ATEROSKLEROZ RIVOJLANISHIDA LIPID ALMASHINUVI BUZILISHLARINING O‘RNI VA MEXANIZMLARI

Mahliyo A. Alisherova
Toshkent davlat tibbiyot universiteti, Tibbiy radiologiya kafedrasi assistenti,
Toshkent, O‘zbekiston, e-mail: mahliyoalisherova1994@gmail.com

Zulpiqorov Asrorbek
Toshkent davlat tibbiyot universiteti, Davolash fakulteti talabasi,
Toshkent, O‘zbekiston,
e-mail: asrorzulfiqorov843@gmail.com
https://doi.org/10.5281/zenodo.20040441

Annotatsiya

Ateroskleroz va yurak-qon tomir kasalliklari global o'lim ko'rsatkichlarining asosiy sababchisi bo'lib qolmoqda. Ushbu patologik jarayonning fundamental asosida lipid almashinuvi buzilishlari — dislipidemiya yotadi. Mazkur maqolada dislipidemiya turlarining aterogenlik salohiyati, endotelial disfunksiya mexanizmlari, past zichlikdagi lipoproteinlarning (PZL) oksidlanishi va surunkali yallig'lanish kaskadining aterosklerotik blyashka shakllanishidagi roli batafsil ko'rib chiqilgan. Qon plazmasida PZL va triglitseridlarning ortishi hamda yuqori zichlikdagi lipoproteinlarning (YZL) kamayishi subendotelial bo'shliqda lipidlar infiltratsiyasi va oksidlovchi stressga olib kelishi ko'rsatib o'tilgan. Shuningdek, makrofaglar tomonidan oksidlangan PZL ning scavenger retseptorlari orqali yutilishi natijasida ko'pik hujayralarning shakllanishi, yallig'lanish mediatorlari sintezining faollashuvi va natijada beqaror aterosklerotik blyashkalarning yuzaga kelishi bosqichma-bosqich tahlil qilingan. Xulosa o'rnida, o'tkir qon-tomir asoratlarini (miokard infarkti, insult) kamaytirish maqsadida lipid profilini muntazam nazorat qilish, sog'lom turmush tarzi va zamonaviy gipolipidemik terapiyani (statinlar, ezetimib, PCSK9 ingibitorlari) kompleks qo'llashning klinik ahamiyati yoritib berilgan.

Abstract

Atherosclerosis and cardiovascular diseases remain the leading cause of global mortality. At the core of this pathological process lie disorders of lipid metabolism — dyslipidemia. This article provides a detailed analysis of the atherogenic potential of different types of dyslipidemia, mechanisms of endothelial dysfunction, oxidation of low-density lipoproteins (LDL), and the role of the chronic inflammatory cascade in the formation of atherosclerotic plaques. It is noted that an increase in LDL and triglycerides in blood plasma, along with a decrease in high-density lipoproteins (HDL), leads to lipid infiltration into the subendothelial space and oxidative stress. Furthermore, the uptake of oxidized LDL by macrophages via scavenger receptors, resulting in foam cell formation, activation of inflammatory mediator synthesis, and ultimately the development of unstable atherosclerotic plaques, is analyzed step by step. In conclusion, the clinical importance of regular monitoring of the lipid profile, maintaining a healthy lifestyle, and the комплекс use of modern hypolipidemic therapy (statins, ezetimibe, PCSK9 inhibitors) is highlighted in order to reduce acute cardiovascular complications (myocardial infarction, stroke).

Аннотация

Атеросклероз и сердечно-сосудистые заболевания остаются ведущей причиной глобальной смертности. В основе данного патологического процесса лежат нарушения липидного обмена — дислипидемия. В данной статье подробно рассмотрены атерогенный потенциал различных типов дислипидемии, механизмы эндотелиальной дисфункции, окисление липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и роль хронического воспалительного каскада в формировании атеросклеротических бляшек. Показано, что повышение уровня ЛПНП и триглицеридов в плазме крови, а также снижение уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) приводит к инфильтрации липидов в субэндотелиальное пространство и развитию оксидативного стресса.

Также поэтапно проанализированы процессы поглощения окисленных ЛПНП макрофагами через scavenger-рецепторы, формирования пенистых клеток, активации синтеза медиаторов воспаления и, в конечном итоге, образования нестабильных атеросклеротических бляшек. В заключение освещена клиническая значимость регулярного контроля липидного профиля, ведения здорового образа жизни и комплексного применения современных гиполипидемических средств (статины, эзетимиб, ингибиторы PCSK9) с целью снижения острых сердечно-сосудистых осложнений (инфаркт миокарда, инсульт).

Kalit so'zlar: ateroskleroz, dislipidemiya, endotelial disfunksiya, oksidlangan past zichlikdagi lipoproteinlar (oxPZL), ko'pik hujayralar, surunkali yallig'lanish, aterosklerotik blyashka.

Kirish

Ateroskleroz — yirik va o‘rta kalibrli arteriyalar devorida lipidlar, biriktiruvchi to‘qima va kalsiy tuzlarining progressiv to‘planishi natijasida tomir lümenining torayishi va qon oqimining buzilishi bilan kechadigan surunkali patologik jarayondir (1). Ushbu kasallik yurak-qon tomir kasalliklarining (yurak ishemik kasalligi, miokard infarkti, insult, periferik arteriyalar kasalligi) asosiy morfologik asosi hisoblanadi (5).

Jahon sog‘liqni saqlash tashkiloti (JSST) ma’lumotlariga ko‘ra, yurak-qon tomir kasalliklari yiliga taxminan 17,9 million kishining o‘limiga sabab bo‘ladi, bu global o‘limlarning 32% ini tashkil etadi (8). Ushbu o‘limlarning qariyb 85% i yurak xuruji va insult natijasida yuz beradi (8). Eng muhimi, bu holatlarning 75% dan ortig‘i past va o‘rta daromadli mamlakatlarda qayd etiladi (8). So‘nggi o‘n yillikda ateroskleroz va uning asoratlari nafaqat keksa yoshdagi (65 yoshdan katta), balki o‘rta (45-64 yosh) va hatto yosh (30-44 yosh) yoshdagi aholi orasida ham ko‘paymoqda. Bu holat tibbiyotda “aterosklerozning yoshariyotgani” deb ataladi (1). Ushbu tendensiyaning asosiy sabablari qatoriga noto‘g‘ri ovqatlanish, jismoniy faollikning keskin kamayishi, semizlik epidemiyasi, surunkali stress va zararli odatlar kiradi (4).

Metabolik sindrom — arterial gipertenziya, abdominal semizlik, insulin rezistentligi va dislipidemiyaning kombinatsiyasi — ateroskleroz xavfini 3-5 baravar oshiradi (4). Metabolik sindromning tarqalishi rivojlangan mamlakatlarda 20-30% ni, rivojlanayotgan mamlakatlarda esa 15-25% ni tashkil etadi (7). O‘zbekiston Respublikasida yurak-qon tomir kasalliklari umumiy o‘lim holatlarining 55-60% ini tashkil etadi (O‘zbekiston Respublikasi Sog‘liqni saqlash vazirligi ma’lumotlari). Shu sababli, ateroskleroz patogenezida lipid almashinuvi buzilishlarining rolini chuqur o‘rganish va erta profilaktika choralarini ishlab chiqish dolzarb ilmiy-amaliy vazifadir.

Ushbu maqolaning maqsadi — mavjud ilmiy adabiyotlarni tahlil qilish asosida ateroskleroz rivojlanishida lipid almashinuvi buzilishlarining molekulyar va hujayraviy mexanizmlarini, jumladan past zichlikdagi lipoproteinlar (PZL) va yuqori zichlikdagi lipoproteinlar (YZL) ning tomir devoriga ta’siri, oksidlovchi stress, yallig‘lanish jarayonlari va aterosklerotik blyashka shakllanishidagi rolini tizimli ravishda yoritishdan iborat.

Asosiy qism

Ateroskleroz — yirik va o‘rta kalibrli arteriyalar devorida lipidlar (ayniqsa xolesterin va uning efirlari), biriktiruvchi to‘qima elementlari, yallig‘lanish hujayralari va kalsiy tuzlarining progressiv to‘planishi natijasida tomir lümenining torayishi va qon oqimining buzilishiga olib keladigan surunkali patologik jarayondir (11). “Ateroskleroz” atamasi yunoncha “athere” (bo‘tqa) va “sclerosis” (qotish) so‘zlaridan olingan bo‘lib, blyashkaning yumshoq lipid yadrosi va qattiq fibroz qopqog‘ini ifodalaydi (10). Aterosklerozning ilmiy o‘rganilishi 20-asr boshlariga borib taqaladi. 1913 yilda rus patologlari Nikolay Anichkov va Semen Xalatov quyonlarni xolesterin bilan oziqlantirish orqali aterosklerotik o‘zgarishlarni keltirib chiqargan (11). Ushbu kashfiyot lipidlar va ateroskleroz o‘rtasidagi sabab-natija munosabatini isbotlagan birinchi eksperimental dalil bo‘ldi (11).

Jahon sog‘liqni saqlash tashkiloti ma’lumotlariga ko‘ra, yurak-qon tomir kasalliklari yiliga taxminan 17,9 million kishining o‘limiga sabab bo‘ladi, bu global o‘limlarning 32% ini tashkil etadi (8). Ushbu o‘limlarning qariyb 85% i yurak xuruji va insult natijasida yuz beradi (8). Eng muhimi, bu holatlarning 75% dan ortig‘i past va o‘rta daromadli mamlakatlarda qayd etiladi (8). Aterosklerozning ijtimoiy-

iqtisodiy yuki nihoyatda katta. Yevropa Ittifoqida yurak-qon tomir kasalliklari bilan bog‘liq yillik xarajatlar 210 milliard yevrodan oshadi (7). AQShda bu ko‘rsatkich 555 milliard dollarga teng (4).

Etiopatogenezi Ateroskleroz rivojlanishiga olib keladigan xavf omillari ikki guruhga bo‘linadi (4): Modifikatsiyalanadigan xavf omillari qatoriga quyidagilar kiradi: dislipidemiya (PZL 3,0 mmol/L dan yuqori, YZL erkaklarda 1,0 mmol/L dan past, ayollarda 1,2 mmol/L dan past) (3); arterial gipertenziya (qon bosimi 130/80 mmHg dan yuqori) (7); qandli diabet (glyukoza 7,0 mmol/L dan yuqori) va insulin rezistentligi (4); semizlik (tana massasi indeksi 30 kg/m² dan yuqori) va abdominal semizlik (bel aylanasi erkaklarda 102 sm dan, ayollarda 88 sm dan katta) (4); chekish va tamaki mahsulotlari iste’moli (1); jismoniy faollikning pastligi (haftasiga 150 daqiqadan kam o‘rtacha intensivlikdagi mashqlar) (7); noto‘g‘ri ovqatlanish (to‘yingan yog‘lar, trans-yog‘lar, qo‘shimcha shakarga boy ratsion) (4); surunkali stress va psixoemotsional zo‘riqish (1).

Modifikatsiyalanmaydigan xavf omillari qatoriga quyidagilar kiradi: yosh (erkaklarda 45 dan, ayollarda 55 dan katta) (7); jins (erkaklar ayollarga qaraganda erta va tez-tez kasallanadi) (1); genetik moyillik (familiyaviy giperkolesterinemiya va boshqa irsiy dislipidemiyalar) (11); ijtimoiy-iqtisiy omillar (4).

Lipid almashinuvi buzilishlari ateroskleroz patogenezida markaziy patogenetik omil hisoblanadi (3). Lipid profilining aterogen o‘zgarishlari quyidagilardan iborat (7): umumiy xolesterinning normal qiymati 5,0 mmol/L dan past bo‘lib, aterogen holatda 5,0 mmol/L dan yuqori bo‘ladi; PZL normalda 3,0 mmol/L dan past, aterogen holatda 3,0 mmol/L dan yuqori (3); YZL erkaklarda normalda 1,0 mmol/L dan yuqori, ayollarda 1,2 mmol/L dan yuqori; aterogen holatda mos ravishda 1,0 va 1,2 mmol/L dan past (14); triglitseridlar normalda 1,7 mmol/L dan past, aterogen holatda 1,7 mmol/L dan yuqori (4); aterogen indeks normalda 3,0 dan past, xavfli zonada 4,0 dan yuqori (7). PZL ni “yomon xolesterin” deb atalishi bejiz emas, chunki ular xolesterinni periferik to‘qimalarga, shu jumladan arteriya devoriga olib boradi (2). YZL esa “yaxshi xolesterin” hisoblanadi, chunki ular ortiqcha xolesterinni jigarga qaytaradi (teskari transport) (14).

Lipoproteinlarning tuzilishi, tasnifi va biologik roli

Lipoproteinlar — markazida gidrofob yadro (xolesterin efirlari va triglitseridlar) va atrofida gidrofil qobiq (fosfolipidlar, erkin xolesterin va apolipoproteinlar) dan tashkil topgan murakkab supramolekulyar komplekslardir (2). Ular qonda lipidlarni (suvda erimaydigan) tashish vazifasini bajaradi (12). Asosiy lipoprotein fraksiyalari quyidagilardan iborat (12; 2): Xilomikronlar — zichligi 0,95 g/ml dan past, diametri 75-1200 nm, asosiy lipidlari triglitseridlar, apolipoproteinlari apoB-48 va apoA, aterogen emas (12) JPZL (juda past zichlikdagi lipoproteinlar) — zichligi 0,95-1,006 g/ml, diametri 30-80 nm, asosiy lipidlari triglitseridlar, apolipoproteinlari apoB-100, apoC va apoE, aterogen (2). OZL (oraliq zichlikdagi lipoproteinlar) — zichligi 1,006-1,019 g/ml, diametri 25-35 nm, asosiy lipidlari xolesterin efirlari, apolipoproteinlari apoB-100 va apoE, yuqori aterogen (2). PZL (past zichlikdagi lipoproteinlar) — zichligi 1,019-1,063 g/ml, diametri 18-25 nm, asosiy lipidlari xolesterin efirlari, apolipoproteini apoB-100, eng aterogen (3). YZL (yuqori zichlikdagi lipoproteinlar) — zichligi 1,063-1,210 g/ml, diametri 5-12 nm, asosiy lipidlari fosfolipidlar va xolesterin, apolipoproteinlari apoA-I va apoA-II, antiaterogen (14). Apolipoproteinlarning roli (2) quyidagicha: apoB-100 — PZL ning asosiy apolipoproteini bo‘lib, hujayralardagi PZL retseptorlari tomonidan taniladi (11); apoA-I — YZL ning asosiy apolipoproteini bo‘lib, teskari xolesterin transportida ishtirok etadi (14); apoE — lipoprotein qoldiqlarini jigar retseptorlari tomonidan qabul qilinishini ta’minlaydi (2).

Dislipidemiya turlari va ularning aterogenligi

Fredrickson tasnifi bo‘yicha dislipidemiyaning 6 turi mavjud, ammo ateroskleroz bilan eng ko‘p bog‘liq bo‘lganlari o'ziga xos klinik ahamiyatga ega (4). IIa tip (izolirovangan giperkolesterinemiya) holatida faqat past zichlikdagi lipoproteinlar (PZL) ortadi, triglitseridlar normal darajada qoladi. Bu eng ko‘p tarqalgan tur bo‘lib, populyatsiyaning 10-15% ida uchraydi va yurak ishemik kasalligi xavfi 2-3 baravar yuqori bo'lishiga olib keladi (3). IIb tip (kombinirlangan dislipidemiya) sharoitida PZL va JPZL (shu bilan triglitseridlar) ortishi kuzatiladi hamda bu holat metabolik sindrom va 2-tip diabet bilan chambarchas bog‘liq (4). IV tip (izolirovangan gipertriglitseridemiya) holatida faqat triglitseridlar ortadi. Garchi uning aterogenligi bo‘yicha bahsli qarashlar mavjud bo'lsa-da, yuqori triglitseridlar bilan birga kichik zich PZL zarrachalari ko‘payadi — ular organizm uchun juda aterogen hisoblanadi (14).

Shuningdek, gipoalfalipoproteinemiya holatida YZL ning kamayishi (1,0 mmol/L dan past) kuzatiladi va bu mustaqil xavf omili hisoblanadi (14). Dislipidemiya va ateroskleroz xavfi o‘rtasidagi bog‘liqlik bo'yicha Ference va boshqalar (2017) Mendel randomizatsiyasi usulida 312 000 ishtirokchi ishtirokida o‘tkazilgan tadqiqotda PZL darajasining har 1 mmol/L ga oshishi yurak-qon tomir kasalliklari xavfini 22% ga oshirishini aniqlagan.

Endotelial disfunksiya va aterogenezning boshlanish nuqtasi

Aterosklerozning rivojlanishida endoteliy alohida ahamiyatga ega bo'lib, u tomir devorining ichki qavatini qoplaydigan va qon bilan bevosita aloqada bo‘lgan bir qavatli yassi hujayralardan tashkil topgan organdir (1). Endoteliyning normal funksiyalari (1; 6) trombotsitlar agregatsiyasini va fibrin hosil bo‘lishini oldini oluvchi antitrombotik funksiya (1), azot oksidi (NO) ishlab chiqarib tomirlarni kengaytiradigan vazodilatator funksiya (6), leykotsitlarning adgeziyasini va migratsiyasini cheklaydigan anti-yallig‘lanish funksiyasi (5) va makromolekulalarning o‘tishini nazorat qiluvchi barer funksiyadan (1) iborat. Dislipidemiya, ayniqsa PZL miqdorining ortishi, endotelial disfunksiyaga olib keladi (1). Buning mexanizmlari qatorida, birinchidan, NO sintezining pasayishi ro'y beradi — oksidlangan PZL endotelial NO-sintaza (eNOS) fermenti faolligini inhibe qiladi (6). Ikkinchidan, oksidlovchi stressning kuchayishi hisobiga erkin radikallar (superoksid, peroksinitrit) NO ni inaktivatsiya qiladi (6). Uchinchidan, adgeziya molekulalarining ekspressiyasi ortib, VCAM-1, ICAM-1, E-selektin ko'payadi (5). To‘rtinchidan esa, endotelial o‘tkazuvchanlikning oshishi natijasida hujayralararo bo‘shliqlar kengayadi va PZL devorga oson o‘tadi (1).

PZL ning oksidlanish mexanizmi va lipidlar modifikatsiyasi

Subendotelial qatlamga kirib borgan PZL oksidlanish jarayoniga uchraydi (2). Oksidlanish uch bosqichdan iborat (6). Birinchi bosqich (lag-faza)da PZL tarkibidagi ko‘p to‘yinmagan yog‘ kislotalari (linoleik, araxidon kislotasi) erkin radikallar (OH•, O2•-, ROO•) ta’sirida vodorod atomini yo‘qotadi (6). Ikkinchi bosqich (propagatsiya)da hosil bo‘lgan lipid radikali (L•) kislorod bilan reaksiyaga kirishib, lipid peroksil radikalini (LOO•) hosil qiladi, LOO• yangi to‘yinmagan yog‘ kislotasidan vodorod tortib oladi va lipid gidroperoksid (LOOH) hosil bo‘ladi (2). Uchinchi bosqich (terminatsiya) doirasida antioksidantlar (E vitamini, karotenoidlar, ubikinon) ta’sirida zanjir reaksiyasi to‘xtatiladi. Agar antioksidant himoya yetarli bo‘lmasa, LOOH parchalanib, reaktiv aldehidlar — malondialdegid (MDA) va 4-gidroksinonenal (4-HNE) hosil bo‘ladi (6). Oksidlangan PZL (oxPZL) xususiyatlariga ko'ra (2; 6) scavenger retseptorlari (SR-A, CD36, SR-BI) tomonidan tanilinadi (2), monotsitlarni jalb qiluvchi kemotaktik xususiyatga ega (5), proinflamator sitokinlar (IL-1, IL-6, TNF-α) sintezini rag‘batlantiradi (1), apoptoz va nekrozni keltirib chiqaradi (6) hamda immun tizimi tomonidan “begona” (autoantigen) sifatida qabul qilinadi (5).

Makrofaglar, ko‘pik hujayralar va yallig‘lanish kaskadi

Monotsitlarning migratsiyasi oxPZL va MKO-1 (monotsit kemotaktik oqsil-1) ta’sirida amalga oshadi, qon monotsitlari endoteliyga yopishadi (adgeziya) va subendotelial qatlamga migratsiya qiladi (5). Subendotelial hududda monotsitlar makrofag-M1 (proinflamator) va makrofag-M2 (antiinflamator) fenotiplariga differensiallanadi (6) va oxPZL mavjudligida M1 yo‘nalishida differensiallanish kuchayadi (1). Makrofaglar yuzasida PZL retseptorlaridan farqli ravishda, hujayra yuzasidagi maxsus retseptorlari (SR-A, CD36, MARCO, SR-BI) mavjud (2). Ushbu retseptorlar oksidlangan lipoproteinni nazoratsiz ravishda yutadi, chunki ular hujayra ichidagi xolesterin miqdoriga qarab o‘z faolligini pasaytirmaydi (6). Makrofaglar oxPZL ni fagotsitoz qilganda, hujayra ichida xolesterin efirlari tomchilari to‘planadi (1) va ko‘pik hujayralar (foam cells) shakllanadi. Ko‘pik hujayralarning vazifalari (6) qatoriga yog‘li chiziqlarning (fatty streaks) asosiy komponenti bo'lish, proinflamator sitokinlar (IL-1β, IL-6, TNF-α, MCP-1) ishlab chiqarish, blyashka qopqog‘ini erituvchi metalloproteinazalar (MMP-1, MMP-9) sekretsiya qilish va apoptozga uchraganda nekrotik yadro hosil bo‘lishiga hissa qo‘shish kiradi.

Aterosklerotik jarayon surunkali yallig‘lanish bilan chambarchas bog‘liq (5; 1). Asosiy yallig‘lanish mediatorlari (9;1) tarkibida makrofaglar va endoteliydan ajraluvchi IL-1β (inflamazoma faollashuvi va sitokinlar sintezi uchun javobgar), IL-6 (CRP sintezini rag‘batlantiradi va fibrinogen ishlab chiqaradi), shuningdek TNF-α (adgeziya molekulalari ekspressiyasi va apoptoz funksiyasi) muhim rol o'ynaydi. oxPZL ta’sirida makrofaglarda NLRP3 inflamazomasi faollashadi (6). Bu kompleks kaspaza-1 fermentini faollashtiradi, u esa pro-IL-1β va pro-IL-18 ni faol sitokinlarga aylantiradi (9).

Blyashka evolyutsiyasi, gemodinamik buzilishlar va xavf omillari

Ateroskleroznıng keyingi bosqichlarida silliq mushak hujayralari (SMH) medial qatlamdan intimal qatlamga migratsiya qiladi va proliferatsiyalanadi (1). Ushbu hujayralar (6) kollagen (I va III tip) va elastin sintez qiladi, natijada fibroz qopqoq hosil bo‘ladi (1), shuningdek lipidlarni ushlab turuvchi proteoglikanlar ishlab chiqaradi (2). Aterosklerotik blyashkalar tuzilishiga ko‘ra ikki turga bo‘linadi: qalin fibroz qopqoq va kichik lipid yadrosiga ega bo'lgan barqaror (stabil) blyashka hamda yupqa fibroz qopqoq va katta lipid yadrosiga ega beqaror (zaif, vulnerable) blyashka (13; 1). Blyashka beqarorligining omillari (13) yupqa fibroz qopqoq, katta lipid yadrosi, makrofaglarning ko‘pligi, kalsifikatsiyaning notekis tarqalishi va metalloproteinazalarning yuqori faolligidan iborat. Aterosklerotik blyashka gemodinamik buzilishlarga, xususan tomir ichki bo‘shlig‘inining torayishi (stenozi 70-75% dan oshganda istirohatda ham ishemiya yuz beradi), distal emboliyalar va blyashka yorilganda tromb hosil bo‘lishiga olib keladi (13; 5; 1).

Bunga parallel ravishda, yuqori zichlikdagi lipoproteinlar (YZL) ateroskleroz rivojlanishining oldini oluvchi mexanizmlarga ega. Ularga periferik hujayralardan ortiqcha xolesterinni jigarga yetkazuvchi teskari xolesterin transporti (14; 2), PON1 fermenti vositasidagi antioksidant ta’sir, adgeziya molekulalarini pasaytiruvchi anti-yallig‘lanish ta’sir hamda antitrombotik xususiyatlar kiradi. Shuningdek, triglitseridlarga boy lipoproteinlar (JPZL va ularning remnantlari) ham aterosklerozga hissa qo‘shadi, ularning kichik diametrli (30-50 nm) remnantlari arteriya devoriga oson kiradi va xolesteringa boy bo'lgani sababli ko‘pik hujayralar hosil bo‘lishiga olib keladi (14;2). Qo'shimcha xavf omillari sifatida insulin rezistentligida adipotsitlar tomonidan erkin yog‘ kislotalarining chiqarilishi ortadi, jigarda JPZL sintezi kuchayadi va PZL ning kichik zich fraksiyalari ko‘payadi (4). Surunkali stress esa kortizol va katexolaminlar darajasini oshirib, lipid metabolizmini buzadi va endotelial shikastlanishni kuchaytiradi (1). Ushbu patologik jarayonlarni nazorat qilish maqsadida olib borilgan anti-yallig‘lanish terapiyasi (CANTOS tadqiqotida kanakinumab bilan davolash) qon-tomir asoratlari xavfini 15% ga pasaytirishini tasdiqlagan (9), statin terapiyasi (atorvastatin, rosuvastatin) esa PZL darajasini 50-60% gacha kamaytirib, asoratlar xavfini sezilarli darajada pasaytirishi isbotlangan (15).

XULOSA

Ateroskleroz patogenezining fundamental asosida lipid almashinuvi buzilishlari yotadi. Xususan, past zichlikdagi lipoproteinlar (PZL) miqdorining ortishi, ularning oksidlanishi, triglitseridlar darajasining oshishi va yuqori zichlikdagi lipoproteinlar (YZL) miqdorining kamayishi kasallikning asosiy patogenetik bo‘g‘inini tashkil etadi. Ushbu patologik o'zgarishlar tomir devorida bevosita endotelial disfunksiya, oksidlovchi stressning kuchayishi hamda uzluksiz surunkali yallig‘lanish jarayonlarini keltirib chiqaradi. Kasallik rivojlanishining hujayra darajasidagi mexanizmlariga ko'ra, makrofaglar tomonidan oksidlangan PZL ning yutilishi oqibatida ko‘pik hujayralar va yog‘li chiziqlar shakllanadi va bu jarayon bevosita aterosklerotik blyashka hosil bo‘lishiga olib keladi. Bunga parallel ravishda, YZL ning past darajasi teskari xolesterin transportini buzadi hamda organizmning asosiy himoya mexanizmini sezilarli darajada susaytiradi. Natijada yupqa fibroz qopqoq, katta lipid yadrosi va kuchli yallig‘lanish xususiyatlariga ega bo'lgan beqaror aterosklerotik blyashkalar vujudga keladi. Ushbu blyashkalarning yorilishi va ustida o'tkir tromb hosil bo‘lishi yakunda miokard infarkti yoki ishemik insult kabi hayotga bevosita xavf soluvchi og‘ir asoratlarni keltirib chiqaradi. Shunday qilib, yurak-qon tomir kasalliklarining oldini olish va asoratlarini kamaytirish tizimli yondashuvni talab etadi. Aterosklerozga qarshi kurashishda qon lipid profilini muntazam nazorat qilib borish, sog‘lom turmush tarziga qat'iy amal qilish (jumladan, jismoniy faollik, kam yog‘li va oziq tolalariga boy rasion, chekishni tashlash) hamda klinik ko'rsatmalarga asosan gipolipidemik preparatlarni (statinlar, ezetimib, PCSK9 ingibitorlari) maqsadli qo‘llash kasallik oqibatlarini bartaraf etishda hal qiluvchi ahamiyatga ega hisoblanadi.

FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR

1. Libby, P. (2021). The changing landscape of atherosclerosis. Nature Reviews Cardiology, 18(5), 331–345.
2. Borén, J., Williams, K. J., & Tabas, I. (2020). Lipid metabolism and atherosclerosis: Current understanding and future directions. Nature Reviews Cardiology, 17(11), 701–718.
3. Ference, B. A., Ginsberg, H. N., Graham, I., et al. (2017). Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. European Heart
4. Journal, 38(32), 2459–2472.
5. Grundy, S. M., Stone, N. J., Bailey, A. L., et al. (2019). 2018 Guideline on the management of blood cholesterol. Circulation, 139(25), e1082–e1143.
6. Hansson, G. K. (2005). Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. New England Journal of Medicine, 352(16), 1685–1695.
7. Tabas, I., García-Cardeña, G., & Owens, G. K. (2015). Recent insights into the cellular biology of atherosclerosis. Cell Metabolism, 22(6), 860–874.
8. Mach, F., Baigent, C., Catapano, A. L., et al. (2019). 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. European Heart Journal, 41(1), 111–188.
9. World Health Organization. (2023). Cardiovascular diseases (CVDs): Key facts. Geneva: WHO.
10. Ridker, P. M., Everett, B. M., Thuren, T., et al. (2017). Anti-inflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. New England Journal of Medicine, 377(12), 1119–1131.
11. Ross, R. (1999). Atherosclerosis — an inflammatory disease. New England Journal of Medicine, 340(2), 115–126.
12. Goldstein, J. L., & Brown, M. S. (2015). A century of cholesterol and coronaries: From plaques to genes to statins. Cell, 161(1), 161–172.
13. Lusis, A. J. (2000). Atherosclerosis. Nature, 407(6801), 233–241.
14. Libby, P., Buring, J. E., Badimon, L., et al. (2019). Atherosclerosis. Nature Reviews Disease Primers, 5(1), 56.
15. Chapman, M. J., Ginsberg, H. N., Amarenco, P., et al. (2011). Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk. European Heart Journal, 32(11), 1345–1361.
16. Baigent, C., Blackwell, L., Emberson, J., et al. (2010). Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol. Lancet, 376(9753), 1670–1681
17. Baigent, C., Blackwell, L., Emberson, J., et al. (2010). Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol. *The Lancet*, *376*(9753), 1670–1681. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61350-5
18. Borén, J., Williams, K. J., & Tabas, I. (2020). Lipid metabolism and atherosclerosis: Current understanding and future directions. *Nature Reviews Cardiology*, *17*(11), 701–718. https://doi.org/10.1038/s41569-020-0364-0
19. Chapman, M. J., Ginsberg, H. N., Amarenco, P., et al. (2011). Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk. *European Heart Journal*, *32*(11), 1345–1361. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr112
20. Ference, B. A., Ginsberg, H. N., Graham, I., et al. (2017). Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. *European Heart Journal*, *38*(32), 2459–2472. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx144
21. Goldstein, J. L., & Brown, M. S. (2015). A century of cholesterol and coronaries: From plaques to genes to statins. *Cell*, *161*(1), 161–172. https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.01.036
22. Grundy, S. M., Stone, N. J., Bailey, A. L., et al. (2019). 2018 guideline on the management of blood cholesterol. *Circulation*, *139*(25), e1082–e1143. https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000625
23. Hansson, G. K. (2005). Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *New England Journal of Medicine*, *352*(16), 1685–1695. https://doi.org/10.1056/NEJMra043430
24. Libby, P. (2021). The changing landscape of atherosclerosis. *Nature Reviews Cardiology*, *18*(5), 331–345. https://doi.org/10.1038/s41569-020-00432-y

25. Libby, P., Buring, J. E., Badimon, L., et al. (2019). Atherosclerosis. *Nature Reviews Disease Primers*, *5*(1), 56. https://doi.org/10.1038/s41572-019-0106-z
26. Lusis, A. J. (2000). Atherosclerosis. *Nature*, *407*(6801), 233–241. https://doi.org/10.1038/35025203
27. Mach, F., Baigent, C., Catapano, A. L., et al. (2019). 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. *European Heart Journal*, *41*(1), 111–188. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455
28. Ridker, P. M., Everett, B. M., Thuren, T., et al. (2017). Anti-inflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *New England Journal of Medicine*, *377*(12), 1119–1131. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1707914
29. Ross, R. (1999). Atherosclerosis—an inflammatory disease. *New England Journal of Medicine*, *340*(2), 115–126. https://doi.org/10.1056/NEJM199901143400207
30. Tabas, I., García-Cardeña, G., & Owens, G. K. (2015). Recent insights into the cellular biology of atherosclerosis. *Cell Metabolism*, *22*(6), 860–874. https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.07.014
31. World Health Organization. (2023). *Cardiovascular diseases (CVDs): Key facts*. World Health Organization. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds