

EVALUATION OF ENDOTHELIAL FUNCTION AND ANTIOXIDANT SYSTEM IN
PATIENTS WITH PATHOLOGY OF THE UPPER GASTROINTESTINAL TRACT
WITH CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA

Shodikulova G. Z., Samatov D. K., Gulomov J.I., Atoev T. T.

*Кафедра Внутренних болезней №3.**Самаркандский государственный медицинский университет, Узбекистан.*

ANNOTATION

The aim of the study was to study the state of endothelial function, connective tissue metabolism in patients with pathology of the upper gastrointestinal tract against the background of connective tissue dysplasia for the development of a patient management system at the primary health care level.

Материалы и методы исследования. В исследование были включены 125 пациентов с заболеваниями верхних отделов ЖКТ в возрасте от 20 до 55 лет, в среднем $32,5 \pm 13,8$ лет. Пациенты были разделены на 2 группы: в первую группу были включены 45 (36%) больных с заболеваниями верхних отделов ЖКТ без признаков ДСТ, во вторую группу 80 (64%) пациентов с признаками ДСТ, а также 20 практически здоровых лиц, принявших участие в исследовании в качестве контрольной группы.

Результаты. Клинические исследования в зависимости от возраста и пола выявили, что в основном заболевание было характерно для возрастной группы от 30 до 40 лет (51,2%). Нами были исследованы некоторые показатели NO-системы у пациентов с патологией верхних отделов ЖКТ на фоне ДСТ. Проведенные исследования продемонстрировали повышение стабильных метаболитов оксида азота в 1,12 ($P > 0,05$) и 1,34 ($P < 0,001$) раза у пациентов 1-й и 2-й группы исследования, соответственно. Следует отметить, что ответственным компонентом в синтезе оксида азота эндотелиальными клетками является eNOS. Анализ ее уровня показал тенденцию к снижению у пациентов I-й группы, тогда как у пациентов II-й группы эти изменения носили статистически значимый характер, снижаясь в 1,23 ($P < 0,001$) раза относительно значений практически здоровых лиц. По мнению ряда исследователей, низкие значения eNOS при атеросклерозе и воспалении защищают эндотелиальные клетки от апоптоза. Вместе с тем можно предположить, что некоторое снижение активности eNOS в сыворотке связано с нарушением ее выработки эндотелием вследствие десквамации эндотелиоцитов. Анализ ее активности показал прогрессивное увеличение по мере усугубления патологического процесса. Так, если у пациентов I-й группы активность iNOS возросла в 1,2 ($P > 0,05$) раза, то у больных II-й группы это повышение составило 1,36 ($P < 0,001$) раза относительно значений практически здоровых лиц. Активация iNOS, обуславливающая гиперэкспрессию NO, стимулируется активированными формами кислорода и провоспалительными цитокинами. Анализируя результаты определения пероксинитрита в сыворотке крови больных, мы выявили повышение его уровня в 1,15 ($P > 0,05$) и 1,31 ($P < 0,01$) раза, соответственно 1-й и 2-й группе. Избыток NO и усиленное образование высоко цитотоксичного ONO_2^- по типу обратной связи еще в большей степени угнетает базальный уровень активности eNOS и инициирует патологическую изоформу NOS – iNOS.

Таким образом, у пациентов 1-й и 2-й группы отмечается эндотелиальная дисфункция, обусловленная дисбалансом в NO-системе. Свободно-радикальные процессы в клетках находятся под контролем ферментативной и неферментативной систем АОЗ. Ведущая роль при этом принадлежит ферменту СОД, предупреждающему накопление свободных радикалов кислорода. Так, активность СОД у пациентов 1-й группы статистически значимо возросла до $2,518 \pm 0,284$ УЕ оп/мл ($P < 0,01$) при значении этого показателя у практически здоровых лиц $1,997 \pm 0,161$ УЕ оп/мл. При этом активность каталазы в сыворотке крови показал активизацию ее у пациентов 1-й группы до $29,27 \pm 0,90$ мккат/л при значении этого показателя у практически здоровых лиц $21,90 \pm 0,67$ мккат/л, что превышало нормативные значения в 1,34 ($P < 0,05$) раза.

<https://confrencea.org>

Видимо, у пациентов данной группы сохраняются компенсаторные механизмы регуляции функции эндотелия. В то же время у пациентов 2-й группы мы наблюдали тенденцию к снижению активности СОД до $1,800 \pm 0,085$ УЕ оп/мл, активность каталазы сохранялась в пределах значений практически здоровых лиц, составляя $20,59 \pm 0,68$ мккат/л и свидетельствуя о начале срыва компенсаторных механизмов.

В ходе исследования выявлено, что у больных с патологиями ЖКТ ассоциированными с ДСТ, установлены снижение уровня магния в крови, активизация гиалуридазы, что способствовало повышенному распаду компонентов экстрацеллюлярного матрикса с увеличением экскреции продуктов их распада. Также отмечается эндотелиальная дисфункция, обусловленная дисбалансом в NO-системе. Дисбаланс в NO-системе, в свою очередь, детерминирован гиперэкспрессией iNOS и накоплением ONO_2^- , угнетением активности eNOS.

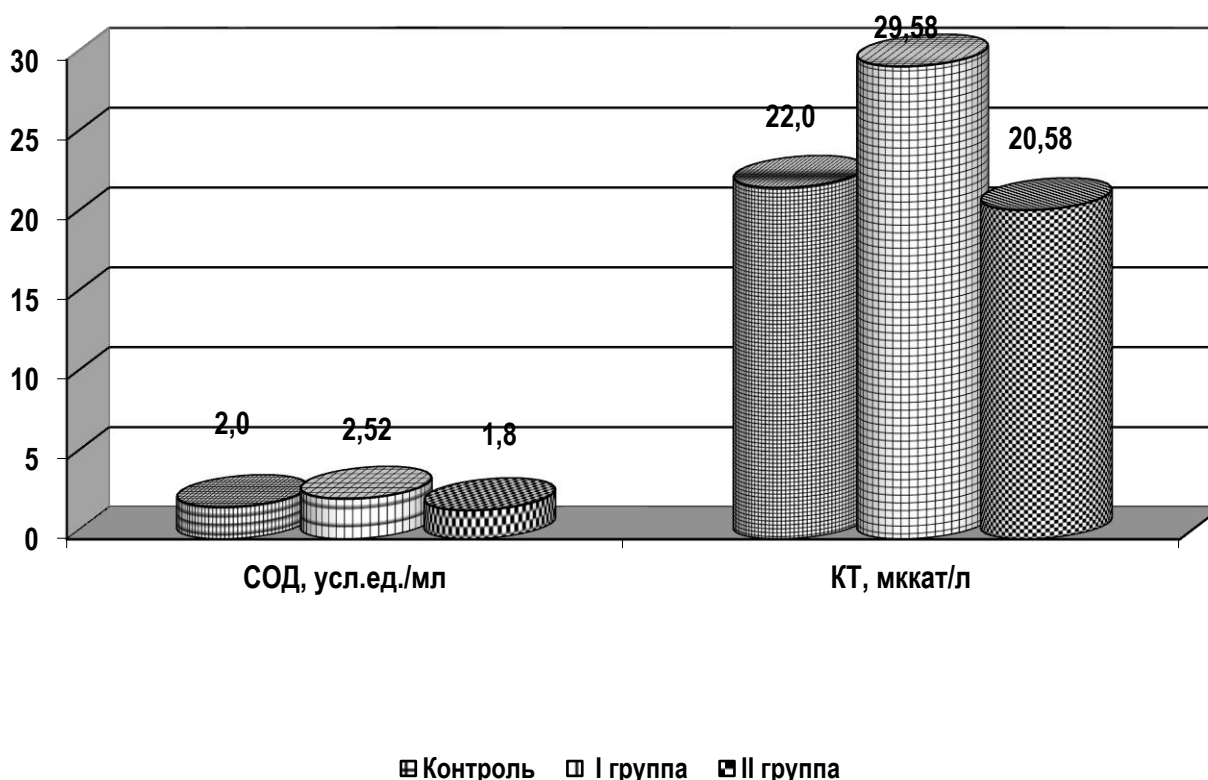


Рис. 1. Активность ферментов СОД и каталазы в крови у больных в группах исследования

Анализируя полученные данные можно предположить, что у пациентов с 1-й группы высокая активность СОД и каталазы в состоянии компенсировать процессы инактивации O_2^- . Это позволяет в определенном диапазоне удерживать высокую активность iNOS и уровень ONO_2^- , препятствуя активации ЭТ-1, ангиогенеза и поддерживая в пределах контрольных значений функцию эндотелия. Следует сказать, что создаваемое со стороны iNOS и ONO_2^- напряжение не может быть бесконечным, так как постепенно происходит истощение компенсаторных возможностей ферментов антирадикальной защиты эндотелия сосудов [37;]. В наших исследованиях это, по-видимому, проявляется у пациентов 2-й группы.

Исходя из полученных данных можно предположить, что высокая концентрация NO в сыворотке крови пациентов 2-й группы обусловлена активацией iNOS, так как фермент eNOS был угнетен. В этих условиях гиперэкспрессия NO и ONO_2^- оказывают мощный вазопрессорный эффект. В условиях вазоконстрикции и гипоксии в тканях возрастает уровень активных форм кислорода [56;].

При низкой активности СОД и высокой концентрации NO активные формы кислорода могут вступать в реакцию, взаимодействуя с образованием высокотоксичного продукта пероксинитрита [105;]. На основании полученных данных можно прийти к заключению, что морфологическим субстратом прогрессирования дезорганизации соединительной ткани у пациентов с патологией верхних отделов ЖКТ на фоне ДСТ выступает дисфункция эндотелия, стимуляция ангиогенеза и относительная несостоятельность активности ферментов системы антирадикальной защиты.

Для оценки степени выраженности дисплазии соединительной ткани определяли концентрации оксипролина и ионов магния. При исследовании уровня магния было выявлено достоверное снижение его уровня во 2-й группе, а также было обнаружено повышение активности протеолитических ферментов и экскреции суммарного оксипролина, что указывает на нарушение обменных процессов в соединительной ткани у лиц с патологией ЖКТ с ДСТ (Таб. 2).

Таблица 2.

Содержание ионов Mg^{+2} , глюкозаминогликанов, гиалуронидаз в сыворотке крови и экскреция оксипролина, $M \pm m$

| Исследуемые показатели | 1 группа, n=45 | 2 группа, n=80 |
|--------------------------------|----------------|----------------|
| Mg^{+2} , моль/л | 0,912±0,022 | 0,902±0,022 |
| ГАГ, мкмоль/л | 4,861±0,098 | 5,079±0,040 |
| ГН, мкмоль/л | 203,50±2,04 | 211,00±7,60* |
| Суммарный оксипролин, мкмоль/л | 21,79±0,55 | 25,03±0,66* |

* - $p < 0,05$ по сравнению с показателями группы больных с патологией ЖКТ без ДСТ

Учитывая, что снижение магния ведет к повреждению эндотелия, нарушению пространственной организации коллагена и эластина, ответственной за формирование компонентов экстрацеллюлярного матрикса, а также ферментов, принимающих участие в процессе фибриллогенеза [45;], можно предположить, что низкий уровень магния у пациентов 2-й группы, является одним из составных звеньев инициации механизмов прогрессирования заболевания.

На фоне снижения ионов Mg^{+2} в крови отмечается повышение активности протеолитических ферментов, в частности гиалуронидазы, значения которой возросли на 9,2% у пациентов II-й группы относительно значений практически здоровых лиц. Это способствовало ускорению распада компонентов экстрацеллюлярного матрикса с увеличением выхода его продуктов в кровь и их усиленной экспрессией. Так, содержание глюкозаминогликанов в сыворотке крови пациентов II-й группы статистически значимо возрос на 9,5% относительно значений практически здоровых лиц. Наряду с этим мы наблюдали достоверное повышение экскреции суммарного оксипролина у пациентов 2-й группы на 24,3%, относительно значений практически здоровых лиц.

На наш взгляд, одним из условий запуска процесса ангиогенеза является повышение проницаемости эндотелия. Повышение ее проницаемости связана преимущественно с действием оксида азота, синтезируемого эндотелием под действием специфических NO-синтаз. Однако, следует сказать, что свободно-радикальные процессы в клетках находятся под контролем ферментативной системы АОЗ, в которой ведущую роль играет фермент СОД. В наших исследованиях у пациентов по мере прогрессирования патологии активность фермента снижалась. Учитывая, что при низкой активности СОД высокие концентрации активных форм кислорода взаимодействуют с молекулами оксида азота с образованием пероксинитрита, можно предположить, что морфологическим субстратом прогрессирования дезорганизации соединительной ткани у пациентов выступает дисфункция эндотелия, стимуляция ангиогенеза и относительная несостоятельность активности ферментов системы антирадикальной защиты.

В связи с этим для оценки степени развития ангиогенеза и прогноза прогрессирования ДСТ мы предлагаем определение в сыворотке крови про- и антиангиогенных факторов, а также рекомендуем их использование в качестве маркеров прогрессирования патологического процесса и прогноза заболевания.

Список использованной литературы:

1. Батаев Х.М. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у лиц подросткового возраста с проявлением дисплазии соединительной ткани: иммунологические аспекты. / Батаев Х.М., Шихнабиева М.Д. // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. - 2016. №1 (18). - С. 17 - 20.
2. Земцовский Э.В. Малые аномалии сердца и диспластические фенотипы / Э.В. Земцовский, Э.Г. Малев //СПб.: Изд-во «ИВЭСЭП», 2011. - С.160.
3. Кононов А.В. Морфогенез атрофии слизистой оболочки желудка как основа фенотипа хронического гастрита / А. В. Кононов, С. И. Мозговой, М. В. Маркелова, А. Г. Шиманская // Арх. пат. - 2011. - Вып. 3. - С. 26-31.
4. Национальные рекомендации по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани. Под ред. А.И. Матынова, Г.И. Нечаевой. М.: ООО «Бионика Медиа», 2016. С. 12.
5. Рудой А.С. Заболевания верхних отделов желудочно-кишечного тракта у лиц молодого возраста, ассоциированные с наследственными нарушениями соединительной ткани: автореф. дисс. д-ра мед. наук. СПб., 2010. 40 с.
6. Саблина О.Ф. Особенности клинических и структурных проявлений атрофического процесса в слизистой оболочке желудка при дисплазии соединительной ткани / Л.А. Наумова, О.Ф. Саблина, Е.Е. Чичагова // Вестник Новгородского Государственного Университета имени Ярослава Мудрого. Серия «Медицинские науки». – 2011. – № 66. – С. 83–87.
7. Чернуха С.Н. Особенности лечения атрофических гастритов у пациентов с недифференцированной дисплазией соединительной ткани / С. Н. Чернуха. - Текст: непосредственный // Молодой ученый. - 2014. - № 10 (69). - С. 94-97.
8. Шихнабиева М.Д., Батаев Х.М., 2014. Дисплазия соединительной ткани и ее роль в развитии патологии органов пищеварения. // Врач. - 2014. - №2. - С. 7 - 9.
9. Шодикулова Г.З., Бабамурдова З.Б Клинико-диагностическое значение некоторых аутоантител к коллагенам при недифференцированной дисплазии соединительной ткани// IV съезд евразийской ассоциации терапевтов совместно с республиканской научно-практической конференцией терапевтов Узбекистана. - Ташкент, 2018. - С.31
10. Шодикулова Г.З. Клинико – лабораторные показатели и их взаимосвязь с уровнем магния при НДСТ. «Достижения науки и образования» Россия, 2019 №10 (51), стр. 41-45
11. Goldenring J. R. Oxyntic atrophy, metaplasia, and gastric cancer /J. R. Goldenring, K. T. Nam // Prog. Mol. Biol. Transl. Sci. - 2010. - Vol. 96. - P. 117-131.
12. Salis G., 2011. Systematic review: Epidemiology of gastroesophageal reflux disease in Latin America. Acta Gastroenterol Latinoam V.41 (1). P. 60-69.
13. Shodikulova G.Z., Mirzaev O.V., Babamuradova Z.B. Prevalence of clinical options of undifferentiated connective tissue dysplasia in uzbek population// LXIV international correspondence scientific and practical conference “EUROPEAN RESEARCH: innovation in science, education and technology”/ - London, United Kingdom, 2020. - P. 90-92
14. Ochojonovich A. S., Usmoilovich A. Y. About the Problems of Language Teaching to Little Children //International Journal of Culture and Modernity. – 2022. – Т. 14. – С. 30-34.
15. Abdiloyev S. O. Nemis tili darslarida frazeologizmlardan foydalanishning innovatsion usullari //Архив научных исследований. – 2022. – Т. 2. – №. 1.
16. Шаисламова М. Р., Гафурова Д. Р. Влияние стратегического маркетинга на конкурентоспособность предприятия //Молодой ученый. – 2015. – №. 7. – С. 510-513.
17. Гафурова Д. Р., Джалалов Ж. М. Управление инновациями в сфере информационно-коммуникационных технологий //International Journal of Innovative Technologies in Economy. – 2018. – №. 1 (13). – С. 83-87.
18. Ramazanovna G. D. Methodology for Evaluating the Management of Innovative Processes in the Field of Information and Communication Technologies //Webology. – 2020. – Т. 17. – №. 1. – С. 365-376.