

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ
ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.12.2019.Tib.30.03 РАҚАМЛИ
ИЛМИЙ КЕНГАШ АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

АЗИЗОВА ДИЛЗОДА МАРАТОВНА

**АТЕРОСКЛЕРОЗДА АПОПРОТЕИНЛАРНИНГ РЕЦЕПТОРЛАР
БИЛАН ТАЪСИРЛАНИШИНИНГ МОЛЕКУЛЯР-ҲУЖАЙРАВИЙ
МЕХАНИЗМЛАРИ**

03.00.01 – Биокимё

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc) ДИССЕРТАЦИЯСИ
АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ–2024

Фан доктори (DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора наук (DSc)

Contents of Dissertation Abstract of the Doctor of Science (DSc)

Азизова Дилзода Маратовна

Атеросклерозда апопротеинларнинг рецепторлар билан таъсирланишининг молекуляр-хужайравий механизмлари..... 3

Азизова Дилзода Маратовна

Молекулярно-клеточные механизмы взаимодействия апопротеинов с их рецепторами при атеросклерозе..... 33

Azizova Dilzoda Maratovna

Molecular cellular mechanisms of interaction of apoproteins with their receptors in atherosclerosis..... 61

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List of published works 68

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ
ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.12.2019.Tib.30.03 РАҚАМЛИ
ИЛМИЙ КЕНГАШ АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

АЗИЗОВА ДИЛЗОДА МАРАТОВНА

**АТЕРОСКЛЕРОЗДА АПОПРОТЕИНЛАРНИНГ РЕЦЕПТОРЛАР
БИЛАН ТАЪСИРЛАНИШИНИНГ МОЛЕКУЛЯР-ҲУЖАЙРАВИЙ
МЕХАНИЗМЛАРИ**

03.00.01 – Биокимё

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc) ДИССЕРТАЦИЯСИ
АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ–2024

Фан доктори (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2021.2.DSc/Tib551 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент тиббиёт академиясида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгашнинг веб-саҳифасида (www.tma.uz) ва «ZiyoNet» Ахборот таълим порталида (www.ziynet.uz) жойлаштирилган

Илмий маслаҳатчи:

Сабилова Рихси Абдукадировна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Юлдашев Носир Мухамеджанович
биология фанлари доктори, профессор

Парпиева Наргиза Нусратовна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Ишигов Ибрагим Агаевич
тиббиёт фанлари доктори, профессор
(Қозғистон Республикаси)

Етакчи ташкилот:

Тошкент давлат стоматология институти

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.30.03 рақамли Илмий кенгаш асосидаги бир марталик илмий кенгашнинг 2024 йил «___» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100109, Тошкент ш., Олмазор тумани, Фаробий кўчаси, 2-уй. Тошкент тиббиёт академиясининг 10-ўқув биноси, 1-қават. Тел./факс: (+99871) 150-78-25, e-mail: info@tma.uz).

Диссертация билан Тошкент тиббиёт академияси Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (___ рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси 2-уй. Тел./факс: (99878) 150-78-14).

Диссертация автореферати 2024 йил «___» _____ куни тарқатилди.

(2024 йил «___» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси)

Г.И. Шайхова

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш асосидаги бир марталик илмий кенгаш раиси, тиббиёт фанлари доктори, профессор

Д.Ш. Алимухамедов

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш асосидаги бир марталик илмий кенгаш илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори, доцент

М.Ж. Аллаева

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш асосидаги бир марталик илмий семинар раиси, биология фанлари доктори, профессор

КИРИШ (фан доктори (DSc) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Дунёда юрак қон томир касалликлари (ЮҚТК) - ўлим ва ногиронликнинг асосий сабаби, у туфайли йилига 17,9 млн. киши ҳаётдан кўз юмади. Бу сайёрадаги барча ўлимларнинг учдан бир қисми, ноинфекцион касалликлар билан боғлиқ ўлимларнинг деярли ярмини ташкил қилиб ва бу ўлимларнинг 85% га яқини юрак касалликлари ва инсульт сабабли рўй беради. Бундан ташқари, 70% беморлар юрак қон томир тизими касалликларидан тўсатдан вафот этади. 50% дан ортиқ ҳолларда атеросклерознинг субклиник босқичида содир бўлади. Аксарият юрак қон томир тизими касалликларининг асосида атеросклероз бўлиб, у кўп йиллар давомида клиник белгиларсиз, ирсий омилларсиз, турмуш тарзига таъсир қилмасдан содир бўлади. ЖССТ маълумотларига кўра «...юқумли бўлмаган патологиялар орасида ЮҚТК билан касалланиш умумий аҳолининг 12% ини, ўлим ҳолатларининг 30% ини ташкил этади...»¹. Атеросклерознинг кенг тарқалганлиги ва ўлим даражасининг юқорилиги уни даволашни замонавий тиббиётнинг ўткир муаммолар сирасига киритиш зарурлигини белгилайди. Ҳозирги кунда атеросклерозни эрта ташхислаш учун бир қатор янги биологик маркерлар ишлаб чиқилган, аммо уларни клиник диагностика амалиётида қўллаш бўйича аниқ кўрсатмалар йўқ. Атерогенезнинг патофизиологик йўллари аниқлайдиган циркулятор биомаркерлар субклиник атеросклеротик томир ўзгаришларини визуализация қилишда инвазив усулларида кўра хавфни эрта аниқлашда кўпроқ маълумот беради. Юқоридагилардан келиб чиққан ҳолда, томирларнинг атеросклеротик зарарланишида эрта ташхислаш ва коррекциялаш зарарсиз, самарали таъсир қилувчи, табиий ва антиоксидант хусусиятларга эга дори воситаларнинг таъсирини баҳолаш замонавий биокимёнинг ечимини топиш зарур бўлган долзарб масалаларидан бири ҳисобланади.

Жаҳонда атеросклерозда апопротеинларнинг рецепторлар билан таъсирланишининг молекуляр-ҳужайравий механизмларини баҳолашни такомиллаштириш бўйича қатор мақсадли илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Бу борада атеросклеротик шикастланиш ривожланишида липопротеинга-ассоцирланган фосфолипаза А₂нинг (ЛП-ФЛА₂) аҳамиятини, фосфолипидлар фракциясини ва ёғ кислоталар спектрини, ЗПЛП рецепторлари ва оксидант-антиоксидант тизими бузилишининг аҳамиятини, уларнинг атеросклероз ривожланиш динамикасидаги ўзгаришини; атеросклерозда липопротеин кўрсаткичларига, ЛП-ФЛА₂ фаоллигига, фосфолипид ва ёғ кислоталар миқдorigа статинлар билан биргаликда био-препарат «Биомайс»ни қўллаш самарадорлигини баҳолаш, атеросклерозда липопротеин рецепторлари аппаратининг тикланиш даражасига, оксидант-антиоксидант тизим кўрсаткичларига биомайс + статинларни комплексда қўллаш мақсадга мувофиқлигини морфологик асослашга қаратилган илмий тадқиқотлар алоҳида аҳамият касб этмоқда.

¹ World health statistics 2023: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals

Мамлакатимизда тиббиёт соҳасини ривожлантириш, тиббий тизимни жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, жумладан, турли этиологияли соматик касалликларни олдини олишга қаратилган муайян чора-тадбирлар амалга оширилмоқда. Бу борада 2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегиясининг етти устивор йўналишига мувофиқ аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтаришда «...бирламчи тиббий-санитария хизматида аҳолига малакали хизмат кўрсатиш сифатини яхшилаш...»² каби вазифалар белгиланган. Ушбу вазифалардан келиб чиққан ҳолда, жумладан, атеросклерозда апопротеинларнинг рецепторлар билан таъсирланишининг молекуляр-хужайравий механизмларини баҳолашни такомиллаштириш борасида тадқиқотларни амалга ошириш мақсадга мувофиқдир

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ-60-сон «Янги Ўзбекистоннинг 2022-2026 йилларга мўлжалланган тараққиёт стратегияси тўғрисида», 2018 йил 7 декабрдаги ПФ-5590-сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисидаги»ги Фармонлари, 2017 йил 20 июндаги ПҚ-3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017-2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида», 2022 йил 26 январдаги ПҚ-103-сон «Юрак-қон томир касалликларининг олдини олиш ва даволаш сифатини ошириш чора-тадбирлари тўғрисида», 2020 йил 10 ноябрдаги ПҚ-4887-сон «Аҳолининг соғлом овқатланишини таъминлаш қўшимча чора-тадбирлари тўғрисида»ги қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялари ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий тадқиқотлар шарҳи³. Атеросклерозда апопротеинларнинг уларнинг рецепторлари билан ўзаро таъсирининг молекуляр-хужайравий механизмларини баҳолашни такомиллаштиришга йўналтирилган қатор илмий изланишлар жаҳоннинг етакчи илмий марказлари ва олий таълим муассасалари, жумладан: University of Chicago, University of Minnesota, Harvard University, Oppenheimer Atherosclerosis Research Center (АҚШ); Technische Universität München, Ludwig-Maximilians University, University Heart Center Freiburg (Германия); University of Turku (Финландия); Maastricht University (Нидерландия); Lund University (Швеция); University of South China (Хитой); А.Л.Мясников номидаги Клиник кардиология

²Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ-60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида»ги Фармони

³ Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи www.uchicago.edu, www.twincities.umn.edu, www.hartfordinternational.edu, www.cshs.org, www.tum.de, www.lmu.de, www.ims.uniklinik-freiburg.de, www.utu.fi, www.maastrichtuniversity.nl, www.lu.se, www.usc.edu.cn, www.rusintervention.ru, www.cardiocenter.uz, www.tta.uz

илмий тадқиқот институти (Россия Федерацияси), Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий тиббиёт маркази, Тошкент тиббиёт академияси (Ўзбекистон)да олиб борилмоқда.

Атеросклерозда апопротеинларнинг рецепторлар билан таъсирланишининг молекуляр-хужайравий механизмларини баҳолашни такомиллаштириш борасида олиб борилган илмий тадқиқотлар натижасида қатор, жумладан, қуйидаги натижалар олинган: атеросклероз ривожланишида зичлиги паст бўлган липопротеидлар, липидлар, иммунитет ва генлар билан боғлиқлигининг иммуногенетикасининг ўрни ва аҳамияти асосланган (University of Florida, Oppenheimer Atherosclerosis Research Center, АҚШ); атеросклерозда тўқима омили йўлининг ингибитори ва қон томирларининг стенозида кальцификация аҳамияти исботланган (University of South China (Хитой), University of Milan, Италия); атеросклерозда дислипидемиянинг, оилавий гиперхолестеринемиянинг ва тўйинган ёғ кислоталарининг атеросклеротик жараёнларнинг фаоллашувидаги ўрни кўрсатиб ўтилган (Technische Universität München, Олмания; University of Fudan, Хитой); атеросклерозда биокимёвий ўзгаришларни баҳолашда алоҳида хужайраларда РНКни секвенирлаш тартиби ишлаб чиқилган (University of Minnesota, АҚШ); ҳаёт тарзи ва анаъанавий хавф омилларидан ташқари атеросклерозга сабаб бўлувчи янги ташқи таъсирлар исботланган (University of Ludwig-Maximilians, University of Heart Center Freiburg, Германия); атеросклерозда апопротеинларнинг рецепторлар билан таъсирланишининг молекуляр-хужайравий механизмларини баҳолаш тартиби такомиллаштирилган (Тошкент тиббиёт академияси, Ўзбекистон).

Дунёда атеросклерозда апопротеинларнинг рецепторлар билан таъсирланишининг молекуляр-хужайравий механизмларини баҳолашни такомиллаштириш қатор, жумладан, қуйидаги устувор йўналишларда илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда: тажрибавий атеросклерозда липопротеин кўрсаткичларига «Биомайс»ни статинлар билан биргаликда қўллаш самарадорлигини аниқлаш механизмини ишлаб чиқиш; тажрибавий атеросклерозда ЛП-ФЛА2 фаоллигига, фосфолипид ва ёғ кислоталар таркибига «Биомайс»ни статинлар билан биргаликда қўллаш самарадорлигини баҳолаш; тажрибавий атеросклероз ривожланган қуёнларда липопротеин рецепторлари тизимининг тикланиш даражаси, оксидант-антиоксидант тизимининг кўрсаткичлари бўйича «Биомайс»ни статинлар билан биргаликда қўллаш самарадорлигини баҳолаш ва морфологик асослаш тартибини такомиллаштириш.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Дунё олимлари атеросклероз ривожланишининг молекуляр-хужайравий механизмлари ва эрта ташхислаш мезонларини ишлаб чиқиш бўйича тадқиқотлар олиб бормоқда. Склероз жараёнини эрта ташхислашга визуал, циркулятор ва генетик биомаркерларни бирлаштирган тадқиқот натижалари илмий нашрларда баён қилинган (С.А.Adam, D.L.Şalaru, С.Prisacariu, 2022; N.M.Popa-Fotea, С.E.Ferdoschi, 2023). Липопротеинлар таркибидаги тўйинган ва тўйинмаган ёғ кислоталар миқдори ва нисбати уларнинг атероген хусусиятларига таъсир қилади. ЗПЛПнинг таркибида тўйинган ёғ кислоталарнинг кўпайиши уларнинг ярим яшаш даврини

узайтиради, оксидланиши, гликозирланиши ва қон томир интимасида тўпланишини чақиради, бу эса атеросклерознинг ривожланишига олиб келади (S.Berger, G.Raman, R.Vishwanathan, 2015). Қондаги Лп(а)нинг юқори миқдори ва қон томир стенози даражаси ўртасидаги бевосита мусбат боғлиқлик борлиги ўрганилган (A.Maloberti, S.Fabbri, V.Colombo, E.Gualini, 2022). M.R.Linton et al. (2019) фикрича шикастланган томирлар интимасида ЛП(а) фибрин ёки гликозаминогликанларга боғланиш қобилияти юқори, яллиғланишни келтириб чиқаради. Шунини таъкидлаш керакки, қондаги липопротеинлар ва уларнинг рецепторлари атерогенезнинг асосий омиллари ҳисобланади. Гиполипидемик таъсирга эга янги фармакологик воситаларнинг муҳим манбаи ўсимлик хом ашёси ҳисобланади. Уларнинг таркибида октакозанол спирт ҳосиласи поликозанол мавжуд. У энг кўп миқдорда буғдой майсасининг мойида учрайди. Унинг яллиғланишга қарши, гепатопротектив ва бошқа фармакологик таъсирлари исботланган (Н.С.Родионова, Т.В.Алексеева, 2014). Дислипидемия ва атеросклерозни даволашда энг кўп қўлланиладиган фармакологик воситалар гуруҳига статин ва фибратлар киради (J.Perk, G.E.Backer, H.I.Gohlke, 2012; S.J.Nicholls, 2016; N.J.Viney, 2016; И.В Сергиенко, 2021), аммо уларнинг самарадорлиги ножўя таъсирлар мавжудлиги сабабли зиддиятли бўлиб қолмоқда.

Ўзбекистонда қон-томир касалликларнинг олдини олиш ва самарали даволаш усуллари тadbик қилиш бўйича - эрта ташхислаш диагностика усулларида бошлаб биокимёвий кўрсаткичларни ўрганиш ва беморларни умрини узайтириш бўйича қатор илмий тадқиқотлар олиб борилган (Р.Д.Курбанов, 2017; Х.Я.Каримов, 2021; З.Р.Хайбулина, 2022; Н.М.Юлдашев, 2022), бироқ, атеросклерозда апопротеинларнинг рецепторлар билан таъсирланишининг молекуляр-хужайравий механизмларини баҳолаш такомиллаштирилмаган.

Замонавий хорижий ва маҳаллий адабиёт манбалари атеросклерозда фармакологик таъсир қилиш учун янги молекуляр-биологик нишонларни излаш ва гиполипидемик таъсирга эга янги биологик фаол бирикмаларни яратиш масаласи ҳали ҳам долзарблигини тасдиқламоқда. Тажрибавий атеросклерозда липопротеин кўрсаткичларига «Биомайс»ни статинлар билан биргаликда қўллаш тартиби яратилмаган. Тажрибавий атеросклерозда ЛП-ФЛА2 фаоллигига, фосфолипид ва ёғ кислоталар таркибига «Биомайс» биологик фаол қўшимчаси статинлар билан биргаликда қўлланилмаган. Тажрибавий атеросклероз ривожланган куёнларда липопротеин рецепторлари аппаратининг тикланиши, оксидант-антиоксидант тизимининг кўрсаткичларига БФҚ «Биомайс» статинлар билан биргаликда қўллашда биокимёвий ва морфологик кўрсаткичларни баҳолаш орқали муаммонинг ечимини топиш бугунги кунда ҳал қилиниш лозим бўлган долзарб муаммолардан бири ҳисобланади.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент тиббиёт академиясининг илмий тадқиқот ишлари режасига мувофиқ №01.1800232 «Баъзи патологик ҳолатларнинг

ривожланишини молекуляр-хужайравий механизмлари ва уларни коррекциялаш» (2019-2022 йй.) ҳамда FM-2023041477 - «Қон айланиш касалликлари (Уйқу ва ёнбош артериялари атерокальцинози) клиник биокимёвий ва патологогенетик муаммолари, неврологик, когнитив, суяк бўғимлари асоратларини даволаш» (2023-2025 йй.) грант лойиҳаси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади атеросклероз ривожланишининг молекуляр-хужайравий механизмларини, апопротеинларнинг рецепторлари билан ўзаро таъсирини аниқлашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

атеросклероз ривожланишида липопротеинларнинг ролини ўрганиш;

атеросклероз ривожланишида ЛП-ФЛА₂ нинг аҳамияти, фосфолипидлар таркиби ва ёғ кислоталар спектридаги ўзгаришларини исботлаш;

ЗПЛП рецепторлари ва оксидант-антиоксидант тизими бузилишининг аҳамиятини, уларнинг тажрибавий атеросклероз ривожланишида ўзаро боғлиқлигини исботлаш;

тажрибавий атеросклерозда липопротеин кўрсаткичларига «Биомайс»ни статинлар билан биргаликда қўллаш самарадорлигини баҳолаш;

тажрибавий атеросклерозда ЛП-ФЛА₂ фаоллигига, фосфолипид ва ёғ кислоталар таркибига «Биомайс»ни статинлар билан биргаликда қўллаш самарадорлигини баҳолаш;

тажрибавий атеросклероз ривожланган қуёнларда липопротеин рецепторлари аппаратининг тикланиш даражаси, оксидант-антиоксидант тизимининг кўрсаткичларига берилган комплексни қўллаш самарадорлигини баҳолаш ва морфологик асослаш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида тана оғирлиги 2400–3000 грамм бўлган 108 дона Шиншилла зотига тегишли оқ эркак қуёнлар, Ультрокс препарати ва биологик фаол қўшимча «Биомайс» олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида атеросклерозда апопротеинларнинг рецепторлар билан таъсирланишининг молекуляр-хужайравий механизмларини баҳолашда қон зардоби, плазмаси ва эритроцитлар, морфологик текширувлар учун қуёнлар аортасининг бўлаклари олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тажрибавий атеросклерозда апопротеинларнинг рецепторлар билан таъсирланишининг молекуляр-хужайравий механизмларини баҳолаш учун биокимёвий, иммунофермент, морфологик ва статистик тадқиқот усулларидадан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

томирларнинг атеросклеротик шикастланиш даражасига мос равишда қуёнларнинг қон зардобида ЗПЛП рецепторига антитаначаларнинг атеросклероз ривожланишида камайиши, LOX-1га эса аксинча антитаначалар миқдорининг кўтарилиши исботланган, улар атеросклерозни башорат қилишга ишончли мезон бўлиши мумкин;

қуёнларда тажрибавий атеросклерознинг ривожланиш динамикасида қон зардобидаги липопротеин спектридаги бузилишлар Лп(а) миқдори билан ва Лп-ФЛА₂ фаоллашуви ўртасидаги боғлиқлик аниқланган, кўрсаткичларнинг

даражаси атеросклерознинг ривожланиши ва атеросклеротик плакчани беқарор ҳолатга ўтиши исботланган;

илк бор ЛП-ФЛА₂ фаоллашуви ва фосфолипидлар асосий фракцияларининг пасайиши ўртасида боғлиқлик аниқланган. Бу уларнинг лизоҳосилаларининг, тўйинган пальмитин ва стеарин ёғ кислоталар миқдорининг ошиши ва кўп тўйинмаган ёғ кислоталар миқдорининг камайиши фонида хайвонлар қон томирларида беқарор атеросклеротик плакчаларнинг мавжудлиги билан боғлиқлик аниқланган;

гиперлипидпероксидация ва ферментатив антиоксидант ҳимоя фаоллигининг пасайиши ўртасидаги боғлиқлик исботланган: СОД ва каталаза фаоллиги ЛП-ФЛА₂, LOX-1, ЛП (а), ЗПЛПлар билан кучли манфий, ЗЮЛП ва ЗПЛП рецептор миқдори билан мусбат боғлиқлик аниқланган;

тажрибавий атеросклероз ривожланган қуёнларнинг липидлар, липопротеинлар, фосфолипидлар ва ёғ кислоталар спектридаги бузилишларни коррекциялашда «Биомайс»нинг самарадорлиги ва таъсири бўйича «ультрокс» препаратидан кам эмаслиги исботланган;

илк бор ЗПЛП рецепторлари орқали қабул қилиш бузилишларини тиклашда, ЛП-ФЛА₂ фаоллигига, LOX-1, ЛП(а), фосфолипид ва ёғ кислоталар таркибига, прооксидант-антиоксидант тизимнинг ўзгаришларига, айниқса ультрокс билан комплекс фойдаланилганда «Биомайс»нинг (таркибида витамин Е, кўп тўйинмаган ёғ кислоталар мавжудлиги сабаб) таъсири исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

атеросклеротик плакчанинг барқарорлигини аниқлаш учун энг оддий, энг қулай ва хавфсиз янги маркерлари танланган: ЛП-ФЛА₂, ЗПЛП ва оксЗПЛП (LOX-1) рецепторларига антитаначалар;

атеросклерозда ЛП-ФЛА₂ ва тўйинган ёғ кислоталарни (пальмитин (C16:0) ва стеарин (C18:0)) қон зардобидида концентрациясини назорат қилиш муҳим, чунки уларнинг кўпайиши қон томирларда беқарор атеросклеротик плакчаларнинг пайдо бўлиши/борлиги нисбий хавфининг ошиши билан боғлиқлиги баҳоланган;

атеросклерозни даволаш учун антиатеросклеротик таъсири бўйича классик статинлардан кам бўлмаган, таркибида кўп тўйинмаган ёғ кислоталар, ёғда ва сувда эрийдиган витаминлар, антиоксидантлар ва поликоназол сақлайдиган янги биологик фаол қўшимча – гипохолестеринемик таъсир кўрсатувчи биомайс таклиф қилинган;

комплекс биокимёвий, иммунофермент ва морфологик тадқиқотлар асосида тажрибавий атеросклерозда ультрокс ва «Биомайс»ни биргаликда қўллашнинг юқори самарадорлиги асосланган. Маҳаллий табиий биологик фаол қўшимча - гиперхолестеролемиа ва атеросклерозни коррекциялашда энг оддий, қулай, хавфсиз ва самарали усул.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги ишда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган тадқиқотларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, етарли даражада тажрибавий хайвонлар танланганлиги, қўлланилган усулларнинг замонавийлиги, уларнинг бири иккинчисини

тўлдирадиган биокимёвий, иммунофермент ва статистик тадқиқот усуллар асосида атеросклерозда апопротеинларнинг рецепторлар билан таъсирланишининг молекуляр-хужайравий механизмларини аниқлашнинг ўзига хослигини баҳолашни такомиллаштиришда халқаро ҳамда маҳаллий тажрибалар билан таққосланганлиги, хулоса, олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқлаганлиги билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти зичлиги паст липопротеинлар ва унинг оксидланган шаклига рецепторларнинг, Лп-ФЛА₂ ва Лп(а)ларнинг беқарор плакча ҳосил бўлишидаги муҳим аҳамияти кўрсатилгани, оксидант-прооксидант тизим ўртасидаги номутаносиблик, атероген липопротеинларнинг рецепторлар томонидан тутилишининг бузилиши аниқлангани, тўйинган ёғ кислоталарининг тўпланиши, аортада атеросклеротик ўзгаришларнинг ривожланишига таъсири ўрганилган, оксидланиш жараёнларини камайтириш, липид алмашинувини меёрлаштириш ва ЗПЛПнинг оксидланишини камайтириши ҳисобига «Биомайс»ни антиатероген таъсирининг молекуляр механизмлари тўғрисида оригинал маълумотлар олингани, тадқиқот натижалари «Биомайс»ни ультрокс билан биргаликда клиник синовлар учун муқобил гиполипидемик даволаш усули сифатида тавсия қилиш имконини назарий асослари яратилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти атеросклерознинг янги маркерлари: ЛП-ФЛА₂, ЗПЛП ва оксидланган ЗПЛП (LOX-1) рецепторларига антитаначалар ёрдамида атеросклеротик плакча барқарорлигини баҳолашнинг энг оддий, энг қулай ва хавфсиз усули таклиф қилинган, қон томирларда беқарор атеросклеротик плакчаларнинг пайдо бўлиш (мавжудлигининг) нисбий ҳавфини назорат қилиш учун тестлар таклиф қилингани: ЛП-ФЛА₂га антитаначалар миқдори, шунингдек тўйинган, тўйинмаган ёғ кислоталарнинг таркиби ва уларнинг нисбати, ультрокс ва «Биомайс»ни биргаликда қўллаш даволаш натижаларини яхшилайтиди.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.

Тошкент тиббиёт академияси Эксперт кенгашининг 2024 йилдаги 9 апрелдаги 04/096-сон хулосасига кўра (илмий янгиликни бошқа соғлиқни сақлаш муассаларига жорий этиш бўйича Тошкент тиббиёт академиясининг 2024 йил 27 мартаги 09/15041-сонли хати Соғлиқни сақлаш вазирлигига тақдим этилган):

биринчи илмий янгилик: томирларнинг атеросклеротик шикастланиш даражасига мос равишда қуёнларнинг қон зардобидида ЗПЛП рецепторига антитаначаларнинг атеросклероз ривожланишида камайиши, LOX-1га эса аксинча антитаначалар миқдорининг кўтарилиши ва улар атеросклерозни прогноз қилишга ишончли прогностик мезон бўлиб хизмат қилиши исботлангани Тошкент педиатрия тиббиёт институти фундаментал тадқиқотлар лабораторияси бўйича 31.08.2023 йилдаги 333-сон, Бухоро вилоят кўп тармоқли тиббиёт маркази бўйича 16.06.2023 йилдаги 60-сон, Тошкент тиббиёт академияси кўп тармоқли клиникаси бўйича 09.11.2023 йилдаги 131-сон ҳамда

Республика шошилич тиббий ёрдам илмий маркази Наманган филиали бўйича 07.11.2023 йилдаги 249/7-сон буйруқлари билан амалиётга жорий этилган. *Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги қуйидагилардан иборат:* таклиф этилган натижалар касалликни профилактика қилиш, (клиник олди) ташхислаш, ва даволашга қаратилган усулларни яратиш учун назарий асос бўлиб хизмат қилади. Бу имконият асоратларини олдини олишга, юрак қон томир касалликларини ташхислаш тартибини яхшилашга эришиш имконини беради. *Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги:* таклиф этилаётган ташхислаш усули гиперхолестеринемия ривожланган беморларда асоратларни эрта аниқлаш, ташхислаш тадбирларини тўғри ўтказиш имконини бериб, бир нафар бемор ҳисобига бюджет маблағларини 2098000 сўмга иқтисод қилишга эришилган (1 бемор учун коронарография ўтказиш ўртача 2098000 сўмни ташкил қилади). Хулоса: томирларнинг атеросклеротик шикастланиш даражасига мос равишда атеросклероз ривожланган қуёларнинг қон зардобиди зичлиги паст липопротеин (ЗПЛП) рецепторига антитаначалар миқдори камайди ЛОХ-1га эса аксинча антитаначалар миқдори кўтарилади. Атеросклерозни ўз вақтида прогностлаш, бу касаллик билан боғлиқ бўлган салбий асоратларининг учрашини камайтиради. Бу бир нафар бемор текширувида бюджет маблағларини 2098000 сўмга иқтисод қилиш имконини берган;

иккинчи илмий янгилик: тажрибавий атеросклерознинг ривожланиш динамикасида қон зардобидидаги липопротеин спектридаги бузилишлар Лп(а) миқдори билан ва Лп-ФЛА₂ фаоллашуви ўртасидидаги боғлиқлик аниқланган. Бу кўрсаткичларнинг даражаси атеросклерознинг ривожланиши ва атеросклеротик плакчани беқарор ҳолатга ўтиши билан боғлиқлиги Тошкент педиатрия тиббиёт институти фундаментал тадқиқотлар лабораторияси бўйича 31.08.2023 йилдаги 333-сон, Бухоро вилоят кўп тармоқли тиббиёт маркази бўйича 16.06.2023 йилдаги 60-сон, Тошкент тиббиёт академияси кўп тармоқли клиникаси бўйича 09.11.2023 йилдаги 131-сон ҳамда Республика шошилич тиббий ёрдам илмий маркази Наманган филиали бўйича 07.11.2023 йилдаги 249/7-сон буйруқлари билан амалиётга жорий этилган. *Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги қуйидагилардан иборат:* тадқиқот натижаларини жорий қилиш беморларда даволаш самарадорлигини оширишга ва тробоэмболия ривожланиш хавфини эрта аниқлаш имконини беради. Олинган натижалар, атеросклероз сабаб юзага келувчи асоратлар – юрак инфаркти ва геморрагик инсультларни даволаш ва олдини олиш тартибини қўллаш орқали самарали даволаш тартибини татбиқ этиш имконини берган. *Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги:* атеросклероз ривожланиш динамикасида қон зардобидидаги Лп(а)га антитаначалар миқдори ортиши ва Лп-ФЛА₂ни фаоллашувини аниқлаш орқали атеросклерознинг прогрессияланиши ва атеросклеротик плакча беқарор ҳолатга ўтиши исботланганда бир нафар бемор учун бюджет маблағларини 2098000 сўмга иқтисод қилишга эришилган (1 бемор учун коронарография ўтказиш ўртача 2098000 сўмни ташкил қилади). Хулоса: атеросклероз ривожланиш динамикасида қон зардобидидаги Лп(а) миқдори ва ЛпФЛА₂ фаоллигини аниқлаш атеросклерозни прогрессияланиши ва атеросклеротик плакча беқарор ҳолатга

ўтишини башорат қилиш натижасида 1 нафар бемор ҳисобига бюджет маблағларини 2098000 сўмга иқтисод қилиш имконини берган;

учинчи илмий янгилик: илк бор Лп-ФЛА₂ фаоллашуви, уларнинг лизоҳосилаларининг тўпланиши фонида фосфолипидларнинг асосий фракцияларининг пасайиши, тўйинган пальмитин ва стеарин ёғ кислоталар микдорининг ошиши ва кўп тўйинмаган ёғ кислоталар микдори камайиши ўртасида ҳайвонлар қон томирларида беқарор атеросклеротик плакчаларнинг мавжудлиги билан боғлиқлик аниқлангани Тошкент педиатрия тиббиёт институти фундаментал тадқиқотлар лабораторияси бўйича 31.08.2023 йилдаги 333-сон, Бухоро вилоят кўп тармоқли тиббиёт маркази бўйича 16.06.2023 йилдаги 60-сон, Тошкент тиббиёт академияси кўп тармоқли клиникаси бўйича 09.11.2023 йилдаги 131-сон ҳамда Республика шошилич тиббий ёрдам илмий маркази Наманган филиали бўйича 07.11.2023 йилдаги 249/7-сон буйруқлари билан амалиётига жорий этилган. *Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги қуйидагилардан иборат:* Ҳайвонлар қон томирларида беқарор атеросклеротик плакчаларнинг мавжудлигига мос равишда Лп-ФЛА₂ фаоллашуви, уларнинг лизоҳосилаларининг тўпланиши фонида фосфолипидларнинг асосий фракцияларининг пасайиши, тўйинган палмитин ва стеарин ёғ кислоталар микдорининг ошиши ва кўп тўйинмаган ёғ кислоталар микдори камайиши ўртасида боғлиқликни аниқлаш; уларнинг ультраструктуравий ва биокимёвий ўзгаришларни тушуниш; асоратларни эрта прогнозлаш ва даволаш чора тадбирларини тўғри олиб бориш. *Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги:* Қон томирларида беқарор атеросклеротик плакчаларнинг мавжудлиги мос равишда Лп-ФЛА₂ фаоллашиши, уларнинг лизоҳосилаларининг тўпланиши фонида фосфолипидларнинг асосий фракцияларининг пасайиши; тўйинган палмитин ва стеарин ёғ кислоталар микдорининг ошиши ва кўп тўйинмаган ёғ кислоталар микдори камайиши ўртасида боғлиқликни аниқлаш орқали бюджет маблағларини 2098000 сўмга иқтисод қилишга эришилган (1 бемор учун коронарография ўтказиш ўртача 2098000 сўмни ташкил қилади). *Хулоса:* биз атеросклерозни эрта ташхислаш имконини берувчи бир неча муҳим инфорацион ва тўлиқ мезонларни аниқладик: ЛПФЛА₂ га фаоллашуви орқали беқарор атеросклеротик плакчаларни аниқлаш; фосфолипидларнинг лизоҳосилаларининг тўпланиши фонида асосий фракцияларининг пасайиши; тўйинган палмитин, стеарин ёғ кислоталар микдори ортиб кўп тўйинмаган ёғ кислоталарининг камайиши 1 нафар бемор ҳисобига бюджет маблағларини 2098000 сўмга иқтисод қилиш имконини берган;

тўртинчи илмий янгилик: гиперлипипероксидация ва ферментатив антиоксидант ҳимоя фаоллигини пасайиши ўртасидаги боғлиқлик аниқлангани Тошкент педиатрия тиббиёт институти фундаментал тадқиқотлар лабораторияси (31.08.2023 й.; буйруқ №333), Бухоро вилоят кўп тармоқли тиббиёт маркази (16.06.2023 й.; буйруқ №60), Тошкент тиббиёт академияси кўп тармоқли клиникаси (09.11.2023 й.; буйруқ №131) ҳамда Республика шошилич тиббий ёрдам илмий маркази Наманган филиали (07.11.2023 й.; буйруқ №249/7) амалиётига жорий этилган. *Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги қуйидагилардан иборат:* атеросклерозда гиперлипипероксидация ва ферментатив

антиоксидант химоя фаоллигини пасайиши ўртасидаги боғлиқлик исботланди. Перикисли оксидланиш жараёнларига таъсир кўрсатувчи ва антиоксидант тизимни фаоллаштирувчи моддаларни бериш ЗПЛП рецептор миқдорини оширишга сабаб бўлади, бу эса касалликни прогнозини яхшилади ва даволаш чора тадбирларини самарадорлигини оширади. Салбий асоратларни олдини олишга ёрдам беради. *Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги:* атеросклерозда гиперлипипероксидация ва ферментатив антиоксидант химоя фаоллигини пасайиши ўртасидаги боғлиқлик аниқланиши, СОД ва каталаза фаоллиги Лп-ФЛА2, ЛОХ-1, Лп (а), ЗПЛП даражалари билан кучли манфий боғлиқликка эга, ЗЮЛП ва ЗПЛП рецептор миқдори билан мусбат боғлиқлик борлигини татбиқ этиш орқали беморни шифохонада бўлиш бўлиш вақтини 1 кунга қисқартириб, 1 нафар бемор хисобига 447000 сўм иқтисод қилишга эришилган (Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий тиббиёт марказининг прејскурантига кўра шифохонада 1 кун қолиш 89000 сўмни ташкил қилади; 1 кунга ўртача 358000 сўм дори воситалари сарфланади). *Хулоса:* атеросклерозда гиперлипипероксидация ва ферментатив антиоксидант химоя фаоллигини пасайиши ўртасидаги боғлиқлик аниқлаш, СОД ва каталаза фаоллиги Лп-ФЛА2, ЛОХ-1, Лп (а), ЗПЛП даражалари билан кучли манфий боғлиқликка эга, ЗЮЛП ва ЗПЛП рецептор миқдори билан мусбат боғлиқлик борлиги ҳисобига табиий антиоксидант таъсирга эга дори воситаларни қўллаш статин таъсирида келиб чиқадиган ножўя тасирларни олдини олиб 1 нафар бемор хисобига бюджет маблағларини 447000 сўмни иқтисод қилиш имконини берган;

бешинчи илмий янгилик: тажрибавий атеросклероз ривожланган кўёнларнинг липидлар, липопротеинлар, фосфолипидлар ва ёғ кислоталар спектридаги бузилишларни коррекциялашда «Биомайс»нинг самарадорлиги ва у таъсири бўйича ультрокс препаратидан кам эмаслиги исботлангангани Тошкент педиатрия тиббиёт институти фундаментал тадқиқотлар лабораторияси бўйича 31.08.2023 йилдаги 333-сон, Бухоро вилоят кўп тармоқли тиббиёт маркази бўйича 16.06.2023 йилдаги 60-сон, Тошкент тиббиёт академияси кўп тармоқли клиникаси бўйича 09.11.2023 йилдаги 131-сон ҳамда Республика шошилинич тиббий ёрдам илмий маркази Наманган филиали бўйича 07.11.2023 йилдаги 249/7-сон буйруқлари билан амалиётга жорий этилган. *Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги қуйидагилардан иборат:* гиперхолестеринемияни узок мудат даволашда резистентлик кузатилса, липопротеинлар спектра ўзгаришлар бўлмаган ҳолатларда қон зардобиди тўйинган ёғ кислоталар миқдорини аниқлаш, беморларда мақсадсиз давомли статин препаратларни қўллашни олдини олиб, уларга индивидуал даво танлашга ва бу орқали юзага келиши мумкин бўлган ўткир асоратлар ва эрта ўлим хавфини олдини олади. *Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги:* берилган тавсиямизга амал қилиниши беморга статинлар хисобига келиб чиқадиган салбий оқибатларни олдини олиб беморга қўшимча антиоксидант қўшимчаларни қўллаш натижасида даволаниш ҳаражатини камайтириб, беморни шифохонада бўлиш вақтини 1 кунга қисқартириб, 1 нафар бемор хисобига 447000 сўм иқтисод қилишга эришилган (Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий тиббиёт марказининг

прейскурантига кўра шифохонада 1 кун қолиш 89000 сўмни ташкил қилади; 1 кунга ўртача 358000 сўм дори воситалари сарфланади). *Хулоса:* гиперхолестеринемияда фақат статин қўлланилиши резистентлик ҳолатини баҳоламаслик, беморда даволаш сифатини тушириб ва ЗПЛП ортиб боришига олиб келиши мумкун. Индивидуал гиполипидемик ва антиоксидант препаратларни танлаш, беморларда самарали даво чораларини қўллаб 1 нафар бемор ҳисобига бюджет маблағларини 447000 сўмга иқтисод қилиш имконини берган;

олтинчи илмий янгилик: илк бор Лп-ФЛА2, LOX-1, Лп(а), фосфолипид ва ёғ кислоталар таркибига, прооксидант-антиоксидант тизимга, ЗПЛП рецепторларини қабул қилиш бузилишларини тиклашда, айниқса ультрокс билан комплекс фойдаланилганда «Биомайс»нинг (таркибида витамин Е, кўп тўйинмаган ёғ кислоталар сақлайди) аҳамияти исботлангани Тошкент педиатрия тиббиёт институти фундаментал тадқиқотлар лабораторияси бўйича 31.08.2023 йилдаги 333-сон, Бухоро вилоят кўп тармоқли тиббиёт маркази бўйича 16.06.2023 йилдаги 60-сон, Тошкент тиббиёт академияси кўп тармоқли клиникаси бўйича 09.11.2023 йилдаги 131-сон ҳамда Республика шошилиш тиббий ёрдам илмий маркази Наманган филиали бўйича 07.11.2023 йилдаги 249/7-сон буйруқлари билан амалиётга жорий этилган. *Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги қуйидагилардан иборат:* Таклиф қилинган атеросклерозни даволаш усули (ультрокс + биомайс) даволаш натижаларини яхшилади ва статин дори воситасини жигарга бўлган салбий таъсирини, ногиронлик хавфини олдини олади ва шифокорга қайта мурожатларни камайтиришга олиб келади. *Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги:* атеросклероз касаллигини эрта аниқлаш ва самарали даво чораларини қўллаш статинларни дозасини ва салбий таъсирини камайтириб иқтисодий самарадорлик 447000 сўмни ташкил қилди. Препаратларни комплекда қўллаш (биомайс+ультрокс) салбий асоратларни бартараф этади, шунингдек касалхонада даволаниш давомийлигини қисқартиради, бу ҳар бир беморда бюджет маблағларини 400 минг сўмдан зиёд тежаш имконини берди (Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий тиббиёт марказининг прейскурантига кўра шифохонада 1 кун қолиш 89000 сўмни ташкил қилади; 1 кунга ўртача 358000 сўм дори воситалари сарфланади). *Хулоса:* олинган натижаларга кўра амалиётда атеросклероз мавжуд беморларда гипохолестеринемик антиоксидант «Биомайс»ни қўллаш беморларда оптимал комплекс терапия танлаш орқали ва қайта госпитализацияларни олдини олиш натижасида 1 нафар бемор ҳисобига бюджет маблағларини 447000 сўмга иқтисод қилиш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 4 та илмий-амалий анжуманларда, жумладан 2 та халқаро ва 2 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 31 та илмий иш чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий

натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 10 та мақола, жумладан, 5 таси республика ва 5 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хулоса ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 193 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида мавзунинг долзарблиги ва заруриятининг асосланиши тақдим этилган, мақсад ва вазифалар, объектлар ва тадқиқот предмети шакллантирилган, тадқиқотни Ўзбекистон республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган. Тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари кетма кет баён этилган, ишнинг назарий ва амалий аҳамияти очиб берилган, олинган натижаларнинг ишончлилиги асослаб берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий этиш бўйича материаллар, нашр этилган илмий ишлар ва диссертациянинг структураси ёритилган.

Диссертациянинг «**Атеросклероз ривожланишининг молекуляр механизмлари ҳақида замонавий тушунчалар**» деб номланган биринчи бобида мазкур тиббий муаммонинг назарий моҳияти бўйича мавжуд бўлган адабиёт маълумотлари таҳлил қилинган ва атеросклероз ривожланишида мазкур муаммо аспектларини аниқлаштиришни талаб этувчи, зичлиги паст липопротеин рецепторлари ролига бағишланган тадқиқотлар ва уни даволаш тамойиллари тизимлаштирилган.

Диссертациянинг «**Атеросклероз ривожланишининг молекуляр механизмларини ўрганиш материаллари ва усуллари, унинг коррекция қилиш йўллари**» деб номланган иккинчи бобида тажриба материалларининг умумий тавсифи, тадқиқотни ўтказиш усуллари ва қўлланилган материаллар батафсил баён этилган.

Тажрибалар оғирлиги 2400-3000 г бўлган 108 та эркак Шиншилла зотли қуёнларда ўтказилди. Тажрибавий гиперхолестеринемия 100 та қуёнда 2 ой давомида ҳар куни (1 кг тана вазнига 0,2 г микдорида) холестеринни ошқозон ичига юбориш орқали чақирилди (Н.Н.Аничников, 1961). Ҳайвонларда ўлим кўрсаткичи 5% бўлди. Ҳайвонлар қулоғи чекка венасидан ҳар 20 кунда қон олинди (гиперхолестеринемия (ГХС) ривожланганлигини аниқлаш учун) биокимёвий кўрсаткичлар текширилди. 60-чи куни тажрибавий ҳайвонлар 4-та гуруҳга бўлинди: 1-чи (назорат) - эспериментал атеросклерозли 24 та қуён, 0,5 мл дистилланган сув олган, 2-чи (таққослаш гуруҳи) - 23 та қуён гиполипидемик ультрокс (розувастатин) препаратини (0,6 мг/кг дозада кунига 1 марта уйқудан олдин) қабул қилган, 3-чи («Биомайс» билан монотерапия) кунига 2 марта 71 мг/кг дозада қабул қилган 23 та қуён, 4-чи (комбинацияланган терапия) - 25 та қуёнга ультрокс ва «Биомайс»ни кўрсатилган дозаларда берилган. Интакт гуруҳ 8 та қуёндан иборат эди. Дорилар ҳар куни эрталаб ва кечқурун қуённинг вазнига мос келадиган ҳажмда атравматик зонд ёрдамида интрагастрал юборилган. Шу билан бирга,

холестеринни қабул қилиш давом эттирилди. Эрталаб ҳайвонларнинг қулок венасидан қон олинди. Қон зардоби, плазмаси ва эритроцитлар ўрганилди. Тадқиқотларни ўтказиш учун ЎЗР соғлиқни сақлаш вазирлиги этика қўмитасидан ижобий ҳулоса олинган (баён №5 21.12.2023й.)

Статин сифатида ультрокс (Nobel Farm) (розувастатин) ишлатилган. Препаратнинг дозаси Европа кардиология ассоциациясининг тавсияларига мувофиқ танланган (ESC Prevention of CVD Programme, 2022). «Биомайс» буғдойнинг майсаларидан тайёрланган кукун бўлиб, ORION-SKORPION МЧЖ томонидан тақдим этилди. Препаратнинг дозаси СанҚваН №036619 тавсияларига мувофиқ танланган.

Тадқиқот усуллари.

Тажрибавий атеросклероз ривожланиш динамикасида (ҳар 20 кунда) ва коррекция қилиш даврида (ҳар 10 кунда) иммунофермент усули ёрдамида қон зардобидида липид алмашинуви кўрсаткичлари RayBio® Elisa Kit (ЗПЛПр, ЛП-ФЛА2, LOX-1) тўпламлари ва ЛП(a) (AssayPro) тўплами Angilent technology аппаратида (АҚШ) Мирзо Улуғбек номидаги Ўзбекистон Миллий университети қошидаги биофизика ва биокимё институтида аниқланди.

Қон зардобининг ёғ кислоталари таркибини Республика спорт тиббиёти илмий амалий маркази лабораториясида уч томонлама тўрт қутбли Thermo Fisher Scientific (АҚШ) компаниясининг роботлаштирилган автоматик намуна олувчи CTC TriPlus RSH (ГХ-МС/МС) TRACE 1310 TSQ 8000 хромато-масс-спектрометр ёрдамида аниқланди.

Умумий ва индивидуал фосфолипид фракциялари Фиске ва Суббароу усули ёрдамида липид билан боғланган ноорганик фосфор миқдори орқали аниқланди. Алоҳида фракциялар миқдорини фоизларда фосфолипидларнинг умумий миқдоридан келиб чиқиб ҳисобланди. Фолч усули ёрдамида эритроцитлар мембраналаридан липидлар хлороформ:метанол (2:1) аралашмаси ёрдамида ажратилди.

Липидларнинг пероксидли оксидланиш (ЛПО) интенсивлиги ҳақида унинг ҳосилалари - малон диальдегиди (МДА) ва диен конъюгатларининг (ДК) қон зардобидидаги миқдори бўйича фикр юритилди. МДАнинг миқдори Л.И. Андреева ва ҳаммуал. (1989), ДК эса Б.С. Хишиктуев ва ҳаммуал. (1996) усули бўйича аниқланди. Антиоксидант тизимнинг фаоллиги ҳақида – супероксиддисмутаза (СОД) ва каталазининг (КАТ) фаоллигига қараб фикр юритилди. СОДнинг фаоллиги Р.Н. Mirsa ва I. Fridovich (1972) услуби бўйича аниқланди. КАТ эса – М.А. Королюк ва ҳаммуал. (1988) услуби бўйича аниқланди. Умумий оқсил миқдори қон зардобидида Lowry (1951) услуби бўйича аниқланди. Оптик ўлчовлар Cary 60 Agilent Technology (АҚШ) спектрофотометрида ўтказилди.

Морфологик текширувлар.

Дори воситаларининг таъсирини солиштириш учун томирларнинг морфологик тадқиқотлари Республика патологик анатомия марказида проф. Р.И. Исроилов томонидан ўтказилди. Ҳайвонлар сўйилганда аорта ажратилиб, микротомда қалинлиги 5-8 мкм бўлган гистологик кесмалар тайёрланди. Кесмаларни гематоксилин ва эозин, бириктирувчи тўқималарни Ван Гинзон

усулида пикрофуксин билан, кислотали гликозаминогликанларни альциан кўк бўёқдан фойдаланилиб бўялди. Тадқиқот Hamamatsu QuPath-0.4.0, NanoZoomer (REF C13140-21.S/N000198/HAMAMATSU PHOTONICS /431-3196 JAPAN) аппаратида ўтказилди.

Статистик материаллар. Рақамли материал шахсий компьютерда статистик қайта ишланди. Ўртача арифметик (M), стандарт оғиш (σ), нисбий кийматлар (учраши, фоизлар), Стюдент тести (t) ёрдамида хатолик эҳтимоли (p) ҳисоблаб чиқилди.

Материаллар Jam1 2.2.5.0 дастури бўйича қайта ишланди. Ўрганилган кўрсаткичлар ўртасидаги боғлиқликни баҳоловчи тавсифи, корреляция коэффиценти Спирманнинг даражали корреляция усули бўйича ҳисобланди, боғланиш кучи Чедок шкаласи бўйича баҳоланди.

Диссертациянинг «**Тажрибавий атеросклерозда липидлар алмашинуви бузилишининг баъзи молекуляр механизмлари**» деб номланган учинчи бобида тажрибавий атеросклероз ривожланишини тасдиқлаш мақсадида ҳайвонларнинг қон зардобидида ҳар 20 кунда (2 ой мобайнида) триглицеридлар (ТГ), умумий холестерин (УХ), ЗПЛПхс (зичлиги паст липопротеинлардаги холестерин) миқдорлари текширилди. Ҳайвонларнинг қон зардобидидаги ТГ миқдори тадқиқотнинг 20, 40, 60, 70, 80 ва 90-кунларида аста-секин ўсиб боришини кузатдик. ТГ миқдори меъёрдан (интакт қуёнлар) 1,8-6 бараварга ошди. Худди шу динамика ҳайвонларнинг қон зардобидидаги умумий холестерин миқдорида ҳам аниқланди. Шундай қилиб, агар бу кўрсаткич тажрибанинг 20-кунида интакт қуёнлар кўрсаткичига нисбатан 2,45 ($p < 0,001$) мартага ошган бўлса, тажрибанинг 40, 60, 70, 80 ва 90-кунларида УХ миқдори сезиларли даражада 3,2; 4,1; 4,2; 4,3 ва 4,4 мартага мос равишда ошди. Яъни, натижалар тажрибавий ҳайвонларда атеросклероз ривожланганини кўрсатди.

Қуёнларга холестерин юбориш динамикасида ЗПЛПдаги холестерин миқдори ҳам интакт қуёнларга нисбатан статистик жиҳатдан сезиларли даражада 3,6; 5; 6,6; 6,7; 6,9; 7,1 ($p < 0,001$) мартага экспериментнинг 20, 40, 60, 70, 80 ва 90-кунларида мос равишда ошди, бу атеросклерознинг ривожланишини тасдиқлайди. Шу билан бирга, ЗЮЛПдаги холестерин миқдори аста-секин 1,94 ($p < 0,001$); 1,97; 2,3; 2,4; 3,1 ва 3,4 мартага тажрибанинг 20, 40, 60, 70, 80 ва 90-кунларига мос равишда камайди. Липид таркибидаги бундай ўзгаришлар тадқиқот кунларига мос равишда атерогенлик коэффицентини 5,4; 7,4; 11,4; 12; 16,5 ва 19 мартага прогрессив ўсишига олиб келди. Тадқиқот натижалари шуни кўрсатдики, биз танлаган атеросклероз модели янги фармакологик липидларни камайтирадиган воситаларнинг самарадорлигини баҳолаш учун қўлланилиши мумкин.

Адабиётларга кўра, Лп (а) концентрациясининг ортиши юрак ишемик касаллиги учун мустақил хавф омилidir. Шунинг учун, тажриба ҳайвонларининг қон зардобидидаги Лп(а) миқдорини ҳам аниқладик.

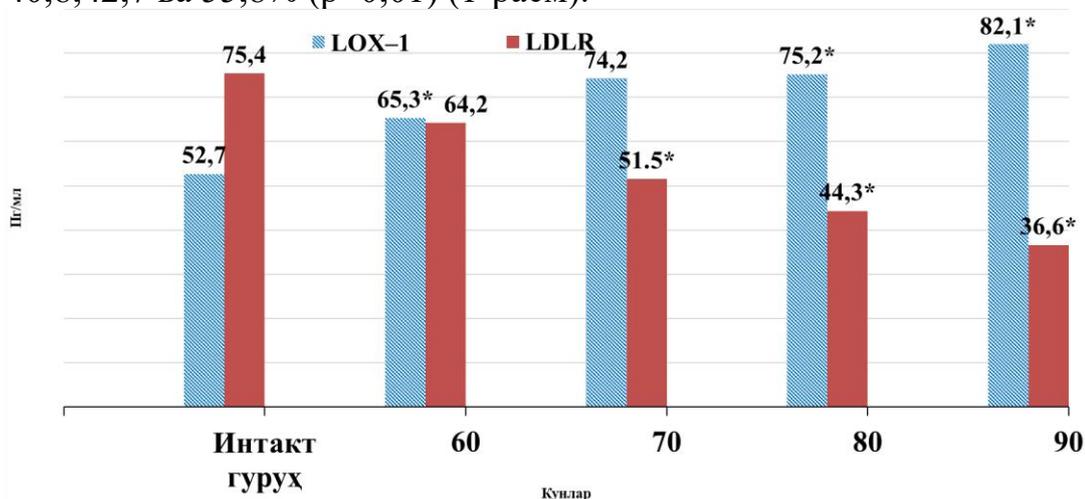
Тажрибавий атеросклероз ривожланишининг 20-кунида қон зардобидидаги ЛП(а) миқдори сезиларли даражада 12% га ошган ($p < 0,05$) ва экспериментнинг охирига келиб бу кўрсаткич нормадан 96%га ошди.

Лп(а) фракциясининг ортиши апоВ-100 рецепторлари эндоцитозининг бузилишини ва хужайралар томонидан ЗЖПЛП ва ЗПЛП ларнинг ушлаб қолинишининг камайишини кўрсатади.

Лп-ФЛА₂ ферменти ЗПЛП ва шу жумладан оксидланган ЗПЛП метаболизмида муҳим роль ўйнайди. Бу фермент фосфолипаза А₂ супероиласининг кичик гуруҳи ҳисобланади. Лп-ФЛА₂ нинг атерогенездаги асосий роли артерияларнинг ўрта деворида оксидланган ЗПЛПни гидролизлаш ҳисобланади. Натижада яллиғланишни фаоллаштирувчи атероген маҳсулотлар - лизофосфатидилхолин ва оксидланган ёғ кислоталар ҳосил бўлади. Лп-ФЛА₂ атеросклеротик плакчаларда ва макрофагларда кескин равишда ёрилишга мойил плакчаларнинг фиброз қопқоғида фаоллашади ва плакчанинг беқарорлигига олиб келади.

Биз тажрибавий ҳайвонларнинг қон зардобида Лп-ФЛА₂га антитаначалар миқдорини аниқладик ва уларнинг миқдори интакт қуёнлар қон зардобида Лп-ФЛА₂ 40,4±1,59 пг/мл ни ташкил этди, бу адабиётда берилган нормал қийматларга мос келади. Тажрибавий атеросклероз ривожланишининг 60 ва 70-кунларида Лп-ФЛА₂га антитаначалар миқдори интакт гуруҳга нисбатан мос равишда 30,4 ва 49% га (p<0,05) ошди. Кейинги даврларда тажрибанинг 80 ва 90 кунларида антитаначалар миқдори ўсиб борди ва интакт қуёнларнинг қийматларидан 69,8 ва 92% (p<0,001) га ошиб, мос равишда 68,6±2,1 ва 77,9±1,65 пг/мл ни ташкил этди.

Биз атеросклерозли қуёнларнинг қон зардобида LOX-1 га антитаначалар миқдорини тажриба кунларига мос равишда прогрессив ўсишини аниқладик - 23,9; 40,8; 42,7 ва 55,8% (p<0,01) (1-расм).



1-расм. Атеросклероз ривожланиш динамикасида қуёнларнинг қон зардобида LOX-1 ва LDLR (пг/мл) га антитаначалар миқдори

Жигар ЗПЛПларни қондан хужайра ташқарисидаги оқсил ЗПЛП рецептори (LDLR) ёрдамида тутиб олади. У ЗПЛПни боғлаб эндоцитоз ёрдамида уларни хужайра ичига киришини таъминлайди.

Атеросклероз ривожланиш динамикасида тажрибавий ҳайвонларнинг қон зардобида ЗПЛП рецепторларига антитаначалар миқдорини аниқладик. Тадқиқотлар шуни кўрсатдики, тажрибавий атеросклероз динамикасида

ЗПЛПр миқдори аста-секин нормадан 14,9; 31,7; 41,3 ва 51,5% ($p < 0,01$) га 60, 70, 80 ва 90-кунларда мос равишда камайди.

Тақдим этилган маълумотлардан кўриниб турибдики, атеросклерознинг прогрессияланишига мос равишда ЗПЛПр миқдори камайди. Шунинг учун қон зардобадаги LOX-1 ва ЗПЛПр га антитаначалар миқдори томирларнинг атеросклеротик шикастланиш даражасини акс эттиради ва атеросклерозни прогноз қилишда ишончли диагностик тестлар бўлиб хизмат қилиши мумкин.

Тажрибавий атеросклерознинг ривожланиш динамикасида эритроцитлар мембранасидаги фосфолипид фракцияларини текширишнинг барча даврларида фосфатидилхолиннинг (ФХ) нормадан (интакт қуёнлар) камайганлигини кўрсатди. Тажрибавий ҳайвонларнинг ФХ миқдоридаги бундай ўзгаришлар тадқиқотнинг барча даврларида лизофосфатидилхолин (ЛФХ) миқдорининг кескин ошишига олиб келди. Шундай қилиб, ЛФХ миқдори интакт қуёнлар кўрсаткичлари билан солиштирганда сезиларли 3,5; 3,6; 3,9 ва 4,8 ($P < 0,001$) мартага тадқиқотнинг 60-, 70-, 80- ва 90-кунларида мос равишда ошди.

Биомембраналарнинг ташқи юзасида жойлашган асосий фосфолипид ФХ миқдорининг пасайиши мембрананинг беқарорлигига, ионларга ўтказувчанликни ошишига, функционал қобилятнинг бузилишига ва эритроцитларнинг гемолизига олиб келиши мумкин.

ЛФХнинг кўпайиши ҳам мембрана липидларига танлаб таъсир қилувчи фосфолипазаларнинг фаоллашганлиги тўғрисида билвосита маълумот беради. Бинобарин, эритроцитлар мембраналарида ЛФХ кўпайиши микроциркуляцияни периваскуляр бўғинининг бузилишидир.

Тажрибанинг 60-куни фосфатидилэтанолламин (ФЭ) миқдори интакт гуруҳга нисбатан сезиларли даражада ўзгармади. Тажрибанинг 70-, 80- ва 90-чи кунлари ФЭ миқдори сезиларли даражада 21,1; 24,9 ва 30,5% га нормадан камайди. Лизофосфатидилэтанолламин (ЛФЭ) миқдори интакт гуруҳ ҳайвонлари кўрсаткичлари билан солиштирилганда тажрибанинг шу даврларида мос равишда 19,4; 20,7 ва 38,6% ($P < 0,05$) га ошди. Тажрибанинг 60-, 70- кунларида фосфатидилсерин (ФС) миқдорида сезиларли ўзгаришлар аниқланмади. Тажрибанинг охирида ФС миқдори 25,4 ва 21,4% ($P < 0,05$) га нормадан камайди. Фосфатидилинозитол (ФИ) миқдори тадқиқотнинг барча даврларида, айниқса тадқиқотнинг 80- ва 90-кунларида (16,4 ва 21,3%) га ($P < 0,05$) сезиларли даражада камайди.

Шундай қилиб, тажрибавий атеросклерозда эритроцитлар мембранасидаги фосфолипид фракцияларининг нисбати бузилади. Биомембраналарнинг липид таркибидаги бу ўзгаришлар, шубҳасиз, уларнинг функционал ҳолатининг бузилишига олиб келади, бу эса ўз навбатида терапевтик коррекцияни талаб қилади.

Тажрибавий атеросклероз ривожланган қуёнлар қон зардобадаги ёғ кислоталар таркибини ўрганиш натижалари тажрибанинг 60-куни умумий ёғ кислоталар миқдорини интакт ҳайвонларнинг кўрсаткичларига нисбатан 13,7% га ошганлигини кўрсатди. Тўйинган ёғ кислоталар миқдори 63,8% га

ошди ($P < 0,01$), тўйинмаган ва кўп тўйинмаган ёғ кислоталар 1,6 ва 1,7 ($P < 0,01$) мартага камайди.

Атеросклероз ривожланган ҳайвонларда тажрибанинг 60-кунида тўйинган ва тўйинмаган ёғ кислоталарнинг нисбати интакт ҳайвонлар кўрсаткичидан 2,62 мартага ошди.

Атеросклероз ривожланган ҳайвонларда тўйинган ёғ кислоталар ортиши лаурин, пальмитин, маргарин, миристин ва стеарин кислоталари туфайли юзага келди. Ушбу ёғ кислоталар миқдори 1,5; 1,56; 1,58; 1,78 ва 1,83 ($P < 0,01$) мартага нормадан текширув кунларига мос равишда ошди. Натижалар тўйинган ёғ кислоталари атеросклероз ривожланишида муҳим аҳамиятини кўрсатди.

Адабиётларга кўра, пальмитин кислота етакчи аҳамиятга эга. Унинг миқдорининг ошиши атеросклероз ривожланишини башорат қилишда ёрдам бериши мумкин.

Биз ЛПО ва АОТларни тажрибавий атеросклероз ривожланиш динамикасида липид кўрсаткичлари билан ўзаро боғлиқликда ўргандик. Холестеринни қабул қилишнинг 20-кунида қон зардобидаги МДА ва диенларнинг миқдори интакт қуёнларнинг кўрсаткичларидан 27,7 ва 41,2% ($P < 0,05$) га мос равишда юқори бўлгани аниқланди. Кейинчалик, биз ЛПО нинг прогрессив фаоллашувини кузатдик. Тажрибавий ҳайвонларнинг қон зардобида МДА миқдори статистик жиҳатдан сезиларли даражада 37,2; 42,8; 86 ва 114% ($P < 0,001$) га ошди, диенлар миқдори 2,04; 2,65; 3,3 ва 4,5 мартага 40-, 60-, 80- ва 90- кунларига мос равишда ошди.

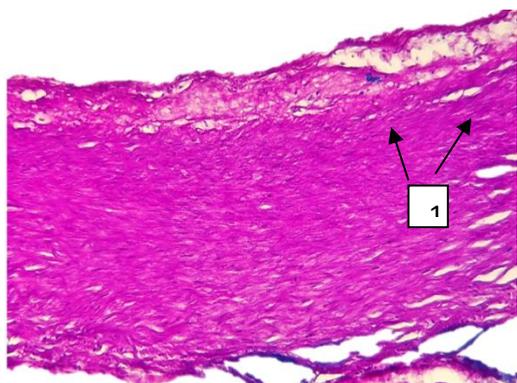
Шундай қилиб, тажрибавий атеросклероз ривожланишида ЛПО нинг фаоллашуви касаллик даврига боғлиқ, ЛПО нинг энг юқори кўрсаткичлари тажрибанинг охириги кунларида аниқланди.

Тажрибавий атеросклерознинг 20-, 40- ва 60-кунларида СОД фаоллиги нормал кўрсаткичлар билан солиштирилганда 19,6, 34,6 ва 47,4% ($P < 0,05$) га мос равишда камайди. СОД фаоллигининг сезиларли камайиши тажрибавий атеросклероз ривожланишининг 80- ва 90-кунларига тўғри келди ва у 2,3 ва 2,8 ($P < 0,001$) мартага интакт гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан мос равишда камайди.

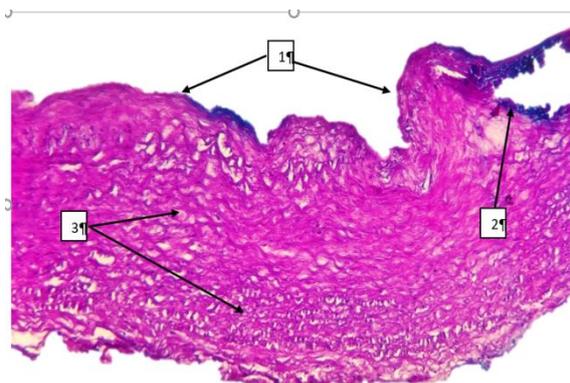
Тажрибавий атеросклерознинг 20-, 40- ва 60-кунларида интакт гуруҳ кўрсаткичлари билан солиштирилганда каталаза фаоллиги мос равишда 11,4, 20,9 ва 34,3% ($P < 0,05$) га камайди. Тажрибавий атеросклероз ривожланишининг 80- ва 90-кунларида каталаза фаоллиги интакт қуёнларнинг қийматларига нисбатан мос равишда 1,8 ва 2,2 ($P < 0,001$) мартага паст бўлди.

Тажрибавий атеросклерознинг ривожланиш динамикасида томир деворидаги морфологик ўзгаришлар натижалари.

Тажрибавий атеросклерозда аорта кўкрак ва қорин соҳасида макроскопик жиҳатдан атеросклеротик плакчалар ва оч ғадир-будир юзали кальцификатлар шаклланганлиги аниқланди. Микроскопик текширишларда эндотелиал ва субэндотелиал қаватда кўпиксимон кўринишдаги макрофаглар ва интерстициал шиш ўчоқлари аниқланди (2 расм).



2-расм (назорат гуруҳ). Аорта томири. 60-сутка. Интима юзаси субэндотелиал сохаларида кўпиксимон хужайралар ва атераматоз ўчоқлар аниқланади (1), ўрта қаватида кескин ўзгаришлар аниқланмайди. Бўёқ Алциан кўки. Ўлчами 20x10.



3-расм (назорат гуруҳ). Аорта томири. 90-сутка. Интима юзаси ғадири-будир, атеросклеротик плакча қирғоқларида калциноз ўчоқлари (1), интима юзасида ҳам ўчоқли калциноз аниқланади (2), ўрта қаватида дағал толали тузилмаларнинг зинасимон шаклда кўриниши (3), оралик шишлар шаклланган (4). Бўёқ Алциан кўки. Ўлчами 20x10.

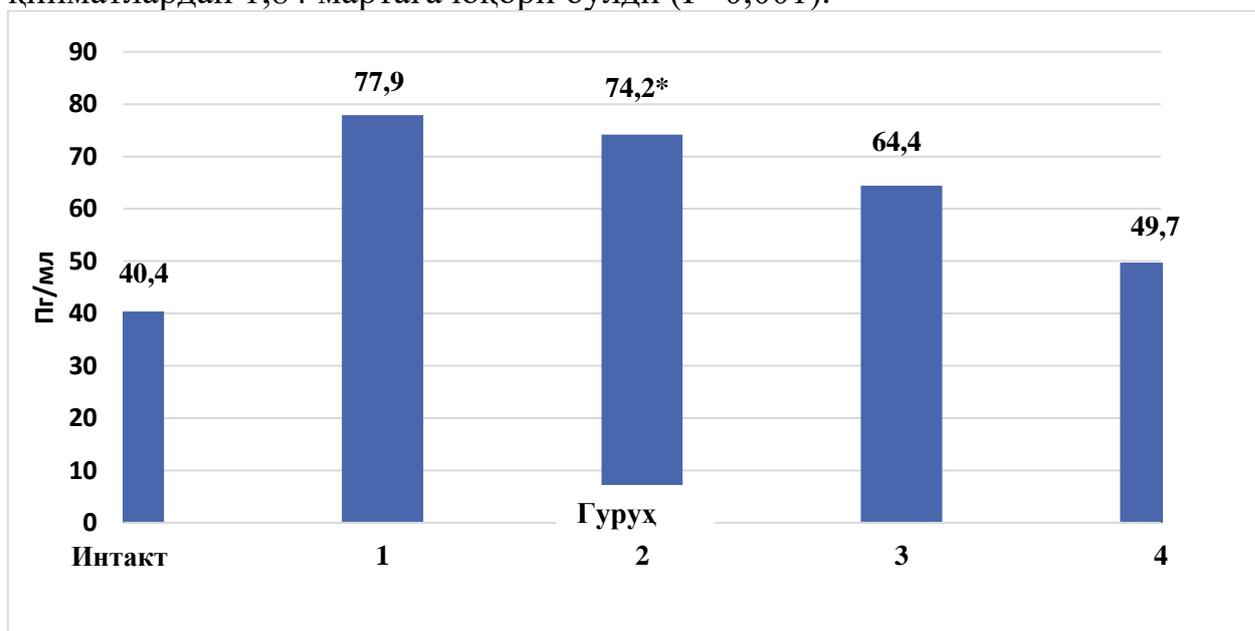
Ҳайвонларда 3 ой давомида атеросклероз чақирилганда аорта девори эндотелийси ва интима қаватида дезорганизация ва строма-томир оқсилли дистрофиянинг ривожланганлиги кузатилди. Морфологик жиҳатдан эндотелий базал мембранаси ва интима тўқимасининг шишига, мукоид бўкишга, айрим жойларида фибриноид бўкиш каби предлипоидозли ўзгаришлар ривожланганлиги аниқланди. Аорта интимасида холестерин шимилишидан липоидоз ўчоқлари пайдо бўлганлиги, унинг таркибида оралик моддада липидлар, бириктирувчи тўқима хужайралари, жумладан макрофаглар цитоплазмасида липидлар тўпланишидан кўпиксимон хужайраларнинг пайдо бўлиши кузатилди (3 расм). Ушбу дистрофик ва дегенератив ўзгаришларга жавобан гистиоцитар ва лимфоид хужайралар кўпайиб, инфилтратни пайдо қилганлиги тасдиқланди.

Диссертациянинг «Тажрибавий атеросклерозда липид алмашинуви кўрсаткичларига озик модда кўшимчаси «Биомайс»нинг баъзи молекуляр таъсир механизмлари» деб номланган тўртинчи бобида «Биомайс»дан фойдаланишда липидлар алмашинуви, прооксидант ва антиоксидант тизимлар ҳамда қон томирларининг морфологик кўрсаткичларидаги ўзгаришлар ўрганилди.

Назорат гуруҳида таъкидланганидек тажрибанинг 90-кунида Лп(а) миқдори 2,6 мартага ошди, яъни интакт гуруҳ кўрсаткичидан, бундай ўзгаришлар Лп(а) таркибидаги апоВ-100 рецепторлари эндоцитозининг бузилишини, ЗЖПЛП ва ЗПЛП нинг хужайралар томонидан ўзлаштирилиши пасайишини, гипертриглицеридемия ва гиперхолестеролемиyani шакллантиришини кўрсатади. Ультрокс билан коррекция қилиш тажрибавий атеросклероз чақирилган қуёнларда Лп(а) нинг юқори миқдорини бироз 1,14 мартага пасайтирди, лекин бу кўрсаткич интакт қуёнларнинг қийматларидан 2,25 баравар юқори эди. «Биомайс»ни 30 кун давомида қўллаш, ЛП (а) нинг

юқори миқдорини 1,2 мартага ($P<0,05$) ва уни биргаликда қўллаш - 1,3 ($P<0,05$) мартага, назорат гуруҳ қийматларига нисбатан, камайтирди, комбинацияланган даволанишнинг самарадорлиги статин билан монотерапияга қараганда бир оз юқорироқ эди. Бироқ, бу ҳолда улар интакт қуёнларнинг қийматларидан 2,06 ва 1,97 ($P<0,001$) мартага юқори бўлиб қолди.

Атеросклероз ривожланган хайвонларнинг қон зардобида Лп-ФЛА₂ га антитаначалар миқдорининг текширув натижалари (4-расм), назорат гуруҳида интакт қуёнлар кўрсаткичларига нисбатан статистик жиҳатдан сезиларли даражада 1,93 мартага ($P<0,001$) кўпайди, турли фармакотерапияда. Ультрокс кўрсаткичга сезиларли таъсир кўрсатмади ва антитаначалар миқдори, меъёрий қийматлардан 1,84 мартага юқори бўлди ($P<0,001$).



4-расм. Атеросклероз ривожланган қуёнларнинг қон зардобида Лп-ФЛА₂ га антитаначалар даражасига ҳар ҳил турдаги фармакотерапия таъсири (n=12)

Тажрибавий атеросклерозни «Биомайс» билан коррекция қилгандан сўнг Лп-ФЛА₂ га антитаначалар 1,2 мартага ($P<0,05$) назорат гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан камайди. Атеросклероз ривожланган қуёнларда 30 кун давомида ультрокс ва «Биомайс»нинг биргаликда қўлланилиши яхшироқ таъсир кўрсатди. Қуёнларнинг қон зардобида Лп-ФЛА₂га антитаначаларнинг юқори миқдори назорат гуруҳига нисбатан 1,6 мартага камайди ($P<0,01$).

Атеросклероз ривожланган қуёнларда LOX-1 антитаначалар миқдори прогрессив ўсди, айниқса холестерин берилишининг 60-, 90- кунларида. Ультрокс монотерапияси (30 кун) LOX-1га антитаначалар миқдорини назорат гуруҳидаги қийматларга нисбатан 1,3 ($P<0,05$) мартага пасайишига ёрдам берди. (1-жадвал). Тажрибавий атеросклерозни «Биомайс» монотерапияси (30 кун) LOX-1 антитаначалар миқдорини назорат гуруҳидаги қийматларга нисбатан 1,4 ($P<0,05$) мартага пасайишига ёрдам берди. Ушбу патологияга комбинацияланган терапия янада яхшироқ таъсир

кўрсатди, ва қуёнларнинг қон зардобида LOX-1 га антитаначалар таркиби назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан 1,6 ($P<0,01$) мартага камайди.

1-жадвал

Тажрибавий атеросклероз ривожланган қуёнлар қон зардобидаги LOX-1 ва ЗПЛПр антитаначалар миқдориға фармакотерапиянинг таъсири

Гуруҳ	LOX-1, пг/мл	рЛПНП, пг/мл
Интакт	52,7±3,29	75,4±2,3
ГХС+Н ₂ О	82,1±3,4 ^а	36,6±0,64 ^а
ГХС+ультрокс	62,8±1,71 ^а	45,2±1,45 ^а
ГХС+биомайс	60,2±1,71 ^б	46,5±1,09 ^а
ГХС+ультрокс+биомайс	50,3±2,15 ^б	59,3±1,2 ^{а,б}

Изоҳ: ($P<0,05$): а- интакт гуруҳдан; б- назорат гуруҳдан

Тажрибанинг 90-қунида назорат гуруҳи қуёнларнинг қон зардобидаги ЗПЛПр антитаначалар миқдори интакт гуруҳининг қийматларига нисбатан статистик жиҳатдан сезиларли даражада 2 мартага камайди. Ультрокс монотерапияси ЗПЛПр антитаначалар миқдорининг назорат гуруҳидаги қийматларга нисбатан 1,2 ($P<0,05$) мартага ошишига ёрдам берди (1-жадвал). Тажрибавий атеросклерозни «Биомайс» билан 30 кун давомидаги монотерапияси ЗПЛПр антитаначалар миқдорини назорат гуруҳидаги қийматларга нисбатан 1,27 ($P<0,01$) мартага ошишига ёрдам берди, бироқ шунга қарамай, интакт гуруҳи қийматларига нисбатан 1,62 ($P<0,05$) мартага камлигини кузатдик. Ушбу патологияни ультрокс ва «Биомайс» билан комбинацияланган даволаш яхшироқ таъсир кўрсатди ва қуёнлар қон зардобида ЗПЛПр га антитаначалар миқдорининг назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан 1,62 ($P<0,01$) мартага ошиши билан тасдиқланди. Бу кўрсаткич ультрокс ва «Биомайс» билан монотерапия олган қуёнлар гуруҳининг қийматларидан 1,31 ($P<0,05$) ва 1,27 ($P<0,05$) мартага мос равишда юқори, лекин интакт қуёнлар кўрсаткичидан 1,27 ($P<0,05$) мартага паст бўлди.

Тажрибавий атеросклероз ФХ ва ФЭА нисбий таркибининг пасайиши, уларнинг лизо ҳосилалари ва сфингомиелиннинг кўпайиши билан намоён бўлди, бу тажрибанинг 90-қунида аниқроқ намоён бўлди. Ультрокс билан 30 кун давомида фармакотерапиясидан сўнг эритроцитлар мембраналарининг фосфолипид таркибини бироз барқарорлаштиришга ёрдам берди (2-жадвал). Ультрокс, «Биомайс» ва уларнинг комбинацияси ФХ таркибининг назорат гуруҳи билан солиштирганда мос равишда 57; 60 ва 67,1% ($P<0,01$)га сезиларли даражада ошишига олиб келди. Ушбу гуруҳларда биз юқори ЛФХ қийматларини назорат гуруҳининг қийматлари билан солиштирганда мос равишда 36,9; 53,6 ва 63,5% ($P<0,01$) га сезиларли пасайишини кузатдик. Шу билан бирга, ФХ таркиби нормага яқинлашди ва унинг лизо ҳосилалари таркиби гуруҳларга мос равишда 3;2,2 ва 1,8 мартага юқори бўлиб сақланиб қолди.

Атеросклероз фармакотерапиясининг эритроцитлар мембраналарининг фосфолипид таркибига таъсири, М±м

Фосфолипид фракциялари	Интакт	ГХС+Н ₂ О	ГХС+ ультрокс	ГХС+ биомайс	ГХС+ ультрокс+ биомайс
ФХ	42,10±0,40	24,35±0,21 ^а	38,24±0,14 ^б	39,00±0,63 ^б	40,69±0,48 ^б
ЛФХ	3,40±0,14	16,41±0,84 ^а	10,36±0,17 ^а	7,62±0,41 ^{а,б,в}	6,00±0,18 ^{а,б,в}
СМ	13,00±0,49	10,47±0,28	14,13±0,21 ^б	12,63±0,51	13,48±0,35 ^б
ФЭ	8,44±0,42	5,87±0,34 ^а	7,82±0,20 ^б	8,47±0,30 ^б	8,50±0,20 ^б
ЛФЭ	6,13±0,43	8,50±0,22 ^а	7,46±0,15 ^а	6,10±0,26 ^б	6,19±0,13 ^{б,в}
ФС	5,00±0,32	6,07±0,15	4,60±0,10 ^б	5,23±0,19	5,10±0,23
ФИ	6,10±0,11	4,80±0,04 ^а	4,64±0,17 ^а	5,29±0,25	4,64±0,28 ^а
ДФГ	6,19±0,24	4,92±0,03 ^а	5,48±0,13	5,96±0,09 ^б	6,01±0,15 ^б

Изоҳ: (P<0,05): а – интакт гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан; б - назорат гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан; в - таққослаш гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан сезиларли фарқлар.

СМ паст миқдори атеросклерознинг тажрибавий фармакотерапиясида ультроксни қўллаганда 34,9% га (P<0,05), «Биомайс»ни қўллаганда 20,6% га ва уларнинг комбинациясида назорат гуруҳи қийматларига нисбатан 28,7% га (P<0,05) ошди. Даволаш пайтида СМ кўрсаткичи интакт куёнларнинг қийматларига яқинлашди.

Бошидаги ФЭ нинг паст миқдори тажрибавий атеросклерозни ультрокс, «Биомайс» ва ушбу дориларни микс қўллашда 33,2; 44,3 ва 44,8% (P<0,05) га мос равишда ошди, айниқса дориларни бирга қўллаганда нормага яқинлашди. Шунинг таъкидлаш керакки, куёнларнинг назорат гуруҳидаги эритроцит хужайраларидаги ЛФЭ нинг юқори даражаси ультрокс, «Биомайс» ва уларнинг комбинациясини қабул қилган гуруҳларда мос равишда 12,3; 28,3 ва 27,2% (P<0,05)га камайди. Қийматлар норматив кўрсаткичларга мос келди. Худди шу ўзгаришлар йўналиши ФС миқдори учун ҳам хос бўлди. Тажрибавий атеросклерозни Ультрокс билан даволаш пайтида унинг юқори кўрсаткичлари 1,32 (P<0,05) мартага, «Биомайс»ни қўллаганда - 1,16 мартага, ушбу дориларни биргаликда қўллаганда - 1,19 мартага камайди. Барча ўрганилган гуруҳларда унинг қийматлари айниқса ультроксни қўллаганда интакт гуруҳ кўрсаткичларига яқинлашди. ФИ миқдори эса «Биомайс»ни қўллаганда ортиб борди, лекин интакт куёнларнинг қийматларидан пастроқ бўлди.

Ультрокс, «Биомайс» ва уларнинг комбинацияси атеросклероз ривожланган куёнлар қон зардобиди ёғ кислоталар таркибига таъсирини ўрганиш натижалари лаурин кислотасининг дастлаб юқори миқдори назорат гуруҳ кўрсаткичлари билан солиштирганда 26,4; 23,6 ва 40,3% (p<0,05)га мос равишда камайганлигини кўрсатди. Агар монотерапия пайтида лаурин кислотанинг таркиби интакт гуруҳ кўрсаткичларидан юқори бўлган бўлса, уларнинг комбинациясида унинг кўрсаткичи интакт гуруҳ қийматиغا яқин бўлди.

Уч турдаги терапия усули қон зардобиди миристин кислотаси миқдорининг назорат гуруҳ кўрсаткичларига мос равишда 23,2; 4,6; 14,8% га

камайтирди. Лекин, у гуруҳларга мос равишда соғлом ҳайвон кўрсаткичларидан 37,4; 70,4 ва 52,2% ($p < 0,01$) га юқори бўлди.

«Биомайс», ультрокс ва уларнинг комбинацияси атероген пальмитин ёғ кислотасининг юқори қийматини куёнларнинг назорат гуруҳидаги кўрсаткичлари билан солиштирганда мос равишда 29,7; 24,4 ва 32,6% ($p < 0,05$)га сезиларли даражада камайтиради. Ультрокс қўлланилганда бу кўрсаткич интакт гуруҳдан 18,2% га юқори бўлди, лекин фақат «Биомайс» ва айниқса препаратлар микс қўлланилганда кўрсаткич нормаллашганини айтишимиз мумкин.

«Биомайс», статин ва уларнинг комбинацияси таъсирида маргарин ёғ кислотасининг миқдори назорат гуруҳидаги ҳайвонларнинг кўрсаткичларига нисбатан 48,6; 51,8 ва 41,5% ($P < 0,05$)га сезиларли даражада камайди. Интакт гуруҳ кўрсаткичидан ҳам пастроқ бўлди.

Даволаш гуруҳларига мос равишда стеарин кислотасининг миқдори назорат ҳайвонлари кўрсаткичлари билан солиштирилганда 43,6; 41,9 ва 54,6% ($P < 0,05$)га камайди. Стеарин кислота миқдори нормаллашди, айниқса микс-терапиядан сўнг ёғ кислота миқдори интакт гуруҳдан 16,5% паст бўлди.

Атеросклероз ривожланган куёнларда «Биомайс» ва ультрокс монотерапиясидан сўнг пальмитоолеин кислотасининг паст миқдори назорат гуруҳидаги қийматларга нисбатан мос равишда 49,3 ва 41,6% ($P < 0,05$) га ошди. Ушбу дориларни биргаликда қўллаш юқори натижа берди ва назорат гуруҳ қийматларига нисбатан 84,5% га ошди.

«Биомайс», ультрокс ва уларнинг комбинацияси билан даволаганда линолен кислотанинг таркиби назорат гуруҳидаги ҳайвонларнинг кўрсаткичлари билан солиштирилганда 45,8; 30,0 ва 56,4% ($P < 0,01$) га мос равишда кўтарилди, лекин интакт гуруҳ қийматларидан гуруҳларга мос равишда 29,7; 37,3 ва 24,7% ($P < 0,05$) га паст бўлди.

Тадқиқотлар шуни кўрсатдики, «Биомайс» ва ультрокснинг комбинацияси дигомо-γ-линолен ($C_{20:3}$) кислотасининг миқдорини қон зардобида нормаллаштирди. Арахидон ёғ кислотасига препаратларни таъсири турлича бўлди. «Биомайс» ва ультрокс деярли ушбу кўрсаткичга таъсир қилмади, аммо биргаликда қўллаш арахидон ёғ кислотаси миқдорини назорат гуруҳига нисбатан 17,5% га кўтарди.

Тадқиқотлар шуни кўрсатдики, «Биомайс», ультрокс ва уларнинг комбинацияси билан даволашда барча ЁК нинг юқори даражаси ($87,3 \pm 3,5\%$) аҳамиятсиз даражада 1,1 – 1,2 мартагача пасайди. ТЁК юқори кўрсаткичлари ($63,1 \pm 2,8\%$) «Биомайс», ультрокс ва уларнинг комбинацияси таъсирида 1,4; 1,34 ва 1,61 мартага сезиларли даражада камайди, $44,9 \pm 2,1$; $47,0 \pm 2,0$ ва $39,3 \pm 1,7\%$ ни ташкил қилди, интакт гуруҳда бу кўрсаткич қиймати $38,5 \pm 1,8\%$ ни ташкил этди.

«Биомайс», ультрокс ва уларнинг комбинацияси билан даволашда назорат гуруҳи куёнларида тўйинмаган ёғ кислоталар миқдорининг паст кўрсаткичлари ($24,2 \pm 1,2\%$) мос равишда $27,5 \pm 1,3$; $29,7 \pm 1,4$ ва $31,0 \pm 1,6\%$ га кўтарилди (норма $38,3 \pm 1,5\%$). КТЁКнинг назорат гуруҳидаги паст кўрсаткичлари ($19,4 \pm 1,4\%$) даволашдан сўнг $22,7 \pm 1,3$; $25,7 \pm 1,5$ ва $26,1 \pm 1,6\%$ ни ташкил этган бўлса, норма $32,6 \pm 2,1\%$.

«Биомайс», ультрокс ва уларнинг комбинацияси билан коррекция қилинганда назорат гуруҳи қуёнларида тўйинган кислоталарнинг тўйинмаган кислоталарга нисбатининг юқори кўрсаткичлари ($2,61 \pm 0,4$) 1,65; 1,6 ва 2,1 ($p < 0,001$) мартага ишончли камайди.

МДА миқдори текширув даврида ультрокс билан даволаганда назорат гуруҳ кўрсаткичидан 76,3; 76,8 ва 60,5% ($p < 0,001$)га камайди. Бир вақтнинг ўзида назорат гуруҳидаги ҳайвонларнинг кўрсаткичлари билан солиштирилганда мос равишда ДК миқдори ҳам 3,6; 3,4 ва 3,3 ($p < 0,001$) мартага камайди. СОД фаоллиги мос равишда 2,4; 2,3 ва 2,5 ($p < 0,001$) мартага ошди. Каталаза фаоллиги назорат гуруҳи кўрсаткичлари билан солиштирилганда мос равишда 1,8; 1,9 ва 1,7 ($p < 0,001$) мартага ошди. Ушбу маълумотлар шуни кўрсатадики, ультрокс каталаза фаоллигига самарали таъсир қилмайди, аммо атеросклероз ривожланишини кучайтирадиган липид пероксидланиш жараёнларини камайтиради. Статинлар томонидан холестерин биосинтезини ингибирлаш, антиоксидант тизим фаолиятини пасайтириш ЗПЛПнинг эркин радикаллар таъсирида оксидланишини кучайишига ва томир деворларини атероген шикастланишига олиб келади.

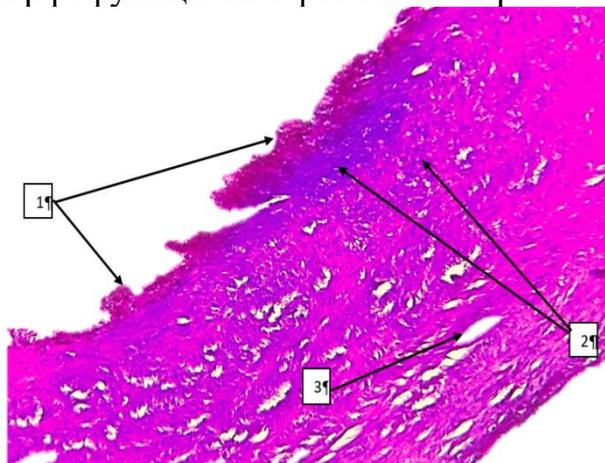
«Биомайс» билан коррекция қилинганда, тажрибанинг 70-, 80- ва 90-кунларида МДА миқдори ҳайвонларнинг назорат гуруҳ кўрсаткичлари билан солиштирилганда мос равишда 82,6; 90,6 ва 91,8% ($P < 0,001$)га камайди. Дием миқдори мос равишда 3,4; 3,5 ва 3,47 ($P < 0,001$) мартага камайди. СОД фаоллиги «Биомайс» таъсирида 2,6; 2,5 ва 2,7 ($P < 0,001$) мартага ошди. Каталаза фаоллиги 1,6; 1,7 ва 1,71 ($P < 0,001$) мартага мос равишда кўтарилди.

Ультрокс ва «Биомайс» билан атеросклерознинг комбинацияланган фармакотерапияси МДА миқдори тажрибанинг 70-, 80- ва 90-кунларида мос равишда 2,0; 2,06 ва 2,08 ($P < 0,001$) мартага камайди. Дием миқдори 3,8; 3,5 ва 4,04 ($P < 0,001$) мартага камайди. Комплекс даволашдан сўнг СОД фаоллиги 2,5; 2,51 ва 2,7 мартага ($P < 0,001$) кўтарилди. Каталаза фаоллиги барча текширув даврларида бошланғич кўрсаткичдан 2 мартага юқори бўлди. Маълумотлардан кўриниб турибдики, атеросклерозни статинлар ва БФҚ «Биомайс» ёрдамида микс - даволаш ЛПО-АОС кўрсаткичларига самаралироқ таъсир қилди.

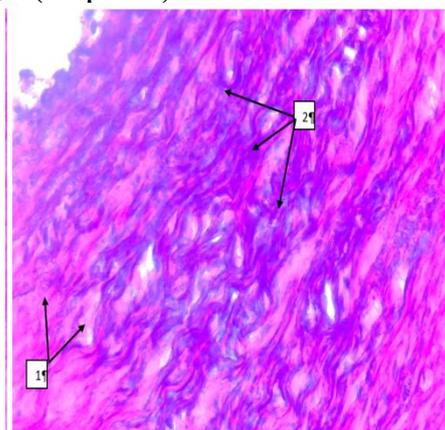
Бизнинг тахмин бўйича, оксидант ва антиоксидант тизимидаги бу ўзгаришлар БФҚ «Биомайс» таркибига кирувчи витамин Е кўпайиши билан боғлиқдир.

Тажрибавий атеросклероз билан оғриган қуёнларнинг қон зардобидида тажрибанинг 90-кунидида Е витаминнинг миқдори интакт гуруҳга нисбатан статистик равишда 42,3%га ($P < 0,05$) камайди ва $0,45 \pm 0,02\%$ /мл ни ташкил қилди. Ультрокс билан даволашда биз фақат ўсиш тенденциясини кузатдик - $0,5 \pm 0,01\%$ /мл ни ташкил этди. «Биомайс» ва унинг ультрокс билан комбинацияда фойдаланиш қон зардобидидаги Е витаминнинг миқдори назорат гуруҳ ҳайвонлар кўрсаткичлари билан солиштирилганда статистик жиҳатдан сезиларли даражада 31,1 ва 57,8% ($P < 0,01$)га мос равишда ошди ва $0,59 \pm 0,02$ ва $0,71 \pm 0,01\%$ /мл ташкил қилди. Препаратларни биргаликда қўллаш бу кўрсаткични интакт қуёнлар кўрсаткичига яқинлаштирди.

Ультрокс моддасини 30 кун давомида оғиз орқали киритилиш натижасида, аорта қон томири деворида юзага келган морфологик ўзгаришлар ўрганилди. Бу гуруҳдаги морфологик ўзгаришларнинг ўзига хослиги, гиполипидемиянинг ривожланиши оқибатида аортанинг интима қаватида липидознинг кескин камайиши, липосклероз чақирилган ўчоқлар юзасида липидли чўкмаларнинг камайганлигидир. Субэндотелиал қаватда миграцияланган холестеринли киритмаларни кам тутувчи макрофагларнинг морфофункционал фаол шакллари аниқланади (5- расм).



5-расм. (3 гуруҳ) Аорта томири. Интима юзаси нотекис деструкцияланган (1). Интерстициал кальциноз ўчоқлари аниқланади (2), ўрта қаватида яққол тасвирланган шишлар (3). Бўёқ Г.Э. Ўлчами 4x10.



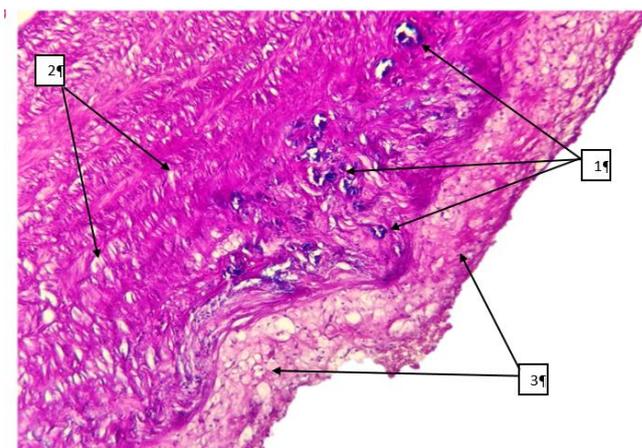
6-расм. (3 гуруҳ) Аорта томири ўрта қавати. Мушак хужайралари титилган. Оралиқда дағал толали тузилмаларининг деструкцияси ва дезорганизацияси (1), оралиқда шишлар ва кальций тузларининг толалар периметри бўйича контурли тўпланиши (2). Бўёқ Г.Э. Ўлчами 40x10.

Бу ўзгаришлар асосан ўчоқли кўринишда бўлиб, шикастланган ва атероматоз ўчоқлар атрофида лимфоцитар инфильтрация ўчоқларининг шакланганлиги жараёни тез тусда репаратив регенерация ва томир интимасининг қайта тикланаётганлигини англатади. Ўрта қаватида кальциноз ўчоқларининг дағал толали тузилмалар периметри бўйлаб контурли чўкма кўринишида бўлиши эса, шу қаватдаги миоцитларнинг морфофункционал қисқариши қобилиятини кескин камайтирганлигини англатади. Натижада оралиқдаги фибробластлар томонидан синтезланган тропоколлаген ва коллаген толаларнинг ўзаро тартибсиз жипсланган ўчоқлари аниқланди (6-расм).

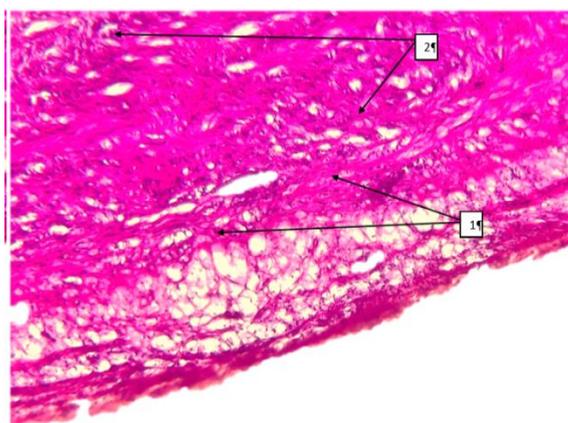
«Биомайс»ни қўллаш натижасида гиполипидемик, гипохолестеринемик, антиоксидантлик таъсирлари қуйидаги кўринишларда намоён бўлди: липосклероз чақирилган ўчоқлар юзасида липидли чўкмаларнинг камайганлиги, субэндотелиал қаватдан миграцияланган холестеринли киритмаларни кам тутувчи макрофагларнинг морфофункционал фаол шакллари аниқланди (7-расм).

Гиперхолестеринемия ҳолати «Биомайс» препарати билан даволанганда аорта девори интимасида ривожланган липидоз ва липосклероз ўчоқларнинг

олдинги гуруҳга нисбатан кам даражада эканлиги аниқланди. Морфологик жиҳатдан аорта девори эндотелийси ва интимасида шиш, мукоид ва фибриноид бўқиш каби дезорганизацияли жараёнларнинг нисбатан кам даражада ривожланганлиги, холестериннинг камроқ шимилганлиги, липоидоз ўчоқларнинг ҳам кам даражада, ҳам чегараланган ҳолатда пайдо бўлганлиги кузатилди. Липоидоз атрофида 3-чи гуруҳга нисбатан кўпикли хужайраларнинг миқдори кам даражада пайдо бўлганлиги, аорта девори мушак қавати структуравий жиҳатдан шишга ва титилишга кам даражада чалинганлиги аниқланди (8-расм).

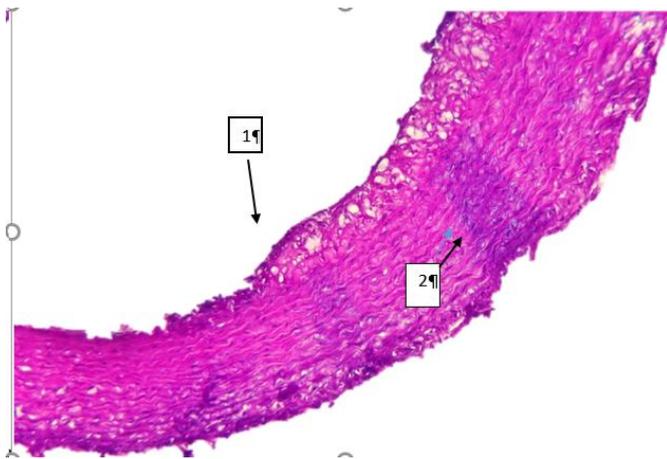


7-расм. (4 гуруҳ) Аорта томири. Ўрта қаватда шаклланган кальциноз ўчоқларининг оролча кўринишидаги парчаланган ўчоқлари (1), ўрта қаватда оралик шишлар сақланган (2). Адвентиция қаватида сийрак толали тузилмалар ва нисбатан оралик шишлар аниқланади (3). Бўёқ Г.Э. Ўлчами 20x10.

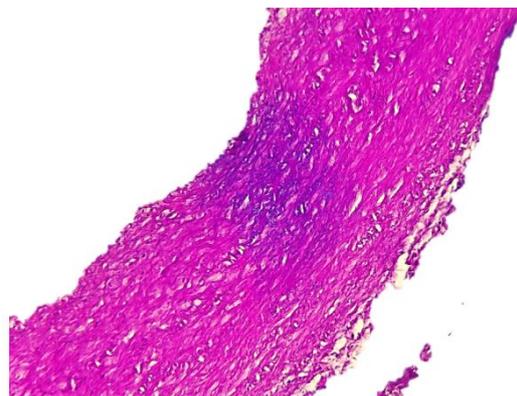


8-расм. (4 гуруҳ) Аорта интимаси. Субэндотелиал қаватдаги кўпиксимон хужайраларнинг ҳажман кичрайганлиги (1), ораликда шаклланган сийрак толали тузилмаларнинг хар хил тармоқланган хаотик ўчоқлари аниқланади (2). Бўёқ Г.Э. Ўлчами 40x10.

Микс - даволашдан сўнг аортада макроскопик жиҳатдан атеросклеротик плакчаларнинг ҳажми ва сони камайганлиги аниқланади. Томир деворидаги плакчалар таркибидаги атероматоз ўчоқларнинг кескин камайиши, гипохолестеринемия, гиполипидемия ва тўпланган ёғли детритларни элиминацияловчи макрофагларда антиоксидантлик фаоллигини кескин ошиши билан изоҳланади. Микроскопик жиҳатдан аорта интимаси юзасида ҳали такомил топаётган ёғли доғларнинг кескин камайганлиги, эндотелий юзаларида миграцияланаётган семиз хужайраларнинг кўриниш майдони 200x да 1-3 тагача аниқланиши, ғадир-будир юзали ўчоқларнинг нисбатан силликланиши, эндотелиоцитларда пролифератив фаолликнинг ошганлиги аниқланади. Бу эса, аорта интимасининг юзасида нотекис троекториал текстуранинг бошқа гуруҳларга нисбатан кам даражада ривожланганлигини кўрсатади. Субэндотелиал қаватда ёғли оксилли детритнинг (атерома) кескин камайганлиги ва томир деворида пуфакчали хужайралар (макрофаглар)нинг ҳам сон жиҳатдан кескин камайганлиги аниқланади (9-расм).



9-расм. (5 гуруҳ) Аорта томири. Томир юзасида шаклланган липосклероз ва атеросклеротик пилакча бўшлиғида кўпikli хужайраларнинг кескин камайганлиги (1), аксарият пилакча таркибида базофил бўялган толали тузилмаларнинг кўпайганлиги аниқланади (2). Томир девори гистиоархитектоникаси сақланган. Бўёқ Г.Э. Ўлчами 4x10.



10-расм. (5 гуруҳ) Аорта томири. Ўрта қаватида оралик тўқима кальцинози ўчоқлари аниқланади. Томир эндотелийси траекторияси текис ва раvon кўринишда. Бўёқ Г.Э. Ўлчами 10x10.

Олинган натижалар комбинацияланган даволаш усулини гиполипидемик, гипохолестеринемик, антиоксидант таъсирини намоён қилди. Аортанинг интима қаватида липидли доғларнинг кескин камайганлиги, юзасида кўпиксимон хужайраларнинг (макрофагларнинг) ўрта қаватларга миграцияланмаган. Субэндотелиал қаватда кўпик хужайралар хажман камайган, атрофида шаклланган атераматоз ўчоқлар атрофида фуксинофил толаларнинг шаклланганлиги аниқланди. Липосклерозли ўчоқларда липидли чўкмалар ва субэндотелиал қаватдан миграцияланган холестеринли киритмаларни кам тутувчи макрофагларнинг морфофункционал фаол шакллари камайган (10-расм).

Тажрибавий атеросклерозни статин ва «Биомайс» билан комбинацияланган ҳолда даволаш аорта деворини морфологик жиҳатдан ўрганганимизда маълум бўлдики, аорта деворида гиперхолестеринемия натижасида ривожланган дистрофик ва дегенератив ўзгаришларнинг монотерапияга нисбатан сезиларли даражада камайганлиги аниқланди. Морфологик жиҳатдан аорта ички қавати, яъни эндотелийси ва интимаси меърий тузилишга яқин ҳолатдалиги, унда шиш, мукоид бўкиш ва холестериннинг нисбатан кам даражада шимилганлиги аниқланди. Аорта девори интимасида липоидоз ва липосклероз каби патологик ўчоқлар кам даражада ва майда ўчоқли кўринишда пайдо бўлганлиги: таркибидаги холестерин кристалларининг йўқлиги, атрофидаги макрофагал реакция кам даражада ривожланганлиги ва склероз жараёнига ўтмаганлиги аниқланди.

ХУЛОСАЛАР

“Атеросклерозда апопротеинларнинг рецепторлари билан ўзаро таъсирининг молекуляр-хужайравий механизмлари” мавзусидаги фан доктори (DSc) (тиббиёт фанлари) диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар асосида қуйидаги хулосалар чиқарилди:

1. Тажрибавий атеросклерозда, атеросклерознинг ривожланиш муддатига қараб, дастлаб эритроцитлар мембранасидаги фосфолипид фракцияларининг нисбати бузилади. «Биомайс» эритроцитлар мембранасининг фосфолипид таркибига ультроксга қараганда анча яхши таъсир кўрсатди. Ушбу дориларни биргаликда қўллаганда таъсири юқорироқ бўлди, деб топилди.

2. Тажрибавий атеросклероз ривожланиши билан антиоксидант тизим ферментларининг фаоллиги пасайиб кетди: СОД фаоллиги каталазага қараганда сезиларли даражада. Ҳайвонларда оксидланиш жараёнлари ва липид пероксидациясининг кучайиши антиоксидант ҳимоя тизим фаоллигини пасайиш фонида кузатилди.

3. «Биомайс» Лп-ФЛА₂ га антитаначалар миқдорини дастлабки қийматдан 17,7% га камайтди. Препаратларни 30 кун давомида биргаликда қўллаш Лп-ФЛА₂ га антитаначалар миқдорини дастлабки қийматдан 36,2% га камайтди ва бу дорилар ўртасидаги яхши синергия борлигидан далолат беради.

4. Тўйинган ёғ кислоталар таркиби «Биомайс» ва ультроксга биргаликда қўллаганда нормаллашди (39,31, норма - 38,5%/1 мг), тўйинмаган ва қўп тўйинмаган ёғ кислоталар миқдори эса интакт ҳайвонлар кўрсаткичларига етиб бормади, гарчи уларнинг даражаси назорат гуруҳидан кўтарилган бўлса ҳам.

5. Тажрибавий гиперхолестеролемия билан қуёнларни аралаш даволаш оксидловчи стресс даражасини пасайтирди ва антиоксидант тизимнинг фаоллигини монотерапияга қараганда самаралироқ оширди.

6. LOX-1 ва ЗПЛПр атеросклерозни прогноз қилишга ишончли диагностик тестлар бўлиб ҳисобланади. Уларда юқори сезувчанлик (СЕ) - 0,77, 0,84, ўзига хослик (SP) - 0,83; 0,9, диагностик самарадорлиги (AUC) - 0,8; 0,85 мос равишда. Тестлар - атеросклероз ривожланишининг яхши прогноз белгиларидир. Патогенетик қиймати RR LOX-1 учун (3,6; 95% CI 1,3-10,5) ва ЗПЛПр учун (5,5; 95% CI 1,5-19,7). Ультрокс ва «Биомайс»дан сўнг LOX-1 миқдори дастлабки даражадан мос равишда 1,3 ва 1,4 мартага камайди ва уларнинг комбинациясида нормал ҳолатга қайтди.

7. «Биомайс» ва ультрокс билан монотерапия таъсирида ЗПЛПр таркиби бошланғич қийматдан мос равишда 27 ва 23,5% га ошди. Комбинацияда қўлланилганда даволаш самарадорлиги 62% ни ташкил этди.

8. Даволанмаган ҳайвонларда 90-кунда дезорганизация (шиш, шиллиқ ва фибриноид бўқиш) ва строма-васкуляр оксилли дистрофия кузатилди. Аортанинг эндотелий ва интимал қаватида холестериннинг сўрилиши ҳисобига липоидоз ўчоқлари, бириктирувчи тўқима хужайраларида, жумладан, макрофагларда ҳам, интерстициал моддада липидлар тўпланиши

ҳисобига кўпик ҳужайралар ҳосил бўлди. Ушбу жараёнларга жавобан гистоцитлар ва лимфоид ҳужайралар пролиферацияланиб инфильтрат ҳосил қилди.

9. Аорта деворининг эндотелий ва интимасида (шиш, шиллик ва фибриноид бўкиш) «Биомайс» билан даволагандан сўнг тартибсиз жараёнлар заифлашди. Ультроксдан кейин ҳам яхши таъсир кўрмадик. Дори воситаларни биргаликда қўллаш аорта ички қатламининг ҳолати нормал тузилишга яқинроқ эканлигини кўрсатди, дегенератив ўзгаришлар деярли йўқолди: шисш, шиллик бўкиш ва холестериннинг тўпланиши камайди.

**РАЗОВЫЙ НАУЧНЫЙ СОВЕТ НА ОСНОВЕ НАУЧНОГО СОВЕТА
DSc.04/30.12.2019.Tib.30.03. ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ
СТЕПЕНЕЙ ПРИ ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ**

ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

АЗИЗОВА ДИЛЗОДА МАРАТОВНА

**МОЛЕКУЛЯРНО-КЛЕТОЧНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ
АПОПРОТЕИНОВ С ИХ РЕЦЕПТОРАМИ ПРИ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ**

03.00.01 –Биохимия

**АВТОРЕФЕРАТ
ДИССЕРТАЦИИ ДОКТОРА МЕДИЦИНСКИХ НАУК (DSc)**

ТАШКЕНТ – 2024

Тема диссертации доктора наук (DSc) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан за № B2021.2.DSc/Tib551.

Диссертация выполнена в Ташкентской медицинской академии.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.tma.uz) и Информационно-образовательного портала «ZiyoNet» (www.ziynet.uz).

Научный консультант:	Сабирова Рихси Абдукадыровна доктор медицинских наук, профессор
Официальные оппоненты:	Юлдашев Носир Мухамеджанович доктор биологических наук, профессор Парпиева Наргиза Нусратовна доктор медицинских наук, профессор Ишигов Ибрагим Агаевич доктор медицинских наук, профессор (Республика Казахстан)
Ведущая организация:	Ташкентский государственный стоматологический институт

Защита диссертации состоится «___» _____ 2024 г. в ___ часов на заседании разового научного совета на основе Научного совета DSc.04/30.12.2019.Tib.30.03 при Ташкентской медицинской академии. (Адрес: 100109, г. Ташкент, ул. Фароби, 2. Ташкентская медицинская академия, 10 учебный корпус, 1 этаж. Тел./Факс: (+99878) 150-78-25, e-mail: info@tma.uz).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентской медицинской академии (зарегистрирована за _____). (Адрес: 100109, г. Ташкент, Алмазарский район, улица Фароби, дом 2. Тел./факс: (+99878) 150-78-14).

Автореферат диссертации разослан «___» _____ 2024 года.
(реестр протокола рассылки № _____ от «___» _____ 2024 года)

Г.И. Шайхова

Председатель разового научного совета на основе научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

Д.Ш. Алимухамедов

Ученый секретарь разового научного совета на основе научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, доцент

М.Ж. Аллаева

Председатель научного семинара при разовом научном совете на основе научного совета по присуждению ученых степеней, доктор биологических наук, профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора наук (DSc))

Актуальность и востребанность темы диссертации. Сердечно-сосудистое заболевание (ССЗ) - одно из основных причин смертности и инвалидности в мире, ежегодно унося жизни 17,9 млн. чел. На его долю приходится треть всех смертей на планете: почти половина смертей от неинфекционных заболеваний и около 85% этих смертей вызваны болезнями сердца и инсультом. Кроме того, 70% больных умирают внезапно от сердечно-сосудистых заболеваний. Причем, в более чем 50% случаев это происходит в субклинической стадии атеросклероза. В основе большинства ССЗ лежит атеросклероз, который развивается в течение многих лет без клинических симптомов, без генетических факторов, не влияя на образ жизни. По данным ВОЗ, «...среди неинфекционных патологий заболеваемость ССЗ составляет 12% от общей численности населения, 30% - от причин всех смертей...»¹. Высокая распространенность атеросклероза и большая смертность вызывают необходимость включения его лечения и прогнозирования в число острых проблем современной медицины. В настоящее время разработан ряд новых биологических маркеров для ранней диагностики атеросклероза, однако четких рекомендаций по их использованию в клинико-диагностической практике не выработано. Циркулирующие биомаркеры, определяющие патофизиологические пути атерогенеза, представляют больше информации для раннего выявления риска, чем инвазивные методы визуализации субклинических атеросклеротических изменений сосудов. Исходя из вышеизложенных, оценка влияния безвредных, эффективных, натуральных препаратов с антиоксидантными свойствами для коррекции атеросклеротического поражения сосудов, а также разработка методов ранней диагностики является одной из актуальных проблем современной биохимии, требующих решения.

Во всем мире проводятся ряд научных исследований, направленных на изучение молекулярно-клеточных механизмов взаимодействия апопротеинов с их рецепторами при атеросклерозе. В связи с этим особое значение имеют научные исследования, направленные на оценку значений липопротеин-ассоциированной фосфолипазы A₂ (ЛПФЛА₂), изменения фракций фосфолипидов и жирнокислотного спектра в развитии атеросклеротических повреждений аорты, нарушений рецепторного аппарата липопротеинов низкой плотности и оксидантно-антиоксидантной систем, их взаимосвязь в динамике развития экспериментального атеросклероза, оценка эффективности применения биопрепарата «Биомайс» в комплексе со статинами на показатели липопротеинов при экспериментальном атеросклерозе, на активность ЛПФЛА₂, на фосфолипидный и жирнокислотный состав при экспериментальном атеросклерозе, а также морфологическое обоснование эффективности применения комплекса «Биомайс» + статина на степень восстановления склерозированных сосудов.

¹ World health statistics 2023: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals

В нашей стране внедряются комплексные меры по развитию медицинской отрасли, приведению её в соответствие с мировыми стандартами, в том числе на профилактику соматических заболеваний различной этиологии. Поэтому, основываясь на семи приоритетах стратегии развития Нового Узбекистана 2022-2026 гг. были поставлены задачи «...повышения качества оказания населению квалифицированных услуг в системе первичной медико-санитарной помощи...»². Исходя из этих задач целесообразно провести исследования направленные на изучение молекулярно-клеточных механизмов взаимодействия апопротеинов с их рецепторами при атеросклерозе.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит для реализации задач, отраженных в Указах Президента Республики Узбекистан УП № 60 «О Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы» от 28 января 2022 г., УП № 5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 г., в Постановлениях Президента Республики Узбекистан ПП № 3071 «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017-2021 годы» от 20 июня 2017 г., ПП № 103 «О мерах по профилактике и повышению качества лечения сердечно-сосудистых заболеваний» от 26 января 2022 г., ПП № 4887 «О дополнительных мерах по обеспечению здорового питания населения» от 10 ноября 2020 г. и в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Исследование выполнено в рамках приоритетного направления развития науки и технологий республики VI. «Медицина и фармакология».

Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации.³

При экспериментальном атеросклерозе ведущими мировыми научно-исследовательскими центрами и высшими учебными заведениями проводится ряд научных исследований, направленных на изучение молекулярно-клеточных механизмов взаимодействия апопротеинов с их рецепторами: University of Chicago, University of Minnesota, Harvard University, Oppenheimer Atherosclerosis Research Center (США); Technische Universität München, Ludwig-Maximilians University, University Heart Center Freiburg (Германия); University of Turku (Финляндия); Maastricht University (Нидерландия); Lund University (Швеция); University of South China (Китай); Научно-исследовательском институте клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова (Россия), в Ташкентской медицинской академии (Ташкент, Узбекистан).

В ходе исследований - получен ряд научно-практических результатов по молекулярно-клеточным процессам при атеросклерозе, по совершенствованию

² Указ Президента Республики Узбекистан от 28 января 2022 года № УП-60 «О стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы».

³ Обзор зарубежных исследований по теме диссертации разработан на основе сайтов www.uchicago.edu, www.twin-cities.umn.edu, www.hartfordinternational.edu, www.cshs.org, www.tum.de, www.lmu.de, www.ims.uniklinik-freiburg.de, www.utu.fi, www.maastrichtuniversity.nl, www.lu.se, www.usc.edu.cn, www.rusintervention.ru, www.cardiocenter.uz, www.fta.uz

методов ранней диагностики и лечения в том числе: обоснована роль и значение липопротеинов низкой плотности, иммунитета, регуляции генов и иммуногенетики при развитии атеросклероза (University of Florida, Oppenheimer Atherosclerosis Research Center, США); доказана роль ингибитора путей тканевого фактора и кальцификации сосудов при атеросклерозе (University of South China (Китай) University of Milan, Италия); установлено значение дислипидемии, семейной гиперхолестеринемии и насыщенных жирных кислот в активизации процессов атеросклероза - (Technische Universität München, (Германия); University of Fudan, Китай); для оценки биохимических показателей при атеросклерозе разработан порядок секвенирования РНК одиночных клеток (University of Minnesota, США); помимо образа жизни и традиционных факторов риска, доказаны новые внешние факторы, вызывающие атеросклероз (University of Ludwig-Maximilians, University of Heart Center Freiburg (Германия); усовершенствованы этапы оценки молекулярно - клеточных взаимодействий апопротеинов с их рецепторами при атеросклерозе (Ташкентская медицинская академия (Узбекистан)).

В мире проводятся ряд исследований, направленных на совершенствование оценки молекулярно-клеточных механизмов взаимодействия апопротеинов с их рецепторами в частности, научные исследования включающие следующие приоритетные направления: обоснование эффективности «Биомайс» в комплексе со статинами на показатели липопротеинов при экспериментальном атеросклерозе; оценка эффективности применения «Биомайс» в комплексе со статинами на активность ЛП-ФЛА₂, на фосфолипидный и жирнокислотный состав при экспериментальном атеросклерозе; оценка эффективности применения препарата «Биомайс» в сочетании со статинами на уровень восстановления системы рецепторов липопротеинов, на показатели оксидантно-антиоксидантной систем и усовершенствовать этапы морфологического обоснования.

Степень изученности проблемы. Исследования молекулярно-клеточных механизмов развития атеросклероза и разработка ранних диагностических критериев ведутся учеными разных стран. Опубликованы результаты нескольких исследований, в которых для ранней диагностики склероза использовали визуальные, циркулирующие и генетические биомаркеры (С.А.Adam, D.L.Şalaru, С. Prisacariu, 2022; N.M.Popa-Fotea, С.Е.Ferdoschi, 2023). Установлено, что содержание насыщенных и ненасыщенных жирных кислот и их соотношение в липопротеинах влияет на их атерогенные свойства. Повышение содержания насыщенных жирных кислот в ЛПНП удлиняет период полураспада, вызывает их окисление, гликозирование и накопление в интима сосудов, что приводит к развитию атеросклероза (S.Berger, G.Raman, R.Vishwanathan, 2015). С другой стороны, показана прямая связь высокого уровня Лп(а) со степенью стенозирования сосудов (A.Maloberti, S.Fabbri, V.Colombo, E.Gualini, 2022). По мнению M.R.Linton et al. (2019) Лп(а) может избыточно задерживаться в интима поврежденных артерий из-за высокой способности связываться с фибрином или гликозаминогликанами, стимулируя воспаление. Следует отметить, что циркулирующие липопротеины и их рецепторы являются основными

факторами в атерогенезе. Важным источником новых фармакологических средств, обладающих гиполипидемическим действием, является растительное сырье. В их состав входит производное спирта октакозанола поликозанол. Больше всего он содержится в масле зародышей пшеницы. Доказаны его противовоспалительное, гепатозащитное и другие фармакологические действия (Н.С.Родионова, Т.В.Алексеева, 2014). Наиболее широко применяемыми фармакологическими средствами для терапии дислипидемии и атеросклероза являются статины и фибраты (J.Perk, G.E.Backer, H.I.Gohlke, 2012; S.J.Nicholls, 2016; N.J.Viney, 2016; И.В.Сергиенко, 2021). Но их эффективность довольно спорная из-за побочных проявлений.

В Узбекистане проведен ряд исследований по профилактике сосудистых заболеваний, внедрению эффективных способов лечения – от методов ранней диагностики до улучшения биохимических показателей, увеличения длительности жизни пациентов (Р.Д. Курбанов, 2017; Х.Я. Каримов, 2021; З.Р. Хайбулина, 2022; Н.М.Юлдашев, 2022), однако оценка молекулярно-клеточных механизмов, взаимодействия апопротеинов с их рецепторами не усовершенствованы.

Современные зарубежные и отечественные публикации подтверждают, что поиск новых молекулярно-биологических мишеней фармакологического действия при атеросклерозе и создание новых биологически активных соединений с гиполипидемическим действием по-прежнему актуальны. Не установлен порядок применения «Биомайс» в сочетании со статинами на показатели липопротеинов при экспериментальном атеросклерозе. При экспериментальном атеросклерозе биологически активная добавка «Биомайс» не использован совместно со статинами для подавления активность ЛП-ФЛА₂, для восстановления содержание фосфолипидов и жирных кислот. Поиск решения проблемы путем оценки биохимических и морфологических параметров восстановления рецепторного аппарата липопротеинов, показателей оксидантно-антиоксидантной системы при сочетании БАД «Биомайс» со статинами у кроликов с экспериментальным атеросклерозом является одним из актуальных проблем на сегодняшний день, требующий решения.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного или научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом научно-исследовательской работы Ташкентской медицинской академии «Молекулярно-клеточные механизмы развития некоторых патологических состояний и их коррекция» (2019–2022; № 01.1800232.), а также при финансовой поддержке гранта FM-20230414707 (2023–2025 гг.) «Болезни кровообращения (атерокальциноз сонных и подвздошных артерий), клинико-биохимические и патогенетические проблемы, неврологические, когнитивные, костно-суставные осложнения, лечение».

Цель исследования: изучение молекулярно-клеточных механизмов развития атеросклероза, взаимодействия апопротеинов с их рецепторами.

Задачи исследования:

изучить роль липопротеинов в развитии атеросклероза;
доказать значение липопротеид-ассоциированной фосфолипазы A₂, изменения фракций фосфолипидов и жирнокислотного спектра в развитии атеросклероза;

доказать значение нарушения рецепторного аппарата липопротеинов низкой плотности и оксидантно-антиоксидантной систем, их взаимосвязь в динамике развития экспериментального атеросклероза;

оценить эффективность применения «Биомайс» в комплексе со статинами на показатели липопротеинов при экспериментальном атеросклерозе;

определить эффективность применения «Биомайс» в комплексе со статинами на активность липопротеид - ассоциированной фосфолипазы A₂, на фосфолипидный и жирнокислотный состав при экспериментальном атеросклерозе;

оценить и морфологически обосновать эффективность применения указанного комплекса со статинами на степень восстановления рецепторного аппарата липопротеинов и показатели оксидантно-антиоксидантной систем у кроликов с атеросклерозом.

Объектами исследования явились 108 кроликов-самцов линии Шиншилла массой 2400–3000 г., препарат “Ультрокс” и биологически активная добавка «Биомайс».

Предметом исследования для оценки молекулярно-клеточных взаимодействий апопротеинов с их рецепторами при атеросклерозе явились сыворотка крови, плазма и эритроциты, для оценки морфологических изменений взяты кусочки аорты кроликов.

Методы исследования. Молекулярно-клеточные механизмы взаимодействия апопротеинов с их рецепторами при экспериментальном атеросклерозе оценивали биохимическими, иммуноферментными, морфологическими, статистическими методами.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

доказано, что содержание антител к рЛПНП в сыворотке крови кроликов по мере прогрессирования атеросклероза снижалось, уровень LOX-1 возрастал, в соответствии со степенью атеросклеротического поражения сосудов. Эти показатели могут служить достоверным прогностическим критерием атеросклероза;

установлена взаимосвязь между нарушением изменения липопротеидного спектра сыворотки крови и повышением ЛП(а) и активизацией Лп-ФЛА₂ в динамике развития экспериментального атеросклероза, выраженность этих показателей усугублялась по мере прогрессирования атеросклероза и превращения атеросклеротической бляшки в нестабильное состояние;

впервые выявлена связь между активизацией ЛП-ФЛА₂ и снижением содержания основных фракций фосфолипидов. Это происходит на фоне повышения их лизопроизводных, уровня пальмитиновой и стеариновой кислот и снижения полиненасыщенных жирных кислот и в соответствии с

наличием нестабильных атеросклеротических бляшек в кровеносных сосудах животных;

определена связь между степенью гиперлипипероксидацией и угнетением активности ферментативной антиоксидантной защиты; активность СОД и каталазы имела сильную отрицательную связь с содержанием ЛПФЛА₂, LOX-1, ЛП(а), ЛПНП, положительную - с уровнем ЛПВП и рЛПНП;

доказана эффективность «Биомайс» в коррекции нарушений липидного, липопротеидного, фосфолипидного и жирнокислотного спектров у кроликов с атеросклерозом, не уступающая показателям препарата сравнения «ультрокс»;

впервые доказано восстанавливающее действие «Биомайс» в коррекции нарушений рецепторного захвата ЛПНП, ЛПФЛА₂, LOX-1, ЛП(а), фосфолипидного и жирнокислотного состава, прооксидантно-антиоксидантной систем (из-за наличия в его составе витамина Е и ПНЖК), особенно при его комплексном применении с ультроксом.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

выбран наиболее простой, доступный и безопасный метод определения стабильности атеросклеротической бляшки с помощью новых маркёров атеросклероза: ЛПФЛА₂, к рЛПНП, антител к рецепторам оксЛПНП (LOX-1);

при атеросклерозе необходимо контролировать в крови содержание антител к ЛПФЛА₂ и отдельных жирных кислот (пальмитиновой - С16:0 и стеариновой - С18:0), поскольку их увеличение связано с повышенным риском возникновения/наличия в кровеносных сосудах нестабильных атеросклеротических бляшек;

в лечении атеросклероза предложена новая биологически активная добавка «Биомайс», не уступающая по антиатеросклеротическому эффекту классическим статинам. Она содержит полиненасыщенные жирные кислоты, жирно- и водорастворимые витамины, антиоксиданты и поликоназол, обладающий гипохолестеринемическим действием;

на основе комплексного биохимического, иммуноферментного и морфологического исследований обоснована высокая эффективность совместного применения ультрокса и «Биомайс» в лечении экспериментального атеросклероза. Местная натуральная биологически активная добавка - наиболее простое, доступное, безопасное и эффективное средство лечения гиперхолестеринемии и атеросклероза.

Достоверность результатов исследования подтверждена применением теоретических подходов и методов, использованием достаточного числа экспериментальных животных и анализов, а также адекватных широко апробированных и взаимодополняющих биохимических, иммуноферментных, морфологических и статистических методов исследования изучения молекулярно-клеточных механизмов взаимодействия апопротеинов с их рецепторами при атеросклерозе. Полученные результаты сопоставлены и подтверждены с зарубежными и отечественными исследованиями, заключения и полученные результаты были обоснованы подтверждением полномочными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования заключается в определении важной роли рецепторов к ЛПНП и его окисленной форме, участия ЛПФЛА₂ и ЛП(а) в формировании нестабильной бляшки. Установлен дисбаланс между оксидантной-прооксидантной системами, выявлено нарушение рецепторного захвата атерогенных липопротеинов, доказано накопление насыщенных жирных кислот, способствующее прогрессированию атеросклероза в аорте. Получены оригинальные данные о молекулярных механизмах антиатерогенного действия «Биомайс», вследствие ослабления окислительных процессов, улучшения липидного обмена и снижения окисления ЛПНП. Результаты исследования позволяют рекомендовать «Биомайс» в сочетании с ультроксом в качестве альтернативного гиполипидемического лечения.

Практическая ценность работы состоит в том, что предложен наиболее простой, доступный и безопасный метод оценки стабильности атеросклеротической бляшки новыми маркерами атеросклероза: ЛПФЛА₂, антител к рЛПНП, антител к рецепторам оксЛПНП (LOX-1). Рекомендованы тесты для контроля относительного риска возникновения (наличия) в кровеносных сосудах нестабильных атеросклеротических бляшек: антитела к ЛПФЛА₂, а также содержание насыщенных и ненасыщенных жирных кислот и их соотношение. Предлагаемый метод совместного применения ультрокса и «Биомайс» улучшает результаты лечения атеросклероза.

Внедрение результатов исследования. Согласно заключению Экспертного совета Ташкентской медицинской академии № 04/096 от 9 апреля 2024 года (в Министерство здравоохранения представлено письмо Ташкентской медицинской академии № 09/15041 от 27 марта 2024 года о внедрении научной новизны в другие учреждения здравоохранения):

первая научная новизна: доказанность снижения содержания антител к рЛПНП в сыворотке крови кроликов по мере прогрессирования атеросклероза, а уровень антител к LOX-1 возростал, в зависимости от степени атеросклеротического поражения сосудов, что может служить достоверным критерием прогноза развития атеросклероза внедрена в практику фундаментальной исследовательской лаборатории Ташкентского педиатрического медицинского института (приказом № 333 от 31.08.2023 г.), Многопрофильного медицинского центра Бухарской области (приказ № 60 от 16.06.2023 г.), Многопрофильной клиники Ташкентской медицинской академии (приказ № 131 от 11.09.2023) и в практику Наманганского филиала Республиканского научно-исследовательского центра скорой медицинской помощи (приказ № 249/7 от 11.07.2023). *Социальная эффективность научной новизны заключается в следующем:* предложена теоретическая основа для разработки методов профилактики раннего (доклинического) выявления заболевания и его лечения. Такая возможность позволит предотвратить осложнения, усовершенствовать процедуру диагностики сердечно-сосудистых заболеваний. *Экономическая эффективность заключается:* в предлагаемом методе диагностики, уже на ранней стадии он четко выявляет осложнения у

больных с гиперхолестеринемией, позволяет провести правильные диагностические мероприятия и, тем самым сэкономить бюджетные средства в размере 2 098 000 сум на одного пациента (в среднем коронарография на 1 пациента составляет 2 098 000 сум). *Вывод:* таким образом в зависимости от степени атеросклеротического поражения сосудов, в сыворотке крови кроликов с атеросклерозом снижается содержание антител к рецептору липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), а к LOX-1, наоборот, - повышаются. Своевременное прогнозирование атеросклероза снижает частоту осложнений, связанной с этой патологией. Это позволяет при обследовании 1 пациента сэкономить 2 098 000 сум бюджетных средств;

вторая научная новизна: установлена взаимосвязь между нарушением изменения липопротеидного спектра сыворотки крови и повышением ЛП(а) и активизацией Лп-ФЛА₂ в динамике развития экспериментального атеросклероза. Выраженность этих показателей усугублялась по мере прогрессирования атеросклероза и превращения атеросклеротической бляшки в нестабильное состояние внедрена в практику фундаментальной исследовательской лаборатории Ташкентского педиатрического медицинского института (приказом № 333 от 31.08.2023 г.), Многопрофильного медицинского центра Бухарской области (приказ № 60 от 16.06.2023 г.), Многопрофильной клиники Ташкентской медицинской академии (приказ № 131 от 11.09.2023) и в практику Наманганского филиала Республиканского научно-исследовательского центра скорой медицинской помощи (приказ № 249/7 от 11.07.2023). *Социальная эффективность научной новизны заключается в следующем:* внедрение результатов исследования заключается в улучшении лечения и позволяет своевременно определить риск развития тромбоэмболии. Полученные результаты позволили реализовать эффективную схему лечения, определяя порядок лечения и профилактику осложнений - инфаркта и геморрагического инсульта вызванных атеросклерозом. *Экономическая эффективность научной новизны заключается в следующем:* прогнозирование прогрессирования атеросклероза и перехода атеросклеротической бляшки в нестабильное состояние по взаимосвязи повышения антител к ЛП(а) и активизацией ЛПФЛА₂ в динамике развития атеросклероза, что позволило сэкономить бюджетные средства в размере 2 098 000 сум на одного пациента (в среднем коронарография на 1 пациента составляет 2 098 000 сум). *Вывод:* исследование в сыворотке крови содержания ЛП(а) и активности ЛП-ФЛА₂ в динамике развития атеросклероза, помогало предсказать прогрессирования атеросклероза и перехода атеросклеротической бляшки в нестабильное состояние, что позволило сэкономить бюджетные средства в размере 2 098 000 сум на одного пациента.

третья научная новизна: впервые выявлена связь между активизацией ЛП-ФЛА₂ и снижением содержания основных фракций фосфолипидов на фоне накопления их лизопродуктов, повышения уровня пальмитиновой и стеариновой кислот и снижения полиненасыщенных жирных кислот, в соответствии с наличием нестабильных атеросклеротических бляшек в кровеносных сосудах животных внедрена в практику фундаментальной

исследовательской лаборатории Ташкентского педиатрического медицинского института (приказом № 333 от 31.08.2023 г.), Многопрофильного медицинского центра Бухарской области (приказ № 60 от 16.06.2023 г.), многопрофильной клиники Ташкентской медицинской академии (приказ № 131 от 11.09.2023) и в практику Наманганского филиала Республиканского научно-исследовательского центра скорой медицинской помощи (приказ № 249/7 от 11.07.2023). *Социальная эффективность научной новизны заключается в следующем:* выявления связи между активизацией ЛПФЛА₂ и снижением содержания основных фракций фосфолипидов на фоне повышения их лизопродуктов, а также уровня пальмитиновой и стеариновой кислот и снижение полиненасыщенных жирных кислот, в зависимости от содержания нестабильных атеросклеротических бляшек в кровеносных сосудах животных; в понимании ультраструктурных и биохимических нарушений; в раннем прогнозировании осложнений и правильном проведении лечебных мероприятий. *Экономическая эффективность научной новизны:* определение связи между активизацией ЛПФЛА₂ и снижением содержания основных фракций фосфолипидов на фоне накопления их лизопродуктов, повышения уровня пальмитиновой и стеариновой кислот и снижения полиненасыщенных жирных кислот, в соответствии с наличием нестабильных атеросклеротических бляшек в кровеносных сосудах достигнута экономия бюджета 2098000 сум (в среднем коронарография на 1 пациента составляет 2098000 сум). *Вывод:* мы выявили несколько важных критериев, позволяющих провести раннюю диагностику атеросклероза-информативную и полноценную: выявление атеросклеротических бляшек по активизации ЛПФЛА₂; снижение содержания основных фракций фосфолипидов на фоне накопления их лизопродуктов; увеличение содержания насыщенных пальмитиновой и стеариновой жирных кислот, а также снижение полиненасыщенных жирных кислот, позволило сэкономить бюджетные средства на 2098000 сум в расчете на 1 пациента;

четвертая научная новизна: установление связи между степенью гиперлипидпероксидации и подавлением активности ферментативной антиоксидантной защиты внедрено в практику фундаментальной исследовательской лаборатории Ташкентского педиатрического медицинского института (приказом № 333 от 31.08.2023 г.), Многопрофильного медицинского центра Бухарской области (приказ № 60 от 16.06.2023 г.), многопрофильной клиники Ташкентской медицинской академии (приказ № 131 от 11.09.2023) и в практику Наманганского филиала Республиканского научно-исследовательского центра скорой медицинской помощи (приказ № 249/7 от 11.07.2023). *Социальная эффективность результатов исследования заключается в том,* что доказана связь между степенью гиперлипидпероксидацией и подавлением активности антиоксидантной защиты. Введение веществ, влияющих на процессы перекисного окисления и активизирующих антиоксидантную систему, восполняет содержание рецепторов ЛПНП и, соответственно улучшает прогноз заболевания, повышает эффективность лечебных мероприятий. Помогает предотвратить побочные осложнения. *Экономическая эффективность научной новизны:* определение связи между степенью гиперлипидпероксидацией и

подавлением активности ферментативной антиоксидантной защиты, активность СОД и каталазы имело сильную отрицательную связь с содержанием ЛПФЛА₂, LOX-1, ЛП(а), ЛПНП, положительную - с уровнем ЛПВП и рЛПНП помогло сократить срок пребывания в стационаре на 1 день, т.е. сэкономить 447 000 сум на каждом пациенте. (прейскурант Республиканского специализированного кардиологического научно-практического медицинского центра однодневное пребывание в стационаре составляет 89 000 сум, на лекарства в среднем тратится 358 000 сум в день). *Вывод:* Определение взаимосвязи между степенью гиперлипипероксидации и подавлением активности ферментативной антиоксидантной защиты, активность СОД и каталазы имело сильную отрицательную связь с содержанием антител к ЛПФЛА₂, LOX-1, ЛП(а), ЛПНП, положительную - с уровнем ЛПВП и рЛПНП и применение натуральных препаратов с антиоксидантным действием предотвращение побочных действий статинов помогло сэкономить бюджетные средства в размере 447 000 сум в расчёте на одного пациента;

пятая научная новизна: доказана эффективность «Биомайс» при коррекции нарушений липидного, липопротеидного, фосфолипидного и жирнокислотного спектров у кроликов с атеросклерозом, не уступающая эффектам ультрокс внедрена в практику фундаментальной исследовательской лаборатории Ташкентского педиатрического медицинского института (приказом № 333 от 31.08.2023 г.), Многопрофильного медицинского центра Бухарской области (приказ № 60 от 16.06.2023 г.), многопрофильной клиники Ташкентской медицинской академии (приказ № 131 от 11.09.2023) и в практику Наманганского филиала Республиканского научно-исследовательского центра скорой медицинской помощи (приказ № 249/7 от 11.07.2023). *Социальная эффективность научной новизны заключается в том, что:* контроль содержания насыщенных жирных кислот в сыворотке крови, при длительном лечении гиперхолестеринемии, исключает долгосрочное применение статинов в тех случаях, когда не изменен спектр липопротеинов, при резистентности организма и можно подобрать индивидуальное лечение и избежать острых осложнений и риска преждевременной смерти. *Экономическая эффективность научной новизны:* следование нашим рекомендациям, предотвращает побочные последствия, возникающих за счет применения статинов у пациентов, а также использование дополнительных препаратов с антиоксидантным действием сокращает время пребывания пациента в стационаре на 1 день, достигнута экономия 447 000 сум на счет 1 пациента (прейскурант Республиканского специализированного кардиологического научно-практического медицинского центра однодневное пребывание в стационаре составляет 89 000 сум, на лекарства в среднем тратится 358 000 сум в день). *Вывод:* применение только статинов при гиперхолестеринемии, без оценки резистентности может снизить качество терапии и повысить содержание ЛПНП. Подбор индивидуальных гиполипидемических и антиоксидантных препаратов позволит провести, эффективное лечение и позволило сэкономить бюджетные средства в размере 447 000 сум в расчёте на одного пациента.

шестая научная новизна: доказанность восстанавливающей роли «Биомайс» в коррекции нарушений: рецепторного захвата ЛПНП, ЛПФЛА₂, LOX-1, ЛП(а), фосфолипидного и жирнокислотного состава, прооксидантно-антиоксидантной системы (вследствие наличия в его составе витамина Е и ПНЖК), особенно при комплексном применении с ультроксом внедрена в практику фундаментальной исследовательской лаборатории Ташкентского педиатрического медицинского института (приказом № 333 от 31.08.2023 г.), Многопрофильного медицинского центра Бухарской области (приказ № 60 от 16.06.2023 г.), многопрофильной клиники Ташкентской медицинской академии (приказ № 131 от 11.09.2023) и в практику Наманганского филиала Республиканского научно-исследовательского центра скорой медицинской помощи (приказ № 249/7 от 11.07.2023). *Социальная эффективность научной новизны заключается в следующем:* предлагаемый метод лечения атеросклероза (биомайс+ультрокс) улучшает результаты лечения, предотвращает побочное влияние статинов на печень, риск инвалидизации. *Экономическая эффективность заключается:* в раннем выявлении атеросклероза и применении эффективного лечения, в снижении дозы и частоты побочных эффектов от приема статинов, экономическая эффективность, от лечения составляет 447 000 сум. Сочетанное применение препаратов (биомайс + ультрокс) исключает осложнения, а также сокращает продолжительность пребывания в стационаре и позволило сэкономить по каждому пациенту более 400 тыс. сум. (прейскурант Республиканского специализированного кардиологического научно-практического медицинского центра однодневное пребывание в стационаре составляет 89 000 сум, на лекарства в среднем тратится 358 000 сум в день). *Вывод:* по полученным результатам применение у больных с атеросклерозом «Биомайс» с гипохолестеринемическим и антиоксидантным действием на практике позволило сэкономить бюджетные средства в размере 447 000 сум в расчёте на одного пациента в результате сокращения повторных госпитализаций и выбора оптимальной сочетанной терапии.

Апробация результатов исследования. Результаты исследования были обсуждены на 4-х научно-практических конференциях: на 2- международных и 2 - республиканских.

Публикация результатов исследования. По теме диссертации были опубликованы 31 научные работы. Среди них 10 журнальных статей, 5 из которых опубликованы в республиканских и 5 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикаций основных научных результатов докторских диссертаций.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, 4-х глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованных публикаций. Объем материала составляет 193 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обосновываются актуальность и востребованность проведенного исследования, цель и задачи исследования, характеризуются

объект и предмет, показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий в республике, излагаются научная новизна и практические результаты исследования, раскрываются научная и практическая значимость полученных результатов, внедрение в практику результатов исследования, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации **«Современные представления о молекулярных механизмах развития атеросклероза»** проанализированы существующие литературные данные по теоретическим аспектам данной медицинской проблемы и систематизированы исследования, посвященные роли липидного обмена в развитии атеросклероза и принципам его лечения, определены нерешенные и требующие уточнения аспекты этой проблемы.

Во второй главе диссертации **«Материалы и методы исследования молекулярных механизмов развития атеросклероза и пути его коррекции»** подробно изложены использованные материалы и методы проведения исследования, общая характеристика экспериментального материала.

Эксперименты проведены на 108 кроликах-самцах линии Шиншилла массой 2400–3000 г. Гиперхолестеринемия (ГХС) моделировали у 100 животных: каждый день в течение 2-х месяцев внутрижелудочно вводили холестерин (0,2 г на кг массы тела) (Н.Н.Аничков, 1961). Летальность животных составила 5%. Кровь брали из краевой ушной вены каждые 20 дней и изучали биохимические показатели сыворотки крови для оценки развития ГХС. На 60-ый день экспериментальных животных разделили на 4 группы: 1-я (контроль) – 24 кролика, получавшие 0,5 мл дистиллированной воды, 2-я (группа сравнения) - 23 кролика, получавшие гиполипидемический препарат ультрокс (розувастатин) (0,6 мг/кг 1 раз в день перед сном), 3-я (монотерапия «Биомайс»ом) - 23 кролика, получавшие «Биомайс» в дозе (71 мг/кг 2 раза в день), 4-я (сочетанная терапия) - 25 кроликов, получавших ультрокс и «Биомайс» в указанных дозах. Интактную группу составили 8 кроликов. Препараты вводили внутрижелудочно при помощи атравматического зонда ежедневно в утренние и вечерние часы в объеме, соответствующем массе кролика. Одновременно продолжали вводить холестерин. Кровь брали в утренние часы из краевой ушной вены животных. Исследовали плазму крови и эритроциты. Для проведения исследований получено положительное заключение этической комиссии МЗ РУз (протокол № 5 от 21.12.2023г.).

В качестве статины использовали ультрокс (Nobel Farm) (розувастатин). Дозу препарата выбирали по рекомендациям Европейской ассоциации кардиологов (ESC Prevention of CVD Programme, 2022). «Биомайс» предоставлен фирмой ООО ORION-SKORPION. Дозу препарата выбирали по рекомендациям САНПИН №0366-19.

Методы исследования.

В динамике развития экспериментального атеросклероза (каждые 20 дней) и при её коррекции (каждые 10 дней) в сыворотке крови определяли показатели липидного обмена (рЛПНП, ЛПФЛА₂, LOX-1)

иммуноферментным методом наборами RayBio® ELISA Kit (США) и ЛП(а), набором (AssayPro) в аппарате Angilent technology (США) в Институте биофизики и биохимии при Национальном университете Узбекистана имени Мирзо Улугбека.

Жирнокислотный состав сыворотки крови определяли в Республиканском научно-практическом центре спортивной медицины на тройном квадрупольном хромато-масс-спектрометре с газовым хроматографом (ГХ-МС/МС) TRACE 1310 TSQ 8000 и роботизированном автосамплере CTC TriPlus RSH фирмы Thermo Fisher Scientific (США).

Содержание общих и отдельных фракций фосфолипидов оценивали по количеству липидсвязанного неорганического фосфора по методу Фиске и Суббароу. Количественное содержание отдельных фракций выражали в процентах от общей суммы фосфолипидов. Липиды из мембран эритроцитов экстрагировали по методу Фолча смесью хлороформ:метанол (2:1).

Интенсивность процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) судили по содержанию его продуктов – малонового диальдегида (МДА) и диеновых конъюгатов (ДК) в сыворотке крови. Содержание МДА определяли по методу Л.И.Андреевой и соавт. (1989), а ДК методом Б.С.Хышиктуева и соавт. (1996). Об активности антиокислительной системы судили по активности ферментов - супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы (КАТ). Активность СОД определяли методом Р.Н.Mirsa, I.Fridovich (1972) и КАТ определяли по методу М.А.Королюка и соавт. (1988). Общий белок в сыворотке крови определяли по методу Lowry (1951). Оптическое измерение проводили на спектрофотометре Cary 60 Agilent Technology (США).

Морфологические исследования сосудов.

Морфологические исследования сосудов для сравнения действия препаратов проводились в Республиканском патологоанатомическом центре под руководством проф. Р.И.Исраилова. При забое животных выделяли аорту, готовили гистологические срезы на микротоме толщиной 5–8 мкм. Использовали окраску гематоксилином и эозином, окраску соединительной ткани по Ван-Гизону пикрофуксином, окраску кислых гликозаминогликанов альциановым синим. Исследование проводила на аппарате NanoZoomer (REF C13140-21.S/N000198/НАМАМАТСУ PHOTONICS/431-3196 JAPAN).

Статистические методы. Цифровой материал статистически обрабатывали на персональном компьютере. Вычисляли среднее арифметические (M), среднеквадратичное отклонение (σ), относительные величины (частота, проценты), критерий Стьюдента (t) с вычислением вероятности ошибки (p).

Материалы обрабатывали по программе Jamovi 2.2.5.0. Коэффициент корреляции, оценивающий характер связи между изученными показателями, вычисляли по методу ранговой корреляции Спирмана, силу связи оценивали по шкале Чедокка.

В третьей главе диссертации «**Некоторые молекулярные механизмы нарушения обмена липидов при экспериментальном атеросклерозе**» было проведено исследование для подтверждения развития экспериментального

атеросклероза у животных, каждые 20 дней (на протяжении 2 мес.) в сыворотке крови измеряли ТГ(триглицериды), ОХС (общего холестерина), ХС ЛПНП (холестерина в липопротеинах низкой плотности) в сыворотке крови кроликов. Содержания ТГ в сыворотке крови животных показало постепенное его повышение на 20-, 40-, 60-, 70-, 80- и 90-ый дни исследования, содержания ТГ превысило норму (интактные кролики) в 1,8-6 раз. Такая же динамика была выявлена и в содержании ОХС в сыворотке крови животных. Так, если данный показатель на 20-й день эксперимента возрастал в 2,45 ($P < 0,001$) раза по сравнению с показателями интактных кроликов. Во все сроки эксперимента содержание ОХС достоверно ($P < 0,001$) увеличивалось в 3,2; 4,1; 4,2; 4,3 и 4,4 раза соответственно 40-, 60-, 70-, 80- и 90-му дням опыта. То есть, результаты указывают на стойкое развитие атеросклероза у экспериментальных животных.

В динамике введения кроликам холестерина содержание ХС ЛПНП также статистически значимо ($p < 0,001$) возрастал относительно значений интактных кроликов в 3,6; 5 ; 6,6; 6,7; 6,9 и 7,1 раза, соответственно к 20-, 40, 60-, 70-, 80- и 90-ым суткам опыта, что подтверждает развитие атеросклероза. В то же время уровень ХС в ЛПВП прогрессивно снижался в 1,94 ($P < 0,001$); 1,97; 2,3; 2,4; 3,1 и 3,4 раза, соответственно к 20-, 40-, 60-, 70-, 80- и 90-му дням опыта. Такие изменения в содержании липидов вызвали прогрессивное увеличение коэффициента атерогенности в 5,4; 7,4; 11,4; 12; 16,5 и 19 раза, соответственно к срокам исследования. Результаты исследования показали, что выбранная нами модель атеросклероза адекватна и может быть использована для оценки эффективности новых фармакологических гиполипидемических средств.

Согласно публикациям, повышенная концентрация Лп(а) является независимым фактором риска коронарной болезни сердца. Поэтому, мы определяли также уровень Лп(а) в сыворотке крови кроликов.

На 20-й день развития атеросклероза уровень ЛП(а) в сыворотке крови достоверно повысился на 12% от нормы, а к концу эксперимента это превышение составило уже 96%.

Увеличение фракции Лп(а) указывает на нарушение апоВ-100-рецепторного эндоцитоза и снижение поглощения клетками ЛПОНП и ЛПНП.

В метаболизме ЛПНП, в том числе окисленных ЛПНП, важную роль играет Лп-ФЛА₂. Этот фермент является подтипом суперсемейства фосфолипаз А₂. Основная роль Лп-ФЛА₂ в атерогенезе – гидролиз окисленных ЛПНП в средней стенке артерий. В результате образуются провоспалительные, атерогенные побочные продукты - лизофосфатидилхолин и окисленные жирные кислоты. Лп-ФЛА₂ активизируется в атеросклеротических бляшках и резко – в макрофагах, в пределах фиброзной покрышки поражений, подверженных разрыву, способствуя дестабилизации бляшек.

Мы определяли содержание антител к Лп-ФЛА₂ в сыворотке крови экспериментальных кроликов и установили, что у интактных кроликов концентрация антител к Лп-ФЛА₂ в крови составила $40,4 \pm 1,59$ pg/ml, что соответствовало нормальным значениям, приведённым в публикациях. На 60- и 70-е дни развития атеросклероза содержание антител к Лп-ФЛА₂ превысило

норму на 30,4 и 49% ($p < 0,05$), соответственно. В последующие сроки содержание антител ещё более возросло, превышая интактные значения на 69,8 и 92% ($p < 0,001$), составляя $68,6 \pm 2,1$ и $77,9 \pm 1,65$ pg/ml, соответственно 80- и 90-му дням от начала эксперимента.

Мы установили прогрессивное превышение содержания антител к LOX-1 от нормы в сыворотке крови кроликов с атеросклерозом на 23,9; 40,8; 42,7 и 55,8% ($P < 0,01$), соответственно срокам исследования (Рис. 1).

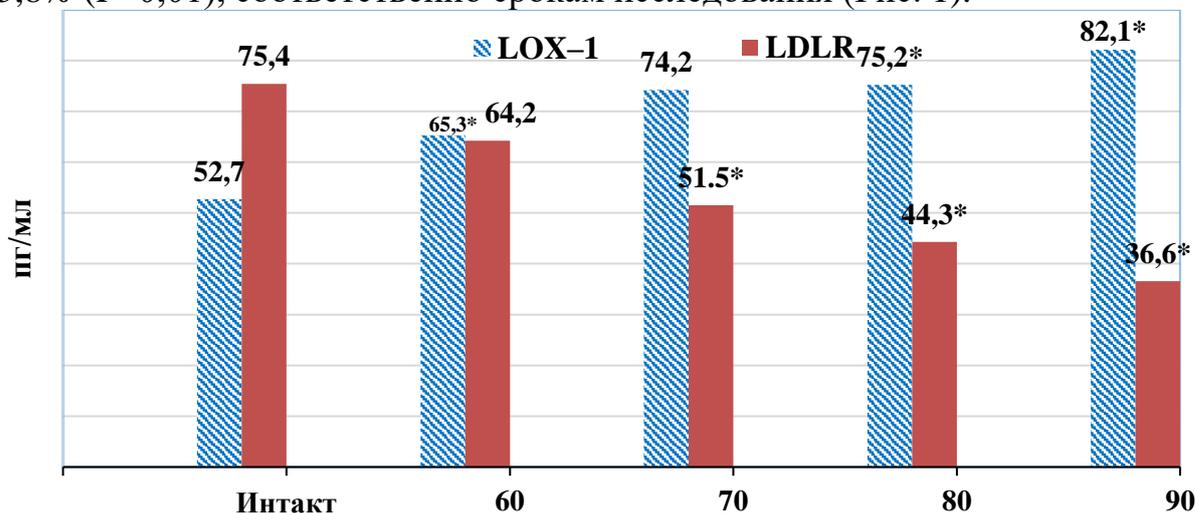


Рис. 1. Содержание аутоантител к LOX-1 и рЛПНП (пг/мл) в сыворотке крови кроликов в динамике развития атеросклероза

Печень удаляет ЛПНП из крови с помощью рЛПНП (LDLR), белка клеточной поверхности. Он связывается с частицами ЛПНП и обеспечивает их поглощение клетками посредством эндоцитоза.

Основываясь на указанных данных, мы определяли в сыворотке крови кроликов содержание рЛПНП в динамике развития атеросклероза. Мы установили, что содержание рЛПНП в динамике экспериментального атеросклероза постепенно снижается от нормы на 14,9; 31,7; 41,3 и 51,5% ($P < 0,01$), соответственно на 60-, 70-, 80- и 90-е дни исследования (Рис. 1).

Результаты показали, что содержание рЛПНП снижается по мере прогрессирования атеросклероза. Следовательно, содержание LOX-1 и рЛПНП в сыворотке крови указывает на степень атеросклеротического поражения сосудов и могут служить достоверными диагностическими тестами в прогнозировании атеросклероза.

Исследование фракций фосфолипидов в мембране эритроцитов в динамике развития экспериментального атеросклероза показало снижение содержания фосфатидилхолина (ФХ) от нормы (интактных кроликов) во все сроки исследования. Такие изменения в содержании ФХ вызвали резкое повышение содержания лизофосфатидилхолина (ЛФХ) во все сроки исследования. Так, на 60-, 70-, 80- и 90-е дни исследования содержание ЛФХ по сравнению с показателями интактных кроликов достоверно увеличилось в 3,5; 3,6; 3,9 и 4,8 ($P < 0,001$) раза соответственно.

Уменьшение содержания ФХ, основного фосфолипида, который располагается на внешней поверхности биомембран, может вызвать

нестабильность мембран, повышение её проницаемости для ионов, нарушение функциональной способности и гемолиз эритроцитов.

Повышенное количество ЛФХ также косвенно указывает на активизацию фосфолипаз, которые избирательно разрушают липиды мембран. Следовательно, увеличение содержания ЛФХ в мембранах эритроцитов является одной из причин нарушения периваскулярного звена микроциркуляции.

Содержание фосфатидилэтаноламина (ФЭ) на 60-й день эксперимента достоверно не изменялось. К концу эксперимента оно было ниже нормы на 21,1; 24,9 и 30,5% ($P < 0,05$), (70-, 80- и 90-ый дни). Содержание лизофосфатидилэтаноламина (ЛФЭ) в эти же сроки достоверно превышало норму на 19,4; 20,7 и 38,6% ($P < 0,05$), соответственно по сравнению с показателями животных интактной группы. Существенных изменений содержания фосфатидилсерина (ФС) на 60-70 сутки опыта мы не выявили. К концу эксперимента (80- и 90-е дни) содержание ФС снизилось от нормы на 25,4 и 21,4% ($P < 0,05$), соответственно. Содержание фосфатидилинозита (ФИ) во все сроки исследования достоверно снижалось, особенно на 80- и 90-е дни (на 16,4 и 21,3%).

Таким образом, при экспериментальном атеросклерозе в мембране эритроцитов нарушается соотношение фракций фосфолипидов. А изменение липидного состава биомембран, несомненно, приводят к их дисфункции требующий своевременной терапевтической коррекции.

Результаты исследования содержания жирных кислот в сыворотке крови кроликов с экспериментальным атеросклерозом показали превышение содержания всех жирных кислот на 60-ый день опыта на 13,7% от нормы. Содержание же насыщенных жирных кислот повысилось на 63,8% ($P < 0,01$), а пул ненасыщенных и полиненасыщенных кислот снизился в 1,6 и 1,7 ($P < 0,01$) раза.

Соотношение насыщенных и ненасыщенных жирных кислот у животных экспериментальным атеросклерозом на 60-ый день эксперимента превысило показатель интактных животных в 2,6 раза.

У животных с атеросклерозом избыток насыщенных жирных кислот накапливается за счет увеличения содержания лауриновой, пальмитиновой, маргариновой, миристиновой и стеариновой кислот. Содержание этих кислот превышало норму 1,5; 1,6; 1,6; 1,8 и 1,83 ($P < 0,01$) раза, соответственно. Эти данные указывают на ведущую роль насыщенных жирных кислот в развитии атеросклероза.

Согласно публикациям, ведущую роль играет пальмитиновая кислота. Увеличение её содержания может служить предиктором развития атеросклероза.

Мы изучили показатели ПОЛ и АОС в динамике экспериментального атеросклероза во взаимосвязи с результатами липидного обмена. Было установлено, что на 20-ый день введения холестерина содержание МДА и диенов в сыворотке крови превышало норму на 27,7 и 41,2% ($P < 0,05$). В дальнейшем мы наблюдали прогрессивную интенсификацию ПОЛ. Содержание МДА в сыворотке крови экспериментальных животных статистически значимо возросло на 37,2; 42,8; 86 и 114 % ($P < 0,001$), то уровень диенов - в 2,04 ; 2,65; 3,3 и 4,5 раза, соответственно на 40-, 60-, 80- и 90-е дни опыта.

Таким образом, при развитии экспериментального атеросклероза степень интенсификации ПОЛ зависит от продолжительности заболевания, наиболее выраженные показатели выявлены в последние сроки эксперимента. Активность СОД в первые три срока эксперимента снижалась на 19,6; 34,6 и 47,4% ($P < 0,05$), соответственно по сравнению с нормой. Наиболее выраженное снижение активности СОД наблюдали на 80- и 90- дни развития атеросклероза в 2,3 и 2,8 ($P < 0,001$) раза, соответственно относительно значений интактной группы.

Активность каталазы на 20-, 40- и 60- ый дни эксперимента снизилась на 11,4; 20,9 и 34,3% ($P < 0,05$), соответственно по сравнению с показателями интактной группы. К концу исследования 80- и 90-дни активность каталазы была в 1,8 и 2,2 ($P < 0,001$) раза ниже значений интактных кроликов.

Анализ результатов показал, что в механизме атерогенеза важной является перекисная модификация ЛПНП, которая замедляет их катаболизм.

Результаты морфологических изменений стенки сосудов в динамике развития экспериментального атеросклероза.

При экспериментальном атеросклерозе макроскопически в ветвях грудной и брюшной аорты образовались атеросклеротические бляшки и кальцинаты с негладкой поверхностью. При микроскопическом исследовании на поверхности интимы аорты выявляются атеросклеротические бляшки в виде шероховатых образований, в эндотелиальном и субэндотелиальном слоях обнаруживались пенистые макрофаги и интерстициальные выпуклые очаги. На 90-е сутки атеросклероза на поверхности аорты, в интимае и среднем слое сформировались очаги интерстициального кальциноза (Рис. 2).

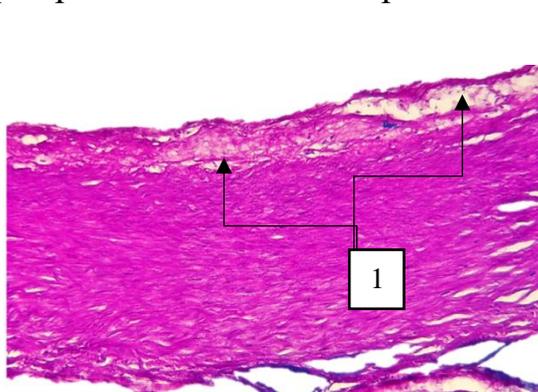


Рис. 2. Аорта кроликов с экспериментальным атеросклерозом, 60-й день. На субэндотелиальных участках поверхности интимы выявляются пенистые клетки и атероматозные очаги (1), в среднем слое резкие изменения не выявляются. Окр: А-С, Ув: ок.10.

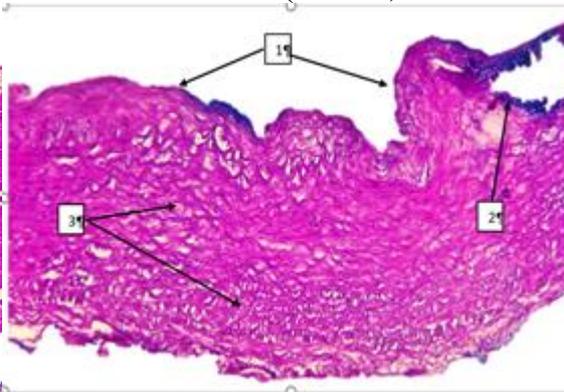


Рис. 3. Аорта кроликов с экспериментальным атеросклерозом, 90-й день. Поверхность интимы шероховатая, неровная на вид. Очаги кальциноза выявляются в среднем слое (1), там же промежуточные вздутия (2), очаг атерокальциноза (3). Окр: А-С, Ув: ок.10.

Таким образом, при индуцировании атеросклероза гиперхолестеринемией у животных в течение 3-х мес., наблюдались дезорганизация и строма-вазкулярная белковая дистрофия в эндотелии и слое интимы стенки аорты. Морфологически установлено, что в базальной мембране эндотелия и ткани интимы развиваются прелипоидные нарушения - отек, мукоидное набухание, в некоторых местах - фибриноидное набухание. В интимае аорты возникали очаги липоидоза за счет

всасывания холестерина, образования пенистых клеток из-за накопления липидов в цитоплазме макрофагов, клеток соединительной ткани. В ответ на эти нарушения гистциты и лимфоидные клетки пролиферировали и образовывали инфильтрат.

В четвёртой главе диссертации «Некоторые молекулярные механизмы действия пищевой добавки «Биомайс» на показатели обмена липидов при экспериментальном атеросклерозе» рассматриваются изменения липидного обмена, прооксидантная и антиоксидантные системы и морфологические изменения сосудов при применении «Биомайс».

Как было отмечено, в контрольной группе на 90-й день эксперимента содержание Лп(а) возросло в 2,6 раза от значений нормы, что указывает на нарушение апоВ-100-рецепторного эндоцитоза, снижение поглощения клетками ЛПОНП и ЛПНП, на развитие гипертриглицеридемии и гиперхолестеринемии. Экспериментальная фармакотерапия атеросклероза ультроксом несколько снижало исходный уровень ЛП(а) в 1,1 раза, но он оставался выше нормы в 2,25 раза. Введение в течение 30 дней «Биомайс» также снижало высокий уровень ЛП(а) в 1,2 раза ($P < 0,05$), а при сочетании препаратов - в 1,3 раза от исходного. Эффективность комбинированного лечения была несколько выше показателей монотерапии статинами. Однако и в этом случае они превышали в 2,1 и 2 ($P < 0,001$) раза значения интактных кроликов.

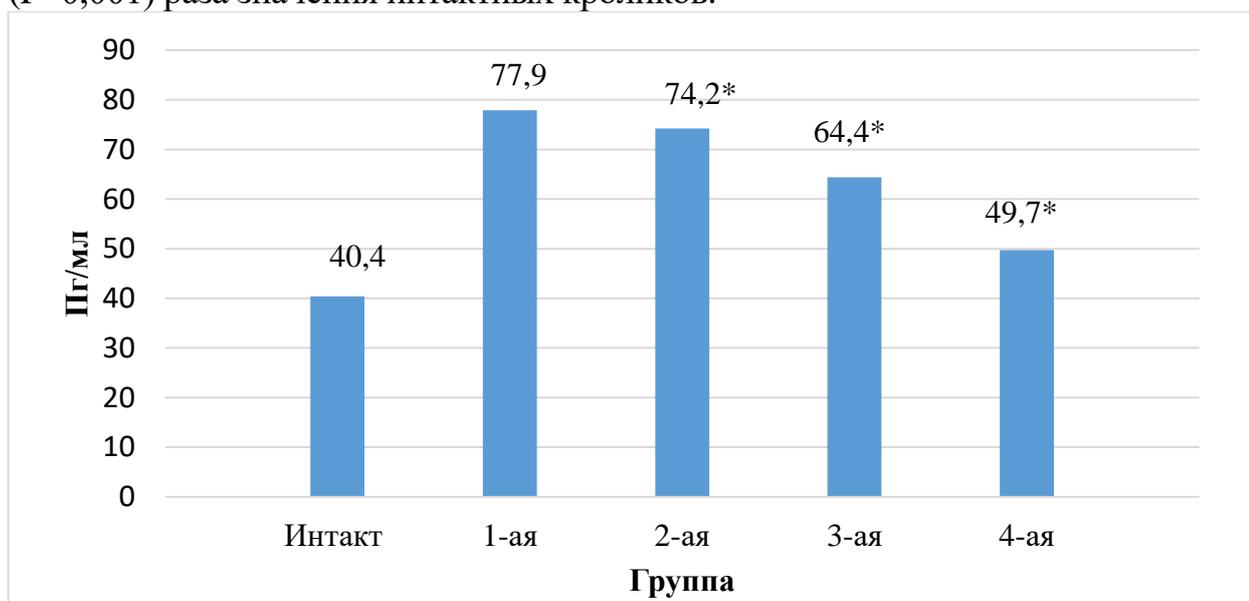


Рис. 4. Влияние фармакотерапии атеросклероза на содержание антител к ЛПФЛА₂ в сыворотке крови кроликов (n=12).

Результаты исследований по изучению влияния различных видов фармакотерапии атеросклероза на содержание антител к ЛПФЛА₂ в сыворотке крови экспериментальных животных показали (Рис. 4), что у животных контрольной группы оно возросло в 1,9 раза ($P < 0,001$) от значений интактных кроликов. Лечение ультроксом не оказало заметного влияния на изучаемый показатель. После коррекции экспериментального атеросклероза «Биомайс»ом содержание антител к ЛПФЛА₂ в сыворотке крови кроликов снизилось в 1,2 раза ($P < 0,05$) от исходного. Сочетание ультрокса и «Биомайс» в течение 30 дней кроликам с атеросклерозом оказывало более выраженное

действие. Так, высокое содержание антител ЛПФЛА₂ в сыворотке крови кроликов снизилось в 1,6 раза ($P<0,01$) от исходного.

У кроликов с атеросклерозом прогрессивно повышалось содержание LOX-1, особенно на 60-90 дни после введения холестерина. Монотерапия ультроксом (30 дней) позволила снизить этот показатель в 1,3 ($P<0,05$) раза относительно значений контрольной группы (Табл. 1). Монотерапия экспериментального атеросклероза с «Биомайс» (30 дней) способствовала снижению содержания LOX-1 в 1,4 ($P<0,05$) раза от исходного. Комбинированная терапия данной патологии оказывала более выраженное действие, что подтверждается снижением содержания LOX-1 в сыворотке крови кроликов - в 1,6 ($P<0,01$) раза относительно значений контрольной группы кроликов.

Содержание рЛПНП в сыворотке крови кроликов с атеросклерозом на 90-й день исследования статистически значимо снизилось в 2 раза относительно значений интактной группы кроликов.

Таблица 1

Влияние фармакотерапии атеросклероза на содержание антител к LOX-1 и рЛПНП в сыворотке крови кроликов

Группа	LOX-1, пг/мл	рЛПНП, пг/мл
Интактная	52,7±3,29	75,4±2,3
ГХС+Н ₂ О (контроль)	82,1±3,4 ^а	36,6±0,64 ^а
ГХС+Ультрокс	62,8±1,71 ^а	45,2±1,45 ^а
ГХС+Биомайс	60,2±1,71 ^б	46,5±1,09 ^а
ГХС+Ультрокс+биомайс	50,3±2,15 ^б	59,3±1,2 ^{а,б}

Примечание ($P<0,05$): а – от интактной группой; б – от контрольной;

Монотерапия ультроксом способствовала повышению содержания рЛПНП в 1,2 ($P<0,05$) по сравнению с исходным (Табл.1). Монотерапия экспериментального атеросклероза «Биомайс» в течение 30 дней также способствовала повышению содержания рЛПНП в 1,27 ($P<0,01$) раза относительно значений контрольной группы. Однако, несмотря на это, мы наблюдали снижение относительно значений интактной группы кроликов в 1,6 ($P<0,05$) раза. Комбинированная терапия данной патологии ультрокс и «Биомайс» оказывала более выраженное действие, что подтверждается повышением содержания антител к рЛПНП в сыворотке крови кроликов с атеросклерозом в 1,62 ($P<0,01$) раза относительно значений контрольной группы кроликов. Данный показатель был статистически незначимо выше значений группы кроликов, получавших монотерапию ультроксом и «Биомайс» в 1,31 ($P<0,05$) и 1,27 ($P<0,05$) раза, соответственно, но сохранялся ниже значений интактных кроликов в 1,27 ($P<0,05$) раза.

Экспериментальный атеросклероз проявлялся снижением относительного содержания ФХ и ФЭА, увеличением их лизопродуктов и сфингомиелина, более выраженное на 90-е сутки опыта. После фармакотерапии ультроксом несколько стабилизировался фосфолипидный состав мембран эритроцитов (Табл. 2). Применение ультрокса, «Биомайс» и их комбинации достоверно повысило исходно низкое содержание ФХ на 57; 60,2 и 67,1% ($P<0,01$),

соответственно с исходным. В этих группах мы также наблюдали достоверное снижение высоких значений ЛФХ на 36,9; 53,6 и 63,5% ($P<0,01$), соответственно, от контроля. При этом, содержание ФХ приблизилось к норме, а уровень его лизопроизводных сохранялся выше неё в 3; 2,2 и 1,8 раза, соответственно группам. Низкое содержание СМ при экспериментальной фармакотерапии атеросклероза ультроксом возросло на 34,9; на 20,6% - после «Биомайс» и на 28,7% ($P<0,05$) от исходного после совместного лечения этими препаратами. В процессе лечения они приблизились к значениям интактных кроликов.

Изначально низкое содержание ФЭ при экспериментальном атеросклерозе достоверно увеличилось после лечения ультроксом, «Биомайс» и комбинированном применении этих препаратов на 33,2; 44,3 и 44,8% ($P<0,05$), - и несколько нормализовалось, особенно после микст-терапии. Необходимо отметить, что высокое содержание ЛФЭ в эритроцитах крови контрольной группы кроликов снижалось после лечения на 12,3; 28,3 и 27,2% ($P<0,05$), соответственно трем видам лечения. Все показатели соответствовали нормативным значениям. Такое же восстановление показателей установлено в содержании ФС. Высокие его значения при экспериментальном атеросклерозе при лечении ультроксом снизились в 1,32 ($P<0,05$) раза, при применении «Биомайс» – в 1,16 раза, при сочетанном введении этих препаратов – в 1,19 раза. Во всех изучаемых группах его значения приблизились к показателям интактных кроликов, особенно при применении ультрокса. Низкие значения ФИ имели лишь тенденцию к увеличению, особенно при применении «Биомайс», и оставались ниже показателей нормы.

Таблица 2

Влияние фармакотерапии атеросклероза на фосфолипидный состав мембран эритроцитов, $M\pm m$

Фракция фосфолипидов	Интактная (норма)	ГХС+Н ₂ O (контроль)	ГХС+ ультрокс	ГХС+ биомайс	ГХС+ ультрокс+ биомайс
ФХ	42,10±0,40	24,35±0,21 ^a	38,24±0,14 ^б	39,00±0,63 ^б	40,69±0,48 ^б
ЛФХ	3,40±0,14	16,41±0,84 ^a	10,36±0,17 ^a	7,62±0,41 ^{a,б,в}	6,00±0,18 ^{a,б,в}
СМ	13,00±0,49	10,47±0,28	14,13±0,21 ^б	12,63±0,51	13,48±0,35 ^б
ФЭ	8,44±0,42	5,87±0,34 ^a	7,82±0,20 ^б	8,47±0,30 ^б	8,50±0,20 ^б
ЛФЭ	6,13±0,43	8,50±0,22 ^a	7,46±0,15 ^a	6,10±0,26 ^б	6,19±0,13 ^{б,в}
ФС	5,00±0,32	6,07±0,15	4,60±0,10 ^б	5,23±0,19	5,10±0,23
ФИ	6,10±0,11	4,80±0,04 ^a	4,64±0,17 ^a	5,29±0,25	4,64±0,28 ^a
ДФГ	6,19±0,24	4,92±0,03 ^a	5,48±0,13	5,96±0,09 ^б	6,01±0,15 ^б

Примечание ($P<0,05$): а – от интактной группой; б – от контрольной; в – различия между показателями группы сравнения.

Результаты исследования влияния ультрокса, биомайса и их сочетания на жирнокислотный состав сыворотки крови кроликов с атеросклерозом показали снижение исходно высокое содержание лауриновой кислоты на 26,4; 23,6 и 40,3% ($P<0,05$), соответственно группам по сравнению с показателями контрольной группы. Если при монотерапии содержание лауриновой кислоты превышало показатели интактной группы, то при комбинированном их применении мы наблюдали приближение к нормативным величинам.

Все три вида терапии несколько снижало содержание миристиновой кислоты в сыворотке крови на 23,2 ($P<0,05$); 4,6 и 14,84%, соответственно по сравнению с показателями контрольной группы животных. Но она все ещё превышала показатели интактных животных на 37,4; 70,4 и 52,2% ($P<0,01$) соответственно группам.

Монотерапия атеросклероза биомайсом, ультроксом и их сочетанием достоверно снижала высокие исходные значения атерогенной пальмитиновой жирной кислоты на 29,7; 24,4 и 32,6% ($P<0,05$), соответственно по сравнению с показателями контрольной группой кроликов. Если при применении ультрокса данный показатель статистически значимо превышал значения интактной группы животных на 18,2%, но лишь после лечения «Биомайс» и, особенно микста препаратов констатировать нормализацию показателя.

Под влиянием «Биомайс», статина и их сочетания содержание маргариновой кислоты достоверно снижалось от исходного показателя на 48,6; 51,8 и 41,5% ($P<0,05$), соответственно. Оно оказалось даже ниже значений интактной группы.

Содержание стеариновой кислоты было ниже контрольного на 43,6; 41,9 и 54,6% ($P<0,05$), соответственно виду лечения. Показатель практически нормализовался, особенно после микст-лечения: содержание кислоты оказалось ниже нормативных на 16,5%.

Низкое содержание пальмитоолеиновой кислоты в сыворотке крови кроликов с атеросклерозом при монотерапии «Биомайс»ом и ультроксом достоверно возросло на 49,3 и 41,6%, соответственно по сравнению с показателями контрольной группы. Наибольший эффект был получен после сочетанного применения препаратов: повышение от исходного составило 84,5%.

Исследование линолевой кислоты выявило аналогичную картину после «Биомайс», ультрокса и их сочетания. Её исходно сниженное содержание повышалось на 45,8; 30 и 56,4%, соответственно по сравнению с показателями животных контрольной группы, но не достигло нормы – было на 29,7; 37,3 и 24,7% ниже неё.

В наших исследованиях сочетание «Биомайс» и ультрокса нормализовало содержание дигомо- γ -линоленовой ($C_{20:3}$) кислоты в крови. А вот влияние препаратов на содержание арахидоновой кислоты было различным. Монотерапия «Биомайс»ом и ультроксом существенно не влияло на показатель, а сочетанное их введение ещё более повышало содержание арахидоновой кислоты - на 17,5% от исходного.

Мы установили, что исходно высокий уровень всех ЖК ($87,3 \pm 3,5$ %) в сыворотке крови после лечения, ультроксом, «Биомайс»ом и их комбинацией снизился несущественно, - в 1,1 – 1,2 раза. Высокие исходные значения НЖК ($63,1 \pm 2,8$ %) у кроликов контрольной группы после лечения «Биомайс»ом, ультроксом и их сочетанием достоверно снизились в 1,4; 1,3 и 1,6 раза, составляя $44,9 \pm 2,1$; $47,0 \pm 2$ и $39,3 \pm 1,7$ % при значении нормы $38,5 \pm 1,8$ %.

Исходный дефицит ННЖК ($24,2 \pm 1,2$ %) у кроликов контрольной группы после лечения «Биомайс»ом, ультроксом и их комбинацией слегка восполнился, составляя $27,5 \pm 1,3$; $29,7 \pm 1,4$ и $31,0 \pm 1,6$ % (норма $38,3 \pm 1,5$ %). Низкие

контрольные показатели ПНЖК ($19,4 \pm 1,4$ %) после лечения имели тенденцию к увеличению, составляя $22,7 \pm 1,3$; $25,7 \pm 1,5$ и $26,1 \pm 1,6$ % при норме $32,6 \pm 2,1$ %.

Высокое исходное соотношение насыщенных и ненасыщенных кислот ($2,61 \pm 0,4$) после лечения «Биомайс»ом, ультроксом и их комбинацией достоверно снизилось в 1,65; 1,6 и 2,1 ($P < 0,001$) раза соответственно.

После лечения ультроксом содержание МДА в изучаемые сроки снижалось на 76,3; 76,8 и 60,5 % ($P < 0,001$), от исходного показателя (контроль). В эти же сроки исследования содержание диенов также снизилось в 3,6; 3,4 и 3,3 раза ($P < 0,001$). Активность СОД возросла в 2,4; 2,3 и 2,5 ($P < 0,001$) раза, соответственно. Активность каталазы у этих животных повысилась в 1,8; 1,9 и 1,7 раза, соответственно, по сравнению с показателями контрольной группы. Эти результаты указывают на неэффективность ультрокса в улучшении активности каталазы, но подавляет процессы ПОЛ, модифицирующие развитие атеросклероза. Подавление статинами биосинтеза холестерина с уменьшением эффективности антиоксидантной защиты может усиливать свободнорадикальное окисление частиц ЛПНП, провоцируя, тем самым, атерогенные повреждения в стенке сосудов.

При лечении «Биомайс»ой содержание МДА на 70-, 80- и 90-е дни исследования снизилось на 82,6; 90,6 и 91,8% ($P < 0,001$), соответственно, по сравнению с показателями контрольной группы животных. Содержание диенов уменьшилось в 3,4; 3,5 и 3,5 раза ($P < 0,001$), соответственно срокам. Активность СОД после лечения «Биомайс» возросло в 2,6; 2,5 и 2,7 раза ($P < 0,001$). Активность каталазы также повысилась на 1,6; 1,7 и 1.71 раза ($P < 0,001$).

При комбинированной фармакотерапии атеросклероза ультроксом и «Биомайс»ом содержание МДА на 70-, 80- и 90-е дни эксперимента снизилось в 2,0; 2,06 и 2,1 раза ($P < 0,001$), соответственно срокам, от контроля. Содержание же диенов снизилось в 3,8; 3,5 и 4,04 раза ($P < 0,001$). Активность СОД после микст-лечения возросла в 2,5; 2,51 и 2,7 раза ($P < 0,001$). Активность каталазы во все сроки исследования превышало исходную в 2 раза. Таким образом, более эффективным в коррекции нарушений ПОЛ-АОС оказалось микст-лечение атеросклероза статинами и БАД «Биомайс».

Мы предположили, что улучшение состояния оксиданто-антиоксидантной системы может быть связано с увеличением содержания витамина Е, входящего в состав БАД «Биомайс».

В сыворотке крови нелеченых кроликов с экспериментальным атеросклерозом на 90-е сутки значительно снижалось содержание витамина Е - на 42,3% ($P < 0,05$) от нормы, составляя $0,45 \pm 0,02$ %/мл. После применения ультрокса мы наблюдали лишь тенденцию к увеличению, составляя $0,5 \pm 0,01$ %/мл. После «Биомайс» и его комбинации с ультроксом содержание витамина Е в сыворотке крови статистически значимо возросло от исходного на - 31,1 ($P < 0,05$) и 57,8% ($P < 0,01$), составляя $0,6 \pm 0,02$ и $0,71 \pm 0,01$ %/мл, соответственно группам. Сочетанное применение препаратов приблизило показатели к значениям нормы.

После 30-дневного перорального применения ультрокса у кроликов 3-й группы изучены морфологические изменения в стенке аорты.

Морфологические изменения в этой группе характеризуются развитием гиполипемии, резким снижением липидоза в слое интимы аорты, уменьшением липидных отложений на поверхности очагов, называемых липосклерозом. Появлялись морфофункциональные активные формы макрофагов, удерживающие меньше включений холестерина в субэндотелиальном слое (Рис. 5).

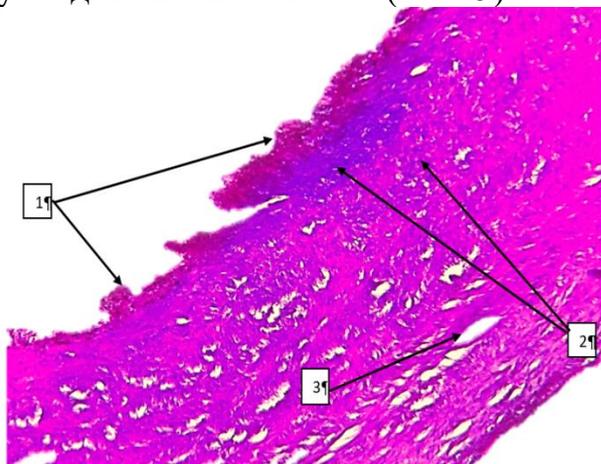


Рис. 5. (3 группа) Аортальный сосуд. Поверхность интимы - неровная, разрушена (1). Выявляются очаги интерстициального кальциноза (2), четко определяются выпячивания в среднем слое (3). Окраска Г.Э. Размер 4x10.(3 группа)

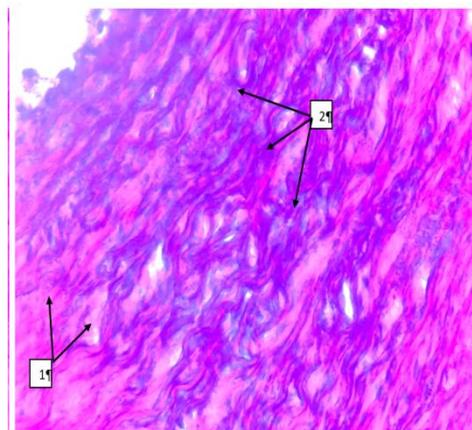


Рис. 6. (3 группа) Средний слой аорты. Мышечные клетки разорваны. Деструкция и дезорганизация грубоволокнистых структур в промежутках (1), набухание и контурное скопление солей кальция по периметру клетчатки (2). Окраска Г.Э. Размер 40x10.

Указанные изменения были преимущественно, очаговыми, а образование лимфоцитарной инфильтрации вокруг поврежденных и атероматозных очагов указывало на репаративную регенерацию и восстановление интимы сосудов. Наличие очагов кальциноза в среднем слое в виде контурных отложений по периметру шероховатых волокнистых структур свидетельствовало о снижении морфофункциональной сократительной способности миоцитов. В результате этих процессов тропоколлагеновые и коллагеновые волокна, синтезируемые интерстициальными фибробластами, идентифицировались с неравномерно склеенными очагами (Рис. 6).

При применении «Биомайс», его гиполипидемическое, гипохолестеринемическое и антиоксидантное действие проявилось следующим образом: уменьшение липидных отложений на поверхности очагов, а также морфофункционально активных форм макрофагов, которые в меньшей степени способны захватывать холестериновые включения, мигрировавшие из субэндотелиального слоя (Рис. 7).

Установлено, что при лечении гиперхолестеринемии «Биомайс»ом в интима аорты в меньшей степени развивались очаги липидоза и липосклероза, по сравнению с предыдущей группой. Морфологически наблюдалось, что в эндотелии и интима стенки аорты относительно менее развиты дезорганизованные процессы в виде отека, мукоидного и фибриноидного набухания, меньшее накопление холестерина, в ограниченной

и незначительной степени появляются очаги липоидоза. Установлено, что количество пенистых клеток вокруг липоидоза появились в меньших количествах по сравнению с 3-ей группой, мышечный слой стенки аорты структурно меньше пострадал от отека и воспалительного процесса (Рис. 8).

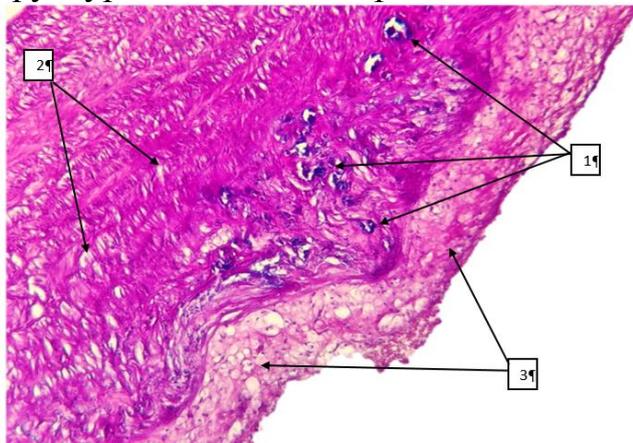


Рис. 7. (4 группа) Аорта ЭА+биомайс. В среднем слое сформировались фрагментированные очаги кальциноза в виде островков (1), в среднем слое сохранилось интерстициальное набухание (2). В слое адвентиции определяются редкие волокнистые структуры и относительно промежуточные набухания (3). Окр: Г-Э. Ув: ок.10.

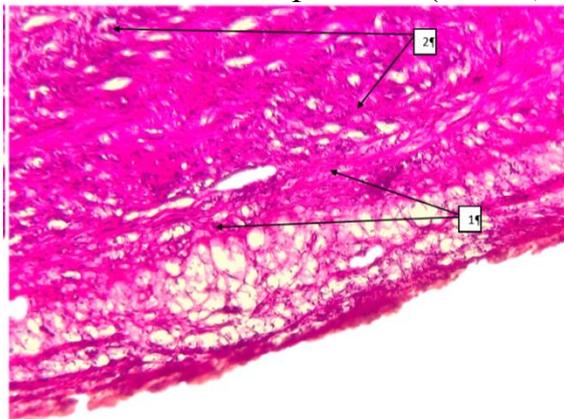


Рис. 8. (4 группа) Интима аорты. Определяются уменьшение размеров пенистых клеток в субэндотелиальном слое (1), в промежутке различные разветвленные хаотично расположенные тонкие волокнистые структуры (2). Окр: Г-Э. Ув: ок.10.

После микст-лечения макроскопически выявлено что, размеры и количество атеросклеротических бляшек в аорте уменьшились. В частности, установлено резкое уменьшение числа атероматозных очагов в бляшках на стенке сосудов, повышение антиоксидантной активности макрофагов, которые устраняли накопившийся жировой детрит. Микроскопически отмечалось резкое уменьшение площади развивающихся жировых пятен на поверхности интимы аорты: 1-3 при 200-х в поле зрения мигрирующие по поверхности эндотелия тучные клетки, некоторое сглаживание очагов с шероховатой поверхностью и повышение пролиферативной активности эндотелиоцитов. Неравномерная траекторальная текстура была менее развита на поверхности интимы аорты по сравнению с показателями монотерапии (Рис. 9). В субэндотелиальном слое резко снижался жирово-белковый детрит (атерома), а количество же везикулярных клеток (макрофагов) в сосудистой стенке.

Полученные результаты указывали на хороший гиполипидемический, гипохолестеринемический и антиоксидантный эффект сочетанного лечения. В слое интимы аорты резко уменьшалось число липидных пятен, пенистые клетки с поверхности в средние слои не мигрировали. В субэндотелиальном слое уменьшались размеры крупных пенистых клеток. Вокруг атероматозных очагов расположились фуксинофильные волокна. В очагах липосклероза уменьшились липидные отложения и морфофункционально активные формы

макрофагов, захватывающих меньше частиц холестерина, мигрировавших из субэндотелиального слоя (Рис. 10).

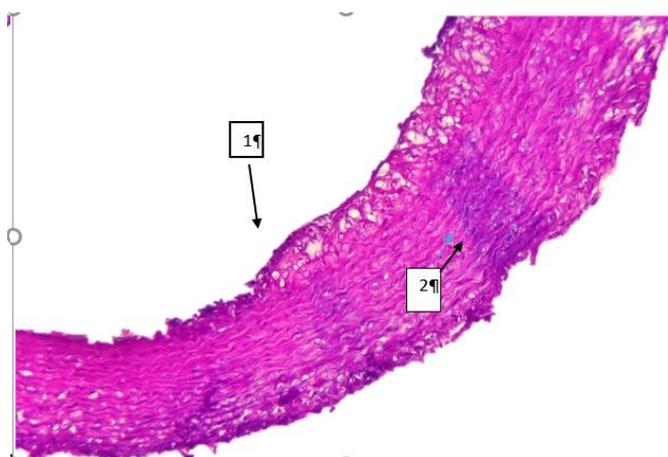


Рис. 9. (5 группа) Аорта. Резкое уменьшение числа пенистых клеток на липосклерозном участке сосуда и в атеросклеротических бляшках на поверхности сосуда (1), увеличение волокнистых структур, окрашенных базофилами, в большинстве бляшек (2). Гистеоархитектура сосудистой стенки сохранена. Окр: Г-Э. Ув: ок.10.

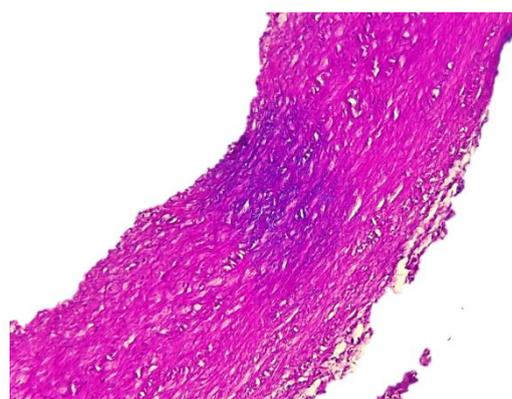


Рис.10.(5 группа) Аорта. В среднем слое - очаги кальциноза интерстициальной ткани. Траектория сосудистого эндотелия ровная и плавная. Окр: Г-Э. Ув: ок.10.

Коррекция экспериментального атеросклероза сочетанием статина, и БАД «Биомайс» показала, что дистрофические и дегенеративные изменения в стенке аорты вследствие гиперхолестеринемии, выражены значительно меньше, чем после монотерапии. Строение внутреннего слоя аорты (эндотелий и интима), почти нормализовалось, значительно снизился уровень отёков, мукоидных набуханий, накоплений холестерина. Степень патологических очагов (липоидоз и липосклероз) в интимае стенки аорты было незначительной: лишь мелкие очаги без кристаллов холестерина, небольшая окружающая макрофагальная реакция без перехода в процесс склероза.

ВЫВОДЫ

На основе проведенных исследований по диссертации доктора наук (DcS) (медицинские науки) на тему: «Молекулярно-клеточные механизмы взаимодействия апопротеинов с их рецепторами при атеросклерозе» сделаны следующие выводы:

1. При экспериментальном атеросклерозе в мембране эритроцитов исходно нарушено соотношение фракций фосфолипидов, в зависимости от длительности развития атеросклероза. «Биомайс» более благоприятно влиял на фосфолипидный состав мембран эритроцитов, чем ультрокс. Особенно выраженное корригирующее действие установлено при сочетании этих препаратов.

2. По мере развития экспериментального атеросклероза степень активности ферментов антиоксидантной системы снижалась: активность СОД - более выражено, чем каталазы. У животных наблюдалась наибольшая выраженность оксидативных процессов и липидной пероксидации на фоне

угнетения активности антиоксидантной защиты.

3. «Биомайс» снижал содержание антител к ЛПФЛА₂ на 17,7% от исходного. Сочетанное введение препаратов в течение 30 дней снизило содержание антител к ЛПФЛА₂ на 36,2% от исходного показателя, что указывает на хорошую синергию между препаратами.

4. Содержание насыщенных жирных кислот при сочетанном применении «Биомайс» и ультрокса нормализовалось (39,31, норма - 38,5%/1мг), а ненасыщенных и полиненасыщенных не достигало значений интактных животных, хотя их уровень повысилось от исходного.

5. Микст-лечение кроликов с экспериментальной гиперхолестеринемией снижало уровень оксидативного стресса и повышало активность антиоксидантной системы более эффективно, чем при монотерапии.

6. Маркёр LOX-1 и рЛПНП являются диагностическими тестами в прогнозировании атеросклероза. Они обладают высокими показателями чувствительности (SE) - 0,77, 0,84, специфичности (SP) - 0,83, 0,9, диагностической эффективности (AUC) - 0,8 и 0,85 соответственно. Тесты - хороший предиктор при развитии атеросклероза. Патогенетическое значение RR для LOX-1 (3,6; 95% CI 1,3- 10,5) и для рЛПНП (5,5; 95% CI 1,5- 19,7). После ультрокса и «Биомайс» уровень LOX-1 снизился от исходного в 1,3 и 1,4 раза соответственно, а после их сочетания нормализовался.

7. Содержание рЛПНП после монолечения «Биомайс»ом и ультроксом повысилось на 27 и 23,5%, соответственно, от исходного показателя. Эффективность же сочетанного лечения составило 62%.

8. У нелеченых животных на 90-ый день наблюдалась дезорганизация (отек, мукоидное и фибриноидное набухание) и строма-васкулярная белковая дистрофия. В эндотелии и слое интимы аорты образовались очаги липоидоза из-за всасывания холестерина, образования пенистых клеток в следствие накопления липидов в интерстициальном веществе, в клетках соединительной ткани, в том числе макрофагах. В ответ на эти процессы гистоциты и лимфоидные клетки пролиферировали и образовывали инфильтрат.

9. После лечения «Биомайс»ом в эндотелии и интимае стенки аорты (отек, мукоидное и фибриноидное набухания) дезорганизованные процессы ослабевали. После ультрокса, мы также не получили хорошего эффекта. Совместное лечение препаратами показало, что состояние внутреннего слоя аорты значительно приблизилась к нормальному строению, практически исчезли дегенеративные изменения: уменьшились отеки, мукоидные набухания и небольшие накопления холестерина.

**ONE - TIME SCIENTIFIC COUNCIL ON AWARDING
THE ACADEMIC DEGREES DSc.04/30.12.2019.Tib.30.03 AT
THE TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

TASHKENT MEDICAL ACADEMY

AZIZOVA DILZODA MARATOVNA

**MOLECULAR CELLULAR MECHANISMS OF INTERACTION OF
APOPROTEINS WITH THEIR RECEPTORS IN ATHEROSCLEROSIS**

03.00.01 – Biochemistry

**ABSTRACT
of the dissertation doctor (DSc) of medical sciences**

TASHKENT – 2024

The theme of the dissertation of the Doctor of Sciences (DSc) was registered by the Higher Attestation Commission at Ministry of Higher Education, Science and Innovation of the Republic of Uzbekistan under № B2021.2.DSc/Tib551.

Doctoral dissertation was carried out at the Tashkent Medical Academy.

The dissertation abstract was posted in three (uzbek, russian, english (resume)) languages on the website of the Scientific Council at (www.tma.uz) and on the website of «ZiyoNet» information-educational portal at (www.ziynet.uz).

Scientific consultant:

Sabirova Rikhsi Abdukadyrovna
Doctor of Medical Sciences, Professor

Official opponents:

Yuldashev Nasirdjan Mukhamedjanovich
Doctor of Biological Sciences, Professor

Parpieva Nargiza Nusratovna
Doctor of Medical Sciences, Professor

Ishigov Ibragim Agaevich
Doctor of Medical Sciences, Professor
(Republic of Kazakhstan)

Leading organization:

Tashkent State Dental Institute

The defence of the dissertation will be held on «____» _____ 2024, at ____ at the meeting of the One-time Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Tib.30.03 at Tashkent Medical Academy Address: 100109, Tashkent, Almazar district, st. Farobi 2. Tel/fax: (+99871) 150-78-25, e-mail: info@tma.uz).

The dissertation can be looked through in the Information Resource Centre of Tashkent Medical Academy (registered under No. _____). Address: 2 Farobi str., Almazar district, 100109 Tashkent. Tel./Fax (+99878) 150-78-14.

The abstract of dissertation was distributed on «____» _____ 2024 y.

(Registry record No. ____ dated «____» _____ 2024 y.)

G.I. Shayhova

Chairman of the One-time Scientific council
awarding of scientific degrees,
Doctor of Medical Sciences, Professor

D.Sh. Alimukhamedov

Scientific Secretary of the One-time Scientific
council awarding of scientific degrees, Doctor of
Medical Sciences, Associate Professor

M.J. Allaeva

Chairman of the One-time Scientific seminar at the
Scientific Council for the awarding of scientific
degrees, Doctor of Biological Sciences, Professor

INTRODUCTION (abstract the DSc dissertation)

The aim of the study was to study the molecular cellular mechanisms of the development of atherosclerosis and the interaction of apoproteins with their receptors.

The objects of the study were 108 male Chinchilla rabbits weighing 2400–3000 g, the drug “Ultrox” and the dietary supplement “Biomays”.

The scientific novelty of the research is as follows:

it has been proven that the content of antibodies to rLDL in the blood serum of rabbits decreased as atherosclerosis progressed, the level of LOX-1 increased, in accordance with the degree of atherosclerotic vascular damage. This indicator can serve as a reliable prognostic criterion for atherosclerosis;

a relationship has been established between impaired changes in the lipoprotein spectrum of blood serum and an increase in Lp(a) and activation of Lp-PLA₂ in the dynamics of the development of experimental atherosclerosis. The severity of these indicators worsened as atherosclerosis progressed and the atherosclerotic plaque became unstable;

for the first time, a connection was revealed between the activation of Lp-PLA₂ and a decrease in the content of the main fractions of phospholipids. This occurs against the background of a decrease in their lyso derivatives, the level of palmitic and stearic acids and a decrease in polyunsaturated fatty acids and in accordance with the presence of unstable atherosclerotic plaques in the coronary arteries of animals;

the relationship between the degree of hyperlipid peroxidation and inhibition of the activity of enzymatic antioxidant defense was determined; the activity of SOD and catalase had a strong negative relationship with the content of Lp-PLA₂, LOX-1, LP(a), LDL, and a positive relationship with the level of HDL and rLDL;

the effectiveness of biomays in correcting disorders of the lipid, lipoprotein, phospholipid and fatty acid spectra in rabbits with atherosclerosis has been proven, not inferior to the indicators of the reference drug “Ultrox”;

for the first time, the restorative effect of biomays has been proven in the correction of disorders of the receptor uptake of LDL, Lp-PLA₂, LOX-1, Lp(a), phospholipid and fatty acid composition, pro-oxidant-antioxidant systems (due to the presence of vitamin E and PUFAs in its composition), especially with its complex use with ultrox.

Implementation of research results . According to the conclusion of the Expert Council of the Tashkent Medical Academy №04/096 dated April 9, 2024 (a letter was submitted to the Ministry of Health from the Tashkent Medical Academy №09/15041 dated March 27, 2024 on the introduction of scientific novelty in other medical institutions):

the first scientific novelty: evidence of a decrease in the level of antibodies to rLDL in the blood serum of rabbits as atherosclerosis progresses, and the level of antibodies to LOX-1 increased, depending on the degree of atherosclerotic vascular damage, which can serve as a reliable criterion for predicting the development of atherosclerosis, introduced into the practice of a fundamental research laboratory

Tashkent Pediatric Medical Institute (order №333 of 2023), Multidisciplinary Medical Center of Bukhara Region (order №60 of June 16, 2023), multidisciplinary clinic of the Tashkent Medical Academy (order №131 of September 11, 2023) and to the practice of the Namangan branch Republican Research Center for Emergency Medical Care (order №249/7 dated July 11, 2023). The social effectiveness of scientific novelty is as follows: a theoretical basis is proposed for the development of methods for the prevention of early (preclinical) detection of the disease and its treatment. This opportunity will prevent complications and improve the procedure for diagnosing cardiovascular diseases. Cost-effectiveness lies in: the proposed diagnostic method. Already at an early stage, it clearly identifies complications in patients with hypercholesterolemia; carry out the correct diagnostic measures and thereby save budget funds in the amount of 2,098,000 UZS per patient (on average, coronary angiography per 1 patient is 2,098,000 UZS). Conclusion: thus, depending on the degree of atherosclerotic vascular damage, in the blood serum of rabbits with atherosclerosis the content of antibodies to the low-density lipoprotein receptor (LDL) decreases, and to LOX-1, on the contrary, increases. Timely prediction of atherosclerosis reduces the incidence of complications associated with this pathology. This allows you to save 2,098,000 UZS of budget funds when examining 1 patient;

the second scientific novelty: evidence of the relationship between a violation of the lipoprotein spectrum of blood serum with an increase in the content of lipoprotein(a) and activation of Lp-PLA₂ in the dynamics of the development of experimental atherosclerosis. The severity of this dependence is aggravated as atherosclerosis progresses and the atherosclerotic plaque transitions into an unstable state, introduced by the fundamental research laboratory of the Tashkent Pediatric Medical Institute (order №333 of 2023), the Multidisciplinary Medical Center of the Bukhara Region (order №60 of June 16, 2023), multidisciplinary clinic of the Tashkent Medical Academy (order №131 of September 11, 2023) and to the practice of the Namangan branch of the Republican Research Center for Emergency Medical Care (order №249/7 of July 11, 2023).

The social effectiveness of scientific novelty is as follows: improving research results allows one to evaluate the effectiveness of treatment for patients and timely determine the risk of developing thromboembolism. The results obtained made it possible to implement an effective treatment regimen, determining the procedure for treatment and prevention of complications - heart attack and hemorrhagic stroke caused by atherosclerosis. The economic efficiency of scientific novelty is as follows: predicting the progression of atherosclerosis and the transition of an atherosclerotic plaque into an unstable state based on the relationship between an increase in antibodies to LP(a) and the activation of Lp-PLA₂ in the dynamics of the development of atherosclerosis, which allowed saving budget funds in the amount of 2,098,000 UZS per patient (on average coronary angiography per 1 patient is 2,098,000 UZS).

Conclusion: for the first time, evidence of the relationship between changes in the lipoprotein spectrum of blood serum with an increase in Lp(a) and activation of Lp-PLA₂ in the dynamics of the development of atherosclerosis, an increase in the

strength of the connection helped to predict the progression of atherosclerosis and the transition of an atherosclerotic plaque to an unstable state, which saved budget funds in the amount of 2,098,000 UZS per patient.

third scientific novelty: for the first time, a connection has been identified between the activation of Lp-PLA₂ and a decrease in the content of the main fractions of phospholipids against the background of the accumulation of their lyso derivatives, an increase in the level of palmitic and stearic acids and a decrease in polyunsaturated fatty acids, in accordance with the presence of unstable atherosclerotic plaques in the coronary arteries of animals, introduced into practice of the fundamental research laboratory of the Tashkent Pediatric Medical Institute (order №333 of 2023), the Multidisciplinary Medical Center of the Bukhara Region (order №60 of June 16, 2023), the multidisciplinary clinic of the Tashkent Medical Academy (order №131 of September 11, 2023) and into the practice of the Namangan branch of the Republican Research Center for Emergency Medical Care (order №249/7 of 07/11/2023). The social effectiveness of scientific novelty is as follows: in identifying the connection between the activation of Lp-PLA₂ and a decrease in the content of the main fractions of phospholipids against the background of an increase in their lyso derivatives, as well as the level of palmitic and stearic acids and a decrease in polyunsaturated fatty acids, depending on the content of unstable atherosclerotic plaques in the coronary arteries animals; in understanding ultrastructural and biochemical disorders; in early prediction of complications and correct implementation of treatment measures. Economic efficiency of scientific novelty: determination of the relationship between the activation of Lp-PLA₂ and a decrease in the content of the main fractions of phospholipids against the background of the accumulation of their lyso derivatives, an increase in the level of palmitic and stearic acids and a decrease in polyunsaturated fatty acids, in accordance with the presence of unstable atherosclerotic plaques in the coronary arteries of animals, savings have been achieved budget 2,098,000 UZS (on average, coronary angiography per 1 patient is 2,098,000 UZS). Conclusion: we have identified several important criteria that allow early diagnostics of atherosclerosis - informative and complete: - identification of atherosclerotic plaques by activation of Lp-PLA₂, - reduction in the content of the main fractions of phospholipids against the background of the accumulation of their lysoproducts; an increase in the content of saturated palmitic and stearic fatty acids, as well as a decrease in polyunsaturated fatty acids, allowed saving budget funds by 2,098,000 UZS per 1 patient;

fourth scientific novelty: establishing a connection between the degree of hyperlipid peroxidation and suppression of the activity of enzymatic antioxidant defense was introduced into the practice of the fundamental research laboratory of the Tashkent Pediatric Medical Institute (order №333 of 2023), the Multidisciplinary Medical Center of the Bukhara Region (order №60 of June 16, 2023).), a multidisciplinary clinic of the Tashkent Medical Academy (order №131 of September 11, 2023) and to the practice of the Namangan branch of the Republican Research Center for Emergency Medical Care (order №249/7 of July 11, 2023). The social effectiveness of the research results lies in the fact that the connection between the degree of hyperlipid peroxidation and the suppression of the activity of

antioxidant defense has been proven; the introduction of substances that influence the processes of peroxidation and activate the antioxidant system, replenishes the content, causes an increase in the number of LDL receptors and, accordingly, improves the prognosis of the disease, increases the effectiveness of therapeutic measures. Helps prevent side complications. Cost-effectiveness of scientific novelty: determination of the relationship between the degree of hyperlipid peroxidation and suppression of the activity of enzymatic antioxidant defense, the activity of SOD and catalase had a strong negative relationship with the content of Lp-PLA₂, LOX-1, lipoprotein (a), LDL, a positive one - with the level of HDL and rLDL helped to reduce length of hospital stay for 1 day, i.e. save 447,000 UZS per patient. (the price list of the Republican Specialized Cardiology Scientific and Practical Medical Center for a one-day hospital stay is 89,000 UZS, on average 358,000 UZS are spent on medicines per day). Conclusion: determination of the relationship between the degree of hyperlipid peroxidation and suppression of the activity of enzymatic antioxidant defense, the activity of SOD and catalase had a strong negative relationship with the content of antibodies to Lp-PLA₂, LOX-1, lipoprotein (a), LDL, positive - with the level of HDL and rLDL and the use of natural drugs with antioxidant effects, preventing side effects of statins helped save 447,000 UZS per patient;

fifth scientific novelty: the effectiveness of biomays has been proven in correcting disorders of the lipid, lipoprotein, phospholipid and fatty acid spectrum in rabbits with atherosclerosis, not inferior to the effects of ultrox, introduced into the practice of the fundamental research laboratory of the Tashkent Pediatric Medical Institute (order №333 of 2023), Multidisciplinary Medical Center Bukhara region (order №60 of June 16, 2023), the multidisciplinary clinic of the Tashkent Medical Academy (order №131 of September 11, 2023) and into the practice of the Namangan branch of the Republican Research Center for Emergency Medical Care (order №249/7 of July 11. 2023). The social effectiveness of scientific novelty lies in the fact that: control of the content of saturated fatty acids in the blood serum, during long-term treatment of hypercholesterolemia, eliminates the long-term use of statins in cases where the spectrum of lipoproteins has not changed, with resistance of the body and it is possible to select individual treatment and avoid acute complications and the risk of premature death. Cost-effectiveness of scientific novelty: following our recommendations prevents side effects arising from the use of statins in patients, as well as the use of additional drugs with antioxidant effects reduces the patient's hospital stay by 1 day, saving 447,000 UZS has been achieved on the account of 1 patient (price list At the Republican Specialized Cardiology Scientific and Practical Medical Center, a one-day hospital stay is 89,000 UZS; an average of 358,000 UZS per day is spent on medications. Conclusion: the use of statins alone for hypercholesterolemia, without assessing resistance, can reduce the quality of therapy and increase LDL levels. The selection of individual lipid-lowering and antioxidant drugs will allow for effective treatment and save 447,000 UZS for each patient.

sixth scientific novelty: evidence of the restorative role of biomays in the correction of disorders of the receptor uptake of LDL, Lp-PLA₂, LOX-1, LP(a),

phospholipid and fatty acid composition, pro-oxidant-antioxidant system (due to the presence of vitamin E and PUFAs in its composition), especially with complex use with ultrox was introduced into the practice of the fundamental research laboratory of the Tashkent Pediatric Medical Institute (order №333 of 2023), the Multidisciplinary Medical Center of the Bukhara Region (order №60 of June 16, 2023), the multidisciplinary clinic of the Tashkent Medical Academy (order №131 dated September 11, 2023) and into the practice of the Namangan branch of the Republican Research Center for Emergency Medical Care (order №249/7 dated July 11, 2023). The social effectiveness of scientific novelty is as follows: the proposed method of treating atherosclerosis (biomais + ultrox) improves treatment results, prevents the side effects of statins on the liver, and the risk of disability. Cost-effectiveness consists of: early detection of atherosclerosis and the use of effective treatment, reduction of the dose and frequency of side effects from taking statins, cost-effectiveness of treatment is 447,000. The combined use of drugs (Biomays + Ultrox) eliminates complications and also reduces the length of stay in hospital and save more than 400 thousand UZS for each patient. (the price list of the Republican Specialized Cardiology Scientific and Practical Medical Center for a one-day hospital stay is 89,000 UZS, on average 358,000 UZS are spent on medicines per day). Conclusion: according to the results obtained, the use of biomays with hypocholesterolemic and antioxidant effects in patients with atherosclerosis in practice allowed saving budget funds in the amount of 447,000 UZS per patient as a result of reducing re-hospitalizations and choosing optimal combination therapy.

Structure and scope of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, 4 chapters, a conclusion, conclusions, practical recommendations and a list of used publications. The volume of material is 193 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Азизова Д.М. Влияние биомайса на молекулярные механизмы развития экспериментального атеросклероза // *Tibbiyot nashriyoti matbaa uyi 2021-yil*. ISBN 978-9943-6409-9-3, 136 с.(монография)
2. Azizova D.M., Sabirova R.A. Alteration of fatty acid blood composition in the development dynamics of experimental hypercholesterolemia// *British View*. – 2023. – №. 4 (8). – P.8-1. (14.00.00;(23) SJIF)
3. Азизова Д.М., Мавлянов И.Р., Сабинова Р.А., Кулманова М.У., Солиев А.Б., Жарылкасынова Г.Ж. Разработка новых подходов к коррекции гиперлипидемии с учетом изменения жирнокислотного состава сыворотки крови// *АНАЛИЗ РИСКА ЗДОРОВЬЮ -2020*. – №2. – С.152-163. (14.00.00; (3) SCOPUS)
4. Azizova D.M., Sabirova R.A., Ishigov I.A., Ismoilova R.Z, Isamatova E.O. Influence of biomays on the oxidant-antioxidant system in hypercholesterolemia // *Journal of Advanced Scientific Research – 2023 № 3(1) – P. 9-15*. (14.00.00;(23) SJIF)
5. Azizova D.M., Sabirova R. A., Tursunov D. H., Mavlyanov I. R., Soliev A. The Effect of Biomayse on the Fatty Acid Composition of Blood in Experimental Atherosclerosis // *American Journal of Medicine and Medical Sciences-2023*. – №13(10) – С.1456-1461. (14.00.00, №2)
6. Azizova D.M., Sabirova R. A. The effect of Biomays on Lipoprotein Receptors in the Dynamics of Development of Experimental Atherosclerosis // *Journal of Advances in Medicine and Medical Research - 2023*. – №35(20). – P. 265-272 (14.00.00; (12) Index Copernicus ICV: 100.00)
7. Азизова Д.М., Сабинова Р.А., Омонов А.А. Морфологических изменения сосудов в динамике развития экспериментального атеросклероза и новые принципы коррекции // *Журнал гуманитарных и естественных наук*. – 2023. – № 6 (12), – С.179-186.(ОАК Раёсатининг 2023 йил 1 июндаги 01-07/710/1-сон қарори).
8. Азизова Д.М., Сабинова Р.А. Влияние биомайс на уровень липопротеина (а) в динамике развития экспериментального атеросклероза // *ТИББИЁТ ВА СПОРТ - 2023*. – №3. – С. 94-97. (14.00.00, №23)
9. Азизова Д.М., Сабинова Р.А. Влияние биомайса на активность фосфолипазы А₂ в динамике развития экспериментального атеросклероза// *Медицинский журнал молодых ученых – 2023*. – № 7 (09). – С.111-119. (ОАК Раёсатининг 2023 йил 1 июндаги 01-07/710/1-сон қарори).
10. Азизова Д.М., Сабинова Р.А. Рецепторы атерогенных липопротеинов и их значение в развитии экспериментального атеросклероза // *Журнал гуманитарных и естественных наук – 2024*. – № 7 (02). – С.22-27. (ОАК Раёсатининг 2022 йил 5 майдаги 337/6-сон қарори).

II бўлим (II часть; II part)

11. Azizova D.M., Sabirova R.A. Kurbanova M.A. Tursunov D.X. Djurayeva D.T. Tajribada aterosklerozni davolash usuli // FAP - №2392. 23.01.2024

12. Azizova D., Sabirova R. Cell molecular mechanisms for the development of Atherosclerosis, the significance of low-density Lipoprotein receptors and their regulation // Central Asian Journal of Medicine – 2021. – №2. – P.4-19. (ОАК Раёсатининг 2022 йил 30 сентябрдаги 325/5-сон қарори).

13. Azizova D.M., Sabirova R.A. The effect of biomays on the content of oxidized low density lipoprotein in the dynamics of the development of experimental atherosclerosis // Journal of environmental health research. – 2023 №2(2) – P.97-100.

14. Azizova D.M., Sabirova R.A. Phospholipid profiles in development of experimental atherosclerosis //Global Scientific Journals- 2023. -№8. –P. 535-538

15. Азизова Д.М., Кулдашева М., Халилова Р. Значение определения качественного состава атерогенных липопротеинов при экспериментальной гиперхолестеринемии // Неделя науки – Материалы международного молодёжного форума – Ставрополь, 2019 – с. 740–742

16. Azizova D., Sabirova R., Mavlyanov I., Kulmanova M., Soliev A., Abdullaev B. Dietary supplement-wheat germ's effect on the spectrum of lipoproteins and fatty acids in the blood of experimental hyperlipidemic animals // International Journal of Psychosocial Rehabilitation. -2020 №24(04)- P.2170-2186

17. Azizova D.M., Choriyeva M., Alimuhamedova M.P. The importance of lipoprotein lipase in hypercholesterolemia // Актуальные проблемы фундаментальной, клинической медицины и возможности Дистанционного обучения – 2020 йил, №1 с.60-605

18. Азизова Д.М., Сабирова Р.А., Коррекция гиперлипидемии с учетом изменения жирнокислотного состава сыворотки крови// Международной научно-практической конференция “Интеграция в мир и связь наук”2020. С.39

19. Азизова Д., Халилова М., Наимов У., Холмуротова И. Коррекция гиперлипидемии с учетом изменения жирнокислотного состава сыворотки крови // Неделя науки – Материалы международного молодёжного форума – 2020. – С.574–576.

20. Азизова Д.М., КА Ахматова, МП Алимухамедова, З Рахманова Действия Биомайса на уровень липопротеина (а) при развитии экспериментальной гиперхолестеринемии // Материалы международной научно-практической конференции с международным участием “ХИМИЯ: ВЧЕРА, СЕГОДНЯ, ЗАВТРА” - 2021. – С.65-67

21. Азизова Д.М., Сабирова Р.А. Рахмонова З.Т Интегрированные диагностические биомаркеры атеросклероза на основании экспериментальных исследований //Материалы Международного молодёжного форума. - 2021. – С. 536-537.

22. Azizova D., Rikhsi Sobirova, Nodira Islamova, Z Rahmanova, K Ahmatova, Mavjuda Alimuhamedova Develop integrated diagnostic biomarkers of

atherosclerosis based on experimental studies// World Journal of Pharma and medical research. – 2022. – №8(2). – С.16 – 20.

23. Азизова Д., Сабирова Р.А. Влияние ультрокса на содержание ЛП-ФЛА2 в динамике развития экспериментального атеросклероза // НОВЫЙ УЗБЕКИСТАН: ИННОВАЦИИ, НАУКА И ОБРАЗОВАНИЕ – 2023 – С.7

24. Azizova D.M., Sabirova R. A. Lipoproteinlarning tarkibini o'zgarishini inobatga olib giperlipidemiya diagnostikasini yangi prinsiplarni ishlab chiqish //Ўзбекистон Республикаси Адлия Вазирлиги 2023, DGU 25952, 27.06.2023

25. Azizova D.M., Sabirova R. A. Yog kislotalar tarkibini o'zgarishini inobatga olib giperlipidemiyaning davolashning yangi prinsiplarini ishlab chiqish// Ўзбекистон Республикаси Адлия Вазирлиги 2023. - DGU №20234581, 22.08.2023

26. Azizova D.M. Lipoprotein-associated phospholipase a2: new facts and new opportunities for the diagnosis and stratification of cardiovascular risks // Materials of International Scientific-Practical Conference “Only English: Topical Issues of Healthcare” – 2022. – P.53.

27. Азизова Д.М., Сабирова Р.А., Ахматова К.А., Рахманова З. Соотношение Тг/Апо у кроликов как маркёр развития гиперхолестеринемии //Инновационные подходы к решению актуальных проблем современной биохимии - 2021. С.14-15

28. Азизова Д.М., Сабирова Р.А., Мустафакулов М.А. Коррекция оксидантно-антиоксидантной системы биомайсой при экспериментальной гиперхолестеринемии // БИОФИЗИКА ВА БИОКИМЁ МУАММОЛАРИ – 2023.С. 33-34

29. Азизова Д.М., Сабирова Р.А. Новые принципы коррекции гиперлипидемии с учётом изменения количества рецепторов липопротеинов низкой плотности// Методические рекомендации. – Ташкент. – 2022. – 20 с.

30. Азизова Д.М., Сабирова Р.А. Разработка новых принципов диагностики гиперлипидемии с учетом изменения качественного состава липопротеинов //Методические рекомендации. – Ташкент – 2022. – 20 с.

31. Азизова Д.М., Сабирова Р.А. Инновационный подход к коррекции экспериментального атеросклероза // Ташкентский педиатрический медицинский институт “Современные аспекты развития фундаментальных наук и вопросы их преподавания”-2023. – С.43-46

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси» журнали
тахририятида тахрирдан ўтказилди.



MUHARRIRIYAT VA NASHRIYOT BO'LIMI

Разрешено к печати: 24 мая 2024 года
Объем – 4,27 уч. изд. л. Тираж – 50. Формат 60x84. 1/16. Гарнитура «Times New Roman»
Заказ № 3934 - 2024. Отпечатано РИО ТМА
100109. Ул. Фароби 2, тел: (998 71)214-90-64, e-mail: rio-tma@mail.ru

