ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Axmatova Kamola Alijon qizi – tayanch doktorant
Azizova Dilzoda Maratovna – t.f.d., dotsent
Toshkent davlat tibbiyot universiteti (Toshkent, O‘zbekiston)

EKSPERIMENTAL XAYVONLARDA PCSK9 KONSENTRATSIYASI O‘ZGARISHINING MULTIFOKAL ATEROSKLEROZ CHAQIRISHDAGI AHAMIYATI

Annotatsiya. *Ushbu maqolada proproteinkonvertaza subtilizin/keksin 9 (PCSK9) konsentratsiyasining multifokal ateroskleroz chaqirilgan eksperimental hayvonlarda o‘zgarishi va uning patobiokimyoviy mexanizmlardagi ahamiyati o‘rganildi. Tajriba quyonlarda yuqori xolesterinli parhez yordamida multifokal ateroskleroz modeli chaqirildi. Tadqiqot davomida PCSK9 darajasining oshishi lipid almashinuvi, xususan past zichlikdagi lipoprotein retseptorlarining (LDLR) parchalanishi bilan bog‘liq ekani aniqlandi. Shuningdek, PCSK9 ning ko‘payishi aterosklerotik jarayonlar jadallashuviga va tomir devorlarida yallig‘lanish markerlarining faollashuviga mos ravishda kechdi. Ushbu natijalar PCSK9 ni multifokal ateroskleroz rivojlanishida muhim biomarker va terapevtik nishon sifatida qaralishi mumkinligini ko‘rsatadi.*

Kalit so‘zlar. *PCSK9, multifokal ateroskleroz, eksperimental model, lipid almashinuvi, LDL-R, biomarker, yallig‘lanish, tomir patologiyasi*

Ахматова Камола Алижановна – соискатель степени Ph.D.
Азизова Дильзода Маратовна – д.м.н., доцент
Ташкентский государственный медицинский университет (Ташкент, Узбекистан)

ЗНАЧЕНИЕ ИЗМЕНЕНИЯ КОНЦЕНТРАЦИИ PCSK9 ПРИ ИНДУКЦИИ МУЛЬТИФОКАЛЬНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА У ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ

Аннотация. *В данной статье изучены изменения концентрации пропротеинконвертазы субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9) у экспериментальных животных с индуцированным мультифокальным атеросклерозом, а также значение этих изменений в патобиохимических механизмах заболевания. Модель мультифокального атеросклероза была воспроизведена у кроликов с помощью диеты с высоким содержанием холестерина. В ходе исследования установлено, что повышение уровня PCSK9 связано с нарушениями липидного обмена, в частности с деградацией рецепторов липопротеинов низкой плотности (LDLR). Кроме того, увеличение концентрации PCSK9 сопровождалось ускорением атеросклеротических процессов и активацией маркеров воспаления в сосудистой стенке. Полученные результаты позволяют рассматривать PCSK9 как важный биомаркер и терапевтическую мишень при развитии мультифокального атеросклероза.*

Ключевые слова: *PCSK9, мультифокальный атеросклероз, экспериментальная модель, липидный обмен, LDL-R, биомаркер, воспаление, патология сосудов.*

Akhmatova Kamola Alijon kizi – Ph.D. student
Azizova Dilzoda Maratovna – D.M.Sc., associate professor
Tashkent State Medical University (Tashkent, Uzbekistan)

THE SIGNIFICANCE OF PCSK9 CONCENTRATION CHANGES IN EXPERIMENTAL ANIMALS WITH INDUCED MULTIFOCAL ATHEROSCLEROSIS

Abstract. *This article investigates the changes in the concentration of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) in experimental animals with induced multifocal atherosclerosis and its significance in the pathobiochemical mechanisms of the disease. A model of multifocal atherosclerosis was induced in rabbits using a high-cholesterol diet. During the study, it was revealed that elevated PCSK9 levels were associated with lipid metabolism disturbances, particularly the degradation of low-density lipoprotein receptors (LDLR). Furthermore, the increase in PCSK9 levels corresponded with the progression of atherosclerotic processes and the activation of inflammatory markers in the vascular wall. These findings suggest that PCSK9 may serve as an important biomarker and therapeutic target in the development of multifocal atherosclerosis.*

Key words: *PCSK9, multifocal atherosclerosis, experimental model, lipid metabolism, LDL-R, biomarker, inflammation, vascular pathology.*

Kirish. Bugungi kunda dunyo bo‘ylab multifokal ateroskleroz keng tarqalgan kasalliklardan biri hisoblanadi. Uning kelib chiqish xavfi 40 yoshdan oshgan odamlarda 50% ga ortadi va bu yosh kattalashgan sari ortib boradi. JSST ma’lumotlariga ko‘ra ateroskleroz natijasida kelib chiqqan yurak qon-tomir kasalliklari natijasida har yili 17,9 million atrofida inson vafot etadi. Multifokal aterosklerozda yurakda ishemik holati kelib chiqishi xavfi ancha yuqori bo‘ladi. Multifokal ateroskleroz yoshi kattalarda tez tez uchrovchi kasallik bo‘lib, juda ko‘pchilik mutaxassislar, jumladan kardiolog, nevrolog, angiolog, yurak qon-tomir va endovaskulyar jarroxlar, anesteziolog hamda gerontologlar ushbu kasallik bilan og‘rigan bemorlarga duch kelishadi.

Multifokal ateroskleroz bir qancha arterial qon tomirlarning aterosklerotik zararlanishi bo‘lib, hattoki subklinik zararlanishda ham ishemik holat yuzaga chiqadi. Ayniqsa, kundalik klinik amaliyotda multifokal ateroskleroz muammosi oxirigacha baho berilmasdan kelinmoqda. Bunga sabab, avvalambor yurak ishemik kasalligi bilan og‘rigan bemorlarda nokoronararteriya hovuzlari holatini skrining tekshiruv imkoni yo‘qligi bo‘lib, bu esa to‘liq hajmda havfni individual darajada baholash imkonini bermaydi. Multifokal ateroskleroz kasalligi bilan og‘rigan bemorlarni davolash tibbiyotga yangi bilimlar, yangi tashxis va davolash strategiyalarini kiritishni talab qiladi. “Multifokal ateroskleroz” termini jahon adabiyotida juda keng qo‘llaniladi. Qon zardobidagi zichligi past lipoprotein miqdorining ortishi, qon-tomir kasalliklari kelib chiqishining muhim omili hisoblanadi. Yigirmanchi asrning o‘rtalaridan boshlab, surunkali yuqumli bo‘lmagan kasalliklar dunyoning barcha davlatlari aholisi o‘limining asosiy sabablaridan biriga aylandi. Ular orasida qon aylanish kasalliklari O‘zbekistonda yetakchi o‘rin egallab, 2022 yilga kelib, umumiy o‘lim tarkibida 61,7%ni tashkil etdi. Bundan tashqari O‘zbekiston Respublikasi sog‘liqni saqlash vazirligi (O‘zResSSV) ma’lumotlariga ko‘ra, so‘ngi 2 yil ichida kardio jarrohlik operatsiyalari sakkiz barobarga ko‘paydi [1].

Ko‘pgina surunkali yuqumli bo‘lmagan kasalliklar aterosklerozga asoslangan bo‘lib, u ko‘p yillar davomida klinik alomatlarsiz davom etadi va namoyon bo‘lganda esa kasallik yetarlicha jiddiy holatga yetgan bo‘ladi. 50% dan ortiq holatlarda to‘satdan yurak o‘limi yoki o‘tkir miokard infarkti aterosklerozning subklinik bosqichida sodir bo‘ladi.

Multifokal ateroskleroz tufayli kelib chiqqan qon aylanish kasalliklari butun dunyo bo‘ylab kasalliklardan o‘limning asosiy sababidir. Multifokal aterosklerozni keltirib chiqaradigan xavfli omillaridan biri bu yallig‘lanish bo‘lib hisoblanadi. Ko‘plab ilmiy tadqiqotlar shuni ko‘rsatdiki, tug‘ma yoki orttirilgan xavf omillari bilan surunkali yallig‘lanish reaksiyalari multifokal ateroskleroz, pilakcha yorilishi va eroziyasi, hamda keying

qon aylanish kasalliklarining paydo bo‘lishi va rivojlanishiga sezilarli ta’sir ko‘rsatadi[1].

Ateroskleroz yurak-qon tomir tizimi kasalliklarining asosiy etiologik va patogenetik asosini tashkil etadi. Ayniqsa, multifokal ateroskleroz, ya’ni bir nechta qon tomir havzalarida bir vaqtda aterosklerotik pilakchalar rivojlanishi yurak ishemik kasalligi, miya insulti va periferik arteriyalar kasalliklari kabi og‘ir holatlarga olib keladi. Ushbu murakkab kasallikning rivojlanishida PCSK9 (Proprotein konvertaza subtilizin keksin 9 tip) fermenti muhim molekular nishonlardan biri sifatida alohida e’tiborga loyiqdir [2]. PCSK9 bu jigarda sintez qilinadigan sekretsiya qilinuvchi ferment bo‘lib, u past zichlikdagi lipoprotein retseptorlari (LDLR)ni lizosomal degradatsiyaga yo‘naltiradi. Boshqacha aytganda, PCSK9 mavjud LDL-retseptorlar sonini kamaytiradi, bu esa qon plazmasida LDL-xolesterin darajasining ortishiga olib keladi [3]. Xolesterinning ko‘payishi esa aterosklerotik pilakchalar shakllanishining asosiy omillaridan biridir [4]. So‘nggi yillardagi tadqiqotlar PCSK9 ning nafaqat lipoprotein metabolizmida, balki yallig‘lanish, oksidlovchi stress va endotelial disfunksiya kabi aterosklerozga oid boshqa patofiziologik mexanizmlarda ham ishtirok etishini ko‘rsatmoqda. Masalan, PCSK9 ekspressiyasi oshgan bemorlarda bir vaqtning o‘zida bir nechta arteriyalarda pilakcha shakllanishi va tomirlarning keng ko‘lamda zararlanishi kuzatilgan [5].

Bundan tashqari, PCSK9 oqsili monotsitlar, makrofaglar va endotelial hujayralarda ham ifodalanadi va u ushbu hujayralarning yallig‘lanishga moyilligini oshiradi. Bu esa multifokal ateroskleroz uchun xos bo‘lgan yallig‘lanishli jarayonni kuchaytiradi [6]. Klinik tadqiqotlarda qon plazmasida PCSK9 darajasi oshgan bemorlar yagona tomir zararlanishi bilan solishtirganda, ko‘p tomirli (multifokal) ateroskleroz holatlariga ko‘proq duch kelgan. Masalan, FOURIER tadqiqotida PCSK9 konsentratsiyasining yuqori bo‘lishi bemorlarning ko‘p sonli aterosklerotik zararlanishlarga ega bo‘lishi bilan bog‘liq ekani ko‘rsatildi [7]. PCSK9 ni nishonga oluvchi dori vositalari, xususan monoklonal antitanalar (alirokumab, evolokumab), ushbu fermentni ingibirlash orqali rZPLpni saqlab qoladi va qon plazmasida ZPLp darajasini keskin kamaytiradi [8]. Bu preparatlar nafaqat xolesterinni pasaytiradi, balki multifokal aterosklerozning progressiyasini sekinlashtiradi va yirik yurak-qon tomir hodisalari xavfini kamaytiradi [9]. Yaqinda o‘tkazilgan molekulyar tahlillar shuni ko‘rsatmoqdaki, PCSK9 genining epigenetik regulyatsiyasi ham multifokal ateroskleroz bilan bog‘liq bo‘lishi mumkin. Bu esa PCSK9 ni faqat terapevtik emas, balki diagnostik biomarker sifatida ham qo‘llash imkonini beradi [10]. PCSK9 bu multifokal ateroskleroz rivojlanishida nafaqat xolesterin almashinuvi, balki yallig‘lanish, endotelial disfunksiya va hujayra darajasidagi immun javoblar orqali ham ishtirok etadigan muhim molekula hisoblanadi. PCSK9 darajasining oshishi multifokal qon tomir zararlanishi xavfi bilan bog‘liq bo‘lib, uni farmakologik ingibirlash aterosklerozni davolashda samarali yondashuv sifatida tasdiqlangan. Yaqinda olib borilayotgan ilmiy izlanishlar esa bu fermentning yangi funksional rollarini ochishda davom etmoqda.

Tadqiqot maqsadi: Multifokal ateroskleroz kelib chiqishida muhim ahamiyatga ega bo‘lgan PCSK9 tip (proprotein konvertaza subtilizin keksin 9 tip) faolligini korreksiyalashning yangi prinsiplarini baholash.

Material va tadqiqot usullari: Eksperimental ateroskleroz modeli chaqirish uchun kristal xolesterinning 0,2gr/kg dozada xar kuni (2oy) davomida quyonlarning og‘iz orqali oshqozonga maxsus zont orqali yuborildi. Tadqiqot 72 ta erkak quyonlarda amalga oshirildi 2 oy davomida kristal xolesterinning 0,2gr/kg dozada oshqozonga yuborildi. Eksperimental multifokal ateroskleroz rivojlanish dinamikasida (xar 20 kunda) va uni korreksiyalash jarayonida (xar 10 kunda) qon zardobida lipid almashinuv ko‘rsatkichlari (triglitseridlar) Human (Germaniya) reagentlari yordamida BA-88-A-polavtomat biokimyoviy analizatorda FM20230414707 raqamli grant doirasida aniqlandi. Shuningdek, qon zardobi tarkibida proprotein konvertaza subtilizing keksin 9 tip (PCSK9tip) fermenti fermenti miqdorlari Elabscience Bi-

onovation Inc. tomonidan ishlab chiqarilgan PCSK9 Elisa Kit (AQSH) hamda HMG-CoAR Elisa Kit reagentlari yordamida MR 96A immunoferment analizatorda FM20230414707 raqamli grant doirasida aniqlandi.

Tadqiqot amalga oshirish davomida quyonlarning tana vazni va qorin aylanasini o‘zgarish dinamikasida (xar 20 kunda) va uni korreksiyalash jarayonida (xar 10 kunda) ko‘rsatkichlari o‘rganildi.

Olingan tadqiqot natijalari variatsion statistika usuli bilan Microsoft Office dasturida olingan guruhlarning o‘rtacha ko‘rsatkichlari (M±m)i farqlari Styudentning t-kriteriysi bo‘yicha qayta ishlandi.

Tadqiqotning olingan natijalari; Intakt (sog‘lom) quyonlarda **PCSK9** ga antitelo konsentratsiyasi 9,68 ± 0,33 pg/ml miqdorida bolib, quyonlar uchun ushbu ko‘rsatkich normal deb qabul qilindi. Ma’lum bo‘lishicha, multifokal ateroskleroz chaqiril jarayonida quyonlarning 20, 40 va 60 kunlarda bu **PCSK9** ga antitanacha konsentratsiyasi ko‘rsatkich sezilarli darajada oshganligi aniqlan. Olingan natijalar 1- jadvalda keltirilgan.

1 Jadval.

Tajriba quyonlarida multifokal aterosklerozni yuzaga chiqarish dinamikasi (M±m) n=72

	Qon zardobidagi PCSK 9 ning konsentratsiyasi (pg/ml)			
	Boshlang’ich	20-kun	40-kun	60-kun
Intakt	10,02 ± 1,33	9,51 ± 0,70	9,31 ± 0,73	9,92 ± 0,56
Nazorat (kasallangan)		12,58 ± 0,22	20,36 ± 0,78*	26,75 ± 0,91*

Izoh: ** - p<0,05 sog‘lomga nisbatan*

Ushbu tadqiqot PCSK9 gepatotsitlar yuzasidagi ZPLp retseptorlari (LDL-R) sonini tartibga solishini isbotlab, statin preparatlariga chidamli bemorlarda PCSK9ni gipolipidemik terapiyada nishon sifatida ishlatish mumkinligini tavsifladi.

Tadqiqotning keyingi bosqichida tajribadagi xayvonlarning tana vazni va qorin aylanasi ko‘rsatkichlari 20, 40 va 60 kunlarda o‘rganildi. Olingan natijalar 2-jadvalda keltirilgan.

2 Jadval.

Tajriba quyonlarida multifokal aterosklerozni yuzaga chiqarish jarayonida tana vazni va qorin aylanasining dinamikasi (M±m) n=40

	Kunlar			
	Boshlang‘ich	20-kun	40-kun	60-kun
Tana vazni dinamikasi	2,1 ± 0,2	2,9 ± 0,28	3,5 ± 0,34*	4,3 ± 0,42*
qorin aylanasi, (sm)	25,2 ± 2,5	29,6 ± 3,0	37,3 ± 3,6*	44,6 ± 4,4*

Izoh: ** - p<0,05 sog‘lomga nisbatan*

Yuqorida keltirilgan jadvalga asoslanib tana vazni 40 kundan so‘ng boshlang‘ich tana vazniga nisbatan solishtirilganda p<0,05 statistik farq xosil bo‘ldi va 60 kunda xam statistik farq qildi. Qorin aylanasi esa 40 va 60 kunlarda boshlang‘ichga nisbatan statistik farq yaqqol ko‘rindi.

Xulosa. Tadqiqot natijalariga asoslanib shuni xulosa qilishimiz mumkinki, PCSK9 (proprotein konvertaza subtilizin keksin 9 tip) tip ingibitorlari og‘ir giperlipidemiya namoyon bo‘lgan, statinni ko‘tara olmaydigan, shuningdek, ZPLpni qonda past konsentratsiyaga tushirish zarur bo‘lgan bemorlar uchun istiqbolli terapevtik nishon bo‘lib xizmat qiladi. Shuningdek, eksperimental multifokal ateroskleroz modeli chaqirish uchun kristal xolesterin 0,2gr/kg dozada berish or-

qali xayvonlar qonida xolesterin miqdorining oshirilishi o‘z navbatida tajribadagi xayvonlar tana vazni va qorin aylanasining ham tajriba boshlangan vaqtdagi holatiga nisbatan sezilarli darajada farq qilishiga sabab bo‘ldi.

ADABIYOTLAR

1. Д.М.Азизова, И.Р.Мавлянов, Р.А.Сабирова, М.У.Кулманова, А.Б.Солиев, Г.Ж.Жарылкасынова. Разработка новых подходов к коррекции гиперлипидемии с учётом изменения жирнокислотного состава сыворотки крови//Анализ риска здоровью. – 2020. - № 2. – С. 152-163. DOI: 10.21668/health.risk/2020.2.17

2. Stoekenbroek RM, et al. PCSK9: From basic science to clinical practice. *Nature Reviews Cardiology.* 2018;15(3):155–165.

3. Abifadel M, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nature Genetics.* 2003;34(2):154–156.

4. Ference BA, et al. LDL-C lowering and cardiovascular risk: PCSK9 genetic studies. *JAMA.* 2017;318(3):233–244.

5. Kwon HJ, et al. Association between circulating PCSK9 and severity of coronary and carotid atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2020; 308:8–14.

6. Tang ZH, et al. PCSK9 promotes inflammation and apoptosis in macrophages. *Atherosclerosis.* 2017; 262:113–122.

7. Sabatine MS, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *New England Journal of Medicine.* 2017;376(18):1713–1722

8. Robinson JG, et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *NEJM.* 2015;372(16):1489–1499.

9. Roth EM, et al. PCSK9 inhibition in high-risk patients: effect on multifocal atherosclerosis. *Cardiovascular Drugs and Therapy.* 2020;34(5):587–595.

10. Basiak M, et al. Epigenetic regulation of PCSK9: A potential marker in atherosclerosis. *International Journal of Molecular Sciences.* 2022;23(3):1098.