



**دومین همایش کشوری پژوهش در توسعه سلامت – آترواسکلروز**  
 بیرجند ۸ الی ۱۰ اسفند ۱۳۹۱  
 ارائه پنل اختصاصی



**فیزیوپاتولوژی آترواسکلروز**

فاطمه حقیقی

دکتری تخصصی آسیب شناسی تشریحی، دانشیار دانشگاه علوم پزشکی بیرجند

**اعضاء پانل: فاطمه حقیقی، اصغر زربان، محمدرضا عابدینی، محمدریدونی، محمد حسین نمایی**

آترواسکلروز: عبارت است از ضخیم و سخت شدن دیواره سرخرگها و از دست دادن خاصیت ارتجاع پذیری آن ها که به سه طرح از نظر پاتوفیزیولوژی و عوارض بالینی تقسیم می گردد:

آترواسکلروز - اسکروز کلسیفیه مدیای مونکبرگ - آرتیولواسکلروزیس

آترواسکلروز: با ضایعات انتیما به نام آتروم ها تشخیص داده می شوند که به داخل مجاری رگی برجسته شده و منجر به انسداد مجاری رگ و تضعیف مدیای زیر آن می شود و در اکثر کشورها یکی از شایعترین علل مرگ و میر را تشکیل می دهد و ریسک فاکتورهای مهم و مؤثر در بروز آن عبارتند از:

سن - جنس - اختلالات ژنتیک و زمینه فامیلیال - هیپرلیپیدمی - هیپرتانسیون - استعمال سیگار - دیابت قندی - هموسیتوری

**عفونت ها:** (ویروس هرپس، گلامیدیا، پنومونیا، سیتومگالو ویروس)

چاقی، استرس، سبک زندگی، کمبود استروژن پس از یائسگی

پلاکهای آترواسکلروتیک بیشتر در سرخرگهای ارتجاعی (سرخرگ آئورت، کاروتید و سرخرگهای ایلیاک) و سرخرگهای ماهیچه ای متوسط و بزرگ (سرخرگهای کرونری و پوبلیته آل ایجاد می شود و آئورت شکمی به مراتب بیشتر از آئورت سینه ای درگیر می شود.

بیماری آترواسکلروتیک علامت دار عمدتاً سرخرگهای خون رسانی کننده قلب، مغز، کلیه ها و اندام تحتانی را مبتلا می کند، که از عوارض اصلی آن حمله قلبی و سکته مغزی و گانگرن ساق پا می باشد.

طبق طبقه بندی انجمن قلب آمریکا ضایعات آترواسکلروزیس به شش زیر گروه تقسیم بندی می شوند که این کلاسیفیکاسیون با سلولهای کف آلود مملو از چربی آغاز شده و سپس با طی مراحل شامل رگه های چربی، آتروم ها و فیبروآترومها و نهایتاً منجر به ضایعات عارضه دار می گردد.

	Virmani et al.	Progression
	Initial	
Early plaques	<p>Type I: microscopic detection of lipid droplets in intima and small groups of macrophage foam cells</p> <p>Type II: fatty streaks visible on gross inspection, layers of foam cells, occasional lymphocytes and mast cells</p> <p>Type III (intermediate): extracellular lipid pools present among layers of smooth muscle cells</p>	<p>None</p> <p>None</p> <p>Thrombus (Erosion)</p>
Intermediate plaque	Type IV: well defined lipid core; may develop surface disruption (fissure)	Thrombus (Erosion) <sup>c</sup>
Late lesions	<p>Thin fibrous-cap atheroma</p> <p>Type Va: new fibrous tissue overlying lipid core (multilayered fibroatheroma)</p> <p>Type Vb: calcification<sup>b</sup></p> <p>Type Vc: fibrotic lesion with minimal lipid (could be result of organized thrombi)</p>	<p>Thrombus (Rupture)</p> <p>Hemorrhage/fibrina</p> <p>Repeated rupture or erosion with or without total occlusion</p>
Miscellaneous/	Type VIa: surface disruption	
Complicated	Type VIb: intraplaque hemorrhage	
features	Type VIc: thrombosis	
	Calcified nodule	Thrombus (usually nonocclusive)

رگه های چربی متشکل از ماکروفاژهای با سیتوپلاسم کف آلود و مملو از چربی اولین ضایعه آترواسکلروزیس می باشد، که چندان برجسته نبوده و با قطر کمتر از ۱ میلی متر شروع شده و با اتصال به یکدیگر گاه رگه هایی به طول یک سانتی متر یا بیشتر تولید می کند و معمولاً اختلالی در جریان خون ایجاد نمی کند و حاوی لنفوسیت های T و کمی چربی خارج سلولی نیز می باشند. این رگه ها ارتباطی با محدوده جغرافیایی، نژاد، جنس یا عوامل محیطی ندارند گر چه می توانند پیش ساز ایجاد پلاک ها باشند ولی همه ی رگه های چربی منجر به ایجاد پلاک های فیبری یا ضایعات پیشرفته نمی شوند.

پلاک های آترواسکلروتیک سه جزء اصلی به نسبت های متفاوت دارند:

۱- سلولها که شامل سلولهای ماهیچه صاف، ماکروفاژها و سایر گلبولهای سفید می باشد.

۲- بستر خارج سلولی که شامل کلاژن، رشته های الاستیک و پروتئوگلیکان هاست.

۳- چربی داخل و خارج سلولی

پلاک های آتروماتو که به آنها پلاکهای فیبرو و یا فیبرولییدی هم می گویند به رنگ سفید مایل به زرد، برجسته بدخل مجرای عروق با یک هسته مرکزی از جنس لیپید، عمدتاً کلسترول و استرهای کلسترول (شکاف های کلسترول، بقایای سلولهای دژنره و گاه کف آلود، فیبرین و سایر پروتئینهای پلاسمایی) با کلاهک فیبروی سفید رنگ می باشد. سلولهای با سیتوپلاسم کف آلود عمدتاً ماکروفاژها و گاه ماهیچه های صاف حاوی چربی می باشند.

**دو فرضیه تاریخی برای ایجاد آتروم مطرح است:**

۱- تکثیر سلولها در انتیما ۲- ارگانیزاسیون و رشد مکرر ترومبوس

و در حال حاضر تلفیقی از دو نظریه مورد بحث است که فرضیه پاسخ به آزار نامیده می شود، آترواسکلروز بعنوان یک پاسخ التهابی مزمن در اثر آزار به آندوتلیوم در دیواره عروق سرخرگی آغاز می گردد و پیشرفت این ضایعه با واسطه کنش و واکنش بین لیپوپروتئین های تغییر یافته، ماکروفاژهای منشاء گرفته از منوسیت ها و لنفوسیت های T و اجزاء سلول طبیعی دیواره سرخرگی امکان پذیر می شود. ضایعات زودرس در انسان در مناطقی ایجاد می شود که از نظر میکروسکوپی دارای آندوتلیال سالم بوده و اختلال منجر به افزایش نفوذپذیری آندوتلیوم، افزایش چسبندگی لکوسیتی و تغییرات در بروز محصولات ژنی سلولهای آندوتلیال می شود.

**نقش التهاب:** در عروق نرمال بین سلولهای آندوتلیال و گلبولهای سفید هیچ اتصال صوری نمی گیرد. اما در زمان تشکیل آتروم، بروز مولکولهای اتصال در سطح سلولهای آندوتلیال جهت اتصال با گلبولهای سفید آغاز می گردد و این مولکولهای اتصال عروقی (VACM-1) به منوسیت ها و لنفوسیت های T متصل می شوند و سپس از بین سلولهای آندوتلیال به کمک متالوپروتئینازها مهاجرت کرده تا به کمک سیتوکین ها در انتیما جای گیرند و پس از دیفرانسیاسون به ماکروفاژها اکثر لیپوپروتئین های اکسیده شده بخصوص LDL را که در آنجا تجمع یافته اند را می بلعد و سلولهای با سیتوپلاسم فومی را ایجاد می کنند که تجمع آنها منجر به پیشرفت ضایعه می شوند.

ماکروفاژها سیتوکین هایی مثل TNF, IL-1 تولید می کنند که باعث افزایش اتصال لکوسیت ها و تجمع پلاکتی می شوند و پروتئین های کموتاکتیک منوسیتی (MCP-1) باعث افزایش عملکرد لکوسیتها در داخل پلاکهای آترومی می شوند و رادیکالهای آزاد تولید شده از ماکروفاژها با اکسیده کردن LDL باعث پرولیفراسیون سلولهای ماهیچه ای صاف می شوند.

لنفوسیت های ( $CD_8^+$ ,  $CD_4^+$ ) به کمک مواد کموتاکتیک وارد انتیما می شوند. سیتوکین ها IL-18- MCP-1 - M-CSF- IL-18- TNF $\beta$ - TNF $\alpha$ - IL-6 و CD-40L مترشحه از سلولهای انفلاماتوار ناحیه اثرات میتوژنیزس، پرولیفراسیون ماتریکس

داخل سلولی و آنژیوژنز و رشد سلولهای فومی دارند. واکنش متقابل بین لنفوسیت های T و ماکروفاژها، سیستم ایمنی سلولی و هومورال را نیز فعال می کند. پارگی در پلاک و تحریک آنژیوژنیز نیز باعث رشد پلاک آترومی می گردد و براساس تحقیقات تجربی درمانهای آنتی آنژیوژنتیک ضایعات آترواسکلروز را کاهش می دهد.

لنفوسیت های فعال شده انواعی از فاکتورهای رشد پلی پپتیدی، فیبروزنیک را آزاد می کنند که باعث تکثیر سلولهای ماهیچه ای صاف و تولید بستر خارج سلولی متراکمی می شود که در ضایعات پیشرفته آترواسکلروزی مشاهده می گردد فاکتورهای رشد گوناگون از جمله  $PDGF$ ,  $FGF$ ,  $TGF\alpha$ , در پرولیفراسیون سلولهای ماهیچه ای صاف و تمایز آنها به سلولهای فومی نقش دارند و مهاجرت سلولهای ماهیچه ای صاف از قسمت مدیای رگ به انتیما و پرولیفراسیون آنها و ایجاد ماتریکس خارجی سلولی، باعث تبدیل رگه چربی به آتروم فیبروی چربی می شود، ضمناً مولکولهای ماتریکس خارج سلولی بخصوص کلاژن مترشحه از سلولهای ماهیچه ای صاف باعث پایداری پلاک های آترواسکلروتیک می شوند اما سلولهای انفلاماتوار و ایمنی فعال شده در پلاکهای آترومی مرگ سلولهای ماهیچه ای صاف را به طریق آپوپتوز تسریع می کنند هیپرکلسترولمی نیز نقش مهمی در پیشرفت ضایعه آترواسکلروزیس دارد.

جزء اصلی کلسترول تام سرم عبارت است از کلسترول لیپوپروتئین با چگالی پائین (LDL) که با افزایش خطر همراه است و نقش مهمی جهت حمل کلسترول به بافت های محیطی را دارد. بر عکس لیپوپروتئین با چگالی بالا (HDL) باعث حرکت کلسترول از آترومهای در حال تشکیل و آترومهای موجود به کبد جهت دفع در مواد صفراوی می باشد. ورزش باعث افزایش (HDL) و چاقی و استعمال دخانیات آن را کاهش می دهد.

لیپوپروتئین LP(a)، شکل تغییر یافته LDL است که حاوی بخش آپولیپوپروتئین B+100 از LDL می باشد که به آپوپروتئین A متصل شده است و در مطالعات متعدد اپیدمیولوژیک ارتباطی بین افزایش مقادیر خونی LP(a) و بیماری های عروق مغزی و کرونر و بیماریهای عروق مغزی، مستقل از سطح کلسترول تام یا LDL مشاهده شده است.

### عوارض:

کلسیفیکاسیون، اروزیون یا زخم و پارگی، آمبولی های کلسترولی، ترومبوس، اتساع آنوریسمی

## نقش عوامل عفونی و میکروب در پاتوژنز آترواسکلروز

محمد حسین نمایی

دکتری تخصصی میکروب شناسی - استادیار و عضو هیئت علمی گروه رادیولوژی و علوم آزمایشگاهی و علوم پایه - دانشگاه علوم پزشکی بیرجند

مقدمه: آترواسکلروز یکی از عوامل اصلی مرگ و ازکار افتادگی در دنیای امروز می باشد. علل مختلفی برای گسترش این بیماری در جوامع امروزی مورد توجه قرار گرفته اند. یکی از موضوعات مورد توجه در این زمینه نقش میکروبها در پیدایش و یا پیشگیری از آترواسکلروز می باشد. یک پارادایم در حال ظهور گویای آن است که عفونت با باکتری ها و یا ویروسها می توانند از طریق عفونت مستقیم سلول های عروقی و یا از طریق تحریک ترشح سایتوکاین ها و پروتئین های فاز حاد به پاتوژنز آترواسکلروز کمک نمایند. این پارادایم توسط مطالعات اپیدمیولوژیک متعدد که نشان دهنده ارتباط مثبتی بین خطر ابتلا به بیماری های قلبی عروقی و مرگ و میرناشی از آن با نشانگرهای ابتلای به عفونت هستند، تقویت شده است. این امر توسط مطالعات تجربی که نشان دهنده شتاب توسعه آترواسکلروز به دنبال عفونت در مدل های حیوانی هایپرلیپیدمیک می باشند نیز پشتیبانی شده است. در حال حاضر تعداد زیادی از عوامل مختلف عفونی که با افزایش خطر ابتلا به بیماری های قلبی و عروقی مرتبط اند شناسایی شده اند. اینها عبارتند از: کلامیدیا پنومونیه، پورفیروموناس ژنژیوالیس، هلیکوباکتر پیلوری، ویروس آنفلوآنزای A، ویروس هپاتیت C، ویروس سیتومگال و ویروس نقص ایمنی انسان. با این حال، تفاوت های قابل توجهی در قوت شواهد موجود در ارتباط بین عوامل مختلف بیماری با آترواسکلروز وجود دارد. در برخی موارد، عوامل عفونی از داخل پلاک ها جدا سازی شده اند که پیشنهاد کننده اثر مستقیم این عامل عفونی در ایجاد آترواسکلروز می باشند. در موارد دیگر، این نظریه به طور کامل بر روی نشانگرهای زیستی استوار است. در این پانل، قدرت و صلابت داده ها را برای یک یا گروهی از عوامل بیماری زا، با توجه به پاتوژنز آترواسکلروز و مکانیسم های مستقیم یا غیر مستقیم ایجاد بیماری مورد بررسی و بحث قرار خواهد گرفت.

## نقش سیستم ایمنی هومورال و سلولار اکتسابی در پاتوژنز آترواسکلروز

محمدفریدونئی

دکتری تخصصی ایمونولوژی - استادیار و هیئت علمی گروه علوم آزمایشگاهی و علوم پایه دانشگاه علوم پزشکی بیرجند

تاکنون بیشتر از یک میلیون مقاله تحقیقی و بالینی در مورد مکانیسم و شرایط آترواسکلروز در اینترنت منتشر شده است ولی همچنان پاتوژنز دقیق این عارضه مولتی فاکتوریال کاملاً روشن نیست. مطالعات متعدد نشان داده اند که علاوه بر نقش چربیها و رسوب آنها، فرآیندهای التهابی و خود ایمنی نیز جزء مهمی از پاتوژنز آترواسکلروز هستند و هر دو سیستم ایمنی هومورال و اکتسابی در ایجاد و پیشبرد این ضایعه نقش دارند.

سیستم ایمنی هومورال: وظیفه اصلی سیستم ایمنی هومورال تولید آنتی بادی است. مطالعات نشان داده اند که علیه LDL اکسید شده آنتی بادی در بدن افراد تولید میشود. هر دو کلاس IgM, IgG علیه LDL اکسید شده تولید میشوند که اولی نقش پیشبرنده و دومی نقش محافظت کننده علیه آترواسکلروز را دارد. علاوه بر این آنتی بادی علیه برخی دیگر از آنتی ژنهای خودی مرتبط با آترواسکلروز مانند HSP 60/65 و فسفولیپیدهای اکسید شده و بتا-دو گلیکوپروتئین ها نیز یافت شده اند. در افراد دچار انفارکتوس میوکارد آنتی بادهای ضد پروتئین سی اندوتلیال قابل ردیابی هستند. سلولهای اندوتلیال تحت استرس پروتئین HSP-60 را بارز می کنند که بدلیل شباهت این پروتئین با HSP های باکتریال آنتی بادی های متعددی علیه آن ممکن است وجود داشته باشند.

سیستم ایمنی سلولار: سیستم ایمنی سلولار عمدتاً بر محور سلولهای لنفوسیت تی است که خود چندین زیر گروه دارند

**Th1:** فراوانترین زیرگروه لنفوسیتی در ضایعات آترواسکلروتیک هستند. عمدتاً در حالت فعال قرار داشته و سیتوکینهای **IFNg, TNF, IL-2** تولید کرده و در محل ضایعه نیز تکثیر میشوند. این سلولها خود باعث راه افتادن آبخاری از فعالیت سایر سلولها می شوند که در نهایت باعث نایابداری پلاک و پارگی آن میشوند.

**Th2:** این سلولها یک نقش دوگانه را در فرآیند آترواسکلروز دارند که بستگی به نوع سیتوکین تولیدی آنها دارد. در صورت تولید **IL-5** یک نقش محافظتی در برابر آترواسکلروز دارند ولی با تولید **IL-4** نقش پیشبرنده خواهند داشت. این سلولها حتی میتوانند با اثرات آتروژنیک زیر گروه **Th1** نیز مقابله کنند.

**Th17:** این رده زیرگروه نسبتاً جدیدی از سلولهای تی است. این سلولها هر دو نقش پروانفلاماتوری و آنتی انفلاماتوری را با توجه به شرایط محیطی دارند. سلولهای **Th17** در طیف وسیعی از بیماریها خصوصاً بیماریهای خود ایمن مانند بیماریهای التهابی روده و آرتریت روماتوئید نقش دارند. مهار این سلولها با استفاده از آنتی بادهای درموش باعث کاهش بروز آترواسکلروز میشود. چندین مطالعه در خصوص نقش این سلولها در آترواسکلروز نتایج متناقضی داشته اند و بنظر می رسد که مطالعات بیشتری برای کشف نقش دقیق این سلولها در آترواسکلروز باید انجام شود.

**NKT:** این سلولها زیرگروه کوچکی از لنفوسیتهای تی هستند که برخلاف سایر سلولها قادر به شناسایی آنتی ژنهای لیپیدی می باشند. این سلولها رابط بین ایمنی ذاتی و اکتسابی بوده و قابلیت تولید هر دو نوع سیتوکینهای **Th1, Th2** را دارا می باشند.

مطالعات نقش پروآتروژنیک این سلولها را بخصوص در مراحل اولیه روی مدل‌های موشی تایید کرده اند هرچند چندمطالعه هم اثرات ضد آترواسکلروتیک آنها را نشان داده اند ولی بطور کلی باتوجه به نقش این سلولها در آترواسکلروز یک درمان بالقوه میتواند کاهش تعداد این سلولها باشد.

**Treg:** سلولهای تی تنظیمی نقش مهمی در فرآیندهای ایمنولوژیک بدن از طریق خاموشی یا سرکوب واکنشهای سلولی دارند و عامل اصلی القا و حفظ تحمل بخود در سیستم ایمنی هستند. برخلاف سایر انواع التهاب که تعداد این سلولها در آنها به ۲۵٪ می رسد در ضایعات آترواسکلروتیک درصد این سلولها از ۵٪ بالاتر نمی رود و حتی نشان داده شده است که در افراد دچار ضایعات آترواسکلروتیک تعداد این سلولها در گردش خون هم کمتر از افراد سالم است. این سلولها منبع عمده سیتوکینهای سرکوبگر التهاب مانند **IL-10, TGFb** هستند و از این طریق نقش ضد آترواسکلروتیک خود را انجام می دهند. یکی از درمانهای بالقوه نیز القای تحمل خوراکی علیه آنتی ژنهای دخیل در پروسه آترواسکلروز است که از طریق ایجاد و تحریک سلولهای تی تنظیمی عمل می کنند.

مارکرهای آزمایشگاهی آترواسکلروزیس: یافته های جدید در زمینه بیماری تصلب شرایین یا آترواسکلروز بازیگران جدیدی را برای ایجاد و پیشرفت این ضایعات مشخص کرده اند. از جمله عوامل مهمی که تحقیقات سالهای اخیر نقش آنها را به اثبات رسانده اند پروسه های التهابی مزمن با واسطه سلولهای سیستم ایمنی ذاتی و اکتسابی و طیف وسیعی از سیتوکین ها و مدیاتورهای شیمیایی می باشند. با توجه به این یافته ها امروزه تلاش بر این است تا با تکیه بر بازیگران جدید بتوان در زمینه شناسایی زودرس پروسه های آترواسکلروتیک و درمان عوامل زمینه ای آن اقدام نمود.

از جمله مهمترین مارکرهایی که میتوان با استفاده از ردیابی و اندازه گیری آنها شروع و پیشرفت فرآیندهای آترواسکلروتیک را ارزیابی نمود میتوان به موارد ذیل اشاره کرد: نشانگرهای لیپیدی: این مارکرها از سالها قبل شناسایی شده بودند و ارتباط آنها با آترواسکلروز تایید شده بود از جمله این مارکرها میتوان به کلسترول **LDL** و تری گلیسرید های سرم اشاره کرد. اما امروزه معتقدند اندازه گیری **apo B** مارکر به مراتب بهتر و دقیقتری جهت ارزیابی سطح چربی های مضر خون می باشد. نشانگرهای التهابی: مطالعات متعدد ارتباط بین نشانگرهای التهابی مختلف و فرآیند آترواسکلروز را نشان داده اند. از جمله این نشانگرهای التهابی میتوان به **CRP, Fibrinogen, Serum amyloid A, Leukocyte count, Immunoglobuline, Adhesion molecules , cytokines, chemokines** اشاره کرد.

**CRP** یک پروتئین فاز حاد است که در فرآیندهای التهابی در پاسخ به سیتوکینهای **IL1,6** و خصوصا **TNFa** از سلولهای کبدی تولید میشود این پروتئین در فرآیندهای التهابی بطور کلی شامل عفونت، سرطان، دیابت و آترواسکلروز بالا می رود. مطالعات مختلف نشان داده اند که سطح پایه **CRP** میتوان بعنوان یک ریسک فاکتور مستقل برای بیماریهای قلبی عروقی در نظر گرفته شود. حتی عقیده بر این است که اثرات مثبت بسیاری از ترکیبات در زمینه پیشگیری و درمان آترواسکلروز مانند آسپرین، فبراتها و داروهای مهار کننده آنزیم مبدل آنژیوتانسین تا حدی بواسطه اثر روی **CRP** می باشد. البته برای افزایش دقت و حساسیت این مارکر در تشخیص التهاب های اولیه و ساب کلینیکال می بایست از روش **Hs-CRP** استفاده شود.

مطالعات همچنین ارتباط بین افزایش سطح **IL1,6, TNF** و کموکینهایی مانند **MCP-1** را با افزایش ریسک بیماریهای قلبی عروقی تایید نموده اند.

## نقش سیتوکینها در پاتوژنز بیماری آترواسکلروز

محمد رضا عابدینی

دکتری تخصصی پزشکی سلولی و ملکولی - استادیار و عضو هیئت علمی گروه رادیولوژی و علوم آزمایشگاهی و علوم پایه دانشگاه علوم پزشکی بیرجند

التهاب یکی از عوامل اصلی بروز فرآیند آترواسکلروز می باشد. درست همانند التهاب استخوانها و مفاصل این التهاب در درازمدت ممکن است منجر به التهاب سرخرگها شود. التهاب عروق یک عارضه التهابی در درون رگهای خونی می باشد که ممکن است منجر به بروز بیماری سرخرگهای کرونری قلب و یا سکتته مغزی شود. مطالعات زیادی ارتباط بین عواملی که التهابی و آترواسکلروز را در افراد سالم و مبتلایان به بیماری عروق کرونر قلب نشان می دهند.

شواهد زیادی نشان می دهند که سیتوکینهای پیش التهابی موجب افزایش فعالیت آندوتلیال عروقی می شوند و به عنوان شاخصهای التهابی جدید معرفی گردیده اند، در پیش بینی و پیشگویی بیماریهای قلبی عروقی از حساسیت و دقت بیشتری برخوردار بوده و نقش مهمی در پاتوژنز آترواسکلروز دارند.

تومور نکروز فاکتور آلفا ( $TNF\alpha$ ) دارای نقش بسیار مهمی در پاتوژنز و پیشرفت آترواسکلروز، ایسکمی میوکارد و نارسایی قلبی میباشد. تشکیل و آزاد شدن  $TNF\alpha$  و سیگنالینگ پایبندستی آن پسازفعالسازی گیرندههای آن، تاثیر ویژه ای بر روی سیستم قلبی و عروقی دارد.

در سیستم عروقی،  $TNF\alpha$  باعث تغییرات زیادی در عملکرد اندوتلیال و عضلات صاف عروق و همچنین عامل سلولهای اندوتلیال و سلولهای خون می شود. چنین تغییراتی برای اختلال عروقی، شروع و پیشرفت آترواسکلروز اهمیت فراوان دارد.

در میوکارد،  $TNF\alpha$  نقش عمده ای بر ایسکمیهای برگشت پذیر و برگشت ناپذیر، پرفیوژن مجدد، تغییر مدل پس از انفارکتوس میوکارد و توسعه نارسایی قلب دارد. بطور همزمان،  $TNF\alpha$  با ایجاد شرایط ایسکمیک در قلب دارای نقش محافظتی نیز دارا می باشد.



## نقش استرس اکسیداتیو در پاتوژنز آترواسکلروز

اصغر زربان

دکتری تخصصی بیوشیمی – دانشیار و عضو هیئت علمی گروه رادیولوژی و علوم آزمایشگاهی و علوم پایه دانشگاه علوم پزشکی بیرجند

بیماریهای قلبی و عروقی، یکی از مهمترین علل مرگ و میر در کشورهای مختلف از جمله کشورهای در حال توسعه می باشد. شواهد مختلف نشان می دهد که استرس اکسیداتیو ناشی از تولید بیش از حد رادیکالهای آزاد و یا ضعف در سیستم آنتی اکسیدانی می تواند در ایجاد و پیشرفت پدیده آترواسکلروز نقش ایفا نماید. مطالعات کلینیکی و اپیدمیولوژیکی نیز نشان می دهد که کلسترول LDL، زمینه مؤثری در ایجاد آترواسکلروز است اما برطبق فرضیه تغییرات اکسیداتیو در سیستم های بیولوژیک، LDL در حالت طبیعی خود آتروژنیک نبوده و زمانی که به فرم LDL اکسید شده تبدیل می شود، ماهیت آتروژنیسته آن بروز می نماید.

مهمترین منابعی که در دیواره عروق موجب استرس اکسیداتیو می شوند و پدیده فوق را تحریک می نمایند عبارتند از: فعالیت آنزیم، NADPH Oxidase، نیتریک اکسید سنتتاز، میلو پراکسیداز، گزانتین اکسیداز، لیپواکسیژناز و سیکلو اکسیژناز و همچنین زنجیره تنفس سلول در میتوکندری که این عوامل در کنار تضعیف سیستم دفاع آنتی اکسیدانی ناشی از حالت های پاتولوژیک مختلف، زمینه را برای آسیب جدی تر آن فراهم می سازد. به منظور مقابله با شرایط استرس اکسیداتیو، استفاده از آنتی اکسیدانها، تا حدودی می تواند مؤثر باشد که در این خصوص تحقیقات گسترده ای صورت گرفته است. بسیاری از مطالعات نشان داده اند که تقویت سیستم آنتی اکسیدانی از طریق بهبود کیفیت زندگی و مصرف منابع گیاهی سرشار از آنتی اکسیدانها و ترکیبات فنولیک می تواند در کاهش استرس اکسیداتیو مؤثر باشد.