини олиш алгоритми

Мусаева Н. Б. Ревматоид артрит: гемостаз компонентлари бузилиш

Никишин А.Г., Муллабаева Г.У., Абдуллаева С.Я., Якуббеков Н.Т. Сравнительные особенности результатов эхокардиографического исследования у пожилых пациентов ишемической болезнью сердца с и без коронавирусной инфекцией в анамнезе

Суюров А.А., Киреев В.В., Мухтаров Ш.М., Хатамов Х.М., Усманбекова Х.Т. Характеристика чувствительности к глюкокортикоидам в мокроте у больных бронхиальной астмой

CONTENTS

PATHOGENESIS

6 *Abdullaeva M. A., Kudratova M. O.* Lipid parameters changes and their correction in chronic radiation sickness in experimental animals

12 *Ashurova F.K., Khodjanazarova S.Zh., Ergasheva V.Sh., Mirvalieva N.R., Ziyeeva G.P.* Morphological characteristics of the liver exposed to dry extract of creeping anchors (*Tribulus terrestris* L.) on the background of acute toxic hepatitis

16 *Saidkhodzhaeva D.M., Shakhmurova G.A., Syrov V.N.* Experimental assessment of the anti-ulcer effect of the amount of polysaccharides isolated from *Ferula kuhistanica*.

20 *Syrov V.N.* The effect of apigenin on the course of experimental atherosclerosis in rabbits

24 *Syrov V.N., Shakhmurova G.A., Egamova F.R., Khushbaktova Z.A.* To evaluate the effectiveness of the use of ecdistene in experimental pneumonia in rats

IMMUNOLOGY AND ALLERGOLOGY

27 *Begisheva R.R., Mirakhmedova N.N., Zalyalieva M.V.* Synthesis of pro- and anti-inflammatory cytokines in PLHIV with and without ARV therapy

30 *Dustbabayeva N. D., Razikova I.S., Baibekova V. F., Aidarova N. P., Kamalov Z. S., Kuziev G.E., Akromov A.T.* Comparative analysis of the spectrum of sensitization to pollen, food and epidermal allergens in patients with respiratory allergies in Uzbekistan

GENERAL DISEASES

35 *Dadabaeva R.K., Gadaev A.G., Qurbonov A.K.* The role of biologically active substances in the development and management of obesity (literature review)

43 *Mamasoliev N. S., Nishonova N. A., Qalandarov D. K., Yakubbekova M. K.* Mathematical model of arterial hypertension in the population engaged in farming, early detection and prevention algorithm

49 *Musaeva N. B.* Rheumatoid arthritis: violation of some hemostasis components

54 *Nikishin A.G., Mullabaeva G.U., Abdullaeva S.Ya., Yakubbekov N.T.* Comparative features of the results of echocardiographic examination in elderly patients with coronary heart disease with and without a history of coronavirus infection

57 *Suyarov A.A., Kireev V.V., Mukhtarov Sh.M., Khatamov Kh.M., Usmanbekova Kh.T.* Characteristics of sensitivity to glucocorticoids in sputum in patients with bronchial asthma

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

УДК: 57:616-056.52-036-08

СЕМИЗЛИКНИ РИВОЖЛАНИШИ ВА УНИ БОШҚАРИЛИШИДА БИОЛОГИК ФАОЛ МОДДАЛАРНИНГ ТУТГАН ЎРНИ (адабиётлар шарҳи)

¹Дадабаева Р.К., ¹Гадаев А.Г., ²Курбонов А.К.

¹Тошкент тиббиёт академияси,

²Тошкент давлат стоматология институти

РЕЗЮМЕ

В данной обзорной статье приведены литературные данные о значимости роли таких факторов, как системное воспаление, инсулинорезистентность, экспрессия генов, ответственных за развитие жировых клеток, жирные кислоты, синтез и распад липидов, воспалительные и противовоспалительные цитокины, адипокины, различные гормоны, а также взаимосвязь рецепторов, регулирующих действие вышеуказанных биологически активных веществ, пищевое поведение и управление аппетитом человека. В связи с этим, борьба с метаболическим синдромом и ожирением, эффективное лечение, улучшение профилактических мер, а также изучение молекулярно-биологических и генетических маркеров заболевания являются актуальной задачей современной медицины.

Ключевые слова: метаболический синдром, ожирение, генетические экспрессии, инсулинорезистентность, цитокины, адипокины, гормоны.

Семизлик инсониятнинг глобал муаммоларидан бири бўлиб, организмда ёғ тўқимаси тўпланишининг физиологияси ва патофизиологиясини ўрганишга бағишланган илмий изланишларни давом эттирилиши бугунги кунда долзарб ҳисобланади [27].

Семизлик патогенезида тизимли яллиғланиш, инсулинга резистентлик, оқ ва қўнғир ёғ тўқимаси хужайралари мукамаллашишига масъул генлар экспрессияси, ёғ кислоталари ҳамда липидлар синтези ва парчаланиши, яллиғланиш ва яллиғланишга қарши цитокинлар, адипокинлар, турли гормонлар ва ушбу биологик фаол моддалар таъсирини амалга оширувчи рецепторларнинг ўзаро муносабатлари, шунингдек, овқатланиш ҳулқи, яъни очлик ва тўқлик ҳисси ҳамда иштаҳани бошқарилиши муҳим ўрин тутади [29].

Маълумки, ёғ тўқимасининг таркиби 3 хил хужайралар, яъни хусусий ёғ тўқимаси - адипоцитлар, тиргак хужайралари - фибробласт, эндотелий, семиз ва силлиқ мушак хужайралари, макрофаг ва лимфо-

SUMMARY

This review article presents literature data on the significance of the role of such factors as systemic inflammation, insulin resistance, expression of genes responsible for the development of fat cells, fatty acids, synthesis and breakdown of lipids, inflammatory and anti-inflammatory cytokines, adipokines, various hormones, as well as the relationship of receptors regulating the action biologically active substances, eating behavior and human appetite management. In this regard, identifying molecular-biological and genetic markers that are important in the course and development of the disease in the management of patients with obesity and metabolic syndrome is one of the urgent problems of modern medicine.

Keywords: metabolic syndrome, obesity, genetic expression, insulin resistance, cytokines, adipokines, hormones.

цитлар ҳамда экстрацеллюляр матрикс (ЭЦМ)-1 ва 3-тип фибрилляр коллаген, гликопротеинлар - ламинин, фибронектин ва эластиндан ташкил топган. Шунингдек, ёғ тўқимасидаги адипоцитларнинг метаболик ва функционал хусусиятларига кўра, триглицеридларни (ТГ) энергия манбаи сифатида ўзида йиғадиган оқ ёғ тўқимаси (ОЁТ) ва ёғларни парчаланиши ҳисобига термогенезни бошқарадиган қўнғир ёғ тўқимаси (ҚЁТ) фарқланади [2]. ҚЁТ протектив таъсир самарасига эга бўлиб, соғлом организмда уни симпатик асаб тизими ҳамда турли гормонлар рағбатлантириши ҳисобига меъёрий тана вазни индекси (ТВИ) мувозанати сақланади. ҚЁТ хужайраларини шаклланиши совуқ ҳарорат, β3-адренергик рецептор ва PPARγ-рецептор (PPAR, Peroxisome proliferator - activated receptor, тиазолидиндион)лар таъсирида тезлашади. Бироқ, унинг хужайралари сони ёшга боғлиқ ҳолда камайиб бориб, ушбу ҳолат кекса ёшдаги эркакларда аёлларга нисбатан яққолроқ намоён бўлади.

Илгари оддий тўқима ёки энергия манбаи деб ҳи-

собланган ёғ тўқимаси, хусусан висцерал ёғ тўқимаси (ВЁТ) бугунги кунда муҳим эндокрин аъзо эканлиги исботланган [1]. У кардиометаболик хавф шаклланиши ва нишон аъзолари шикастланишида тери ости ёғ тўқимаси (ТЁТ) га нисбатан фаол иштирок этади. Бинобарин, ВЁТда моддалар алмашинуви фаоллиги, қон билан таъминланиши, глюкокортикоид, андройд ва липолитик бета-адренорецепторлар сони ТЁТга қараганда яққол ривожланган бўлиб, унинг ҳажмини ортиб бориши муҳим кардиометаболик бузилишлар - тўқималарни инсулинга сезгирлигини пасайиши, дислипидемия ва артериал гипертензия (АГ) ривожланишига сабаб бўлади.

Соғлом организмда ёғ тўқимаси захирасини анатомик соҳаларда тўғри шаклланишида уни кислород ҳамда озуқа моддалари билан етарли даражада таъминланиши муҳим ҳисобланади. Бундай ҳолатларда адипогенез турғун кечиб, адипоцитлар мунтазам янгиланиб боради ва гиперпластик, инсулинга сезгирлик сақланган семизлик фенотипи, яъни метаболик соғлом семизлик (МСС) шаклланади. ЭЦМ МССда ёғ тўқимасининг архитектураси шаклланиши, морфогенези ва мукаммаллашиш жараёнлари мувозанатини таъминлайди. Унда ёғ тўқимасида ишлаб чиқарилган биологик фаол моддалар тўпланиб боради. Адипогенез жараёни табиий кечиши учун адипоцитлар ва ЭЦМда тўпланган биологик медиаторларнинг ўзаро алоқаси эркин бўлиши керак [22, 25]. Бунда яллиғланишга қарши адипокинлар (адипонектин, фибробластлар ўсиш омили, интерлейкин-33) ёғ тўқимасидаги иммун хужайраларни фаоллаштириб, термоген қўнғир адипоцитлар шаклланишини таъминлайди. МССнинг дастлабки босқичларида ушбу медиаторлар ортиқча озуқа моддаларига адипоцитлар мослашишини бошқариб, гипоксия ҳамда инсулинга сезгирликни пасайиши ривожланишини бартавраф этади. ТВИни ошиб бориши ушбу мувозанатни бузилиши, адипоцитлар гипертрофияси, яллиғланиш жараёнларини фаоллаштирувчи биологик фаол моддалар ишлаб чиқарилишини кучайишига олиб келади. Семизликда гипертрофияга учраган адипоцитлар 600 га яқин биологик фаол моддалар - адипоцитокинлар ишлаб чиқариб, улар организмдаги томир, метаболик ва иммун тизими орқали бошқариладиган гомеостазда ўзининг ауто-, пара- ва эндокрин хусусияти билан иштирок этади. Адипоцитлар гипертрофияси ёғ тўқимасини қон билан таъминланишини бузилиши ва гипоксия жараёни билан ҳамоҳанг кечади. Гипоксия жараёни қатор иммун тизими хужайраларини фаоллаштиришига сабаб бўлади [16, 18, 19]. Ёғ тўқимасидаги иммун хужайраларнинг аксарияти макрофаглардан иборат бўлиб, физиологик ҳолатларда улар лейкоцитларнинг 5-10%ни ташкил этади. Семизликда эса макрофагларнинг сони 50%гача ошади. Улар ангиогенез жараёни ва ЭЦМнинг таркибий қисмларини меъёрий фаолиятида бевосита иштирок этиб, унинг эластиклик хусусияти сақланишини таъминлайди. Ёғ тўқимасида гипоксик ҳолатни давом

этиши адипоцитларни ишемик некрози ва апоптозига сабаб бўлади. Нобуд бўлган адипоцитлар кўплаб тиргак макрофаглари, Т- ва В-лимфоид хужайралар билан қамраб олинади. Ўтказилган тадқиқотларда ҳар бир килограмм ортиқча ёғ тўқимасида 30 миллионга яқин макрофаглар тўпланиши, улар ёғ тўқимасида яллиғланиш олди цитокинлари ишлаб чиқарилишини кескин ошишига сабабчи эканлиги аниқланган [15, 25]. Иммун хужайралар яллиғланиш олди цитокинлари ва иммуноглобулин G ҳосил бўлишини кучайтиради. Ёғ тўқимасида иммун жавоб шаклланиши ва метаболик гомеостаз таъминланишида Toll-симон (TLRs, инглизча, Toll-like receptors, немисча, toll - ажойиб) рецепторлар муҳим ўрин тутаяди. Инсон организмда ушбу рецепторларнинг 10 га яқин тури аниқланган бўлиб, улардан фақат TLR-4 рецепторларини хусусиятлари чуқурроқ ўрганилган. TLR-4 рецепторлари макрофагларнинг қобилиятида жойлашган бўлиб, уларни яллиғланиш медиаторлари томонидан кўзгатилиши фиброгенез жараёнини фаоллаштиради ва оқибатда ортиқча коллагенлар ҳосил бўлиши кучайиб, ёғ тўқимасининг эгилувчанлиги кескин пасаяди. Зич ўраб олинган адипоцитларда механик стресс ривожланиб, унга жавобан яллиғланиш олди цитокинлари ишлаб чиқарилиши кучаяди. Шунингдек, ЭЦМ фибрози адипоцитлар томонидан липидлар захираси шакллантирилишига тўсқинлик қилиб, пировард оқибатда ёғ тўқимасининг эктопияси юзага келади [17].

Шунингдек, организмда энергия алмашинуви, адипогенез, липид ва углеводлар метаболизми ҳамда яллиғланиш жараёнларида PPAR- рецепторлар фаол иштирок этади. Улар гормонларнинг ядро рецепторлари ҳисобланиб, кўплаб нейрогормонларни кодловчи генлар экспрессиясини бошқаради [7]. PPAR-рецепторларини альфа (α), бетта (β) ва гамма (γ) типлари фарқланиб, α ва β тип рецепторлар энергия сарфланишида иштирок этса, унинг γ тип ёғ хужайраларини мукаммаллашиши ва етук адипоцитлар ҳосил бўлишини тезлаштириши ҳисобига адипогенезни рағбатлантиради [23]. Ушбу рецепторлар липид алмашинувида иштирок этувчи барча орган ва тўқималар, жумладан жигар, буйрак, ичаклар ва скелет мушакларида жойлашган [23]. PPAR γ -рецепторлари адипоцитлар томонидан ёғ кислотасини ўзлаштирилиши ва уни триглицеридлар (ТГ) шаклида ўзида жамғарилишини бошқаради. Улар тўқималарни инсулинга сезгирлигини ошириб, жигар ва скелет мушакларида глюкоза ва липидлар метаболизмини тезлаштиради. Ёғли (юқори кувватга эга) таомлар истеъмол қилиниши ёғ тўқимасида PPAR γ -рецепторлари экспрессиясини кучайтириб, глюкозани хужайраларда ўзлаштирилишида бевосита иштирок этади. Шунингдек, PPAR γ -рецепторларини фаоллаштириши ёғ тўқимасида адипонектин ишлаб чиқарилишига ижобий, резистин, интерлейкин-6 (ИЛ-6), альфа-ўсма некрози омили (α -ЎНО), эркин ёғ кислоталари синтезига салбий таъсир қилади.

Семизликда фаоллашган иммун жараёнлар юқорида келтирилган рецепторлар билан бир қаторда кўплаб киназалар, жумладан NF-κB (nuclear factor κ-light-chain-enhancer of activated B cells), IKK (inhibitor of κB kinase), JNK (c-jun N-terminal kinase) ларни рағбатлантириб, инсулин рецепторларини фосфорланиши ҳамда Glut-4 глюкоза транспортери фаолияти бузилиши, инсулинга резистентлик ривожланишига сабаб бўлади. Семизликда цитокинлар билан бир қаторда эркин ёғ кислоталари ҳам ушбу киназаларни фаоллаштириб, инсулин рецепторларини серинли фосфорланишига сабаб бўлади ва пировард оқибатда инсулиндан рецепторлар орқали тўқималарга маълумот узатилиши бузилади [3,20]. Семизликда нафақат оқ ёғ тўқимаси (ОЁТ), балки ҚЁТда ҳам яллиғланиш жараёни ривожланиб, макрофаглар томонидан α-ЎНО ишлаб чиқарилиши кучаяди, бу эса ҚЁТнинг термоген фаоллиги ҳамда адипоцитлар томонидан глюкозани қамраб олинишини пасайишига олиб келиб, уларни норадреналинга сезгирлигини камайтиради [34].

Юқоридаги ҳолатлар бир қатор ҳамоҳанг жараёнлар - эндотелиал дисфункция, оксидловчи стресс, липидлар метаболизмини бузилиши, инсулинни гепатоцитлар билан боғланиши ва уни жигарда экстракциясини пасайиши, периферик тўқималарни инсулинга сезгирлигини пасайиши, гликонеогенез ва ренин-ангиотензин-альдостерон тизимини фаоллашишига олиб келади [5].

Дарҳақиқат, семизлик муҳим нейроэндокрин жараёнлар оқибатида юзага келади. Ушбу жараён марказий – допамин, серотонин, нейропептид Y ва периферик - лептин, инсулин ҳамда грелин каби биологик фаол моддалар иштирокида бошқарилади.

Допамин марказий асаб тизимининг муҳим нейромедиаторларидан бири бўлиб, унинг таъсири тирозингидроксилаза, пре- ва постсинапстик (D1-5 тип) допамин рецепторлари, пресинапстик допамин транспортерлар томонидан амалга оширилади. Ушбу омиллардан бирининг фаолияти бузилиши морбид семизлик ривожланишига олиб келади. Ўтказилган экспериментал тадқиқотларда семизликда қон зардобидоги допамин миқдори юқори бўлиши, D2-D4 тип рецепторларининг сони ва фаоллиги эса пасайганлиги ҳамда допаминни қайта қамраб олиниши секинлашганлиги аниқланган. Бу эса тўқлик ҳиссини кеч шаклланиши ва патологик (компульсив) кўп таом истеъмол қилинишига сабаб бўлади.

Серотонин ҳам иштаҳа ва кайфиятни бошқаришда иштирок этадиган эндоген медиаторлардан бири бўлиб, у тўқима, семиз хужайра ва тромбоцитларда ишлаб чиқарилади. Серотонинергик нейронлар асосан мия ўзани - кўприк ва чок ядроларида жойлашган. Серотониннинг энг юқори миқдори эпифизда аниқланган бўлиб, у мелатонин биосинтези учун ўтмишдош ҳисобланади. Серотониннинг бош миядаги миқдори ошқозон-ичак трактида ишлаб чиқарилган серотонин миқдоридан фарқ қилади. Чунки,

периферик серотонин гематоэнцефалик барьердан ўта олмайди. Серотонин овқат маҳсулотлари билан организмга тушган триптофан аминокислотаси гидроксидланишидан ҳосил бўлади. У ўз таъсирини 14 га яқин рецепторлар орқали амалга оширади, бироқ улардан фақат 5-НТ2С, 5-НТ1А, 5-НТ2В, 5-НТ6 рецепторлар семизлик юзага келишида қатнашади. Шунингдек, унинг асосий таъсир нуқтаси меланокортин тизими ҳисобланади. Ошқозон-ичак тизимида ишлаб чиқарилган серотонин энергетик мувозанатни таъминлашда иштирок этиб, у ошқозон-ичак тизими моторикаси, ошқозонда хлорид кислотаси ва ўн икки бармоқли ичакда бикарбонатлар ишлаб чиқарилишини рағбатлантиради, шунингдек, шиллик ва шиллик ости қаватда қатор жараёнларда иштирок этиб, таъм билиш ҳиссини шакллантиради. Тажриба модулларида серотонин миқдорини пасайиши билан ТВИ тескари корреляцион боғлиқлиги аниқланган. Бош миядаги серотонин тўқлик ҳисси шаклланишида иштирок этиб, унинг миқдорини камайиши ушбу ҳиссиётни кеч шаклланиши, нагигада кўп таом истеъмол қилиниши ҳамда семизлик ривожланишига сабаб бўлади.

Лептин - альфа-спирал оксиллар гуруҳига кирувчи 167 та аминокислотадан ташкил топган мономер оксил бўлиб, асосан тери ости ёғ тўқимаси (ТЁТ), қисман ВЁТдаги адипоцитлар томонидан ишлаб чиқилади. Лептин секрецияси инсулин, глюкокортикостероид ва α-ЎНО таъсирида кучайиб, β3-адренергик фаоллик, эстероген, андроген ва ўсиш гормонлари, эркин ёғ кислотаси, грелин таъсирида пасаяди. Ҳар қандай гормон сингари лептин ҳам ўз таъсирини рецепторлар орқали амалга оширади. Улар асосан гипоталамус, жигар, буйрак усти ва ошқозон ости беши, томирлар эндотелийси, Т-лимфоцитлар ҳамда ёғ тўқимасида жойлашган [8]. Физиологик ҳолатларда лептин ушбу рецепторлар, асосан гипоталамуснинг медиобазал қисмидаги ядроларга таъсир қилиб, иштаҳани пасайтиради ва энергия сарфланиши билан боғлиқ қатор жараёнлар, жумладан углевод ва липидлар метаболизмини кучайтиради. Хусусан, лептин тўқималарни инсулинга сезгирлигини ошириши ҳисобига углевод алмашинуви, ТГларни ёғ тўқимасидан элиминацияси ва липидлар оксидланишини кучайтириши ҳамда липогенез жараёнини супрессияси орқали липид алмашинувида таъсир қилади [4].

Шунингдек, адабиётларда лептин ва инсулиннинг ўзаро ҳамкорликдаги таъсири тўғрисида маълумотлар мавжуд бўлиб, лептин глюконеогенез ва инсулин синтези ҳамда секрециясини камайтириб, турли хил тўқималарни унга бўлган сезгирлигини оширади ва аксинча, инсулин лептин синтези ва секрециясини рағбатлантиради [4]. Ушбу жараёнлар аутокрин ва марказий даражада бошқарилади. Проопиомеланокортинни экспрессияловчи нейронларга лептин ва инсулиннинг ўзаро ҳамкорликдаги таъсири ҳисобига глюкоза гомеостази таъминланади. Бундан ташқари, лептин ўзининг марказдан таъсири-

ни гонадотропин-рилизинг-гормон синтезини рағбатлантириши ва гипоталамуснинг овқатланиш хулқини назорат қилувчи бошқа нейронлари орқали ҳам амалга оширади. У организмда иммун тизими хужайраларини пролиферацияси ва фаоллигини ошириши, циклооксигеназа-2 ва азот оксиди (NO-синтаза)ни рағбатлантириши ҳисобига кўплаб касалликлар, жумладан семизлик ва қандли диабет касаллигини патогенезида муҳим ўрин тутадиган симиллаб кечувчи яллиғланиш жараёнлари юзага келишида иштирок этади [4, 13].

Инсон организмда овқатланиш хулқи шаклланишида муҳим ўрин тутадиган гормонлардан яна бири - бу грелиндир. Грелин асосан ошқозоннинг туб қисми шиллиқ қаватида P/D1 - хужайраларида ишлаб чиқарилади. Шунингдек, у ошқозон ости безининг Лангерганс ороллари эпсилон (ϵ) хужайраси, гипофиз, буйрак, ўпка, йўлдош, юрак-қон томир тизимида ҳам ишлаб чиқарилиши мумкин. Грелинни ацилгрелин ва дезацилгрелин шакллари фарқланиб, семизликда асосан ацилгрелиннинг миқдори қисқа вақтли очликда ошади, постпрандиал даврда эса ҳар иккаласи ҳам пасаяди. Унинг қон зардобидаги миқдори ТВИ билан тескари корреляцион боғлиқ. Грелин энергетик гомеостаз ва иштаҳани бошқариш билан бир қаторда организмдаги кўплаб жараёнларда, хусусан овқат ҳазм қилиш, юрак-қон томир, асаб ва иммун тизимлари фаолияти ҳамда хужайра ўсиш жараёнида иштирок этадиган қатор нейрогормонлар синтезида ҳам иштирок этади [2]. Грелин гипоталамусдаги AgRP (инглизча, Agouti - related protein) ва NPY (инглизча, Neuropeptide Y) орексиген нейронларни кўзғатиши ва анорексиген нейронлар фаоллигини пасайтириши ҳисобига очлик ҳиссини шакллантиради, шунингдек, у овқат ҳазм қилиш ферментлари ҳамда хлорид кислота ишлаб чиқарилиши ва ичак перисталтикасини кучайтириб, глюкоза метаболизмини бошқаришда тўқималарни инсулинга сезгирлигини ошириши билан иштирок этади. Грелин қон томирлари эндотелийсига таъсир қилиб, NO ишлаб чиқарилишини оширади ва эндотелин-1 синтезини пасайтиради. У ўсиш гормонларига таъсир қилиб, суяк, мушак ва ёғ тўқималарида хужайраларнинг мукамаллашишини тезлаштиради. Грелин липогенезни кучайтиради ва липидлар оксидланишини камайтиради [7].

Резистин ОЁТда ишлаб чиқариладиган адипокин бўлиб, унинг қон зардобидаги миқдори ТВИ даражаси, бел ҳажми ўлчами ва ёшга бевосита боғлиқ. Ушбу гормоннинг миқдори адипоцитлар гипертрофияси билан ҳамоҳанг бўлиб, унинг қон зардобидаги миқдори сурункали равишда қувватга бой таомлар истеъмол қилинганда ошади ва ушбу ҳолат кўпинча тўқималарнинг инсулинга сезгирлигини пасайиши билан бирга кечади. У қатор патологиялар, жумладан яллиғланиш, эндотелий дисфункцияси, тромб ҳосил бўлиши жараёнида иштирок этиб, эндотелин-1 ишлаб чиқарилишини фаоллаштириши, эндотелиал

NO-синтаза экспрессиясини пасайтириши, эндотелиоцитларга молекулаларни ёпишиши ва яллиғланиш олди цитокинлари синтезини кучайтириши ҳамда паст зичликда липопротеидлар шаклланишига рағбатлантирувчи таъсири ҳисобига юрак-қон томир касалликлари, хусусан, тож томирлари атеросклерозини авж олиб боришини таъминлайди ва турли кардиометаболик нохуш асоратлар ривожланиши хавфидан дарак беради [28].

Инсон организмдаги геномни текшириш нафақат ген, балки кўплаб касалликларни эрта, клиник белгилари намоён бўлгунга қадар аниқлаш имкониятини яратади [9,10]. Дарҳақиқат, семизлик юзага келиши ва ривожланиб боришида организмнинг генетик мойиллиги, эпигенетика, метагеномика ва атроф-муҳитнинг турли омиллари муҳим ўрин тутди. Ўтказилган тадқиқотларда ТВИнинг ўзгариши 50-70% ҳолатларда генетик омилларга боғлиқлиги аниқланган. Шунингдек, ТВИ билан бир қаторда овқатланиш хулқи, овқат маҳсулотларини танланиши, очлик ва тўқлик ҳиссини шаклланиши ҳамда энергия сарфланишига оид бир қатор жараёнлар бевосита наслий омилларга боғлиқ [21, 24, 32].

Ҳозирги кунда жуда кўплаб тадқиқотларда ортиқча тана вазни ва семизлик ривожланишига сабабчи генларни метаболик синдромнинг турли белгилари билан корреляцион боғлиқлиги ўрганилмоқда. Семизлик гетероген касаллик бўлиб, унинг юзага келишида генетик ва ташқи муҳит омиллари ҳамда уларнинг ўзаро таъсири муҳим аҳамият касб этади [31].

Маълумки, PPAR-рецепторлари экспрессиясини кодловчи ген (PPARG) мутацияси семизлик ривожланиши ва ёғ тўқимасидаги метаболик жараёнлар бузилишида муҳим аҳамият касб этади. PPARG гени 9 та экзон ва 8 та интрондан ташкил топган бўлиб, 3p25 хромосомада жойлашган. У PPARG оксиди синтезини кодлайди. Ушбу оксидни 2 та: PPARG1 ва PPARG2 изошакли фарқланади. PPARG1 деярли организмнинг барча тўқимаси, PPARG2 эса асосан ёғ тўқимасида экспрессияланади. PPARG оксидини фаоллашиши адипоцитлар мукамаллашишига сабаб бўлиб, адипогенезни кучайтиради. У макрофагларда яллиғланиш олди цитокинлари синтезини пасайтириб, тўқималарни инсулинга сезгирлигини оширади, жигар ва скелет мушакларида глюкоза ва липидлар метаболизмида иштирок этади. PPARG гени мутацияларидан бири Pro12Ala (rs1801282) ҳисобланиб, унинг таъсирида организмда энергетик ва ёғ алмашинуви ҳамда тўқималарни инсулинга бўлган сезгирлигини бошқарувчи лептин, резистин ва пептид гормонларнинг транскрипцион фаоллиги пасаяди. Тадқиқотларда ушбу полиморфизмни Ala аллели метаболик синдром ривожланишига протектив, Pro аллели ва Pro/Pro генотиби агрессив таъсир қилиши қайд этилган. Шунингдек, ўтказилган 22 та тадқиқотларнинг мета-таҳлилига кўра, Ala/Ala гомозигота ташувчиларда юрак ишемик касаллиги ривожланиш

хавфи юқори бўлиши таъкидланган.

Сўнги йилларда PPAR-рецепторларини фаоллаштирадиган 1A коактиватор (PPARGC1A) генининг Gly482Ser (rs8192678) полиморфизмини ортиқча тана вазни ва семизлик билан ўзаро боғлиқлиги қатор илмий тадқиқотларда ўрганилган [14]. Ушбу ген 4p15.1 хромосомада жойлашган бўлиб, унинг асосий (G) ва минор (A) аллеллари фарқланади. Ушбу бир нуклеотидли полиморфизм (Single Nucleotide Polymorphism, SNP) ўз таъсирини PPAR γ – рецепторлари орқали амалга оширади.

PPARGC1Aнинг Gly482Ser полиморфизми липидлар алмашинуви, жумладан скелет мушаклари ва жигарда липидлар метаболизмида бевосита иштирок этади. PPARGC1A жигарда TГ миқдорини камайтирадиган фарнезоид X-рецептор (FXR)ни фаоллаштириб, гепатоцитларнинг 4 α (HNF4 α) ядро рецепторлари билан ҳамкорликда TГ ва паст зичликдаги липопротеинлар метаболизмига жавобгар бўлган аполипопротеин синтезини кучайтиради. Бундан ташқари PPARGC1A скелет мушаклари ва ошқозон ости беши бета-хужайраларига глюкозани ташилишини таъминлаб, холестерин метаболизмида иштирок этувчи ферментни кодловчи холестерин-7- α -гидроксилаза (CYP7A1) гени экспрессиясини кучайтиради.

PPARGC1A генининг Gly482Ser полиморфизми организмда ёғ тўқимаси ҳажмини ортиши ва эктопияси ҳамда ТВИ ошиши, гиперинсулинемия ва инсулинга резистентлик ривожланишига сабаб бўлади [36]. Европоид irqиға мансуб аҳолида ушбу полиморфизмни қандли диабет билан касалланган беморларда ТВИни ошиши билан боғлиқлиги топилган. Бироқ, Данияликларда унинг минор аллелини метаболик синдром (МС) ва АГ билан ёки ҳиндларда ёғ тўқимасини ҳажми билан боғлиқлиги аниқланмаган [35]. Баъзи тадқиқотларда эса Gly482Ser полиморфизмнинг минор аллели ёшлар ва ўрта ёшдаги ҳамда қандли диабет хасталиги мавжуд эркакларда артериал қон босимини юқори бўлиши билан боғлиқлиги қайд этилган [14].

Турли миллатларда PPARGC1A генининг Gly482Ser полиморфизмини липид метаболизми билан боғлиқлиги бир биридан фарқланади. Gly482Ser аллелни ташувчи европеоид популяцияда глюкоза юкламасидан сўнг этерификацияланмаган ёғ кислоталарини клиренси пасайганлиги кузатилган бўлса, Яқин шарқ вакиллари орасида ушбу аллелнинг ёввойи типини ташувчиларда умумий холестерин ва паст зичликдаги липопротеинлар миқдори юқорилиги аниқланган. Курд-эрон популяциясидаги GA+AA генотипини ташувчи қон зардобидаги глюкоза миқдори меъёрида бўлган шахсларда GG генотипини сақловчиларга нисбатан юқори зичликдаги липопротеинлар миқдори пастлиги аниқланган. Мексика популяцияда Gly482Ser нинг ёввойи генотипини ташувчиларда TГ миқдори юқорилиги қайд этилган бўлса, бошқа тадқиқотларда эса ушбу генотип билан турли гуруҳларда липид профили ўртасида боғлиқлик

аниқланмаган. Яна бир гуруҳ тадқиқотларда ушбу бир нуклеотидли полиморфизм (Single Nucleotide Polymorphism, SNP) SNP нинг минор аллели 2 тур қандли диабет, семизлик [30,36], инсулинга резистентлик ва бета-хужайралар фаолиятини пасайиши билан ҳамоҳанглиги қайд этилган бўлса, бошқа бир тадқиқотда унинг минор (Ser) аллели семизлик ва унга боғлиқ касалликлар юзага келишида протектив, асосий (Gly) аллел эса салбий таъсир самарасига эгаллиги қайд этилган. Ўтказилган тадқиқотлар хулосаси бир-бирига қарама-қарши бўлиб, PPARGC1A генининг Gly482Ser полиморфизмини семизлик ва метаболик синдром билан боғлиқлиги тўғрисида ягона хулоса чиқариш қийин. Ушбу ҳолат тадқиқотга жалб этилган миллат ва irq вакиллари геномининг ўзига ҳослиги, уларнинг турмуш тарзи ва гендер фарқланиши, географик иқлим шароитига боғлиқ бўлиши мумкин. Шу муносабат билан ўзбек миллатига мансуб аҳоли орасида ушбу ген полиморфизмларини ТВИни ошиши, семизлик ва метаболик синдром билан боғлиқлигини ўрганиш, уларни касаллик кечиши ҳамда нохуш асоратлар ривожланишидаги аҳамиятини ёритиш семизлик ва унга боғлиқ патологик оғишларни персоналлаштирилган профилактикасини таъминлашда янги истиқболлар очади.

Семизлик ҳамда унинг асоратлари ривожланишида организмдаги лептин миқдори ва унинг таъсирини амалга оширувчи рецепторлар экспрессияси муҳим аҳамият қасб этади.

Лептин (16 кДа вазнга эга) оксиди 164 та аминокислотадан ташкил топган бўлиб, ОЁТда ишлаб чиқилади. Ўтказилган тадқиқотларда лептин нафақат семизлик, балки симпатик асаб тизимини фаоллаштириши ҳисобига турли юрак-қон томир касалликлари (ЮҚТК), жумладан юрак ишемик касаллиги, артериал гипертензия, буйраклар зарарланишига олиб келиши исботланган. Ўтказилган қатор тадқиқотларда семизлик ва метаболик синдром аниқланган беморларнинг қон зардобида лептин миқдорини юқорилиги қайд этилган. Физиологик ҳолатларда бундай ўзгариш иштаҳани пасайтириб, тўқималарни инсулинга сезгирлигини ошириши, инсулинга резистентликни бартараф этиши, ёғ кислоталарини парчаланиши ҳисобига ТВИни меъёрида сақланишини таъминлаш лозим. Бироқ, семизликда лептин ва унинг рецепторларини кодловчи генлар (LEP ва LEPR генлари) мутацияси лептин миқдорини ошиши, унинг таъсирини амалга оширувчи рецепторлар экспрессиясини камайиши ёки унинг хусусиятини ўзгариши олиб келиб, лептинга резистентлик ҳолати ривожланишига сабаб бўлади.

Лептин гени (LEP) 7q31.3 хромосомада жойлашган бўлиб, 3 та интрон ва экзондан иборат. SNP - G2548A (rs7799039) унинг энг кўп тарқалган полиморфизмларидан бири бўлиб, у ушбу нуклеотиднинг 2548 ҳолатида гуанин аминокислотасини аденинга алмашиши ҳисобига ҳосил бўлади. Ўтказилган қатор тадқиқотларда ушбу SNPни қон зардобидаги лептин

миқдорини ошиши, метаболик синдром, артериал гипертензия ва семизлик билан мусбат корреляцион боғлиқлиги қайд этилган.

Mammes O. ва ҳаммуаллифлар (2000) ҳамда Hoffstedt J. ва ҳаммуаллифлар (2002) LEP G2548A полиморфизмини лептин секрециясини кучайтириши ва ТВИ ошиши билан ҳамоҳанглигини қайд этишган. Худди шундай боғлиқлик европалик ва тайванликлар орасида топилган.

Boumaiza I. ва ҳаммуаллифлар (2012) тунис аҳолиси орасида, Hinuy H.M. ва ҳаммуаллифлар (2010) эса бразилияликлар орасида LEP G2548A ва LEPR Q223R полиморфизмларини метаболик синдром ҳамда семизлик билан боғлиқлигини аниқлаган.

Шунингдек, бир нечта тадқиқотларда LEP G2548A полиморфизмини II тур қандли диабет ва метаболик синдром билан боғлиқлиги қайд этилган. Бирок, LEP G2548A полиморфизмини семизлик ва унинг асоратлари билан боғлиқлигини ўрганишга бағишланган тадқиқотлар хулосаси бир-биридан кескин фарқ қилади. Кашмир популяциясида ўтказилган тадқиқотда LEP G2548A SNP ни GA + AA генотиплари семизлик ва қандли диабет билан ҳасталанган беморларда GG генотипга нисбатан (мос равишда 69,7 га қарши 29,4%, $P < 0,00001$) кўпроқ учраганлиги қайд этилган бўлса, хитойликларда ҳам худди шундай беморларда AA генотиби кўп учраши хулоса қилинган. Roszkowska-Gancarz M. ва ҳаммуаллифлар (2014) ушбу полиморфизмининг GG генотибини соғлом назорат гуруҳида кўпроқ учраганлигини қайд этган. Aboelros S.A. ва ҳаммуаллифлар ўтказган тадқиқотда мисрликлар популяциясида GA ва AA генотиплари семизлик аниқланган беморларда GG генотипга нисбатан кўпроқ учраши (мос равишда 9 ва 32 баробар) ва бу ҳолат яллиғланиш, ТГемия, дислипидемия ва ЮҚТК ривожланиши ҳавфини ошириши қайд этилган. Ушбу хулоса бошқа бир нечта тадқиқотларда маъқулланган. Худди шу каби хулосалар европаликлар, тайванликлар, бразилиялик аёллар ва финландиялик эркалар орасида ўтказилган тадқиқотларда келтирилган. Yadav A. ва ҳаммуаллифлар (2013) ўтказган тадқиқотда LEP G2548A SNP семизликда нафақат лептинга резистентлик чақириши, балки инсулинга резистентлик ҳолати, дислипидемия ва атеросклероз жараёнлари билан ҳамоҳанг кечишини қайд этган.

Лептиннинг таъсири лептин рецепторларининг экспрессияси орқали бошқарилиб, уни кодловчи LEPR гени 1-хромосома (1p31.3) да жойлашган [26]. У жигар, ошқозон ости беши ва оғиз бўшлиғида экспрессиялансада, ўз вазифасини асосан гипоталамусда амалга оширади. Лептин рецепторининг 6 та изошакли фарқланиб, уларни барчасини LEPR гени кодлайди. LEPR генини энг кўп тарқалган мутацияларидан бири генининг 668 ҳолатида аденинни гуанин билан алмашиниши (A668G, rs1137101) ҳисобига 1165 та аминокислотадан иборат оксил - лептин рецепторини 223 ҳолатида глутамин ўрнини аргинин (Gln223Arg,

Q223R) эгаллайди ва у лептин рецепторлари хусусиятини патологик ўзгаришига олиб келади.

Ўтказилган тадқиқотларда Gln223Arg полиморфизмини лептинга резистентлик, семизлик, II тип қандли диабет ва уларнинг асоратларини юзага келиши билан боғлиқлиги қайд этилган [11]. Shi X.H. ва ҳаммуаллифлар (2012) ҳамда Radhika B. ва ҳаммуаллифлар (2020) LEPR Gln223Arg полиморфизмини қандли диабет ва метаболик синдром билан боғлиқлигини аниқлаган бўлса, Pena G.G. ва ҳаммуаллифлар (2013) ушбу полиморфизмини бразилиялик популяцияда қон зардобидаги глюкоза миқдорини ошиши билан мусбат корреляцион боғлиқлигини топган.

Ягода A.B. ва ҳаммуаллифлар (2019) ўтказган тадқиқотда Arg223Arg гомозигот генотиби семизлик билан ҳамоҳанглигини аниқлаган. Бунда Arg223Arg гомозигот генотип сақловчиларда қон зардобидаги лептин миқдори Gln223Gln и Gln223Arg генотипларини ташувчиларга нисбатан камлиги қайд этилган. Ушбу SNPнинг Arg аллели европа популяциясида 32% дан 58% гача тарқалган. Россия Федерациясининг Санкт-Петербург шаҳрида яшовчи аҳоли орасида семизлик аниқланган беморларнинг 44%да Arg аллелини ташувчанлик қайд этилган бўлса, ушбу кўрсаткич умумий популяцияда 40% ни ташкил этган. Шунингдек, ушбу тадқиқотда Arg223 аллели гомозигот ҳолатида ТВИ юқори ва семизлик мавжуд беморларда соғлом шахсларга нисбатан кўпроқ учраши асослаб кўрсатилган. Бошқа бир тадқиқотда Gln223Gln и Gln223Arg генотипларини ташувчиларда метаболик синдром ривожланиш ҳавфи юқорилиги таъкидланган, шу билан бир қаторда Тинч океани оролларида яшовчи аҳоли орасида Arg аллели протектив таъсир самарасига эгаллиги қайд этилган. A.B. Морозова ва ҳаммуаллифлар (2014) 223Gln аллелини ташувчи аёлларда стеатогепатит ривожланиши эҳтимоли юқорилигини аниқлаган. Бразилиялик популяцияда Gln223Arg полиморфизмини қон зардобида ТГ, паст зичликдаги липопротеин, глюкоза, инсулинлар миқдорини юқори бўлиши ва инсулинга резистентлик ҳолати билан ҳамоҳанглиги аниқланган бўлса, Gln223 аллели Мексикаликлар орасида овқатланиш рационида тўйинган ёғ кислоталарини миқдори юқори бўлган аҳоли тоифасида кўп учраши қайд этилган. Туркиялик тадқиқотчилар эса LEPR генининг Q223R полиморфизмини LEP генини A2548G полиморфизми билан биргаликда учраши қатта ёшдагиларда семизлик юзага келишига сабаб бўлишини таъкидлашган.

Бугунги кунда ортикча тана вазни шаклланиши ва семизлик ривожланишида бир нечта генлар полиморфизмлари иштирок этиши эътироф этилмоқда. Бирок, уларни турли миллат ва ирқ вакиллари орасида учраши ҳамда семизлик билан бевосита боғлиқлиги тўғрисидаги маълумотлар бир-биридан кескин фарқланади. Ушбу ҳолат тадқиқот дизайни, географик иқлим шароити, аҳолининг овқатланиш ҳулки ва маданиятига бевосита боғлиқ бўлиши мумкин.

Хулоса қилиб айтиш мумкинки, ДНК - бу тақдир эмас. Шундай экан, ўзбек миллатига мансуб аёллар орасида ушбу номзод генлар полиморфизмлари тарқалганлигини ўрганиш, семизлик ва унинг оқибатлари билан ҳамоҳанг аллел ҳамда генотипларни аниқлаш, аҳолини соғлом турмуш тарзи ва овқатланиш маданиятига риоя қилишга ундаш турли касалликлар қатори семизлик ривожланишини олдини олишда муҳим ҳисобланади.

АДАБИЁТЛАР

1. Брель Н.К., Коков А.Н., Груздева О.В. Достоинства и ограничения различных методов диагностики висцерального ожирения // Ожирение и метаболизм. - 2018. - Т.15. - №4. 3 – 8 б. doi:10.14341/ОМЕТ9510.

2. Груздева О.В., Бородкина Д.А., Белик Е.В., Акбашева О.Е., Паличева Е.И., Барбараш О.Л. Грелин физиология и патофизиология: в центре внимания сердечно-сосудистая система // Кардиология. - 2019. - №59(3). 60 – 67 б.

3. Дедов И.И., Ткачук В.А., Гусев Н.Б., и др. Сахарный диабет 2 типа и метаболический синдром: молекулярные механизмы, ключевые сигнальные пути и определение биомаркера 1 для новых лекарственных средств. // Сахарный диабет. - 2018. - Т. 21. - №5. 364 – 375 б. doi: <https://doi.org/10.14341/DM9730>.

4. Иевлева К.Д., Данусевич И.Н., Сутурина Л.В. Роль лептина и ядерного рецептора PPAR γ в патогенезе синдрома поликистоза яичников // Проблемы эндокринологии. - 2020. -Т.66. - №6. 74 – 80 б. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12620>.

5. Ковесди К.П., Фурс С., Зоккали К. Ожирение и заболевание почек: скрытые последствия эпидемии // Клини. нефрология. - 2017. № 1. 3-11 б.

6. Кологривова И.В., Винницкая И.В., Кошельская О.А., Сулова Т.Е. Висцеральное ожирение и кардиометаболический риск: особенности гормональной и иммунной регуляции // Ожирение и метаболизм. - 2017. - Т.14. - №.3 3 – 10 б. doi: 10.14341/ОМЕТ201733-10.

7. Логинова О.А., Орлова Е.Г., Ширшев С.В. Физиологические эффекты грелина // Вестник Пермского университета Сер. Биология. - 2018. №4. - 443 – 453 б.

8.Осипова А.А. Роль лептина в регуляции энергетического обмена и функционировании организмов живой природы // Окружающая среда и энергетика. - 2019. - №2. - 55 – 82 б.

9. Гадаев А.Г., Курбанов А.К., Туракулов Р.И. Сурункали юрак етишмовчилиги ривожланишида ренин – ангиотензин - альдостерон тизими генлар полиморфизмини аҳамияти // Ўзбекистон тиббиёт журнали. - 2019. - Том №1. - 43 – 47 б.

10. Курбанов А.К. Сурункали юрак етишмовчилигини турли гемодинамик фенотиплари ривожланишининг айрим патогенетик механизмларини баҳо-

лаш ва унда даволашни муқобиллаштириш //14.00.06 - тиббиёт фанлари доктори диссертацияси автореферати.-Тошкент, -2020- 61 б.

11. Abizaid A., Hougland J. Ghrelin signaling: GOAT and GHS-R1a take a LEAP in complexity // Trends Endocrinol. Metab. – 2020. – Vol. 31. – P. 107–117. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2019.09.006>.

12. Aboelros S.A., Nassar A.M., Elshabrawy M.M. et al. Association of Leptin Gene G2548A Polymorphism and Leptin Resistance with Insulin Resistance and Obesity among Egyptians // Suez Canal University Medical Journal. – 2017. - Vol. 20 (2). – P. 142 – 152.

13. Becerril S., Rodríguez A., Catalán V. et al. Functional Relationship between Leptin and Nitric Oxide in Metabolism. // Nutrients. – 2019. – Vol. 11(9). – P. 21 – 29. doi: <https://doi.org/10.3390/nu11092129>.

14. Bhatta P. et al. Meta - analysis demonstrates Gly482Ser variant of PPARGC1A is associated with components of metabolic syndrome within Asian populations // Genomics. – 2020. - Vol. 112. – P. 1795 – 1803.

15. Crewe C., An Y.A., Scherer P.E. The ominous triad of adipose tissue dysfunction: inflammation, fibrosis, and impaired angiogenesis. // J Clin Invest. – 2017. Vol. 127 (1). – P. 74 - 82. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI88883>.

16. Eckel N., Li Y., Kuxhaus O., Stefan N., Hu F.B., Schulze M.B. Transition from metabolic healthy to unhealthy phenotypes and association with cardiovascular disease risk across BMI categories in 90 257 women (the Nurses’ Health Study): 30 year followup from a prospective cohort study // Lancet Diabetes Endocrinol. – 2018. – Vol. 6. – P. 714 – 724.

17. Gancheva S., Jelenik T., Alvarez-Hernandez E., Roden M. Interorgan Metabolic Crosstalk in Human Insulin Resistance. // Physiol Rev. - 2018. - Vol. 98 (3). - P.1371-1415. doi: <https://doi.org/10.1152/physrev.00015.2017>.

18. Ghaben A.L., Scherer P.E. Adipogenesis and metabolic health. // Nat Rev Mol Cell Biol. - 2019. – Vol. 20. – P. 242 – 258.

19. Hall J.E., do Carmo J.M., da Silva A.A., Wang Z., Hall M.E. Obesity, kidney dysfunction and hypertension: mechanistic links. // Nat Rev Nephrol. – 2019. – Vol.15. – P. 367 – 385.

20. Hotamisligil G.S. Inflammation, metaflammation and immunometabolic disorders. // Nature. – 2017. – Vol. 542(7640). – P. 177 - 185. doi: <https://doi.org/10.1038/nature21363>.

21. Jiang L., Penney K.L., Giovannucci E., Kraft P., Wilson K.M. A genome - wide association study of energy intake and expenditure. // PLoS One. – 2018. – Vol. 13(8). - e 0201555. doi: 10.1371/journal.pone.0201555.

22. Kahn C.R., Wang G., Lee K.Y. Altered adipose tissue and adipocyte function in the pathogenesis of metabolic syndrome. // J Clin Invest. – 2019. – Vol. 129 (10). – P. 3990 - 4000. doi: <https://doi.org/10.1172/jci129187>.

23. Kurowska P., Chmielinska J., Ptak A., Rak A. Expression of peroxisome proliferator-activated receptors is regulated by gonadotropins and steroid hormones in in vitro porcine ovarian follicles. // *Journal of Physiology and Pharmacology*. – 2017. – Vol. 68(6). – P. 823 - 832.
24. Loos R.J. The genetics of adiposity. // *Curr Opin Genet Dev*. – 2018. – Vol. 50. – P. 86.
25. Liu R., Nikolajczyk B.S. Tissue Immune Cells Fuel Obesity-Associated Inflammation in Adipose Tissue and Beyond. // *Front Immunol*. – 2019. №10. – P.1587. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01587>.
26. Li Y.Y., Wang H., Yang X.X., Wu J.J., Geng H.Y., Kim H.J., Yang Z.J. et al. LEPR gene Gln223Arg polymorphism and type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of 3,367 subjects // *Oncotarget*. - 2017. - Vol. 8(37). - P. 61927 - 61934.
27. Mazurina N.V., Ershova E.V., Troshina E.A., Senyushkina E.S., Tulpakov A.N., Ioutsy V.A. Fat tissue and adrenal function: mechanisms of mutual influence // *Meditsinsky Sovet*. – 2019. - №4. - C.70 - 77. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-4-70-77>.
28. Menzaghi C., Marucci A., Antonucci A., Bonis C.D., Moreno L.O., Salvemini L., Copetti M., Trischitta V., Paola R.D. Suggestive evidence of a multi-cytokine resistin pathway in humans and its role on cardiovascular events in high-risk individuals. // *Sci. Rep*. - 2017. - vol.7. - P. 44337.
29. Messina G., Valenzano A., Moscatelli F. et al. Role of autonomic nervous system and orexinergic system on adipose tissue. // *Front Physiol*. – 2017. - №8. 137. doi: [10.3389/fphys.2017.00137](https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00137).
30. Myles S., Lea R.A., Ohashi J. et al. Testing the thrifty gene hypothesis: the Gly482Ser variant in PPARGC1A is associated with BMI in Tongans. // *BMC Med. Genet*. – 2011. – Vol. 12 (10). <https://doi.org/10.1186/1471-2350-12-10>.
31. Nirmala A., Reddy B. M., Reddy. Genetics of human obesity: an overview // *International Journal of Human Genetics*. – 2008. - Vol. 8 (1-2). – P. 217 - 226.
32. Robino A., Concas M.P., Catamo E., Gasparini P. A Brief Review of Genetic Approaches to the Study of Food Preferences: Current Knowledge and Future Directions. // *Nutrients*. – 2019. – Vol. 11(8). – P. 17 - 35.
33. Steinert R.E., Feinle-Bisset C., Asarian L. et al. Ghrelin, CCK, GLP-1, and PYY (3–36): Secretory Controls and Physiological Roles in Eating and Glycemia in Health, Obesity, and After RYGB. // *Physiological reviews*. - 2017. - Vol. 97 (1). - P. 411 - 463. DOI: [10.1152/physrev.00031.2014](https://doi.org/10.1152/physrev.00031.2014).
34. Villarroya F., Cereijo R., Gavaldà-Navarro A. et al. Inflammation of brown / beige adipose tissues in obesity and metabolic disease. // *J Intern Med*. – 2018. – Vol. 284 (5). – P. 492 - 504. doi: <https://doi.org/10.1111/joim.12803>.
35. Vimala K.S., Luan J.A., Anderson G. et al. The Gly482 genotype at the PPARGC1a gene and elevated blood pressure: a meta-analysis involving 13949 individuals. // *J. Appl. Physiol*. – 2019. – Vol. 105 (4). – P. 1532 - 1513.
36. Weng S.W., Lin T.K., Wang P.W., Chen I.Y., Lee H.C., Chen S.D., Chuang Y.C., Liou C.W. Gly482Ser Polymorphism in the peroxisome proliferator activated receptor gamma co-activator 1 alpha gene is associated with oxidative stress and abdominal obesity. // *Metabolism*. – 2019. - Vol. 59 (4). – P. 581 - 586.
-