



ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ СОСУДОВ С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГИПЕРЛИПОПРОТЕИНЕМИЙ

<https://doi.org/10.5281/zenodo.7852989>

Байкулов Азим Кенжаевич

*Самаркандский государственный медицинский университет, заведующий
кафедрой Фармацевтической и токсикологической химии, Самарканд, Узбекистан*

Убайдуллаева Гулчехра Бахриддиновна

Хайитова Барно Амировна

*Самаркандский государственный университет ветеринарной медицины,
животноводства и биотехнологий, ассистент кафедры физиология,
патологическая физиология и биохимия животных, Самарканд, Узбекистан*

Аннотация.

Актуальность. Сердечно-сосудистые заболевания и, в первую очередь ишемическая болезнь сердца, остаются среди ведущих причин потери трудоспособности и смертности населения во всем мире

Цель. Изучить взаимосвязь дисфункции эндотелия сосудов с гиперлиппротеинемией при экспериментальном атеросклерозе.

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. Длительное введение холестерина сопровождается развитием гипертриглицеридемии, выраженность которой зависит от срока эксперимента

Вывод. В основе развития дисфункции эндотелия при гиперхолестеринемии важную роль играют уменьшение синтеза эндотелиального оксида азота и увеличение его активных радикалов, обуславливая модификацию липопротеинов низкой плотности и их оседание в эндотелии сосудов.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, атеросклероз, аутоиммунные процессы, гиперхолестеринемия, гиперлиппротеинемия,

Введение. Сердечно-сосудистые заболевания и, в первую очередь ишемическая болезнь сердца, остаются среди ведущих причин потери трудоспособности и смертности населения во всем мире [1, 2]. В последние годы появилось много новых данных, позволивших значительно расширить представления о патогенезе атеросклероза. В настоящее время изучению клеточно-молекулярных основ эндотелиальной дисфункции уделяется большое



внимание. Это связано с важной ролью эндотелия в поддержании гомеостаза в организме, регуляции тонуса сосудов и обеспечении местных гормональных функции [3, 4].

Эндотелиальные дисфункции наблюдаются при многих заболеваниях: воспаление, атеросклероз, аутоиммунные процессы, механические повреждения и другие. Но важная её роль подлежит развитию атеросклероза. Нарушение функции эндотелия является одним из и возможно главных ступеней в атерогенезе. Подтверждением этого являются результаты многочисленных исследований, проведенных у больных ишемической болезнью сердца с ангиографические неизменными и мало измененными коронарными артериями. В физиологических условиях эндотелий сосудов обеспечивает не только адекватную вазодилатацию, но и угнетает активацию и адгезию тромбоцитов, подавляет свертывающую активность крови, препятствует воспалительному процессу, в основе которого лежит активизация адгезии лейкоцитов [5].

В формирование атеросклеротических изменений сосудов лежит также взаимодействие перекисно-модифицированных Апо-В содержащих мЛПНП, с клетками внутренних органов и тканей (Нагорнев В.А., Мальцева С.В., 2005), преимущественно сосудистой стенки [6, 7]. Эти макромолекулы и повышенная проницаемость для них артериальные стенки необходимы и достаточны для возникновения патологического процесса в интима артерии. Этот процесс может развиваться только в присутствии клеток воспаления [8].

Цель. Исследовать взаимосвязь дисфункции эндотелия сосудов с гиперлипотеинемией при экспериментальном атеросклерозе.

Материалы 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 [9].

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 хитозан №1 по 25 мкг/кг (5 кролика);



5 группа модель экспериментальной гиперхолестеринемии с приёмом производного хитозан №2 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.

При исследовании особенностей нарушения обмена липидов при различных заболеваниях важная роль принадлежит определению метаболитов липидного обмена. Для этих целей в лабораториях определяют концентрацию метаболитов липидного обмена в сыворотке крови. Использовали методы определения общих липидов крови, триглицеридов, фосфолипидов, жирных кислот, холестерина и его эфиров, и некоторых других показателей липидного обмена.

Для исследования были взяты кровь из ушной вены кроликов после 12 часового голодания. Сыворотку крови выделяли центрифугированием после 30 минут инкубации. В сыворотке крови определяли содержание общего холестерина, холестерина в его транспортных формах: холестерин в липопротеидах очень низкой, низкой и высокой плотности, содержание триглицеридов на автоматизированном биохимическом комбайне Human фирмы «Human» (Германия) с помощью специальных наборов реактивов и программ. На основании полученных данных рассчитывали коэффициент атерогенности.

Содержание общего холестерина в сыворотке крови здорового человека колеблется в пределах 150-250 мг/дл (среднее значение 200 мг/дл). На эфиры холестерина с жирными кислотами приходится 60-70% от общего холестерина и 30-40% - на свободный холестерин. В сыворотке крови отношение свободного холестерина к эфирсвязанному - величина постоянная. Увеличение содержания холестерина в плазме крови (гиперхолестеринемия) наблюдается при микседеме, менингитах, диабете, атеросклерозе, при некоторых заболеваниях печени. Описана также наследственная гиперхолестеринемия. Снижение содержания холестерина в плазме (гипохолестеринемия) отмечается при хронической сердечной недостаточности, острых инфекционных заболеваниях, острых панкреатитах, гипертериозе.

Полученные результаты сравнивали показателями контрольной и интактной групп. Цифровой материал обработан методом вариационной статистики.

Результаты и их обсуждение. Для оценки развития гиперхолестеринемии и ее роли в нарушении эндотелия сосудов нами было изучены показатели липидного спектра сыворотки крови экспериментальных животных. Проведенные исследования показали, что 30-, 60- и 90-дневное экзогенное



введение подопытным животным холестерина (по 0,2г на 1кг массы тела) сопровождалось серьезными сдвигами в изучаемых показателях липидного обмена. Так, уровень триацилглицеридов в сыворотке крови при 30-дневном введении статистически значимо возрос до $0,870 \pm 0,016$ ммоль/л, при значении этого показателя у интактных кроликов $0,686 \pm 0,018$ ммоль/л, превышая их в 1,27 раза.

По мере увеличения продолжительности введения холестерина уровень триглицеридов в сыворотке крови прогрессивно возрастает до $1,38 \pm 0,06$ и $1,50 \pm 0,06$ ммоль/л, что превышает показатели интактных кроликов в 2 и 2,19 раза, соответственно срокам. Как видно из приведенных данных, длительное введение холестерина сопровождается развитием гипертриглицеридемии, выраженность которой зависит от срока эксперимента.

Содержание общего ХС в сыворотке крови кроликов с гиперхолестеринемией также прогрессивно возрастает. Так, если на 30-е сутки опыта нами отмечено увеличение уровня общего холестерина лишь в 1,38 раза, то в дальнейшем на 60-е и 90-е сутки данный показатель превышал значения интактных животных в 1,92 и 2,3 раза, соответственно срокам.

Уровень холестерина в липопротеине очень низкой плотности после месячного введения холестерина повысился статистически значимо в 1,27 раза, а после 2- и 3-месячного введения – в 2 и 2,18 раза соответственно, по сравнению с показателями интактной группой кроликов. Содержание холестерина в липопротеине низкой плотности в тех же сроках эксперимента повышалось в 1,89; 2,81 и 3,65 раза, соответственно относительно значений интактных кроликов, соответственно относительно значений интактных кроликов. В то же время уровень холестерина в липопротеине высокой плотности статистически значимо снижалось в 1,31; 1,27 и 1,61 раза соответственно на 30, 60 и 90 сутки экспериментов по сравнению с показателями интактной группой животных.

Как видно из приведенных данных, у кроликов при экзогенном введении холестерина отмечается развитие дислипопротеидемии. У животных развивается III тип дислипопротеидемий – дисбеталипопротеидемия [10]. Согласно данным литературы, для данного вида гиперлипопротеидемий характерно наличие липопротеина очень низкой плотности и липопротеина низкой плотности, имеющих высокое содержание холестерина и высокую электрофоретическую подвижность, т.е. наличие патологических липопротеинов очень низкой плотности. Содержание триглицеридов и холестерина повышено. Именно этот тип часто наблюдается при атеросклерозе, сочетающемся с развитием коронарной недостаточности, высокая степень поражения всего сосудистого русла, в некоторых случаях нарушение толерантности к глюкозе.



Для выяснения атерогенного риска у экспериментальных животных нами был рассчитан коэффициент атерогенности. Наиболее опасна для организма ситуация, когда высокий уровень липопротеинов очень низкой плотности или липопротеинов низкой плотности сочетается с низким содержанием липопротеинов высокой плотности. Расчет коэффициента атерогенности показал высокий риск развития атеросклероза у экспериментальных животных.

Коэффициент атерогенности прогрессивно возрастает по мере длительности введения холестерина кроликам. Данный показатель, если при 1-месячном введении возрастал с $1,46 \pm 0,10$ у интактных кроликов до $3,47 \pm 0,18$, статистически значимо превышая нормативные значения в 2,38 раза. В последующие сроки данный показатель прогрессивно повышается до $5,53 \pm 0,66$ и $8,75 \pm 0,91$, превышая значения интактных животных в 3,79 и 6 раза, соответственно срокам 2 и 3 месяца.

Полученные результаты показывают, что экспериментальный атеросклероз характеризуется повышением содержания триглицеридов и общего холестерина в сыворотке крови, развивается III тип дислиппротеидемий – дисбеталипопротеидемия. Выраженность изменения показателей липидного спектра сыворотки крови прогрессивно возрастает по мере удлинения продолжительности введения экзогенного холестерина с резким увеличением коэффициента атерогенности. Эти данные указывают на необходимость учета их влияния на сосудистую стенку и формирования ее дисфункции.

Выводы. Экспериментальная гиперхолестеринемия проявляется дисфункцией эндотелия. Это обусловлено взаимосвязанными изменениями уровня С-реактивный белок, эндотелина-1 и гомоцистеина, выраженность которых зависела от срока эксперимента и концентрации холестерина в ЛПНП, что приводит к атерогенезу, нарушению целостности эндотелий сосудов и ее дисфункции. В динамике гиперхолестеринемии и атеросклероза в сыворотке крови происходят заметные нарушения в NO-эргической системе. Эти нарушения характеризуются дефицитом NO_x , обусловленного низкой активностью NOS, а также накоплением в них продукта биопревращения оксида азота – пероксинитрита за счет повышения активности нитрат-редуктазы и, видимо, несостоятельности системы антиоксидантной защиты. Несомненно, дефиниции оксида азота в сыворотке крови сопровождаются неполноценным функционированием механизмов, направленных на регулирование функциональной активности не только эндотелия сосудов, но и форменных элементов крови, способствуют запуску соответствующих эндотелиальных механизмов по принципу обратной связи, что отрицательно сказывается на течении и исходе изучаемой патологии. Это обстоятельство требует учета выявленных нами нарушений в выборе стратегии и тактики лечения гиперхолестеринемии и атеросклероза.



В основе развития дисфункции эндотелия при гиперхолестеринемии важную роль играют уменьшение синтеза эндотелиального оксида азота и увеличение его активных радикалов, обуславливая модификацию липопротеинов низкой плотности и их оседание в эндотелии сосудов.

ИСПОЛЬЗОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА:

1. Полонская А. А., Горшунова Ю. С., Толмачев Д. А. Сердечно-сосудистые заболевания как медико-социальная проблема // Modern Science. – 2021. – С. 110-114.,
2. Кочурова Д. Е. Влияние тревожности на возникновение ишемической болезни сердца // Форум молодых ученых. – 2020. – №. 12. – С. 281-288.
3. Стороженко П. А. и др. Молекулярные основы атерогенеза // Инноватика и экспертиза: научные труды. – 2019. – №. 3 (28). – С. 77.].
4. Echeverria C. et al. Endothelial dysfunction in pregnancy metabolic disorders // Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease. – 2020. – Т. 1866. – №. 2. – С. 165414.
5. 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.
6. Паневина А. С. и др. Эндотелий: про-и анти тромботическая активность стенки сосудов. Современное состояние вопроса // Вопросы гинекологии. – 2022. – Т. 21. – №. 2. – С. 100-106.
7. Тодоров С. С. Роль гладких мышечных клеток и макрофагов в развитии осложненных форм атеросклероза артерий // Кардиология. – 2019. – Т. 59. – №. 1. – С. 57-61.
8. Аронов Д. М., Бубнова М. Г., Драпкина О. М. Патогенез атеросклероза через призму нарушения функций микрососудов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – Т. 20. – №. 7. – С. 133-142..
9. Ставчиков Е. Л., Зиновкин И. В. Коэффициент атерогенности как прогностический критерий гликемического контроля у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, осложнённых синдромом диабетической стопы. – 2021.
10. Блохина А. В. и др. Семейная дисбеталипопротеидемия: высокоатерогенное и недостаточно диагностируемое заболевание // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – Т. 20. – №. 6. – С. 117-126.
11. Байкулов А. К. Влияние хитозана на синтез ДНК и РНК при ожогах // Врач-аспирант. – 2012. – Т. 53. – №. 4. – С. 26-29.
12. БАЙКУЛОВ А. К., ЮСУФОВ Р. Ф., РУЗИЕВ К. А. Зависимость дисфункции эндотелия с содержанием гомоцистеина в крови при



экспериментальной гиперхолестеринемии //образование наука и
инновационные идеи в мире. – 2023. – Т. 17. – №. 1. – С. 101-107.

13. Kenjayevich B. A. et al. Changes of basic intermediates in blood in
myocardial infarction //Journal of Positive School Psychology. – 2022. – С. 1775-1781.

14. Kenjayevich B. A. et al. Investigation of the skin-resorptive effect of
manufactured chitosan //european journal of modern medicine and practice. – 2022. –
Т. 2. – №. 5. – С. 102-106.