



НЕКОТОРЫЕ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАЗВИТИЯ ЖЕЛЧНОКАМЕННАЯ БОЛЕЗНЬ С МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМОМ В УЗБЕКСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

¹Исмаилов Ў.С., ²Батиров Д.Ю., ²Рахимов А.П., ²Тиллаев М.Т., ²Ахмедов Ш.С.

¹Министерство здравоохранения РУз. Главное управление науки и образования.

²Ургенчский филиал Ташкентской медицинской академии.

✓ Резюме

Цель исследования. Изучить молекулярно-генетические аспекты развития желчнокаменная болезнь с метаболическим синдромом в узбекской популяции. **Материал и методы.** Молекулярно-генетические исследования выполнялись в отделе молекулярной медицины и клеточных технологий РСНПМЦ гематологии. Анализ ассоциаций полиморфизмов rs1042714 гена ADRB2 был проведен с использованием модели по типу «case-control». Основную группу составил 118 пациентов с ЖКБ в сочетании МС проживающих в Хорезмской области. **Вывод:** Полученные нами результаты позволяют заключить что, гомозиготный генотип Glu/Glu играет важную роль в патогенезе нозологической синтропии желчнокаменной болезни и метаболического синдрома. Риск развития ЖКБ с МС при носительстве данного генотипического варианта гена ADRB2 может значительно увеличиваться более чем на 3.5 раз. Определена высокая информативная ценность ассоциации в развитии нозологической синтропии ЖКБ и СД определена высокая тенденция аллели Arg локуса rs4994 гена ADRB3. Определено в нозологической синтропии ожирения + ЖКБ генотип Thr/Thr локуса rs1799883 гена FABP2 обладают высокой ассоциацией.

Ключевые слова: Желчнокаменная болезнь, метаболическая синдром, ADRB2, Glu/Glu, полиморфизм, ген, аллел, генотип, патогенез, ожирение

SOME MOLECULAR GENETIC ASPECTS OF THE DEVELOPMENT OF GALLSTONE DISEASE WITH METABOLIC SYNDROME IN THE UZBEK POPULATION

¹Ismailov U.S., ²Batirov D.Y., ²Rakhimov A.P., ²Tillaev M.T., ²Akhmedov Sh.S.

¹Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan. Main Directorate of Science and Education

²Urgench branch of the Tashkent Medical Academy

✓ Rusume

Purpose of the study. To study the molecular genetic aspects of the development of gallstone disease with metabolic syndrome in the Uzbek population. **Material and methods.** Molecular genetic studies were carried out in the department of molecular medicine and cellular technologies of the RSNPMC of hematology. Analysis of the RS1042714 polymorphism associations ADRB2 was carried out using a model of “CASE-CONTROL”. The main group was 118 patients with housing and communal services in a combination of MS living in the Khorezm region. **Conclusion:** the results we get allow us to conclude that the homozygous genotype GLU/GLU plays an important role in the pathogenesis of nosological syndropy of gallstone disease and metabolic syndrome. The risk of developing housing and communal services with MS with the carriage of this genotypic version of the ADRB2 gene can be significantly increased by more than 3.5 times. The high informative value of the association in the development of nosological synopy GD and diabetes has been determined a high trend of the ARG Lokus RS4994 ADRB3 ARG Lokus. Determined in nosological sympathy sympathy + GD genotype ThR/ThR locus RS1799883 FABP2 genes have a high association.

Key words: gallstone disease, metabolic syndrome, adrb2, glu/glu, polymorphism, gene, allele, genotype, pathogenesis, obesity



O'ZBEK POPULYATSIYASIDA O'T TOSH KASALLIGINING METABOLIK SINDROM BILAN RIVOJLANISHINING BA'ZI MOLEKULAR-GENETIK ASPEKTLARI

¹Ismailov O'.S., ²Batirov D.Y., ²Raximov A.P., ²Tillaev M.T., ²Axmedov Sh.S.

¹O'zbekiston Respublikasi Sog'liqni saqlash vazirligi. Fan va ta'lim bosh boshqarmasi

²Toshkent tibbiyot akademiyasi Urganch filiali

✓ Rezyume

Maqsad. O'zbek populyatsiyasida o't tosh kasalligining metabolik sindrom bilan rivojlanishining ba'zi molekulyar-genetik aspektlari o'rganish. **Material va metod.** Xorazm viloyati ko'p tarmoqli tibbiyot markazi xirurgiya bo'limlarida davolanayotgan 118 nafar o't tosh kasalligi va metabolik sindrom bilan kasallangan bemorlarning molekulyar-genetik tahlillari O'zR SSV Respublika ixtisoslashtirilgan gematologiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi laboratoriyasida tekshirildi. **Xulosa.** Shunday qilib, olingan natijalar tahliliga ko'ra, O'zbek populyatsiyasida o't tosh kasalligi va metabolik sindrom rivojlanishida Glu/Glu genotipining ahamiyati yuqoriligi aniqlandi. ADRB3 geni rs4994 lokusi Arg alleli tashuvchilarida o't tosh kasalligi va qandli diabet kasalligining rivojlanish ehtimolligi yuqoriligi aniqlandi. O't tosh kasalligi va semizlikning rivojlanishida esa FABP2 geni rs1799883 lokusi Thr/Thr genotip tashuvchilarida yuqori tendensiya qayd qilindi.

Kalit so'zlar: O't tosh kasalligi, metabolik sindrom, ADRB2, Glu/Glu, polimorfizm, gen, allel, genotip, patogenez, semizlik

Актуальность

Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) и метаболический синдром (МС) на сегодняшний день во всем мире являются распространенными болезнями, ЖКБ наблюдаются у 10–15% населения земного шара и этот показатель каждые десять лет растет в 2 раза. Метаболический синдром тоже является широко распространенной патологией, которую ученые мира характеризуют пандемией XXI века и составляет 20–40% населения всего мира [1,5]. На сегодняшний день определено синтропическое развитие ЖКБ и МС в 70–80% случаев, создаются проблемы с течением этих болезней с тяжелыми осложнениями, а также с проведением лечебно-профилактических работ. Распространенность заболевания увеличивается с возрастом и сопровождается метаболическими нарушениями: ЖКБ выявляется у лиц с сахарным диабетом (СД) 45-50%, с избыточной массой тела – в 40-60%, с ожирением высоких градаций – до 70% случаев [2]. По сведениям ряда исследований, за последнее десятилетие ЖКБ среди детей возросло в десять раз (от 0,1% до 1,0%); МС среди населения среднего возраста, по исследованиям NTERHEART (NCEP ATR III по критериям), составляет 26%. Определено, что МС возникает при ожирении в 49% случаях, при диабете – в 80%. По сведениям специалистов сферы, у 30% населения мира определены излишки веса тела и этот показатель каждые десять лет увеличивается на 10%. В течение многих лет во всем мире ЖКБ считалась патологией людей пожилого возраста, однако на сегодняшний день, в результате изысканий, выяснилась стабильная тенденция роста заболеваемости среди молодежи. Среди детей раннего возраста выявление ЖКБ связано с нарушением холестерина синтеза во время беременности. К сожалению, в последние годы наблюдается омоложение в патологиях ЖКБ и МС, которое охватывает трудоспособное население общества [5]. Развитие ЖКБ и МС остается противоречивыми, несмотря на хорошо изученный механизм. Эти два заболевания имеют несколько общих факторов риска, включая возраст, пол, избыточный вес и нарушения метаболизма липидов и глюкозы [6]. В патогенезе развитие ЖКБ и МС важную роль отводится к нарушению липидного обмена [7]. Нарушение липидного обмена в первую очередь характеризуется повышением уровня холестерина и триглицеридов в крови. Первичная причина нарушений липидного обмена это наследственно - генетический фактор [8]. Единичные или множественные мутации генов, связанных с липидным обменом, способствуют нарушению метаболизма липидов в организме. Так, осуществлены некоторые изыскания различных популяций генов ADRB2 (полиморфизм rs1042713), ADRB2 (полиморфизм rs1042714), ADRB3 (полиморфизм rs4994), PPARG2 (полиморфизм rs1801282) и FABP2 (полиморфизм rs1799883), уровень

распространения аллельных генотипов данных полиморфизмов, а также связь среди вышеуказанных болезней стали причиной противоположных дискуссий [3,4].

Цель исследования. Изучить молекулярно-генетические аспекты развития желчнокаменная болезнь с метаболическим синдромом в узбекской популяции

Материал и методы

Фундаментом исследования считается база факультетская и госпитальная хирургическая кафедра Ургенчского филиала Ташкентской медицинской академии, которая обоснована результатами клинических анализов и диагностирования больных с ЖКБ и ЖКБ вместе с МС, лечившихся в течение 2019–2021 годах стационарно (69 чел.), амбулаторно (49 чел.) вылечившихся в отделении хирургии Многопрофильного медицинского центра Хорезмской области, где под наблюдением находились 118 больных. Эти 118 больные составили основную группу. В контрольной группе были использованы ДНК практически здоровых 120 доноров.

В основной группе из 118 больных женщины составляли 78 человек (66,1%), мужчины – 40 (33,9%) человек. Больные основной группы были в возрасте от 19 до 80 лет. По возрасту больные были разделены на 4 группы: 18–44 лет – 51 (43,2%), 45–59 лет – 33 (28%), 60–74 лет – 30 (25,4%), 75–90 лет – 4 (3,4%). Среди наблюдаемых больных средний возраст мужчин составил $47,48 \pm 1,21$ лет, женщин – $48,07 \pm 1,28$ лет. Наблюдаемые больные основной группы были изучены, разделив их на 3 малые подгруппы: А, Б, В. В подгруппу А включили больных с ЖКБ совместно с ожирением – 58 (49%), в подгруппу Б – больные с ЖКБ совместно с сахарным диабетом – 27 (23%) и в подгруппу В – больные с ЖКБ без МС – 33 (28%).

Молекулярно-генетические исследования выполнялись в отделе молекулярной медицины и клеточных технологий РСНПМЦ гематологии.

В течение научного исследования были изучены 5 полиморфических вариантов генов (табл. 1). Анализ ассоциации полиморфизмов генов осуществлен с помощью модели «case-control».

Таблица 1

Список изученных полиморфизмов генов

Ген (сокращенно)	локализация	полиморфизм	междунар. код
Рецептор, активируемый пролифераторами пероксисом, гамма (PPARG2)	3p25.2	Pro12Ala	rs1801282
Бета-2 адренергический рецептор (ADRB2)	5q32	Gln27Glu	rs1042714
Бета-2 адренергический рецептор (ADRB2)	5q32	Arg16Gly	rs1042713
Бета-3 адренергический рецептор (ADRB3)	8p11.23	Trg64Arg	rs4994
Белок, связывающий жирные кислоты (FABP2)	4q28-4q31	Ala54Thr	rs1799883

Результат и обсуждение

ADRB2 (Бета-2 адренергический рецептор) считается одним из генов, участвующих в метаболизме липидов. Определены и широко распространены более 80 полиморфизмов гена ADRB2, имеющим важное значение считается полиморфизм Gln27Glu (rs1042714). В образцах основной и контрольной групп был проведен сравнительный анализ частоты распространения аллельных вариантов локуса rs1042714 гена ADRB2. Аллель Gln, соответственно, составил 65,2% и 73,7%, а аллель Glu – 34,7% и 26,5% ($\chi^2=4,0$; $P=0,04$; $OR=1,5$; 95% CI 1,01–2,216). Наблюдения показали, что частота распространения аллели Glu у больных основной группы по сравнению с образцами контрольной группы была выше и со стороны статистики – более значима. При сравнительном анализе частоты распространения генотипов локуса rs1042714 гена ADRB2 с частотой распространения генотипа Glu/Glu гомозиготы наблюдался высокий показатель в основной группе по сравнению с контрольной группой (соответственно, 13,6% и 5,0%; $\chi^2=5,2$; $P=0,02$; $OR=3,0$; 95% CI 1,124–7,905). Из рассчитанных статистических сведений видно наличие тенденции сравнительной статистической разницы. С целью определения, в какой из названных выше патологий высокое ассоциативное место полиморфизма rs1042714 гена ADRB2, были изучены статистические стороны и в малых подгруппах. Была определена высокая ассоциация генотипа Glu/Glu локуса rs1042714 гена ADRB2 ($\chi^2=5,6$; $p=0,02$; $OR=3,5$; 95% CI: 0,178–10,34) у больных с синтропической ЖКБ с ожирением в малой группе А.

Значит можно заключить, что у носителей генотипа Glu/Glu полиморфизма rs1042714 гена ADRB2 патогенетическое развитие ЖКБ вместе с ожирением в 3,5 раза выше.

В исследованиях L.Rieznik (2020) определено, что у населения европейской популяции гетерозиготный генотип Glu/Glu полиморфизма rs1042714 гена ADRB2, в отличие от наших результатов, является фактором постоянного и важного риска (OR=1,6; 95% CI 0,84–3,33) [15]. В сведениях H.Zhang (2014) тоже определен, что в механизме нарушения липидных обменов риск развития ожирения 1,2 раза выше в генотипах Gln/Glu и Gln/Glu по сравнению с генотипом Gln/Gln [11].

Следующим генетическим маркером работы является полиморфизм rs1042713 гена ADRB2. В части белкового синтеза и гена ADRB2 в ДНК, из-за обмена местами гуанина (G) с аденином (A) в белке ADRB2 в 16 позициях последовательности аминокислот аргинин (A) меняется местами с глицином (Gly) (Arg16Gly) и международным кодом этого полиморфизма определен rs1042713.

Ген ADRB2 считается липолитическим рецептором в адипоцитах и активно участвует в управлении мобилизации липидов и гемостазом глюкозы. Теоретически полиморфизм гена ADRB2 приводит к ослаблению процесса липолиза и накоплению излишней массы жира в теле. Частота встречаемости полиморфизма rs1042713 гена ADRB2 в европейской популяции составляет 37–41%. В исследованиях, проведенных среди представителей мужского пола населения Европы, болеющих МС, не соблюдающих правила питания, курящих, с низкой физической активностью, полиморфизм rs1042713 гена ADRB2 в гетерозиготном генотипе Arg/Gly составил OR=1,83 (95% CI 1,10–3,05) и в гомозиготе генотипа Arg/Arg – OR=2,43 (95% CI 1,19–4,95) [9,12].

В анализе наших результатов распространение гомозиготных генотипов Arg/Arg составляет высокую частоту в основной группе по сравнению с контрольной группой (соответственно, 33,9% и 30,0%; $\chi^2=0,4$; P=0,5; OR=1,2; 95%CI 0,69–2,06). Мы можем видеть, что гомозиготный генотип Arg/Arg полиморфизма rs1042713 гена ADRB2 в патогенезе синтропического развития ЖКБ и МС не обладает тенденцией (OR=1,2). Результаты исследования были сравнительно изучены с результатами изысканий других исследователей: в изысканиях T.Naayaka, в отличие от авторских результатов, определено, что 8 популяций из изученных 11 гетерозиготных генотипов Arg/Gly являются фактором риска причины патогенетического развития МС и составил OR=2,6 [10,16]. В сведениях K.Bengtsson, наоборот, определено, что гетерозиготный генотип Arg/Gly не повышает риск развития МС и имеет только протективный эффект защиты [17].

Значит, мы можем увидеть небольшую ассоциативную связь в патогенетическом развитии наблюдаемых патологий этого полиморфизма гена.

На следующем этапе исследования – оценка распространения аллельных и генотипных вариантов полиморфизма rs4994 гена ADRB3 (Бета-3 адренергический рецептор), участвующего в метаболизме липидов, а также места в нозологической синтропии ЖКБ и МС. Ген ADRB3 расположен в 8 хромосомах – 8 p 11.23 и участвует в синтезе 396 аминокислот. Со снижением активности ADRB3 в жировых клетках уменьшаются окисления и в результате в клетках скапливаются излишние липиды, которые приводят к ожирению и МС.

В полиморфизме ADRB3 происходит обмен триптофана (Trp) на аргинин (Arg) в 64 кодоне (международный код rs4994). В ряде научных исследований были определены связи с мутацией гомозиготы Arg64 развитие ожирения и СД. Несмотря на многие исследования аллели Arg в различных популяциях, существуют противоположные мнения по участию в развитии МС полиморфизма rs4994 гена ADRB3, что является неопределенным до сих пор. Например, в мета-анализе 23 изысканий (у 7399 больных) не подтверждено значение полиморфизма rs4994 гена ADRB3. В других мета-анализах 97 исследований наблюдалась связь МС или ожирения с Trp64Arg у населения государств Азии, однако не подтверждено у населения Европы [10]. Однако De Luis доказал в своих исследованиях важное значение носителей аллели Arg полиморфизма rs4994 гена ADRB3 у населения Европы с избыточным весом тела [18]. В исследовании автора результаты показали, что частота распространения гетерозиготных генотипов Trp/Arg в основной группе по сравнению с контрольной выше (соответственно, 20,3% и 14,2%, $\chi^2=1,6$; P=0,2; OR=1,5; 95% CI 0,7827–3,057).

В исследованиях, приведенных А.Назаровой (2018), в образцах больных СД и синтропическим развитием ожирения и здоровых доноров без метаболических изменений при изучении полиморфизма rs4994 гена ADRB3 были определены ощутимые изменения и разница со статистической стороны в чистоте проявления мутантных аллелей [19].

При изучении в подгруппах полиморфизма этих генов, у больных с ЖКБ и синтропическим ожирением по сравнению со здоровыми донорами частота проявления генотипа Arg/Arg и аллели Arg на высоком уровне, хотя со статистической стороны значение немного меньше ($p>0,05$).

Если сравнительно проанализируем полиморфизм rs4994 гена ADRB3 у больных ЖКБ и доноров контрольной группы, то обнаружим, что разница между частотами распространения генотипом в обеих группах не является ощутимой и со статистической стороны незначительна. В развитии нозологической синтропии ЖКБ и СД определена высокая тенденция аллели Arg локуса rs4994 гена ADRB3 ($\chi^2=2,5$; $p=0,1$; OR=2,7; 95% CI: 0,7652–9,49).

Ген PPARG (Рецептор, активируемый пролифераторами пероксисом, гамма) состоящий из 9 экзонов и 8 интронов, расположен в хромосоме 3p25. Существует две изоформы гена PPARG-PPARG1 и PPARG2. PPARG1 проявляется почти во всех клетках организма, PPARG2 – в основном в жировых клетках. Обмен одного нуклеотидного цитозина на гуанин в кодоне 12 (экзон В) (rs1801282) считается самым распространенным полиморфизмом гена PPARG2 и в белке PPARG2 происходит обмен аминокислоты пролин (Pro) на аланин (Ala). В течение работы была обнаружена сравнительная разница в частоте распространения аллелей и генотипов полиморфизма Pro12Ala гена PPARG2 в образцах, наблюдаемых основной и контрольной групп. Если сравнительно проанализировать частоты распространения аллельных вариантов локуса rs1801282 гена PPARG2, то определяется, что Pro аллель в основной группе (88,1%) по сравнению с контрольной группой (83,7%) обладает большей частотой проявления, однако со статистической стороны менее значима ($\chi^2=1,9$; $P=0,2$; OR=0,7; 95% CI 0,41–1,17). Определено, что среди наблюдаемых больных частота распространения доминант гомозиготного генотипа по сравнению с образцами контрольной группы обладает более высоким показателем (соответственно, 78,0% и 69,2%; $\chi^2=2,4$; $P=0,1$; OR=1,6; 95% CI 0,88–2,82).

В исследованиях, проведенных среди населения штата Гояс Бразилии выявлен высокий уровень МС в носителях аллели полиморфизма rs1801282 гена PPARG2. В исследованиях, проведенных в Новосибирской области Российской Федерации, наоборот, определено, что риск развития МС и, особенно, СД в носителях аллели Pro полиморфизма rs1801282 гена PPARG2 по сравнению с аллелем Ala в 1,43 раза больше [20].

Можно заключить, что несмотря на высокое место гена PPARG2 в регуляции метаболизма липидов, в исследованиях автора определена независимым образом незначительность полиморфизма локуса rs1801282 в нозологической синтропии ЖКБ и МС.

Ген FABP2 (Белок, связывающий жирные кислоты) – следующий ген, используемый в течении исследования, является одним из липид-регуляторных генов и занимает отдельное место в развитии МС и ожирения полиморфизма rs1799883. В метаболизме и внутренней транспортировке клеток липидов его участие несравнимо. FABP2 расположен в 4 хромосомах – 4q28-4q31, состоит из 4 экзона и 3 интрона. В полиморфизме rs1799883 гена FABP2 происходит обмен аланина в 54 кодонов на треонин (Ala54Thr).

Анализ работы определил своеобразное ассоциативное место полиморфизма Ala54Thr гена FABP2 в патогенетическом развитии синтропии ЖКБ и МС. Уровень распространения аллели Thr полиморфизма данного гена при сравнительном анализе основной и контрольной групп составил 32,2% и 22,9% ($\chi^2=5,1$; $P=0,02$; OR=1,6; 95% CI 1,064–2,399). При сравнительном анализе среди генотипов, в частоте распространения гомозиготного генотипа Thr/Thr в основной группе по сравнению с контрольной показатель был намного выше (соответственно, 13,6% и 7,5%; $\chi^2=2,1$; $P=0,1$; OR=1,9; 95% CI 0,8189–5,571). Из статистических результатов известно, что в патогенезе этих болезней аллель Thr и генотип Thr/Thr обладают тенденцией.

При анализе полиморфизма Ala54Thr гена FABP2 в подгруппах были достигнуты следующие результаты: в сравнительном анализе образцов здоровых доноров и больных с синтропическим развитием ЖКБ + ожирение в подгруппе А частота распространения аллели Thr составил, соответственно, 37,1% и 22,9% ($\chi^2=7,8$; $P=0,005$; OR=2,0; 95% CI 1,223–3,209). А в частоте

распространения гомозиготного генотипа Thr/Thr – соответственно, 19,0% и 7,5% ($\chi^2=5,1$; $P=0,02$; $OR=2,9$; 95% CI 1,122–7,424).

Значит, их статистических показателей было определено, что в нозологической синтропии ожирения + ЖКБ генотип Thr/Thr локуса rs1799883 гена FABP2 ($\chi^2=5,1$; $p=0,02$; $OR=2,9$; 95% CI: 1,122–7,424) обладают высокой ассоциацией.

Вывод

Полученные нами результаты позволяют заключить что, гомозиготный генотип Glu/Glu играет важную роль в патогенезе нозологической синтропии желчнокаменной болезни и метаболического синдрома. Риск развития ЖКБ с МС при носительстве данного генотипического варианта гена ADRB2 может значимо увеличиваться более чем на 3.5 раз. Гомозиготный генотип Gln/Gln свидетельствует о защитном эффекте в формировании ЖКБ с сочетанием МС. Полиморфизма rs1042713 гена ADRB2 не позволяет использование данного локуса в качестве генетического маркера прогнозирования риска развития МС у больных ЖКБ. Определен незначительный уровень независимого участия полиморфизма rs1801282 гена PPARG2 в регуляции метаболизма липидов в нозологической синтропии желчнокаменной болезни и метаболического синдрома. Определена высокая информативная ценность ассоциации в развитии нозологической синтропии ЖКБ и СД определена высокая тенденция аллели Arg локуса rs4994 гена ADRB3. Определено в нозологической синтропии ожирения + ЖКБ генотип Thr/Thr локуса rs1799883 гена FABP2 обладают высокой ассоциацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Ахмедов В.А., Гаус О.В. Современные представления о механизмах развития и тактике ведения больных желчнокаменной болезнью, ассоциированной с метаболическим синдромом. // Медицинский алфавит. – 2019. - № 2(13). – С. 52-56
2. Дорофеева С.Г., Конопля Е.Н., Мансимова О.В., Шелухина А.Н., Анюшонков О.С. Желчнокаменная болезнь: современные представления об этиологии и патогенезе // Интегративные тенденции в медицине и образовании. - 2020. - Т. 2. С. 21-25.
3. Зеленская Е. М., Кох Н. В., Слепухина А.А., Лифшиц Г.И. Нутригенетический тест в клинической практике: цели и возможности // Клиническая практика. – 2017. - № 3 (31). – С. 76-82.
4. Сагдатова А.А., Зулкарнеев Р.Х., Хуснутдинова Э.К., Нургалиева А.Х., Загидуллин Ш.З. Многофакторная клинико-генетическая модель развития желчнокаменной болезни // Практическая медицина. – 2017. - № 6 (107). – С.108-112.
5. Хохлачева Н.А., Косарева Т.С., Лукашевич А. П. Новые подходы в изучении распространенности желчнокаменной болезни // Архив внутренней медицины. - 2020. – Т. 10, №4 (54). – С.281-287.
6. Baratta F., Pastori D., Cocomello N., Colantoni A., Ferro D., Angelico F., Del Ben M. Sex-Related Differences in the Association between Metabolic Syndrome and Gallstone Disease. // Int J Environ Res Public Health. 2021 Feb 18;18(4):1958.
7. Chauhan T., Mittal R.D., Mittal B. Association of Common Single Nucleotide Polymorphisms of Candidate Genes with Gallstone Disease: A Meta-Analysis. // Indian J Clin Biochem. 2020 Jul;35(3):290-311.
8. Li L., Qiao X., Wang X., Liu D., Xue Q., Han L., Dai F., Ma G., Yang Z., Zhang T., Yang S., Cai S., Gao M., Yang J. The association between apolipoprotein E and gallstone disease: an updated meta-analysis. // BMC Med Genet. 2019 Jun 14;20(1):109.
9. Sheng B., Zhao Q., Ma M., Zhang J. An inverse association of weight and the occurrence of asymptomatic gallbladder stone disease in hypercholesterolemia patients: a case-control study. // Lipids Health Dis. 2020 Oct 23;19(1):228.
10. Stender S., Frikke-Schmidt R., Benn M., Nordestgaard B.G., Tybjaerg-Hansen A. Low-density lipoprotein cholesterol and risk of gallstone disease: a Mendelian randomization study and meta-analyses. // J Hepatol. 2013 Jan;58(1):126-33.

11. Zhang H., Wu J., Yu L. Association of Gln27Glu and Arg16Gly polymorphisms in Beta2-adrenergic receptor gene with obesity susceptibility: a meta-analysis. PLoS One. 2014 Jun 24;9(6):e100489. doi: 10.1371/journal.pone.0100489. PMID: 24960039; PMCID: PMC4069060
12. Borodina S.V., Gapparova K.M., Zainudinov Z.M., Grigorian O.N. Genetic predictors of obesity development. // Obesity and metabolism. 2016;13(2):7-13. doi: 10.14341/OMET201627-13.
13. Mihai S., Jalba George G., Rhoads Kitaw Demissie. Association of Codon 16 and Codon 27 β 2-Adrenergic Receptor Gene Polymorphisms with Obesity: A Meta- analysis. First published: 06 September 2012 <https://doi.org/10.1038/oby.2008.327> Citations: 41 2098 volume 16 number 9 | september 2008 | www.obesityjournal.org.
14. Jalba M.S., Rhoads G.G., Demissie K. (2008) Ассоциация полиморфизмов гена бета 2-адренорецептора кодона 16 и кодона 27 с ожирением: метаанализ. Ожирение (Серебряная весна) 16 : 2096–2106. [PubMed] [Google Scholar].
15. Rieznik L., Isayeva A. Genetic aspects of obesity and metabolic disorders associated with him // Norwegian Journal of development of the International Science No 40/2020.
16. Hayakawa T., Nagai Y., Kahara T. et al. Gln27Glu and Arg16Gly polymorphisms of the β 2-adrenergic receptor gene are not associated with obesity in Japanese men. Metabolism 2000; 49:1215–1218.
17. Bengtsson K., Orho-Melander M., Melander O. et al. β 2-adrenergic receptor gene variation and hypertension in subjects with type 2 diabetes. // Hypertension 2001;37:1303–1308.
18. De Luis D.A., Aller R., Izaola O., et al. Relation of Trp64Arg Polymorphism of Beta 3-Adrenergic Receptor Gene to Adipocytokines and Fat Distribution in Obese Patients. Annals of Nutrition and Metabolism. 2008;52(4):267-71. doi:10.1159/000144047.
19. Назарова А.М., Шарафетдинов Х.Х., Сорокина Е.Ю., Плотникова О.А., Пилипенко В.В., Алексеева Р.И., Гальченко А.В. // Изучение полиморфизма rs4994 гена adrb3 у пациентов с ожирением и сахарным Диабетом 2 типа // Вопросы питания. Том 87, № 5, 2018.
20. Бондарь И.А., Филипенко М.Л., Шабельникова О.Ю., Соколова Е.А. Ассоциация полиморфного маркера rs1801282 гена prarg pro12ala с сахарным диабетом 2 - го типа в Новосибирской области и других популяциях. // Сибирский медицинский журнал, 2014, Том 29, № 2

Поступила 19.08.2022

Исмаилов Уктам Сафаевич доктор медицинских наук, профессор Министерство здравоохранения РУз. Начальник управления науки и учебных заведений.

Батиров Давронбек Юсупович кандидат медицинских наук, доцент заведующий кафедрой факультетской и госпитальной хирургии Ургенчского филиала Ташкентской медицинской академии.

Рахимов Анвар Пулатбоевич Phd, доцент кафедры факультетской и госпитальной хирургии Ургенчского филиала Ташкентской медицинской академии

Тел: Мобильный: +99891992 22 77, +998997702277

E-mail: anvar_2277@mail.ru

Индекс: 220100 Республика Узбекистан, Хорезмская область, город Ургенч, ул. Аль Хорезми – 28, Ургенчский филиал Ташкентской медицинской академии.