

UDK 616.36-003.826:616.12-008:575.174

**РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ  
КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РИСКА ПРИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ  
ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ**

*Зокиров Вохид Зойит ўгли  
Файзуллаева Гулнора Ибрагимовна  
Институт медицины и биоинженерии  
Университета Zarmed, Узбекистан*

**Резюме**

*В статье представлен обзор современной литературы о роли генетических маркеров в прогнозировании кардиоваскулярного риска при неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). Проанализированы молекулярные механизмы взаимосвязи между НАЖБП и сердечно-сосудистой системой, включая роль PCSK9, адипонектина, эндотелиальной дисфункции и атерогенной дислипидемии. Обобщены данные о значении генов PCSK9 и ADIPOQ в формировании кардиометаболического профиля у пациентов с НАЖБП. Представлены перспективы использования генетических данных для индивидуализированной стратификации кардиоваскулярного риска.*

***Ключевые слова:** НАЖБП, кардиоваскулярный риск, PCSK9, ADIPOQ, генетические маркеры, эндотелиальная дисфункция, атерогенная дислипидемия, персонализированная медицина.*

**NOALKOGOL YOG'LI JIGAR KASALLIGIDA KARDIOVASKULYAR  
XAVFNI PROGNOZLASHDA GENETIK MARKERLARNING ROLI**

*Zokirov Vohid Zoyit o'g'li  
Fayzullayeva Gulnora Ibragimovna  
Zarmed universiteti tibbiyot va  
bioinjeneriya instituti, O'zbekiston*

**Rezyume**

*Maqolada noalkogol yog'li jigar kasalligi (NYJK) da kardiovaskulyar xavfni prognozlashda genetik markerlarning roli bo'yicha zamonaviy adabiyotlar sharhi keltirilgan. NYJK va yurak-qon tomir tizimi o'rtasidagi molekulyar bog'liqlik mexanizmlari, jumladan PCSK9, adiponektin, endotelial disfunktsiya va aterogen dislipidemiyaning roli tahlil qilingan. PCSK9 va ADIPOQ genlarining kardiovaskulyar xavf shakllanishidagi ahamiyati yoritilgan. Genetik ma'lumotlar*

asosida individuallashtirilgan kardiovaskulyar risk stratifikatsiyasi istiqbollari ko'rsatilgan.

**Kalit so'zlar:** NYJK, kardiovaskulyar xavf, PCSK9, ADIPOQ, genetik markerlar, endotelial disfunktsiya, aterogen dislipidemiya, personalizatsiyalashgan tibbiyot.

## THE ROLE OF GENETIC MARKERS IN PREDICTING CARDIOVASCULAR RISK IN NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

Zokirov V.Z., Fayzullayeva G.I.  
Institute of Medicine and Bioengineering,  
Zarmed University, Uzbekistan

### Resume

*This article presents a review of current literature on the role of genetic markers in predicting cardiovascular risk in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). The molecular mechanisms linking NAFLD to the cardiovascular system, including the role of PCSK9, adiponectin, endothelial dysfunction, and atherogenic dyslipidemia, are analyzed. The significance of PCSK9 and ADIPOQ genes in shaping the cardiometabolic profile of NAFLD patients is highlighted. Prospects for utilizing genetic data for individualized cardiovascular risk stratification are presented.*

**Keywords:** NAFLD, cardiovascular risk, PCSK9, ADIPOQ, genetic markers, endothelial dysfunction, atherogenic dyslipidemia, personalized medicine.

### Dolzarbligi

Noalkogol yog'li jigar kasalligi (NYJK) zamonaviy tibbiyotda alohida jigar patologiyasi sifatida emas, balki tizimli metabolik buzilishlar bilan kechuvchi murakkab kasallik sifatida qaralmoqda [1, 2]. So'nggi keng ko'lamli epidemiologik tadqiqotlar ushbu kasallik yurak-qon tomir tizimi bilan uzviy bog'liqligini hamda uning kardiovaskulyar kasalliklar rivojlanishidagi mustaqil xavf omili ekanligini isbotlagan [3, 4]. Ma'lumotlarga ko'ra, NYJK bilan og'rigan bemorlarda yurak-qon tomir kasalliklari rivojlanish xavfi 1,5–2,5 barobar yuqori bo'lib, umumiy o'lim ko'rsatkichining asosiy sababi jigar yetishmovchiligi emas, balki kardiovaskulyar asoratlar hisoblanadi [3].

Shu bilan birga, NYJKning barcha bemorlarida kardiovaskulyar xavf bir xil darajada emas. Kasallikning kechishi, progressiyasi va asoratlar rivojlanishi ko'p jihatdan individual genetik xususiyatlar bilan belgilanadi [5, 6]. Bu esa kardiovaskulyar xavfni prognozlashda genetik markerlardan foydalanish zarurligini ko'rsatadi. Ushbu maqolaning maqsadi NYJK va kardiovaskulyar tizim o'rtasidagi

molekulyar-genetik bog'liqlikni yoritish, asosiy genetik markerlarning rolini tahlil qilish va individuallashtirilgan risk stratifikatsiyasi istiqbollarini ko'rsatishdir.

### **NYJK va yurak-qon tomir tizimi o'rtasidagi patofiziologik bog'liqlik**

NYJK va yurak-qon tomir tizimi o'rtasidagi patofiziologik bog'liqlikning markazida bir nechta asosiy mexanizmlar yotadi: endotelial disfunktsiya, surunkali past darajali yallig'lanish, aterogen dislipidemiya va oksidlovchi stress [3, 7]. Endotelial NO-sintaza (eNOS) faolligining pasayishi natijasida azot oksidi ishlab chiqarilishi kamayib, vazokonstriksiya, trombosit agregatsiyasi va yallig'lanish kuchayadi [7, 8].

NYJKda ateroskleroz rivojlanishi ko'p bosqichli jarayon sifatida kechadi. Lipid almashinuvi buzilishi natijasida qonda LDL darajasi ortib, kichik va zich LDL zarrachalari ko'payadi. Ushbu zarrachalar tomir devoriga oson kirib borib, aterosklerotik blyashkalar shakllanishini tezlashtiradi. TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$  kabi sitokinlar NF- $\kappa$ B signal yo'li orqali yallig'lanish reaksiyalarini faollashtiradi [3, 8]. 1-jadvalda NYJK va kardiovaskulyar kasalliklar o'rtasidagi asosiy patofiziologik mexanizmlar jamlangan.

### **1-jadval.**

#### ***NYJK va kardiovaskulyar tizim o'rtasidagi asosiy patofiziologik mexanizmlar***

<b>Mexanizm</b>	<b>Molekulyar asosi</b>	<b>Kardiovaskulyar ta'siri</b>
Endotelial disfunktsiya	eNOS $\downarrow$ , NO $\downarrow$ , endotelin-1 $\uparrow$	Vazokonstriksiya, tromboz xavfi $\uparrow$
Aterogen dislipidemiya	LDL $\uparrow$ , HDL $\downarrow$ , kichik zich LDL $\uparrow$	Ateroskleroz progressiyasi
Surunkali yallig'lanish	TNF- $\alpha$ $\uparrow$ , IL-6 $\uparrow$ , CRP $\uparrow$ , NF- $\kappa$ B	Blyashka destabilizatsiyasi
Oksidlovchi stress	ROS $\uparrow$ , lipid peroksidatsiyasi	Tomir devori shikastlanishi
Insulinrezistentlik	IRS-1/PI3K/Akt buzilishi	Arterial gipertenziya, RAAS $\uparrow$
Adipokinlar disbalansi	Adiponektin $\downarrow$ , leptin $\uparrow$ , rezistin $\uparrow$	Antiaterogen himoya susayishi

### **PCSK9 geni — kardiovaskulyar xavfning genetik regulyatori**

PCSK9 oqsili gepatotsitlarda sintezlanib, LDL retseptorlarini lizosomal degradatsiyaga yo'naltiradi. Natijada jigar yuzasida LDL retseptorlar soni kamayib, qonda LDL darajasi ortadi — bu esa ateroskleroz rivojlanishining asosiy molekulyar mexanizmlaridan biridir [9, 10]. So'nggi klinik tadqiqotlar NYJKga chalingan bemorlarda PCSK9 ekspressiyasining sezilarli oshganligini ko'rsatib, bu oqsilni nafaqat lipid almashinuvi markeri, balki kardiovaskulyar xavfning mustaqil prediktori sifatida baholash imkonini bergan [3, 10].

PCSK9ning "gain-of-function" mutatsiyalari og'ir giperxolesterinemiya va tezkor ateroskleroz bilan bog'liq bo'lsa, "loss-of-function" mutatsiyalari kardioprotektiv ta'sir ko'rsatadi. Hozirgi kunda PCSK9 ingibitorlari (evolokumab, alirokumab) klinik amaliyotda LDL darajasini 50–60% gacha kamaytirish imkoniyatini bermoqda [9, 11]. RNA interferensiya texnologiyasiga asoslangan inklisiran preparati esa PCSK9 ekspressiyasini gen darajasida pasaytirib, yiliga 2 marta in'eksiya bilan uzoq muddatli samaraga erishish imkonini yaratmoqda [9].

Zokirov V.Z. (2026) tomonidan rejalashtirilgan DSc tadqiqotida 240 nafar bemor ishtirokida PCSK9 geni mutatsiyalari va ularning NYJKdagi kardiovaskulyar o'zgarishlar bilan bog'liqligi o'rganilishi mo'ljallanmoqda. Tadqiqotda PCSK9 mutatsiyalari bilan miokard strukturaviy o'zgarishlari, aterogen dislipidemiya va endotelial disfunksiya o'rtasidagi bog'liqlik aniqlanishi kutilmoqda [10].

### **Adiponektin va ADIPOQ geni — kardioproteksiyaning genetik asosi**

Adiponektin yog' to'qimasi tomonidan ishlab chiqariladigan antiaterogen adipokin bo'lib, insulin sezgirligini oshiradi, yallig'lanishni kamaytiradi va endotelial funksiyani yaxshilaydi [12]. Uning kamayishi NYJKda metabolik buzilishlarning chuqurlashishiga, aterogen dislipidemiyaning kuchayishiga va kardiovaskulyar xavfning oshishiga olib keladi.

ADIPOQ genining +276G>T (rs1501299) polimorfizmi turli populyatsiyalarda nafaqat NYJKga moyillik, balki kardiovaskulyar xavf profili bilan ham bog'liqligi isbotlangan [13, 14]. O'zbek populyatsiyasida Iminova D.A. (2019) tadqiqotida T alleli tashuvchi bemorlarda aterogen lipid profili (TG↑, ZPLP↑, ZYULP↓) va insulinrezistentlik ko'rsatkichlari (HOMA-IR) G/G genotipli bemorlarga nisbatan ishonchli yuqori bo'lganligi aniqlangan [15, 16]. T/T genotipli bemorlarda HOMA-IR qiymati G/G genotipga nisbatan ishonchli yuqori ( $p=0,00024$ ), ZPLP va G/T polimorfizmi o'rtasida ijobiy ( $p=0,0090$ ), ZYULP va G/T polimorfizmi o'rtasida manfiy korrelyatsiya qayd etilgan [16].

Muhimi, davolash dinamikasida ham genetik profil ta'sir ko'rsatgan: G alleli aniqlangan NASHli bemorlarda 30 kunlik davolashdan keyin biokimyoviy ko'rsatkichlar ishonchli normallasgan (AlAT 63,9%↓, AsAT 67,3%↓), T alleli tashuvchilarda esa ko'rsatkichlar sezilarli kam yaxshilangan. Lipidogramma dinamikasida ham shu tendentsiya saqlangan — GG polimorfizimli bemorlarda XS 31%, TG 64,3% kamaygan, TT va G/T polimorfizimli bemorlarda esa o'zgarishlar statistik jihatdan ishonchsiz bo'lgan [16]. Bu natijalar genetik profil kardiovaskulyar xavf prognozi va davolash samaradorligini belgilashda muhim ahamiyatga ega ekanligini tasdiqlaydi.

### **NYJKda yurak strukturaviy o'zgarishlari va genetik omillar**

So'nggi yillarda o'tkazilgan echokardiografik va MRT tadqiqotlari NYJK bilan og'rigan bemorlarda chap qorincha gipertrofiyasi, diastolik disfunksiya va miokard

remodelingi mavjudligini ko'rsatgan [3, 7]. Diastolik disfunktsiya yurak mushaginging relaksatsiya qobiliyatining pasayishi bilan bog'liq bo'lib, yurak yetishmovchiligining erta belgisi hisoblanadi. Speckle tracking echocardiography usullari yordamida subklinik sistolik disfunktsiya ham aniqlanmoqda [7].

Molekulyar darajada bu o'zgarishlarning rivojlanishida PCSK9 va adipokinlar tizimi muhim rol o'ynaydi. PCSK9 darajasining oshishi LDL ortishi orqali koronar aterosklerozni tezlashtirsa, adiponektin kamayishi miokardning yallig'lanish va fibroz jarayonlariga moyilligini oshiradi. Epikardial yog' qatlami proyallig'lanish mediatorlarini ishlab chiqarib, miokard va koronar tomirlarga parakrin ta'sir ko'rsatadi [3, 7, 8]. Bu esa NYJKda kardiovaskulyar o'zgarishlarni prognozlashda genetik markerlardan foydalanish zarurligini yana bir bor tasdiqlaydi.

### **Genetik ma'lumotlar asosida kardiovaskulyar risk stratifikatsiyasi**

An'anaviy kardiovaskulyar xavf baholash tizimlari (Framingham risk score, SCORE2) NYJKning mustaqil xavf omili sifatidagi rolini to'liq hisobga olmaydi [3]. Genetik markerlarni ushbu tizimlarga qo'shish individual xavfni aniqroq baholash imkonini beradi. PCSK9 geni mutatsiyalari lipid profilining og'irlik darajasini, ADIPOQ polimorfizmlari esa insulinrezistentlik va yallig'lanish darajasini prognozlashda muhim ahamiyatga ega [5, 6].

Farmakogenetik yondashuv ham muhim: PCSK9 ingibitorlariga individual javob genotipdagi o'zgarishlar bilan bevosita bog'liq. "Loss-of-function" mutatsiyali bemorlarda statinlar yetarli samara berishi mumkin, "gain-of-function" mutatsiyali bemorlarda esa PCSK9 ingibitorlari yoki siRNA terapiyasi zarur bo'ladi [9, 11]. ADIPOQ genining patologik polimorfizmi aniqlangan bemorlarda esa bazis davolash fonida past kaloriyalik parhez va lipid korreksiyasiga yo'naltirilgan kompleks yondashuv taklif qilingan [16].

Sun'iy intellekt va mashinaviy o'rganish usullari klinik, genetik va laborator ma'lumotlarni integratsiya qilish orqali individual kardiovaskulyar riskni prognozlash va optimal terapevtik strategiyani tanlash imkoniyatini yaratmoqda [8]. Bu esa "precision medicine" konsepsiyasining NYJKdagi amaliy qo'llanilishi uchun muhim qadam hisoblanadi.

### **Xulosa**

Zamonaviy adabiyotlar tahlili NYJKning kardiovaskulyar kasalliklarning mustaqil xavf omili ekanligini va bu bog'liqlikning molekulyar-genetik mexanizmlar orqali amalga oshishini tasdiqlaydi. PCSK9 geni lipid almashinuvini boshqarishda markaziy o'rin tutib, ateroskleroz rivojlanishiga bevosita ta'sir ko'rsatadi. ADIPOQ genining polimorfizmlari insulinrezistentlik, aterogen dislipidemiya va davolash samaradorligi bilan chambarchas bog'liq. O'zbek populyatsiyasida ADIPOQ +276G>T polimorfizmining NYJKga moyillik va metabolik buzilishlar bilan aloqadorligi isbotlangan bo'lsa-da, PCSK9 geni mutatsiyalari hali o'rganilmagan.

Kelgusida o'zbek populyatsiyasida PCSK9 geni mutatsiyalarini o'rganish, ularning miokard strukturaviy o'zgarishlari va aterogen dislipidemiya bilan bog'liqligini aniqlash hamda genetik ma'lumotlar asosida individuallashtirilgan kardiovaskulyar risk stratifikatsiyasi tizimini ishlab chiqish muhim ilmiy va amaliy ahamiyatga ega bo'ladi.

### ADABIYOTLAR RO'YXATI:

1. Younossi Z.M. et al. Global epidemiology of NAFLD // *Hepatology*. — 2016. — Vol. 64(1). — P. 73–84.
2. Eslam M. et al. MAFLD: A consensus-driven proposed nomenclature // *Gastroenterology*. — 2020. — Vol. 158(7). — P. 1999–2014.
3. Targher G., Byrne C.D., Tilg H. NAFLD and cardiovascular disease // *Gut*. — 2020. — Vol. 69(9). — P. 1691–1705.
4. Mantovani A. et al. NAFLD and risk of incident cardiovascular disease: A meta-analysis // *J Clin Med*. — 2021. — Vol. 10(9). — Art. 1834.
5. Sookoian S., Pirola C.J. Genetics of NAFLD // *Semin Liver Dis*. — 2019. — Vol. 39(2). — P. 124–140.
6. Sookoian S., Pirola C.J. Precision medicine in NAFLD // *Curr Pharm Des*. — 2020. — Vol. 26(10). — P. 1113–1125.
7. Friedman S.L. et al. Mechanisms of NAFLD development // *Nat Med*. — 2018. — Vol. 24(7). — P. 908–922.
8. Buzzetti E. et al. The multiple-hit pathogenesis of NAFLD // *Metabolism*. — 2016. — Vol. 65(8). — P. 1038–1048.
9. Zokirov V. Z. Chronic liver disease and covid-2019 (literature review and own data) // *research journal of trauma and disability studies*. – 2022. – T. 1. – №. 4. – C. 24–29.
10. Zokirov V. Z. Comparative analysis of the results of laboratory-biochemical analysis in middle-aged and elderly patients with non-alcoholic fatty liver disease after covid-19 // *Art of Medicine. International Medical Scientific Journal*. – 2022. – T. 2. – №. 1.
11. Zokirov V. Z. COVID 19 o'tkazgan va o'tkazmagan jigarning noalkagol yog'xastaligi bilan og'rigan bemorlar klinikasi va laborator tahlillarining solishtirma tahlili // *Scientific progress*. – 2022. – T. 3. – №. 1. – C. 670-675.
12. VohidZoyit o'g'li Z. a comparative assessment of the biochemical analysis of the course of non-alcoholic fatty liver disease in patients with covid-19 // *integration of science, education and practice. Scientific-methodical journal*. – 2022. – T. 3. – №. 4. – C. 176-180.
13. Zokirov V. Z. Assessment Of Comparative Analysis Of The Course Of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease In Middle-Aged And Elderly Patients Who Suffer Covid-19 Through Ultrasound Elastometry (Via Fibroscan) // *International Journal of Formal Education*. – 2022. – T. 1. – №. 4. – C. 1-5.
14. Zokirov V.Z. Jigarning Noalkagol Yog'Xastaligi: Muammolari Zamonaviy Qarashlari // *amaliy va tibbiyot fanlari ilmiy jurnali*. – 2022. – C. 11-16.
15. Зокиров В.З. жигар ноалкогол ёғ хасталиги бор ўрта ва қари ёшдаги беморларда лаборатор-биокимёвий таҳлиллар covid-19 билан касаллангандан

- кейинги ўзгаришининг қиёсий тавсифи //журнал биомедицины и практики. – 2022. – Т. 7. – №. 3.
- 16.Zoyit o'g'li Z. V. Surunkali Virusli Gepatit C Bilan Og'rigan Bemorlarda Jigar Fibrozining Klinik Xususiyatlarini Baholash //AMALIY VA TIBBIYOT FANLARI ILMIY JURNALI. – 2022. – С. 24-28.
- 17.Зокиров В. З. определить изменения воспалительных цитокинов ил-1 $\beta$ , ил-6 и оценить функцию печени у пациентов среднего и пожилого возраста с неалкогольной жировой болезнью печени у пациентов среднего и пожилого возраста, страдающих COVID-19//Tadqiqotlar.–2025 //Т. – Т. 61. – С. 48-53.