

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

НОВЫЕ ПРИНЦИПЫ КОРРЕКЦИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО
АТЕРОСКЛЕРОЗА, ОСНОВАННЫЕ НА ОПРЕДЕЛЕНИИ 7-А-
ГИДРОКСИЛАЗЫ

(МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ)

ТАШКЕНТ – 2025

Основное учреждение разработчик:
Ташкентская медицинская академия

Составители:

Нуралиева Зарнигор Саминжон кизи – самостоятельный соискатель кафедры
медицинской и биологической химии ТМА

Сабилова Рихси Абдукадировна – профессор кафедры медицинской и
биологической химии ТМА, д.м.н.

Рецензенты

Юлдашев Н.М.– заведующий кафедры медицинской и биологической химии
ТашПМИ, д.б.н., профессор

Иноятова Ф.Х. – профессор кафедры медицинской и биологической химии
ТМА, д.б.н.

Методические рекомендации рассмотрены и утверждены на Ученом Совете
ТМА _____ мая 2025 года протокол № _____.

Проректор по научной работе
и инновациям ТМА, д.м.н., профессор

Азизова Ф.Л.

Ученый секретарь ТМА, д.м.н., профессор

Исмаилова Г.А.

Методическая рекомендация предназначена для научных сотрудников,
специалистов по фундаментальной и клинической медицины, терапевтов,
кардиологов, докторантам, соискателям и преподавателям.

Область применения: экспериментальная биохимия, кардиология.

Обоснование

Актуальность и обоснование исследования

Холестерин является важной молекулой в организме человека, избыток которого, как и его недостаток, приводит к различным заболеваниям. Большинство клиницистов ценят его роль в стабилизации клеточных плазматических мембран, но не знают о множестве других его функций. Хотя холестерин имеет важные функции, его избыток в крови может привести к развитию сердечно-сосудистых заболеваний, таких как атеросклероз. Поэтому поддержание нормального уровня холестерина в организме является ключевым для поддержания общего здоровья [1].

В печени холестерин превращается в желчные кислоты с участием фермента 7α -гидроксилазы и их солей и экскретируется из желчного пузыря в желудочно-кишечный тракт в составе желчи. Желчные кислоты и их соли в составе желчи необходимы для всасывания жиров, поступающих с пищей [1]. Роль 7α -гидроксилазы в метаболизме холестерина обусловлена значением, которое холестерин имеет для организма человека, а также важностью понимания механизмов его образования и метаболизма. 7α -гидроксилаза как ключевой фермент в метаболизме холестерина регулирует образование 7α -гидрокси холестерина – предшественника желчных кислот [2]. Понимание роли этого фермента не только помогает разгадать механизмы образования желчных кислот, но и имеет потенциальное значение для разработки новых методов лечения и профилактики заболеваний, связанных с нарушением обмена холестерина, таких как атеросклероз, гиперхолестеринемия и другие сердечно-сосудистые заболевания [3]. Таким образом, углубленное изучение роли 7α -гидроксилазы в метаболизме холестерина не только способствует расширению нашего понимания физиологии человеческого организма, но может привести к разработке инновационных подходов к лечению и профилактике холестерин-связанных заболеваний.

7 α -гидроксилаза (CYP7A1) – фермент, имеющий важное значение в метаболизме холестерина. CYP7A1 является белком, относящимся к семейству цитохрома P450. После синтеза белок транспортируется в эндоплазматический ретикулум. В основном белок CYP7A1 располагается и функционирует в гепатоцитах – основных клетках печени, где он выполняет свою функцию по метаболизму холестерина [4]. Этот фермент, локализованный в эндоплазматическом ретикулуме гепатоцитов, относится к надсемейству цитохромов P450 – CYP7. Фермент в печени находится под контролем множественных факторов: концентрации желчных кислот, холестерина, гормонов и лекарственных соединений. Регуляция активности 7 α -гидроксилазы желчными кислотами происходит по принципу обратной связи после их реабсорбции в кишечнике и транспорта через портальную вену в клетки печени [5]. Уменьшение поступления желчных кислот в печень в результате дренирования желчного протока и применения ионообменных смол стимулирует 7 α -гидроксилазу. Ингибирующее действие на ее активность оказывают первичные желчные кислоты, введенные в диету [6].

По данным Н.А. Власова и соавт. [7], экспериментальная гиперхолестеринемия у крыс приводит к активации ключевого фермента биосинтеза желчных кислот – ХС-7 α -гидроксилазы в печени, что согласуется с общеизвестными данными литературы. Действие гепатотропных лекарственных препаратов сопровождается дополнительной индукцией микросомальной ХС гидроксилазы и гипохолестеринемическим эффектом, который убывает в ряду «гепатосан – карсил – энтеросан» и практически отсутствует у аллохола. Гепатосан можно рассматривать в качестве потенциального индуктора 7 α -гидроксилазной активности. Роль 7 α -гидроксилазы (CYP7A1) в метаболизме холестерина представляет собой ключевой механизм, регулирующий баланс холестерина в организме и обеспечивающий нормальное функционирование желчевыводящей системы. Этот фермент катализирует первый и определяющий этап в синтезе желчных кислот из холестерина, что делает его центральным игроком в обмене желчи

и метаболизме липидов. Регуляция активности гена CYP7A1 и экспрессии фермента происходит под воздействием различных генетических и метаболических факторов, таких как уровень холестерина, гормональные сигналы и пищевые факторы. Современные исследования позволяют глубже понять механизмы регуляции и функции 7 α -гидроксилазы, что открывает перспективы для разработки новых методов лечения и профилактики заболеваний, связанных с нарушением метаболизма холестерина. В целом понимание роли 7 α -гидроксилазы в метаболизме холестерина является важным шагом к раз работке инновационных подходов к управлению холестериновым профилем и снижению риска сердечно-сосудистых заболеваний.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Материал и методы исследования. Экспериментальный атеросклероз воспроизводили ежедневным внутрижелудочным введением холестерина по 0,2 г на кг массы тела в течение 3 месяцев [8]. После 3-х месячного введения холестерина животных разделили на 5 групп: 1-я- интактная (норма), 2-я- кролики с экспериментальным атеросклерозом, 3-я- лечение левазо 0,057 мг/кг веса, 4-5-я - лечение тиоцином 35 и 70 мг/кг веса, 6-я - получала микст лечение. 3; 4 и 5-ю группы животных лечили в течение 30 сут. Все животные, кроме интактной группы, продолжали получать холестерин. В динамике развития экспериментальной гиперхолестеринемии и после коррекции указанными препаратами в сыворотке крови определяли содержание 7- α -гидроксилазы в сыворотке крови методом ИФА анализаторе Mindray MR-96A.

Результаты и их обсуждение: Результаты исследования активности 7- α -гидроксилазы представлено в рисунке. Как видно из рисунка активность данного фермента составило $0,77 \pm 0,08$ ng/ml. С 20-го дня эксперимента активность 7- α -гидроксилазы достоверно снижается, ее снижение составило 10,4% по отношению интактной группы. На 40-, 60-, 80-

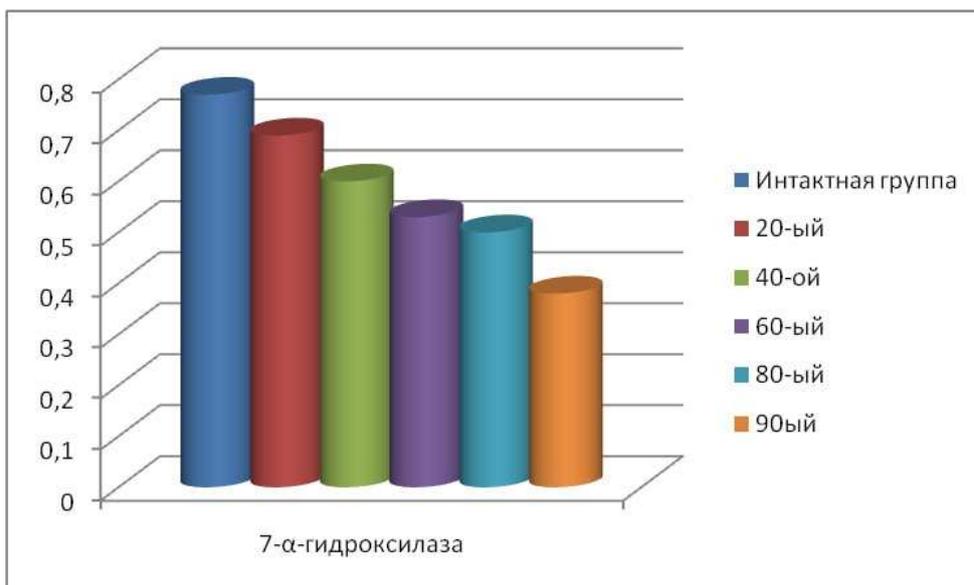


Рис. Динамика изменения активности 7- α -гидроксилазы (ng/ml) при экспериментальном атеросклерозе (n=8)

и 90-ые дни эксперимента происходит динамичное снижение активности данного фермента. Наиболее выраженное снижение ее активности установлено на 90-ый день эксперимента и оно составило 50,65% от значений интактных животных.

Гипохолестеринемические средства (ГС) - лекарственные вещества, понижающие содержание холестерина в крови и применяемые для лечения и профилактики атеросклероза. По механизму действия выделяют три основные группы ГС: нарушающие всасывание холестерина из кишечника, блокирующие синтез холестерина и усиливающие его выделение и распад. К 1-й группе относятся препараты, содержащие растительные стерины (например, бета-ситостерин), действующие по принципу конкурентного антагонизма с холестерином и некоторые вещества, содержащие Сапонины (например, диоспонин), которые при взаимодействии с холестерином образуют труднорастворимые комплексы. Ко 2-й группе относят производные уксусной кислоты (например, фенексан, цетамифен), которые задерживают синтез холестерина. Из препаратов 3-й группы наиболее известны (d-тироксин и тироксиноподобные вещества. Гипохолестеринемическое действие оказывают также препараты и масла,

содержащие ненасыщенные жирные кислоты (линетол, кукурузное масло). Содержание холестерина в крови в некоторых случаях снижается в результате применения нейротропных средств (барбамила, фенобарбитала, хлоралгидрата, аминазина, тропифена, бензогексония и др.), витаминов С, В₆, В₁₂, Е, РР, некоторых желчегонных средств, мужских половых гормонов, и др. В качестве статины мы использовали левазо в дозе 0,057 мг/кг веса. Также для коррекции гиперхолестеринемии мы использовали препарат тиоцин, синтезированный сотрудниками ТашФарМИ, в состав которого входили цинк и липоевая кислота.

Влияние тиоцина и левазо на активность 7- α -гидроксилазы при экспериментальном атеросклерозе приведено в таблице.

Таблица

Влияние тиоцина и левазо на активность 7- α -гидроксилазы (ng/ml) при экспериментальном атеросклерозе (n=8)

Группа животных	Дни исследования		
	10-ый	20-ый	30-й
интактная	0,77±0,01	0,77±0,01	0,77±0,01
контрольная	0,38±0,02	0,38±0,02	0,38±0,02
получавшие левазо	0,40±0,01*	0,51±0,01	0,6±0,02
получавшие тиоцин 35 мг/кг	0,42±0,02 *	0,54±0,01	0,62±0,01
получавшие тиоцин 70 мг/кг	0,46±0,02	0,57±0,01	0,65±0,01
получавшие тиоцин 70 мг/кг +левазо	0,61±0,02	0,66±0,01	0,72±0,03

Лечение левазо экспериментальных животных привело достоверному повышению активности 7- α -гидроксилазы на 20-, 30-е сутки лечения и составило 34,21 и 57,9% по отношению контрольной группе.

На 10- день лечения только тиоцин в дозе 70 мг/кг массы тела повышает активность 7- α -гидроксилазы ($0,46 \pm 0,02$ ng/ml, $P < 0,05$). На 20-, особенно на 30-ый день лечения тиоцином установлено достоверное увеличение активности 7- α -гидроксилазы на 42,1 и 50; 63,16 и 71,05% соответственно по сравнению с контрольной группой.

Микст лечение тиоцином и левазо привело более выраженному повышению активности 7- α -гидроксилазы во все сроки лечения по сравнению с группой, где отдельно вводили эти препараты. Наиболее выраженное повышение активности фермента установлено на 30-ый день лечения ($0,72 \pm 0,03$ ng/ml, при контроле $0,38 \pm 0,02$ ng/ml, $P < 0,05$).

Таким образом, активность 7- α -гидроксилазы снижается в динамике развития экспериментального атеросклероза, наиболее выраженное снижение ее активности установлено на 90-ый день эксперимента. Тиоцин по сравнению с левазо более выражено повышает активность 7- α -гидроксилазы. Установлен дозозависимый эффект тиоцина. Тиоцин в дозе 70 мг/кг массы тела оказывает более выраженное корригирующее действие. Микст лечение левазо и тиоцином оказывает лучший эффект на активность 7- α -гидроксилазы.

ВЫВОДЫ:

1. Развитие экспериментального атеросклероза сопровождается динамичным снижением активности 7- α -гидроксилазы. Наиболее выраженное снижение ее активности установлено на 90-ый день эксперимента и оно составило 50,65% от значений интактных животных.

2. Лечение левазо экспериментальных животных привело достоверному повышению активности 7- α -гидроксилазы.

3. Тиоцин по сравнению с левазо более выражено повышает активность 7- α -гидроксилазы. Лечение тиоцином в дозе 35 и особенно в дозе

70 мг/кг массы тела вызывает повышение активности 7- α -гидроксилазы. Установлен дозозависимый эффект тиоцина.

4. Микст лечение левазо и тиоцином оказывает лучший эффект на активность 7- α -гидроксилазы.

5. Наиболее выраженный терапевтический эффект наблюдается при комбинированном применении левазо и тиоцина в дозе 70 мг/кг массы тела, что указывает на их возможное синергетическое действие.

Оценка экономической эффективности. Проведённое исследование позволило не только определить активность 7- α -гидроксилазы, отражающее обмен холестерина, то есть превращение его в желчные кислоты, но и оценить целесообразность использования статина левазо и тиоцина с позиции затрат и терапевтического эффекта.

Сравнительный анализ показал:

Наименьшая эффективность в снижении активности 7- α -гидроксилазы отмечена при монотерапии левазо и тиоцином, что указывает на ограниченную эффективность их изолированного применения;

Тиоцин, особенно в дозе 70 мг/кг массы тела, при самостоятельном использовании продемонстрировал выраженную эффективность;

Комбинированная терапия (левазо + тиоцин) показала максимальную биохимическую эффективность, обеспечив повышение активности 7- α -гидроксилазы до значений, близких к норме, при умеренных дополнительных затратах на препараты;

Синергизм действия двух компонентов позволяет сократить длительность терапии и повысить её результативность, что снижает потенциальные расходы на лечение и повторные курсы.

Таким образом, комбинированное применение тиоцина и левазо является наиболее экономически обоснованным подходом, обеспечивая максимальный клинический и биохимический эффект при приемлемом уровне затрат.

Полученные экспериментальные данные обосновывают необходимость дальнейшего изучения тиоцина и его комбинаций с другими средствами как с точки зрения эффективности, так и в контексте экономической целесообразности. Эти данные могут лечь в основу предварительных фармакоэкономических моделей для будущих клинических испытаний и разработки новых стратегий терапии атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

Проведённое экспериментальное исследование подтвердило важную роль 7- α -гидроксилазы в диагностике, мониторинге и оценке тяжести атеросклероза. Изменение активности данного фермента достоверно отражает степень нарушения обмена холестерина и эффективность проводимой терапии.

Развитие экспериментального атеросклероза сопровождалось значительным снижением активности 7- α -гидроксилазы в сыворотке крови, что свидетельствует о нарушении обмена холестерина, превращения холестерина в желчные кислоты.

Применение изученных терапевтических схем показало, что наиболее выраженное повышение активности 7- α -гидроксилазы и приближение ее к нормальным значениям достигалось при комбинированном использовании левазо и тиоцина. Это подтверждает наличие синергетического эффекта данных препаратов, направленного на индукцию изученного фермента.

Экономическая оценка терапии также показала высокую рентабельность применения комбинированной схемы, которая позволяет добиться максимальной эффективности при оптимальных затратах.

Результаты работы подчёркивают целесообразность использования определения активности 7- α -гидроксилазы для ранней диагностики, оценки динамики заболевания и мониторинга эффективности терапии при атеросклерозе и сердечно-сосудистых заболеваниях, а также обосновывают

перспективность комбинированного терапевтического подхода в условиях экспериментального атеросклероза.

Указатель литературы

1. Емельянов, В.В. Биохимия / В.В. Емельянов, Н.Е. Максимова, Н.Н. Мочульская. Холестерин метаболизирующая активность пробиотических микроорганизмов – Екатеринбург: Издательство Уральского университета, 2016. – 134 с.-URL: https://elar.urfu.ru/bitstream/10995/44481/1/978-5-7996-1893-3_2016.pdf (дата обращения 05.05.2021)
2. Урсодезоксихолевая кислота // Medum.ru [Сайт]. – URL: <https://medum.ru/ursodeoxycholic-acid-formula> (дата обращения 07.05.2021)
3. Фёдоров И.Г. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ / И.Г. Фёдоров [и др.]. – Москва, 2015. – 47 с. [Сайт].-URL: https://rsmu.ru/fileadmin/templates/DOC/Faculties/LF/gt2/Textbooks/mp_dizzhp_o_2019.pdf (дата обращения 03.05.2021)Vieira F., Kung J., Bhatti F. Structure, genetics and function of the pulmonary associated surfactant proteins A and D: The extra-pulmonary role of these C-type lectins. *Ann Anat.* 2017; 211:184–201. doi:10.1016/j.aanat.2017.03.002
4. Хенодезоксихолевая кислота // Medum.ru [Сайт]. – URL: <https://medum.ru/henodeoksiholevaya-kislota-formula> (дата обращения 07.05.2021).
5. Хенодезоксихолевая кислота // Medum.ru [Сайт]. – URL: <https://medum.ru/henodeoksiholevaya-kislota-formula> (дата обращения 07.05.2021).
6. Емельянчик С. В. К патогенезу нарушений в головном мозге при холестазах / С. В. Емельянчик, С. М. Зиматкин // *Hepatology and Gastroenterology.* – 2017. № 1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/k->

[patogenezu-narusheniy-v-golovnom-mozge-pri-holestaze/viewer](#) (дата обращения 03.05.2021)

7. Н.А. Власова, А.Ж. Гильманов и др. Динамика активности 7 α -гидроксилазы при экспериментальной гиперхолестеринемии на фоне медикаментозной коррекции// Пермский медицинский журнал.- 2006 том XXIII № 6.-с.6-10
8. Аничков, Н. Н. Новые данные по вопросу о патологии и этиологии атеросклероза / Н. Н. Аничков, С. С. Халатов // Русский врач. – 1913. – №8. – С. 184-186.