

Ця програма вже обговорювалася представниками Державного комітету України з промислової безпеки, охорони праці та гірничого нагляду, Федерації роботодавців України, науковцями з Національного НДІ промислової безпеки та охорони праці, фахівцями апарату ФПУ. Але, оскільки метою цієї програми є забезпечення здорових і безпечних умов праці на виробництві, зниження рівня виробничого травматизму та профзахворюваності, збереження життя і здоров'я людини на робочому місці, то очевидно, що вона торкається практично кожного громадянина України. А тому її обговорення має бути дуже серйозним і широко висвітленим в засобах масової інформації.

ЛІТЕРАТУРА

1. Коваленко Н., Лащенко О. Травматизм на виробництві: Україна серед лідерів в Європі? – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.radiosvoboda.org/content/article/16797705.html>
2. Травматизм. Профілактика травматизму. - [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.kmv.gov.ua/divinfo.asp?Id=216852>

Т.А. ШУФЛАТ, Н. М.АБАШИНА

ПЛИВ АНТИОКСИДАНТІВ НА ПРОЦЕС АТЕРОГЕНЕЗУ

Стан ендотелію судин та його функція мають важливе значення в патогенезі атеросклерозу. В роботі подані результати експериментального вивчення впливу модифікованих ліпопротеїнів низької густини на морфологію ендотелію мікросудин міокарда та кардіоміоцити, показники ліпідного обміну, а також результати дії антиоксиданта рутозиду на ці параметри.

Ключові слова: судини, ендотелій, ліпопротеїн, міокард, міокардіоцит, антиоксидант, рутозид

Состояние эндотелия сосудов и его функция играют важную роль в патогенезе атеросклероза. В работе представлены результаты экспериментального изучения влияния модифицированных липопротеинов низкой плотности на морфологию эндотелия микрососудов миокарда и кардиомиоциты, показатели липидного обмена, а также результаты воздействия антиоксиданта рутозида на эти параметры.

Ключевые слова: сосуды, эндотелий, липопротеин, миокард, миокардиоциты, антиоксидант, рутозид.

The state of vessels endothelium as well as its function are of great importance in the pathogenesis of atherosclerosis. The results of an experimental study of the influence of modified low-density lipoproteins on the morphology of endothelium of myocardium micro-vessels and cardiac cells, indicators of lipidic exchange as well as

result of the influence of rutoside antioxidant on these parameters are presented in this paper.

Key words: vessel endothelium, lipoproteins, myocardium, miokardiotsyt, antioxidant rutozyd

Відкриття вирішальної ролі ендотелію в регуляції судинного тону, кровообігу та серцевої діяльності є надзвичайно важливим досягненням. Воно дозволило не лише виявити фактори, що синтезуються ендотелієм для такої регуляції, але і з'ясувати їх визначну роль в перебігу багатьох процесів в організмі та механізми розвитку численних хвороб.

Ще в кінці 80-х років минулого століття було виявлено, що ряд біологічно активних речовин (ацетилхолін, брадикінін, АТФ та інші) реалізують свій вазодилататорний вплив лише при збереженні нормального стану ендотелію судин (1).

Хімічна деендотелізація призводить до істотного зменшення виділення біологічно активних речовин з дилататорною дією у відпливаючу кров і зменшує реактивну гіперемію при реперфузії тканин (2).

За нормальної функції ендотелію процеси вазодилатації та вазоконстрикції збалансовані. Пошкодження або активація ендотелію розривають правильні регуляторні зв'язки і призводять до ендотеліальної дисфункції – дисбалансу між релаксуючими і констрикторними чинниками (3).

Одним з численних факторів, які можуть спричинити дисфункцію ендотелію, є збільшення вмісту в крові окиснених (тобто модифікованих) ліпопротеїнів низької густини (ЛНГ). Цей чинник разом з іншими “нетрадиційними” впливами (запалення, гіпергомоцистемія, анемія) призводять до розвитку або прогресування атеро- і артеріосклерозу та їх клінічних проявів (4). Поєднувальною ланкою між вказаними чинниками в процесі атерогенезу є оксидативний стрес (5).

В експериментальних дослідженнях було виявлено, що в аортах гіперхолестеринемічних кроликів знаходиться значно більше пероксидів ліпідів, ніж в контрольній групі (6). У результатах вже згаданого вище дослідження (2) стверджено, що стрес, спричинений окисненими ЛНГ, призводить до ендотеліальної дисфункції, порушення судинного тону та розвитку атеросклерозу. В літературі з'являється все більше даних про важливість хімічної модифікації ліпопротеїнів (особливо окиснення ЛНГ) в патогенезі атеро- і артеріосклерозу.

Ключем до розуміння ролі оксидативного стресу в розвитку атеросклерозу може бути вивчення впливу окиснених ЛНГ на апоптоз клітин: такі модифіковані ліпопротеїни стимулюють апоптоз (6). Використання антиоксидантів попереджує розвиток апоптозу.

З цих позицій в останні роки стало можливим переглянути погляди на механізм дії засобів, які використовуються для лікування ІХС, як клінічної реалізації атеросклерозу

Метою нашої роботи було виявити зміни ендотелію мікроциркуляторного русла міокарда та власне кардіоміоцитів в експерименті на тваринах з індукованою

гіперліпопротеїнемією, а також протекторний вплив антиоксиданта рутозида при цьому.

Гіперліпопротеїнемію у тварин викликали за допомогою харчового навантаження глюкозою.

Стан ендотелію та клітин міокарда вивчали за допомогою електронної мікроскопії. Було також проаналізовано показники ліпідного обміну, а саме: рівні загального холестеролу (ХС), холестеролу ліпопротеїнів низької густини (ХС ЛНГ), холестеролу ліпопротеїнів високої густини (ХС ЛВГ). Оцінка індикаторів зворотного транспорту холестеролу проводилась за розрахунком частки ХС ЛВГ у показнику загального ХС та співвідношенням ХС ЛНГ / ХС ЛВГ (7).

В результаті проведеного дослідження виявлено наступне. При електронній мікроскопії міокарда щурів з гіперліпопротеїнемією ми виявили збільшення розмірів (“набряк”) ендотеліальних клітин, розширення міжендотеліальних проміжків. В ендотеліоцитах було збільшеним число піноцитозних везикул, що вважається однією з ознак збільшення проникності ендотелію. У більшості тварин (16 з 20 особин цієї групи) ми виявили розриви базальної мембрани. Кардіоміоцити були дистрофічно зміненими, зменшених розмірів, в цитоплазмі їх реєструвались оптично прозорі пухирці, часто (у 12 випадках) зустрічалась вогнищева відсутність міофібрил, розриви клітинних оболонки. Такі зміни слід розцінити, як ознаки апоптозу.

В крові цих гіперліпідемічних тварин було виявлено порушення показників ліпідного обміну, а саме: збільшення кількості ХС та ХС ЛНГ, зменшення вмісту ХС ЛВГ. При оцінці індикаторів зворотного транспорту холестеролу, ми виявили, що частка ХС ЛВГ у показнику загального ХС була значно меншою, а відношення *ХС ЛНГ / ХС ЛВГ* було вищим, ніж в контрольній групі нормоліпідемічних (інтактних) тварин. Два останні показники свідчили про порушення зворотного транспорту ХС (табл. 1), тобто про нагромадження ліпідів у судинній інтимі.

Таблиця 1.

Показники ліпідного обміну в крові тварин з експериментальною гіперліпідемією та інтактних.

	ХС ммоль/л	ХС ЛНГ ммоль/л	ХС ЛВГ ммоль/л	Частка ХС ЛВГ в заг. ХС	Індекс ХС ЛНГ/ ХС ЛВГ
Гіперліпідемічні щурі	3,58±0,12	2,95±0,16	0,43±0,08	0,12±0,02	6,88±0,53
Інтактні щурі	2,67±0,09	1,84±0,14	0,80±0,07	0,30±0,04	2,30±0,19

Виходячи з того, що найбільш агресивний вплив на ендотелій здійснюють окиснені ЛНГ та беручи до уваги їх здатність нагромаджуватися в судинній стінці, де антиоксидантний потенціал значно менший, ніж в плазмі, ми вирішили застосувати у тварин з експериментальною гіперліпідемією препарат-антиоксидант

рутозид. Цей засіб здатний одночасно покращувати показники зворотного транспорту холестеролу і впливати на стінку судин.

Так, групі тварин (20 особин) одночасно з індукцією гіперліпопротеїнемії застосовували великі дози рутозиду (10 мг щодня). В результаті проведеного дослідження виявилось, що антиоксидант сприятливо вплинув на стан міокарда. Перелічені вище морфологічні зміни в ендотелії мікроциркуляторного русла та кардіоміоцитах були виражені значно менше (не спостерігалось “набряку” клітин ендотелію, апоптозу кардіоміоцитів) і такі зміни виявились лише у трьох з 20 тварин. На підставі цього можна констатувати покращення також і ендотеліальної функції під впливом рутозиду.

Препарат-антиоксидант виявив сприятливу дію на індикатори ліпідного обміну. Так, достовірно підвищилися вміст ХС ЛВГ і частка ХС ЛВГ в показнику загального ХС. В той же час більш, ніж в два рази зменшилось співвідношення ХС ЛНГ / ХС ЛВГ (табл. 2). Це свідчить про покращення зворотного транспорту холестеролу, що вважається позитивним в гальмуванні процесу атерогенезу

Таблиця 2.

Показники ліпідного обміну в крові щурів без і при застосуванні рутозиду.

	ХС ЛВГ ммоль/л	Частка ХС ЛВГ в заг. ХС	Індекс ХС ЛНГ/ ХС ЛВГ
Гіперліпідемічні щурі (сахароза)	0,43±0,08	0,12±0,02	6,88±0,53
Сахароза + рутин	0,72±0,10	0,28±0,03	3,02±0,28

Отже, застосування антиоксидантів, які гальмують окиснення (модифікацію) ліпопротеїнів низької густини та протидіють оксидативному стресу, здійснює протективний вплив на ендотелій мікроциркуляторного русла міокарда та власне кардіоміоцити, а також покращує показники зворотного транспорту холестеролу. Такі зміни є сприятливими для ліквідації ендотеліальної дисфункції та попередження прогресування атерогенезу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Rubanyi G.M., Kauser K., Gruser T. // J.Cardiovasc. Pharmacol. – 1989. – V. 22. – P. 23-44.
2. Бабак О.Я., Топчий І.І. Окислительный стресс, воспаление и эндотелиальная дисфункция – ключевые звенья патогенеза сердечно-сосудистой патологии при прогрессирующих заболеваниях почек // Український терапевтичний журнал. – 2004. - №4. – С. 10-16.
3. Foley R.N., Parfray P.S., Sarnak M.J. Clinical epidemiology of cardio-vascular disease in chronic renal disease // Am. J. Kidney Dis. – 1998. – Vol.32. – P.112-119.

4. Cashin Hemphill L., Holmvang G., Chaw R.S. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition as antiatherosclerotic therapy. // *Am. J. Cardiol.* – 1999. – Vol. 83. – 43-47.
5. Ohara Y., Peterson T.E., Harrison D.O. Hypercholesterolemia increases endothelial superoxide anion production. // *J. Clin. Invest.* – 1998. – Vol. 91. – P. 2546-2551.
6. Heinecke J.W. Mass spectrometric quantification of aminoacidoxidation products in protein: Insights into pathways that promote LDL oxidation in the human artery wall // *FASEB J.* – 2003.- Vol.23. – P.1113-1120.
7. Панчишин Ю.М. Гіпохолестеролемія і запалення // Львів, Ліга-Прес. – 2003. – 176 с.