

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЯ И ЕЕ КОРРЕКЦИЯ

Асранов С.А.

Андижанский государственный медицинский институт

Аннотация

Гиперхолестеринемия и атеросклероз повышают риск развития ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда. Фармакологическая коррекция нарушений липидного обмена и восстановление структуры и метаболизма сердечной мышцы является важной биомедицинской задачей.

В статье рассмотрены основные подходы к коррекции дислипидемий и вызванных ими нарушений функциональной активности кардиомиоцитов. Проанализированы механизмы действия гиполипидемических препаратов, особенности их применения и побочные эффекты. Показано, что развитие атерогенных повреждений эндотелиоцитов сосудов и кардиомиоцитов сопровождается активацией множества сигнальных путей, изменением экспрессии генов, вовлеченных в метаболизм липидов, кальциевый обмен, синтез и фолдинг белков, регуляцией пролиферации, дифференцировкой и гибелью клеток.

Важную роль в атерогенном ремоделировании миокарда играют усиление активности липопротеинлипазы и внутриклеточное накопление липидов, нарушения гомеостаза (стресс) эндоплазматического ретикулума, процессов возбуждения-сокращения, усиление аутофагии.

Проанализированы возможности фармакологической коррекции атерогенного ремоделирования миокарда и кардиомиоцитов, т.е. восстановления структуры и функций сердечной мышцы.

Ключевые слова: гиперхолестеринемия, патоморфология, эксперимент.

EKSPERIMENTAL GIPERXOLESTERINEMIYA VA ULARNI KORREKTSIYA QILISH

Asranov S.A.

Andijon davlat tibbiyot instituti

Annotatsiya

Giperxolesterolemiya va ateroskleroz yurak tomirlari kasalligi va miokard infarkti rivojlanish xavfini oshiradi. Lipid metabolizmining buzilishini farmakologik tuzatish va yurak mushaklarining tuzilishi va metabolizmini tiklash muhim biomedikal vazifadir.

Maqolada dislipidemiylarni va ular keltirib chiqaradigan kardiomyositlarning funktsional faoliyatidagi buzilishlarni tuzatishning asosiy yondashuvlari muhokama qilinadi. Lipidlarni kamaytiradigan dorilarning ta'sir qilish mexanizmlari, ulardan foydalanish xususiyatlari va yon

ta'siri tahlil qilindi. Qon tomir endoteliotsitlari va kardiyomiyositlarning aterogen shikastlanishining rivojlanishi ko'plab signalizatsiya yo'llarining faollashishi, lipid metabolizmi, kaltsiy almashinuvi, oqsillarni sintezi va katlanmasi, proliferatsiyani tartibga solish, differentsiatsiya va hujayra o'limi bilan bog'liq genlarning ekspressiyasining o'zgarishi bilan birga keladi.

Miyokardning aterogen qayta tuzilishida lipoprotein lipaza faolligining oshishi va lipidlarning hujayra ichidagi to'planishi, endoplazmatik retikulumning gomeostazining buzilishi (stress), qo'zg'alish-qisqarish jarayonlari va avtofagiyaning kuchayishi muhim rol o'ynaydi.

Miyokard va kardiyomiyositlarning aterogen qayta tuzilishini farmakologik tuzatish imkoniyatlari tahlil qilindi, ya'ni yurak mushagining tuzilishi va funktsiyalarini tiklash.

Kalit so'zlar: giperxolesterolemiya, patomorfologiya, eksperiment.

EXPERIMENTAL HYPERCHOLESTEROLEMIA AND THEIR CORRECTION

Asranov S.A.

Andijan state medical institute

Abstract

Hypercholesterolemia and atherosclerosis increase the risk of coronary heart disease and myocardial infarction. Pharmacological correction of lipid metabolism disorders and restoration of the structure and metabolism of the heart muscle is an important biomedical task.

The article discusses the main approaches to the correction of dyslipidemia and the disorders of functional activity of cardiomyocytes caused by them. The mechanisms of action of lipid-lowering drugs, the features of their use and side effects are analyzed. It has been shown that the development of atherogenic damage to vascular endotheliocytes and cardiomyocytes is accompanied by activation of many signaling pathways, changes in the expression of genes involved in lipid metabolism, calcium metabolism, protein synthesis and folding, regulation of proliferation, differentiation and cell death.

An important role in atherogenic remodeling of the myocardium is played by increased lipoprotein lipase activity and intracellular lipid accumulation, disorders of homeostasis (stress) of the endoplasmic reticulum, excitation-contraction processes, and increased autophagy.

The possibilities of pharmacological correction of atherogenic remodeling of the myocardium and cardiomyocytes, i.e. restoration of the structure and functions of the heart muscle, are analyzed.

Keywords: hypercholesterolemia, pathomorphology, experiment.

Введение. Развитие атерогенных повреждений сосудов, органов и тканей происходит при активации множества сигнальных путей, изменении экспрессии генов, вовлеченных в метаболизм липидов, синтез белков, регуляции пролиферации, дифференцировки, гибели клеток.

По современным представлениям формирование атеросклеротической бляшки зависит от совокупности эндогенных и экзогенных факторов (накопления и модификации апоВ-липопротеинов на сосудистой стенке, активации эндотелиальных и гладкомышечных клеток, миграции и активации воспалительных клеток, особенно макрофагов, с образованием «пенистых» клеток) [2, 7]. Ключевую роль в развитии атеросклеротических бляшек играют повреждения эндотелиоцитов, которые могут возникать в результате нарушений кровотока в сочетании с задержкой и накоплением липопротеинов [5, 9]. В таких участках может происходить пролиферация эндотелиоцитов и гладкомышечных клеток, которая расценивается как защитная реакция.

При оценке характера и выраженности атерогенных повреждений их принято подразделять на поражения сосудов (субинтимальные скопления липидов, стабильные и нестабильные атеросклеротические бляшки) и так называемые липотоксические повреждения паренхиматозных клеток (в миокарде – кардиомиоцитов), поглощающих липиды для биосинтеза наружной и внутренних мембран (в легких – для синтеза сурфактанта), энергетического метаболизма и синтеза стероидных гормонов [1, 4, 8]. Структурно-метаболические изменения паренхиматозных клеток в разных органах в условиях гиперхолестеринемии (гиперлипидемии) носят как универсальный характер, обусловленный общностью метаболических превращений липидов для пластических и энергетических нужд клеток, так и отражают дифференцировочные особенности разных типов клеток, связанные с секрецией, накоплением липидсодержащих субстанций или биосинтезом стероидных гормонов.

При оценке патогенетического значения гиперхолестеринемии для кардиомиоцитов, прежде всего, развития их сократительной дисфункции, следует иметь в виду, что окисление жирных кислот, в том числе триглицеридов, – это основной источник энергии для сократительной активности паренхиматозных клеток. Гидролиз триглицеридов и липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) до жирных кислот и моноглицеридов осуществляется липопротеинлипазой, которая в миокарде ассоциирована преимущественно с кардиомиоцитами [3, 6, 8].

Цель исследования. Определить параметры структурных повреждений миокарда у новорожденных 22-27 нед гестации, развивавшихся в условиях хронической внутриутробной гипоксии.

Материал и методы исследования. Материалом для исследования послужили образцы сердца 10 умерших новорожденных с ЭНМТ (22-27 нед гестации), из которых 3 развивались в условиях хронической внутриутробной гипоксии (основная группа) и у 2 основной причиной смерти была асфиксия, обусловленная преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты (ПОНРП) (группа контроля).

Результаты исследования. Пациенты с геСГХС априори отнесены к категории высокого сердечно-сосудистого риска, или при наличии атеросклеротических ССЗ – очень высокого риска с целевым уровнем ХС ЛНП менее 1,8 и 1,4 ммоль/л соответственно. Как в национальном, так и глобальном регистрах СГХС имеются большой разрыв между текущими рекомендациями по целевому уровню ХС ЛНП и частотой достижения этих показателей. Можно выявить 2 направления, непосредственно влияющих на достижение успеха в лечении.

К первому относится врачебное участие и взаимодействие с пациентом. Доступное разъяснение роли атерогенных липопротеидов в развитии ССЗ атеросклеротического генеза и важности соблюдения врачебных рекомендаций является основополагающим в снижении бремени ССЗ. Для пациентов с СГХС, у которых кумулятивное бремя холестериновой нагрузки прогрессивно увеличивается с каждым годом, крайне важным считается наблюдение в специализированном липидном центре и подбор адекватной ГЛТ с юного возраста. Как показывают данные нашего регистра, постановка диагноза СГХС приходится на возраст 47-50 лет, а под наблюдение в специализированные липидные центры пациенты поступают в 50-52 года. В кросс-секционном исследовании глобального регистра пациентов с гетерозиготной СГХС FHSC, средний возраст участников на момент постановки диагноза СГХС составил 44,4 года, причем у 40,2% участников диагноз верифицирован до 40 лет, и на момент включения в регистр возраст достиг 46,2 (34,3; 58,0) года.

В нашей стране резолюция по созданию сети липидных центров одобрена советом экспертов Национального общества по изучению атеросклероза (НОА) в 2015 г. Тогда же создана рабочая группа, определены пилотные регионы. За прошедшие годы карта липидных центров значительно расширилась, и в настоящее время активно функционируют 36 липидных центров в РУз.

В нашей работе проведен анализ причин, по которым терапия статинами, самым часто применяемым липидснижающим агентом, не использовалась в схеме ГЛТ при включении в регистр и на динамическом визите.

Полученные данные демонстрируют, что при включении в регистр ведущей причиной, по которой пациенты не принимали ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, являлось отсутствие рекомендации врача (45%), тогда как у пациентов с наблюдением в регистре врачами-липидологами терапия статинами не назначена лишь в 7% случаев.

Наряду с тем, что в регистре специалистами активно применяются разные липидснижающие агенты (допустим, 5% больных получают ингибиторы PCSK9 в монотерапии), вероятно, что многие пациенты, наблюдающиеся в регистре, получают нестатиновую ГЛТ. Эти данные подчеркивают важность курации пациентов с СГХС в специализированных липидных центрах для персонализированного подбора липидснижающей терапии и увеличения комплаентности пациентов.

Вывод. Таким образом, анализ литературы позволяет заключить, что в настоящее время для предотвращения атерогенных поражений сердца и сосудов чаще всего применяется фармакологическая коррекция гиперхолестеринемии, которая основана преимущественно на использовании статинов. Однако они обладают рядом побочных эффектов, что ограничивает их применение в терапевтических дозах. Поэтому в тяжелых случаях нарушения липидного обмена применяют комплексную терапию с использованием фибратов, никотиновой кислоты, секвестрантов желчных кислот, ω -3 полиненасыщенных жирных кислот, антиоксидантов в дополнение к статинам.

Использованная литература:

1. Диагностика и лечение нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации ВНОК. – М., 2004. – 35 с.
2. Кулешова Э.В. Антагонисты кальция и их роль при лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы (часть 2) // Вестник аритмологии. – 1999. – № 11. – С. 28–34.
3. Лушникова Е.Л., Клиникова М.Г., Молодых О.П., Непомнящих Л.М. Ультраструктурные критерии регенераторно-пластической недостаточности кардиомиоцитов при антрациклиновой

- кардиомиопатии // Бюл. exper. биол. – 2005. – Т. 139, № 4. – С. 470 – 475.
4. Непомнящих Л.М., Лушникова Е.Л., Семенов Д.Е. Очаговая дегенерация цитоплазматических органелл в кардиомиоцитах при регенераторно-пластической недостаточности миокарда // Бюл. exper. биол. – 2000. – Т. 130, № 12. – С. 675–680.
 5. Резистентная гиперхолестеринемия в клинической практике: новый взгляд на причины и возможные пути лечения / С.А. Чернов, В.И. Стеклов, А.Н. Тесля, А.Н. Кучмин, Д.В. Черкашин, Т.В. Чурсина, К.Б. Евсюков // Военно-медицинский журнал. – 2010. – № 11. – С. 25–30.
 6. Xu R., Chen J., Cong X et al. Lovastatin protects mesenchymal stem cells against hypoxia- and serum deprivation-induced apoptosis by activation of PI3K/Akt and ERK1/2 // J. Cell. Biochem. – 2008. – Vol. 103. – P. 256–269.
 7. Yokoyama M., Origasa H., Matsuzaki M. et al. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): A randomised open-label, blinded endpoint analysis // Lancet. – 2007. – Vol. 369. – P. 1090–1098.
 8. Younce C.W., Kolattukudy P.E. MCP-1 causes cardiomyoblast death via autophagy resulting from ER stress caused by oxidative stress generated by inducing a novel zinc-finger protein, MCPIP // Biochem. J. – 2010. – Vol. 426. – P. 43–53.
 9. Zhang Z., Zhang M., Li Y. et al. Simvastatin inhibits the additive activation of ERK1/2 and proliferation of rat vascular smooth muscle cells induced by combined mechanical stress and oxLDL through LOX-1 pathway // Cell Signal. – 2013. – Vol. 25. – P. 332–340.