

**O‘ZBEKISTON RESPUBLIKASI SOG‘LIQNI SAQLASH VAZIRLIGI
TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASI**

K.A.Axmatova, D.M.Azizova
MULTIFOKAL ATEROSKLEROZNI KORREKSIYALASHDA KALIT
FERMENTLAR FAOLLIGINI BAHOLASH
(USLUBIY TAVSIYANOMA)

TOSHKENT – 2025

**O‘ZBEKISTON RESPUBLIKASI SOG‘LIQNI SAQLASH VAZIRLIGI
TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASI**

“TASDIQLAYMAN”

**Fan va ta’lim boshqarmasi
boshlig‘i, t.f.d., professor**

_____U.S.Ismailov

“ _____ ” _____2025

K.A.Axmatova, D.M.Azizova

**MULTIFOKAL ATEROSKLEROZNI KORREKSIYALASHDA KALIT
FERMENTLAR FAOLLIGINI BAHOLASH
(USLUBIY TAVSIYANOMA)**

TOSHKENT 2025

TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASI

Multifokal aterosklerozni korreksiyalashda kalit fermentlar faolligini baholash /
K.A.Axmatova, D.M.Azizova – 2025, – 26- bet.

Annotatsiya.

Uslubiy tavsiyanomada multifokal aterosklerozda PCSK9 tip (proprotein konvertaza subtilizin keksin 9 tip) hamda GMG-KoA reduktaza (3-gidroksi 3-metil glutaril koenzim A reduktaza)ning dinamikada o'zgarishi va tiotsin preparatining ular faolligiga ta'siri yoritilgan.

Zamonaviy tibbiyot muammolari orasida multifokal ateroskleroz hamda uning bosh miya tomirlari va yurakka tiqilib qoluvchi, qon tomir devorida noturg'un pilakcha va tromb hosil bo'lishi kabi asoratlari juda aktual hisoblanadi.

Xozirgi kunga qadar bemorlarda giperxolesterolemiya holatida lipoproteinlar miqdoriga statinlarning ta'sirini, dinamikada zichligi past lipoproteinlar hamda umumiy xolesterin pasayganligini juda ko'plab olimlar o'rganganligiga qaramasdan, xali xamon qon aylanish kasalliklari rivojlanish xavfi o'z aktualligini saqlab kelmoqda.

PCSK9 (proprotein konvertaza subtilizin keksin 9 tip) hamda GMG-KoA reduktaza (3-gidroksi 3-metil glutaril koenzim A reduktaza) fermentlarining molekulyar ta'sir mexanizmini o'rganish multifokal ateroskleroz rivojlanish mexanizmi to'g'risida yanada chuqur ma'lumotlar olinishiga sabab bo'ldi. PCSK9 tip (proprotein konvertaza subtilizin keksin 9 tip) hamda GMG-KoA reduktaza (3-gidroksi 3-metil glutaril koenzim A reduktaza)ning dinamikada o'zgarishi diagnostik va profilaktik ahamiyatga ega hisoblanadi. Shuningdek rux va lipoil kislota saqlovchi preparatning statin bilan birgalikda multifokal aterosklerozni korreksiyalashda qo'llanilishi statinlar nojo'ya ta'sirini pasaytiribgina qolmasdan, PCSK9 (proprotein konvertaza subtilizin keksin 9 tip) miqdoriga ham kamaytiruvchi ta'sir ko'rsatdi.

Ushbu uslubiy tavsiyanoma biokimyo mutaxassislari, kardiologlar, tibbiy ilmiy xodimlar, magistrilar va klinik ordinatorlar uchun mo'ljallangan.

Assessment of the activity of key enzymes in the correction of multifocal atherosclerosis / K.A.Akhmatova, D.M.Azizova – 2025, – 24- p.

Annotation.

The methodological recommendation discusses the dynamics of PCSK9 type (proprotein convertase subtilisin kexin type 9) and GMG-CoA reductase (3-hydroxy 3-methyl glutaryl coenzyme A reductase) in multifocal atherosclerosis and the effect of the drug thiocin on their activity.

Among the problems of modern medicine, multifocal atherosclerosis and its complications, such as the formation of unstable plaques and thrombi in the vascular wall, which clog the vessels of the brain and heart, are very relevant.

To date, despite the fact that many scientists have established the effect of statins on the amount of lipoproteins in patients with hypercholesterolemia, a decrease in the dynamics of low-density lipoproteins and total cholesterol, the risk of developing circulatory diseases remains relatively relevant.

The study of the molecular mechanism of action of the enzymes PCSK9 (proprotein convertase subtilisin kexin type 9) and GMG-CoA reductase (3-hydroxy 3-methyl glutaryl coenzyme A reductase) has led to the acquisition of more detailed information about the mechanism of development of multifocal atherosclerosis. The dynamics of changes in the activity of PCSK9 (proprotein convertase subtilisin kexin type 9) and GMG-CoA reductase (3-hydroxy 3-methyl glutaryl coenzyme A reductase) are of diagnostic and prophylactic importance. In addition, the use of a zinc and lipoic acid-containing drug in combination with statins in the correction of multifocal atherosclerosis not only reduced the side effects of statins, but also had a reducing effect on the amount of PCSK9 (proprotein convertase subtilisin kexin type 9).

This methodological recommendation is intended for biochemists, cardiologists, medical scientists, masters and clinical residents.

Axmatova K.A., Azizova D.M.// “Multifokal aterosklerozni korrektsiyalashda kalit fermentlar faolligini baholash”: Uslubiy tavsiyanoma // OOO “TIBBIYOT NASHRIYOTI MATBAA UYI”, Toshkent-2025yil-24bet.

Asosiy ishlab chiqaruvchi muassasa:

Toshkent tibbiyot akademiyasi

Mualliflar:

Axmatova Kamola Alijon qizi – Toshkent tibbiyot akademiyasi Tibbiy va biologik kimyo tayanch doktoranti

Azizova Dilzoda Maratovna – DSc, Toshkent tibbiyot akademiyasi Tibbiy va biologik kimyo kafedrasi dotsenti

Taqrizchilar

Rashidova D. –ToshPTI Tibbiy va biologik kimyo, tibbiy biologiya va umumiy genetika kafedrasi assistenti, PhD

Inoyatova F.X. – Toshkent tibbiyot akademiyasi Tibbiy va biologik kimyo kafedrasi professori, b.f.d.

Uslubiy tavsiyanoma TTA Ilmiy kengashining 2025 yil _____ -sonli bayonnomasi yig‘ilishida ko‘rib chiqildi va tasdiqandi.

Ish natijalari TTAning MITLning farmakologiya va toksikologiya bo‘limi hamda “NEW INNAVATION PHARM GROUP” laboratoriyasida ishlab chiqildi va joriy etildi.

TTA ilmiy ishlar bo'yicha
prorektori, t.f.d. professor:

Azizova F.L.

Ilmiy kotib, tibbiyot fanlari doktori,
professor:

Ismailova G.A.

Uslubiy tavsiyanoma ilmiy xodimlar, toksikologlar, morfologlar, fundamental tibbiyot sohasi mutaxassislari, mustaqil izlanuvchilar va o'qituvchilar uchun mo'ljallangan. Qo'llanilish sohasi: eksperimental biologiya va tibbiyot, morfologiya, biokimyo.

© Axmatova K.A., Azizova D.M.

© ООО “ТИББИЙОТ НАХРИЙОТИ МАТБАА УЙИ”. 2025

Qisqartmalar ro'yxati

rZPLp – zichligi past lipoprotein retseptori

ZPLp – zichligi past lipoprotein

HMGCR – 3-gidroksi-3-metil-glutaril koenzim A reduktaza

PCSK9 tip – proprotein konvertaza subtilizin keksin 9 tip

ZYuLp – zichligi yuqori lipoprotein

ZJPLp – zichligi juda past lipoprotein

MA – multifokal ateroskleroz

IL-1 β – interleykin 1 betta

TNF- α – o'sma nekroz omili alfa

GMG-KoA-reduktaza – 3-gidroksi-3-metil-glutaril koenzim A reduktaza

LDL-R – zichligi past lipoprotein retseptori

IDOL – E3 ubikvitin ligaza

SREBP-2 – Sterol tartibga soluvchi elementlarga birikuvchi oqsil-2 (Sterol Regulatory Element-Binding Protein 2)

ATNR – Pitavastatin+tiotsin guruhidagi natija xavfi

ANR – Pitavastatin bilan davolash guruhidagi natija xavfi

ARP – absolut xavf pasayishi

NRP – nisbiy xavf pasayishi

KN – imkoniyatlar koeffitsienti nisbati

Kirish

Yigirmanchi asrning o'rtalaridan boshlab, surunkali yuqumli bo'lmagan kasalliklar dunyoning barcha davlatlari aholisi o'limining asosiy sabablaridan biriga aylandi. Ular orasida qon aylanish kasalliklari O'zbekistonda yetakchi o'rin egallab, 2022 yilga kelib, umumiy o'lim tarkibida 61,7%ni tashkil etdi. Bundan tashqari O'zbekiston Respublikasi sog'liqni saqlash vazirligi (O'zResSSV) ma'lumotlariga ko'ra, so'ngi 2 yil ichida kardiojarrohlik operatsiyalari sakkiz barobarga ko'paydi [1].

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

Multifokal ateroskleroz tufayli kelib chiqqan qon aylanish kasalliklari butun dunyo bo'ylab kasalliklardan o'limning asosiy sababidir. Multifokal aterosklerozni keltirib chiqaradigan xavf omillaridan biri bu yallig'lanishdir. Ko'plab ilmiy tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, tug'ma yoki orttirilgan xavf omillari bilan surunkali yallig'lanish reaksiyalari multifokal ateroskleroz, pilakcha yorilishi va eroziyasi, hamda keying qon aylanish kasalliklarining paydo bo'lishi va rivojlanishiga sezilarli ta'sir ko'rsatadi [1].

Jigar hujayra membranasida joylashgan rZPLp yordamida qondagi ZPLpni ola oladi. U ZPLp qismlari bilan bog'lanib, ZPLpni endositoz yo'li bilan yutadi [13]. Xujayra ichidagi xolesterin miqdoriga mos ravishda transkripsion va posttranskripsion yo'llar orqali rZPLp stimulatsiyasi qat'iy ravishda boshqariladi.

O'zida sterol regulator elementini tutuvchi oqsil-2 (SREBP-2) rZPLp geni transkripsiyasini nazorat qiladi [14]. Hujayra ichida xolesterin kamayganda endoplazmatik retikulum membranasida joylashgan SREBP-2 Golji kompleksiga ko'chib o'tadi. U yerda transkripsiya domeni hisoblangan SREBP-2 Site-1 (S1P) va Site-2 (S2P) deb nomlangan 2 ta proteazaga parchalanadi. Keyin parchalangan SREBP-2ning yetilgan shakli yadroga o'tib, nishon genni aktivlash orqali ham 3-

gidroksi-3-metil-glutaril-koenzim A (HMGCR)ni, ham rZPLp (LDL-R)ni faollaydi [15]. Shuningdek, rZPLp posttranslatsion mexanizmlar orqali regulatsiyalanadi. PCSK9 tip (proprotein konvertaza subtilizing keksin 9 tip) rZPLpning hujayra tashqarisida joylashgan domen qismi bilan bog‘lanadi. Bu esa endositoz yo‘li orqali lizosomal degradatsiyadan so‘ng rZPLpning plazmatik membranaga qaytishini oldini oladi [10]. Ma‘lumki, rZPLpning induksiya degradatori (IDOL) ubikvitinligaza E3 lizosomal degradatsiya mexanizmiga asosan rZPLp degradatsiyasini ishga tushiradi [16]. Ushbu yo‘llar jigardagi rZPLp miqdorini tartibga solib turadi. Ushbu yo‘llardan biriga ta‘sir qiluvchi, ya‘ni rZPLp miqdorini oshiruvchi, qondan ZPLp ni qabul qilib olishni kuchaytiruvchi va shu orqali giperxolesterolemiyani davolovchi dori preparatlari ishlab chiqilgan [17,18].

Qon lipidlari miqdori va yallig‘lanish kabi xavf omillari o‘rtasidagi bog‘liqlik qon aylanish kasalliklari rivojlanishida ham muhim rol o‘ynaydi. So‘ngi ma‘lumotlar shuni ko‘rsatdiki, PCSK9 tip qon lipidlari almashinuvidagi asosiy oqsil bo‘lib, yallig‘lanish sitokinlarini ishlab chiqish va aterosklerotik pilakchalar hosil bo‘lishida ishtirok etadi [2,7]. PCSK9 tip asosan gepatotsitlarda sintezlanadi hamda gepatotsitlarning bazolateral yuzasiga yetkaziladi va rZPLp bilan bog‘lanib, autokrin ta‘sir ko‘rsatadi. Natijada gepatotsitga singib ketadigan va endositoz orqali lizosomal degradatsiyaga uchragan XS-ZPLp, rZPLp va PCSK9 tipdan tashkil topgan kompleks hosil bo‘ladi. Buning oqibatida gepatotsitlarning hujayra membranasida rZPLp kamayadi [8]. PCSK9 tip boshqa ko‘plab to‘qimalarga, shu jumladan jigar, ingichka ichak, o‘pka, buyrak, oshqozonosti bezi va miyaga ekspressiyalanadi. Yaqinda o‘tkazilgan tadqiqotlar shuni ko‘rsatdiki, PCSK9 tip qon tomir endotelial hujayralarida, silliq mushak hujayralarida va makrofag hujayralarida ko‘p miqdorda joylashib [9], qon tomir gomeostazi hamda aterosklerotik pilakchalar hosil bo‘lishiga mahalliy ta‘sir ko‘rsatadi [10]. Bundan tashqari, PCSK9 tip identifikatsiyasi giperxolesterolemiya va qon aylanish kasalliklarini davolash uchun yangi nishon paydo bo‘lganligini ko‘rsatadi.

Statinlar – qonda xolesterin miqdorini kamaytiruvchi ta‘sir mexanizmiga ega bo‘lgan dori preparatlar sinfiga kirib, qon aylanish kasalliklari shuningdek insultda

buyuriladi. Statinlar GMG-KoA reduktaza (HMGCoAR)ni ingibirlash orqali xolesterin biosintez tezligini pasaytirib, uning jigardagi miqdorini kamaytiradi [18]. Hujayra ichida xolesterin miqdori kamayishiga javoban, SREBP2 proteolitik jarayoni ishga tushib faollashadi. Faol SREBP2lar yadroga o'tib, u yerda rZPLp promotori bilan bog'lanib, rZPLp ekspressiyasini va ZPLp yutilishini indutsirlaydi. Statinlar XS-ZPLp darajasi yuqori bo'lgan bemorlarni davolash uchun samarali dorilar ekanligi isbotlangan bo'lsa-da, ko'plab bemorlarda bu preparatlarga chidamlilik yoki bu preparatlarni ko'tarolmaslik shakllanadi [19]. Shuning uchun statinlar bilan alternativ, qonda xolesterin miqdorini kamaytiruvchi yangi dori preparatlarini topish bo'yicha ilmiy izlanishlar olib borilishi zarur. Yaqinda ovqat mahsulotlari va dori preparatlari sifatini nazorat qiluvchi tashkilot tomonidan PCSK9 tip faolligini pasaytiruvchi, PCSK9 tipga qarshi monoklonal antitela hisoblangan alirokumab va evolokumabni tasdiqladi. Ular XS-ZPLpni kamaytirish terapiyasida qimmatli qo'shimcha preparatlar sifatida qabul qilindi [20]. Ushbu PCSK9 tip ingibitorlari rZPLp degradatsiya darajasini kamaytirib, qondagi XS-ZPLp klirensini oshiradi. Bir necha klinik tadqiqotlarda PCSK9 tip ingibitorlari statinlarning nojo'ya ta'siri bo'lgan bemorlarda yoki statinlar bilan kombinatsiyalangan holatda ishlatilishi mumkinligi isbotlangan [21]. Ammo ushbu dorilar tan narxining yuqoriligi ularning keng qo'llanilishini cheklaydigan asosiy muammoga aylandi. Bugungi kunda IDOL (Inducible Degradator Of the LDL receptor)ni ingibirlash XS-ZPLp darajasini pasaytirish strategiyasi sifatida ko'rib chiqilmoqda. IDOLga nishon sifatida ta'sir qiluvchi dori preparatlari hali ishlab chiqilmagan bo'lsa-da, yaqinlarda olib borilgan ilmiy izlanishlar natijasida docosahexanoic acid va xantholhumol kabi tabiiy birikmalar IDOL ekspressiyasini pasaytirish hisobiga jigarda rZPLp sonini oshirishi aniqlangan [22].

Tadqiqot maqsadi: Multifokal ateroskleroz kelib chiqishida muhim ahamiyatga ega bo'lgan PCSK9 tip (proprotein konvertaza subtilizin keksin 9 tip) hamda GMG-KoA reduktaza (3-gidroksi 3-metil glutaril koenzim A reduktaza) faolligini korreksiyalashning yangi prinsiplarini baholash.

Material va tadqiqot usullari: Eksperimental multifokal aterosklerozni davolashda rux va lipoil kislota saqlovchi “Tiotsin” va pitavastatin kalsiy (Livazo)dan foydalanildi. 6ta eksperimental guruhlar shakllantirildi: 1guruh – intakt (soglom), 2-guruh – nazorat guruh (multifokal ateroskleroz chaqirilgan), 3-guruh – rux va lipoil kislota saqlovchi “Tiotsin” (35mg/kg) bilan korreksiyalangan, 4-guruh - rux va lipoil kislota saqlovchi “Tiotsin” (70mg/kg) bilan korreksiyalangan, 5-guruh - pitavastatin (0,057mg/kg) bilan korreksiyalangan, 6-guruh - rux va lipoil kislota saqlovchi “Tiotsin” (70mg/kg) hamda pitavastatin (0,057mg/kg) birgalikda qoʻllagan holda korreksiya qilingan.

Multifokal aterosklerozda PCSK9 tip (proprotein konvertaza subtilizin keksin 9 tip) hamda GMG-KoA reduktaza (3-gidroksi 3-metil glutaril koenzim A reduktaza) faolligi 60-, 70-, 80-, 90- va 105- kunlarda oʻrganildi.

Eksperimental multifokal ateroskleroz rivojlanish dinamikasida (xar 20 kunda) va uni korreksiyalash jarayonida (xar 10 kunda) qon zardobida lipid almashinuv koʻrsatkichlari (triglitsridlar, ZJPLp, ZPLp, ZYuLp) Human (Germaniya) reagentlari yordamida BA-88-A-polavtomat biokimyoviy analizatorida FM20230414707 raqamli “Qon aylanish kasalliklari (Uyqu va yonbosh arteriyalar aterokalsinozi) kliniko-biokimyoviy va patogenetik muammolari, nevrolofik, kognitiv, suyak bogimlari asoratlari, davolash” fundamental loyiha doirasida ochilgan laboratoriyada aniqlandi va aterogenlik koeffitsienti hisoblandi.

Shuningdek, qon zardobi tarkibida proprotein konvertaza subtilizing keksin 9 tip (PCSK9tip) fermenti va GMG-KoA reduktaza fermenti miqdorlari Elabscience Bionovation Inc. tomonidan ishlab chiqarilgan PCSK9 Elisa Kit (AQSH) hamda HMG-CoAR Elisa Kit reagentlari yordamida MR 96A immunoferment analizatorida FM20230414707 raqamli “Qon aylanish kasalliklari (Uyqu va yonbosh arteriyalar aterokalsinozi) kliniko-biokimyoviy va patogenetik muammolari, nevrolofik, kognitiv, suyak boʻgʻimlari asoratlari, davolash” fundamental loyiha doirasida ochilgan laboratoriyada aniqlandi.

PCSK9 tip fermentini aniqlash uchun reagent xona temperaturasi 1 soat davomida qo'yib qo'yildi. 30ml yuvuvchi buferga 720ml distillangan suv qo'shib, 750 ml yuvuvchi buffer eritma tayyorlab olindi. Standart 10 000xg tezlikda 1 minut davomida sentrifugada aylantirilib, unga 1 ml distillangan suv qo'shib, bir necha marta extiyotkorlik bilan aralashtirib, 10 daqiqaga qo'yib qo'yildi. U to'liq erib bo'lgach, dozator bilan yaxshilab aralashtirildi. Bu orqali 5000mkg/ml konsentratsiyali standart ishchi eritma hosil bo'ldi. Keyin ushbu eritma 5000, 2500, 1250, 625, 312.5, 156.25, 78.13, 0 pg/ml xolatigacha suyultirildi. Biotinilirlangan AB detektorining ishchi eritmasini tayyorlab olish uchun, uni avval sentrifugada 800xg tezlikda 1 daqiqa davomida aylantirib olindi. Uning ustiga biotinilirlangan AB detektor erituvchisi 1:99 nisbatda solindi. Bunda xar bir lunka uchun 100mkl/lunka miqdorida ushbu biotinilirlangan AB detektor ishchi eritmasi tayyorlandi. HRP konyugati ishchi eritmasini tayyorlash uchun esa 100mkl/lunka miqdori hisoblandi. HRP konyugati o'zida HRP bilan konyugirlangan avidin tutadi. Uni 800xg tezlikda 1 daqiqa davomida sentrifugada aylantirildi. Unga 1:100 nisbatda HRP konyugati eritmasidan qo'shildi. Lunkalarga mos ravishda birin-ketin avval tayyorlangan standartlar, davomidan esa tekshiriluvchi namunalar 100mkl.dan quyib chiqildi. Ustiga reagent komplektidagi maxsus germetik plastinka yopishtirildi. 90daqiqaga 37⁰ C ga inkubatsiya uchun termosheykerga qo'yildi. Shundan keyin ushbu lunkadagi suyuqliklar to'kilib, lunka yuvilmasdan, xar bir lunkaga 100mkl.dan biotinilirlangan AB detektor ishchi eritmasi solib chiqilib, yangi germetik plastina yopishtirilib, 1 soatga 37⁰ Cga inkubatsiya uchun termosheykerga joylandi. 1 soat o'tgach, 350mkl yuvuvchi bufer xar bir lunkaga solinib, 1 daqiqa kutilgach, eritma tokib tashlandi va quruq toza qogozga silkitildi. Ushbu jarayon 3 marotaba takrorlandi. Lunkalarga HRP konyugati ishchi eritmasidan 100mkl.dan quyib chiqildi. Yangi germetik plastina bilan usti yopilib, 30 daqiqa 37⁰ C ga inkubatsiya davri uchun termosheykerga qo'yildi. Undan so'ng lunkadagi eritmalar to'kib tashlanib, 5 marotaba xar bir lunkaga 350 mkl yuvuvchi bufer solinib yuvildi. Substrat reagentidan xar bir lunkaga 90 mkl.dan solib chiqilib, yangi germetik plastinka yopishtirildi. 15 daqiqaga 37⁰ Cga inkubatsiya uchun

termosheykerga joylandi. Xar bir lunkaga 50ml.dan stop-eritmada quyildi. IFAning 450nmga qo'yilgan mikroplanshet o'qish qismida xar bir lunkaning optik zichligi aniqlandi. Bunda IFAning log-log punkti tanlab olindi.

HMG-CoAR (3-Hydroxy-3-Methylglutaryl Coenzyme A reductase) fermentini aniqlash uchun reagent xona temperaturasiga 1 soat davomida qo'yib qo'yildi. 30ml yuvuvchi buferga 720ml distillangan suv qo'shib, 750 ml yuvuvchi buffer eritma tayyorlab olindi. Standart 10 000xg tezlikda 1 minut davomida sentrifugada aylantirilib, unga 1 ml distillangan suv qo'shib, bir necha mataba extiyotkorlik bilan aralashtirib, 10 daqiqaga qo'yib qo'yildi. U to'liq erib bo'lgach, dozator bilan yaxshilab aralashtirildi. Bu orqali 40ng/ml konsentratsiyali standart ishchi eritma hosil bo'ldi. Keyin ushbu eritma 40, 20, 10, 5, 2.5, 1.25, 0.63, 0 pg/ml xolatigacha suyultirildi. Biotinilirlangan AB detektorining ishchi eritmasini tayyorlab olish uchun, uni avval sentrifugada 800xg tezlikda 1 daqiqa davomida aylantirib olindi. Uning ustiga biotinilirlangan AB detektor erituvchisi 1:99 nisbatda solindi. Bunda xar bir lunka uchun 100mkl/lunka miqdorida ushbu biotinilirlangan AB detektor ishchi eritmasi tayyorlandi. HRP konyugati ishchi eritmasini tayyorlash uchun esa 100mkl/lunka miqdori hisoblandi. HRP konyugati o'zida HRP bilan konyugirlangan avidin tutadi. Uni 800xg tezlikda 1 daqiqa davomida sentrifugada aylantirildi. Unga 1:100 nisbatda HRP konyugati eritmasidan qo'shildi. Lunkalarga mos ravishda birin-ketin avval tayyorlangan standartlar, davomidan esa tekshiriluvchi namunalar 100mkl.dan quyib chiqildi. Ustiga reagent komplektidagi maxsus germetik plastinka yopishtirildi. 90daqiqaga 37⁰ C ga inkubatsiya uchun termosheykerga qo'yildi. Shundan keyin ushbu lunkadagi suyuqliklar to'kilib, lunka yuvilmasdan, xar bir lunkaga 100mkl.dan biotinilirlangan AB detektor ishchi eritmasi solib chiqilib, yangi germetik plastina yopishtirilib, 1 soatga 37⁰ Cga inkubatsiya uchun termosheykerga joylandi. 1 soat o'tgach, 350mkl yuvuvchi bufer xar bir lunkaga solinib, 1 daqiqa kutilgach, eritma tokib tashlandi va quruq toza qogozga silkitildi. Ushbu jarayon 3 marotaba takrorlandi. Lunkalarga HRP konyugati ishchi eritmasidan 100mkl.dan quyib chiqildi. Yangi germetik plastina bilan usti yopilib, 30 daqiqa 37⁰ C ga inkubatsiya davri uchun termosheykerga

qo'yildi. Undan so'ng lunkadagi eritmalar to'kib tashlanib, 5 marotaba xar bir lunkaga 350 mkl yuvuvchi bufer solinib yuvildi. Substrat reagentidan xar bir lunkaga 90 mkl.dan solib chiqilib, yangi germetik plastinka yopishtirildi. 15 daqiqaga 37⁰ Cga inkubatsiya uchun termosheykerga joylandi. Xar bir lunkaga 50ml.dan stop-eritmada quyildi. IFAning 450nmga qo'yilgan mikroplanshet o'qish qismida xar bir lunkaning optik zichligi aniqlandi. Bunda IFAning log-log punkti tanlab olindi.

Ekspperimental ateroskleroz modeli chaqirish uchun 0,2gr/kg miqdorida 2oy davomida meda ichiga xolesterin kiritilib borildi. (Н.Н.Аничков, С.С.Халатов. Новые данные по вопросу о патологии и этиологии атериосклероза (атеросклероза). - Рус.врач, 1913. -№8.-С.184-186.). Tajriba xayvonlarini 2 oydan so'ng davolash bosqichiga o'tkazildi. Tajriba hayvonlariga davolash bosqichida tarkibida rux va lipoil kislota saqlovchi "Tiotsin" preparatidan 35mg/kg, 70mg/kg miqdorlarida, shuningdek statin sifatida pitavastatin tarkibli "Livazo" (Pierre Fabre Medicament Production (Fransiya)) preparati 0,057mg/kg dozada, 30 kun davomida berildi. Preparatlar meda ichiga atravmatik zond yordamida 1 maxal kiritildi. Tekshirish ob'yekti sifatida qon zardobi olindi. Tiotsin Farmatevtika instituti tomonidan yaratilgan, tarkibida rux va lipoil kislota saqlovchi preparat hisoblanadi.

Olingan ma'lumotlar STATISTICA 7.0 dasturiy ta'minot to'plami yordamida qayta ishlandi. Miqdoriy ko'rsatkichlar yuqori va pastki kvartil (25% va 75%) median (Me) ko'rinishida taqdim etilgan. Sifat o'zgarishlari xi-kvadrat yoki Fisher aniq usuli kriteriyalariga mos ravishda taqqoslangan. Miqdoriy o'zgarishlarning normal taqsimlanish belgilari Styudent t-kriteriyasi asosida solishtirilgan. Taqsimot odatdagidan farq qilganida esa, bog'liq o'zgaruvchilar uchun Wilcoxon daraja mezoni, mustaqil guruhlar uchun esa U-test 18 Mann-Whitneyrardan taqqoslash maqsadida foydalanildi. Kruskal-Wallis testi esa bir nechta mustaqil guruhlarini taqqoslash uchun ishlatilgan. Ular ortasidagi aloqalar esa parametrik bo'lmagan Spearman mezoni va chiziqli regressiya tahlili yordamida korrelyatsion tahlil yordamida aniqlandi.

Tadqiqot natijalari

Intakt (sogʻlom) quyonlarda **PCSK9** ga antitelo konsentratsiyasi $9,57 \pm 1,29$ pg/ml miqdorida bolib, quyonlar uchun ushbu koʻrsatkich normal deb qabul qilindi. Maʼlum boʻlishicha, multifokal ateroskleroz chaqirilgan quyonlarda bu koʻrsatkich sezilarli darajada oshgan. Tiotsinni qoʻllash esa (35mg/kg va 70mg/kg) PCSK9 darajasining dozaga bogʻliq, nazorat guruhiga nisbatan mos ravishda 46,3% va 49,5% ga pasayishiga olib keldi. Pitavastatin uning miqdorini $23,11 \pm 0,46$ shartli birlik (**-41,1%**)gacha pasaytirdi. Eng yaxshi taʼsir yana pitavastatin+tiotsin (70mg/kg) guruhida kuzatildi, bu yerda PCSK9ning darajasi $17,65 \pm 0,60$ shartli birlik gacha tushdi. Bu esa nazorat qiymatiga nisbatan 54,9%ga pasayganligini koʻrsatdi. (Jadval 1).

Jadval 1.

Tajriba quyonlarida multifokal aterosklerozni (MA) yuzaga chiqarish dinamikasi
(n=6)

	Qon zardobidagi PCSK 9 ning konsentratsiyasi (pg/ml)			
	Dastlabki natija	20-kun natijalari	40-kun natijalari	60-kun natijalari
Intakt	$10,02 \pm 1,33$	$11,24 \pm 0,80$	$8,31 \pm 0,32$	$8,26 \pm 0,33$
(MA)Nazorat	---	$12,58 \pm 0,22$ p<0,01	$20,36 \pm 0,78$ p<0,001	$26,75 \pm 0,91$ p<0,001

Eslatma: Intakt guruhdan farqining ishonchliligi

Ushbu tadqiqot PCSK9 gepatotsitlar yuzasidagi ZPLp retseptorlari (LDL-R) sonini tartibga solishini isbotlab (Seidah et al., 2014), statin preparatlariga chidamli bemorlarda PCSK9ni gipolipidemik terapiyada nishon sifatida ishlatish mumkinligini tavsifladi.

Jadval 2.

	Qon zardobidagi PCSK 9 ning konsentratsiyasi (pg/ml)			
	Davolash kunlai			
	10	20	30	45
Intakt+dist.suv	9,57 ± 0,29	9,25 ± 0,46	9,36 ± 0,05	11,19 ± 0,64
MA+dist.suv (Nazorat)	39,22 ± 1,21	41,91 ± 1,36	45,39 ± 1,16	52,29 ± 1,46
MA+Tiotsin 35 mg/kg	24,35 ± 0,82	23,28 ± 0,79	21,73 ± 0,29	21,05 ± 0,02
MA+Tiotsin 70 mg/kg	22,19 ± 0,76	21,05 ± 0,90	19,79 ± 0,67	17,65 ± 0,60
MA+Pitavastatin	24,88 ± 0,85	24,30 ± 0,86	23,25 ± 0,80	21,11 ± 0,46
MA+Pitavastatin+ tiotsin (70 mg/kg)	22,73 ± 0,77	21,66 ± 0,74	20,33 ± 0,70	19,79 ± 0,67

Turli xil eksperimental guruhlarda PCSK9 tip faollik darajasini o'rganish patologik holatda va turli xil korrelatsion sxemalar fonida ushbu oqsilni tartibga solish xususiyatini baholashga imkon berdi.

Eksperimental ta'sirga duchor bo'lmagan intakt guruh hayvonlarida PCSK9 tip darajasi fiziologik qiymatlarda qoldi va $8,26 \pm 0,33$ dan $11,24 \pm 0,80$ pg/mlgacha bo'lgan kichik tebranishlarni ko'rsatdi, bu normal gomeostazda lipid metabolizmining barqaror regulatsiyasini ko'rsatadi.

Terapevtik aralashuvsiz patologik jarayon modellashtirilgan nazorat guruhida PCSK9 tipning progressiv o'sishi kuzatildi. Xolesterin kiritishning 40-kuniga kelib, qiymat 2,5barobarga ko'payib, $20,36 \pm 0,78$ pg/mlga yetdi. 1 oylik davolash tugatilgandan so'ng, 15-kunda esa u $52,29 \pm 1,46$ pg/mlga yetdi. Bu xolesterin metabolizmining buzilishi fonida PCSK9 tip ekspressiyasining faollashuvidan dalolat beradi. Natijada ZPLp retseptorlari degradatsiyaga uchrab, qonda xolesterin miqdori yanada oshadi.

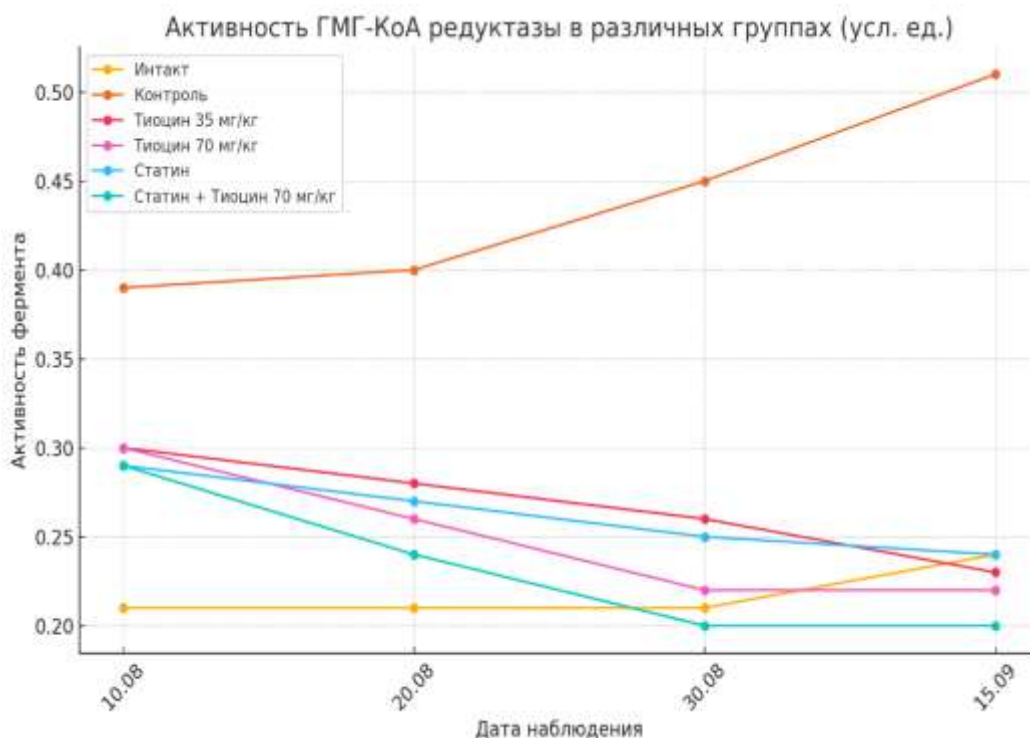
35mg/kg miqdordagi tiotsin preparati PCSK9 tip miqdorini kamaytirishga oʻrtacha, lekin turgʻun taʼsirini koʻrsatdi. 1 oylik davolash tugatilgandan soʻng, 15-kunda uning konsentratsiyasi $21,05 \pm 0,02$ pg/mlni tashkil qilib, bu esa nazorat guruhiga nisbatan solishtirilganda uning miqdorini 46,3% ga kamayganligini koʻrsatdi. Tiotsin dozasi 70mg/kg.ga oshirilganda taʼsir yanada samaraliroq boʻldi: kuzatuv yakunida PCSK9 tip miqdori $19,79 \pm 0,67$ pg/ml.gacha pasayib, nazorat guruhiga nisbatan solishtirilganda uning miqdori 49,5% ga kamaydi. Bu esa ehtimol PCSK9 tip genining transkripsion regulatsiyasiga tiotsinning dozaga bogʻliq taʼsirini koʻrsatadi.

Pitavastatinni qabul qilish PCSK9 tip darajasining pasayishiga olib kelgan boʻlsa-da, u tiotsinning 70mg/kg dozasi ga nisbatan kamroq darajada samaradorlik koʻrsatdi. 1 oylik davolash tugatilgandan soʻng, 15-kunda bu koʻrsatkich $23,11 \pm 0,46$ pg/mlni tashkil etdi. U PCSK9 tip miqdorini 41,1%ga pasaytirdi. Bu esa ZPLp darajasini pasaytiradigan statinlar parallel ravishda PCSK9 tip miqdorining kompensatsion oʻsishiga olib kelishi va shu bilan birgalikda, monoterapiyada samaradorligining cheklanishini koʻrsatdi.

Eng aniq taʼsir kombinatsiyalangan terapiya guruhida qayd etilgan (pitavastatin + tiotsin 70mg/kg). Davolashning 30-kuniga kelib, PCSK9 tip miqdori $19,79 \pm 0,67$ pg/ml ($-50,5\%$), 1 oylik davolash tugatilgandan soʻng, 15-kunda $17,65 \pm 0,60$ pg/mggacha kamayib, nazorat guruhiga nisbatan maksimal pasayish - 54,9% kuzatildi. Bu holat statin va tiotsin ortasida aniq sinergiya mavjudligini koʻrsatadi, ushbu kombinatsiya PCSK9 tipni ingibirlashda har bir preparatni alohida qoʻllashdan koʻra chuqurroq taʼsirni namoyon qiladi.

Shunday qilib, olingan maʼlumotlar shuni koʻrsatdiki, tiotsin ham statinlar kabi qon zardobida PCSK9 tip miqdorini kamaytirdi, lekin ularning birgalikdagi kombinatsiyasi maksimal samaradorlik berdi. Bu esa giperlipidemiya terapiyasiga, ayniqsa aterosklerozning ogʻir shakllarida kombinatsiyalashgan yondashuvning istiqbollari taʼminlaydi.

Ushbu tadqiqot patologik holatni modellashtirish fonida turli eksperimental guruhlarda GMG-KoA reduktaza fermentining faolligini tahlil qildi. Olingan ma'lumotlar 1-rasmda keltirilgan.



1-rasm Pitavastatin va tiotsin (70mg/kg)ning kombinatsiyalashgan korinishi ferment faolligini sezilarli darajada pasaytirishini ko'rsatadi.

Intakt guruh hayvonlarida GMG-KoA reduktaza fermentining faollik darajasi barqaror bo'lib, $0,20 \pm 0,01$ dan $0,24 \pm 0,02$ gacha oraliqda bo'lgan. Bu esa ushbu ferment metabolik faolligining fiziologik fonini aks ettiradi.

Davolanmagan nazorat guruhlarida modelida GMG-KoA reduktaza fermenti faolligining oshishi qayd etildi: Uch yarim oy mobaynida bu ko'rsatkichning $0,25 \pm 0,02$ dan $0,51 \pm 0,03$ gacha o'sishi qayd etildi. Bu esa metabolik disbalans sharoitida endogen xolesterin sintezi faollashishini ko'rsatadi.

Tiotsinni 35mg/kg dozada qollash ferment faolligining ortacha ingibirlanishiga olib keldi. Eng sezilarli pasayish davolashning 15-kunda kuzatildi: $0,23 \pm 0,02$ shartli birlik. U nazorat guruhi bilan solishtirilganda -41,02%ni tashkil qildi. Tiotsin

dozasini 70mg/kg gacha oshirish orqali ingibirlash darajasi ham oshirildi. 1 oylik davolash tugatilgandan so'ng, 15-kunga kelib, uning faolligi $0,22 \pm 0,02$ shartli birlik (**-46,15%**) ni tashkil qildi.

Pitavastatin preparati berib borilgan guruhlarda ferment faolligi nazorat guruhlarga nisbatan o'rtacha 25-38%ga kamaydi. Maksimal ta'sir 1 oylik davolash tugatilgandan 15 kun o'tganda ham kuzatilgan ($0,24 \pm 0,03$ shartli birlik, **-38,46%**).

Eng katta samaradorlik kombinatsiyalangan terapiya guruhida qayd etildi (pitavastatin+tiotsin (70mg/kg)). Davolashning 30-kuniga kelib, ferment faolligi $0,20 \pm 0,01$ shartli birlik (**-48,71%**)gacha kamayib, 1 oylik davolash tugatilgandan 15 kun o'tib, bu ko'rsatkich bir xil darajada (**-51,28%**) saqlanib qoldi. Bu esa pitavastatin hamda tiotsinni birgalikda qo'llashning sinergik ta'sirini ko'rsatadi.

Shunday qilib, yuqoridagi ma'lumotlar shuni ko'rsatadiki, pitavastatin yoki tiotsin monoterapiyasi ham, ularning kombinatsiyasi ham GMG-KoA reduktaza faolligini samarali ravishda kamaytiradi, kombinatsiyalangan yondashuv esa eng katta samaradorlikka ega bo'lib hisoblanadi.

Tadqiqot natijalari muhokamasi

Shunisi e'tiborga loyiqki, multifokal aterosklerozda PCSK9 (proprotein konvertaza subtilizin keksin 9 tip)ning faolligi oshadi. 1) hepatotsitlar PCSK9 (proprotein konvertaza subtilizin keksin 9 tip) sintez qilinadigan va tizimli qon aylanishiga chiqariladigan asosiy manba va asosiy hujayralar. Statinlar ta'sirida, yallig'lanish yoki oksidlovchi stress ta'sirida hepatotsitlar tomonidan PCSK9 (proprotein konvertaza subtilizin keksin 9 tip) ekspressiyasi oshadi. PCSK9 (proprotein konvertaza subtilizin keksin 9 tip)ning oshishi jigarda ZPLp retseptori (LDL-R) miqdorini kamaytirib, "yomon" xolesterinning qonda to'planishiga olib keladi. (Seidah NG et al., Circ Res. 2014). 2) Makrofaglar ateromadagi asosiy hujayralardir. Tadqiqotlar shuni ko'rsatadiki, aterogen stimullar (masala, ZPLpning oksidlanishi) makrofaglarda PCSK9 (proprotein konvertaza subtilizin keksin 9 tip)ning ekspressiyasini indutsiraydi. PCSK9 (proprotein konvertaza subtilizin

keksin 9 tip) makrofaglarda yallig‘lanish jarayonlarini faollashtirib, ularning ko‘pik hujayralarga (foam cells) aylanishini kuchaytiradi. Shuningdek u yallig‘lanishga qarshi sitokinlarning (IL-1 β , TNF- α) ekspressiyasini ham kuchaytiradi (*Tang ZH et al., Atherosclerosis. 2012*). 3)Endoteliy shikastlanganda yoki oksidlovchi stress ta’sirida qon tomir endoteliy hujayralarida PCSK9 (proprotein konvertaza subtilizin keksin 9 tip) ekspressiyasi kuchayishi mumkin. Bu esa endotelial disfunktsiyani kuchaytirishi, vazodilatatsiyani buzishi hamda pilakcha shakllanishiga sabab bo‘lishi mumkin. (Ricci C. et al., *Cardiovasc Res. 2018*). 4)Multifokal aterosklerozda qon tomir devori silliq mushak hujayralarida, ayniqsa noturg‘un pilakchalar joylashgan sohalarda PCSK9 (proprotein konvertaza subtilizin keksin 9 tip)ning faollashishi kuzatiladi. Bu holat qon tomir devorining qayta tuzilishi va yallig‘lanish jarayonining kuchayishi bilan bog‘liq (Xie W. et al., *Mol Med Rep. 2019*).

Olingan natijalar multifokal aterosklerozni modellashtirishda lipid metabolizmining buzilishi patogenezida GMG-KoA reduktaza fermentining asosiy rolini qo‘llab quvvatlaydi. Nazorat guruhlarida intakt (soglom) guruhlariga nisbatan uning faolligining ishonchli darajada oshganligi eksperimental metabolik stress sharoitida endogen xolesterin sintezining faollashganligini ko‘rsatadi. Bu esa GMG-KoA reduktazaning haddan tashqari faolligi to‘qimalarda lipidlarning ko‘payishi va tomirlarda aterosklerotik o‘zgarishlarning rivojlanishi bilan bog‘liq bo‘lgan ilmiy adabiyot ma’lumotlariga mos keladi.

Tiotsin bilan davolash (ayniqsa 70mg/kg dozada) ushbu fermentlar faolligiga ingibirlovchi ta’sir ko‘rsatib, bu uning xolesterinogeneznining dastlabki bosqichlariga ta’sir qila olish qobiliyatini ko‘rsatadi. Ushbu ta’sir fermentativ faollikni to‘g‘ridan to‘g‘ri ingibirlash yoki HMGCR genining ekspression modulatsiyasi bilan bog‘liq bo‘lishi mumkin. Faollikning shunga o‘xshash pasayishi statinlardan foydalanish fonida kuzatilib, bu esa GMG-KoA reduktazani ingibirlash mexanizmini tasdiqlaydi. Bu esa statinni jigarda xolesterin sintezini nazorat qilish uchun mos etalon vositasi sifatida qaralishiga imkon beradi.

Tadqiqotda pitavastatin hamda tiotsin (70mg/kg) kombinatsiyasining qo'llanilishi ancha samarali natija ko'rsatganligini hisobga olgan holda, bu ikki agent o'rtasida sinergizm mavjudligi to'g'risida xulosa qilishimiz mumkin. Kuzatilgan davr oxiriga kelib, ferment faolligining 50% dan ko'prog'iga pasayishi nafaqat xolesterin sintezini bostirishda kombinatsiyalashgan terapiya potensialini, balki lipidlarini kamaytiradigan terapiyada tiotsinni adyuvant vosita sifatida qo'llash istiqbollari ham ko'rsatadi. Ehtimol, bu yondashuv statinlarning kichikroq dozalarini qo'llash imkonini beradi va shu bilan nojo'ya ta'sirlarning rivojlanish xavfini kamaytiradi.

Ushbu olingan ma'lumotlar qon tomirlarning multifokal yallig'lanishini o'z ichiga olgan aterosklerotik o'zgarishlar sharoitida lipidlar almashinuvini ko'p maqsadli korreksiya qilish imkoniyatlarini to'ldiradi. Tiotsinning ta'sir mexanizmlarini aniqlashtirish va uning klinik salohiyatini baholash uchun molekular va gistomorfologik usullarni o'z ichiga olgan qo'shimcha tadqiqotlar zarur.

Xulosa

Ushbu tadqiqot natijalari multifokal aterosklerozda lipid metabolizmining buzilishlari rivojlanishida GMG-KoA-reduktaza fermentining muhim patogenetik rolini ta'kidlaydi. Ushbu ferment faolligining oshishi xolesterin sintezining kuchayishiga olib keladi, bu esa bir nechta qon tomirlarda aterosklerotik o'zgarishlarning yuzaga kelishiga sabab bo'ladi. Statinlarni GMG-KoA-reduktaza inhibitori sifatida qo'llash fermentativ faollikning sezilarli darajada pasayishini va bu esa uning lipid profilini barqarorlashtirishdagi potensialini ko'rsatadi. Zamonaviy kardiologiya va lipidologiyada jigardagi ZPLp retseptorlarning degradatsiyasini tartibga soluvchi PCSK9 tip oqsili alohida yondashuv talab qiladi. PCSK9 tip ekspressiyasining kuchayishi jigarda ZPLp retseptorlari sonini kamaytirishi orqali, qonda xolesterin miqdorini oshiradi. Shu nuqtai nazardan alirokumab, evolokumab va boshqa turli PCSK9 (proprotein konvertaza subtilizin keksin 9 tip) tip inhibitorlari og'ir giperlipidemiya namoyon bo'lgan, statinni ko'tara olmaydigan,

shuningdek, ZPLpni qonda past konsentratsiyaga tushirish zarur bo'lgan bemorlar uchun istiqbolli terapevtik nishon bo'lib xizmat qiladi.

Shunday qilib, GMG-KoA reduktaza va PCSK9 tip (proprotein konvertaza subtilizin keksin 9 tip)ni faolligini pasaytirishga qaratilgan, kombinatsiyalashgan davo qon aylanish kasalliklari xavfi yuqori va juda yuqori bo'lgan bemorlar, shu jumladan multifokal ateroskleroz kasalligi uchun samarali strategiya bo'lishi mumkin. Olingan natijalar bemorlar individual profili va dorilarning ta'sir qilish mexanizmini hisobga olgan holda kombinatsiyalashgan gipolipidemik sxemalarni qo'llash bo'yicha davomli tadqiqotlar uchun yo'l ochadi.

Ijtimoiy-iqtisodiy samaradorligi

Xarajatlar samaradorligi taxlili shuni ko'rsatdiki, davolash va tahlil uchun eng minimal sarf xarajatlar kattaroq yoki kichikroq farqga ega, lekin ekvivalent samaradorlikka ega emas. Shuning uchun klinik ma'lumotlar ishonchliligidan kelib chiqqan holda, tashxis qo'yish va davolash jarayonini maqsadli ravishda olib borish darajasini baholash muxim hisoblanadi.

Xarajatlar samaradorligini tahlil qilish (yoki samaradorlik qiymatini tahlil qilish) natijasida biz erishilgan klinik ta'sirni olish uchun zarur bo'lgan qo'shimcha pul miqdorini aniqlaydigan "xarajat/samaradorlik" nisbatini olamiz. Ushbu nisbat formula bo'yicha hisoblanadi. (Filipe S., Tompson G., 1999):

$$C/E = (C2 - C1)/(E2 - E1) \cdot 100,$$

Bu yerda C/E – "xarajat/samaradorlik", C1 va C2 – mos ravishda birinchi (3-guruh) va ikkinchi (5-guruh) aralashuvlarning umumiy qiymati va E1 va E2 mos ravishda birinchi (3-guruh) va ikkinchi (5-guruh) aralashuvlarning samaradorligi, kutilgan va kutilmagan klinik natijalarning mos ravishda bir-biriga nisbati ko'rsatilgan.

Respublikada ateroskleroz bilan ogrikan bemorlarni kutilayotgan klinik natija olish uchun kombinirlangan quyidagicha bo'ldi:

Tajriba guruhlarida kutilgan va kutilmagan natijalar tahlili

Guruhlar	Natija		Ja'mi	
	Kutilgan natija	Kutilmagan natija	abs.	%
Pitavastatin+tiotsin	35	19	54	82
Pitavastatin	10	2	12	18

Izoh: davo natijasini baholash (kutilgan va kutilmagan natija); barcha guruhlarda kutilgan va kutilmagan natijalar tavsifi, aʼbc. %; Pitavastatin+tiotsin, Pitavastatin

ATNR (Pitavastatin+tiotsin guruhidagi natija xavfi) = 87% ANR (Pitavastatin bilan davolash guruhidagi natija xavfi) = 65% Nisbiy xavf = 1,3 ARP (absolut xavf pasayishi) = 22% NRP (nisbiy xavf pasayishi) = 25% KN (imkoniyatlar koeffisienti nisbati) = 4

Shuning uchun, kutilgan klinik natijaga ega boʻlgan multifokal ateroskleroz bilan ogʻrigan bemorlar guruhida absolut va nisbiy xavfining pasayishi kuzatiladi. Multifokal ateroskleroz bilan ogʻrigan har 4 kishidan birida turli xil davo usullariga koʻra korreksiya qilingandan soʻng kutilmagan natijalar olinganligini hisobga olgan holda, multifokal ateroskleroz bilan ogʻrigan bemorlarni davolash xarajatlari samaradorligi tahlili shuni koʻrsatadiki, ushbu davolanishda kutilgan klinik natija xarajatlari quyidagicha:

$$C/E=(C2-C1)/(E2-E1)=(2000000-700000)/(81,8-18,2)=1300000/64\times 100=2031002,50\text{som.}$$

Tibbiy samaradorlik: Tavsiya qilingan davo natijalari amaliyotga tadbiiq qilinganidan soʻng, kasallik qaytalanish ehtimoli 9%gacha kamayadi.

Ijtimoiy ahamiyati: Olingan natijalar multifokal ateroskleroz bilan ogʻrigan bemorlar hayot faoliyatini nisbatan yaxshi tomonga siljitibgina qolmasdan, ularning statsionar sharoitda shifoxonada qolish muddatlarini ham qisqartiradi.

Foydalanilgan adabiyotlar

1. Д.М.Азизова, И.Р.Мавлянов, Р.А.Сабинова, М.У.Кулманова, А.Б.Солиев, Г.Ж.Жарылкасынова. Разработка новых подходов к коррекции гиперлипидемии с учётом изменения жирнокислотного состава сыворотки крови//Анализ риска здоровью. – 2020. - № 2. – С. 152-163. DOI: 10.21668/health.risk/2020.2.17
2. Grundy S.M. et al. 2018 AHA/ACC Guideline on the Management of Blood Cholesterol. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;73(24):e285–e350. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.11.003>
3. Mach F. et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *European Heart Journal*. 2020;41(1):111–188. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>
4. Ference B.A. et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. *European Heart Journal*. 2017;38(32):2459–2472. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx144>
5. Sabatine M.S. et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(16):1500–1509. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1500858>
6. Schwartz G.G. et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2018;379(22):2097–2107. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801174>
7. Ridker P.M. et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *New England Journal of Medicine*. 2008;359:2195–2207. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0807646>
8. Seidah N.G., Awan Z., Chretien M., Mbikay M. PCSK9: a key modulator of cardiovascular health. *Circulation Research*. 2014;114(6):1022–1036. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.114.301621>

9. Toth P.P. et al. PCSK9 inhibition: an evolving approach to lipid management. *Journal of Clinical Lipidology*. 2017;11(4):896–908. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2017.05.011>
10. Ступин В.А., Липидный обмен и гиперлипидемии. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. — 248 с.
11. Карпова И.Ю., Липидология: руководство для врачей. — СПб.: Специальная литература, 2018. — 304 с.
12. Азизова Д.М., Сабирова Р.А., Кулманова М.У. Влияние БАД «Биомайса» на атерогенный индекс плазмы при развитии экспериментальной гиперхолестеринемии «Медицинские новости» Белорусь №7 (298) 2019 С.78-80
13. Emerging Risk Factors C, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Lowe G, Pepys MB, Thompson SG, et al. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet*. (2010) 375:132–40. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61717-7
14. Pradhan AD, Aday AW, Rose LM, Ridker PM. Residual inflammatory risk on treatment with PCSK9 inhibition and statin therapy. *Circulation*. (2018) 138:141–9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034645
15. Fernandez-Friera L, Fuster V, Lopez-Melgar B, Oliva B, Sanchez-Gonzalez J, Macias A, et al. Vascular inflammation in subclinical atherosclerosis detected by hybrid PET/MRI. *J Am Coll Cardiol*. (2019) 73:1371–82. doi: 10.1016/j.jacc.2018.12.075
16. Hossain E, Ota A, Karnan S, Takahashi M, Mannan SB, Konishi H, et al. Lipopolysaccharide augments the uptake of oxidized LDL by up-regulating lectin-like oxidized LDL receptor-1 in macrophages. *Mol Cell Biochem*. (2015) 400:29–40. doi: 10.1007/s11010-014-2259-0
17. Steinberg D. Low density lipoprotein oxidation and its pathobiological significance. *J Biol Chem*. (1997) 272:20963–6. doi: 10.1074/jbc.272.34.20963

- 18.Koenig W. High-sensitivity C-reactive protein and atherosclerotic disease: from improved risk prediction to risk-guided therapy. *Int J Cardiol.* (2013) 168:5126–34. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.07.113
- 19.Dozio E, Ruscica M, Vianello E, Macchi C, Sitzia C, Schmitz G, et al. PCSK9 expression in epicardial adipose tissue: molecular association with local tissue inflammation. *Mediators Inflamm.* (2020) 2020:1348913. doi: 10.1155/2020/1348913
- 20.Ding Z, Liu S, Wang X, Deng X, Fan Y, Shahanawaz J, et al. Crosstalk between LOX-1 and PCSK9 in vascular tissues. *Cardiovasc Res.* (2015) 107:556–67. doi: 10.1093/cvr/cvv178
- 21.Boyd JH, Fjell CD, Russell JA, Sirounis D, Cirstea MS, Walley KR. Increased Plasma PCSK9 levels are associated with reduced endotoxin clearance and the development of acute organ failures during sepsis. *J Innate Immun.* (2016) 8:211–20. doi: 10.1159/000442976
- 22.Cheng JM, Oemrawsingh RM, Garcia-Garcia HM, Boersma E, van Geuns RJ, Serruys PW, et al. PCSK9 in relation to coronary plaque inflammation: results of the ATHEROREMO-IVUS study. *Atherosclerosis.* (2016) 248:117– 22. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.03.010