

ДИНАМИКА НИТРЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИИ

*Тошбоев Феруз Низомиддинович¹,
Ахмадов Джавахир Зойрович²,
Эшанкулов Зоиржон Ахмадович³*

¹Самаркандский государственный медицинский университет, ²Самаркандский государственный медицинский университет, ординатор кафедры фармацевтической и токсикологической химии магистратуры,

³Самаркандский государственный университет ветеринарной медицины, животноводства и биотехнологии, Узбекистан, г. Самарканд

**e-mail: toshboyev122@gmail.com*

Аннотация

В настоящее время установлено, что эндотелий сосудов играет очень важную роль в функционировании сердечно-сосудистой системы. Значительно расширены классические представления о нем как об анатомическом барьере, препятствующем попаданию крови на стенки сосудов. NO синтезируется из L-аргинина под действием 3-х изоформ NO-синтазы: 2-х конститутивных - эндотелиальной (eNOS) и нейрональной (eNOS), один индуцируемый (макрофаг, iNOS). Плазматическая мембрана ENOS локализуется в альвеолах эндотелиальных клеток (лакуноподобные микроучастки размером 50-1000 нм), где связывается с кавеолином. 2,5% фосфорной кислоты (Sigma, США) и инкубируют 10 мин при комнатной температуре. Величину поглощения измеряли на спектрофотометре СФ-46 (Россия) при длине волны 546 нм. В качестве стандартного нитрита натрия (NaNO₂) [3,7,8].

Ключевые слова: eNOS синтаза, Ca²⁺-ионофоры, Ca²⁺-АТФ, ангиотензин II, простаглицлин (PGI₂), брадикинин, тромбин, АДФ.

Введение: Эндотелиальная дисфункция является начальной стадией развития атеросклероза и характеризуется нарушением релаксации эндотелийзависимых сосудов. В настоящее время установлено, что эндотелий сосудов играет очень важную роль в функционировании сердечно-сосудистой системы. Значительно расширены классические представления о нем как об анатомическом барьере, препятствующем попаданию крови на стенки сосудов [3,2,4,5]. Эти функции эндотелия сосудов осуществляются за счет синтеза и высвобождения ряда биологически активных соединений в ответ на механические и гуморальные раздражители. Сосудорасширяющие вещества, продуцируемые эндотелием сосудов, включают NO, простаглицлин (PGI₂),

различные гиперполяризующие факторы и С-натрийуретический пептид, сосудосуживающие вещества включают эндотелин-1 (ЕТ-1), ангиотензин II, тромбоксан А₂ и активные формы кислорода. Эндотелиальными модуляторами воспаления являются NO, молекула межклеточной адгезии-1 (ICAM-1), молекула сосудистой адгезии-1 (VSMC-1), Е-селектин, ядерный фактор каппа В (NF-κB). Известно, что причиной эндотелиальной дисфункции является снижение биологической активности NO, основного медиатора, выделяемого эндотелиальными клетками. NO модулирует ряд физиологических процессов в организме: подавляет адгезию и агрегацию тромбоцитов, пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток сосудов, играет ключевую роль во взаимодействии эндотелиальных клеток с циркулирующими лейкоцитами, а также роль эндотелиальных клеток влияет на проводимость. липопротеины и другие атерогенные макромолекулы. NO синтезируется из L-аргинина под действием 3-х изоформ NO-синтазы: 2-х конститутивных - эндотелиальной (eNOS) и нейрональной (nNOS), один индуцируемый (макрофаг, iNOS). Они вводят молекулярный кислород к атому азота концевой гуанидиновой группы L-аргинина [1,8,6].

Цель: изучить молекулярные механизмы эндотелиальной дисфункции с изменениями нитроергической системы при экспериментальной гиперхолестеринемии.

Материалы и методы: Опыты проведены на 28 кроликах породы шиншилла средней массой 2,5-3,0 кг, содержащихся на стандартном рационе. Модель экспериментальной гиперхолестеринемии у экспериментальных животных воспроизводили методом Аничкова. Экспериментальную гиперхолестеринемию вызывали пероральным приемом холестерина, растворенного в подсолнечном масле, в суточной дозе 0,2 г на 1 кг массы тела в течение 3 мес.

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

1 группа - интактные (3 кролика), которым ежедневно вводили растительное масло в количестве 1,0 мл/кг;

2 группа экспериментальная модель гиперхолестеринемии с приемом воды - контроль (5 кроликов);

3 группа экспериментальная модель гиперхолестеринемии с гемфибрилом 100 мг/кг (5 кроликов);

4 группа экспериментальная модель гиперхолестеринемии с 25 мкг/кг (5 кроликов) производного хитозана № 1;

5-я группа экспериментальной модели гиперхолестеринемии при введении производного хитозана 2 в дозе 50 мкг/кг (5 кроликов); Модель 6

группы экспериментальной гиперхолестеринемии с введением 15 ЕД/кг (5 кроликов) гепарина. Полученные результаты сравнивали с результатами контрольной и интактной групп. 2,5% фосфорная кислота (Sigma, США) и при комнатной температуры в течение 10 минут, инкубируют. Величину поглощения измеряли на спектрофотометре СФ-46 (Россия) при длине волны 546 нм. В качестве стандартного нитрита натрия (NaNO_2) использовали [1,3]. К 0,2 мл образца добавляли реакцию систему, содержащую 0,1 М Трис-НСl-буфер ($\text{pH} = 7,4$), в который включен CaCl_2 (10 мМ), водный раствор 0,3 мл аргинина (субстрат e NOS). Реакцию останавливали добавлением в кювету 0,02 мл 0,02% водного раствора азида натрия (NaN_3) и регистрировали уменьшение экстинкции при 340 нм на спектрофотометре СФ-46 (Россия). Полученную смесь выдерживают 30 минут на водяной бане при 37°C . После инкубации образцы энергично встряхивали до полного обесцвечивания и доводили объем до 2,0 мл дистиллированной водой. Затем добавляли реагенты на нитриты, в том числе реактив Грисса [1,4]. Уровень гидроксиламина (NH_2O^-) образовавшегося пероксинитрита определяется окислением. Реакцию начинали добавлением 0,2 мл 1,5%-ного водного раствора гидроксиламина к 0,2 мл пробы. К холостой пробе добавляли 0,1 мл H_2O . Реакцию останавливали через 10 минут добавлением 1,0 мл 4% раствора молибдата аммония. Интенсивность проявленной окраски измеряли в SF-46 при длине волны 410 нм относительно контрольного образца. Полученные результаты сравнивали с результатами контрольной и интактной групп. Цифровой материал обработан методом вариационной статистики.

Результаты и их обсуждение. NO-ергическая система играет важнейшую роль в реализации эндотелием сосудов своих функций и в возникновении его дисфункции. При развитии патологии сосудистой системы нарушается внутриклеточная передача сигнала в системе синтеза NOx с участием NOS. . В динамике экспериментального атеросклероза отмечается достоверное снижение содержания конечных продуктов оксида азота, выраженность которого соответствует развитию гиперхолестеринемии. Таким образом, количество оксида азота, рассчитанное по количеству конечного продукта, снижается в 1,29 раза по сравнению с показателями интактных кроликов на 30-й день эксперимента. К 60-м суткам введения ХС происходит дальнейшее угнетение продукции оксида азота, которое снижается в 1,19 и 1,53 раза по сравнению с показателями предыдущего периода и показателями интактных кроликов. При развитии патологического процесса количество оксида азота снижается в 1,64 и 2,11 раза соответственно до значений 30-дневной гиперхолестеринемии и интактных кроликов.

Выводы. При развитии экспериментального атеросклероза продукция эндотелиального оксида азота снижается. Действительно, определение активности eNOS показало ее прогрессирующее снижение. Так, если на 30-й день приема ХС активность фермента снижалась всего в 1,25 раза, то на 60-й и 90-й дни эксперимента это снижение составило соответственно 1,36 и 1,94 раза по сравнению с показателями интактных животных. В целом обнаруженные нами сдвиги в активности фермента NOS соответствовали сдвигам в NO_x, продукте NO-ергической системы. Биоконверсия NO_x, являющегося наиболее мощным окислителем, оказывающим негативное влияние на клеточные структуры, сопровождается увеличением продукции пероксинитрита (ONOO⁻). Учитывая, что уровень ONOO⁻ в сыворотке крови при гиперхолестеринемии значительно выше, чем у интактных кроликов.[2,3] В биоконверсии оксида азота участвует еще один фермент NO-ергической системы – нитратредуктаза. При этом, если активность фермента нитратредуктазы в сыворотке крови на 30-е сутки после введения экзогенного холестерина повышалась всего в 1,15 раза, то на 60-е и 90-е сутки - в 1,3 и 1,76 раза.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ

1. Toshboyev F. N. et al. SELECTIVITY OF YKS CATALYZATION IN THE SYNTHESIS OF VINYL ACETATE FROM ETHYLENE AND ACETIC ACID //World of Scientific news in Science. – 2023. – Т. 1. – №. 2. – С. 31-35.
2. Тошбоев Ф. Н., Анваров Т. О., Изатуллаев С. А. ОПРЕДЕЛЕНИЕ PH СРЕДЫ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ ПОТЕНЦИОМЕТРИЧЕСКИМ МЕТОДОМ //World of Scientific news in Science. – 2023. – Т. 1. – №. 1. – С. 166-169.
3. Toshboyev F. N., Tashanov O. S., Izatullayev S. A. OZIQA TARKIBIDAGI SPIRTLARNI OKSIDLANISH JARAYONINI MATIMATIK MODILASHTIRISH ORQALI XISOBLASH //GOLDEN BRAIN. – 2023. – Т. 1. – №. 28. – С. 117-120.
4. Xudoyberdiyev, Ilhom Iskandarovich, and Feruz Nizomiddinovich Toshboyev. "ETILEN VA SIRKA KISLOTADAN VINILASETAT OLINISHI JARAYONINING FIZIK-KIMYOVIY ASOSLARI." *Zamonaviy fan va ta'lim yangiliklari xalqaro ilmiy jurnal* 1.5 (2023): 59-62.
5. BAYKULOV A. K., INOYATOVA F. K. PRECLINICAL STUDY OF DRUG FORMS BASED ON CHITOSAN //EUROPEAN SCIENCE REVIEW. – С. 31-33.
6. Байкулов А. К., Убайдуллаева Г. Б., Хайитова Б. А. ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ СОСУДОВ С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГИПЕРЛИПОПРОТЕИНЕМИЕЙ //O'ZBEKISTONDA FANLARARO

INNOVATSIYALAR VA ILMIY TADQIQOTLAR JURNALI. – 2023. – T. 2. – №. 18. – C. 620-626.

7. Baikulov A. K., Rakhmanov F. H., Egamberdiyev K. E. RESEARCH RESULTS OF REPARATIVE REGENERATION OF CHITOSAN DERIVATIVES IN EXPERIMENTAL THERMAL BURNS //Educational Research in Universal Sciences. – 2022. – T. 1. – №. 2. – C. 51-55.
8. Kenjayevich B. A. Dynamics of the nitroergic system in experimental hypercholesterolemia //Int Res J Med Med Sci. – 2023. – T. 11. – №. 3. – C. 30-34.

