

УДК: 616.12-008.331

ЭКСПЕРИМЕНТАЛ ГИПЕРЛИПОПРОТЕИНЕМИЯДА ЭНДОТЕЛИЙ ДИСФУНКЦИЯСИ



Байкулов Азим Кенжаевич, Советов Карокул Ташанович
Самарканд давлат тиббиёт университети, Ўзбекистон Республикаси, Самарканд ш.

ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГИПЕРЛИПОПРОТЕИНЕМИИ

Байкулов Азим Кенжаевич, Советов Карокул Ташанович
Самаркандский государственный медицинский университет, Республика Узбекистан, г. Самарканд

ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN EXPERIMENTAL HYPERLIPOPROTEINEMIA

Baikulov Azim Kenjaevich, Savetov Karokul Tashanovich
Samarkand State Medical University, Republic of Uzbekistan, Samarkand

ORCID: <https://orcid.org/orcid-0000-0002-1139-1436>,

ORCID: <https://orcid.org/orcid-0000-0002-7058-6591>

e-mail: azimbaykulov81@mail.ru

e-mail: savetovqoraqul@gmail.com

Резюме. Юрак-қон томир касалликлари ва атеросклероз бутун дунё бўйлаб ногиронлик ва ўлимнинг асосий сабабларидан бири бўлиб қолмоқда. Экспериментал атеросклерозда қон томир эндотелиал дисфункцияси ва гиперлиппротеинемия ўртасидаги муносабатни ўрганиш. Тажрибалар ўртача вазни 2,5-3,0кг бўлган 28 та шиншилла зотли қўнлариди ўтказилди. Дори воситаларининг таъсири динамикада ўрганилди: дастлабки 3 ойлик ҳолат ва препаратни қабул қилишдан бир ой ўтгач. Олинган натижалар назорат ва интакт гуруҳлар натижалари билан солиштирилди. Холестериннинг узоқ муддатли қўлланилиши гипертриглицеридемиянинг ривожланиши билан бирга келади, унинг таъсири тажриба давомийлигига боғлиқ. Гиперхолестеролемида эндотелиал дисфункциянинг ривожланишида муҳим ролни эндотелиал азот оксиди синтезининг пасайиши ва унинг фаол радикалларининг кўпайиши, паст зичликдаги липопропротеинларнинг модификациясини ва уларнинг томир эндотелийсида чўкишини келтириб чиқаради.

Калим сўзлар: эндотелиал дисфункция, атеросклероз, аутоиммун жараёнлар, гиперхолестеролемиа, гиперлиппротеинемия.

Abstract. Cardiovascular disease and atherosclerosis remain one of the leading causes of disability and death worldwide. Study of the relationship between vascular endothelial dysfunction and hyperlipoproteinemia in experimental atherosclerosis. The experiments were carried out on 28 chinchilla rabbits with an average weight of 2.5-3.0 kg. The effect of the drug was studied in dynamics: the first 3 months and 1 month after taking the drug. The results obtained were compared with the results of the control and intact groups. Prolonged use of cholesterol is accompanied by the development of hypertriglyceridemia, the effect of which depends on the duration of the experiment. An important role in the development of endothelial dysfunction in hypercholesterolemia is played by a decrease in the synthesis of endothelial nitric oxide and an increase in its active radicals, modification of low-density lipoproteins and their deposition in the vascular endothelium.

Key words: endothelial dysfunction, atherosclerosis, autoimmune processes, hypercholesterolemia, hyperlipoproteinemia.

Кириш. Юрак-қон томир касалликлари ва биринчи навбатда атеросклероз бутун дунё бўйлаб ногиронлик ва ўлимнинг асосий сабабларидан бири бўлиб қолмоқда [1, 2]. Сўнгги йил-

ларда кўплаб янги маълумотлар атеросклерознинг патогенези ҳақидаги тушунчамизни сезиларли даражада кенгайтиришга имкон берди. Ҳозирги вақтда эндотелиал дисфункциянинг хужайра ва

молекуляр асосларини ўрганишга катта эътибор берилмоқда. Бу эндотелийнинг организмдаги го-меостазни сақлаш, томирлар тонусини тартибга солиш ва маҳаллий гормонал функцияларни таъминлашдаги муҳим роли билан боғлиқ [3, 4].

Кўпгина касалликларда эндотелиал дис-функциялар кузатилади: яллиғланиш, атероскле-роз, аутоиммун жараёнлар, механик шикастланиш ва бошқалар. Аммо унинг муҳим роли атероскле-рознинг ривожланишига боғлиқ. Эндотелиал дисфункция атерогенезнинг энг муҳим босқичларидан биридир. Бу ангиографик жиҳатдан ўзгармаган ва биров ўзгарган коронар артерияларга эга бўлган коронар юрак касаллиги бўлган беморларда ўтказилган кўплаб тадқиқотлар натижалари билан тасдиқланади. Физиологик шароитда қон томир эндотелийси нафақат етарли вазодилатацияни таъминлайди, балки тромбоцитларнинг фаоллашиши ва ёпи-шишини назорат қилади, қон ивишини стимуллади ва лейкоцитлар ёпишишини фаол-лаштиришга асосланган яллиғланиш жараёнини олдини олади [5].

Атеросклеротик томир ўзгаришларининг шаклланиши, шунингдек, мЗПЛ ни ўз ичига олган пероксид билан ўзгартирилган Апо-Б нинг ички органлар ва тўқималарнинг хужайралари, асосан томир девори билан ўзаро таъсирини ўз ичига олади [6, 7]. Ушбу макромолекулалар ва улар учун артерия деворларининг ўтказувчанлиги ошиши артерия интимасида патологик жараён-нинг пайдо бўлиши учун зарур ва етарли. Бу жа-раён фақат яллиғланиш хужайралари мавжудли-гида ривожланиши мумкин [8].

Мақсад. Экспериментал атеросклерозда қон томир эндотелиал дисфункцияси ва гиперли-попротеинемия ўртасидаги муносабатни ўрганиш.

Материал ва усуллар. Тажрибалар стандарт диетада сақланадиган ўртача вазни 2,5-3,0кг бўлган 28 бош шиншилла зотли қуёнларида ўтказилди. Экспериментал ҳайвонларда экспериментал гиперхолестеролемиа модели Аничков усули ёрдамида амалга оширилди. Экспериментал гиперхолестеролемиа кунгабоқар ёғидаги эриган холестеринни 3 ой давомида ҳар куни 1кг тана вазнига 0,2г нисбатда оғиз орқали юбориш натижасида юзага келди [9].

Тажриба бошланганидан 2 ой ўтгач, қуёнлар қуйидаги гуруҳларга бўлинган:

1-гуруҳ - 3 та қуён, улар ҳар куни оғиз бўшлиғи орқали 1,0мл/кг миқдорида ўсимлик мойи билан қўшимча боқилган;

2-гуруҳ экспериментал гиперхолестеролемиа моделида сув билан коррекцияланган - назорат (5 та қуён);

3-гуруҳ экспериментал гиперхолестеролемиа моделида гемфибразил 100мг/кг билан коррекцияланган (5 қуён);

4-гуруҳ экспериментал гиперхолестеролемиа модели 25мкг/кг (5 та қуён) хитозан -1 ҳосиласи билан коррекцияланган;

5-гуруҳ экспериментал гиперхолестеролемиа модели 2-чи хитозан ҳосиласи 50 мкг/кг (5 қуён) хитозан -2 ҳосиласи билан коррекцияланган;

6-гуруҳ экспериментал гиперхолестеролемиа модели 15 бирлик/кг (5 қуён) гепарин коррекцияланган.

Дори воситаларининг таъсири динамикада ўрганилди: дастлабки 3 ойлик ҳолат ва препаратни қабул қилишдан бир ой ўтгач. Олинган натижалар назорат ва бузилмаган гуруҳлар натижалари билан солиштирилди.

Турли касалликларда липидлар алмашинуви бузилишларининг хусусиятларини ўрганишда липидлар алмашинуви метаболитларини аниқлаш муҳим ўрин тутади. Ушбу мақсадлар учун лабораториялар қон зардобиди липид алмашинуви метаболитларининг концентрациясини аниқланди. Умумий қон липидлари, триглицеридлар, фосфолипидлар, ёғ кислоталари, холестерин ва унинг эфирлари ва липидлар алмашинувининг бошқа кўрсаткичларини аниқлаш усулларидан фойдаландик.

Тадқиқот учун 12 соатлик очликдан кейин қуёнларнинг қулоқ венасидан қон олинди. Қон зардобиди умумий холестерин миқдори, унинг транспорт шаклларидаги холестерин миқдори аниқланди: жуда паст, паст ва юқори зичликдаги липопротеинлардаги холестерин, триглицеридлар Screen Master plus биокимёвий анализаторда аниқланди. Олинган маълумотлар асосида атероген коэффициенти ҳисоблаб чиқилган.

Қон зардобидидаги умумий холестерин миқдори 150-250 мг/дл (ўртача қиймат 200 мг/дл) ни ташкил қилади. Ёғ кислоталари билан холестерин эфирлари умумий холестериннинг 60-70% ва эркин холестериннинг 30-40% ни ташкил қилади. Қон зардобидида эркин холестерин ва эфирлари билан боғланган холестерин нисбати доимий қийматдир. Микседема, менингит, диабет, атеросклероз ва баъзи жигар касалликлари билан плазмадаги холестериннинг кўпайишида (гиперхолестеролемиа) кузатилади. Ирсий гиперхолестеролемиа ҳам тавсифланган. Плазма холестеринининг пасайиши (гипохолестеролемиа) сурункали юрак етишмовчилиги, ўткир юқумли касалликлар, ўткир панкреатит, гипертирозидизмда кузатилади.

Олинган натижалар назорат ва бузилмаган гуруҳлар натижалари билан солиштирилди. Рақамли материал вариацион статистикаси усули билан қайта ишланди.

Натижалар ва унинг муҳокамаси. Гиперхолестеринемия ривожланишини ва унинг қон томир эндотелиал бузилишлардаги ролини

баҳолаш учун биз экспериментал ҳайвонларнинг кон зардобдаги липид спектрининг параметрларини ўргандик. Тадқиқотлар шуни кўрсатдики, холестеринни тажриба ҳайвонларига 30, 60 ва 90 кунлик экзоген юбориш (1 кг тана вазнига 0,2 г) липидлар алмашинувининг ўрганилаётган параметрларида жиддий ўзгаришлар билан бирга бўлган. Шундай қилиб, кон зардобдаги триацилглицеридлар миқдори 30 кунлик қабулдан кейин статистик жиҳатдан сезиларли даражада ошиб, $0,870 \pm 0,016$ ммоль/л га етди, интакт куёнларда бу кўрсаткичнинг қиймати $0,686 \pm 0,018$ ммоль/л ни ташкил этиб, улардан 1,27 марта ошиб кетди.

Холестеринни қабул қилиш давомийлиги ошгани сайин кон зардобдаги триглицеридлар даражаси босқичма-босқич $1,38 \pm 0,06$ ва $1,50 \pm 0,06$ ммоль/л гача кўтарилади, бу эса интакт куёнларнинг кўрсаткичларидан мос равишда 2 ва 2,19 мартага ошади. Юқоридаги маълумотлардан кўриниб турибдики, холестеринни узок муддат қўллаш гипертриглицеридемиа ривожланиши билан бирга келади, унинг зўравонлиги тажриба давомийлигига боғлиқ.

Гиперхолестеролемиа билан оғриган куёнларнинг кон зардобдаги умумий холестерин миқдори ҳам аста-секин ўсиб боради. Шундай қилиб, агар тажрибанинг 30-кунда биз умумий холестерин даражасининг атиги 1,38 марта ошганини қайд этган бўлсак, 60 ва 90-кунларда бу кўрсаткич бузилмаган ҳайвонларнинг кўрсаткичларидан 1,92 ва 2,3 бараварга ошди. муддатлари.

Ойлик холестерин инъекциясидан сўнг жуда паст зичликдаги липопротеинларда холестерин даражаси статистик жиҳатдан сезиларли даражада 1,27 марта, қабул қилинганидан 2 ва 3 ой ўтгач - куёнларнинг бузилмаган гуруҳининг параметрларига нисбатан мос равишда 2 ва 2,18 марта ошди. Тажрибанинг бир хил шартларида паст зичликдаги липопротеинда холестерин миқдори 1,89 га ошди; интакт куёнларнинг қийматларига нисбатан мос равишда 2,81 ва 3,65 марта, назорат куёнларнинг қийматларига нисбатан. Шу билан бирга, юқори зичликдаги липопротеинларда холестерин даражаси 1,31 да статистик жиҳатдан сезиларли даражада камайди; экспериментларнинг 30, 60 ва 90-кунларида ҳайвонларнинг назорат гуруҳи индекслари билан солиштирганда мос равишда 1,27 ва 1,61 марта ошди.

Юқоридаги маълумотлардан кўриниб турибдики, холестеринни экзоген юбориш билан куёнларда дислипопротеинемиа ривожланиши қайд этилган. Ҳайвонларда III турдаги дислипопротеинемиа - дисбеталипопротеинемиа ривожланади. Адабиётга кўра, гиперлипопротеинемиянинг бу тури юқори

холестерин миқдори ва юқори электрофоретик ҳаракатчанликка ега бўлган жуда паст зичликдаги липопротеин ва паст зичликдаги липопротеин мавжудлиги билан тавсифланади, яъни. жуда паст зичликдаги патологик липопротеинларнинг мавжудлиги триглицеридлар ва холестерин миқдори ортади [10]. Айнан шу тур атеросклерозда тез-тез кузатилади, бу коронар етишмовчиликнинг ривожланиши, бутун томир интимаси юқори даражадаги шикастланишига олиб келади.

Экспериментал ҳайвонларда атерогенлик хавфини аниқлаш учун атерогенлик коэффицентини ҳисобланди. Тана учун энг хавфли ҳолат - жуда паст зичликдаги липопротеинларнинг юқори даражаси ёки паст зичликдаги липопротеинлар юқори зичликдаги липопротеинларнинг паст миқдори ошиши ҳисобланади. Атерогенлик коэффицентини ҳисоблаш тажриба ҳайвонларида атеросклерознинг юқори хавфини кўрсатди.

Атерогенлик коэффицентини куёнларга холестеринни қўллаш давомийлиги билан аста-секин ўсиб боради. Бу кўрсаткич, агар 1 ойлик қўллашдан кейин бузилмаган куёнларда $1,46 \pm 0,10$ дан $3,47 \pm 0,18$ гача кўтарилган бўлса, статистик жиҳатдан меъерий қийматлардан 2,38 марта ошиб кетади. Кейинги даврларда бу кўрсаткич аста-секин $5,53 \pm 0,66$ ва $8,75 \pm 0,91$ гача кўтарилиб, 2 ва 3 ой давомида бузилмаган ҳайвонларнинг қийматларидан мос равишда 3,79 ва 6 бараварга ошади.

Олинган натижалар шуни кўрсатадики, экспериментал атеросклероз кон зардобда триглицеридлар ва умумий холестерин миқдорининг ортиши билан тавсифланади ва III турдаги дислипопротеинемиа - дисбеталипопротеинемиа ривожланади. Кон зардобининг липид спектридаги ўзгаришларнинг зўравонлиги аста-секин ўсиб боради, чунки экзоген холестеринни қабул қилиш муддати атерогенлик коэффицентнинг кескин ошиши билан ортади. Ушбу маълумотлар уларнинг кон томир деворига таъсирини ва унинг дисфункциясининг шаклланишини ҳисобга олиш зарурлигини кўрсатади.

Хулоса. Экспериментал гиперхолестеролемиа эндотелиал дисфункция билан намоён бўлади. Бу С-реактив оксил, эндотелин-1 ва гомоцистеин даражасидаги ўзаро боғлиқ ўзгаришлар билан боғлиқ бўлиб, уларнинг ортиши тажриба давомийлиги ва ЗПЛдаги холестерин концентрациясига боғлиқ бўлиб, бу атерогенезга, кон томир яхлитлигини бузишга эндотелийси ва унинг дисфункцияси олиб келади. Кон зардобда гиперхолестеролемиа ва атеросклероз динамикасида NO - эргик тизимда сезиларли бузилишлар мавжуд. Бу касалликлар паст NOS фаоллиги туфайли NO_x

танкислиги, шунингдек, нитрат редуктаза фаоллигининг ошиши ва, эҳтимол, антиоксидант мудофаа тизимининг ишламай қолиши туфайли азот оксиди биоконверсия маҳсулоти бўлган пероксинитритнинг тўпланиши билан тавсифланади. Шубҳасиз, қон зардобдаги азот оксиди таърифлари нафақат қон томир эндотелиясининг, балки қон хужайраларининг функционал фаоллигини тартибга солишга қаратилган механизмларнинг бузилиши билан бирга келади, бу эса тегишли эндотелиал механизмларни қайта алоқа принципи бўйича ишга туширишга ёрдам беради, ўрганилаётган патологиянинг бориши ва натижасига салбий таъсир қилади. Бу ҳолат гиперхолестеролемиа ва атеросклерозни даволаш стратегияси ва тактикасини танлашда биз аниқлаган дисфункцияни ҳисобга олишни талаб қилади.

Гиперхолестеролемиада эндотелиал дисфункциянинг ривожланишида муҳим ролни эндотелиал азот оксиди синтезининг пасайиши ва унинг фаол радикалларининг кўпайиши, зичлиги паст липопротеинларнинг модификациясини ва уларнинг томир эндотелиясида чўкишини келтириб чиқаради.

Адабиётлар:

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 антиромбогенная 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.

ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГИПЕРЛИПОПРОТЕИНЕМИИ

Байкулов А.К., Советов К.Т.

Резюме. Сердечно-сосудистые заболевания и атеросклероз остаются одной из ведущих причин инвалидности и смертности во всем мире. Изучение взаимосвязи дисфункции эндотелия сосудов и гиперлипопротеинемии при экспериментальном атеросклерозе. Опыты проведены на 28 кроликах породы шиншилла средней массой 2,5-3,0 кг. Действие препарата изучали в динамике: первые 3 мес и 1 мес после приема препарата. Полученные результаты сравнивали с результатами контрольной и интактной групп. Длительное применение холестерина сопровождается развитием гипертриглицеридемии, эффект которой зависит от продолжительности эксперимента. Важную роль в развитии эндотелиальной дисфункции при гиперхолестеринемии играют снижение синтеза эндотелиального оксида азота и увеличение его активных радикалов, модификация липопротеидов низкой плотности и их отложение в эндотелии сосудов.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, атеросклероз, аутоиммунные процессы, гиперхолестеринемия, гиперлипопротеинемия.