



**URGANCH DAVLAT TIBBIYOT INSTITUTI
JANUBIY OROLBO'YI TIBBIYOT JURNALI**

2 - TOM, MAXSUS SON-3. 2026

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

UDC:123.0-45698.3

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЯДА ЭНДОТЕЛИЙ
ДИСФУНКЦИЯСИНИНГ БИОКИМЁВИЙ МАРКЕРЛАРИ ДИНАМИКАСИ**



Гўзалхон.Махаммаджоновна.,

Ички касалликлар пропедевтикаси кафедраси мудири Кутликова
gozalxonqutlikova@gmail.com, ORCID: 0000-0001-5196-7762



Минаваров Расулжон Анварович.,

Ички касалликлар пропедевтикаси кафедраси катта ўқитувчиси
minavarovrasulzon@gmail.com. ORCID: 0000-0002-3042-5312



Мухторов Бобурбек Отабек ўғли.,

Ички касалликлар пропедевтикаси кафедраси ўқитувчиси Мухторов Бобурбек Отабек ўғли.,
bobur.mukhtorov1996@gmail.com. ORCID: 0009-0000-2700-929X



Мамажанов Тахиржон Гапиржонович.,

Ички касалликлар пропедевтикаси кафедраси ўқитувчиси
tmamajonov34@gmail.com. ORCID: 0009-0006-6333-4763



URGANCH DAVLAT TIBBIYOT INSTITUTI JANUBIY OROLBO'YI TIBBIYOT JURNALI

2 - TOM, MAXSUS SON-3. 2026

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740



Вахобов Хикматилло Баходиржон ўғли.

Ички касалликлар пропедевтикаси кафедраси ўқитувчиси

vxikmatillo@gmail.com. ORCID: 0009-0009-2289-159X

Қўқон университети Андижон филиали. Андижон

Аннотация

Мақсад: экспериментал гиперхолестеринемияда липид спектри, яллиғланиш ва эндотелийга оид биокимёвий кўрсаткичларнинг вақт бўйича ўзгаришини баҳолаш. Материал ва усуллар: тақдим этилган диссертациянинг III бобидаги қуёнлар тажрибасига оид жадваллар таҳлил қилинди; интакт ҳолат ҳамда 1, 2 ва 3 ойлик кўрсаткичлар қиёсланди. Натижалар: учинчи ойда умумий холестерин 4,00 дан 9,19 ммоль/л гача, С-реактив оқсил 5,17 дан 21,88 мкг/мл гача ва эндотелин-1 0,29 дан 0,77 пг/мл гача ошган. Азот оксидининг якуний метаболитлари 16,68 дан 7,89 мкмоль/л гача камайган. Хулоса: дислипидемиянинг кучайиши яллиғланиш ва эндотелий дисфункциясига мос биокимёвий ўзгаришлар билан бирга кечган. Натижалар сабабий боғланиш ёки томирнинг функционал жавобини мустақил исботламайди.

Калит сўзлар: гиперхолестеринемия, эндотелий, С-реактив оқсил, эндотелин-1, азот оксиди.

ДИНАМИКА БИОХИМИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИИ

Аннотация. Цель: оценить динамику липидных и биохимических маркеров эндотелиальной дисфункции. Материал и методы: проанализированы таблицы главы III предоставленной диссертации, включающие показатели интактных кроликов и животных через 1, 2 и 3 месяца холестериновой нагрузки. Результаты: к третьему месяцу общий холестерин увеличился с 4,00 до 9,19 ммоль/л, С-реактивный белок — с 5,17 до 21,88 мкг/мл, эндотелин-1 — с 0,29 до 0,77 пг/мл. Концентрация конечных метаболитов оксида азота снизилась с 16,68 до 7,89 мкмоль/л. Заключение: прогрессирование дислипидемии сопровождалось биохимическими изменениями, согласующимися с воспалением и эндотелиальной дисфункцией. Причинность и нарушения сосудистой реактивности непосредственно не установлены.

Ключевые слова: гиперхолестеринемия, эндотелий, С-реактивный белок, эндотелин-1, оксид азота.

DYNAMICS OF BIOCHEMICAL MARKERS OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN EXPERIMENTAL HYPERCHOLESTEROLEMIA

Abstract. Objective: To assess temporal changes in lipid and biochemical markers associated with endothelial dysfunction. Materials and methods: Tables from Chapter III of the supplied dissertation were analysed, comparing intact rabbits with observations after one, two and three months of cholesterol exposure. Results: At month three, total cholesterol increased from 4.00 to 9.19 mmol/L, C-reactive protein from 5.17 to 21.88 µg/mL, and endothelin-1 from 0.29 to 0.77 pg/mL. Nitric oxide end products decreased from 16.68 to 7.89 µmol/L. Conclusion: Increasing dyslipidemia co-occurred



URGANCH DAVLAT TIBBIYOT INSTITUTI JANUBIY OROLBO'YI TIBBIYOT JURNALI

2 - TOM, MAXSUS SON-3. 2026

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

with biochemical changes consistent with inflammation and endothelial dysfunction. These findings do not independently establish causality or impaired vascular reactivity.

Keywords: hypercholesterolemia, endothelium, C-reactive protein, endothelin-1, nitric oxide.

Кириш

Атеросклероз ривожланишида липопротеинлар алмашинувининг бузилиши, томир деворидаги яллиғланиш ва эндотелий фаолиятининг ўзгариши ўзаро боғлиқ жараёнлардир. Холестеринга бой заррачаларнинг артерия деворида ушланиб қолиши яллиғланиш реакциялари учун шароит яратади; шу сабабли липид спектрини эндотелийга оид маркерлар билан биргаликда баҳолаш патогенетик таҳлилни кенгайтиради [1, 2]. Бироқ қондаги маркерлар томир деворидаги жараёнларнинг билвосита ифодаси бўлиб, уларни морфологик ёки функционал далиллар билан тенглаштириб бўлмайди.

Азот оксиди томир тонусини бошқаришда иштирок этади. Унинг биологик мавжудлиги синтез тезлиги, оксидловчи муҳит ва метаболик ўзгаришларга боғлиқ [3]. Қонда нитрит ва нитратлар йиғиндисини аниқлаш NO алмашинуви ҳақида маълумот беради, аммо фақат шу ўлчов асосида эндотелиал NO-синтаза фаолиятини бевосита баҳолаб бўлмайди. Шунингдек, эндотелин-1 ва С-реактив оксилнинг ошиши эндотелийга оид ўзгаришларнинг турли жиҳатларини акс эттиради.

Тадқиқотнинг мақсади — тақдим этилган экспериментал материалларда гиперхолестеринемия ривожланиши давомида липид спектри, С-реактив оксил, эндотелин-1 ва NO алмашинуви кўрсаткичларининг йўналиши ҳамда нисбий ўзгаришини тавсифлаш.

Материал ва усуллар

Мақола «Диссертация.docx» қўлёзмасининг §2.1–2.2 ва §3.1–3.3 бўлимлари, 3.1–3.3-жадваллари асосида тайёрланди. Диссертацияда умумий экспериментал дастур учун 46 та Шиншилла зотли қуён кўрсатилган. Интакт гуруҳда 6 та, гиперхолестеринемия назорат гуруҳида 8 та ҳайвон қайд этилган. Ушбу мақолага даволаш гуруҳлари киритилмади. Ҳар бир муддатда таҳлил қилинган аниқ ҳайвонлар сони ва ўлчовларнинг бир хил ҳайвонларда такрорлангани манбада етарлича очиқ баён этилмаган.

Гиперхолестеринемия уч ой давомида кунгабоқар мойида эритилган холестеринни меъдага зонд орқали юбориш билан чақирилган. Манбада доза «0,2 г» деб берилган, бироқ қайси тана массасига нисбатан экани тушиб қолган. Шу сабабли мазкур қўлёзмада доза учун етишмаётган маҳраж тикланмади. Интакт ҳайвонларга 0,5 мл/кг ўсимлик мойи берилгани кўрсатилган.

Қон 12 соатлик очликдан кейин кулоқ венасидан олинган. Умумий холестерин (УХС), жуда паст, паст ва юқори зичликдаги липопротеинлар холестерини (ЖПЗЛП-ХС, ПЗЛП-ХС, ЮЗЛП-ХС), шунингдек С-реактив оксил (СРО) Human биокимёвий тизимида аниқланган. Эндотелин-1 иммунофермент усулда баҳоланган. NOх нитрит ва нитратлар йиғиндисини сифатида, Грисс реактиви билан 546 нм тўлқин узунлигида ўлчанган; нитратредуктаза (НР) фаолияти ҳам колориметрик ёндашувда ҳисобланган. NOх ни ўлчашда нитратни нитритга қайтариш босқичининг тўлиқ тавсифи манбада аниқлаштиришни талаб қилади.

Жадваллардаги қийматлар манбадаги $M \pm m$ шаклида сақланди. Янги индивидуал маълумотлар бўлмагани сабабли р-қийматлар қайта ҳисобланмади, ишонч оралиқлари ва корреляция коэффициентлари янгидан баҳоланмади. Нисбий ўзгаришлар фақат гуруҳ ўртачалари асосида (кейинги қиймат – интакт қиймат)/интакт қиймат $\times 100$ формуласи билан ҳисобланди. Бу ҳисоблар тавсифий бўлиб, индивидуал динамиканинг ўрнини босмайди. Ҳайвонлар тажрибасини тўлиқ баён қилиш учун зарур маълумотлар ARRIVE 2.0 билан қийслаб баҳоланди [4].



URGANCH DAVLAT TIBBIYOT INSTITUTI JANUBIY OROLBO'YI TIBBIYOT JURNALI

2 - TOM, MAXSUS SON-3. 2026

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

Натижалар

1-жадвал. Липид спектрининг вақт бўйича ўзгариши

Ҳолат	УХС	ЖПЗЛП-ХС	ПЗЛП-ХС	ЮЗЛП-ХС
Интакт	4,00±0,08	0,315±0,008	2,05±0,09	1,64±0,05
1 ой	5,51±0,32	0,399±0,008	3,87±0,25	1,25±0,08
2 ой	7,69±0,16	0,631±0,026	5,77±0,21	1,29±0,17
3 ой	9,19±0,16	0,686±0,028	7,49±0,24	1,02±0,13

Изоҳ: барча кўрсаткичлар ммоль/л; М±m. Манба: 3.1-жадвал. Гуруҳ ўртачалари ва уларнинг хатоликлари манбадан ўзгартирмасдан олинган.

УХС биринчи ойда интакт даражага нисбатан 37,8%, иккинчи ойда 92,3%, учинчи ойда 129,8% юқори бўлган. ПЗЛП-ХС учинчи ойда 3,65 марта ошган; ЮЗЛП-ХС эса интакт даражадан 37,8% паст бўлган. ЮЗЛП-ХС қийматлари оралиқ муддатларда бир йўналишда ўзгармаган: иккинчи ойда биринчи ойга нисбатан кичик кўтарилиш мавжуд. Шу боис барча фракциялар учун мутлақ монотон динамика ҳақида хулоса қилинмади.

2-жадвал. Яллиғланиш ва эндотелийга оид кўрсаткичлар

Ҳолат	СРО, мкг/мл	Эндотелин-1, пг/мл	NOx, мкмоль/л	НР*
Интакт	5,17±0,40	0,29±0,01	16,68±0,28	2,72±0,19
1 ой	13,50±0,57	0,39±0,01	12,94±0,10	3,12±0,11
2 ой	19,00±0,96	0,62±0,03	10,91±0,15	3,54±0,10
3 ой	21,88±0,64	0,77±0,06	7,89±0,31	4,78±0,14

Изоҳ: М±m. *НР бирлиги манбада мкмоль/(мин·мг оксил) кўринишида берилган. Манба: 3.2 ва 3.3-жадваллар. Манбага кўра СРО, эндотелин-1 ва NOx нинг интакт гуруҳдан фарқи барча муддатларда $p<0,001$; НР учун 1 ойда $p>0,05$, 2 ва 3 ойда $p<0,001$. Ушбу р-қийматлар мустақил текширилмаган.

СРО биринчи ойнинг ўзида 2,61 марта, учинчи ойда 4,23 марта юқори бўлган. Эндотелин-1 учинчи ойда интакт даражага нисбатан 165,5% ошган. NOx концентрацияси биринчи, иккинчи ва учинчи ойларда мос равишда 22,4%, 34,6% ва 52,7% камайган. НР фаолиятининг учинчи ойдаги қиймати интакт даражадан 75,7% юқори бўлган. Бу кўрсаткичларнинг биргаликдаги йўналиши липид бузилиши кучайиши билан NO алмашинуви ҳам ўзгарганини кўрсатади.

Манбада гомоцистеин учун ҳам ўсувчи қатор келтирилган, лекин ўлчов бирлиги «пг/мл» деб ёзилган ва уни аниқлаш усули тўлиқ баён этилмаган. Шу сабабли унинг рақамли натижалари ушбу мақоланинг асосий жадвалига киритилмади. Бу қарор мавжуд натижани инкор қилишни эмас, уни нотўғри бирликда талқин қилишдан сақланишни аниқлатади.

Муҳокама

Липид спектри, СРО ва эндотелин-1 нинг бир вақтда ўзгариши гиперхолестеринемиянинг фақат липид тўпланиши билан чекланмайдиган биокимёвий манзарасини кўрсатади. Ушбу йўналиш атерогенезда липидлар ва яллиғланиш жараёнларини биргаликда кўриб чиқиш концепцияси билан мувофиқ [1, 2]. Бироқ СРО нинг ошиши айнан



URGANCH DAVLAT TIBBIYOT INSTITUTI JANUBIY OROLBO'YI TIBBIYOT JURNALI

2 - TOM, MAXSUS SON-3. 2026

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

эндотелийда яллиғланиш содир бўлганини якка ҳолда исботламайди; у тизимли яллиғланишнинг носпецифик белгиси ҳамдир.

Эндотелин-1 ўсиши ва NOx камайиши вазоактив тизимлар мувозанатининг бузилишига мос келади. Лекин тажрибада томирнинг ацетилхолинга жавоби, эндотелийга боғлиқ релаксация ёки қон босимида оид таққосланадиган натижалар келтирилмаган. Шу сабабли «эндотелий функцияси бузилган» деган қатъий функционал хулосадан кўра, «эндотелий дисфункциясига мос биокимёвий ўзгаришлар» ифодаси аниқроқдир.

NOx камайишини эндотелиал NO-синтаза фаолиятининг пасайиши билан тушунтириш мумкин, аммо мазкур эксперимент бу механизмни бевосита текширмаган. NOx га овқат таркиби, буйрак орқали чиқарилиш ва таҳлилнинг техник шароитлари ҳам таъсир қилиши мумкин. НР фаоллиги юқори бўлгани пероксинитрит кўпайганини аниқламайди; пероксинитрит ва оксидловчи шикастланиш маркерларини алоҳида ўлчаш талаб этилади [3].

Тажрибанинг кучли жиҳати бир нечта биокимёвий йўналишнинг уч муддатда берилганидир. Асосий чекловлари — индивидуал маълумотлар йўқлиги, аниқ п нинг ҳар бир вақт нуқтасида кўрсатилмагани, доза тавсифининг тўлиқ эмаслиги, рандомизация ва кўр усул ҳақида маълумот келтирилмаганидир. Манбада келтирилган корреляцияларни мустақил текшириш имкони бўлмагани учун улар асосий далил сифатида ишлатилмади. Қўшимча ўрганишда такрорий ўлчовлар тузилиши ҳисобга олиниши керак.

Маркерлар динамикасининг босқичлар бўйича таҳлили

Биринчи ойда УХС нинг 37,8% кўтарилиши билан бирга СРО 161,1% ошган. Бу икки кўрсаткичнинг нисбий ўзгариш суръати бир хил эмаслигини кўрсатади. СРО ўсишини фақат УХС микдорининг механик натижаси сифатида тушунтириш етарли эмас: тажрибада яллиғланишга таъсир қилувчи бошқа омиллар ажратилмаган. Шу билан бирга, ушбу фарқ СРО ни эрта кузатув нуқталарида баҳолаш фойдали бўлиши мумкинлиги ҳақида текшириладиган гипотеза беради.

Иккинчи ойда УХС ўсиши давом этган, эндотелин-1 эса интакт қийматдан икки мартадан ортиқ юқори бўлган. Учинчи ойда келиб NOx нинг ярмидан кўпи камайган. Демак, эксперимент охирида атероген липид профили, яллиғланиш белгиси ва NO алмашинуви ўзгариши бир вақтда қайд этилган. Вақт нуқталари орасида қон олиш режаси тўлиқ очиқланмагани учун бу жараёнларнинг қайси бири аввал бошланганини аниқ белгилаб бўлмайди.

Гуруҳ ўртачаларининг интакт қийматга нисбати турли бирликларда ўлчанган кўрсаткичларни бир хил шкалада тасвирлаш имконини беради. Қуйидаги қўшимча жадвалда 1,00 интакт даражани, 1,00 дан юқори сон ўсишни, паст сон камайишни аниқлатади. Бу нормаллаштириш статистик тест эмас; хатоликларни ҳисобга олмаган ҳолда фақат ўзгаришнинг катталигини таққослаш учун ишлатилди.



URGANCH DAVLAT TIBBIYOT INSTITUTI JANUBIY OROLBO'YI TIBBIYOT JURNALI

2 - TOM, MAXSUS SON-3. 2026

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

3-жадвал. Интакт даражага нисбатан нормаллаштирилган кўрсаткичлар

Кўрсаткич	1 ой	2 ой	3 ой
УХС	1,38	1,92	2,30
ПЗЛП-ХС	1,89	2,81	3,65
СРО	2,61	3,68	4,23
Эндотелин-1	1,34	2,14	2,66
NOx	0,78	0,65	0,47
НР	1,15	1,30	1,76

Изоҳ: бирликсиз нисбатлар. Интакт қиймат 1,00 деб қабул қилинган. Ҳисоблар манбанинг 3.1–3.3-жадвалларидаги ўртачалардан олинган; бу янги экспериментал натижа эмас.

Липид фракцияларини биргаликда талқин қилиш

УХС нинг ўсиши ПЗЛП-ХС нинг ошиши ва ЮЗЛП-ХС нинг камайиши билан бирга кечгани липид профилининг атероген йўналишда ўзгарганини кўрсатади. Бироқ ЮЗЛП-ХС концентрацияси липопротеиннинг барча функционал хусусиятларини акс эттирмайди. Тескари холестерин транспорти, заррачалар таркиби ва хужайралар билан ўзаро таъсир бу тажрибада бевосита ўлчанмаган. Шунинг учун фракция миқдори билан унинг биологик функцияси ўртасида фарқ сақланиши керак [2, 5].

ПЗЛП-ХС нинг юқори бўлиши оксидланган ПЗЛП миқдори ҳам ошганини ўз-ўзидан исботламайди. Оксидланган заррачалар, липид пероксидацияси маҳсулотлари ёки антиоксидант тизим фаолияти алоҳида ўлчанмаган бўлса, оксидловчи стресс механизми назарий тушунтириш даражасида қолади. Мазкур мақолада бундай механизм кузатилган ўзгаришлар учун мумкин бўлган изоҳ сифатида қаралди.

Биокимёвий кузатувдан функционал текширувга ўтиш

Натижаларни тасдиқловчи кейинги экспериментда бир хил ҳайвонларда липид спектри билан бирга томирнинг эндотелийга боғлиқ ва боғлиқ бўлмаган релаксациясини баҳолаш мақсадга мувофиқ. Икки жавобни қиёслаш эндотелийга оид ўзгаришни силлиқ мушакнинг умумий реактивлигидан ажратишга ёрдам беради. Бу ерда таклиф қилинаётган текширувлар амалда бажарилган тажрибалар эмас, мавжуд натижалардан келиб чиқадиган кейинги тадқиқот йўналишларидир.

NOx ни қон зардобидида ўлчаш билан бир вақтда буйрак функцияси ва овқатдаги нитрат манбаларини назорат қилиш натижанинг талқинини яхшилайти. Намунани олишдан таҳлилгача бўлган вақт, сақлаш ҳарорати, гемолиз ва реактивлар партияси ҳам стандартлаштирилиши керак. Бу омиллар бўйича маълумот йўқлиги кузатилган фарқларни автоматик равишда бекор қилмайди, аммо уларнинг қай даражада биологик эканини баҳолашни чеклайди.

Статистик талқин ва натижаларнинг қўлланиш чегараси

Манбадаги $M \pm m$ белгиси ўртача ва унинг стандарт хатосини англатса, m нинг кичиклиги ҳайвонлар ўртасидаги тарқоқлик ҳам кичик эканини тўғридан-тўғри билдирмайди. Стандарт оғишни тиклаш учун ҳар бир кўрсаткичнинг аниқ n қиймати керак. Бир хил ҳайвонларнинг такрорий таҳлиллари мустақил кузатувлар сифатида қабул қилинса, ноаниқлик



URGANCH DAVLAT TIBBIYOT INSTITUTI JANUBIY OROLBO'YI TIBBIYOT JURNALI

2 - TOM, MAXSUS SON-3. 2026

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

кам баҳоланиши мумкин. Шу сабабли вақт бўйича таҳлил дизайни индивидуал идентификаторлар асосида белгиланиши зарур [6].

Тажриба якунида бир вақтда ўзгарган маркерлар ўзаро сабабий занжирни ташкил этиши шарт эмас. Улар холестерин юкламаси каби умумий омилга жавоб берган бўлиши мумкин. Сабабий механизмни ажратиш учун мақсадли аралашув, тегишли назорат ва функционал натижа талаб қилинади. Қуёнлардаги кузатувлар инсондаги ташхис чегаралари ёки даволаш қарорларига бевосита кўчирилмайди; улар патогенетик гипотезаларни шакллантириш учун хизмат қилади.

Хулоса

1. Уч ойлик холестерин юкламаси УХС ва ПЗЛП-ХС ўсиши, ЮЗЛП-ХС пасайиши билан кечган. 2. Шу даврда СРО ва эндотелин-1 ошган, NOх эса 52,7% камайган. 3. Мавжуд натижалар дислипидемия, яллиғланиш ва NO алмашинувининг биргаликда ўзгаришини кўрсатади; молекуляр механизм ёки сабабий боғланишни тасдиқлаш учун функционал ва бевосита биокимёвий текширувлар зарур.

Адабиётлар

1. Ross R. Atherosclerosis — An inflammatory disease. *N Engl J Med.* 1999;340(2):115–126. doi:10.1056/NEJM199901143400207.
2. Libby P., Buring J.E., Badimon L., et al. Atherosclerosis. *Nat Rev Dis Primers.* 2019;5:56. doi:10.1038/s41572-019-0106-z.
3. Förstermann U., Sessa W.C. Nitric oxide synthases: regulation and function. *Eur Heart J.* 2012;33(7):829–837. doi:10.1093/eurheartj/ehr304.
4. Percie du Sert N., Hurst V., Ahluwalia A., et al. The ARRIVE guidelines 2.0: Updated guidelines for reporting animal research. *PLoS Biol.* 2020;18(7):e3000410. doi:10.1371/journal.pbio.3000410.
5. Libby P. The changing landscape of atherosclerosis. *Nature.* 2021;592:524–533. doi:10.1038/s41586-021-03392-8.
6. Percie du Sert N., Ahluwalia A., Alam S., et al. Reporting animal research: Explanation and elaboration for the ARRIVE guidelines 2.0. *PLoS Biol.* 2020;18(7):e3000411. doi:10.1371/journal.pbio.3000411.
7. Kutlikova G.M. CORRECTION OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION WITH SULFAPORIN IN HYPERCHOLESTEROLEMIC RABBITS. *International Journal of Scientific Pediatrics* published: 31 August 2024. 704-709-p.
8. Qutlikova G.M. SULFOPARIN PREPARATINING EMBRIOTOKSIK VA TERATOGEN TA'SIRINI ANIQLASH. *Journal of modern medicine* №1, volume2, 2025. 71-76 сг.