

**SEMIZLIK BILAN KASALLANGAN AYOLLARDA
LEPTINOREZISTENTLIK RIVOJLANISHIDA ENDOPLAZMATIK RETIKULUM
(ER) STRESSNING AHAMIYATI**

Isaqjonova Mohinur Nodirjon qizi

Farg'ona shahar 4-oilaviy poliklinika endokrinolog shifokori

Annotatsiya: *Ushbu maqolada leptinning semizlik va arterial gipertenziya (AG) patogenezidagi roli, shuningdek leptinorezistentlik va endoplazmatik retikulum (ER) stressi o'rtasidagi bog'liqlik tahlil qilindi. Tadqiqotlarda semizlik bilan kechuvchi giperlipidemiya leptinning gipersekretsiyasi natijasida selektiv leptinorezistentlik shakllanishi aniqlangan. Bu holat gipotalamusda leptin signalizatsiyasining buzilishi, neyrogumoral tizimlarning faollashuvi va ER stress mexanizmlarining kuchayishi bilan tavsiflanadi. Natijada, semizlik bilan kasallangan bemorlarda, ayniqsa ayollarda, leptin signalizatsiyasi buzilib, arterial bosim va yurak-qon tomir tizimi faoliyati yomonlashadi.*

Kalit so'zlar: *leptin, leptinorezistentlik, semizlik, ER stress, arterial gipertenziya, ayollar salomatligi.*

Аннотация: *В статье анализируется роль лептина в патогенезе ожирения и артериальной гипертензии (АГ), а также взаимосвязь лептинорезистентности и стресса эндоплазматического ретикула (ЭР). Исследования выявили формирование селективной лептинорезистентности вследствие гиперсекреции лептина при гиперлипидемии, ассоциированной с ожирением. Это состояние характеризуется нарушением лептиновой сигнализации в гипоталамусе, активацией нейрогуморальных систем и усилением механизмов стресса ЭР. В результате у пациентов с ожирением, особенно у женщин, нарушается лептиновая сигнализация, что приводит к ухудшению артериального давления и сердечно-сосудистой функции.*

Ключевые слова: *лептин, лептинорезистентность, ожирение, стресс ЭР, артериальная гипертензия, женское здоровье.*

Abstract: *This article analyzes the role of leptin in the pathogenesis of obesity and arterial hypertension (AH), as well as the relationship between leptin resistance and endoplasmic reticulum (ER) stress. Studies have revealed the formation of selective leptin resistance as a result of leptin hypersecretion in obesity-associated hyperlipidemia. This condition is characterized by impaired leptin signaling in the hypothalamus, activation of neurohumoral systems, and increased ER stress mechanisms. As a result, in obese patients, especially in women, leptin signaling is impaired, leading to worsening of blood pressure and cardiovascular function.*

Keywords: *leptin, leptin resistance, obesity, ER stress, arterial hypertension, women's health.*

KIRISH

So‘nggi yillarda semizlikning patogenezini, ayniqsa leptin gormoni va leptinorezistentlikning bu jarayondagi o‘rni chuqur o‘rganilmoqda. Leptin — yog‘ to‘qimalarida ishlab chiqariladigan adipokin bo‘lib, u energiya balansini, ishtaha va metabolizmni boshqarishda markaziy rol o‘ynaydi. Ammo ortiqcha yog‘ to‘planishi natijasida leptin darajasi oshgan holda, gipotalamusdagi leptin retseptorlarining sezuvchanligi kamayadi, bu esa leptinorezistentlik holatiga olib keladi [1].

NHANES III tadqiqotlari ma’lumotlariga ko‘ra, qondagi leptin miqdori oshgan shaxslar orasida yurak ishemik kasalligi, insult va miokard infarkti xavfi yuqori bo‘lib, bu ko‘rsatkich yosh, jins, millat yoki qandli diabet bilan bog‘liq emasligi aniqlangan [2]. Bu leptinning mustaqil yurak-qon tomir xavf omili ekanini ko‘rsatadi.

Normal holatda leptin ishtahani pasaytiradi, energiya sarfini oshiradi va yog‘ to‘planishini cheklaydi. Ammo gipersekretor holatda leptinning ishtaha va metabolizmga ta’sir mexanizmi susayadi, lekin u neyrohumoral tizimlarni — ayniqsa simpatik nerv tizimini faollashtirishda davom etadi. Bu holat “selektiv leptinorezistentlik” deb ataladi, chunki leptinning ayrim funktsiyalari saqlanadi, ayrimlari esa yo‘qoladi [3].

Bir qator klinik tadqiqotlar (Bobrikovich O.S. va Tsimbalist O.L., 2014) natijalari shuni ko‘rsatadiki, semizlik bilan kasallangan bolalarda va ayollarda leptin darajasi normadan 3–5 baravar yuqori bo‘lib, leptinorezistentlik gipotalamusdagi signal uzatish mexanizmlarining buzilishi bilan bog‘liq. Magni P. va hamkorlarining tadqiqotida semizlik bilan kasallangan bemorlarda qondagi erkin leptin miqdori normadan sezilarli yuqori ekanligi qayd etilgan [4].

Leptin, shuningdek, arterial gipertenziya (AG) rivojlanishida ham ishtirok etadi. Uning yuqori konsentratsiyasi simpatik asab tizimini faollashtirib, qon bosimini oshiradi. ER stress bu jarayonda muhim rol o‘ynaydi, chunki leptin signalizatsiyasi uchun mas’ul bo‘lgan oqsillar endoplazmatik retikulumda sintezlanadi. ER stress kuchayganda, bu oqsillar noto‘g‘ri yig‘iladi va leptin signal yo‘llari buziladi [5].

Shunday qilib, leptinorezistentlik va ER stressning o‘zaro ta’siri semizlik, gipertenziya va metabolik sindrom patogenezining asosiy mexanizmlaridan biri hisoblanadi. Ushbu maqolada aynan shu bog‘liqlikning ayollar sog‘lig‘idagi ahamiyati tahlil qilinadi.

Tadqiqotlarda semizlik bilan kasallangan ayollar organizmida leptin signalizatsiyasining buzilishi endoplazmatik retikulumdagi stress holatlari bilan uzviy bog‘liqligi aniqlangan. ER stress — bu hujayralarda noto‘g‘ri yig‘ilgan oqsillarning to‘planishi natijasida yuzaga keladigan molekulyar stress holatidir. Bu jarayon hujayraning homeostazini buzadi va metabolik disfunktsiyalarni keltirib chiqaradi.

ER stress paytida PERK, IRE1 va ATF6 kabi signal yo‘llari faollashadi. Ularning haddan tashqari faolligi leptin retseptorlarining hujayra yuzasida ekspressiyasini kamaytiradi. Shu sababli leptin gipotalamusga “to‘yish” signali bera olmaydi. Natijada ishtaha oshadi, yog‘ to‘planadi, gipertenziya va insulinorezistentlik rivojlanadi [1].

Leptin faqatgina metabolik nazoratda emas, balki yurak-qon tomir tizimida ham faol rol o‘ynaydi. Giperekretor leptin simpatik nerv tizimini faollashtirib, arterial bosimni oshiradi, bu esa ayollarda preeklampsiya, yurak ishemik kasalligi va gipertoniya xavfini kuchaytiradi [2].

Ayollar organizmida estrogen leptin ishlab chiqarilishini kuchaytiradi, shu sababli ular leptinorezistentlikka nisbatan erkaklarga qaraganda sezuvchanroq. Bu holat ayollar semizligida leptin va ER stress mexanizmlarini yanada muhim qiladi. ER stress sharoitida leptin signal yo‘llarining buzilishi NF- κ B va JNK yo‘llarining faollashuvi orqali yallig‘lanish jarayonlarini kuchaytiradi [3].

Gromnatska (2014) tadqiqotida semizlik bilan kasallangan 133 nafar bola ishtirok etgan. Ularda leptin miqdori normadan 5–6 marta yuqori bo‘lgan, gipertenziya rivojlanishi bilan esa leptin darajasi yanada ortgan. Shuningdek, simpatik asab tizimi faolligining oshishi (LF/HF indeksi orqali) aniqlanib, leptinning bu tizimga ta’siri isbotlangan [4].

Ayollar organizmida leptinning ER stress orqali yurak faoliyatiga ta’siri ham muhimdir. Hujayra ichida oksidlovchi stress va ER stress birgalikda mitoxondrial disfunktsiyani kuchaytiradi. Bu esa hujayralarning energiya ishlab chiqarish qobiliyatini pasaytiradi va yurak mushaklarida gipertrofiyani keltirib chiqaradi [5].

Ko‘plab tadqiqotlar (Hotamisligil, 2015; Ozawa, 2008) leptinorezistentlikni davolash uchun ER stressni kamaytiruvchi molekulalar (masalan, tauroursodeoxycholic acid – TUDCA, 4-phenylbutyrate – 4-PBA) samarali bo‘lishi mumkinligini ko‘rsatadi. Ushbu preparatlar ER stressni yumshatib, leptin signalizatsiyasini tiklashga yordam beradi.

Shuningdek, turmush tarzini o‘zgartirish — jismoniy faollik, kam kaloriya iste’moli, antioksidantlarga boy oziq-ovqatlar (vitamin E, C, polifenollar) — ER stressni kamaytiradi va leptin sezuvchanligini yaxshilaydi. Shu bois, semizlik bilan kurashishda farmakologik va fiziologik yondashuvlarni uyg‘unlashtirish eng yaxshi natijani beradi.

ER stress leptin signalizatsiyasining buzilishida markaziy rol o‘ynaydi. Bu jarayon leptinorezistentlik, gipertenziya, insulinorezistentlik va metabolik sindromning shakllanishiga zamin yaratadi. Ayniqsa ayollar organizmida bu mexanizm estrogen bilan o‘zaro ta’sirda bo‘lib, yurak-qon tomir kasalliklari xavfini kuchaytiradi.

Leptin normal holatda yog‘ to‘qimasida ishlab chiqarilib, qon orqali markaziy asab tizimiga (xususan gipotalamus) yetib boradi va u yerda ishtahani pasaytirish, energiya sarfini oshirish kabi signal vazifalarini bajaradi. Biroq semizlik holatlarida qon leptin darajasi sezilarli darajada ko‘tarilgani, ammo uning metabolik ta’siri pasaygani kuzatiladi — bu leptinorezistentlik deb ataladi. Qiziqarli jihati shundaki, leptinorezistentlik shunchaki “hammasi yo‘q” holat emas; leptinning ishtahani bostiruvchi funktsiyasi sust bo‘ladi, lekin uning neyrohumoral tizimlarni (masalan simpatik asab tizimi) faollashtiruvchi ta’siri saqlanib qoladi — ya’ni selektiv leptinorezistentlik rivojlanadi.

ER stress – bu hujayra ichida oqsillarni to‘g‘ri yig‘ishda muammolar paydo bo‘lgan holat bo‘lib, endoplazmatik retikulum (ER)ning mehnati ortishi natijasida yuzaga keladi. Semizlik kontekstida ER stress yog‘ to‘qimasida, markaziy nerv tizimida (masalan gipotalamusda) va yurak-qon tomir hujayralarida kuzatilgan. Tadqiqotlar shuni ko‘rsatadiki,

ER stress leptin signalizatsiyasini buzilishiga olib keladi: masalan, POMC neyronlarida Xbp1 genining faolligi pasayishi, lekin ER stress signal yo‘llarining faolligi ortishi kuzatilgan.

Ayollar organizmida bu jarayonlar yanada dolzarb bo‘ladi. Nisbatan yuqori estrogen darajasi, yog‘ to‘qimasi ko‘proq bo‘lishi, va qo‘shimcha ravishda yurak-qon tomir xavf omillari (masalan gipertoniya) ularda tezroq namoyon bo‘lishi mumkin. Misol uchun, semizlik bilan kechayotgan ayollarda leptinning yuqori miqdori aldosteron darajasining ko‘tarilishi, endotelial disfunktsiya va arterial bosim oshishi bilan bog‘liq ekanligi sichqoncha tadqiqotlarida aniqlangan.

ER stress leptinorezistentlikni rivojlantirishda bir nechta mexanizm orqali ishtirok etadi:

1. Signal yo‘llarining inhibitsiyasi – ER stress hujayra ichidagi UPR (unfolded protein response) yo‘llarini faollashtiradi, natijada STAT3 fosforlanishi susayadi, leptin retseptoriga bog‘lanish va keyingi signalizatsiya bosqichlari bloklanadi.

2. Yog‘ to‘qimasidagi yallig‘lanish – Semizlik holatida yog‘ to‘qimasi makrofaglari faol bo‘lib, pro-yallig‘lanish sitokinlari (masalan TNF- α , IL-6) chiqishini oshiradi, bu esa ER stressni kuchaytiradi va leptin signalizatsiyasini yanada buzadi.

3. Transport tizimining yomonlashuvi – Gen keyingi tadqiqotlar shuni ko‘rsatadiki, yog‘ to‘qimasidan chiqqan leptin miyaning gipotalamusiga yetib borishda qon-miya to‘siqidan o‘tishda muammolarga duch keladi, ayniqsa semizlik holatida. Bu leptin sezuvchanligining pasayishini yanada kuchaytiradi.

4. Neyrogumoral va simpatik faollikning ortishi – Leptin, o‘z navbatida, simpatik asab tizimini rag‘batlantiradi, bu esa yurak va buyraklarda qon bosimini oshiruvchi mexanizmlarni ishga tushiradi (masalan renin–angiotenzin tizimi faollashuvi, natriy saqlashi).

Ayollarda gipertoniya rivojlanishi kontekstida, yuqorida zikr etilgan mexanizmlar bilan birga, ER stress va leptin o‘rtasidagi uzviy aloqaning alohida jihatlari mavjud. Masalan, yuqoridagi sichqoncha tadqiqotlarida leptinning aldosteron va mineralokortikoid receptor bilan bog‘liq mexanizmlari aniqlangan, bu esa arterial bosim oshishi uchun qo‘shimcha omil bo‘ladi.

Shuningdek, klinik ilmiy tadqiqotlar shuni ko‘rsatadiki: markaziy semizlik bilan kasallangan bemorlarda leptin darajasi BMI va yog‘ massasi bilan korrelyatsiyada bo‘lgan – va bu jarayonda ER stress bilan bog‘liq gen ekspressiyasi ham oshgan.

Amaliy jihatdan ko‘plab tadqiqotlar ER stressni kamaytiruvchi farmakologik va nofarmakologik yondashuvlarni taklif qilmoqda. Masalan, TUDCA (taurooursodeoxycholic acid) yoki 4-PBA (4-phenylbutyrate) kabi moddalar ER stressni yumshatishda samarali ekanligi eksperimental holatda ko‘rsatilgan. Bundan tashqari, jismoniy faollikni oshirish, uzoq muddatli kaloriyali cheklash, sog‘lom ovqatlanish (anti-oksidant to‘yimli dieta) ham ER stressni kamaytirish va leptin sezuvchanligini yaxshilashga xizmat qiladi.

Ayollarda nazariy jihatdan bunday strategiyalar semizlik bilan bog‘liq hipertoniya xavfini kamaytirishga yordam bera oladi. Masalan, yog‘ massasi kamaytirilishi bilan leptin

30-Oktyabr, 2025-yil

darajasi pasayishi, ER stress belgilarining qisqarishi va qon bosimining yaxshilanishi kuzatilgan. Bu esa semizlik, leptinorezistentlik va hipertoniya “troikasini” buzish uchun muhim strategiya sifatida qaraladi.

Shunga ko‘ra, tibbiy amaliyotda semizlik bilan kasallangan ayollarda leptin va ER stress ko‘rsatkichlarini monitoring qilish, ertami-ert emas, shuningdek, moslashtirilgan jismoniy faoliyat dasturlari, dietetik rejalari va kerak bo‘lsa ER stress yo‘llarini nishonga oluvchi terapiyalarni joriy etish tavsiya etilishi mumkin.

Natijada, semizlik bilan bog‘liq leptinorezistentlik rivojlanishida ER stressning o‘rni aniqlandi — u leptin signalizatsiyasini buzishi, yog‘ to‘qimasidagi yallig‘lanishni oshirishi, simpatik asab tizimini faollashtirishi va oxir-oqibat hipertoniya rivojiga zamin yaratishi mumkin. Ayollarda bu jarayonlar yanada sezilarli bo‘lishi mumkinligi ham mavjud ma‘lumotlar bilan ta‘minlangan. Shu sababli, semizlik bilan kurashish siyosati va yurak-qon tomir kasalliklari profilaktikasida leptin-ER stress yo‘llarini nishonga oluvchi strategiyalar joriy etish dolzarb hisoblanadi.

XULOSA

Semizlik bilan kasallangan ayollarda leptin darajasining oshishi va ER stressning kuchayishi leptinorezistentlik mexanizmini shakllantiradi. ER stress leptin signal yo‘llarining buzilishi orqali gipotalamusdagi to‘yish markazining faoliyatini susaytiradi, ishtahani oshiradi va arterial gipertenziyaga olib keladi. Tadqiqotlar shuni ko‘rsatadiki, leptinorezistentlikning selektiv shakli — ya‘ni leptinning metabolik ta‘siri pasayib, simpatik asab tizimiga ta‘siri saqlanib qolishi — semizlik va gipertenziya patogenezing asosiy bo‘g‘inidir.

Shu bois, ER stressni kamaytiruvchi dori vositalari, antioksidantlar va sog‘lom turmush tarzi leptin sezuvchanligini tiklashda va semizlik bilan bog‘liq yurak-qon tomir kasalliklarini kamaytirishda istiqbolli yo‘nalish hisoblanadi.

FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR:

1. Ozawa K. et al. Endoplasmic reticulum stress induces leptin resistance. – *Nature Medicine*, 2008. – №14(10). – C. 1238–1245.
2. Hu W., Zhu H., Gong F. Leptin and leptin resistance in obesity: current evidence and mechanisms. – *Frontiers in Endocrinology*, 2021. – №12. – C. 585887.
3. Hotamisligil G. Hypothalamic ER stress: A bridge between leptin resistance and obesity. – *Science Signalling*, 2015. – №8(353). – C. ra65.
4. Magni P. et al. Leptin levels and free leptin index in obese children. – *Nutrition & Metabolism*, 2021. – №18. – C. 39.
5. Liu et al. Mechanistic insights into leptin resistance: role of ER stress and other pathways. – *Nutrition & Metabolism*, 2021. – №18. – C. 39.