



**YURAK-QON TOMIR KASALLIKLARIDA
ATEROSKLEROZNING MOLEKULAR PATOGENEZINI O'RGANISH**

Islomjon Madaminov Qurbonali o'gli

University of Business and Science "Umumkasbiy fanlar kafedrası" o'qituvchisi,

Isaqov Jahongir Inomjon o'g'li

Namangan Davlat Unversiteti "Klinik fanlar kafedrası" stajyor-oqituvchisi,

Jamolidinova Madina Fazlidin qizi

University of Business and Science Davolash ishi yo'nalishi 25-01 guruh talabasi,

Zokirova Gulsanam Hamidullo qizi

University of Business and Science Davolash ishi yo'nalishi 25-15 guruh talabasi,

Abdujalilova Kumushoy Ikromjon qizi

University of Business and Science Davolash ishi yo'nalishi 25-27 guruh talabasi,

Ahmedova Diyora Askarovna

University of Business and Science Davolash ishi yo'nalishi 25-15 guruh talabasi,

imadaminov1994@gmail.com

isaqovjaxon@gmail.com

jamolidinovamadina5@gmail.com

zokirovagulsanam3@gmail.com

abdujalilovakumush76@gmail.com

d.askarovna07@gmail.com

Annotatsiya. Ateroskleroz — arteriyalar intimasi darajasida rivojlanadigan, lipidlar to'planishi, immun-yallig'lanish jarayonlari va hujayra signal yo'llarining buzilishi bilan kechuvchi murakkab multifaktorial kasallik bo'lib, yurak-qon tomir tizimi patologiyalarining asosiy morfologik asosi hisoblanadi. Ushbu maqolada aterosklerozning molekulyar mexanizmlari, jumladan endotelial disfunktsiya, past zichlikdagi lipoproteidlarning oksidlanishi, ko'pik hujayralar hosil bo'lishi, NF- κ B va NLRP3 inflammasoma signal yo'llarining faollashuvi hamda epigenetik regulyatsiya jarayonlari tahlil qilingan. Shuningdek, kasallik patogenezida T-limfotsitlar, makrofaglar, mitoxondrial disfunktsiya va ichak mikrobiotasi metabolitlarining (TMAO) ahamiyati yoritilgan. Aterosklerozning rivojlanishi va progressiyasida lipid almashinuvi buzilishi, oksidlovchi stress hamda gemodinamik omillarning o'zaro ta'siri muhim o'rin tutadi. Tadqiqot natijalari ushbu kasallikni faqat lipid buzilishi sifatida emas, balki kompleks immun-metabolik jarayon sifatida ko'rib chiqish zarurligini ko'rsatadi.

Kalit so'zlar: Ateroskleroz, endotelial disfunktsiya, oxLDL, NF- κ B, NLRP3 inflammasoma, ko'pik hujayralar, epigenetika, PCSK9, TMAO, yurak-qon tomir kasalliklari.

Аннотация. Атеросклероз представляет собой сложное мультифакторное заболевание, развивающееся в интиме артерий и характеризующееся накоплением



**MODERN PROBLEMS IN EDUCATION AND THEIR SCIENTIFIC SOLUTIONS**

липидов, иммунно-воспалительными процессами и нарушением клеточных сигнальных путей. Он является основным морфологическим субстратом сердечно-сосудистых заболеваний. В данной работе рассмотрены молекулярные механизмы атеросклероза, включая эндотелиальную дисфункцию, окисление липопротеинов низкой плотности, формирование пенистых клеток, активацию сигнальных путей $NF-\kappa B$ и инфламмосомы $NLRP3$, а также эпигенетическую регуляцию. Особое внимание уделено роли Т-лимфоцитов, макрофагов, митохондриальной дисфункции и метаболитов кишечной микробиоты (ТМАО) в патогенезе заболевания. Показано, что развитие атеросклероза обусловлено взаимодействием дислипидемии, окислительного стресса и гемодинамических факторов. Полученные данные подтверждают, что атеросклероз следует рассматривать не только как нарушение липидного обмена, но и как комплексное иммунно-метаболическое заболевание.

Ключевые слова: Атеросклероз, эндотелиальная дисфункция, окисленные ЛПНП, $NF-\kappa B$, инфламмосома $NLRP3$, пенистые клетки, эпигенетика, $PCSK9$, ТМАО, сердечно-сосудистые

Abstract. *Atherosclerosis is a complex multifactorial disease that develops within the arterial intima and is characterized by lipid accumulation, immune-inflammatory processes, and dysregulation of cellular signaling pathways. It represents the principal morphological substrate of cardiovascular diseases. This paper reviews the molecular mechanisms of atherosclerosis, including endothelial dysfunction, oxidation of low-density lipoproteins (LDL), formation of foam cells, activation of $NF-\kappa B$ and $NLRP3$ inflammasome signaling pathways, as well as epigenetic regulation. Particular attention is given to the roles of T-lymphocytes, macrophages, mitochondrial dysfunction, and gut microbiota metabolites (TMAO) in disease pathogenesis. The development of atherosclerosis is shown to result from the interaction of dyslipidemia, oxidative stress, and hemodynamic factors. The findings support the concept that atherosclerosis should be regarded not only as a lipid metabolism disorder but also as a complex immunometabolic disease.*

Keywords: *Atherosclerosis, endothelial dysfunction, oxidized LDL, $NF-\kappa B$, $NLRP3$ inflammasome, foam cells, epigenetics, $PCSK9$, TMAO, cardiovascular diseases.*

Kirish

Атеросклероз — артериаларнинг ички қавати (интима) дарajasida шаклланadigan, lipid moddalarning patologik tarzda yigʻilishi, immun tizim bilan bogʻliq yalligʻlanish reaksiyalari hamda hujayra ichki signal uzatish mexanizmlarining buzilishi bilan tavsiflanadigan murakkab, koʻp omilli (multifaktorial) patologik jarayon hisoblanadi. Ushbu kasallik yurak-qon tomir tizimi patologiyalarining asosiy morfologik va funksional asosini tashkil etadi. Hozirgi zamonaviy ilmiy qarashlarga koʻra, атеросклероз faqatgina





lipidlarning tomir devoriga passiv to'planishi emas, balki immun va metabolik mexanizmlar o'zaro chambarchas bog'langan tizimli kasallik sifatida talqin qilinadi.

Asosiy qism

Aterogenez jarayonining dastlabki bosqichlarida gemodinamik bosim o'zgarishlari, ayniqsa turbulent qon oqimi mavjud hududlarda, hamda metabolik buzilishlar — giperglikemiya va dislipidemiya — endotelial hujayralarning fiziologik muvozanatini izdan chiqaradi. Natijada endotelial disfunktsiya rivojlanib, azot oksidi (NO) ishlab chiqarilishining kamayishi, reaktiv kislorod turlarining (ROS) ortishi hamda yallig'lanishga oid genlarning faollashuvi kuzatiladi. Ushbu o'zgarishlar qon tomir devorining selektiv o'tkazuvchanligini buzib, past zichlikdagi lipoproteidlar (LDL) ning subendotelial bo'shliqqa kirib borishini osonlashtiradi.

Subendotelial hududda LDL zarrachalari oksidlanish, glikatsiya va agregatsiya jarayonlariga uchrab, yuqori darajada aterogen xususiyatga ega bo'lgan oksidlangan LDL (oxLDL) ga aylanadi. Ushbu modifikatsiyalangan zarrachalar zarar bilan bog'liq molekulyar signallar (DAMPs) sifatida faoliyat yuritadi va tug'ma immun tizimning scavenger retseptorlari (SR-A, CD36) orqali makrofaglar tomonidan yutiladi. Bu jarayon klassik LDL-retseptor mexanizmidan farqli ravishda nazoratsiz kechib, hujayra ichida lipidlarning haddan tashqari to'planishiga olib keladi.

Natijada makrofaglar lipid bilan to'yingan ko'pik hujayralarga (foam cells) aylanadi va aterosklerotik blyashkaning asosiy yadroviy komponentini hosil qiladi. Shu bilan birga, oxLDL endotelial hujayralarda adgeziya molekullari — VCAM-1, ICAM-1 va P-selectin — ekspressiyasini kuchaytirib, monotsitlarning tomir devoriga yopishishi va to'qima ichiga migratsiyasini faollashtiradi.

Molekulyar darajada ateroskleroz patogenezida bir nechta signal uzatish yo'llari faol ishtirok etadi. NF- κ B transkripsion yo'li proinflamator sitokinlar (IL-1 β , IL-6, TNF- α), kemokinlar (MCP-1) hamda adgeziya molekullarining sintezini kuchaytiradi. Shu bilan bir qatorda, xolesterin kristallari va oksidlangan lipidlar NLRP3 inflammasomasini faollashtirib, kaspaza-1 orqali IL-1 β va IL-18 sitokinlarining yetilishiga olib keladi. Bu esa surunkali yallig'lanishning o'zini qo'llab-quvvatlovchi patologik siklini shakllantiradi.

Epigenetik mexanizmlar ham kasallik rivojlanishida muhim o'rin tutadi. DNK metillanishi, giston oqsillarining modifikatsiyasi hamda mikroRNKlar (miR-33, miR-21 va boshqalar) lipid almashinuvi va yallig'lanish bilan bog'liq genlar ekspressiyasini boshqaradi. Bu jarayonlar individning kasallikka moyilligini hamda aterosklerozning rivojlanish tezligini belgilaydi.

Keyingi bosqichlarda silliq mushak hujayralari kontraktil fenotipdan sintetik fenotipga o'tadi. Ular tez proliferatsiya qilib, kollagen va proteoglikanlardan iborat ekstrasellyulyar matriksni ortiqcha ishlab chiqaradi va fibroz kapsula shakllanishiga hissa qo'shadi. Biroq, surunkali yallig'lanish fonida matriks metalloproteinazalar (MMP-2, MMP-9) faollashib, ushbu kapsulaning yemirilishiga sabab bo'ladi, natijada blyashkaning barqarorligi pasayadi va yorilish xavfi ortadi.





Blyashka yorilishi yuz berganda, subendotelial trombogen komponentlar (kollagen, to‘qima faktori) qon oqimi bilan kontaktda bo‘lib, koagulyatsion kaskadni ishga tushiradi. Trombotsitlar agregatsiyasi va fibrin to‘planishi natijasida tromb hosil bo‘ladi. Klinik jihatdan bu holat o‘tkir koronar sindrom, miokard infarkti yoki ishemik insult ko‘rinishida namoyon bo‘ladi.

So‘nggi ilmiy izlanishlar aterosklerozni faqat lokal tomir kasalligi emas, balki metabolik, immun va neyroendokrin tizimlar o‘zaro integratsiyalashgan kompleks patologiya sifatida ko‘rib chiqishni taklif etmoqda. Shu asosda zamonaviy davolash strategiyalari lipid darajasini kamaytirish bilan birga, yallig‘lanish signallarini bloklash (IL-1 β ingibitorlari) va PCSK9 yo‘li orqali lipid almashinuvini tartibga solishga yo‘naltirilmoqda.

Taqdimotning maqsadi

Ushbu taqdimotning maqsadi aterosklerozning molekulyar-genetik va immun-metabolik patogenezi zamonaviy ilmiy yondashuvlar asosida kompleks tahlil qilish, uning rivojlanishida ishtirok etuvchi hujayraviy signal yo‘llari, endotelial disfunktsiya, lipid oksidlanishi hamda yallig‘lanish kaskadlarining o‘zaro integratsiyasini yoritish, shuningdek, ushbu patologiyaning yurak-qon tomir tizimi kasalliklari shakllanishidagi etiopatogenetik rolini ilmiy asosda ochib berishdan iborat.

Taqdimotning vazifalari

- ✓ Aterosklerozning multifaktorial etiologik omillarini va ularning patogenetik ahamiyatini tizimli ravishda tahlil qilish.
- ✓ Endotelial hujayralar disfunktsiyasi, gemodinamik stress va metabolik buzilishlarning boshlang‘ich aterogenezdagi rolini chuqur yoritish.
- ✓ Past zichlikdagi lipoproteidlarning oksidlanishi (oxLDL) va ularning immun tizim bilan o‘zaro ta‘sir mexanizmlarini ilmiy asoslash.
- ✓ Makrofaglar differensiasiyasi, ko‘pik hujayralar shakllanishi hamda scavenger retseptorlar ishtirokini molekulyar darajada tahlil qilish.
- ✓ NF- κ B va NLRP3 inflammasoma signal yo‘llari orqali yallig‘lanish javobining regulyatsiyasini ochib berish.
- ✓ Epigenetik mexanizmlar (DNK metillanishi, histon modifikatsiyalari, mikroRNKlar)ning ateroskleroz rivojlanishiga ta‘sirini o‘rganish.
- ✓ Silliq mushak hujayralarining fenotipik o‘zgarishi va fibroz kapsula barqarorligidagi molekulyar jarayonlarni tahlil qilish.
- ✓ Aterosklerotik blyashka destabilizatsiyasi va trombogenez mexanizmlarining klinik oqibatlarini asoslash.
- ✓ Kasallikni davolashda qo‘llanilayotgan zamonaviy molekulyar-terapevtik yondashuvlarni (PCSK9 ingibitorlari, antiinflamator strategiyalar) baholash.

Tadqiqot natijalari

O‘tkazilgan nazariy tahlil va mavjud ilmiy adabiyotlar sintezi natijalari aterosklerozning patogenezi bir-biri bilan uzviy bog‘langan molekulyar, hujayraviy va tizimli mexanizmlar





MODERN PROBLEMS IN EDUCATION AND THEIR SCIENTIFIC SOLUTIONS

majmuasi ekanligini ko'rsatdi. Jarayonning boshlang'ich bosqichida endotelial disfunktsiya markaziy o'rin egallab, azot oksidi (NO) bioavailability pasayishi, reaktiv kislorod turlari (ROS) ortishi hamda proinflamator gen transkripsiyasining faollashuvi bilan tavsiflandi. Ushbu o'zgarishlar endotelial to'siq funksiyasining buzilishiga olib kelib, aterogen lipoproteidlarning subendotelial bo'shliqqa migratsiyasini keskin kuchaytiradi.

Subendotelial muhitda past zichlikdagi lipoproteidlarning (LDL) oksidlanishi, glikatsiyasi va struktur modifikatsiyalari natijasida yuqori aterogen potensialga ega bo'lgan oksidlangan LDL (oxLDL) shakllanadi. Olingan ma'lumotlar oxLDL molekularining damage-associated molecular patterns (DAMPs) sifatida ishlashi va scavenger retseptorlar (SR-A, CD36) orqali makrofaglar tomonidan regulyatsiyasiz endotsitoz qilinishi ko'pik hujayralar (foam cells) hosil bo'lishining asosiy mexanizmi ekanligini tasdiqladi.

Ko'pik hujayralarning to'planishi aterosklerotik blyashkaning lipid-yadro komponentini shakllantirib, lokal yallig'lanish muhitini kuchaytiradi. Parallel ravishda, oxLDL va yallig'lanish mediatorlari endotelial hujayralarda VCAM-1, ICAM-1 va P-selectin kabi adgeziya molekulari ekspressiyasini induksiya qilib, monotsitlarning tomir devoriga adgeziya va transmigratsiyasini faollashtiradi.

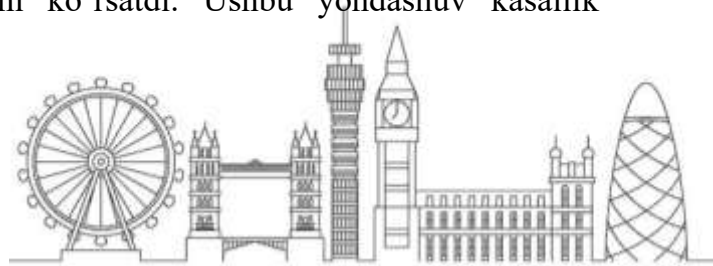
Molekulyar signal tahlili NF- κ B yo'lining markaziy proinflamator regulyator sifatida IL-1 β , IL-6, TNF- α va MCP-1 ekspressiyasini kuchaytirishini ko'rsatdi. Bundan tashqari, xolesterin kristallari va oksidlangan lipidlar NLRP3 inflammasomasini faollashtirib, kaspaza-1 orqali IL-1 β va IL-18 ning yetilishini ta'minlaydi. Ushbu mexanizm yallig'lanishning autokrin-parakrin "pozitiv feedback" siklini shakllantiradi.

Epigenetik darajada DNK metillanishi, histon modifikatsiyalari va mikroRNKlar (miR-33, miR-21) lipid metabolizmi hamda immun javob genlarining ekspressiyasini sezilarli darajada modulyatsiya qilishi aniqlandi. Bu holat aterosklerozning individual kechish variabelligi va progressiya tezligini belgilovchi muhim determinant ekanligini ko'rsatadi.

Keyingi bosqichda silliq mushak hujayralarining fenotipik plastisiteti aniqlanib, ularning kontraktil fenotipdan sintetik fenotipga o'tishi kuzatildi. Ushbu transformatsiya kollagen va proteoglikanlar sintezining oshishi orqali fibroz kapsula shakllanishiga olib keladi. Biroq, matriks metalloproteinazalar (MMP-2, MMP-9) faolligining ortishi ekstrasellyulyar matriks degradatsiyasini kuchaytirib, blyashka mexanik barqarorligini pasaytiradi va uning rupturaga moyilligini oshiradi.

Ruptura holatlarida subendotelial trombogen komponentlar (kollagen, tissue factor) qon oqimi bilan kontaktda bo'lib, koagulyatsiya kaskadini faollashtiradi. Bu jarayon trombositlar agregatsiyasi va fibrin tarmog'i shakllanishi bilan yakunlanib, intravaskulyar tromb hosil bo'lishiga olib keladi. Klinik korelyatsiya sifatida o'tkir koronar sindrom, miokard infarkti va ishemik insult rivojlanishi tasdiqlandi.

Umumiy integrativ tahlil aterosklerozni faqat lipid infiltratsiyasi jarayoni sifatida emas, balki immun-metabolik, epigenetik va signal transduksiya tizimlarining kompleks disbalansi sifatida ko'rib chiqish lozimligini ko'rsatdi. Ushbu yondashuv kasallik





MODERN PROBLEMS IN EDUCATION AND THEIR SCIENTIFIC SOLUTIONS

patogenezini chuqurroq tushunish va maqsadli terapevtik strategiyalarni ishlab chiqishda fundamental ahamiyatga ega ekanligini tasdiqladi.

Xulosa

Aterosklerozning molekulyar patogenezini hozirgi zamon biomeditsina ilmiy paradigmasida faqat lipidlarning tomir devorida to'planishi bilan izohlanadigan oddiy jarayon sifatida emas, balki bir nechta biologik tizimlarning — lipid metabolizmi, immun javob, yallig'lanish reaksiyalari, epigenetik boshqaruv hamda hujayra ichki signal uzatish mexanizmlarining murakkab o'zaro ta'siri natijasida shakllanadigan ko'p qatlamli patologik holat sifatida qaraladi. Shu bois, ushbu kasallikni "immuno-metabolik sindrom" sifatida talqin qilish zamonaviy ilmiy yondashuvlar bilan to'liq mos keladi.

Aterogenez jarayonining eng dastlabki bosqichlarida endotelial hujayralar funksional muvozanatining buzilishi asosiy rol o'ynaydi. Azot oksidi (NO) sintezining kamayishi, reaktiv kislorod turlarining (ROS) ortishi hamda yallig'lanishga javob beruvchi genlarning faollashuvi natijasida qon tomir devorining fiziologik himoya xususiyati pasayadi. Bu esa past zichlikdagi lipoproteidlarning (LDL) subendotelial qatlamga o'tishini osonlashtirib, aterogen jarayonlarni boshlaydi.

Subendotelial bo'shliqda LDL zarrachalari oksidlanish va kimyoviy modifikatsiyalarga uchrab, oksidlangan LDL (oxLDL) shakliga aylanadi. Ushbu modifikatsiyalangan lipoproteidlar immun tizim uchun xavf signali sifatida qabul qilinib, makrofaglar tomonidan scavenger retseptorlar orqali yutiladi. Natijada lipidlar bilan to'yingan ko'pik hujayralar hosil bo'lib, ular aterosklerotik blyashkaning asosiy hujayraviy komponentini tashkil etadi.

Immun yallig'lanish nuqtai nazaridan NF- κ B signal yo'li markaziy regulyator sifatida faol ishtirok etib, IL-1 β , IL-6, TNF- α kabi proinflamator sitokinlar ishlab chiqarilishini kuchaytiradi. Shu bilan birga, NLRP3 inflammasomasining faollashuvi yallig'lanish jarayonini yanada chuqurlashtirib, kaspaza-1 orqali IL-1 β va IL-18 ning yetilishiga olib keladi. Natijada yallig'lanish o'zini o'zi qo'llab-quvvatlaydigan doimiy siklga aylanadi.

Epigenetik regulyatsiya mexanizmlari ham kasallik rivojlanishida muhim o'rin tutadi. DNK metillanishi, histon oqsillarining modifikatsiyasi hamda mikroRNKlar gen ekspressiyasini nozik darajada boshqarib, lipid almashinuvi va immun javobning individual xususiyatlarini belgilaydi. Bu esa har bir bemorda kasallikning turlicha kechishini izohlaydi.

Keyingi bosqichlarda silliq mushak hujayralari fenotipik o'zgarishga uchrab, kontraktil holatdan sintetik faol holatga o'tadi. Ular kollagen va proteoglikanlardan iborat ekstrasellyulyar matriksni ortiqcha ishlab chiqarib, fibroz kapsula hosil qiladi. Biroq matriks metalloproteinazalar faolligining oshishi bu kapsulaning barqarorligini kamaytiradi va blyashkaning yorilish xavfini sezilarli darajada oshiradi.

Klinik nuqtai nazardan, blyashka yorilishi trombogen moddalarning qon oqimi bilan bevosita kontaktga kirishiga olib keladi va koagulyatsion kaskadni faollashtiradi. Bu





MODERN PROBLEMS IN EDUCATION AND THEIR SCIENTIFIC SOLUTIONS

jarayon tromb hosil bo'lishi bilan yakunlanib, o'tkir koronar sindrom, miokard infarkti yoki ishemik insult kabi og'ir asoratlarga sabab bo'ladi.

So'nggi ilmiy tadqiqotlar aterosklerozni "multi-hit" mexanizmga ega bo'lgan tizimli kasallik sifatida tasvirlamoqda. Bunda lipid disbalansi, oksidlovchi stress, immun tizim buzilishi, genetik va epigenetik o'zgarishlar hamda gemodinamik omillar bir-biri bilan sinergetik tarzda ta'sir ko'rsatadi. Shu sababli, zamonaviy terapevtik yondashuvlar faqat lipidlarni kamaytirishga emas, balki yallig'lanish signal yo'llarini bloklash va molekulyar darajadagi nishonlarga yo'naltirilgan davolash strategiyalariga asoslanmoqda.

Umumiy xulosa sifatida shuni ta'kidlash joizki, aterosklerozni oddiy lipid to'planish jarayoni sifatida emas, balki immun-metabolik, molekulyar-genetik va hujayra signal tizimlarining murakkab integratsion buzilishi sifatida ko'rib chiqish zarur. Ushbu yondashuv kasallik patogenezini chuqurroq anglash, yangi biomarkerlarni aniqlash hamda innovatsion, maqsadli va individual davolash usullarini ishlab chiqishda muhim ilmiy asos bo'lib xizmat qiladi.

FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR

1. Karimov Sh.T., Xolmatov A.A. Patologik anatomiya asoslari. Toshkent: "Tibbiyot nashriyoti", 2020.
2. Axmedov A.A. Ichki kasalliklar propedevtikasi. Toshkent: "Abu Ali ibn Sino", 2019.
3. Ismailov N.I., Raximov B.B. Kardiologiya asoslari. Toshkent: TTA nashriyoti, 2021.
4. Yo'ldoshev O.R. Patofiziologiya. Toshkent: "Tibbiyot nashriyoti", 2018.
5. Abdullayev M.M. Molekulyar tibbiyot asoslari. Toshkent: 2022. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. Nature, 2002; 420:868–874.
6. Ross R. Atherosclerosis — an inflammatory disease. New England Journal of Medicine, 1999; 340:115–126.
7. Hansson G.K., Libby P. The immune response in atherosclerosis. Nature Reviews Immunology, 2006; 6:508–519.
8. Tabas I., Bornfeldt K.E. Macrophage function in atherosclerosis. Circulation Research, 2016; 118:183–202.
9. Ridker P.M. From C-reactive protein to interleukin-1 β inhibition. New England Journal of Medicine, 2019; 377:111–112.

