

ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ ВАЗИРЛИГИ
ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

2024 №9

2011 йилдан чиқа бошлаган

TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASI
АХБОРОТНОМАСИ



ВЕСТНИК
ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ

Тошкент



Выпуск набран и сверстан на компьютерном издательском комплексе

редакционно-издательского отдела Ташкентской медицинской академии

Начальник отдела: М. Н. Аслонов

Редактор русского текста: О.А. Козлова

Редактор узбекского текста: М.Г. Файзиева

Редактор английского текста: А.Х. Жураев

Компьютерная корректура: З.Т. Алюшева

Учредитель: Ташкентская медицинская академия

Издание зарегистрировано в Ташкентском Городском управлении печати и информации

Регистрационное свидетельство 02-00128

Журнал внесен в список, утвержденный приказом № 201/3 от 30 декабря 2013года

реестром ВАК в раздел медицинских наук

Рукописи, оформленные в соответствии

с прилагаемыми правилами, просим направлять

по адресу: 100109, Ташкент, ул. Фароби, 2,

Главный учебный корпус ТМА,

4-й этаж, комната 444.

Контактный телефон: 214 90 64

e-mail: rio-tma@mail.ru

rio@tma.uz

Формат 60x84 1/8. Усл. печ. л. 9,75.

Гарнитура «Cambria».

Тираж 150.

Цена договорная.

Отпечатано на ризографе редакционно-издательского отдела ТМА.

100109, Ташкент, ул. Фароби, 2.

Вестник ТМА №9, 2024
РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор

проф. А.К. Шадманов

Заместитель главного редактора

проф. О.Р.Тешаев

Ответственный секретарь

проф. Ф.Х.Иноятова

ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ

акад. Аляви А.Л.

проф. Билалов Э.Н.

проф. Гадаев А.Г.

проф. Жае Вук Чои (Корея)

акад. Каримов Ш.И.

проф. Татьяна Силина (Украина)

акад. Курбанов Р.Д.

проф. Людмила Зуева (Россия)

проф. Метин Онерчи (Турция)

проф. Ми Юн (Корея)

акад. Назыров Ф.Г.

проф. Нажмутдинова Д.К.

проф. Саломова Ф.И.

проф. Саша Трескач (Германия)

проф. Шайхова Г.И.

Члены редакционного совета

проф. Акилов Ф.О. (Ташкент)

проф. Аллаева М.Д. (Ташкент)

проф. Хамдамов Б.З. (Бухара)

проф. Ирискулов Б.У. (Ташкент)

проф. Каримов М.Ш. (Ташкент)

проф. Маматкулов Б.М. (Ташкент)

проф. Охунов А.О. (Ташкент)

проф. Парпиева Н.Н. (Ташкент)

проф. Рахимбаева Г.С. (Ташкент)

проф. Хамраев А.А. (Ташкент)

проф. Холматова Б.Т. (Ташкент)

проф. Шагазатова Б.Х. (Ташкент)

Herald TMA №9, 2024

EDITORIAL BOARD

Editor in chief

prof. A.K. Shadmanov

Deputy Chief Editor

prof. O.R. Teshayev

Responsible secretary

prof. F.Kh. Inoyatova

EDITORIAL TEAM

academician Alyavi A.L.

prof. Bilalov E.N.

prof. Gadaev A.G.

prof. Jae Wook Choi (Korea)

academician Karimov Sh.I.

prof. Tatyana Silina (Ukraine)

academician Kurbanov R.D. prof. Lyudmila Zueva (Russia)

prof. Metin Onerc (Turkey)

prof. Mee Yeun (Korea)

prof. Najmutdinova D.K.

prof. Salomova F.I.

prof. Sascha Treskatch (Germany)

prof. Shaykhova G.I.

EDITORIAL COUNCIL

DSc. Abdullaeva R.M.

prof. Akilov F.O. (Tashkent)

prof. Allaeva M.D. (Tashkent)

prof. Khamdamov B.Z. (Bukhara)

prof. Iriskulov B.U. (Tashkent)

prof. Karimov M.Sh. (Tashkent)

prof. Mamatkulov B.M. (Tashkent)

prof. Okhunov A.A. (Tashkent)

prof. Parpieva N.N. (Tashkent)

prof. Rakhimbaeva G.S. (Tashkent)

prof. Khamraev A.A. (Tashkent)

prof. Kholmatova B.T. (Tashkent)

prof. Shagzatova B.X. (Tashkent)

*Journal edited and printed in the computer of Tashkent
Medical Academy editorial department*

Editorial board of Tashkent Medical Academy

Head of the department: M.N. Aslonov

Russian language editor: O.A. Kozlova

Uzbek language editor: M.G. Fayzieva

English language editor: A.X. Juraev

Corrector: Z.T. Alyusheva

Organizer: Tashkent Medical Academy

*Publication registered in editorial and information
department of Tashkent city*

Registered certificate 02-00128

*Journal approved and numbered under the order 201/3 from 30 of
December 2013 in Medical Sciences DEPARTMENT OF SUPREME ATTESTATION*

COMMISSION

COMPLETED MANUSCRIPTS PLEASE SEND following address:

*2-Farobiy street, 4 floor room 444. Administration building of TMA.
Tashkent. 100109, Toshkent, ul. Farobi, 2, TMA bosh o'quv binosi, 4-qavat,
444-xona.*

Contact number: 71- 214 90 64

e-mail: rio-tma@mail.ru. rio@tma.uz

Format 60x84 1/8. Usl. printer. l. 9.75.

Listening means «Cambria».

Circulation 150.

Negotiable price

Printed in TMA editorial and publisher department risograph

2 Farobiy street, Tashkent, 100109.

РОЛЬ 7А-ГИДРОКСИЛАЗЫ В МЕТАБОЛИЗМЕ ХОЛЕСТЕРИНА

Сабилова Р.А., Нуралиева З.С., Султанова С.А., Ашуров С.Р.

7A-GIDROKSILAZANING XOLESTERIN ALMASHINUVIDAGI ROLI

Sobirova R.A., Nuralieva Z.S., Sultonova S.A., Ashurov S.R.

THE ROLE OF 7A-HYDROXYLASE IN CHOLESTEROL METABOLISM

Sabirova R.A., Nuralieva Z.S., Sultanova S.A., Ashurov S.R.

Ташкентская медицинская академия

Xolesterinning metabolizmi, shuningdek, xolesterin almashinuvida muhim rol o'ynaydigan 7 α -gidroksilaza (CYP7A1) fermentining roli ko'rib chiqiladi, xolesterinning jigarda o't kislotalari sintezini qo'zg'atuvchi 7 α -gidroksilazaning aylanishini katalizlaydi, ichakdagi lipidlarning emulsifikatsiyasi va so'rilishi uchun zarur. 7 α -gidroksilaza faolligi gormonlar, parhez va qon xolesterin darajasi bilan tartibga solinadi. Buzilgan ferment funktsiyasi dislipidemiya va aterosklerozga olib kelishi mumkin, bu esa uni lipid kasalliklarini davolashda muhim nishonga aylantiradi.

Kalit so'zlar: xolesterin, 7 α -gidroksilaza, o't kislotalari, ateroskleroz, giperkolesterolemiya.

This review article examines cholesterol metabolism and the role of the enzyme 7 α -hydroxylase (CYP7A1), which is a key enzyme in cholesterol metabolism, catalyzing the conversion of cholesterol to 7 α -hydroxycholesterol, which triggers the synthesis of bile acids in the liver. These bile acids are essential for the emulsification and absorption of lipids in the intestine. 7 α -hydroxylase activity is regulated by hormones, diet, and blood cholesterol levels. Impaired enzyme function can lead to dyslipidemia and atherosclerosis, making it an important target for the treatment of lipid disorders.

Key words: cholesterol, 7 α -hydroxylase, bile acids, atherosclerosis, hypercholesterolemia.

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. В этом обзоре освещается недавно признанная важная роль холестерина в физиологии и патофизиологии человека.

Основой повсеместного присутствия холестерина в организме эукариот является его трехкомпонентная структура, включающая гидрофильный, гидрофобный и жесткий домены. Эта структура позволяет холестерину регулировать множество клеточных процессов, начиная от текучести и проницаемости мембран и заканчивая транскрипцией генов. Холестерин не только сам по себе является регулирующей молекулой, но и образует основу всех стероидных гормонов и аналогов витамина D. Холестерин отвечает за рост и развитие на протяжении всей жизни и может быть полезен в качестве противоракового средства. Поскольку люди обладают ограниченной способностью к катаболизму холестерина, он легко накапливается в организме [5].

Холестерин – это жироподобное вещество, которое играет в организме человека ключевую роль. Строительный материал для клеток – холестерин, необходимый для формирования клеточных мембран, обеспечивает им структурную прочность и устойчивость. Он участвует также в формировании липидных рафтов – специализированных областей в клеточной мембране, которые играют важную роль в сигнальных путях и во взаимодействии между клетками [4].

Синтез стероидных гормонов. Холестерин является предшественником для синтеза стероидных гормонов, таких как кортизол, альдостерон, эстро-

гены и тестостерон. Эти гормоны играют ключевую роль в регуляции многих биологических процессов, включая обмен веществ, иммунную функцию и репродуктивное здоровье [12].

Синтез желчных кислот. Желчные кислоты, производимые из холестерина в печени, играют важную роль в процессе пищеварения, помогая расщеплению и усвоению жиров и жирорастворимых витаминов.

Миелинизация нервных волокон. Холестерин необходим для образования миелина – оболочки, которая обеспечивает изоляцию и защиту нервных волокон, ускоряя передачу нервных импульсов [4].

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 [4].

Понимание уникальных характеристик молекулы холестерина и ее многочисленных функций поможет защитить пациентов от заболеваний, связанных с холестерином. Холестерин уникален среди биологических молекул тем, что он выполняет множество важных функций в организме человека: от размножения до транспортировки питательных веществ и активации клеточных процессов. Холестерин широко распространен в животном мире. Его концентрация тщательно регулируется несколькими механизмами обратной связи, центральным органом которых является печень. К сожалению, способность человека к катаболизму холестерина ограничена. Катаболизм может происходить во время образования желчных кислот, стероидогенеза и метаболических процессов в организме [1].

Холестерин входит в состав плазмы крови. Он поступает в организм человека в составе мяса и молочных продуктов. Холестерином особенно богаты ку-

риные яйца. Кроме того, холестерин синтезируется в организме человека преимущественно в печени. Треть холестерина, необходимого организму, человек получает с пищей, две трети синтезируется в печени. Синтез холестерина стимулируют насыщенные жиры, которые также содержатся в животной и молочной пище. Поэтому пища, которая содержит жиры, не только поставляет холестерин в организм, но и стимулирует его синтез в печени и других тканях [14].

Важнейшее значение холестерина в организме человека состоит в том, что он является незаменимым компонентом клеточных мембран. Холестерин также служит исходным материалом при биосинтезе стероидных гормонов (кортизола в надпочечниках, прогестерона в яичниках, тестостерона в яичках). В коже из модифицированного холестерина образуется витамин D. В печени холестерин превращается в желчные кислоты с участием фермента 7 α -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 [4].

Роль 7 α -гидроксилазы в метаболизме холестерина обусловлена значением, которое холестерин имеет для организма человека, а также важностью понимания механизмов его образования и метаболизма. 7 α -гидроксилаза как ключевой фермент в метаболизме холестерина регулирует образование 7 α -гидроксихолестерола – предшественника желчных кислот [11]. 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 [12]. Таким образом, углубленное изучение роли 7 α -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.

Ежесуточно в организме взрослого человека обменивается до 1,5 г холестерина. Примерно половина этого количества синтезируется в организме (эндогенный холестерин), половина поступает с пищей (экзогенный холестерин). Холестерин пищевых продуктов всасывается в тонком кишечнике при участии желчных кислот. 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 [14]. 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 [3].

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 [3].

До конца не ясна роль субстрата реакции (холестерина), в отличие от продуктов (желчных кислот), в регуляции скорости желчегенеза. Защита от гиперхолестеринемии через ускорение желчегенеза выражена у крыс и собак; у человека, как и у кроликов, – отсутствует, т.е. гиперхолестеринемия диетического происхождения может быть результатом неспособности печени отвечать на эти нагрузки увеличением синтеза желчных кислот вследствие неиндуцируемости 7 α -гидроксилазы [9]. В связи с этим обнаружение индукторов этого фермента может открыть возможности для лечения гиперхолестеринемии.

Гем является кофактором или ковалентно связанным органическим компонентом активного центра белка CYP7A1. Это одна из ключевых структурных особенностей, которая обеспечивает функциональную активность фермента. Гем имеет железо в своем центре и может переносить электроны в ходе реакций, происходящих в активном центре CYP7A1 [13].

В структуре CYP7A1 гем играет важную роль в катализе реакции гидроксирования, которая является первым шагом в синтезе кислот желчи из холестерина. В этой реакции гем в активном центре фермента взаимодействует с субстратом, холестерином и участвует в переносе электронов, что приводит к гидроксированию углеродного атома на седьмой позиции в молекуле холестерина [2].

Активный центр CYP7A1 представляет собой уникальную структурную область в белке, где происходит гидроксирование. Этот процесс заключается в добавлении гидроксильной группы (ОН-) к холестерину на седьмом углероде его молекулы [10].

В активном центре CYP7A1 происходят следующие реакции [6]:

- холестерин, как субстрат, связывается с активным центром фермента.
- гем, расположенный в активном центре, участвует в переносе электронов, что активирует молекулу холестерина для последующей реакции.
- затем происходит гидроксирование, то есть добавление гидроксильной группы к углеродному атому в седьмой позиции в молекуле холестерина.
- результат реакции – образование 7 α -гидроксихолестерола, который является первым промежуточным продуктом в синтезе кислот желчи.

Фермент 7 α -гидроксилаза выполняет следующие функции [16]:

- каталитическая активность: Основная функция CYP7A1 – каталитическое превращение холесте-

рина в 7 α -гидроксихолестерол – первый шаг в процессе синтеза кислот желчи;

- регуляция холестеринового обмена: CYP7A1 играет ключевую роль в регуляции уровня холестерина в организме. Активность этого фермента контролируется несколькими факторами, включая уровень холестерина в печени и крови, а также гормональные сигналы, такие как гормон желчного пузыря (литохолевый кислотный), который подавляет экспрессию гена CYP7A1;

- участие в обмене желчи. Продукт реакции 7 α -гидроксихолестерол является предшественником желчных кислот, которые синтезируются дальше в процессе и выделяются в кишечник для участия в пищеварении и усвоении жирных веществ.

В организме за сутки синтезируется 200-600 мг желчных кислот. Первая реакция синтеза – образование 7 α -гидроксихолестерола – является регуляторной. Роль 7 α -гидроксилазы (CYP7A1) в образовании 7 α -гидроксихолестерола связана с начальным этапом синтеза кислот желчи и регуляцией уровня холестерина в организме. Начальный шаг в синтезе кислот желчи: 7 α -гидроксихолестерол является первым промежуточным продуктом в биосинтезе желчных кислот в печени (рис. 1). Процесс начинается с гидроксирования холестерина на седьмой позиции его молекулы. Этот шаг катализируется 7 α -гидроксилазой.



Рис. 1. Кишечно-печеночная рециркуляция желчных кислот.

Регуляция активности гена CYP7A1, кодирующего 7 α -гидроксилазу, является ключевым механизмом контроля уровня холестерина в организме. Как регуляторный этап, превращение холестерина в 7 α -гидроксихолестерол через действие CYP7A1 оказывает прямое влияние на количество доступного холестерина в печени и крови. Фермент 7 α -гидроксилаза, катализирующий эту реакцию, ингибируется конечным продуктом – жёлчными кислотами (рис. 2).

Далее идет процесс превращения 7 α -гидроксихолестерола в желчные кислоты. Это ключевой этап в образовании желчи и метаболизме холестерина. Влияние 7 α -гидроксилазы на этот процесс проявляется в различных типах желчных кислот. Желчные кислоты образуются путем гидроксирования и окисления холестерина и его производных. Влияние 7 α -гидроксилазы на образование различных типов желчных кислот связано с ее специфичностью в гидроксировании холестерина. Например, участие 7 α -гидроксилазы в образовании холической и хенодесоксихолевои кислот обеспечивает метаболическое разнообразие и функциональные особенности желчных кислот.

Метаболические факторы, влияющие на активность 7 α -гидроксилазы:

- уровень холестерина: высокий уровень холестерина в печени может ингибировать активность гена CYP7A1, так как продукты его метаболизма, включая желчные кислоты, являются негативными обратными регуляторами экспрессии этого гена;

- гормональные сигналы: ряд гормонов, включая глюкокортикоиды, инсулин, тиреоидные гормоны и др., могут влиять на экспрессию гена CYP7A1 через транскрипционные механизмы;

- поступление желчных кислот: некоторые желчные кислоты, такие как литохолевая кислота, могут подавлять экспрессию гена CYP7A1 путем активации ядерных рецепторов желчных кислот (FXR);
- пищевые факторы: некоторые пищевые компоненты, такие как жиры и углеводы, могут воздействовать на активность гена CYP7A1 через регуляцию уровня инсулина и других метаболических сигналов.

Обзоры

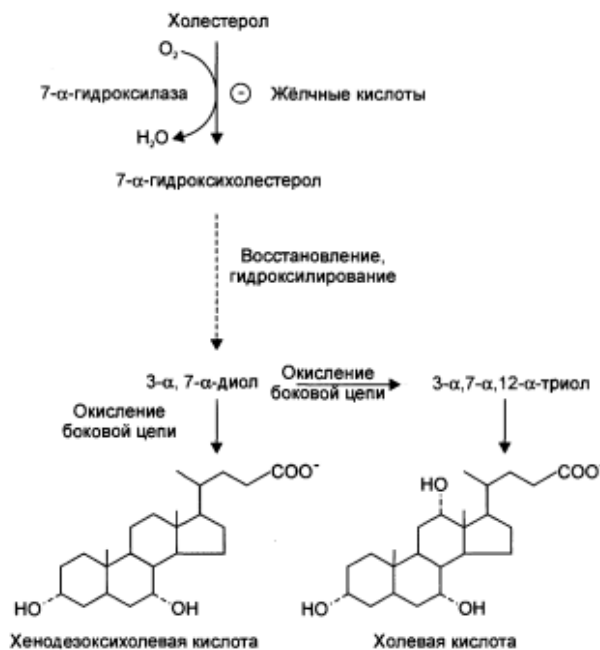


Рис. 2. Синтез первичных жёлчных кислот и его регуляция.

Современные методы исследования роли 7 α -гидроксилазы (CYP7A1) включают молекулярно-биологические, биохимические и клеточные подходы. Сюда входит клонирование гена CYP7A1 и его экспрессия для изучения структуры и функции фермента, а также генетические исследования полиморфизмов гена. Биохимические методы позволяют изучать активность фермента *in vitro* и использовать ингибиторы/активаторы для понимания механизмов его регуляции. Клеточные модели, такие как культуры гепатоцитов, используются для исследования экспрессии гена и активности фермента, а методы молекулярной биологии, например РНК-интерференция, позволяют селективно подавлять экспрессию гена для изучения его функции. Дополнительно масс-спектрометрия и анализ метаболомики используются для изучения профилей метаболитов и метаболических маркеров, связанных с активностью 7 α -гидроксилазы. Эти методы позволяют глубже понять роль фермента в метаболизме холестерина и его значимость для здоровья [7].

Ведущая роль печени, т.е. гепатоцита, в нарушении липидного обмена сегодня ни у кого не вызывает сомнений. Значение этих нарушений в развитии и прогрессировании атеросклероза, желчнокаменной болезни (холестериновый холелитиаз), липидного дистресс-синдрома трудно переоценить, т.е. главным физиологическим механизмом холестеринового гомеостаза является экскреция желчных кислот с желчью в процессе их энтерогепатической циркуляции по принципу «обратной связи», регламентирующему внутрипеченочный синтез стероида и его метаболизм в желчные кислоты. Эти процессы строго сбалансированы и происходят при непосредственном участии ферментов, главными из которых являются ГМГ-КоА редуктаза и 7 α -гидроксилаза [8].

По данным Н.А. Власова и соавт. [3], экспериментальная гиперхолестеринемия у крыс приводит к активации ключевого фермента биосинтеза желчных кислот – ХС-7 α -гидроксилазы в печени, что согласуется с общеизвестными данными литературы [18-21]. 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.

Заключение

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 [17,18]. В целом понимание роли 7 α -гидроксилазы в метаболизме холестерина является важным шагом к разработке инновационных подходов к управлению холестериновым профилем и снижению риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Со списком литературы можно ознакомиться в редакции

РОЛЬ 7 α -ГИДРОКСИЛАЗЫ В МЕТАБОЛИЗМЕ ХОЛЕСТЕРИНА

Сабирова Р.А., Нуралиева З.С.,
Султанова С.А., Ашуров С.Р.

Рассмотрен метаболизм холестерина, а также роль фермента 7 α -гидроксилазы (CYP7A1), который является ключевым в метаболизме холестерина, катализируя превращение холестерина в 7 α -гидроксихолестерин, что запускает синтез желчных кислот в печени, необходимых для эмульгирования и абсорбции липидов в кишечнике. Активность 7 α -гидроксилазы регулируется гормонами, диетой и уровнем холестерина в крови. Нарушение функции фермента может привести к дислипидемии и атеросклерозу, в связи с чем он является важной мишенью для лечения нарушений липидного обмена.

Ключевые слова: холестерин, 7 α -гидроксилаза, желчные кислоты, атеросклероз, гиперхолестеринемия.

