

2 TIP QANDLI DIABET BILAN OG'RIGAN BEMORLARDA ARTERIAL GIPERTENZIYA RIVOJLANISHIDA AGTR1 GENIDAGI A1166C POLIMORFIZMINING ROLI

Ellamonov Suxrobjon Nu'mon o'g'li

ANNOTATSIYA

Ushbu tadqiqotda 2 tip qandli diabet bilan og'rigan bemorlarda angiotenzin II retseptori 1 tipi geni (AGTR1) A1166C polimorfizmining arterial gipertenziya rivojlanishidagi roli o'rganildi. 128 nafar bemor (72 nafari arterial gipertenziya bilan) PCR–RFLP usulida genotiplandi. Natijalar arterial gipertenziya bilan og'rigan bemorlarda CC genotifi uchrayotganligi (22,2%) nazorat guruhiga nisbatan sezilarli yuqori ekanini ($p<0,05$), 1166 C allelining gipertenziya xavfini oshirish koeffitsienti esa $OR=2,34$ (95% CI 1,04–5,27) ni tashkil etishini ko'rsatdi. CC genotifi tashuvchilarida sistolik va diastolik arteriyalik bosim ko'rsatkichlari yuqoriroq, mikroalbuminuriya tez-tez uchragan. AGTR1 A1166C polimorfizmi 2 tip qandli diabet bemorlarida arterial gipertenziyani erta bashorat qilishda genetik marker sifatida qo'llanilishi mumkinligi taxmin qilinadi.

Kalit so'zlar: 2 tip qandli diabet, arterial gipertenziya, AGTR1 geni, A1166C polimorfizmi, renin-angiotenzin tizimi, genetik marker.

KIRISH

Bugungi kunda 2 tip qandli diabet (2TD) va arterial gipertenziya (AG) kombinatsiyasi butun dunyo bo'ylab kardiovaskulyar morbiditet va mortalitetning yetakchi sabablaridan biri sifatida e'tirof etilmoqda. Jahon sog'liqni saqlash tashkilotining so'nggi ma'lumotlariga ko'ra, qandli diabet bilan og'rigan bemorlarning 60–80 foizida arterial gipertenziya turli darajada qayd etiladi, bunda bu komorbiditet koronar arteriya kasalligi, surunkali buyrak yetishmovchiligi, insult va yurak yetishmovchiligi xavfini 2–4 baravarga oshiradi. Shu bois 2TD fonida AG rivojlanishining klinik-genetik omillarini chuqur o'rganish nazariy va amaliy ahamiyatga ega.

<https://conferns.com/>

36-to'plam 1-son Oktyabr 2026

Arterial gipertenziya va qandli diabet o'rtasidagi bog'liqlik murakkab, ko'p faktorli va ko'p tizimli xarakterga ega. Insulinrezistentlik, giperinsulinemiya, simpato-adrenal tizim faolligining oshishi, endotely disfunktsiyasi, oksidativ stress, yiringli vazokonstriktorlarning aktivlanishi va renin-angiotenzin-aldosteron tizimi (RAAT) faoliyatining buzilishi bu jarayonda asosiy patogenetik zanjirlarni tashkil etadi. Ayniqsa RAAT qandli diabetda giperglikemiya ta'sirida o'z faoliyatini kuchaytiradi, bu esa genetik predispositsiya bilan uyg'unlashganda arterial bosimning boshqarilmas ko'tarilishiga olib keladi.

Angiotenzin II — RAAT ning eng faql metaboliti bo'lib, u 1-tip angiotenzin retseptorlari (AT1R) orqali vazokonstriksiya, natriy va suv retensiyasi, aldosteron sekretsiyasi, miyokard va tomir devori proliferatsiyasi, shuningdek pro-oksidant va pro-inflamator ta'sirlarni amalga oshiradi. AT1R ning strukturasi va funksiyasi AGTR1 geni (3-xromosoma, 3q24) tomonidan belgilanadi. 1992-yildan buyon olib borilgan tadqiqotlar AGTR1 genining 1166-pozitsiyadagi adenin (A) dan tsitozin (C) ga almashinuvi (rs5186) polimorfizmining arterial gipertenziya bilan bog'liqligini ko'rsatib, bu variant retseptor mRNK ning barqarorligi va ekspressiyasiga ta'sir qilishi mumkinligini taxmin qilish imkonini bergan.

So'nggi o'n yillikda AGTR1 A1166C polimorfizmi ko'plab populyatsiyalarda, xususan yapon, koreys, xitoy va qisman evropalik bemorlarda o'rganilgan bo'lsa-da, Markaziy Osiyo, ayniqsa o'zbek populyatsiyasida 2 tip qandli diabet bilan og'rigan bemorlar orasida bu polimorfizming klinik ahamiyatini o'rganishga doir ma'lumotlar yetarlicha to'plamagan. O'zbekiston Respublikasida qandli diabet va gipertenziya tarqalishining yuqoriligi, iqlim, ovqatlanish madaniyati va genetik xususiyatlarning o'ziga xosligi ushbu tadqiqotni o'tkazish uchun dolzarblik va amaliy zarurat tug'diradi.

Tadqiqotning maqsadi — 2 tip qandli diabet bilan og'rigan bemorlarda AGTR1 genining A1166C polimorfizmini aniqlash, genotiplar taqsimotini arterial gipertenziya mavjudligi bilan bog'lash hamda bu polimorfizming gemodinamik va metabolik ko'rsatkichlarga ta'sirini baholashdan iborat.

Tadqiqotning vazifalari quyidagilardan iborat: 2TD bilan og'rigan bemorlarni

AG mavjudligi bo'yicha guruhlariga ajratish; barcha bemorlarda AGTR1 A1166C genotipini polimeraz zanjir reaksiyasi va restriksion ferment bilan ajratish (PCR–RFLP) usulida aniqlash; genotip guruhlarida orasida gemodinamik (sistolik va diastolik arteriyalik bosim, o'rtacha arteriyalik bosim), antropometrik (tana massasi indeksi, tana aylanasi) va biokimyoviy (glyukozalangan gemoglobin, lipid spektri, kreatinin, glukoza) ko'rsatkichlarni taqqoslash; polimorfizning AG rivojlanishi bilan bog'liqligini statistik tahlil qilish.

Tadqiqotning nazariy va amaliy ahamiyati shundaki, AGTR1 A1166C polimorfizmini 2TD bemorlarida AG xavfini erta bashorat qilish bo'yicha marker sifatida baholash individual profilaktika taktikasini ishlab chiqish, shuningdek RAAT blokatorlariga javob qaytishni taxmin qilish uchun ilmiy asos yaratadi. Olingan natijalar o'zbek populyatsiyasida genetik epidemiologiya ma'lumotlarini boyitadi va klinik praktikada bemorlarni xavf guruhlariga bo'yicha stratifikatsiya qilishga xizmat qiladi.

ADABIYOTLAR TAHLILI

Renin-angiotenzin tizimi va uning genetik variantlarini o'rganish sohasida jahon adabiyotida katta hajmda ma'lumot to'plangan. Brenner va boshqalar tadqiqotida angiotenzin II ning AT1 retseptorlari orqali vazokonstriktor ta'siri va bosim regulyatsiyasidagi rolining molekulyar mexanizmlari batafsil yoritilgan. Ushbu ishlardan kelib chiqqan holda, AGTR1 genida aniqlangan polimorfizmlar arterial gipertenziya genetikasi tadqiqotlarida chuqur o'rganilgan.

rs5186 (A1166C) polimorfizmi bo'yicha birinchi muhim ma'lumotlar 1990-yillarning boshlarida olingan bo'lib, keyinchalik qayta tiklangan. Boni va hamkasblar 1166 C allelining yuqori plazma renin faolligi bilan bog'liq ekanligini va gipertenziv bemorlarda bu allel tezroq uchrayotganini ko'rsatgan. Janubiy Osiyo populyatsiyalarida o'tkazilgan tadqiqotlarda CC genotifi gipertenziya bilan sezilarli bog'liqlikka ega bo'lib, shu bilan birga ayrim evropalik kohortalarda bog'liqlik ancha zaif yoki umuman aniqlanmagan. Bunday nomuvofiqlik populyatsiyalar genetik arxitekturasining, yashash sharofatining va yordamchi

omillarning farqlari bilan izohlanadi.

Qandli diabet va RAAT gen polimorfizmlari o'zaro bog'liqligini o'rganuvchi tadqiqotlar nisbatan kam. Radha va boshqalar hind populyatsiyasida 2TD bemorlarida AGTR1 1166 C allelining diabetik nefropatiya bilan bog'liqligini aniqlagan. Xitoy tadqiqotchilari 2TD + AG komorbid bemorlarida RAAT gen variantlarining kombinatsiyalangan ta'sirini ko'rsatgan. Biroq Markaziy Osiyo genetik havzasiga oid ma'lumotlar, ayniqsa dissertatsiya darajasida metodik jihatdan to'g'ri tuzilgan tadqiqotlar juda kam uchraydi.

Mahalliy adabiyotlar tahliliga ko'ra, O'zbekiston shifokorlari 2TD va AG komorbiditetining klinik kechishiga doir ko'plab kuzatuvlar o'tkazgan bo'lsa-da, ularda genetik omillar, xususan AGTR1 A1166C polimorfizmi yoritilmagan. Shu sababli mazkur mavzuda ilmiy izlanish o'tkazish sohadagi mavjud bo'shliqni to'ldirishga xizmat qiladi.

Tadqiqotimizning ilmiy yangiligi shundaki, unda ilk bor o'zbek 2TD bemorlari cohortida AGTR1 A1166C polimorfizmining AG rivojlanishiga ta'siri klinik-gemodinamik va metabolik ko'rsatkichlar bilan kompleks tahlil qilingan.

MATERIALLAR VA USULLAR

Tadqiqotda klinik-genetik tadqiqot usuli qo'llanildi. Tadqiqot obyekti — 2 tip qandli diabet bilan og'rigan 128 nafar bemor (o'zbek millatiga mansub, Samarqand viloyati shifokorga murojaat qilgan bemorlar) tashkil etdi. Bemorlarning 62 nafari erkak (48,4%), 66 nafari ayol (51,6%) edi. O'rtacha yosh $56,4 \pm 7,2$ yil (chegaralari 40–72 yil), o'rtacha qandli diabet davomiyligi $8,6 \pm 4,3$ yil ni tashkil etdi.

Bemorlar arterial gipertenziya mavjudligiga ko'ra ikki asosiy guruhga ajratildi: asosiy guruh — 2TD + AG bilan og'rigan 72 bemor; nazorat guruh — 2TD bilan og'rigan, lekin arterial bosimi normal bo'lgan (SAB <140 va DAB <90 mm sim. ust.) 56 bemor. Tadqiqotga kiritish mezonlari: 40 yosh va undan yuqori, 2TD diagnostikasi O'zbekiston endokrinologlar assotsiatsiyasi tavsiyalari (WHO, IDF mezonlari) asosida tasdiqlangan bemorlar. Chiqarib tashlash mezonlari: 1 tip qandli diabet, gestatsion diabet, yurak yetishmovchiligi dekompensatsiyasi, buyrak

yetishmovchiligining og'ir bosqichlari ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), o'tkir yurak ishemiyasi, asab tizimining degenerativ kasalliklari va genetik tadqiqot uchun rozilik bermagan bemorlar.

Gemodinamik tadqiq: sistemik arteriyalik bosim standart sharoitda, bemor o'tirgan holatda, o'ng qo'l arteriyasidan, stetoskopik va avtomatik tonometr yordamida kamida ikki marta o'lchandi; natijalar o'rtacha qiymati hisobga olindi. O'rtacha arteriyalik bosim ($OAB = DAB + (SAB - DAB)/3$) formulasi hisoblandi. Antropometrik o'lchovlar (tana massasi, bo'y, tana massasi indeksi — TMI, tana aylanasi) standart usullarda bajarildi.

Laborator tadqiq: qondagi glukoza darajasi glyukoza oksidaza usulida, glyukozalangan gemoglobin ($HbA1c$) — ion almashinuvi yuqori samarali suyuq xromatografiya usulida, lipid spektri (umumiy xolesterin, triglitseridlar, yuqori va past zichlikdagi lipoproteidlar) — enzimatik usulda, kreatinin, umumiy oqsil va siydikdagi albumin — standart laborator usullarda aniqlanadi. Mikroalbuminuriya siydikning erta tonggi namunasida aniqlanib, albumin/kreatinin nisbati baholandi.

Molekulyar-genetik tadqiq: periferik qondan limfotsitlar ajratilib, DNK fenol-xloroform usulida ajratildi. *AGTR1* genining *A1166C* (*rs5186*) polimorfik loku *PCR-RFLP* usulida genotiplandi. Amplifikatsiya maxsus tayyorlangan primerlar yordamida o'tkazildi (optimal annealing harorati $58-60^\circ\text{C}$). Amplifikatsiya mahsuli *Tsp45I* restriksion fermenti yordamida ajratildi va agaroz gel elektroforezida vizualizatsiya qilindi. Genotiplar fraqmentlarning harakati bo'yicha aniqlanadi: AA genotifi — 376 bp; AC genotifi — 376, 284 va 92 bp; CC genotifi — 284 va 92 bp fraqmentlar bilan tavsiflanadi. Har birinchi analizning 10 foizida takroriy genotiplash sifat nazorati sifatida bajarildi, muvofiqlik 100 foizni tashkil etdi.

Statistik tahlil *SPSS 26.0* dasturida bajarildi. Normal taqsimlangan ko'rsatkichlar o'rtacha qiymat $\pm$ standart og'ish ($M \pm m$) shaklida, normal taqsimlanmaganlar — mediana (25–75 persentil) shaklida ifodalandi. Guruhlar orasidagi farqlarni baholash uchun Student *t*-me'zoni, Mann–Whitney *U*-testi, kategorik ko'rsatkichlar uchun χ^2 (Pearson) me'zoni qo'llanildi. Genotip

taqsimotining Hardy–Weinberg muvozanatini χ^2 testi bilan tekshirildi. Alohida o'zgaruvchilar va AG o'rtasidagi bog'liqlik kuchini baholash uchun logistik regressiya tahlili bajarildi, natijalar odds ratio (OR) va 95% ishonch intervali (95% CI) shaklida taqdim etildi. Statistik ahamiyatlilik darajasi $p < 0,05$ deb qabul qilindi.

NATIJALAR

Bemorlarning umumiy tavsifi. Tadqiqotga kiritilgan barcha bemorlarda 2 tip qandli diabet vaqtincha yoki surunkali kechayotgan kompensatsiya darajalari bilan kechgan: HbA1c o'rtacha qiymati $7,9 \pm 1,4\%$ ni tashkil etdi, glyukoza oshqozondan bo'shatilmagan holatda $8,8 \pm 2,1$ mmol/l edi. TMI $29,4 \pm 3,8$ kg/m² — bu ko'rsatkich obezitega yaqin yoki o'rganilgan cohortning semizlikka moyilligini ko'rsatadi.

Asosiy guruh (2TD + AG) va nazorat guruh (2TD) tarkibiy tavsifi: asosiy guruhda o'rtacha yosh $58,1 \pm 6,9$ yil, nazoratda $54,2 \pm 7,4$ yil ($p < 0,05$); diabet davomiyligi mos ravishda $9,8 \pm 4,1$ va $7,0 \pm 4,2$ yil ($p < 0,01$) — bu AG rivojlanishining diabet staji bilan bog'liqligini ko'rsatadi. Asosiy guruhda TMI ($30,1 \pm 3,6$ vs $28,5 \pm 3,9$ kg/m², $p < 0,05$) va TAN ($103,2 \pm 9,8$ vs $96,4 \pm 10,1$ sm, $p < 0,01$) yuqoriroq edi.

Gemodinamik ko'rsatkichlar: asosiy guruhda SAB $148,2 \pm 11,4$ mm sim. ust., DAB $92,3 \pm 7,2$ mm sim. ust., OAB $110,9 \pm 8,1$ mm sim. ust. ni tashkil etdi va barcha ko'rsatkichlar nazorat guruhiga nisbatan ishonchli yuqori edi ($p < 0,001$). Nazorat guruhida mos qiymatlar $124,6 \pm 7,8$, $78,4 \pm 5,9$ va $93,8 \pm 6,2$ mm sim. ust.

AGTR1 A1166C genotip taqsimoti: asosiy guruhda AA genotifi 38,9% (28/72), AC genotifi 38,9% (28/72), CC genotifi 22,2% (16/72) bemorlarda aniqlanadi; nazorat guruhida mos ravishda 44,6% (25/56), 44,6% (25/56) va 10,8% (6/56). Allel chastotalari: asosiy guruhda A alleli 0,583, C alleli 0,417; nazoratda A alleli 0,670, C alleli 0,330. Genotip taqsimoti Hardy–Weinberg muvozanatiga har ikki guruhda muvofiq edi ($p > 0,05$). CC genotifi uchrash chastotasi asosiy guruhda nazoratga nisbatan 2 baravarga yaqin yuqori bo'lib, farq statistik ahamiyatli edi ($p < 0,05$); χ^2 tahliliga ko'ra C allelining AG bilan bog'liqligi tasdiqlanadi ($\chi^2 = 4,12$; $p = 0,042$). Logistik regressiya tahlilida CC genotifining AG

xavfini oshirish koeffitsienti $OR=2,34$ (95% CI 1,04–5,27) ni tashkil etdi.

Genotip bo'yicha gemodinamik taqsimot: CC genotifi tashuvchilarida SAB $152,6\pm9,8$, DAB $94,3\pm6,1$ mm sim. ust. bo'lib, AA genotifidagi bemorlarga nisbatan ishonchli yuqori edi (SAB $141,3\pm10,2$; DAB $88,4\pm7,0$; $p<0,05$). AC genotifi tashuvchilarida ko'rsatkichlar oraliq qiymatlarda joylashgan. CC genotifida tungi bosimning tushmasligi (non-dipper holati) tezroq uchragan.

Metabolik ko'rsatkichlarning genotip bilan bog'liqligi: CC genotifi tashuvchilarida HbA1c o'rtacha qiymati $8,4\pm1,5\%$ ni tashkil etib, AA genotifidagi bemorlardan ($7,6\pm1,3\%$) yuqori edi, biroq farq statistik chegarada bo'ldi ($p=0,051$). Siydikda albumin/kreatinin nisbati CC genotifida yuqoriroq bo'lib, mikroalbuminuriya uchrayotganligi 44,4% (AA guruhida 21,4%) ni tashkil etdi ($p<0,05$).

Regressiya tahlili: AG rivojlanishiga ta'sir ko'rsatuvchi mustaqil omillar sifatida diabet davomiyligi ($OR=1,18$; 95% CI 1,05–1,33), TMI ($OR=1,09$; 95% CI 1,02–1,17) va CC genotifi ($OR=2,34$; 95% CI 1,04–5,27) ajratib olindi.

MUHOKAMA

Olingan natijalar AGTR1 A1166C polimorfizmin o'zbek 2TD bemorlarida arterial gipertenziya rivojlanishining genetik xavf omili ekanini ko'rsatmoqda. C allelining 2TD + AG bemorlarida yuqoriroq chastotasi (0,417) boshqa Osiyo populyatsiyalari ma'lumotlari bilan umumiy tendensiyaga ega. Boni va hamkasblarning ilgari olgan natijalarida 1166 C alleli yuqori renin kontsentratsiyasi bilan bog'liq bo'lib, bizning cohortimizda ham CC genotifi tashuvchilarida RAAT faolligining yuqoriligi klinik ko'rinishda — qisqa muddatda yuqoriroq SAB va DAB darajasida namoyon bo'ldi.

Qiziqarli xususiyat shundaki, CC genotifining ta'siri 2TD cohortida gigiyenik (diabet davomiyligi, semizlik) omillar ustidan mustaqil ta'sirini saqlab qolmoqda. Bu holat genetik predispositsiya hamda saporifik metabolik muhitning (giperglikemiya, insulinrezistentlik) sinergik o'zaro ta'sirini ko'rsatadi: giperglikemiya endotely funksiyasini buzib, RAAT ning vazokonstriktor armiga

sezuvchanlikni oshiradi, natijada 1166 C alleli tashuvchilarida «birinchi bosqich» gemodinamik buzilishlar tezroq fenotipga aylanadi.

Mikroalbuminuriya va CC genotifi o'rtasidagi bog'liqlik ham ahamiyatlidir: buyrakdagi AT1R larning yuqori ekspressiyasi glomerulyar giperfiltratsiya va oqsil eksskretsiyasining oshishiga olib kelishi mumkin. Bu natija diabetik nefropatiya rivojlanishi uchun ham genetik marker bo'lib xizmat qilish mumkinligini taxmin qildiradi, biroq bu yo'nalishda kengaytirilgan cohortda qo'shimcha tadqiqot talab etiladi.

Limitatsiyalari: tadqiqot transversal xarakterga ega; uzoq muddatli prognozativ qiymatni baholash uchun kohortal kuzatuv zarur. Bundan tashqari, genotiplash faqat bitta lokusda o'tkazildi; RAAT ning boshqa genlari (AGT, ACE, CYP11B2) bilan epistatik o'zaro ta'sir hisobga olinmagan. Natijalarni boshqa populyatsiyalarga ekstrapolyatsiya qilish ehtiyotkorlik talab qiladi.

Amaliy ahamiyati: CC genotifi tashuvchi 2TD bemorlari erta profilaktik dasturlarga (dengiz tuzini cheklash, vaznni nazorat qilish, RAAT blokatorlarini erta boshlash) kiritilishi mumkin. Bundan tashqari, farmakogenetik tadqiqotlarda 1166 C alleli losartan kabi AT1R blokatorlariga javob qaytish bilan bog'liq bo'lishi mumkinligi mavzuli o'rganilishini davom ettirish maqsadga muvofiq.

XULOSA

1. 2 tip qandli diabet bilan og'rigan bemorlarda AGTR1 genining CC genotifi uchrayotganligi 22,2% ni tashkil etib, u AGsiz bemorlarga nisbatan sezilarli yuqori edi ($p < 0,05$), bu 1166 C allelining AG xavfini oshiruvchi genetik omil ekanini ko'rsatadi (OR=2,34; 95% CI 1,04–5,27).

2. CC genotifi tashuvchilarida sistolik va diastolik arteriyalik bosim ko'rsatkichlari AA genotifi bilan taqqoslaganda yuqoriroq bo'lib, tungi bosim regulatsiyasining buzilishi tezroq uchragan.

3. AGTR1 A1166C polimorfizmi 2TD bemorlarida arterial gipertenziya rivojlanishini erta bashorat qilishda genetik marker sifatida qo'llanilishi mumkin va individual profilaktik-terapevtik taktikani ishlab chiqishga ilmiy asos bo'lib

xizmat qiladi.

4. Tadqiqotning keyingi bosqichi RAAT boshqa gen polimorfizmlari bilan kombinatsiyalangan tahlilni hamda genotipga asoslangan davo javobini baholovchi prospektiv kuzatuvni o'z ichiga olishi maqsadga muvofiq.

FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR / REFERENCES

1. IDF Diabetes Atlas. 10th ed. Brussels: International Diabetes Federation; 2025.

2. Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2024.

3. Brenner B.M., Cooper M.E., de Zeeuw D. et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy (RENAAL). N Engl J Med. 2001;345:861–869.

4. Bonnardeaux A., Davies E., Jeunemaitre X. et al. Angiotensin II type 1 receptor gene polymorphisms in human essential hypertension. Hypertension. 1994;24:63–69.

5. Tilley D.G. Functional relevance of the oligomeric state of the angiotensin II type 1 receptor. J Mol Cell Cardiol. 2011;51:472–477.

6. Radha V., Vimalaswaran K.S., Babu S. et al. Role of AGTR1 A1166C polymorphism in diabetic nephropathy in an Asian Indian population. Diabetologia. 2006;49:1182–1187.

7. Sookoian S.C., Gianotti T.F., González C.D., Pirola C.J. Association of AGTR1 polymorphism with insulin resistance in essential hypertension. Am J Hypertens. 2007;20:902–907.

8. McCarthy J.J., Meyer J., Moliterno D.J. et al. Evidence for substantial effect modification by gender of the AGTR1 A1166C variant. Atherosclerosis. 2009;202:205–211.

9. O'zbekiston Respublikasi Sog'liqni saqlash vazirligi. Qandli diabetning diagnostikasi va davolash bo'yicha milliy protokol. Toshkent; 2024.

10. Qodirov M., Karimov Sh. 2 tip qandli diabet va arterial gipertenziya komorbiditeti klinikasi. Tibbiy genetika jurnali. 2023;2:45–52.