

ЗАВИСИМОСТЬ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ С СОДЕРЖАНИЕМ ГОМОЦИСТЕИНА В КРОВИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИИ

БАЙКУЛОВ А.К. - научный руководитель,
ЮСУФОВ Р.Ф. - студент 421 группы факультета фармация,
РУЗИЕВ К.А. - студент 421 группы факультета фармация
Самаркандский государственный медицинский институт

Аннотация.

Актуальность. Установлено что имеется достоверная корреляционная связь между повышением концентрации гомоцистеина в крови и общей смертностью у пациентов, страдающих ишемической болезни сердца.

Цель. Изучить содержание гомоцистеина в сыворотке крови экспериментальных животных с атеросклерозом, их связь с дисфункцией эндотелия сосудов и типами гиперлиппротеинемий.

Материалы и методы. Эксперименты проведены на 28 кроликах породы Шиншилла средним весом 2,5-3,0кг. Действие препаратов исследовано в динамике: первоначальное 3-месячное состояние и после одного месяца введения препаратов. Полученные результаты сравнивали показателями контрольной и интактной групп.

Результаты. Анализ уровня гомоцистеина с содержанием холестерина липопротеинов высокой плотности показало их обратную направленность

Вывод. Наибольшей эффективностью обладали гепарин и хитозан, тогда как гемфибразил оказывал слабое действие.

Ключевые слова: гиперхолестеринемия, атеросклероз, гомоцистеин, хитозан, эндотелиальная дисфункция, гиперлиппротеинемия.

Введение. Эндотелиальные дисфункции наблюдаются при многих заболеваниях: воспаление, атеросклероз, аутоиммунные процессы, механические повреждения и другие. Но важная её роль подлежит развитию атеросклероза [1, 2, 9].

Одним из изменяемых факторов риска развития атеросклероза и тромбоза является гомоцистеин, значение которого в развитии сердечнососудистых, нервно-психических заболеваний, осложнений беременности было доказано сравнительно недавно. Гомоцистеин ускоряет развитие атеросклероза, поскольку оказывает токсическое действие на эндотелий сосудов, усиливает адгезию тромбоцитов, неблагоприятно воздействует на факторы свертывания крови. При этом установлено свидетельствуют о наличии достоверной корреляционной связи между повышением концентрации гомоцистеина в крови

и общей смертностью у пациентов, страдающих ишемической болезни сердца [3, 4, 5].

В клинике применяются различные классы гиполипидемических средств. Но их эффективность низка, а развитие побочных эффектов в результате длительного применения заставляет прекращать прием, так как большинство препаратов являются синтетическими соединениями и метаболизм их в организме больных довольно сложный [6, 7, 8].

Одним из изменяемых факторов риска развития атеросклероза и тромбоза является гомоцистеин, значение которого в развитии сердечно-сосудистых, нервно-психических заболеваний, осложнений беременности.

Гомоцистеин ускоряет развитие атеросклероза, поскольку: оказывает токсическое действие на эндотелий сосудов; усиливает адгезию тромбоцитов; неблагоприятно воздействует на факторы свертывания крови. Гомоцистеин усиливает образование дисульфидных производных белков; в мембранах клеток и межклеточном пространстве накапливаются липопротеины очень низкой плотности и липопротеины очень низкой плотности, уменьшается продукция серосодержащих гликозаминогликанов, что приводит к снижению эластичности стенки сосудов, активизируются процессы пролиферации гладкомышечных клеток. Гипергомоцистеинемия вызывает оксидативный стресс – аутоокислительные реакции, приводящие к образованию NO^- , активации нуклеарного фактора $\kappa\text{-B}$ (NF $\kappa\text{-B}$) – провоспалительного фактора транскрипции и экспрессии стресс-зависимых генов. Гомоцистеин нарушает сосудорасширяющую функцию эндотелия за счет того, что перекисные радикалы O_2^- , образовавшиеся при аутоокислении гомоцистеина, могут переводить вазодилататор NO в форму пероксинитритов OONO^- , не обладающую вазодилатирующими свойствами [10, 11, 12].

При повышении уровня гомоцистеина в плазме крови увеличивается риск развития АС сосудов сердца, головного мозга и периферических сосудов. Повышение концентрации гомоцистеина на 5 мкмоль/л приводит к увеличению риска атеросклеротического поражения сосудов сердца на 80% у женщин и на 60% у мужчин. Установлена статистически достоверная связь между уровнем гомоцистеина и смертностью у пациентов с ангиографическими подтверждениями заболеваниями коронарных артерий. Среди пациентов с ИБС уровень смертности от сердечной недостаточности выше у больных с гипергомоцистеинемией [13, 14]

Гипергомоцистеинемия вызывает оксидантный стресс – аутоокислительные реакции, приводящие к образованию радикалов оксида азота, к активации провоспалительного фактора транскрипции и экспрессии стресс-зависимых генов (NF $\kappa\text{-B}$). Гомоцистеин нарушает сосудорасширяющую функцию

эндотелия, за счет того, что перекисные радикалы кислорода, образовавшиеся при аутоокислении гомоцистеина, могут переводить вазодилататор оксид азота в форму пероксинитритов, не обладающую вазодилатирующими свойствами. В результате активации NFκ-B в плазме крови повышается уровень провоспалительных цитокинов, увеличивается экспрессия молекул адгезии, тканевого фактора, матрикс металлопротеиназы-9, тем самым через окислительный стресс гомоцистеин инициирует каскад воспалительной реакции [15, 16, 17].

Стандартное определение липидов в сыворотке крови не позволяет установить наличие новых факторов риска, которые могут участвовать в развитии атеросклеротического поражения коронарных артерий. В определенных ситуациях измерение апобелков (апо) В100 и А, подфракций холестерина липопротеидов высокой и низкой плотности, липопротеида (а), гомоцистеина может уточнить истинный профиль риска пациента. Особенно это важно в случаях семейного анамнеза ИБС и в отсутствие классических факторов риска атеросклероза. Предполагается, что гомоцистеин способствует связыванию липопротеида (а) с плазмин-модифицированным фибрином, препятствуя тем самым фибринолизу. Уровень липопротеида (а) в сыворотке крови повышен у трети больных ишемической болезнью сердца. В его состав, помимо ЛПНП, входит апобелок (а), обладающий структурным сходством с плазминогеном, что позволяет полагать участие его, как в атерогенезе, так и в тромбообразовании. Наличие биохимической связи липопротеина(а) с гомоцистеином может способствовать значимому клиническому взаимодействию этих факторов [18].

Многочисленные клинические и популяционные исследования показали, что эндотелиальная дисфункция, изменение продукции оксида азота и гипергомоцистеинемия являются мощными независимыми факторами риска развития атеросклероза, сравнимым с гиперхолестеринемией и артериальной гипертензией.

Цель. Изучить содержание гомоцистеина в сыворотке крови экспериментальных животных с атеросклерозом, их связь с дисфункцией эндотелия сосудов и типами гиперлипопротеинемий.

Материал и методы. Эксперименты проведены на 28 кроликах породы Шиншилла средним весом 2,5-3,0кг, содержащихся на стандартном режиме питания. Модель экспериментальной гиперхолестеринемии у экспериментальных животных воспроизведена по методу Аничкова. Экспериментальная гиперхолестеринемия вызвана введением через ротовую полость растворенного холестерина в подсолнечном масле в соотношении 0,2г на 1кг массы тела ежедневно в течение 3 месяцев.

Через 2 месяца от начала эксперимента кролики были разделены на следующие группы:

1 группа – интактная (3 кролика), которым через ротовую полость ежедневно вводили растительное масло по 1,0 мл/кг;

2 группа модель экспериментальной гиперхолестеринемии с приёмом воды – контрольная (5 кролика);

3 группа модель экспериментальной гиперхолестеринемии с приёмом гемфибразил по 100 мг/кг (5 кроликов);

4 группа модель экспериментальной гиперхолестеринемии с приёмом производного хитозана по 25 мкг/кг (5 кролика);

5 группа модель экспериментальной гиперхолестеринемии с приёмом производного хитозана по 50 мкг/кг (5 кролика);

6 группа модель экспериментальной гиперхолестеринемии с приёмом гепарин по 15 ед/кг (5 кролика).

Действие препаратов исследовано в динамике: первоначальное 3-месячное состояние и после одного месяца введения препаратов. Полученные результаты сравнивали показателями контрольной и интактной групп.

Уровень гомоцистеина определялся иммуноферментным анализом [19].

Цифровой материал обработан методом вариационной статистики.

Резулбтаты и их обсуждение. Данными о ведущей роли гомоцистеина в развитии атеротромбоза показывают, что это связано с образованием дисульфидных производных белков, что приводит к секвенджер-захвату мембранами эндотелия липопротеинов очень низкой и низкой плотности, снижению содержания сульфопроизводных гликозамингликанов, обуславливая снижение эластичности стенки сосуда и активизацию пролиферации гладкомышечных клеток. Высокая концентрация гомоцистеина вызывает оксидантный стресс, повышенной продукции радикалов оксида азота и активации провоспалительных факторов.

Для выяснения роли гомоцистеина в нарушении функционирования эндотелия мы определили его содержание в сыворотке крови у кроликов с гиперхолестеринемией. При этом было установлено прогрессивное увеличение уровня гомоцистеина: увеличение в 1,72, 2,33 и 2,89 раза, соответственно срокам введения холестерина 1, 2 и 3 месяца.

Учитывая, что гипергомоцистеинемия усиливает захват эндотелиоцитами липопротеинами низкой плотности, представляло интерес исследование взаимосвязи между этими показателями. Проведенные исследования показали, что при уровне холестерина в липопротеинах низкой плотности $2,38 \pm 0,27$ ммоль/л, содержание гомоцистеина составляет $3,46 \pm 0,25$ пг/мл. При уровне холестерина в липопротеинах низкой плотности $4,08 \pm 0,10$, $5,97 \pm 0,09$ и

6,48±0,11 ммоль/л содержание гомоцистеина повышается до 5,96±0,05, 8,07±0,43 и 9,99±0,17 мг/мл, соответственно.

Следовательно, по мере прогрессирования гипергомоцистеинемии риск развития атерогенеза прогрессивно возрастает. Перекисные радикалы кислорода, образовавшиеся при аутоокислении гомоцистеина, могут переводить вазодилататор оксид азота в форму пероксинитритов, не обладающую вазодилатирующими свойствами. В результате активации NFκ-B в плазме крови повышается уровень провоспалительных цитокинов, увеличивается экспрессия молекул адгезии, тканевого фактора, матрикс металлопротеиназы-9, тем самым через окислительный стресс гомоцистеин инициирует каскад воспалительной реакции.

У животных с гиперхолестеринемией, леченных производным хитозана в дозах 25 и 50 мг/кг, уровень гомоцистеина снизился в 1,73 и 2,18 раза, соответственно относительно значений контрольной группы животных. При этом его значения сохранялись выше нормативных показателей в 1,67 и 1,32 раза, соответственно дозам. Следует сказать, что по сравнению с гемфибразилом, сульфопорин в 2,21 и 1,52 раза снижал уровень гомоцистеина в сыворотке крови кроликов с гиперхолестеринемией, соответственно дозам. Если в дозе 25 мг/кг хитозан уступал по своей активности гепарину, то в дозе 50 мг/кг даже несколько превосходил их.

Следовательно, все исследованные препараты снижали высокий уровень гомоцистеина в сыворотке крови экспериментальных животных с гиперхолестеринемией, однако до значений интактных животных не достигали. Наиболее эффективно подавляли образование гомоцистеина хитозан и гепарин, тогда как действие гемфибразила было менее выражено.

Анализ уровня гомоцистеина с содержанием холестерина липопротеинов низкой плотности показал однонаправленность изменений изучаемых показателей. Несмотря на однонаправленность изменений изучаемых показателей, выраженность их была различной. Так, гемфибразил снижал уровень холестерина липопротеинов низкой плотности в среднем в 2 раза, тогда как уровень гомоцистеина уменьшился в среднем в 1,4 раза. Такие же изменения были характерны и для других препаратов. Препараты в большей степени снижали содержание холестерина липопротеинов низкой плотности, чем уровень гомоцистеина, что, видимо, было обусловлено специфичностью их действия на липидный спектр.

Анализ уровня гомоцистеина с содержанием холестерина липопротеинов высокой плотности показало их обратную направленность.

Выводы. По степени действия выраженности действия показатели полученные в исследовании существенно не отличались, одинаково повышая

содержание холестерина липопротеинов высокой плотности и снижая уровень гомоцистеина. Наибольшей эффективностью обладали гепарин и хитозан, тогда как гемфибразил оказывал слабое действие.

Использованная литература

1. Юпатов Е. Ю., Курманбаев Т. Е., Тимошкова Ю. Л. Современное понимание функции и дисфункции эндотелия сосудов //Обзор литературы. -2022. – 2022.
2. Погожева А. В., Дербенева С. А. Питание в коррекции дислипидемии. – 2022.
3. Шишкин А. Н., Князева А. И. Эндотелиальная дисфункция у больных с ожирением //Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2022. – Т. 21. – №. 3. – С. 4-11.
4. Ложкина Н. Г. Клинические и молекулярно-генетические маркеры прогрессирующего атеросклероза у больных ишемической болезнью сердца. – 2022.
5. Осяева М. К. Окислительный стресс у практически здоровых людей и больных с ишемической болезнью сердца при повышении температуры окружающей среды.
6. Турсунова Д. Э. Методы коррекции дислипидемии у больных с метаболическим синдромом //Central Asian Journal of Medical and Natural Science. – 2022. – Т. 3. – №. 6. – С. 745-750.
7. Schrör K., Verheugt F. W. A., Trenk D. Drug–Drug Interaction between Antiplatelet Therapy and Lipid-Lowering Agents (Statins and PCSK9 Inhibitors) //Thrombosis and Haemostasis. – 2022.
8. Kenjayevich B. A. et al. Changes of basic intermediates in blood in myocardial infarction //Journal of Positive School Psychology. – 2022. – С. 1775-1781.
9. Azim B. et al. The state of free-radical oxidation of lipids in experimental myocardial infarction in rats //European Journal of Molecular & Clinical Medicine. – 2021. – Т. 8. – №. 3. – С. 816-820.
10. Богатова К. С. и др. Сероводород снижает уровень оксидативного стресса в клетках гиппокампа у крыс с пренатальной гипергомоцистеинемией //Рецепторы и внутриклеточная сигнализация. – 2021. – С. 604-609.
11. Гатаулина Э. Д. и др. Исследование развития оксидативного стресса в тканях головного мозга у крыс с пренатальной гипергомоцистеинемией //Гены и Клетки. – 2020. – Т. 15. – №. S3. – С. 156-157.
12. Яковлева О. В. и др. Влияние сероводорода на двигательные дисфункции и уровень оксидативного стресса у взрослых крыс с пренатальной

гипергомоцистеинемией //Российский кардиологический журнал. – 2021. – №. S5. – С. 58-58.

13. Султанова О. Э. и др. Эволюция тренда исследований гомоцистеина в кардиологической практике //Современные проблемы науки и образования. – 2020. – №. 4. – С. 156-156.

14. Шехирева Т. В. Современные маркеры раннего субклинического атеросклероза, выявляющие факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний //Академическая публицистика. – 2021. – С. 97.

15. Максимов В. Н. Показатели эндотелиальной дисфункции и факторы гемостаза у пациентов со стабильными и нестабильными атеросклеротическими бляшками. – 2021.

16. Котова Ю. А. Догоспитальный скрининг коронарного атеросклероза и риска сердечно-сосудистых осложнений у коморбидных больных с ишемической болезнью сердца.

17. Муркамилов И. Т. и др. Гомоцистеин и риск нефроцереброваскулярных заболеваний //The Scientific Heritage. – 2020. – №. 50-2. – С. 29-35.

18. Тихонов А. В. Лп (а) липопротеид и атеросклероз //Атеросклероз. – 2022. – Т. 3. – №. 1. – С. 3-23.

19. Кузьмичев Б. Ю. Уровень гомоцистеина у пациентов с инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни лёгких в зависимости от степени бронхообструкции // Современная наука: актуальные вопросы, достижения и инновации. – 2019. – С. 209-211.