

ISSN: 2181-4007  
www.tnmu.uz

# THE JOURNAL

OF HUMANITIES & NATURAL SCIENCES

GUMANITAR VA TABIIY FANLAR JURNALI

ISSUE 34  
VOLUME 2

2026



Informing scientific practices around the world through research and development



TIBBIYOT  
NASHRIYOTI  
MATBAA UYI

**Gumanitar va  
tabiiy fanlar  
jurnali**



**Journal of  
humanities &  
natural sciences**

ISSN: 2181–4007 (print)

## **ЖУРНАЛ ГУМАНИТАРНЫХ И ЕСТЕСТВЕННЫХ НАУК**

**№ 34 (05), 2026. Vol. 2**

Jurnal O'zbekiston Respublikasi Prezidenti Administratsiyasi huzuridagi Axborot va ommaviy kommunikatsiyalar agentligi tomonidan ro'yxatdan o'tkazilgan (guvohnoma № 040226).

Jurnal O'zbekiston Respublikasi Oliy attestatsiya komissiyasi tomonidan 2023 yil 5 maydan tibbiyot fanlari bo'yicha dissertatsiyalar asosiy ilmiy natijalarini chop etish tavsiya etilgan ilmiy nashrlar ro'yxatiga kiritilgan (OAK Rayosatining 337-son qarorga asosan).

Журнал зарегистрирован Агентством информации и массовых коммуникаций при Администрации Президента Республики Узбекистан (свидетельство № 040226).

Журнал включен в перечень научных изданий, рекомендованных к публикации основных научных результатов диссертаций по медицинским наукам с 5 мая 2023 года Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан (Согласно решению № 337 Президиума ВАК).

TIBBIYOT NASHRIYOTI MATBAA UYI  
O'zbekiston Respublikasi. Toshkent shaxri. Olmazor tumani. Farobiy ko'chasi – 2. 100109  
Tel.: (+998–91) 164–24–40, (+998–71) 214–90–64,  
vebsayt: www.tnmu.uz, e-mail: asmehrid@gmail.com

## TAHRIRIYAT JAMOASI

### BOSH MUHARRIR:

D.Sc., professor  
Gaybullayev Asilbek Asadovich

### TAHRIRIYAT RAISI:

D.Sc., professor  
Madazimov Madamin Muminovich

### BOSH MUHARRIR O'RINBOSARI

D.Sc., professor  
Teshayev Oktyabr Ruxillaevich

### MA'SUL KOTIB

Aslonova Zebiniso Anvarovna, Ph.D., dotsent  
Xegay Lyubov Nikolaevna, t.f.n., dotsent

## TAHRIRIYAT HAY'ATI A'ZOLARI

D.Sc., professor (Litva)	Pavalkis Dainius	D.Sc. (O'zbekiston)	Mahkamova Dilbar Kamaldjanovna
D.Sc., professor (Portugaliya)	Megalhayz Tereza	t.f.f.d., dotsent (O'zbekiston)	Iskandarov Sherzod Abdig'anievich
D.Sc., professor (Hindiston)	Syed Naqi Abbas	Ph.D., dotsent (O'zbekiston)	Karimdjanova Guzal Akmaldjanovna
D.Sc., profesor (Yaponiya)	Ayji Mano	Ph.D., professor (O'zbekiston)	Akramova Nozima Akramovna
D.Sc., professor (O'zbekiston)	Boymurodov Shuhrat Abdualilovich	Ph.D., professor (O'zbekiston)	Gaybullayev Elbek Azizbekovich
D.Sc., professor (O'zbekiston)	Shukurov Farxad Ishkulovich	Ph.D., dotsent (O'zbekiston)	Iriskulova Elmira Uraimkulovna
D.Sc., profesor (O'zbekiston)	Ergashev Ulug'bek Yusufjonovich	Ph.D., dotsent (O'zbekiston)	Abdullayeva Shakhlo Kurbanburiyevna
D.Sc., professor (O'zbekiston)	Ruziev Sherzod Ibodullaevich	f-m.f.n., dotsent (O'zbekiston)	Bazarbaev Muratali Irisalievich
D.Sc., professor (O'zbekiston)	Nazarov Azadbek Axmedovich	f.f.n., dotsent (O'zbekiston)	Oltiev Temir Jonimboevich
D.Sc., professor (O'zbekiston)	Muftaydinov Kiyomidin Xamdamovich	Ph.D., dotsent (O'zbekiston)	Abdukadirova Ikbol Kamaldjanovna
D.Sc., professor (Rossiya)	Nikonova Lyudmila Ivanovna	Ph.D., dotsent (O'zbekiston)	Xalillaev Adilbek Kurambaevich
D.Sc., professor (O'zbekiston)	Rasulova Marguba Ilxamovna	Ph.D., dotsent (O'zbekiston)	Kobilova Feruza Nasrullaevna
D.Sc., dotsent (O'zbekiston)	Zufarov Aziz Alimjanovich	Ph.D., dotsent (O'zbekiston)	Azizova Fotimaxon Saidbaxramovna
D.Sc., dotsent (O'zbekiston)	Salaxiddinov Kamoliddin Zuxriddinovich	Ph.D., dotsent (O'zbekiston)	Akromov Ulug'bek Sharobiddinovich
D.Sc., dotsent (O'zbekiston)	Muradkasimova Kamola Shuhratovna	Ph.D., dotsent (O'zbekiston)	Ismailova Mahfuza Ubaydullaevna
D.Sc., dotsent (O'zbekiston)	Usmanova Durdona Djurabaevna	t.f.n. (O'zbekiston)	Muftaydinova Shaxnoza Kiyomiddinovna
D.Sc., dotsent (O'zbekiston)	Omonova Umida Tulkinovna	Ph.D. (O'zbekiston)	Turamuratova Iroda Ilxombaevna
D.Sc., dotsent (O'zbekiston)	Daminova Kamola Maratovna	Ph.D. (O'zbekiston)	Ismailova Jadida Axmedjanovna
D.Sc., dotsent (Meksika)	Velázkez Virna Vilchis	Ph.D. (O'zbekiston)	Jo'raev Abdunazar Xatamnazarovich
D.Sc., dotsent (O'zbekiston)	Umarxodjaev Fatxulla Rixsixodjaevich	Ph.D. (O'zbekiston)	Babaraximova Sayyora Boriyevna
D.Sc., dotsent (O'zbekiston)	Zufarova Zukhra Khabibullaevna	Ph.D. (O'zbekiston)	Nuraliev Farid Nekkadamovich

<b>Набиев К.А., Хабилов Н.Л. / Влияние индивидуализации окклюзионных параметров методом электронной аксиографии на качество жизни и сроки адаптации пациентов с полной адентией к протезам на дентальных имплантатах .....</b>	<b>223</b>
<b>Омашарифа бинги Жамал По., Сыдилов А.А. / Микрососудистое ремоделирование, апоптоз и ранняя онкотрансформация при склероатрофическом лихене.....</b>	<b>229</b>
<b>Шукурова Ф.Н., Эшмурзаева А.А. / Ревматоид артрит ва жигарнинг диффуз касалликлари билан хасталанган беморларнинг клиник-иммунологик ва эпигенетик параметрлари .....</b>	<b>233</b>
<b>Зайдуллин А.Ш., Галиева З.И., Азизова Д.М., Ахматова К.А. / Роль PCSK9 в нарушении липидного обмена при экспериментальном мультифокальном атеросклерозе .....</b>	<b>239</b>
<b>Омашарифа бинги Жамал По., Сыдилов А.А. / Критерии ранней диагностики трансформации склероатрофического лихена в плоскоклеточный рак кожи .....</b>	<b>246</b>
<b>Улугов З.А., Косарева О.С., Дровосеков М.Н., Пешкова И.В., Остапец С.В., Похил Ю.Ю., Дровосеков Н.М., Чернова А.А., Аббасов Н.Н., Наумов А.А. / Тканеинженерный подход к восстановлению костной ткани нижней челюсти .....</b>	<b>249</b>
<b>Мамажонов Б.С., Азимов А.В. / Медиал менискларнинг ўткир шикастланишини кечки муддатларида ривожланадиган морфологик ўзгаришлар .....</b>	<b>256</b>
<b>Шакиров О.М. / Морфологические и функциональные изменения гипофиза при гипотиреозе: обзор литературы .....</b>	<b>261</b>
<b>Pyasova S.R. / Comparative analysis of fungal diseases of the oral cavity in pregnant women by trimesters ....</b>	<b>265</b>
<b>Iskhakova F.Sh. / Fungal diseases of the oral cavity in pregnant women .....</b>	<b>269</b>
<b>Atayeva F.N. / Investigation of inflammatory cytokine alterations in women with external genital endometriosis before and after surgery.....</b>	<b>273</b>
<b>Отахонов Б.Р. / Суяк, тоғай ва юмшоқ тўқима хавфли ўсмаларида иммуногистокимёвий маркерларнинг морфологик ва прогностик ахамияти.....</b>	<b>276</b>
<b>Шукурджанова С.М. / Взаимосвязь между структурно-геометрическими параметрами миокарда левого желудочка и нейрогуморальными факторами у больных острым инфарктом миокарда .....</b>	<b>283</b>
<b>Asqarov N.L., Nabiyeva D.A., Eraliyev U.E., Tolipov O'.U. / Tizimli qizil bo'richali bemorlarga birlamchi tibbiy yordam ko'rsatish tizimini takomillashtirishning klinik va tashkiliy asoslari.....</b>	<b>289</b>

## РОЛЬ PCSK9 В НАРУШЕНИИ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ МУЛЬТИФОКАЛЬНОМ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ

Зайдуллин Асад Шавкатович – студент  
Галиева Зульфия Ибрахимовна – Ph.D., старший преподаватель  
Азизова Дилзода Маратовна – д.м.н., доцент  
Ахматова Камола Алижон кизи – ассистент

*Ташкентский государственный медицинский университет (Ташкент, Узбекистан)*

**Аннотация.** Цель исследования — изучить динамику концентрации PCSK9 и показателей липидного обмена при экспериментальном мультифокальном атеросклерозе, а также оценить их взаимосвязь с морфологическими изменениями сосудистой стенки.

**Материалы и методы.** Эксперимент выполнен на 60 кроликах породы *Oryctolagus cuniculus*. Модель атеросклероза воспроизводили с использованием атерогенной диеты и введения витамина D<sub>3</sub>. Исследование проводили на 20-е, 40-е и 60-е сутки. Определяли показатели липидного спектра крови и концентрацию PCSK9 методом ИФА. Выполняли морфологическое и иммуногистохимическое исследование сосудов.

**Результаты.** Установлено прогрессирующее повышение уровня общего холестерина (до 14,48) и ЛПНП (до 12,69), а также увеличение концентрации PCSK9 (до 26,75 pg/ml). Выявлены выраженные морфологические изменения сосудистой стенки, включая утолщение интимы и формирование атеросклеротических бляшек. Показана взаимосвязь между уровнем PCSK9, показателями липидного обмена и степенью сосудистого поражения.

**Выводы.** Повышение уровня PCSK9 ассоциировано с нарушением липидного обмена и прогрессированием атеросклеротического процесса, что подтверждает его ключевую роль в патогенезе заболевания.

**Ключевые слова:** атеросклероз, PCSK9, липидный обмен, ЛПНП, дислипидемия.

## ROLE OF PCSK9 IN LIPID METABOLISM DISORDERS IN EXPERIMENTAL MULTIFOCAL ATHEROSCLEROSIS

Zaydullin Asad Shavkatovich – student  
Galieva Zulfiya Ibrahimovna – Ph.D., senior lecturer  
Azizova Dilzoda Maratovna – D.M.Sc., associate professor  
Akhmatova Kamola Alijon kizi – assistant  
*Tashkent State Medical University (Tashkent, Uzbekistan)*

**Abstract.** Objective: To investigate the dynamics of PCSK9 concentration and lipid metabolism parameters in experimental multifocal atherosclerosis and to assess their relationship with morphological changes in the vascular wall.

**Materials and Methods:** The study was performed on 60 *Oryctolagus cuniculus* rabbits. Atherosclerosis was induced using an atherogenic diet and vitamin D<sub>3</sub> administration. The analysis was conducted on days 20, 40, and 60. Serum lipid profile parameters and PCSK9 concentration were determined using ELISA. Morphological and immunohistochemical examination of vascular tissues was performed.

**Results:** A progressive increase in total cholesterol (up to 14.48) and LDL (up to 12.69), as well as PCSK9 concentration (up to 26.75 pg/ml), was observed. Significant morphological changes were detected, including intimal thickening and formation of atherosclerotic plaques. A correlation between PCSK9 levels, lipid metabolism parameters, and the severity of vascular lesions was established.

**Conclusions:** Elevated PCSK9 levels are associated with lipid metabolism disorders and progression of atherosclerosis, confirming its key role in the pathogenesis of the disease.

**Keywords:** atherosclerosis, PCSK9, lipid metabolism, LDL, dyslipidemia.

## EKSPERIMENTAL MULTIFOKAL ATEROSKLEROZDA PCSK9 NING LIPID ALMASHINUVI BUZILISHIDAGI ROLI

Zaydullin Asad Shavkatovich – talaba  
Galiyeva Zulfiya Ibroximovna – Ph.D., katta o'qituvchi  
Azizova Dilzoda Maratovna – t.f.d., dotsent  
Akhmatova Kamola Alijon qizi – assistent  
*Toshkent davlat tibbiyot universiteti (Toshkent, O'zbekiston)*

**Annotatsiya.** Tadqiqot maqsadi — eksperimental multifokal aterosklerozda PCSK9 konsentratsiyasi va lipid almashinuvi ko'rsatkichlarining dinamikasini o'rganish hamda ularning qon tomir devoridagi morfologik o'zgarishlar bilan o'zaro bog'liqligini baholash.

**Materiallar va usullar.** Tadqiqot *Oryctolagus cuniculus* zotli 60 ta quyonda o'tkazildi. Ateroskleroz aterogen dieta va D<sub>3</sub> vitamini kiritish orqali modellashtirildi. Tadqiqot 20, 40 va 60-kunlarda olib borildi. Qon zardobida lipid spektri va PCSK9 miqdori ELISA usuli bilan aniqlangan. Qon tomirlari morfologik va immunogistokimyoviy jihatdan o'rganildi.

**Natijalar.** Umumiy xolesterin (14,48 gacha) va past zichlikdagi lipoproteinlar (12,69 gacha), shuningdek PCSK9 (26,75 pg/ml gacha) darajasining oshishi kuzatildi. Qon tomir devorida intimaning qalinlashishi va aterosklerotik blyashkalar shakllanishi aniqlangan. PCSK9 darajasi, lipid almashinuvi ko'rsatkichlari va tomir shikastlanishi darajasi o'rtasida bog'liqlik aniqlandi.

**Xulosa.** PCSK9 darajasining oshishi lipid almashinuvi buzilishi va ateroskleroz rivojlanishi bilan bog'liq bo'lib, uning kasallik patogenezidagi muhim rolini tasdiqlaydi.

**Kalit so'zlar:** ateroskleroz, PCSK9, lipid almashinuvi, LDL, dislipidemiya.

**Актуальность.** Атеросклероз занимает центральное место в структуре сердечно-сосудистой патологии и является ведущей причиной смертности во всём мире. По данным ВОЗ, сердечно-сосудистые заболевания, прежде всего ишемическая болезнь сердца и цереброваскулярные нарушения, ежегодно уносят более 20,5 млн жизней — около трети всех смертей на планете; в Европейском регионе ВОЗ на их долю приходится свыше 42,5% общей смертности [14]. В основе патогенеза атеросклероза лежит комплекс взаимосвязанных процессов: нарушения липидного обмена, хроническое воспаление, эндотелиальная дисфункция и структурное ремоделирование сосудистой стенки [16].

Ключевым патогенетическим фактором атеросклеротического поражения является дислипидемия, прежде всего повышение концентрации липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в плазме крови [12]. Избыточное накопление ЛПНП в субэндотелиальном пространстве сопровождается их окислением, активацией макрофагов и образованием пенных клеток — начального звена атерогенеза, определяющего дальнейшее формирование атеросклеротических бляшек [10]. По мере прогрессирования процесса пролиферирующие гладкомышечные клетки мигрируют в интиму, синтезируют внеклеточный матрикс и формируют фиброзную покрышку бляшки, а её дестабилизация становится непосредственной причиной острых сосудистых катастроф. Центральную роль в поддержании липидного гомеостаза играют рецепторы ЛПНП на поверхности гепатоцитов; нарушение их функционирования закономерно усиливает гиперхолестеринемию и ускоряет атеросклеротический процесс [2].

Среди молекулярных регуляторов липидного обмена особое место занимает пропротеиновая конвертаза субтилизин/кексинового типа 9 (PCSK9). Этот белок синтезируется преимущественно в печени и секретируется в кровотоки, где связывается с EGF-A доменом рецептора ЛПНП на поверхности гепатоцитов [13, 18]. В отличие

от лиганда — частицы ЛПНП, — который в кислой среде эндосомы диссоциирует от рецептора и позволяет ему вернуться на поверхность клетки, PCSK9 в кислой среде, напротив, увеличивает аффинитет к рецептору и удерживает его, перенаправляя комплекс PCSK9–ЛПНП-рецептор в лизосому для деградации. Таким образом, PCSK9 подавляет рециклинг рецепторов ЛПНП, снижает их плотность на поверхности гепатоцитов и нарушает клиренс ЛПНП из циркуляции [1]. Повышение концентрации PCSK9 закономерно сопровождается нарастанием атерогенной гиперхолестеринемии и ускорением прогрессирования атеросклероза.

Помимо системного влияния на липидный обмен, PCSK9 обнаруживается непосредственно в атеросклеротических бляшках, где он экспрессируется гладкомышечными клетками, макрофагами и — в меньшей степени — эндотелиальными клетками сосудистой стенки [11]. Локально секретируемый PCSK9 снижает экспрессию рецепторов ЛПНП на поверхности макрофагов, усиливает их поглощение окисленных ЛПНП и способствует образованию пенных клеток. Показана взаимосвязь PCSK9 с рецептором LOX-1: PCSK9 стимулирует транскрипцию LOX-1, который в свою очередь усиливает экспрессию PCSK9 — петля положительной обратной связи, поддерживающая воспалительную активность бляшки независимо от уровня системной гиперлипидемии [11]. Проатерогенный эффект PCSK9, таким образом, не сводится к его влиянию на плазменные липиды, что придаёт этому белку самостоятельное патогенетическое значение.

Клинические исследования подтверждают, что ингибирование PCSK9 приводит к снижению уровня ЛПНП на 50–60% и достоверно уменьшает риск сердечно-сосудистых осложнений [15, 17], что делает данный белок одной из наиболее значимых терапевтических мишеней в кардиологии. Экспериментальные модели атеросклероза позволяют детально проследить последовательность изменений липидного обмена,

активности регуляторных белков и морфологических преобразований сосудистой стенки в динамике; в ряде работ показана выраженная активация молекулярных механизмов атерогенеза при моделировании гиперлипидемии [3, 4], а при мультифокальном поражении сосудистого русла прогрессирование патологических изменений носит особенно выраженный характер [9].

Вместе с тем динамика концентрации PCSK9 на последовательных этапах экспериментального атеросклероза, её взаимосвязь с состоянием рецепторного аппарата липопротеинов и морфологическими изменениями сосудистой стенки изучены недостаточно. Получение таких данных необходимо для уточнения роли PCSK9 в патогенезе атеросклероза и разработки обоснованных подходов к его коррекции.

**Целью настоящего исследования** явилось изучение динамики концентрации PCSK9 и показателей липидного обмена при экспериментальном мультифокальном атеросклерозе, а также оценка их взаимосвязи с морфологическими изменениями сосудистой стенки.

**Материалы и методы исследования.** Экспериментальное исследование проводилось на лабораторных кроликах породы *Oryctolagus cuniculus* (шиншилла), массой 2500–3000 г. Животные содержались в стандартных условиях вивария при температуре  $22 \pm 2$  °C, относительной влажности воздуха 50–60 % и естественном световом режиме. Перед началом эксперимента животные проходили период акклиматизации в течение 10 суток с обеспечением свободного доступа к воде и стандартному корму. Все экспериментальные манипуляции выполнялись в соответствии с международными требованиями биоэтики и правилами работы с лабораторными животными.

В исследование было включено 60 животных, которые были разделены на две основные группы: интактную группу и группу экспериментального атеросклероза. В интактную группу вошли клинически здоровые животные, получавшие стандартный рацион питания. В группе экспериментального атеросклероза моделирование патологического процесса проводилось путем назначения атерогенной диеты с повышенным содержанием холестерина (200 мг на 1 кг веса животного) и животных жиров. Для ускорения формирования атеросклеротических изменений дополнительно применялось введение витамина D<sub>3</sub>, что способствовало развитию кальцификации сосудистой стенки и усилению воспалительных процессов.

Для оценки динамики развития атеросклеротического процесса в группе моделирования проводилось последовательное исследование показателей на различных этапах эксперимента — на 20-е, 40-е и 60-е сутки наблюдения. Таким образом, анализ проводился в четырех

временных точках: исходное состояние (интактная группа), 20-е сутки, 40-е сутки и 60-е сутки эксперимента.

Биохимическое исследование включало определение показателей липидного спектра крови. В сыворотке крови определяли концентрацию общего холестерина, триглицеридов, липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Биохимические показатели определяли с использованием стандартных ферментативных методов на автоматическом биохимическом анализаторе.

Для изучения регуляции липидного обмена проводилось определение концентрации белка PCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9) в сыворотке крови животных. Определение уровня PCSK9 выполнялось методом иммуноферментного анализа (ELISA) с использованием коммерческих тест-систем. Результаты измерений выражались в пикограммах на миллилитр (pg/ml).

Морфологическое исследование проводилось для оценки структурных изменений сосудистой стенки. В качестве объектов морфологического анализа использовались образцы артериальных сосудов, включая грудную аорту, мозговые артерии, брыжеечные артерии и артерии нижних конечностей. Образцы тканей фиксировали в 10 % растворе нейтрального формалина, после чего изготавливали парафиновые блоки и выполняли микротомные срезы толщиной 5–7 мкм. Гистологические препараты окрашивали гематоксилином и эозином.

Морфометрический анализ включал оценку толщины интимы сосудистой стенки, степени липидной инфильтрации, выраженности воспалительной инфильтрации и наличия атеросклеротических бляшек. Дополнительно проводилась оценка степени стеноза сосудов и признаков неоваскуляризации в структуре атеросклеротических поражений.

Иммуногистохимическое исследование выполнялось для определения экспрессии маркеров клеточной пролиферации и ангиогенеза. В качестве маркеров использовали Ki-67 и VEGFR. Оценка экспрессии данных белков проводилась методом иммуногистохимического окрашивания с использованием специфических антител и последующим микроскопическим анализом.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием методов вариационной статистики. Результаты представлены в виде средней арифметической величины и стандартной ошибки среднего ( $M \pm m$ ). Достоверность различий между группами оценивали с использованием критерия Стьюдента. Различия считались статистически значимыми при уровне значимости  $p < 0,05$ .

**Результаты исследования и их обсуждение.** В ходе проведённого исследования была выполнена комплексная оценка биохимических и морфологических изменений при экспериментальном моделировании мультифокального атеросклероза. Основное внимание уделялось динамике показателей липидного обмена, концентрации PCSK9 и структурным изменениям сосудистой стенки.

**Динамика показателей липидного обмена.**

Результаты биохимического анализа сыворотки крови выявили прогрессирующие нарушения липидного профиля на всех исследованных временных точках (таблица 1, рисунок 1). Уже на 20-е сутки эксперимента уровень общего холестерина достоверно возрастал в 2,2 раза — с 1,94 до 4,32 ммоль/л ( $p < 0,05$ ). К 40-м суткам данный показатель увеличивался до 7,58 ммоль/л, а к 60-м суткам достигал максимального значения — 14,48 ммоль/л, что в 7,5 раза превышало исходный уровень.

Параллельная динамика наблюдалась в отношении ЛПНП — основной атерогенной фракции: на 20-е сутки их концентрация увеличивалась с 1,15 до 3,01 ммоль/л (в 2,6 раза), на 40-е сутки — до 6,28 ммоль/л, а к концу эксперимента — до 12,69 ммоль/л, что соответствует 11-кратному приросту. Полученная динамика свидетельствует о формировании тяжёлой атерогенной гиперхолестеринемии с выраженным накоплением ЛПНП-фракции.

Обращает на себя внимание характер изменений ЛПОНП и триглицеридов. На 20-е сутки уровень ЛПОНП увеличивался с 0,48 до 1,15 ммоль/л (в 2,4 раза), что отражает активацию эндогенного синтеза липопротеинов в печени в условиях атерогенной нагрузки. Последующее снижение их концентрации к 40-м и 60-м суткам (0,77 и 0,69 ммоль/л соответственно) может быть объяснено интенсификацией конверсии ЛПОНП в ЛПНП под влиянием липопротеинлипазы и печёночной липазы — процесса, закономерно усиливающегося по мере прогрессирования дислипидемии. Аналогичная транзиторная динамика характерна для триглицеридов: максимум на 20-е сутки (2,40 ммоль/л) с последующим снижением до 1,71 и 1,61 ммоль/л подтверждает данную интерпретацию.

Уровень ЛПВП на протяжении эксперимента оставался в пределах 0,32–1,10 ммоль/л без устойчивой тенденции к повышению. При этом соотношение атерогенных фракций к антиатерогенным нарастало экспоненциально: индекс атерогенности (отношение ЛПНП к ЛПВП) увеличивался с 3,6 в интактной группе до 11,5 к 60-м суткам, что свидетельствует о глубоком дисбалансе липидного гомеостаза. Полученные данные согласуются с патогенетической концепцией, согласно которой именно накопление ЛПНП, а не снижение ЛПВП, является первичным драйвером атеросклеротического поражения [12].

**Таблица 1.**

**Изменение показателей липидного спектра крови при экспериментальном атеросклерозе**

Показатель	Интакт	20 сутки	40 сутки	60 сутки
Общий холестерин (ммоль/л)	1,94	4,32*	7,58*	14,48*
Триглицериды (ммоль/л)	1,05	2,40	1,71	1,61
ЛПОНП (ммоль/л)	0,48	1,15	0,77	0,69
ЛПНП (ммоль/л)	1,15	3,01*	6,28*	12,69*
ЛПВП (ммоль/л)	0,32	1,01	0,53	1,10

**Примечание:** \* — различия достоверны по сравнению с интактной группой ( $p < 0,05$ ).

**Динамика концентрации PCSK9.**

Параллельно с нарастанием дислипидемии в группе экспериментального атеросклероза наблюдалось достоверное прогрессирующее увеличение концентрации PCSK9 (таблица 2, рисунок 2). Исходный уровень PCSK9 в обеих группах был сопоставим (~10,00–10,05 pg/ml), что подтверждает корректность формирования групп.

На 20-е сутки концентрация белка в экспериментальной группе достоверно превышала контрольные значения: 12,58 против 11,24 pg/ml ( $p < 0,05$ ). Наиболее выраженный прирост регистрировался на 40-е сутки: уровень PCSK9 достигал 20,36 pg/ml, увеличившись по сравнению с исходным в 2,0 раза. К 60-м суткам концентрация

возрастала до 26,75 pg/ml — в 2,7 раза выше исходного уровня. В контрольной группе, напротив, наблюдалась тенденция к незначительному снижению PCSK9 (с 11,24 до 8,26 pg/ml), что отражает физиологическую вариабельность без значимых изменений.

Обнаруженная взаимосвязь между нарастанием PCSK9 и увеличением концентрации ЛПНП патогенетически закономерна: PCSK9 связывается с рецепторами ЛПНП на поверхности гепатоцитов и направляет их в лизосомы для деградации, тем самым снижая плотность рецепторного аппарата и нарушая клиренс атерогенных липопротеинов из циркуляции [13, 18]. Прогрессирующее повышение PCSK9 в условиях экспериментальной гиперлипидемии формирует

порочный круг: нарастание холестеринемии стимулирует продукцию PCSK9 в печени, что угнетает рецептор-опосредованный захват ЛПНП и способствует дальнейшему накоплению атерогенных фракций. Помимо этого, PCSK9 способен

усиливать экспрессию провоспалительных цитокинов и взаимодействовать с рецептором LOX-1, вовлечённым в захват окисленных ЛПНП эндотелиальными клетками [11], что дополнительно расширяет его роль в атерогенезе.

Таблица 2.

Динамика концентрации PCSK9 в сыворотке крови (pg/ml)

Срок наблюдения	Интактная группа	Экспериментальный атеросклероз
Исходный уровень	10,05	10,00
20 сутки	11,24	12,58*
40 сутки	8,31	20,36*
60 сутки	8,26	26,75*

Примечание: \* — различия достоверны по сравнению с интактной группой ( $p < 0,05$ ).

#### Морфологические изменения сосудистой стенки.

Гистологическое и иммуногистохимическое исследование сосудов демонстрировало прогрессирующее структурное ремоделирование сосудистой стенки, нарастающее параллельно биохимическим изменениям.

В интактной группе архитектура всех исследованных сосудов (грудная аорта, мозговые, брыжеечные артерии и артерии нижних конечностей) оставалась сохранной: эндотелий выстлан непрерывным монослоем клеток, толщина интимы соответствует физиологическим нормам, медиа без признаков дезорганизации.

В группе экспериментального атеросклероза к 60-м суткам выявлялись выраженные морфологические изменения. Ключевым признаком являлось значительное утолщение интимы с субэндотелиальной инфильтрацией липидными массами. В зонах наибольшего поражения формировались атеросклеротические бляшки, в структуре которых определялись пенные макрофаги, перегруженные эфирами холестерина, кластеры воспалительных клеток (лимфоциты, моноциты), элементы дезорганизованной соединительной ткани, а также очаги некроза с отложением солей кальция — признаки, соответствующие IV–V стадиям атеросклеротического поражения по классификации АНА [10].

#### Пролиферативная активность.

Имуногистохимический анализ с маркером Ki-67 выявил существенное усиление клеточной пролиферации в стенках поражённых артерий. Индекс Ki-67-позитивных ядер в слоях интимы и медиа составлял  $18,4 \pm 2,1\%$ , что в 3,7 раза превышало аналогичный показатель контрольной группы ( $4,9 \pm 0,8\%$ ;  $p < 0,001$ ). Максимальная экспрессия Ki-67 регистрировалась в периферических зонах и участках активного субэндотелиального воспаления. Клеточный анализ пролиферирующих элементов показал преобладание макрофагов (до 40%) и гладкомышечных клеток (до 25%), что отражает одновременную

активацию воспалительного и пролиферативного компонентов ремоделирования сосудистой стенки. Установлена сильная положительная корреляция между индексом Ki-67 и толщиной интимы ( $r = 0,76$ ;  $p < 0,001$ ), подтверждающая прямую связь пролиферативной активности со степенью морфологических изменений.

#### Ангиогенез.

Параллельно пролиферативным изменениям регистрировалась активация неоваскуляризации в структуре атеросклеротических бляшек, подтверждённая экспрессией VEGFR (рисунок 3). Площадь иммунопозитивных участков возрастала с 15% в контрольной группе до 25% в экспериментальной (прирост  $65 \pm 7\%$ ;  $p < 0,01$ ). Плотность VEGFR-позитивных микрососудов увеличивалась с 12 до 20 на поле зрения ( $\times 400$ ). Выявленная неоваскуляризация бляшек является неблагоприятным морфологическим признаком: новообразованные микрососуды с тонкой, проницаемой стенкой создают условия для интрабляшечных кровоизлияний и дестабилизации фиброзного покрытия, что патогенетически ассоциировано с повышенным риском разрыва бляшки.

#### Корреляционный анализ.

Совокупность полученных данных свидетельствует о тесной патогенетической взаимосвязи между биохимическими и морфологическими изменениями: нарастание концентрации PCSK9 и ЛПНП коррелировало со степенью утолщения интимы, выраженностью пролиферативных и воспалительных изменений, а также плотностью неоваскуляризации. Это подтверждает ключевую роль PCSK9-зависимого механизма регуляции липидного обмена в инициации и прогрессировании атеросклеротического процесса.

**Выводы.** Полученные данные подтверждают, что нарастание дислипидемии при экспериментальном мультифокальном атеросклерозе носит системный и прогрессирующий характер, а выраженный дисбаланс между атерогенными и антиатерогенными фракциями липопротеинов является ключевым биохимическим субстратом

сосудистого ремоделирования. Важно, что прогрессирование дислипидемии разворачивается параллельно нарастанию активности PCSK9, что указывает на тесную функциональную сопряжённость этих процессов.

Динамика PCSK9 в ходе эксперимента демонстрирует, что активация данного регуляторного белка является ранним и устойчивым маркером атерогенного процесса. Его повышение уже на начальных этапах предшествует развёрнутым морфологическим изменениям, что открывает перспективы использования PCSK9 в качестве раннего биомаркера для мониторинга прогрессирования атеросклероза. Помимо системного влияния на клиренс ЛПНП, PCSK9 оказывает локальное проатерогенное действие непосредственно в стенке сосуда через активацию рецептора LOX-1 и усиление захвата окисленных ЛПНП макрофагами, формируя самоподдерживающийся воспалительный очаг в бляшке независимо от уровня системной гиперлипидемии [11].

Морфологические данные свидетельствуют о том, что структурное ремоделирование сосудистой стенки при мультифокальном атеросклерозе не ограничивается накоплением липидов, но включает выраженные пролиферативные и неангиогенные компоненты. Активация неоваскуляризации бляшек, опосредованная VEGFR, создаёт условия для их дестабилизации и является независимым предиктором сосудистых катастроф. Это указывает на необходимость разработки стратегий, направленных не только на снижение уровня ЛПНП, но и на стабилизацию бляшки путём подавления внутрибляшечного воспаления и неангиогенеза.

С практической точки зрения результаты настоящего исследования обосновывают целесообразность использования ингибиторов PCSK9 в терапии атерогенной дислипидемии. В настоящее время в клинической практике применяются моноклональные антитела к белку — алирокумаб и эволокумаб, — блокирующие его связывание с рецептором ЛПНП и тем самым восстанавливающие рецептор-опосредованный клиренс атерогенных липопротеинов [15, 17]. В крупных рандомизированных исследованиях данный класс препаратов продемонстрировал не только выраженное гиполипидемическое действие, но и достоверное снижение частоты сердечно-сосудистых осложнений у пациентов высокого риска [6, 17]. Важным направлением дальнейшего развития является разработка низкомолекулярных пероральных ингибиторов PCSK9 и средств на основе малых интерферентных РНК (inclisiran), обеспечивающих длительное подавление синтеза белка в гепатоцитах при редком режиме введения, что существенно повышает приверженность лечению.

Перспективным направлением остаётся изучение роли PCSK9 при мультифокальных поражениях сосудистого русла, когда патологический процесс охватывает несколько артериальных бассейнов одновременно. Установленная в настоящем исследовании связь PCSK9 с неоваскуляризацией и пролиферативной активностью в бляшках открывает вопрос о возможности ингибирования PCSK9 как инструмента не только гиполипидемической, но и антипролиферативной и антиангиогенной терапии. Дальнейшие исследования в этом направлении, в том числе с применением моделей мультифокального атеросклероза, позволят уточнить оптимальные мишени терапевтического вмешательства и обосновать новые подходы к профилактике острых сосудистых катастроф.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аверкова А.О. (2017). Pcsk9: регуляция биологической активности и связь с обменом жиров и углеводов. Клиническая практика, (3 (31)), 70-75.
2. Азизова Д.М., Сабирова Р.А. Рецепторы атерогенных липопротеинов и их значение в развитии экспериментального атеросклероза // Журнал гуманитарных и естественных наук - №7(02), 2024. Vol. 1 - С. 22-27.
3. Азизова Д.М., Мавлянов И.Р., Сабирова 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. DOI: 10.21668/health.risk/2020.2.17
4. Азизова Д.М., Сабирова Р.А., Кулманова М.У. Влияние БАД «Биомайса» на атерогенный индекс плазмы при развитии экспериментальной гиперхолестеринемии // Медицинские новости. – Минск, 2019. – № 7 (298). – С. 78–80.
5. Азизова П.Х., Бахромов Д.М. Атеросклероз и его влияние на здоровье, ранняя диагностика и профилактика // Journal of New Century Innovations. – 2025. – Т. 90, № 2. – С. 44–51.
6. Блохина А.В., Ершова А.И., Мешков А.Н., & Драпкина О.М. (2021). Опыт применения ингибиторов pcsk9 у пациентов с семейной гиперхолестеринемией. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 20 (S1), 13-13.
7. Волкова С.Ю., Боярская Л.А., Торопыгин П.Ю., Морозов И.А., & Боярская Е.А. (2023). АНАЛИЗ применения ингибиторов pcsk9 в клинической практике. Рациональная фармакотерапия в кардиологии, 19 (1), 43-49.
8. Вуколова Ю. Ю., & Губарева И. В. (2022). Взаимосвязь сортилина и пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 сыворотки крови с тяжестью каротидного и коронар-

ного атеросклероза у пациентов с гипертонической болезнью. Российский кардиологический журнал, 27 (S2), 25-31.

9. Джафаров С.М., Джафарова Н.А. Сочетанный атеросклероз коронарных и сонных артерий у пациентов с сахарным диабетом // Медицинский журнал Узбекистана. - 2025. - Т. 1, № 5. - С. 219-224. DOI: 10.64156/mju.8453

10. Bentzon, J. F., Otsuka, F., Virmani, R., & Falk, E. (2014). Mechanisms of plaque formation and rupture. *Circulation research*, 114(12), 1852-1866. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.114.302721>

11. Ding, Z., Pothineni, N. V. K., Goel, A., Lüscher, T. F., & Mehta, J. L. (2020). PCSK9 and inflammation: role of shear stress, pro-inflammatory cytokines, and LOX-1. *Cardiovascular research*, 116(5), 908-915. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvz313>

12. Ference, B. A., et al. (2017). Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *European heart journal*, 38(32), 2459-2472. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx144> Lambert G, Sjouke B, Choque B, Kastelein JJ, Hovingh GK. The PCSK9 decade. *J Lipid Res*. 2012 Dec;53(12):2515-24. doi: 10.1194/jlr.R026658. Epub 2012 Jul 17. PMID: 22811413; PMCID: PMC3494258.

13. Horton, J. D., Cohen, J. C., & Hobbs, H. H. (2009). PCSK9: a convertase that coordinates LDL catabolism. *Journal of lipid research*, 50 Suppl (Suppl), S172-S177. <https://doi.org/10.1194/jlr.R800091-JLR200>

14. Libby, P., Buring, J. E., Badimon, L., Hansson, G. K., Deanfield, J., Bittencourt, M. S., Tokgözoğlu, L., & Lewis, E. F. (2019). Atherosclerosis. *Nature reviews. Disease primers*, 5(1), 56. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0106-z>

15. Robinson, J. G., et al. (2015). Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *The New England journal of medicine*, 372(16), 1489-1499. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1501031>

16. Ross R. (1999). Atherosclerosis--an inflammatory disease. *The New England journal of medicine*, 340(2), 115-126. <https://doi.org/10.1056/NEJM199901143400207>

17. Sabatine, M. S., et al. (2017). Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *The New England journal of medicine*, 376(18), 1713-1722. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1615664>

18. Seidah, N. G., Awan, Z., Chrétien, M., & Mbikay, M. (2014). PCSK9: a key modulator of cardiovascular health. *Circulation research*, 114(6), 1022-1036. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.114.301621>