УДК 616.391:577.162.2:612.015.3

ВПЛИВ АНГІОПРОТЕКТОРІВ З РІЗНИМИ МЕХАНІЗМАМИ ДІЇ НА РОЗВИТОК ДИСТРОФІЧНИХ І СКЛЕРОТИЧНИХ УРАЖЕНЬ СУДИННОЇ СТІНКИ

В.Ю. Гарбузова, *доцент;*
О.А. Обухова, *асистент,*
Медичний інститут Сумського державного університету, м. Суми

Представлено дані сучасних літературних джерел щодо впливу ангіопротекторів з різними механізмами дії на розвиток дистрофічних і склеротичних уражень судинної стінки. У зв'язку з тим, що ушкодження судинної стінки за умов гіпервітамінозу D відбувається внаслідок активації ліпідних та кальцієвих механізмів ушкодження, протекторами кровоносних судин можуть бути антиоксиданти, блокатори кальцієвих каналів та комплексоутворювачі.

Ключові слова*: ангіопротектори, гіпервітаміноз D, судинна стінка.*

Представлены данные современных литературных источников относительно влияния ангиопротекторов с разными механизмами действия на развитие дистрофичных и склеротичных повреждений сосудистой стенки. В связи с тем, что повреждение сосудистой стенки в условиях гипервитаминоза D происходит в результате активации липидных и кальциевых механизмов повреждения, протекторами кровеносных сосудов могут выступать антиоксиданты, блокаторы кальциевых каналов и комплексообразователи.

Ключевые слова*: ангиопротекторы, гипервитаминоз D, сосудистая стенка.*

ВСТУП

Однією з найактуальніших проблем сучасної медицини було і залишається з'ясування механізмів розвитку дистрофічних і склеротичних уражень кровоносних судин та пошук ефективних засобів їх запобігання та корекції. Сумна статистика свідчить, що тільки в Україні 60% від загального показника смертності припадає на хвороби, пов'язані з первинним ураженням кровоносних судин (інфаркт міокарда, гострі порушення мозкового кровообігу, тромбоемболічні ускладнення тощо) [1].

Звісна річ, однією з необхідних передумов розв'язання зазначених проблем є розширення наших уявлень про суть, характер і механізми патологічних змін , що відбуваються у стінці кровоносних судин за умов дії різних чинників, здатних ініціювати ангіосклеротичні ураження.

ПОСТАВЛЕННЯ ЗАВДАННЯ

На основі сучасних літературних джерел окреслити вплив ангіопротекторів з різними механізмами дії на розвиток дистрофічних і склеротичних уражень судинної стінки.

РЕЗУЛЬТАТИ

Судинна стінка є дуже уразливим об`єктом вільнорадикального окиснення, що обумовлено високим рівнем кисню крові й низьким рівнем його утилізації. Існування великих, метаболічно інертних гідрофобних (еластичні волокна, мембрани міоцитів) і гідрофільних (глікозаміноглікани) ділянок у судинній стінці вимагає надійних механізмів гальмування вільнорадикального окиснення в обох фазах позаклітинної речовини [2].

Антиоксиданти. Антиоксидантний захист позаклітинної речовини судинної стінки є менш надійним, ніж клітин. Система інгібування ПОЛ

представлена тут тільки ліпідними (токоферол, поліфенол) та водорозчинними (аскорбат, ерготіонеїн) антиоксидантами. У клітинах цей механізм дублюється ще й антиоксидантними ферментами (СОД, КТ, ГП) [3]. У зв`язку з цим у захисті судинної стінки від вільнорадикальних ушкоджень велике значення мають екзогенні антиоксиданти [2, 3].

За механізмом впливу на ПОЛ розрізняють антиоксиданти прямої і непрямої дії [3].

Антиоксиданти прямої дії поділяють на: 1) ліпідні антиоксиданти (токоферолу ацетат, убіхінол, дибунол (іонол), аевіт, мористерол, екстракт елеутерокока); 2) водорозчинні антиоксиданти (аскорбінова кислота, рутин, кверцетин, флакумін); 3) тіолові антиоксиданти (глютатіон, ліпоєва кислота, ліпамід, цистамін).

У численних експериментальних дослідженнях доведено виражений захисний ефект антиоксидантів прямої дії за умов експериментального холестеролового та пероксидного атеросклерозу [3, 4].

У дослідах Воскресенського О.Н. та співавт. (1980) було доведено, що при недостатності синергістів (аскорбат, біофлавоноїди) ефект антирадикальних інгібіторів (токоферол, убіхінол) виявляє себе неповно [3]. Особливо високу ефективність у гальмуванні атерогенезу мають комплекси антиоксидантів: токоферолу і ретинолу, токоферолу і глютатіону, рутину і глютатіону, аскорбату і біофлавоноїдів, токоферолу і β-каротину [5]. Токоферол функціонує як "пастка" радикалів, перехоплюючи неспарений електрон у ліпідних радикалів [6, 7]:

$$LO_2\cdot + \alpha\text{-TOH} \rightarrow LOOH + \alpha\text{-TO},\cdot$$

$$LO\cdot + \alpha\text{-TOH} \rightarrow LOH + \alpha\text{-TO},\cdot$$

де α-ТО· є малоактивними радикалами. Вони інактивуються при взаємодії один з одним за допомогою аскорбінової кислоти [8] або за участю убіхінону Q_{10} [9, 10].

Крім того, токоферол може функціонувати як структурний антиоксидант. Він здатен вбудовуватися своїми бічними ланцюгами між ненасиченими жировими кислотами мембранних фосфоліпідів, за рахунок чого підвищується щільність упаковки фосфоліпідів, що запобігає проникненню O_2 та вільних радикалів [11,12, 13].

Існує декілька механізмів антисклеротичної дії антиоксидантів. Перший пов`язаний з їх гіпохолестеролемічним ефектом. Такий ефект доведений для токоферолу, аскорбату, флавоноїдів. Його пов`язують із впливом зазначених речовин як на синтез, так і, більшою мірою, на катаболізм стеринів.

Відомо, що пероксидне окиснення й окисне гідроксилювання в мікросомах печінки є конкуруючими процесами: підсилення пероксидного окиснення знижує гідроксилювання холестеролу і його перетворення на жовчні кислоти [14]. Прямі антиоксиданти, блокуючи пероксидне окиснення в мікросомах, забезпечують потрібний рівень катаболічної елімінації холестеролу. У дослідженнях Takeuchi та Natsumija доведено, що при нестачі токоферолу порушується перехід стеринів у жовчні кислоти й виникає гіперхолестеролемія. Ginter та співавт. продемонстрували здатність аскорбату стимулювати перетворення холестеролу на жовчні кислоти [3].

Другий механізм антисклеротичного впливу антиоксидантів прямої дії пов`язаний з їх здатністю нормалізувати ліпопротеїновий склад плазми крові, запобігати пероксидній модифікації плазмових ліпопротеїдів [15, 16].

Третій механізм обумовлений гальмівним впливом антиоксидантів, а саме: токоферолу та флавоноїдів, на агрегацію тромбоцитів. З'ясовано,

що ці антиоксиданти запобігають індукованому вільнорадикальним окисненням підвищенню тромбопластичної активності аорти, перешкоджають гальмівному впливу пероксидів ліпідів на утворення тромбопластину в ендотеліальних клітинах [17].

Крім загальних (плазмових) механізмів ангіопротекторної дії антиоксидантів, існують і місцеві (судинні) механізми. Вони пов`язані з наступними ефектами.

Запобігання окисній деструкції еластинових волокон. Доведено, що токоферол, аскорбат, рутин підтримують третинну структуру еластину, перешкоджають змінам його хімічних властивостей, запобігають демаскуванню центрів кристалізації кальцію на фібрилярних структурах і розвитку кальцинозу в артеріях [18].

Гальмування трансформації макрофагів у "пінисті" клітини. Така дія доведена для пробуколу [19].

Гальмування процесів фіброзу і дублення колагену. Токоферол, аскорбат, флавоноїди запобігають утворенню альдегідів, які є ініціаторами цих процесів [18].

Запобігання розвиткові ліпідозу [3].

Пригнічення проліферативної активності ГМК. Цей ефект характерний для токоферолу і був встановлений Орєховим А.Н. та співавт. в культурі клітин інтими аорти людини [20].

Цитопротекторна дія. Антиоксиданти, обмежуючи пероксидні механізми ушкодження клітин, захищають ГМК та ендотеліальні клітини судин, запобігають їх загибелі. Під впливом антиоксидантів зменшуються некроз ГМК і проникність ендотелію [3].

Гальмування окисної модифікації ЛПНГ в судинній стінці, зменшення утворення продуктів ПОЛ [20].

Нормалізація метаболізму судинної стінки. Цей ефект характерний для флавоноїдів [21].

До антиоксидантів непрямої дії відносять попередників глютатіону (глютамінова кислота, цистеїн, метіонін), попередників піридиннуклеотидів (компламін - препарат нуклеїнової кислоти), індукторів пероксидаз (натрію селеніт).

Антиатерогенна дія непрямих антиоксидантів обумовлена головним чином їх здатністю підвищувати у тканинах рівень глютатіону і пероксидаз. Глютатіон - основна проміжна ланка антирадикальної системи гальмування ПОЛ. Він здійснює інактивацію і руйнування гідропероксидів ліпідів [3].

Як було вищезазначено, антиоксидантний захист клітин судинної стінки доповнений дією ферментних антиоксидантів. Детоксикація небезпечних активних форм кисню - O_2^- та H_2O_2 - здійснюється ферментами СОД і КТ [6]:

$$2O_2^- + 2H^+ \xrightarrow{\text{СОД}} H_2O_2 + O_2,$$

$$2H_2O_2 \xrightarrow{\text{КТ}} 2H_2O + O_2.$$

СОД також бере участь у регуляції синтезу ейкозаноїдів. Вона пригнічує активність фосфоліпази A_2, чим стабілізує структурну організацію клітинних мембран. У дослідженнях Максименка А.В. та співавт. була виявлена антитромботична активність комплексів СОД з хондроїтинсульфатом та КТ з хондроїтинсульфатом [22, 23].

На активність антиоксидантних ферментів впливають екзогенні антиоксиданти. Так, іонол підвищує активність СОД в 1,5 раза [24]. Однозначних даних щодо впливу α-токоферолу на активність СОД в літературі немає. Одні автори спостерігали зменшення активності СОД за умов дефіциту вітаміну Е [25], інші вважають, що активність СОД не залежить від вмісту вітаміну Е [26]. Є дані про те, що введення в

організм тварин α-токоферолу викликає індукований синтез СОД, а сам фермент запобігає аутоокисненню α-токоферолу [25, 27]. Нормалізацію рівня СОД під впливом α-токоферолу пов`язують із зростанням вмісту тіолових груп, активацією глютатіонпероксидази, зниженням продуктів ПОЛ, які ушкоджують структуру СОД [27].

Блокатори кальцієвих каналів. Блокатори кальцієвих каналів (БКК) - це речовини, які блокують вхід іонів кальцію з позаклітинного середовища в цитоплазму клітин через кальцієві канали плазматичної мембрани.

За хімічною структурою виділяють 3 групи БКК: похідні фенілалкіламінів (верапаміл, галопаміл, тіапаміл та ін.), дигідропіридинів (ніфедипін, нітрендипін, нізолдипін, фелодипін та ін.), бензотіазепінів (дилтіазем) [28].

Існує суттєва різниця в дії різних похідних на серцево-судинну систему. Так, дигідропіридиновим похідним властива головним чином вазодилататорна дія, вони не мають кардіодепресивного впливу [29, 30]. Похідні фенілалкіламінів і бензотіазепінів здатні діяти на провідну систему серця й обмежувати скоротливу функцію міокарда [31]. За специфічністю дії Fleckenstein поділяє БКК на такі групи [32].

Група А - засоби дуже специфічної дії, які здатні на 90-100% гальмувати повільний потік іонів кальцію в клітину без зміни натрієвого потоку (верапаміл, дилтіазем, похідні дигідропіридину).

Група Б - засоби проміжної специфічності, які на 50-70% обмежують вхід кальцію в клітину, якому передує блокада каналів натрієвої провідності (преніламін, фендилін, бепридил, цинаризин).

Група С - засоби неспецифічної слабкої дії, які здатні помірно впливати на потік кальцію в клітину, і ця властивість не є в них головною (фенітоїн, індометацин).

Відомо, що БКК уповільнюють розвиток склеротичних уражень кровоносних судин, сприяють регресії атеросклеротичних ушкоджень [33,34, 35].

В умовах експериментального моделювання уражень судинної стінки було показано, що основними проявами ангіопротекторної дії БКК є запобігання кальцифікації судинної стінки, зменшення вмісту в ній ліпідів, пригнічення формування атеросклеротичних бляшок [36, 37]. Крім того, було доведено, що антисклеротичний ефект БКК є прямим і не залежить від їх гіпотензивного впливу, зміни ліпідного профілю та концентрації кальцію в плазмі, антиагрегаційної дії на тромбоцити [35, 38, 39].

Weinstein та Heider виділяють такі впливи БКК на кальційзалежні процеси в артеріальній стінці [35]: запобігання внутрішньоклітинному перевантаженню кальцієм і некрозу, пригнічення проліферації ГМК, зниження синтезу елементів сполучної тканини - колагену, еластину, протеогліканів, гальмування хемотаксису нейтрофілів і макрофагів, гальмування еластолізу, запобігання деструкції еластинових мембран, зменшення накопичення ліпідів у позаклітинному матриксі, пригнічення агрегації тромбоцитів, втручання у продукцію простагландинів, зниження артеріального тиску, підвищення кровотоку у vasa vasorum внаслідок вазодилататорного ефекту, зниження проникності ендотелію, зменшення синтезу і вивільнення фактора релаксації ендотеліального походження (оксиду азоту).

На сьогодні перелік впливів БКК доповнений ще двома ефектами: гальмування міграції ГМК із медії в інтиму та пригнічення процесів ендоцитозу і трансформації клітин інтими в "пінисті" [40].

Уже в перших працях з вивчення властивостей БКК був доведений їх гіпокальціємічний ефект. Fleckenstein (1969) вважав, що БКК здатні

знижувати концентрацію іонів кальцію в плазмі крові за рахунок здатності зв`язувати їх. Так, за його даними, 1 молекула верапамілу може зв`язати 1000 молекул кальцію [18]. Але хімічна структура верапамілу ніяк не підтверджує цього факту. У дослідах Коломійця В.В. та Мерзона К.А. було з`ясовано, що БКК не впливають на концентрацію загального кальцію, але знижують вміст іонізованого кальцію. Автори вважають, що БКК впливають на фізико-хімічні властивості буферів сироватки крові (можливо змінюють конформацію білкових молекул) та підвищують їх здатність зв`язувати іони кальцію [41].

У низці праць було доведено, що БКК можуть впливати на різні стадії метаболізму холестеролу [42,43,44,45]. У дослідах Орєхова А.І. та співавт. [20] з'ясовано, що БКК пригнічують синтез ефірів холестеролу і активують їх розпад у клітинах інтими аорти людини шляхом підвищення в цитоплазмі клітин концентрації циклічного аденозинмонофосфату (цАМФ). Автори називають 3 можливих механізми впливу БКК на концентрацію цАМФ у клітинах: інгібування фосфодіестерази циклічних нуклеотидів, підвищення кількості β-адренорецепторів, блокування гальмівної дії аденозину на активність аденілатциклази.

Bernini та Paoletti також пов`язують підвищення мобілізації та екскреції ефірів холестеролу з атеросклеротичних артерій під впливом БКК з підвищенням рівня цАМФ [46].

Etingin та Hajjar, досліджуючи інтенсивність гідролізу ефірів холестеролу в гладких міоцитах аорти кролів, продемонстрували збільшення вдвічі активності лізосомальної гідроксилази ефірів холестеролу після двох годин інкубації з ніфедипіном. Вони також зафіксували підвищення рівня цАМФ у клітинах [45].

Scmitz та співавт. на перитонеальних макрофагах миші продемонстрували, що БКК посилюють синтез сфінгомієліну та спрямовують потік холестеролу в складі мієлінових структур із лізосом до плазмалеми [47]. Дані, отримані на макрофагах миші, підтвердилися підтвердження в дослідженнях Гальчинської В.Ю. та співавт. на макрофагах людини. Було з'ясовано, що зниження внутрішньоклітинного вмісту ефірів холестеролу супроводжується утворенням транспортних холестеролвмісних ламелярних структур [42]. Вивчаючи in vitro трансформацію моноцитів крові людини в "пінисті" клітини, автори встановили, що БКК запобігають цьому процесу. Крім того, ці ангіопротектори спричиняють зміни у зв'язуванні, поглинанні й розпаді ліпопротеїнів низької густини (ЛПНГ), які постачають ресурси для акумуляції в артеріальній стінці ефірів холестеролу. У культурі клітин було доведено, що БКК підвищують кількість рецепторів ЛПНГ на поверхні мембрани, в результаті зростає рецептор-опосередковане поглинання ЛПНГ аортальними клітинами й знижується акумуляція ефірів холестеролу в аортальній стінці [42].

Застосування БКК спричиняє також зниження адгезивності макрофагів, яке обумовлено пригніченням активності фосфодіестерази та підвищенням рівня цАМФ, що запобігає реорганізації структурних білків та перебудові цитоскелета [156,162].

Ряд дослідників пов`язують антисклеротичну дію БКК з їх антиагрегантними властивостями, які реалізуються через пригнічення активності кальмодуліну, фосфодіестерази та зменшення поглинання нуклеотидів [48,49,50]. Крім того, доведено, що БКК здатні блокувати Na, K, Cl-канали, α- та β-адренорецептори, інгібувати окисне фосфорилювання [50].

Є дані, що БКК чинять не тільки безпосередній антитромбоцитарний вплив, а й опосередкований через стабілізацію мембран еритроцитів. Відомо, що при підвищенні в мембранах еритроцитів вмісту холестеролу,

вони втрачають пластичність, утруднюється їх проходження по капілярах і атеросклеротично змінених судинах. Еритроцити руйнуються і вивільнюють у кров АДФ, у результаті чого посилюється агрегація тромбоцитів. Застосування БКК стабілізує мембрану еритроцитів, зменшує їх гемоліз. Зокрема така мембраностабілізувальна дія була доведена для ніфедипіну [51].

Willis та співавт., Ishikawa та співавт. пов`язують антиатерогенний ефект БКК із гальмуванням мітотичної відповіді ГМК на ушкодження [35]. Як відомо, в атерогенному процесі ГМК переміщуються з медії в інтиму, де розмножуються і секретують елементи матриксу. Початок розмноження потребує, щоб клітина пройшла перетворення від скоротливого до синтетичного фенотипу. Цей процес, як відомо, стимулюється факторами росту. Міграція ГМК, викликана ейкозаноїдом 12HETE, - кальцієзалежний процес. Встановлено, що ніфедипін знижує швидкість модуляції судинних ГМК та гальмує як ініціацію синтезу ДНК, так і проліферацію клітин [52].

Betz, Hdmmerle, Strohscheider, вивчаючи вплив флюнаризину на проліферацію інтимальних ГМК за умов слабких електричних стимуляцій, довели що цей БКК гальмує ріст ГМК. Підвищення ендотеліальної проникності артерій до макромолекул здатне ініціювати проліферацію ГМК. У дослідах Betz та співавт. доведено, що флюнаризин пригнічує ендотеліальну проникність в умовах in vitro [53]. Hladovec та de Clerk продемонстрували захисний ефект флюнаризину стосовно до ендотеліальних клітин in vitro [54].

У культурі клітин доведено, що флюнаризин, як і інші БКК, проявляє неспецифічну інгібіторну активність. Він гальмує не тільки ріст ГМК, а й ріст фібробластів, проліферацію штаму злоякісних клітин [53].

БКК здатні пригнічувати проліферацію ГМК за кількома механізмами: впливаючи безпосередньо на міграцію ГМК, діючи на мітоз, змінюючи проникність до макромолекул [55]. У циклі клітинного поділу БКК можуть впливати на різні стадії мітозу, бо кальцій прямо чи опосередковано бере участь у цілій низці процесів: активації та дуплікації мітотичних центрів, синтезі ДНК, формуванні та розпаді інтерфазних ниток і мітотичного апарату. Зниження концентрації позаклітинного кальцію призводить до гальмування клітинного поділу [56,57].

БКК викликають значне зниження внутрішньоклітинної концентрації іонів кальцію в артеріальній стінці. Першими продемонстрували захисні властивості БКК (верапамілу, фендиліну та ін.) за умов ушкодження артеріальних судин щурів високими дозами вітаміну D Fleckenstein та співавт. Вони довели, що при введенні дилтіазему в умовах D-вітамінної інтоксикації повністю нейтралізується ефект кальцифікації коронарних та ниркових артерій, нирок, товстого кишківника [58].

БКК обмежують інтенсивність ПОЛ у плазмі крові та тканинах організму, запобігають зниженню активності каталази, підвищують активність глютатіонредуктази, СОД, нормалізують активність глютатіонпероксидази, відновлюють вміст у крові кількості SH-груп і глютатіону [59]. Є думка, що БКК можуть відігравати роль справжніх антиоксидантів, уловлюючи вільні радикали [60].

Комплексоутворювачі. Одним із природних стабілізаторів солей кальцію є неорганічний пірофосфат, що наявний у нормі в біологічних рідинах і мінералізованих тканинах. Його основна фізіологічна роль полягає в запобіганні кальцифікації тканин та зниженні надмірної резорбції кісток [61]. Проте внаслідок крайньої нестійкості пірофосфати не використовуються як лікувальні засоби, що впливають на метаболізм кальцію. Останнім часом увага дослідників привернута до синтетичних

аналогів пірофосфатів, стабільних до хімічної та ферментативної деградації, - бісфосфонатів. Це фосфорорганічні комплексони, які мають Р-С-Р-зв'язок, споріднений із Р-О-Р-зв'язком пірофосфатів, і виявляють подібні неорганічним пірофосфатам ефекти [62]. Усі бісфосфонати характеризуються трьома спільними властивостями: не метаболізуються, мало всмоктуються в шлунково-кишковому тракті (менше 1%), депонуються в кістках [63]. In vitro бісфосфонати стійкі до нагрівання, абсолютно не підлягають ензиматичному гідролізу, проте розкладаються під дією ультрафіолетового опромінення. Головні фізико-хімічні ефекти усіх бісфосфонатів полягають в інгібіції утворення та агрегації, а також зменшення швидкості розчинення кристалів фосфорнокислого кальцію [64].

Цікавою знахідкою є виділення Horignchi та Kandatsu у 1959 році з морських анемон β-аміноетилфосфонової кислоти, яка є біологічним комплексоном [65]. Виявлена спочатку в одноклітинних та бактеріях, пізніше вона була ідентифікована у багатьох тканинах людини. β-аміноетилфосфонова кислота та її метильовані за азотом похідні є єдиним видом фосфонових кислот, виявлених у природних умовах. В організмі бісфосфонати гальмують ектопічну кальцифікацію, зменшують резорбцію кістки, запобігають утворенню оксалатно-кальцієвих гідроксіапатитних каменів у нирках, а також зубних каменів та карієсу [61]. Вони є ефективним засобом лікування станів, перебіг яких пов`язаний з порушенням обміну кальцію.

Що стосується судинної стінки, то сьогодні численними експериментальними дослідженнями доведена здатність бісфосфонатів практично повністю запобігати розвиткові кальцинозу артеріальної стінки, навіть за умов такого сильного кальциногенного впливу, як гіпервітаміноз D [66].

Бісфосфонати знижують концентрацію позаклітинного кальцію, що, за даними Глушка Л.В., стимулює паратиреоїдну активність і запобігає відкладанню кальцію в артеріальному матриксі [67].

Kramsch та співавт. у дослідах на щурах, кролях і мавпах довели, що бісфосфонати інгібують утворення та ріст кристалів гідроксіапатиту, блокують розвиток уражень [66]. Їх дані свідчать про те, що бісфосфонати знижують концентрацію кальцію в аорті до нормального рівня, значно гальмують акумуляцію холестеролу, колагену, еластину.

З`ясовані антиатерогенні властивості й інших комплексоутворювачів. Morrison та співавт. у дослідах на щурах з`ясували, що хондроїтинсульфат та інші глікозаміноглікани при щоденному введенні запобігають ураженню аорти за умов гіпервітамінозу D за рахунок здатності утворювати комплекси з іонами кальцію [68].

Антисклеротична властивість притаманна й колцеміду [35], який має не тільки гіпокальціємічну дію, а й порушує формування мікротрубочок, гальмує міграцію та проліферацію судинних ГМК.

У працях Chan та співавт. доведено, що ціла низка тіофенових похідних зменшує утворення кальцифікатів у артеріальній стінці [69]. Крім того, ці комплексоутворювачі пригнічують проліферацію ГМК, зменшують відкладення ліпідів і розростання сполучної тканини в стінці аорти гіперхолестеролемічних тварин.

Магнієва та динатрієва солі етилендіамінтетраоцтової кислоти (ЕДТА) в умовах in vitro зменшують вміст солей кальцію в артеріальній стінці, а в умовах in vivo гальмують розвиток кальцинозу судин, утворення атеросклеротичних бляшок в аортальній стінці кролів за умов дії різних ушкоджуючих агентів [40,70].

Ангіопротекторний вплив комплексоутворювачів пов`язаний з двома механізмами. Перший - це безпосередня антикальциногенна дія, обумовлена тим, що вони порушують утворення фосфатних солей

кальцію в судинній стінці, завдяки чому запобігають формуванню кристалів оксіапатиту як у клітині, так і в позаклітинному середовищі. Другий механізм - опосередкований, він пов`язаний з гіпокальціємічним впливом комплексоутворювачів. За умов гіпокальціємії відбувається зменшення інтерстиціального пулу кальцію в судинній стінці, в результаті зменшується кальцієве перевантаження клітин, що запобігає реалізації кальцій-опосередкованих механізмів атерогенезу [40,61, 71,72,73].

ВИСНОВКИ

Проведений аналіз літературних даних показав, що ангіопротектори втручаються в різні ланки складних механізмів розвитку дистрофічно-склеротичних уражень кровоносних судин. У зв'язку з цим для з'ясування провідної ланки в розвитку ушкодження судинної стінки можна використовувати фармакологічні агенти з різними точками докладання своєї дії.

SUMMARY

ANGIOPROTECTORS EFFECT WITH DIFFERENT MECHANISMS OF ACTION ON DYSTROPHYC AND SCLEROTIC VESSEL WALL LESIONS

V.Yu. Garbuzova, O.A. Obukhova,
Medical Institute of Sumy State University, Sumy

The data of the modern literature on the impact of angioprotectors with different mechanisms of action on the development of dystrophic and sclerotic lesions of the vascular wall is given in the article. Due to the fact that damage to the vascular walls in hypervitaminosis D is due to activation of lipid and calcium mechanisms of injury, protectors of the blood vessels can act as antioxidants, calcium channel blockers and complexing agents.

Key words: *angioprotectors, hypervitaminosis D, wall of vessels.*

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Медико-демографічний атлас України. - К.,2009. - Вип. 1. – 31 с.
2. Бобырев В.Н. Специфичность систем антиоксидантной защиты органов и тканей - основа дифференциальной фармакотерапии антиоксидантами / В.Н Бобырев, В.Ф. Почерняева, С.Г. Стародубцев и др. // Эксперим. и клин. фармакология. - 1994. - Т. 57, №1. - С. 47-54.
3. Воскресенский О.Н. Ангиопротекторы / О.Н. Воскресенский, В.А. Туманов. - К.: Здоров'я, 1982. - 120с.
4. Duthie G.G. Effects of antioxidants on vascular health / G.G. Duthie, H.C. Bellizzi // British Medical Bulletin. - 1999. - Vol. 55, №3. - P. 568-577.
5. Сторожок Н.Н. Ингибирующие эффекты смесей α-токоферола с β-каротином или витамином А при окислении эфиров полиненасыщенных жирных кислот / Н.Н. Сторожок, И.В. Кутузова // Вопросы мед. химии. - 1996. - Т. 42, Вып. 1. - С.16-22.
6. Бурлакова Е.Б. Роль токоферолов в перекисном окислении липидов биомембран / Е.Б. Бурлакова, С.А. Крашаков, Н.Г.Храпова // Биол. мембраны. - 1998. - Т. 15, №2. - С. 137-167.
7. Тихазе А.К. Свободнорадикальное окисление липидов при атеросклерозе и антиоксидантная коррекция нарушений метаболизма липопероксидов: автореф. – дис.... д-ра мед. наук / А.К. Тихазе. - М., 1999. - 48 с.
8. Niri E., Ingibition of oxidation of methyl linoleate in solution by vitamin E and vitamin C / E. Niri, T. Saito, A. Kawakami, I. Kamiya // J. Biol. Chem. - 1984. - Vol. 259. - P. 4177-4182.
9. Cadenas E. Mechanisms of oxygen activation and reactive oxygen species detoxification In: Oxidative Stress and Antioxidant Defenses in Biology. / E. Cadenas - Ed. S. Ahman. New York, etc.: Chapman & Hall, 1995. - P. 1-61.
10. Меньщикова Е.Б. Окислительный стресс. Прооксиданты и антиоксиданты / Е.Б. Меньщикова, В.З. Ланкин, Н.К. Зенков и др. - М.: Фирма «Слово», 2006.
11. Даценко З.М. Роль фосфоліпідів у мембранах функціонально різних клітин за порушення антиоксидантної системи / З.М. Даценко, Г.В. Донченко, О.В. Шахман, К.М. Губченко, Т.О. Хмель // Укр. біохім. журнал. - 1996. - Т. 68, №1. - С. 49-54.
12. Денисов Л.Н. Антиоксидантные эффекты витаминов. Значение в ревматологии / Л.Н. Денисов, Л.С. Лобарева, Е.О. Якушева // Тер. архив. - 1994. - Т. 66, №5. - С.82-87.

13. Толстых О.И. Роль α-токоферола и тиамина в коррекции перекисного окисления липидов при компенсаторной гипертрофии миокарда / О.И. Толстых, Ю.В. Хмелевский // Вопр. питания. - 1991. - №3. - С. 38-42.
14. Арчаков А.И. Микросомальное окисление / А.И. Арчаков. - М.: Наука, 1975. - 326 с.
15. Климов А.Н. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения / А.Н. Климов, Н.Г.Никульчева. - Санкт-Петербург: Питер, 1999. - С.304.
16. Чаяло П.П. Роль модифікованих ліпопротеїнів низької щільності в фізіології і патології / П.П. Чаяло, Г.І. Плющ // Фізіол. журн. - 2000. - Т. 46, №2. - С. 124-136.
17. Мищенко В.П. Патология синтеза эйкозаноидов сосудистой стенки и ее экспериментальная терапия / В.П. Мищенко, М.Г. Панченко, И.П. Кайдашев и др. // Роль эйкозаноидов в патогенезе и терапии сердечно-сосудистых заболеваний. - Харьков, 1991. - С.77-78.
18. Воскресенский О.Н. Экспериментальный перекисный атероартериосклероз / О.Н. Воскресенский, В.Н. Бобырев // Вопросы питания. - 1981. - №3. - С. 42-45.
19. Partasarathy S. High-density lipoprotein inhibits the oxydative modification of low-density lipoprotein / S. Partasarathy, J. Barnett, L.G. Fong // Biochem. Biophys. Acta. - 1990. - Vol.1044. - P. 275-283.
20. Орехов А.Н. Клеточные механизмы атеросклеротических изменений в аорте человека. Обзор собственных данных / А.Н. Орехов // Проблемы атеросклероза. – Москва. - 1991. - С.17-23.
21. Buddecke E. Chemie und Stoffwechsel des Wenengewebes / E. Buddecke // Therapiewoche. - 1976. - Vol. 26, №33. - P. 5895-5898.
22. Максименко А.В. Антитромботическая активность комплексов супероксиддисмутазы с хондроитинсульфатом при артериальном поражении у крыс / А.В. Максименко, Е.Г. Тищенко, В.Л. Голубых // Вопросы мед. химии. - 1998. - Т. 44, Вып. 4. - С. 353-361.
23. Максименко А.В. Антитромботическое действие производных каталазы и хондроитинсульфата при артериальном поражении у крыс / А.В. Максименко, Е.Г. Тищенко, В.Л. Голубых // Вопросы мед. химии. - 1998. - Т. 44, Вып. 4. - С. 362-368.
24. Вартанян Л.С. Влияние ионола на метаболизм супероксидных радикалов в печени мышей / Л.С. Вартанян, С.М. Гуревич // Вопросы мед. химии. - 1999. - Т. 45, Вып. 4. - С. 314-320.
25. Sklan D. Superoxide dismutase: effect of vitamins A and E / D. Sklan, H.D.Rabinowitch, S. Donghue // Nutr. Repts. Int. - 1981. - Vol. 24, №3. - P. 551-555.
26. Gavino V.S. Superoxide dismutase in mouse brain, liver and heart in presence and absencex of dietary vitamin E / V.S. Gavino, A.S. Csallany // Enzyme. - 1983. - Vol. 30, №3. - P. 162-165.
27. Мхитарян В.Г. Совместное влияние пероксидированных и непероксидированных ненасыщенных жирных кислот и α-токоферилацетата на активность супероксиддисмутазы / В.Г. Мхитарян, Г.Е. Бадалян//Биол. журнал. Армении.- 1983. - Т. 26, №3. - С. 223-227.
28. Мохорт Н.А. Антагонисты кальция: перспективы создания новых препаратов / Н.А. Мохорт, Н.Н. Серединская, Л.С. Бобкова // Журнал АМН Украины. - 2003. - Т.9, №1. - С.15-27.
29. Белоусов Ю.Б. Сравнительная безопасность применения антагонистов кальция у больных артериальной гипертонией: проблемы, доказательства / Ю.Б. Белоусов // Тер. архив. - 2001. - Т.73, № 10. - С. 73-76.
30. Манак Н.А. Антагонисты кальция: реалии и сомнения / Н.А. Манак // Мед. новости. – 2001. - № 7. – С.15-18.
31. Сидоренко Б.А. Место антагонистов кальция в лечении больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями / Б.А. Сидоренко, Д.В. Преображенский // Кардиология. - 1999. - №7. - С. 84-96.
32. Fleckenstein A. Antihypertensive and anticalcinotic effect of calcium antagonists / A. Fleckenstein, M. Frey, G. Fleckenstein-Grün // Am. J. Cardiol. - 1986. - Vol. 57, №7. - P. 1D-10D.
33. Роди К.В. Різноманітні ефекти блокаторів кальцієвих каналів / К.В. Роди // Медицина світу. - 1999. - Т.6, № 6. - С.306-310.
34. Fan J., Shimokama T., Tokunaga O., Watanabe T. Activation and cholesterol accumulation of macrophages in duced by hypercholesterolemia. A study using a rat peripheral macrophage model for extravascular in vivo generation of foam cells // Pathobiology. - 1994. - Vol. 62. - P. 17.
35. Rosenblum I.Y. The effect of disodium ethane-1-hydroxy-1,1-diphosphonate (EHDP) on a rabbit model of athero-arteriosclerosis / I.Y. Rosenblum, I. Flora, R. Eisenstein // Atherosclerosis. - 1975. - Vol. 22. - P. 411-434.
36. Сидоренко Б.А. Диапазон применения современных антагонистов кальция при сердечно-сосудистых заболеваниях / Б.А. Сидоренко, Д.В. Преображенский // Тер. архив. - 1998. - Т. 70, № 12. - С.80-84.
37. Watanabe N. Nifedipine suppressed atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits but not in Watanabe heritable hyperlipidemic rabbits / N. Watanabe, J. Ishikawa, R. Okamoto, Y. Watanabe, H. Fukuzaki // Artery. - 1987. - Vol. 14, №5. - P. 248-315.

38. Сидоренко Б.А., Антагонисты кальция / Б.А. Сидоренко, Д.В. Преображенский - М.: АОЗТ «Информатик», 2000. - 176с.
39. Katz A.M. T-type calcium channels may provids a unique target for cardiovascular therapy/ A.M. Katz // Europ. Heart J. - 1999. - Vol.1, Suppl. H. - P.18-23.
40. Быць Ю.В. Сравнительно-патофизиологические аспекты энергообеспечения сосудистой стенки / Ю.В. Быць, В.П. Пишак, А.В. Атаман. – Киев; Черновцы: Прут, 1999. - 331 с.
41. Коломиец В.В. О возможности направленного фармакологического воздействия на внутрисосудистое связывание ионов кальция: новый аспект фармакодинамики? / В.В. Коломиец, К.А. Мерзон // Тер. архив. - 1987. - Т. LIX, №9. - С. 86-90.
42. Гальчинская В.Ю. Трансформация моноцитов в пенистые клетки и антиатерогенные эффекты антагонистов кальция / В.Ю. Гальчинская, И.К. Кондаков, Н.Г. Мензянова, А.И. Губарев // Журн. АМН України. - 2000. - Т. 6, №1. - С. 137-145.
43. Душкин М.И. Метаболизм эфиров холестерина в культивируемых макрофагах при воздействии антагонистов кальция верапамила и нифедипина / М.И. Душкин, М.В. Иванова // Биохимия. - 1991. - Т. 56, Вып. 5. - С. 812-819.
44. Якушкин В.В. Влияние антагонистов кальция на метаболизм холестерина в клетках интимы аорты человека и линейных макрофагах / В.В. Якушкин, А.Н. Орехов // Биохимия. - 1992. - Т. 57, Вып. 11. - С. 1684-1692.
45. Bhatt D.L. Oxidative stress and heart disease / D.L. Bhatt, F.Y. Pashkow// Amer. J. Cardiol, 2008. – Vol. 101. - P. 1D–86D.
46. Besley R.E. The physiological significative of plasma transport of vitamin D and its metabolites / R.E. Besley, M.B. Clark, M. Bernat // Amer. J. Med. - 1974. - Vol. 57, №1. - P. 50-56.
47. Scmitz G. Potential biochemical mechanisms of the antiatherogenic properties of calcium antagonists / G. Scmitz, J. Hankowitz, E.M. Kovacs // Adalat: a comprehensive review / Ed. P.R. Zichten. - Berlin, Heidelberg: Springer – Verlag, 1991. - P. 167-196.
48. Леонова М.В. Некоторые аспекты антиагрегантного действия дилтиазема и кордафена у больных ишемической болезнью сердца/М.В. Леонова, Д.О. Румянцев, Ю.Б. Белоусов// Кардиология. - 1991. - Т. 31, №3. - С. 13-16.
49. Coeffier E., Inhybition of rabbit peatelet aggregation by the Ca^{2+} antagonists verapamil and diltiazem by trifluperazine / E. Coeffier, I. Cevrina, E. Jouvin-Marche, J. Benviste // Throm. Res. - 1983. - Vol. 31. - P. 565-576.
50. Janis R.A. New developments in Ca^{2+} channel antagonists / R.A. Janis, D.J. Triggle // J. Med. Chem. - 1983. - Vol. 26. - P. 775-785.
51. Белоусов Ю.Б. Место антагонистов кальция в лечении артериальной гипертонии / Ю.Б. Белоусов // Кардиология. - 1991. - Т. 31, №4. - С. 5-9.
52. Kjeldsen K. Calcium Antagonists and experimental Atherosclerosis / K. Kjeldsen, S. Stender // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1989. - Vol. 190, №3. - P. 219-228.
53. Blumlein Sl. Mechanism of protection from atherosclerosis by verapamil in the cholesterol-fed rabbits / Sl. Blumlein, R. Sievers, P. Kidd, W. Parmley // Amer. J. Cardiol. - 1984. - Vol. 54. - P. 884-889.
54. Hladovec J. Protection by Flunarizine against endothelian cell in jury in vivo / J. Hladovec, F. Declerk // Angiology. - 1981. - Vol. 32. - P. 448-462.
55. Mrhova O. Metabolic effect of pyridinol-carbamate on the vascular wall of rats with hypervitaminosis D / O. Mrhova, T. Shimamoto, F. Numano // Atherosclerosis. - 1972. - Vol. 16, №1. - P. 18.
56. Esterbauer H. Chemistry and biochemistry of 4-hydroxynonenal, malonaldehyde and related aldehydes / H. Esterbauer, R.J. Schaur, H. Zollner // Free Radic. Biol. Med. - 1991. - №11. -P. 81-128.
57. Robbins S.L. Pathologic Basis of Disease / Ed.: R.S. Cotran, V. Kumar, S.L. Robbins .- W.B. Saunders com, 1994. - P. 467-516.
58. Fleckenstein-Grün G. Progression and regression by verapamil of vitamin D_3-induced calcific medial degeneration in coronary arteries of rats / G. Fleckenstein-Grün, F. Thimm, M. Frey, S. Matyas // J. Cardiovasc. Pharmacol. - 1995. - Vol. 26, №2. - P. 207-213.
59. Моругова Т.В. Влияние лекарственных средств на свободнорадикальное окисление / Т.В. Моругова, Д.Н. Лазарева // Эксперим. и клин. фармакология. - 2000. - Т. 63, №1. - С. 71-75.
60. Mason P. Antioxidant properties of calcium antagonists related to membrane biophysical interaction / P. Mason, T. Mak, M. Trumbore, P.E. Mason // Amer. J. Cardiol. - 1999. - Vol. 84, № 4A. - P.16-22.
61. Вельтищев Ю.Е. Патохимическое обоснование лечебного применения дифосфонатов при патологической кальцификации тканей / Ю.Е. Вельтищев, О.Г. Архипова, Э.А. Юрьева, М.С. Интанова, Т.В. Виноградова, Н.В. Алексеева, Н.М. Дятлова, И.Д. Колпакова, Б.И. Бихман, Л.В. Криницкая, Е.М. Уринович // Клин. медицина. - 1976. - Т. LIV, №12. - С. 99-105.
62. Поворознюк В.В. Бисфосфонаты в профилактике и лечении остеопороза / В.В. Поворознюк // Профилактика и лечение остеопороза. - 1999. - Т. 2, №3. - С. 109.
63. Russell R.G.G. Bisphosphonates: from the laboratory to the clinic and back again / R.G.G. Russell, M.I. Rogers // Bone. - 1999. - Vol. 25. - P. 97-106.
64. Масик О.М. Сучасні аспекти застосування бісфосфонатів у клінічній практиці / О.М. Масик, С.І. Сміян, І.В. Жулкевич // Журн. АМН України. - 2000. - Т. 6, №4. - С. 713-721.

65. Ghuysen-Itard A.F. Effect des peptides d'elastine sur la proliferation cellulaire / A.F. Ghuysen-Itard, L. Robert, M.P. Jacob // CR Acad. Sci. III. - 1992. - Vol. 315, №12. - P. 473-478.
66. Kramsch D.M. Atherosclerosis: Prevention by agent not affecting abnormal levels in blood lipids / D.M. Kramsch, A.I. Aspen, L.I. Rozler // Science. - 1981. - Vol. 213. - P. 511-512.
67. Глушко Л.В. Антагонисты кальция и атерогенез / Л.В. Глушко // Казанский мед. журнал. - 1991. - Т. 72, №3. - С. 186-192.
68. Morrison L.M. Prevention of vascular lesions by chondriotin sulfate in the coronary artery and aorta of rats induced by a hypervitaminasis D, cholesterol-coptaining diet / L.M. Morrison, G.S. Bajwa, R.B. Alfin-Slater, B.H. Ershoff // Atherosclerosis. - 1972. - Vol. 16. - P. 105-118.
69. Chan C.T. Supperession of calcific fibrous-fatty plaque formation in rabbits by agents not affecting elevated sorum cholesterol levels. The effect of thiophene compounds / C.T. Chan, H. Wells, D.M. Kramsch // Cire Res. - 1978. - Vol. 43. - P. 115-125.
70. Рассел Р.Дж.Дж. Бисфосфонаты / Р. Дж. Дж. Рассел // Нарушения обмена кальция: пер. с англ. - М.: Медицина, 1985. – С.139-149.
71. Атаман О.В. Венозна стінка: загальнотеоретичні й експериментальні аспекти / О.В. Атаман. - Суми: Видавництво СумДУ; Ангіо, 2001. - 248 с.
72. Максименко А.В. Внеклеточное оксидативное поражение сосудистой стенки и ее ферментная антиоксидантная защита / А.В. Максименко // Хим.-фарм. журн. – 2007. - № 41. –С. 3–12.
73. Wight T.N. Proteoglycans in atherosclerosis and restenosis: key role for versican / T.N. Wight, M.J. Merrilees //Circ. Res. – 2004. – N.94. – P. 1158-67.

Надійшла до редакції 6 грудня 2010 р.