

საქართველოს მეცნიერებათა აკადემია
ალ.ნათიშვილის სახელობის ექსპერიმენტული მორფოლოგიის ინსტიტუტი
თერაპიის ეროვნული ცენტრი

ია ხახუტაიშვილი

ერიტროციტების მორფოფუნქციური ცვლილებები გულის იშემიური დაავადების
სხვადასხვა კლინიკური ფორმის დროს

მედიცინის მეცნიერებათა კანდიდატის სამეცნიერო ხარისხის
მოსაპოვებლად წარმოდგენილი

დ ი ს ე რ ტ ა ც ი ა

14.00.05 - შინაგანი სნეულებანი

სამეცნიერო ხელმძღვანელი:

კაკაურიძე ნონა

მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი,
პროფესორი

სამეცნიერო კონსულტანტი:

ჯავახიშვილი ნინო

საქართველოს მეცნიერებათა
აკადემიის აკადემიკოსი

თბილისი

2006

შესავალი

გულ-სისხლძარღვთა სისტემის მრავალრიცხოვან დაავადებათა შორის სისხლძარღვთა ათეროსკლეროზსა და გულის იშემიურ დაავადებას ერთ-ერთი წამყვანი ადგილი უჭირავს და ჯანმრთელობის დაცვის მსოფლიო (WHO Statistics annual 2004, WHO, Geneva. WHO CVD risk factors: 2003, Geneva) და რეგიონალური ორგანიზაციების მონაცემებით იგი ავადობისა და სიკვდილობის უმთავრეს მიზეზს წარმოადგენს, როგორც ეკონომიკურად განვითარებულ ასევე განვითარებად ქვეყნებში.

ათეროსკლეროზის ფონზე აღმოცენებული გულსისხლძარღვთა დაავადებები მედიცინის ერთ-ერთი ყველაზე მნიშვნელოვანი პრობლემაა. ჯანმო-ს (ჯანმრთელობის დაცვის მსოფლიო ორგანიზაცია) 2005 წლის მონაცემებით კარდიოვასკულური დაავადებებისაგან, რომელიც წარმოადგენს შრომის უნარის დაკარგვისა და ინვალიდობის ერთ-ერთ მთავარ მიზეზს, ყოველწლიურად იღუპება 17 მილიონი ადამიანი. სამწუხაროდ აღინიშნება ამ ციფრის ზრდის ტენდენცია.

AHA-ს (ამერიკის კარდიოლოგთა ასოციაცია) 2002 წლის მონაცემების მიხედვით ამერიკაში მთელი მოსახლეობის 6.9% (13 000 000) დაავადებულია გულის კორონარული დაავადებით, 3.5% (7 100 000) მიოკარდიუმის ინფარქტით, კარდიოვასკულური დაავადებით 2002 წელს გარდაიცვალა 494 282, მიოკარდიუმის ინფარქტით 179 514 ადამიანი. ხოლო ამ დაავადებით გამოწვეულმა მატერიალურმა ზარალმა შეადგინა 142.1 მილიარდი დოლარი.

ეს პრობლემა მეტად აქტუალურია საქართველოსთვისაც, რადგან ჯანმოს ევროპული განყოფილების მონაცემებით (2001) საქართველოში გიდ გამოწვეული სიკვდილობა შეადგენს 303 (100000 მოსახლეზე), რაც საშუალო ევროპულ დონესთან შედარებით (223 - 100000 მოსახლეზე) საკმაოდ მაღალია.

უკანასკნელ წლებში აღინიშნება ამ დაავადებათა პროგრესირებადი “გაახალგაზრდავება” და მათი რიცხვის განუწყვეტელი ზრდა: სისხლძარღვთა ათეროსკლეროზული ცვლილებები და გიდ უფრო ხშირად ახალგაზრდებში (35-40 წლამდე) გვხვდება, რაც ყველაზე უფრო შრომისუნარიან ასაკში ნაადრევი ინვალიდობის და უეცარი სიკვდილი მიზეზია.

აღნიშნულიდან გამომდინარე, ათეროსკლეროზისა და გულის იშემიური დაავადების (გიდ) პრობლემა იქნეს მწვავე სოციალურ და ეკონომიკურ მნიშვნელობას. ათეროსკლეროზი განსაკუთრებით ფართოდაა გავრცელებული ეკონომიკურად განვითარებულ ქვეყნებში, რაც აიხსნება სხვადასხვა ფაქტორებით: კვების ხასიათით, ჰიპოდინამიური ცხოვრების წესით, სტრესული ფაქტორების ზემოქმედებით და სხვა.

ათეროსკლეროზის პათოგენეზისა და მისი მკურნალობის საკითხის გარკვევას მრავალი ნაშრომი მიეძღვნა, მიუხედავად ამისა ბევრი საკითხი კვლავაც ღიად რჩება. (ნ. ყიფშიძე, ნ. კაკაურიძე, ი. ჭუმბურიძე 1967, ი. მეგრელაძე 1994; ნ. ემუხვარი 1994; ნ. ტატიშვილი, გ. ცინცაძე 1975; D. Blattie et al., 1998; T. Oliver et al., 1998; F. Dressler et al., 1998; A. Oshima et al., 1998; L. Sloop, 1998; A. Silon et al., 1998; A. Hautman et al., 1999; H. kastrama et al., 1999; L. Bonin et al., 1999; C.M. Tribouilloy et al., 2000; W. C. Tsai et al., 2000; K. Oishi et al., 2000; J.M. Floody).

თანამედროვე მედიცინაში არსებობს ათეროსკლეროზის ეტიოპათოგენეზის სხვადასხვა თეორია, რომელთა შორის აღიარებულია შემდეგი მნიშვნელოვანი ფაქტორები: თრომბოგენული, ენდოთელიუმის ბარიერული ფუნქციის დარღვევა, ლიპიდური და ნახშირწყლოვანი ცვლის დარღვევა და სხვ.

უკანასკნელ წლებში ჩატარებულ გამოკვლევებში გამოიკვეთა ათეროსკლეროზის დროს სისხლძარღვთა კედელსა და ჰემოსტაზის სისტემას შორის ურთიერთკავშირი (Акопов С.Э. и др. 1989; Какаურიძე Н.Г. 1998; ყიფშიძე ნ., Kettle AJ et al. 2004). გამოვლენილია ჰემოსტაზის როლი ენდოთელიუმის რეგენერაციისა და ფუნქციონირების პროცესში, აგრეთვე მისი უშუალო მონაწილეობა ათეროგენეზში.

უკანასკნელ წლებში ჩატარებული კვლევების მიხედვით გულ-სისხლძარღვთა სისტემის დაავადებების, კერძოდ ათეროსკლეროზის და გიდ განვითარებაში დიდი მნიშვნელობა ენიჭება მიკროცირკულატორულ ქსელში, სისხლის რეოლოგიასა და ერითროციტულ რგოლში განვითარებულ დარღვევებს (Алексеева Е.А., Голиков П.П. 1989; კაკაურიძე ნ.გ. 1997; Kettle AJ 1997). ერითროციტების აგრეგაცია, მათი დეფორმაციის შემცირება საბოლოოდ იწვევს სისხლის მიმოქცევის გაუარესებას vasa vasorum-ში, ირღვევა მეტაბოლიზმი სისხლძარღვის კედლებში და ხდება მათი დაზიანება, შესაბამისად მწვავედება ათეროსკლეროზული პროცესი.

უკანასკნელ წლებში ათეროსკლეროზის განვითარებაში უდიდესი მნიშვნელობა ენიჭება ოქსიდაციურ სტრესს, ანტიოქსიდაციური სისტემების მდგომარეობას და მათი მარკერების კვლევას. (ალფა ტოკოფეროლი, სტეროიდული ჰორმონები, თიროქსინი, ფოსფოლიპიდები, ქოლესტეროლი, რეტინოლი, ასკორბინის მჟავასა და ბილირუბინს).

უკანასკნელ წლებში ჩატარებული კვლევები ადასტურებენ, რომ სისხლში ანთების არასპეციფიკური მარკერების (C-რეაქტიული ცილა, ამილოიდი A, ფიბრინოგენი) მომატება ასოცირდება გულის იშემიური დაავადების რისკის გაზრდასთან, ხოლო ამ პათოლოგიის არსებობის შემთხვევაში – არაკეთილსაიმედო პროგნოზთან (Ridker P. M. 1998; Maseri A. Biasucci L.M. 1996;).

ამგვარად ზემოთქმულიდან გამომდინარე ჩვენი კვლევის მიზნები და ამოცანები შემდეგნაირად ჩამოყალიბდა:

კვლევის მიზანი. ერითროციტების მორფო-ფუნქციური თავისებურებების დადგენა ლიპიდური სპექტრის, რედოქს სისტემისა და ანთებითი მარკერების გათვალისწინებით გიდ სხვადასხვა კლინიკური ფორმის დროს.

კვლევის ამოცანები:

გიდ სხვადასხვა კლინიკური ფორმის დროს შესწავლილი იქნას:

1. ერითროციტების მორფოლოგიური ცვლილებები;
2. ერითროციტების ოსმოსური მდგრადობა;
3. ოქსიდაციური სტატუსი (მალონდიალდეჰიდი) ერითროციტების მემბრანასა და სისხლის პლაზმაში;
4. ანტიოქსიდაციური სტატუსი ბილირუბინის სხვადასხვა ფრაქციების შესწავლით;
5. ლიპიდური სპექტრის ცვლილებები სისხლის შრატში;
6. ფოსფოლიპიდების რაოდენობა ერითროციტების მემბრანებში და სისხლის შრატში;
7. C რეაქტიული ცილა, ფიბრინოგენი და ელს.

I. ლიტერატურის მიმოხილვა

1.1 ათეროგენეზის თანამედროვე თეორიები

განვითარებულ ქვეყნებში კარდიოვასკულური დაავადებით გამოწვეულ სიკვდილობას პირველი ადგილი უჭირავს. მართალია ამერიკის შეერთებულ შტატებში 30 წლის წინ მკვეთრად შემცირდა ამ დაავადებით გარდაცვლილ პირთა რაოდენობა (მოიმატა 1959 წლიდან 1965 წლამდე, ხოლო შემცირება დაიწყო 1970 წლიდან), მაგრამ სამწუხაროდ ბოლო 25 (Andrea Natali, et al., 2003) წლის განმავლობაში აღნიშნული მაჩვენებელი აღარ შემცირებულა. აშშ ყოველწლიურად დაახლოებით 750 000 ადამიანი იღუპება ამ პათოლოგიით. ნავარაუდებია, რომ 2020 წლისათვის კარდიოვასკულური სიკვდილობა საერთო სიკვდილობის 36% შეადგენს. ეს პრობლემა საქართველოსთვისაც მეტად აქტუალურია, რადგანაც ჯანმოს უკანასკნელი მონაცემებით (2001) ყოველწლიურად გიდ და მისი გართულებებით გამოწვეული სიკვდილობის საშუალოდ 16000 შემთხვევა აღირიცხება, რაც 100000 მოსახლეზე გადათვლით შეადგენს 303,4 ერთეულს..

დღესდღეობით ათეროგენეზის ეტიოლოგიური და პათოგენეზური მექანიზმები სრულყოფილად არ არის შესწავლილი. არსებობს ათეროსკლეროზის ეტიოპათოგენეზის სხვადასხვა თეორია, მათ შორის სამეცნიერო ლიტერატურაში ყველაზე აქტუალურად და ინტენსიურად განიხილება შემდეგი მექანიზმები: ლიპიდური და ნახშირწყლოვანი ცვლის დარღვევა (ენდო და ეგზოგენური – ნ.ნ. ანიჩკოვის ალიმენტარულ-ინფილტრაციული თეორია), ჰემოდინამიკური (ჰიპერტენზია, სისხლის რეოლოგიური თვისებები), სისხლძარღვოვანი (ენდოთელიუმის ბარიერული ფუნქციის დარღვევა, ინფექცია, ინტოქსიკაცია, არტერიიტი, თრომბოზი – დიუგედის თრომბოგენული თეორია), ნერვული (სტრესული – ა.მ.იასნიკოვის ნერვულ-მეტაბოლური თეორია), ჰორმონალური (შაქრიანი დიაბეტი, ჰიპოთირეოზი), მემკვიდრულ ეთნიკური (ოჯახური ჰიპერლიპოპროტეიდემია და აპორეცეპტორების დეფიციტი) და სხვ. (Автанდიлов Г.Г., 1970; Бабин Ю.Ф. –1990; Какауридзе Н.Г. 1999; Keaney JF Jr, 1999; Kenar JA 1996).

ცნობილია, რომ ჰემოსტაზის სისტემას დიდი მნიშვნელობა აქვს სისხლძარღვის კედლის მთლიანობის და ნორმალური ფუნქციონირების შენარჩუნებაში

(ნ.კაკაურიძე 2000; კ.ჩახუნაშვილი 2002; Чоладзе А.С. 1994.; Keaney JF 2003), ამიტომ ბუნებრივად ისმის საკითხი ათეროგენეზში სისხლის რეოლოგიური მახასიათებლების როლზე, კერძოდ კოაგულაციური და ანტიკოაგულაციური სისტემის მოშლის მნიშვნელობაზე.

უკანასკნელ წლებში სამეცნიერო პუბლიკაციებში დიდი მნიშვნელობა ენიჭება სისხლის რეოლოგიის დარღვევას გულ-სისხლძარღვთა სისტემის დაავადებების, კერძოდ ათეროსკლეროზის და გიდ დროს (Какауридзе Н.Г., Кипшидзе Н.Н., 1999; Волошин П.В., - 1991; კაკაურიძე ნ.გ. 1993; Kanayama A, 2002; Kang SW -1998).

სისხლის რეოლოგიური თვისება განისაზღვრება სისხლის წებოვნებით და დინებით, ხოლო მიკრორეოლოგიური თვისება განპირობებულია უპირველეს ყოვლისა სისხლის ფორმიანი ელემენტების მდგომარეობით (განსაკუთრებით ერითროციტების), მათი დეფორმაციის და აგრეგაციის უნარით. (ყიფშიძე ნ., კაკაურიძე 1998; Хомерики С.Г., - 1990; Ridker PM - 1998; Rhee SG - 2003).

ვ.ა დუდაევი თანაავტორებთან ერთად თვლის რომ სისხლის წებოვნება არის ინტეგრალური მაჩვენებელი, რომლის სიდიდეც განისაზღვრება ოთხი ძირითადი ფაქტორით: ჰემატოკრიტის სიდიდე, პლაზმის წებოვნება, ერითროციტების აგრეგაცია და მათი დეფორმაციის უნარი. გამოკვლევებით მათ დაადასტურეს რომ იმ ავადმყოფებში რომელთა შრატში ტრიგლიცერიდების შემცველობა მაღალია, შესაბამისად მომატებულია შრატისა და პლაზმის წებოვნება. ამ აზრს ეთანხმებიან სხვა ავტორებიც (ნიკოლაიშვილი ნ. 2005; Kipshidze N., Kakauridze N., -1996; Велешагин Н.В., 1997; Ravi K - 2004). სისხლის წებოვნების გაზრდა აგრეთვე დაკავშირებულია უჯრედების აგრეგაციული უნარის გაზრდასთან და ერითროციტების რიგიდობის მომატებასთან.

მკვლევარები ასევე დიდ ყურადღებას უთმობენ მიკროცირკულაციის დარღვევას აორტის კედელში. (ათეროსკლეროზის ადრეულ სტადიებზე). (ნ.კაკაურიძე. 2000). ათეროსკლეროზის დროს სისხლძარღვების დაზიანებას გააჩნია სისტემური ხასიათი, პროცესი ხასიათდება “აღმავალი” გავრცელებით – წვრილიდან მსხვილი სისხლძარღვებისაკენ (Автандилов Г.Г. – 1990; Андриадзе Т.И., Какауридзе Н.Г., Цагарели З.Г. – 1999; Rao GN - 1999).

ჰიპერქოლესტერინემია, ჰიპერტენზია, დიაბეტი, თამბაქოს მოხმარება, სიმსუქნე, ჰიპოდინამიური ცხოვრების წესი და სხვა რისკ ფაქტორები ბოლო

დრომდე ათეროსკლეროზის განვითარების მნიშვნელოვან რისკ ფაქტორებად განიხილებოდა. მიუხედავად ამისა, უკანსკნელ წლებში არა ერთი გამოკვლევის შედეგად დადგინდა, რომ ათეროსკლეროზის მქონე პაციენტების ნახევარზე მეტს საყოველთაოდ მიღებული რისკ ფაქტორები არ აღმოაჩნდა, რაც ათეროგენეზის პათომექანიზმის არსებულ თეორიებს ეჭვის ქვეშ აყენებს.

ამიტომ მუდმივად მიმდინარეობს ათეროსკლეროზის განვითარების ახალი, უფრო სარწმუნო მექანიზმების ძიება. კვლევის პროცესში დადგინდა სხვადასხვა ბიოლოგიურად აქტიური სუბსტრატის როლი ამ პათოლოგიის განვითარებაში, მათ შორის ყველაზე მნიშვნელოვანია მოცირკულირე ჰომოცისტეინის დონე, ფობრინოგენი, C რეაქტიული ცილა, ენდოგენური ქსოვილოვანი პლაზმინოგენ-აქტივატორი, I ტიპის პლაზმინოგენ-აქტივატორის ინჰიბიტორი, ლიპოპროტეინი a, VII ფაქტორი, სხვადასხვა ინფექცია და სხვა. ათეროგენეზში აშკარად გამოიკვეთა ოქსიდაციური და ანტიოქსიდაციური სისტემის როლი, მრავალი ნატიფი კვლევით დადგინდა ოქსიდაციური მარკერების (სუპეროქსიდ დისმუტაზა (სოდ), კატალაზა (კატ), მალონდიალდეჰიდი (მდა) და სხვ.) კორელაციური კავშირი ათეროსკლეროზის და მის გართულებების განვითარებასთან. ამასთან კვლევებით დადასტურდა ანტიოქსიდაციური სისტემების დარღვევის პათოგენეზური როლი (Ramachandran N – 2001; Rajagopalan S -1996; Salonen JT – 2000;).

ანთებითი პროცესი ითვლება ერთ-ერთ მნიშვნელოვან ეტიოლოგიურ ფაქტორად რომელიც წინ უძღვის ათეროსკლეროზის პროცესს. იგი იწყება არტერიის ენდოთელიუმის შრის დაზიანებით, იწვევს ენდოთელიუმზე თრომბოციტების ადჰეზიას, რასაც მოჰყვება თრომბის ინფილტრაცია ფიბრინით, ანთებითი (მონოციტ-მაკროფაგები, ლეიკოციტები) და გლუვკუნთოვანი უჯრედებითა და ოქსიდირებული დსლქ. თავის მხრივ ენდოთელიუმის დაზიანებას იწვევს თავისუფალი რადიკალები (წარმოიქმნება გარემოს დამაზიანებელი ზემოქმედებით), ჰიპერტენზია, ჰომოცისტეინის პირდაპირი ტოქსიკური ეფექტი, Chlamydia pneumonia და ჰერპეს ვირუსული ინფექცია, გლუვკუნთის ოქსიდაციური ჟანგვის პროდუქტები (დიაბეტის დროს) და სხვა (Schmidt P – 2003; Schneider C - 2001).

ათეროგენეზში მნიშვნელოვან პათომორფოლოგიურ მექანიზმს წარმოადგენს თავისუფალი რადიკალებით ოქსიდირებული დსლქ მიერ ენდოთელიუმისა და ერითროციტების იმუნოგენური ტრანსფორმაცია, ეს იწვევს მონონუკლეარული

ფაგოციტების გააქტიურებას, რასაც შედეგად მოჰყვება ათეროსკლეროზული ფოლაქის ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი კომპონენტის, ქაფიანი უჯრედების წარმოქმნა.

მრავალი შრომით დადსტურებულია (Ross R. 1999) ანთების როლი ათეროსკლეროზის ჩამოყალიბებაში, დაწყებული ლაქოვანი სტადიიდან დამთავრებული მწვავე კორონარული სინდრომის (ფოლაქის დაწყულეა და დაშლა) ჩამოყალიბებამდე. ათეროგენეზის პროცესი იწყება ენდოთელიუმის დაზიანებით, რაც თავის მხრივ გამოწვეულია მასზე სხვადასხვა მავნე ფაქტორების ზეგავლენით. ენდოთელიუმის დაზიანება პირველ რიგში ვლინდება აზოტის ოქსიდის (NO) და პროსტაციკლინის დეფიციტით, ხოლო ენდოთელინ-1, ანგიოტენზინ II, და პლაზმინოგენაქტივატორის ინჰიბიტორ-1-ის მომატებით (Meade TW., Brozovic M., et al., - 1986). ენდოთელიუმის უჯრედების დისფუნქციის შემდეგ მონონუკლეარული უჯრედები, კერძოდ მონოციტები და T ლიმფოციტები თავდაპირველად ადჰეზირდებიან ამ უჯრედებზე და მიგრირებენ სუბენდოთელიარულ სივრცეში. ადჰეზიის პროცესის მართვა ხდება ისეთი ბიოლოგიურად აქტიური მოლეკულების საშუალებით, როგორცაა სელექტინები (E და P სელექტინი), უჯრედული ადჰეზიის მოლეკულები (ინტერცელულარული ადჰეზიის მოლეკულა-1), ვასკულური უჯრედის ადჰეზიის მოლეკულა-1 და ინტეგრინები. სუბენდოთელურ სივრცეში მონოციტების ქემოტაქსს ხელს უწყობს მონოციტების ქემოატრაქტანტი, ინტერლეიკინ-8, ქემოკინები, ფრაქტალკინები. ამის შემდეგ მაკროფაგის კოლონიის მასტიმულირებელი ფაქტორი ხელს უწყობს მონოციტების დიფერენციაციას მაკროფაგებად. მაკროფაგები შთანთქავენ ოქსიდირებულ დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინებს, გარდაიქმნიებიან ქაფისებრ უჯრედებად და წარმოქმნიან ათეროსკლეროზულ ლაქებს (Berenson GS, et al., 1998). ლაქოვანი სტადიის ჩამოყალიბების შემდეგ ხდება ინტიმაში გლუვკუნთოვანი უჯრედების მიგრაცია და პროლიფერაცია, წარმოიქმნება ფიბროზული ფოლაქი. ცნობილია, რომ ლიპიდების შემცველი მაკროფაგები ნეკროზის და აპოპტოზის დროს გამოყოფენ მატრიქსულ მეტალოპროტეინაზებს, რომლებიც წარმოქმნიან დეფექტებს ენდოთელიუმში. მაკროფაგები შეიცავენ ქსოვილოვან ფაქტორებს, რომლებიც ურთიერთქმედებენ მოცირკულირე თრომბოციტებთან, ეს ხელს უწყობს თრომბოზების და შესაბამისად მწვავე კორონარული სინდრომის (არასტაბილური სტენოკარდია და მიოკარდიუმის ინფარქტი) განვითარებას.

კვლევების შედეგად დადგენილია ციტოკინების, ქემოკინების და ადჰეზიური უჯრედების როლი ათეროგენეზში (Frank CV., Weinblatt E. et al., 1993; Kakauridze N., 1995).

ათეროგენეზის კვლევის პროცესში აღმოჩენილია სხვადასხვა ანთებითი მარკერი, რომელთაც გააჩნიათ პროგნოზული მნიშვნელობა დაავადების განვითარებასა და გამწვავებაში. ესენია: უჯრედული ადჰეზიის მოლეკულები, ციტოკინები, ქემოკინები, ფიბრინოგენი, შრატის ამილოიდი A, C რეაქტიული ცილა (CRP) (Koenig W., Sund M. et al., 1999).

ათეროსკლეროზის ერთ-ერთი გამოხატულება არის გულის იშემიური დაავადება (გიდ), რომლის გართულებებიცაა არასტაბილური სტენოკარდია და მიოკარდიუმის მწვავე ინფარქტი. (ცხრილი №1).

თანამედროვე მედიცინის ერთ-ერთი აქტუალური პრობლემა გიდ გართულებების პრევენციაა, აქედან გამომდინარე მნიშვნელოვანია მისი პროგნოზული და დიაგნოსტიკური მარკერების დადგენა. ამ მხრივ მეტად პერსპექტიულია ანთებითი ცილების, ედსის, სისხლის რეოლოგიური მაჩვენებლებისა და ოქსიდაციური სტრესის მარკერების როლი ამ პათოლოგიის ჩამოყალიბებასა და გამწვავებაში (Metha JL. et.al – 1998; Какаურიძე Н.Г. 1998).

1.2 ერითროციტების როლი ათეროგენეზში

ერითროციტი ორგანიზმის მაღალსპეციფიკური სტრუქტურაა, რომლის ძირითად ფუნქციას წარმოადგენს ჟანგბადის და ნახშირორჟანგის ტრანსპორტი, თუმცა ერითროციტების ფუნქცია მხოლოდ ამით არ შემოიფარგლება, ისინი მონაწილეობენ თრომბოზოგენეზში, მჟავა-ტუტოვანი წონასწორობის და ელექტროლიტური ბალანსის შენარჩუნებაში, იმუნურ რეაქციებში, ჰორმონების და ნეირომედიატორების დეპონირებაში, ტრანსპორტში და მეტაბოლიზმში, ამინომჟავების, ლიპიდების, ვირუსების, ტოქსინების, სამკურნალო საშუალებების შეკავშირებასა და გადატანაში (Новицкий В.В. и соавт.– 2003; Рязанцева Н.В. и соавт. 2004; Гогиашвили Л.Е., Посури М.М 1998). მრავალი კვლევის შედეგების მიხედვით ერითროციტების სტრუქტურისა და ფუნქციის დარღვევამ შეიძლება გამოიწვიოს მთლიანი ორგანიზმის ჰომეოსტაზის მოშლა. სხვადასხვა გენეზის დაავადებების

დროს ერითროციტი განიცდის მოლეკულურ და ულტრასტრუქტურულ ცვლილებებს, რომლებიც შეიძლება იყოს როგორც ადაპტაციური, ასევე პათოლოგიური ხასიათის (Новицкий В.В. и соавт. 2000; Сороковой В.И. и соавт.1994; Lida K. et. al. - 2001).

სხვადასხვა პათოლოგიური მდგომარეობის დროს დადგინდა სისხლის ფორმიანი ელემენტების, კერძოდ კი ერითროციტების სტრუქტურული და ფუნქციური ცვლილებები, ეს უკანასკნელი წარმოადგენს ორგანიზმის შინაგანი გარემოს დისბალანსის მგრძნობიარე ინდიკატორს. ერითროციტების სტრუქტურულ-ფუნქციური დისბალანსის მორფოლოგიური გამოვლინებად ითვლება ერითროციტული პოპულაციის ტრანსფორმაცია. ერითროციტების ზედაპირის ტოპოგრაფიის დარღვევა წარმოადგენს ფაქტორს, რომელიც ხელს უშლის აირთა ცვლის ადეკვატურ განხორციელებას, ეს კი განაპირობებს მიკროცირკულაციის მოშლას და ქსოვილოვანი ჰიპოქსიის განვითარებას. ეჭვს არ იწვევს ათეროსკლეროზის დროს ჰიპოქსიისა და ოქსიდაციური სტრესის როლი ორგანოებისა და ქსოვილების მორფო-ფუნქციური დაზიანების პათოგენეზში (Захарова Н.Б. и соавт. 1992; Chien S. et.al. 1990; Singh A. et.al 1991; Цагарели З.Г., Дгебუაძე М.А. – 1989).

ნორმალურ ერითროციტს აქვს ორმხრივ ჩაზნექილი დისკოს ფორმა (დიამეტრით 7-8 მკმ). სხვადასხვა დაავადებების დროს იცვლება ერითროციტის როგორც ზომა, ასევე ფორმა. ამ ცვლილებათა შორის აღსანიშნავია ანიზოციტოზი, მაკროციტოზი, მიკროციტოზი და სხვა. განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია ერითროციტების ფორმის ცვლილებები, რომლებიც გვხვდება სხვადასხვა არაჰემატოლოგიური დაავადებების დროს. ასეთ პათოლოგიურ ფორმებს მიეკუთვნებათ სფეროციტები (რომელთა წარმოქმნის მიზეზს წარმოადგენს დეფექტური სპექტრინი), სტომატოციტები, აკანტოციტები (ერითროციტი ეკლისმაგვარი გამონაზარდებით), მენისკოციტები (ნამგლისებური ერითროციტები), მიკროციტები (მცირე ზომის <7 მკმ), ოვალოციტი (ელიფსური ფორმის), პოიკილოციტები (საერთო დასახელებაა იმ ერითროციტებისა რომელთაც აქვთ არა მრგვალი, არამედ ნებისმიერი სხვა ფორმა: ოვალური, მსხლისებრი, ნამგლისებრი), შიზოციტი (ფრაგმენტირებული ერითროციტები) და სხვა (Улумбекова Э.Г. и соавт. 1998; Андриадзе Т.В., Какаურიძე Н.Г. 1989; Landmesser U 2002).

ერიტროციტების სიცოცხლის ხანგრძლივობა 2 თვეა, 2 თვის შემდეგ ისინი იშლებიან. დაშლის მიზეზად თვლიან როგორც უჯრედულ ფაქტორებს, ასევე მიკროგარემოს, რადგან ერიტროციტში ფერმენტების სინთეზი შეუძლებელია, დროთა განმავლობაში მასში ქვეითდება ნივთიერებათა ცვლა, ირღვევა ფორმა, ხდება ცილების დეგრადაცია, ჩნდება ახალი ანტიგენები. ეს დაბერებული უჯრედები ამოიციან მაკროფაგების მიერ და ხდება მათი ფაგოციტოზი. აღნიშნული ანტიგენები ჩნდება უჯრედის პლაზმური მემბრანის ზედაპირზე და განაპირობებს უჯრედის შეცნობას და განადგურებას. ერიტროციტების ელიმინაციის ეს მექანიზმი მუშაობს არა მხოლოდ ნორმის პირობებში, არამედ პათოლოგიური მდგომარეობების დროსაც (Osterud B. et al., 2003; Berliner JA. et al., 1995).

მნიშვნელოვანია რომ ერიტროციტების ფორმა დამოკიდებულია არამარტო ციტოქინების, არამედ პლაზმოლემის ლიპიდური შრის მდგომარეობაზე (Nakao M. et al., 2002; Lang KS. et al., 2005). ამიტომ ლიპიდური შრის დაზიანება სწრაფად აისახება არა მარტო ერიტროციტების ფორმის ცვლილებებში, არამედ მათ ოსმოსურ მდგრადობაზე. როგორც საყოველთაოდ ცნობილია ერიტროციტებს ორგანიზმში ჟანგბადის გადამტანის როლი აკისრიათ, ამიტომ ოქსიდაციურ სტრესი პირველ რიგში გამოვლინდება სწორედ მათი დაზიანებით. Ali M. et al., (1993) მონაცემებით ჟანგბადის ანიონის მიმართ ერიტროციტების მემბრანები ნაკლებად მდგრადია ვიდრე სხვა უჯრედები. პირველ რიგში ზიანდება ერიტროციტების პლაზმოლემის ლიპიდური შრე, რაც იწვევს მასში ოქსიდირებული ლიპოპროტეიდების კომპლექსების წარმოქმნას, ეს კი წარმოადგენს მემბრანის დეფორმაციის უნარის შემცირების წინაპირობას, აქედან გამომდინარე ოქსიდაციური სტრესის შედეგად ერიტროციტების ზედაპირი დეფორმირდება, ჩნდება პათოლოგიური ფორმები. Ali M. et al. (1997). ამასთან ერთად შეისწავლეს სხვადასხვა რისკ ფაქტორების ზეგავლენა ერიტროციტებზე და აღმოჩნდა, რომ თამბაქოს მოხმარება, სიმსუქნე, ასაკი, შაქრიანი დიაბეტი და სხვა იწვევს ერიტროციტების მემბრანების მნიშვნელოვან ცვლილებებს. როგორც ცნობილია აღნიშნული რისკ ფაქტორები მონაწილეობენ ათეროსკლეროზის განვითარებაში. ამ ცვლილებათა ოქსიდაციური ხასიათი დადგენილია Morel DW. et al. (1990) მიერაც. ისეთი ანტიოქსიდანტების ზეგავლენით როგორცაა ვიტამინი E, A, C, ტაურინი, ეს ცვლილებები შექცევადი ხდება. ასეთივე შედეგი მიიღეს Ali M, et al.,

(1985), რომლებიც კლინიკური ოქსიდაციური სტრესის პირობებში იკვლევდნენ ანტიოქსიდაციური სისტემების მდგომარეობას.

უკანასკნელ პერიოდში სამეცნიერო ლიტერატურაში ფართოდ განიხილება მოსაზრება, რომ ერითროციტების ოქსიდაციური დაზიანება ათეროგენეზში ერთ-ერთი მნიშვნელოვან როლს ასრულებს (Sambrano GR. et al., 1995). მაკროფაგების რეცეპტორები რომლებიც ბოჭავენ ოქსიდურ დსლქ, ასევე მგრძნობიარენი არიან დაზიანებული ერითროციტების მიმართ, ეს მიუთითებს იმაზე, რომ ამ უკანასკნელთ ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი ადგილი უკავიათ ქაფიანი უჯრედების წარმოქმნაში.

Burke AP. et al. (2001) მონაცემებით გიდ გართულებების დროს (უეცარი სიკვდილი, ინფარქტი და სხვ.) ათეროსკლეროზული ფოლაქების შემადგენლობაში დიდი რაოდენობითაა ანთებითი უჯრედები, ისინი განაპირობებენ ფოლაქის ზედაპირის გათხელებას და შესაბამისად დაზიანების განვითარებას, ასეთ ფოლაქებში Antoku Y. et al. (2000) მიერ აღმოჩენილია ერითროციტების მემბრანებისათვის სპეციფიური ლიპიდები და ცილები, რაც კიდევ ერთხელ მიუთითებს იმაზე, რომ ათეროსკლეროზის პათოგენეზში მნიშვნელოვანი ადგილი უკავია ოქსიდირებულ ერითროციტებს. Konukoglu D. et al. (1998) მონაცემებით მიოკარდიუმის ინფარქტის დროს ერითროციტების ოქსიდაციური სტატუსი იზრდება და იმატებს ოქსიდაციის მარკერების, კერძოდ მალონდიალდეჰიდის რაოდენობა. Yegin A. et al. (1997) მონაცემებით გიდ გართულებების დროს მნიშვნელოვანი ცვლილებები აღინიშნება ერითროციტების ანტიოქსიდანტურ სტატუსში, რაც გამოიხატება ანტიოქსიდაციური ფერმენტების ნაკლებობით.

რამდენადაც ათეროსკლეროზის თანამედროვე ლიპოპროტეინული კონცეფცია გულისხმობს სისხლსა და ქსოვილებს შორის ქოლესტერინის განაწილების დისბალანსს, გიდ და მისი გართულებების დიაგნოსტიკისათვის მაღალინფორმაციული ღირებულება აქვს პარენქიმული ორგანოების უჯრედების, მათ შორის ერითროციტების პლაზმური მემბრანების ლიპიდური სპექტრის გამოკვლევას. როგორც ცნობილია ქოლესტერინი ადამიანის ორგანიზმში არათანაბრადაა განაწილებული, მისი უმეტესი ნაწილი (93%) კონცენტრირებულია უჯრედებსა და ქსოვილებში, მაშინ როცა სისხლში ცირკულირებს მხოლოდ 7% (Esterbauer H. et al., 1990). ამიტომ სისხლის პლაზმა ვერ ასახავს უჯრედების მემბრანებში და მათ შორის ერითროციტებში ლიპიდების სხვადასხვა კლასების

რაოდენობრივ განაწილებას. სამედიცინო პრაქტიკასა და კვლევებში ბოლო დროს სულ უფრო ხშირად განსაზღვრავენ ერითროციტების მემბრანებში ქოლესტერინისა და ფოსფოლიპიდების თანაფარდობას, ეს უკანასკნელი უფრო ობიექტური მარკერია როგორც ათეროსკლეროზის, აგრეთვე გიდ გართულებების რისკის შესაფასებლად (Janero DR. et al., 1990).

ფოსფოლიპიდები ორგანიზმის ყველა უჯრედის შეუცვლელი კომპონენტია. იგი სისხლის შრატში ორი სახითაა წარმოდგენილი: ფოსფატიდიქოლინი (ლეციტინი) და სფინგომიელინი. ფოსფოლიპიდების სინთეზი თითქმის ყველა ქსოვილს შეუძლია, მაგრამ ამ უკანასკნელის ძირითადი წყარო ღვიძლია. ერითროციტსა და პლაზმას შორის მუდმივად მიმდინარეობს ლეციტინისა და სფინგომიელინის ცვლა. ეს ორივე ნივთიერება პლაზმაში არის როგორც ლიპოპროტეინების ერთ-ერთი შემადგენელი ნაწილი, ისინი გავლენას ახდენენ არაპოლარული ლიპიდების (ტრიგლიცერიდებისა და ქოლესტერინის ეთერის) ხსნადობაზე (Alcindor L.G. et al., 1989).

Folsom AR. et al. (1996); Ma J, Folsom R. et al. (1997) მონაცემებით უჯრედების ნორმალური ფუნქციონირება მნიშვნელოვნად არის დამოკიდებული მასში შემავალ ცხიმოვან მჟავებზე. საკვებში ნაჯერი ცხიმოვანი მჟავების სიჭარბე ორგანიზმზე ათეროგენულად მოქმედებს: იწვევს წონის მომატებას, ინსულინის მიმართ რეზისტენტობის ჩამოყალიბებას და დსლქ მომატებას. მონოუჯერი ცხიმოვანი მჟავები, განსაკუთრებით კი მისი მთავარი კომპონენტი ოლეინის მჟავა, დადებითად მოქმედებს ქოლესტერინის მეტაბოლიზმზე და აქვს პროტექტორული ეფექტი (De Lacruz JP. et al., 2000).

Adachi J. et al. (1998) კვლევის შედეგებმა დაადასტურა, რომ ათეროსკლეროზის განვითარების დროს ირღვევა ლიპიდური ცვლა, რაც იწვევს როგორც პლაზმის, ასევე ერითროციტების მემბრანების ლიპიდური შედგენილობის ცვლილებებს. იმატებს არა მარტო სისხლის წითელი უჯრედების მემბრანების გამავლობა, არამედ მათ ზედაპირზე "დაბერების" ანტიგენების ექსპრესია. როგორც ცნობილია მაკროფაგებს გააჩნიათ რეცეპტორები, რომლებიც რეაგირებენ ოქსიდირებულ დსლქ-ზე. აღნიშნული იწვევს მათ გააქტივებას და ამ უჯრედების ფაგოციტოზს, ამიტომ ერითროციტების მემბრანებში ფოსფოლიპიდების შემადგენლობა მნიშვნელოვნად განსაზღვრავს ათეროსკლეროზის პათოგენეზს

Martin S.J. et al. (1995) მონაცემებით დაბერებული და აპოპტოზური უჯრედების ფაგოციტოზი წარმოადგენს ფიზიოლოგიურ პროცესს, რომელიც იცავს ჯანმრთელ უჯრედებს მკვდარი უჯრედების დამაზიანებელი ზემოქმედებისაგან. ფაგოციტების მიერ დაბერებული უჯრედების შეცნობაში მნიშვნელოვანია აპოპტოზური უჯრედის პლაზმური მემბრანის ზედაპირულ ცვლილებები (Savill J. et al., 1993), პირველ რიგში ლიპიდური შემადგენლობის ცვლილება, ამიტომ ერითროციტების ცხიმოვანი მჟავების შესწავლა საშუალებას იძლევა დავადგინოთ მათი როლი ათეროსკლეროზის და გიდ განვითარებაში.

ცნობილია, რომ ათეროსკლეროზის ერთ-ერთ მთავარ რისკ ფაქტორს წარმოადგენს ცხოველური ცხიმებით მდიდარი საკვები და სიმსუქნე. Cazzola R. et al. (2004) მიერ ჩატარებულ კვლევაში შეისწავლეს ერითროციტების მემბრანები ჭარბი წონის მქონე [BMI 25-29], მსუქან [BMI 30-33] და ნორმალური წონის [BMI <25] ქალებში. აღმოჩნდა, რომ მსუქან პირებში ერითროციტების მემბრანაში მნიშვნელოვნად შემცირდა ფოსფოლიპიდების, ხოლო გაიზარდა ქოლესტერინის რაოდენობა, შესაბამისად გაიზარდა ქოლესტერინ/ფოსფოლიპიდური ინდექსი. გარდა ამისა შეისწავლეს მემბრანულ ლიპიდებში ცხიმოვანი მჟავების სპექტრი, აღმოჩნდა, რომ საგრძნობლად შემცირდა მონოუჯერი და მოიმატა ნაჯერი ცხიმოვანი მჟავების რაოდენობამ, რაც როგორც ცნობილია იწვევს მემბრანის რიგიდობის მომატებას და შესაბამისად სისხლის რეოლოგიისა და ჟანგბადისგადამტანი ფუნქციის დარღვევას. ეს კი შესაბამისად იწვევს ათეროსკლეროზის განვითარების რისკის მომატებას.

Buchwald H. et al. (2000) მიხედვით ერითროციტების მემბრანების ელასტიურობის შემცირება იწვევს სისხლის ნაკადის (განსაკუთრებით მიკროცირკულაციურ კალაპოტში) შენელებას, აგრეთვე ერითროციტების მემბრანებში და შესაბამისად ქსოვილებში ჟანგბადის დიფუზიის დარღვევას. Dumas D. et al. (1997) მონაცემებით ერითროციტების მემბრანაში ქოლესტერინის რაოდენობის მომატება და მისგან გამოწვეული რიგიდობა უარყოფითად აისახება არა მარტო ჟანგბადის ცვლაზე, არამედ მათი დეფორმაციის უნარზე. ყოველივე ეს იწვევს ქსოვილებში, მათ შორის გულსა და ენდოთელურ უჯრედებში, ჰიპოქსიის განვითარებას, რაც ზრდის კარდიოვასკულური პათოლოგიის რისკს.

Koter M. et al. (2004) მონაცემებით ერთროციტების მემბრანებში ლიპიდური ცვლის მოშლით გამოწვეული დეფორმაციული უნარის შემცირება დიდ ზეგავლენას ახდენს მათ ოსმოსურ მდგრადობაზე, რაც ჰემოლიზის და შესაბამისად ქსოვილოვანი ჰიპოქსიის გაღრმავების მიზეზი ხდება. ათეროსკლეროზის დროს თავისუფალი რადიკალების ზემოქმედებით ფოსფატდილსერინი გადადის მემბრანის შიგნითა შრიდან გარე შრეში. ამის შედაგად ირღვევა უჯრედის ისეთი მნიშვნელოვანი ფუნქცია როგორცაა ფერმენტების (Na^+ და K^+ ATP-აზა) აქტივობა და იონების ტრანსპორტი. როგორც ცნობილია Na^+ და K^+ ტუმბოები განაპირობებს უჯრედის ელექტროლიტების ბალანსს და შესაბამისად უჯრედის ფორმის შენარჩუნებას. იონების ტრანსპორტის ენერჯის წყაროს ატფ წარმოადგენს, ხოლო ამ პროცესის მნიშვნელოვანი ენზიმურ რგოლი Na^+ და K^+ ATP-აზებია, რომელებიც ათეროსკლეროზის დროს პეროქსიდაციის პროდუქტებით ითრგუნება (Hebbel et al., 1986). ამიტომ აღნიშნული პათოლოგიის დროს Na^+ , K^+ და Ca^{2+} ტრანსპორტის მოშლა იწვევს ერთროციტებში ელექტროლიტურ დისბალანსს და შესაბამისად როგორც ფორმისა და ზომის ცვლილებას, ასევე მათ დისფუნქციას. ყოველივე ეს აისახება ერთროციტების ოსმოსურ მდგრადობაზე. აქედან გამომდინარე ამ უკანასკნელის შესწავლას ათეროსკლეროზის დროს დიდი მნიშვნელობა ენიჭება.

Koter M. et al. (2004) მონაცემებით ჰიპერქოლესტერინემიულ პაციენტებში ერთროციტების მემბრანებში Na^+ და K^+ ტუმბოების დისფუნქციის გამო აღინიშნება მათი ოსმოსური რეზისტენტობის დაქვეითება, რაც ათეროსკლეროზით დაავადებულ პირებში იწვევს მომატებულ ჰემოლიზს.

Rayavara K. et al. (2005) აღნიშნავენ, რომ ვირთაგვებში ჰიპერქოლესტერინემიული დიეტა იწვევს ერთროციტების ოსმოსური მდგრადობის დაქვეითებას და პათოლოგიური ფორმების რაოდენობის მომატებას, რაც ზოგი ავტორის აზრით (Hitoshi Mineo, et al., 2005) გამოწვეულია ერთროციტების მემბრანის ლიპიდების ცვლილებით და Na^+ და K^+ ტუმბოების დაზიანებით. მათი მონაცემებით ექსპერიმენტში მოკლე ჯაჭვის მქონე ცხიმოვანი მჟავების მომატება იწვევს ოსმოსური მდგრადობის სტატისტიკურად სარწმუნო შემცირებას.

Sanchez J. et al. (2005) მონაცემებით (ისინი იკვლევდნენ ოქსიდაციური სტრესის ზეგავლენას ერთროციტების მემბრანების ქოლესტერინზე) მემბრანული

ქოლესტერინი, განსაკუთრებით კი მისი ოქსიდაციის პროდუქტები, მჭიდრო კორელაციაშია ერითროციტების ოსმოსური მდგრადობასთან. მათი აზრით ოქსიდირებული ქოლესტერინი სისხლის წითელი უჯრედების ოსმოსური მდგრადობის დაქვეითების ერთ-ერთი ძირითადი პათოგენეზური რგოლია, ეს კიდევ ერთხელ ადასტურებს ათეროსკლეროზის დროს ამ უჯრედებში მიმდინარე პათოლოგიური ძვრების ოქსიდაციურ ხასიათს.

სხვადასხვა დაავადებების დროს ერითროციტების პოპულაციაში ვხვდებით პათოლოგიურ ფორმებს, რომლებიც Рязанцева Н.В. и соавт. (2002) აზრით წარმოადგენს როგორც ციტოჩონჩხის, ასევე პლაზმური მემბრანის დაზიანების შედეგს. ნიშანდობლივია, რომ იმავე ავტორების მონაცემებით სხვადასხვა პათოლოგიური პროცესის დროს ერითროციტების ულტრასტრუქტურულ ცვლილებებს ერთგვაროვანი ხასიათი აქვს. განსხვავება აღინიშნება მხოლოდ მათ რაოდენობრივ თანაფარდობაში. ათეროსკლეროზის დროს აღინიშნება ნორმალური ორმხრივჭაზნეკილი დისკოციტების რაოდენობის მკვეთრი შემცირება, შეცვლილი ფორმები შეადგენდა ერითროციტების საერთო რაოდენობის თითქმის მეხუთედს. მათ შორის მხოლოდ 13% იყო გარდამავალი ფორმები, რომლებსაც ჯერ კიდევ შენარჩუნებული ჰქონდათ უკუტრანსფორმაციის უნარი (ელიფსისებური ფორმები). ამასთან აღინიშნებოდა დიდი რაოდენობით დეგენერაციული ფორმები. Сороковой В.И. и соавт. (1994) აზრით ათეროსკლეროზის დროს მოციკულირე ერითროციტების მორფოლოგიური ცვლილებები განპირობებულია მათი მემბრანების ცილოვანი და ლიპიდური კომპონენტების ტრანსფორმაციით, გლიკოლიზის ფერმენტების აქტივობის დათრგუნვით (Стороожников С.А. и соавт. 1996), ჰემოგლობინის ხარისხობრივი და რაოდენობრივი ცვლილებებით (Черницкий Е.А. и соавт. 1981), აგრეთვე იონური ჰომეოსტაზის დარღვევით (Bossi D., et al., 1996).

ერითროციტების დაზიანების გამომწვევი მიზეზების მიუხედავად ათეროსკლეროზის დროს ფორმისა და ზომების ცვლილებები განაპირობებს მათ ფუნქციურ არასრულფასოვნებას, რაც თავის მხრივ (Стороожников С.А. и соавт. 1997) წარმოადგენს სისხლის ჟანგბადისგადამტანი ფუნქციის დარღვევის, ერითროციტების დეფორმაციული უნარის შემცირების და რეოლოგიური თვისებების ცვლილებების განვითარების მიზეზს (Singh A. et al., 1991). ასევე აღსანიშნავია, რომ ათეროსკლეროზის დროს ერითროციტების დეფორმირებულ მემბრანებში

აღინიშნება ლიპიდების პეროქსიდაციის პროდუქტების მომატება, რაც იწვევს მაკროფაგულ-ფაგოციტური რეაქციის გააქტივებას.

ყოველივე ზემოთთქმული ადასტურებს ათეროგენეზში ერთროციტების, როგორც პათოგენეზური ჯაჭვის ერთ-ერთი მთავარი კომპონენტის მნიშვნელობას.

1.3 C რეაქტიული ცილა როგორც ათეროსკლეროზის მარკერი და მედიატორი

ბოლო წლებში ჩატარებული კვლევები ადასტურებს, რომ სისხლში ანთების არასპეციფიკური მარკერების (C-რეაქტიული ცილა, ამილოიდი A) მომატება ასოცირდება გულის იშემიური დაავადების რისკის ზრდასთან, ხოლო ამ პათოლოგიის უკვე არსებობის შემთხვევაში – არაკეთილსაიმედო პროგნოზთან (Ridker P. M. et al., 1998; Maseri A. et al., 1996;). დადგინდა რომ C-რეაქტიული ცილა წარმოადგენს ათეროსკლეროზის გართულებების ერთ-ერთ დამოუკიდებელ მარკერს. Rebuzzi A. და თანაავტორებმა გამოიკვლიეს სისხლში C-რეაქტიული ცილის შემცველობა 102 პაციენტში რომელთაც ჰქონდათ არასტაბილური სტენოკარდიის IIIბ კლასი (E.Braunwaldi-ის კლასიფიკაციით). მათი კვლევის შედეგად დადგინდა რომ CRP დონე დადებით კორელაციაშია მიოკარდიუმის ინფარქტის განვითარების რისკთან, CRP დამოუკიდებელი პროგნოსტიული მნიშვნელობა დამტკიცებული იქნა სხვა მრავალი კვლევის შედეგადაც, მაგალითად Verheggen P.W. et al. (1999) მონაცემებით არასტაბილური სტენოკარდიის დროს C-რეაქტიული ცილის მომატება უმეტესწილად ასოცირდება კონსერვატიული თერაპიის მიმართ რეფრაქტურობის განვითარებასთან.

მწვავე კორონარული სინდრომის დროს C-რეაქტიული ცილის და სხვა “ანთებითი ცილების” რაოდენობის მომატება სრულყოფილად ახსნილი არ არის. ნაკლებად სარწმუნოა, რომ მათი მომატება პერიფერიულ სისხლში განპირობებულია მხოლოდ კორონარულ ათეროსკლეროზულ ფოლაქში მიმდინარე ლოკალური ანთებით. Patrick L. et al. (2001) მონაცემებით არ იქნა აღმოჩენილი სარწმუნო კავშირი CRP მომატებას და მორეციდივე ინფექციას შორის. ამავე ავტორების მონაცემებით დადგენილი იქნა მჭიდრო კავშირი CRP რაოდენობასა და გიდ რისკ ფაქტორებს შორის, კერძოდ თამბაქოს წევასა და ჭარბ წონასთან.

ლიტერატურის მონაცემებით (Liuzzo G. et al., 1994) CRP წარმოადგენს ანთების მწვავე ფაზის ცილას რომლის კონცენტრაციის მომატებაც ასოცირდება ათეროსკლეროზის და ფარული ანთებითი პროცესის არსებობასთან. მას გააჩნია პროგნოზული მნიშვნელობა კარდიოვასკულური დაავადებების დროს. გამოკვლევებით დადასტურებულია ამ ცილის რაოდენობის მნიშვნელოვანი კორელაცია ერითროციტების აგრეგაციასა და ადჰეზივობასთან (Rotstein R., Zeltser D. et al., 2000).

ავტორთა (Ridker PM., 2003) მონაცემებით, გიდ მქონე პაციენტებში, რომელთაც მაღალი ჰქონდათ CRP, სტენოკარდიული შეტევების სიხშირე 2-ჯერ, ხოლო ინფარქტების განვითარების სიხშირე 3-ჯერ გაიზარდა. ამავე კვლევის შედეგებიდან ჩანს რომ, უფრო დიდი პროგნოზული მნიშვნელობა აქვს CRP მომატების და ლიპიდური ცვლის მოშლის (TC/HDL) ერთდროულ არსებობას, ვიდრე ამ ორი მარკერის ცალკე, იზოლირებულად გაზრდას.

CRP რაოდენობა მკვეთრად იმატებს ანთების და ტრავმის დროს, იგი სინთეზირდება ღვიძლში და დეპონირდება დაზიანებულ ქსოვილებში: ათეროსკლეროზული აორტის ინტიმაში, ფოლაქებში არსებულ ქაფიან უჯრედებში, აორტის კედლის ცხიმოვან ლაქებში. CRP მნიშვნელოვან როლს თამაშობს ათეროსკლეროზის გამწვავებაში. მისი მომატებული რაოდენობა ასტიმულირებს მონონუკლეარულ უჯრედებს, რის საპასუხოდაც გამონთავისუფლდება ქსოვილოვანი ფაქტორები, ეს უკანასკნელნი თავის მხრივ ააქტიურებენ კოაგულაციურ რეაქციებს და კომპლემენტის ფაქტორებს. ყოველივე ეს შემდგომში ხელს უწყობს თრომბოზების განვითარებას, რაც კლინიკურად აისახება მწვავე კორონარული სინდრომის, მიოკარდიუმის ინფარქტის და პერიფერიული სისხლძარღვების დაავადებების ჩამოყალიბებაში (Isahwarlal J., 2004).

კვლევების შედეგად დადგინდა CRP კორელაცია ენდოთელიუმის ვაზოაქტიურობასთან. გამოკვლეული იქნა ამ უკანასკნელის ზეგავლენა ენდოთელიუმის ენზიმებზე, NO სინთეზატაზე, პროსტაციკლინზე, პლაზმინოგენ აქტივატორის ინჰიბიტორ-1-ზე (PAI-1).

ადამიანის აორტის ენდოთელიური უჯრედების კვლევისას CRP ზემოქმედებით შემცირდა NO სინთეზატის ბიოაქტიურობა. ეს ეფექტი დადასტურებული იქნა არაერთი კვლევის შედეგად (Verma S., Wang CH. et. al., 2002). NO სინთეზატას

ექსპრესიის ინჰიბირებით იგი აფერხებს NO-ზე დამოკიდებულ პროცესებს, ხელს უწყობს ენდოთელიოციტების აპოპტოზს, აჩქარებს ათეროგენულ და ანთებით პროცესებს.

ენდოთელური უჯრედების კიდევ ერთი მნიშვნელოვანი პროდუქტია პროსტაციკლინი, იგი წარმოადგენს პოტენციურ ვაზოდილატატორს, იწვევს თრომბოციტების აგრეგაციის და გლუვკუნთოვანი უჯრედების პროლიფერაციის ინჰიბიციას. CRP მცირე რაოდენობაც (10 $\mu\text{g/ml}$) კი, ამცირებს პროსტაციკლინის მეტაბოლიზმს და პროსტაგლანდინ F-1 α -ს (PGF-1 α) რაოდენობას, აგრეთვე იგი ასტიმულირებს სუპეროქსიდანიონის (O₂⁻) გამონთავისუფლებას, რომელიც თავის მხრივ აინჰიბირებს NO სინთეზატას.

პლაზმინოგენ აქტივატორის ინჰიბიტორ-1-ი (PAI-1) ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი ენდოთელური ფაქტორია. იგი სინთეზირდება ღვიძლში, ცხიმოვან ქსოვილში, ენდოთელიარულ უჯრედებში. იგი წარმოადგენს ფიბრინოლიზური პროცესების დარღვევის და თრომბოზების განვითარების მარკერს. კვლევებით დადასტურდა (Devaraj S. et al., 2003), რომ CRP-ს მომატება აძლიერებს PAI-1 აქტივობას. ზემოთაღნიშნული მექანიზმებიდან გამომდინარე CRP-ს აქვს პროკოაგულანტის თვისება, რომელიც ემყარება: პროსტაციკლინის შემცირებას, PAI-1 და ქსოვილოვანი ფაქტორების მომატებას.

1.4. ფიბრინოგენი

მრავალი ეპიდემიოლოგიური კვლევით (Mundal R., Erikssen J. et al., 1987; Bain B.J. et al., 1983) დადასტურდა ფიბრინოგენის კავშირი კარდიოვასკულურ დაავადებებთან. როგორც Walter H. et al. (2003) აღნიშნავენ, იგი წარმოადგენს როგორც გულ-სისხლძარღვთა დაავადებების განვითარების, ასევე მათი გამწვავების ერთ-ერთ მნიშვნელოვან პროგნოზულ მარკერს.

თუმცა ჯერ კიდევ არ არის გადაწყვეტილი საკითხი იმის თაობაზე, ფიბრინოგენი ათეროსკლეროზის მარკერია თუ მედიატორი. ამის გასარკვევად საიტერესო კვლევებია ჩატარებული (Gulledge AA. et al., 2001; Rezaee F. et al., 2002). შეისწავლილია ტრანსგენური თაგვების შთამომავლობაში ათეროსკლეროზის განვითარების სიხშირე (ფიბრინოგენის სინთეზზე პასუხისმგებელი გენის ჰიპერ- ან

ჰიპოქსპრესია და აპო-E დეფიციტური ხაზები). აღმოჩნდა რომ, ათეროსკლეროზის განვითარების რისკის სტატისტიკურად სარწმუნო მატება ჰიბრიდულ შთამომავლობაში არ აღინიშნა. (Gulledge AA., McShea C. et al., 2003) თავგებში რომელთაც აღენიშნებოდათ გენეტიკური ჰიპერფიბრინოგენემია, ათეროსკლეროზული დაზიანების რაოდენობრივი და ხარისხობრივი მაჩვენებლები არ განსხვავდებოდა საკონტროლო ჯგუფის მონაცემებისაგან, (Xiao Q., Danton M. et al., 1998) გამოკვლევებით აპო-E დეფიციტური თავგებისა და ფიბრინოგენის გენდეფიციტური თავგების ჰიბრიდულ შთამომავლობაში დაბალი ცხიმოვანი დიეტის პირობებშიც კი ათეროსკლეროზის განვითარების რისკი იგივე დარჩა. ამრიგად, როგორც ზემოთთქმულიდან ჩანს ფიბრინოგენი უფრო მეტად ათეროსკლეროზის მარკერია ვიდრე მედიატორი, თუმცა როგორც იგივე ავტორები აღნიშნავენ თავგებზე ჩატარებული ცდები სრულფასოვნად ვერ ასახავენ ადამიანში ათეროსკლეროზის პათოფიზიოლოგიურ მექანიზმს, რადგანაც თავგების მოდელში გამორიცხული იყო ჰიპერტენზია (რაც ადამიანებში ათეროგენეზის მნიშვნელოვანი ფაქტორია), ასევე მნიშვნელოვანია, რომ მათი ათეროსკლეროზულ ფოლაქების შემადგენლობაში ფიბრინი არ შედის. ადამიანებში კი, ათეროსკლეროზული ფოლაქის განვითარების საწყის ეტაპზე ფიბრინოგენი უკავშირდება ენდოთელურ უჯრედს და იწვევს ვაზოაქტიური მედიატორების გამოყოფას, რაც ზრდის ენდოთელიუმის განვლადობას (Hicks RC., Golledge J. et al., 1996). ამას მოსდევს ფიბრინის ჩალაგება სუბენდოთელიარულ სივრცეში. ფიბრინი კი წარმოადგენს სწორედ იმ ადსორბციულ ზედაპირს რომელზეც ხდება დსლქ და აპო A –ს დაგროვება (Retzinger GS. et al., 1998; Lou XJ. et al., 1998). Bini A. et al. (1989) მონაცემებით, ადრეული ათეროსკლეროზული ლაქები შეიცავენ უპირველეს ყოვლისა ფიბრინოგენს და ფიბრინს, ხოლო მოგვიანებით მისი დაშლის პროდუქტებს. ყოველივე ზემოთთქმულიდან შეიძლება დავასკვნათ რომ ფიბრინოგენი ათეროსკლეროზის ერთ-ერთ მნიშვნელოვანი პათოგენეზური რგოლია.

Rotstein R., Zeltser D. et al. (2000) მონაცემებით ფიბრინოგენი წარმოადგენს ანთების მწვავე ფაზის ცილას, რომლის კონცენტრაციის მომატებაც ასოცირდება ათეროსკლეროზის და ფარული ანთებითი პროცესის არსებობასთან. მას სხვა ანთებით მარკერებთან ერთად გააჩნია პროგნოზული მნიშვნელობა

კარდიოვასკულარული დაავადებებისა და მათი გართულებების დროს. გამოკვლევებით დადასტურებულია ამ ცილის რაოდენობის მნიშვნელოვანი კორელაცია ერთროციტების აგრეგაციასა და ადჰეზივობასთან.

ფიბრინოგენის მაჩვენებლის მომატებაზე გავლენას ახდენს შემდეგი ფაქტორები: ასაკი, სქესი, მწველობა, დიაბეტი, ჰიპერტენზია, სიმსუქნე, ჰიპირლიპიდემია და ცხოვრების ადინამიური წესი (Berliner S., Shapira I. et al., 2000).

ფიბრინოგენის სინთეზი ჰეპატოციტებში ინდუცირდება ინტერლეიკინ-6-ით. ფიბრინოგენის ბიოსინთეზი კავშირშია ქოლესტეროლის სინთეზთან, რადგან ოქსისტეროლი რომელიც თრგუნავს ქოლესტერინის ბიოსინთეზს და დსლქ ათვისებას, აგრეთვე თრგუნავს ფიბრინოგენის ექსპრესიას (Xia H. et al., 2003). კოაგულაციის პროცესის ბოლო საფეხურზე იგი თრომბინის ზემოქმედებით გარდაიქმნება ფიბრინად. ფიბრინოგენი ასევე ააქტიურებს თრომბოციტებს და ზრდის მათი აგრეგაციის უნარს, აგრეთვე დიდ გავლენას ახდენს პლაზმის წებოვნებაზე, ერთროციტების აგრეგაციასა და ენდოთელზე მათ ადჰეზიაზე, რაც ალბათ განაპირობებს მის მნიშვნელოვან როლს ათეროსკლეროზის გართულებების პათოგენეზში.

ჰისტოპათოლოგიური კვლევებით (Wilhelmsen L. et al., 1984; Meade TW. et al., 1986) გამოვლინდა, რომ ადამიანის ათეროსკლეროზულ ფოლაქს აქვს ჰეტეროგენული შენება, რაც განსაზღვრავს შემდგომში ისეთი გართულებების განვითარებას, როგორცაა ფოლაქის რუპტურა, თრომბოზები და მათგან გამოწვეული ცერებროვასკულური და კარდიოვასკულური გამწვავებები. ფოლაქის ზემოთაღნიშნულ გართულებებზე ფიბრინოგენის გარდა შეიძლება გავლენა მოახდინოს ისეთმა რისკ ფაქტორებმა, როგორცაა ასაკი, მამრობითი სქესი, ჰიპერქოლესტერინემია, ჰიპერტენზია, მწველობა და შაქრიანი დიაბეტი. ამას ადასტურებს Mauriello A. et al., (2000) მონაცემები, რომლის თანახმადაც ჰიპერფიბრინოგენემიის მქონე პაციენტებში კაროტიდულ ფოლაქებს გააჩნიათ განსხვავებული მორფოლოგიური შენება, ისინი შეიცავენ დიდი რაოდენობით ანთებით უჯრედებს და ქაფისებრ მაკროფაგებს, მათ აქვთ თხელი ფიბროზული გარსი და ამის გამო დესტრუქციის და თრომბოზების განვითარების მომატებული რისკი.

Legendijk J et al. (1997) მიერ შესწავლილი იქნა 72 პაციენტის ენდარტერექტომიის შედეგად მიღებული მასალის (ათეროსკლეროზული ფოლაქების) ჰისტოლოგიური შენება. გამოკვლეული პირები პლაზმაში ფიბრინოგენის შემცველობის მიხედვით დაიყო სამ ჯგუფად. ფოლაქების ჰისტოლოგიური ანალიზისას აღმოჩნდა, რომ ფიბრინოგენის მაღალი შემცველობის (>407 mg/dL) ჯგუფში უფრო დიდი იყო მათი დესტრუქციის განვითარების რისკი (შემთხვევათა 66,7%) ვიდრე საშუალო (29,2%) და დაბალი (21,7%) შემცველობის ჯგუფში. კვლევის შედეგები საშუალებას გვაძლევს დავასკვნათ, რომ ფიბრინოგენი წარმოადგენს ათეროსკლეროზის დამოუკიდებელ რისკ ფაქტორს, იგი ამცირებს ფოლაქის ფიბროზული საფარველის სისქეს, ზრდის მასში მაკროფაგების ინფილტრაციას და შემდგომში გართულებების განვითარების რისკს.

ამას ადასტურებს Schillinger M. et al. (2002) კვლევის შედეგები, რომლის მიხედვითაც ანგიოპლასტიკის შემდგომ პერიოდში ფიბრინოგენის მაჩვენებლის მომატება ასოცირებულია რესტენოზის განვითარების რისკთან.

1.5 ერითროციტების დალექვის სიჩქარე

სხვადასხვა კვლევის შედეგებით დადასტურებულია, რომ ერითროციტების დალექვის სიჩქარე (ედს) ათეროსკლეროზის გამწვავების ერთ-ერთ მნიშვნელოვან მარკერს წარმოადგენს, ედს-ის დადგენა ერთ-ერთი ყველაზე გავრცელებული და მნიშვნელოვანი კვლევის მეთოდია, რომელიც 1918 წელს კლინიკაში პირველად გამოიყენა ფარეუსმა.

ფაქტორები რომლებიც გავლენას ახდენს ედს-ის სიჩქარეზე დღემდე სრულყოფილად შესწავლილი არ არის, თუმცა ცნობილია, რომ მასზე მოქმედებს მრავალი ფაქტორი: ერითროციტების ზომა, მოცულობა და რაოდენობა, აგრეგაციის უნარი, ერითროციტში ჰემოგლობინის შემცველობა, სისხლში ნაღვლის მარილებისა და პიგმენტების რაოდენობა, სისხლში CO₂-ის კონცენტრაცია, პლაზმის წებოვნება და სხვა. ედს-ზე ყველაზე დიდ გავლენას ახდენს სისხლის ცილების რაოდენობრივი და თვისობრივი შემადგენლობა. დღესდღეობით ედს ითვლება სისხლის შრატის კოლოიდური მდგრადობის სინჯად, რომელიც თავის მხრივ განპირობებულია

ალბუმინების და გლობულინების თანაფარდობით. ალბუმინები გარს ეკვრიან ერითროციტებს და იცავენ მათ აგლომერაციისაგან. ანთებითი და სიმსივნური დაავადებები იწვევს პლაზმის მაღალმოლეკულური ცილების მომატებას (ფიბრინოგენი, იმუნოგლობულინები, ლიპოპროტეინები და ალფა-2 მაკროგლობულინი) და შესაბამისად ალბუმინებსა და გლობულინებს შორის ნორმალური თანაფარდობის დარღვევას. ეს ამცირებს ალბუმინების დამცველობითი ფუნქციას, ირღვევა ერითროციტების უარყოფით მუხტები, იზრდება მათი აგრეგაციის უნარი, რაც თავის მხრივ აისახება ედს-ის მომატებით.

ერითროციტების დალექვის პროცესში გამოყოფენ 3 ფაზას:

I ფაზაში ერითროციტები გრავიტაციული ძალის ზეგავლენით ნელ-ნელა ეშვებიან ფსკერისაკენ.

II ფაზაში ერითროციტების დალექვის სიჩქარე იმატებს: ისინი განიცდიან აგლომერაციას და წარმოქმნიან სხვადასხვა ზომის გროვებს, რომელთა დალექვა უფრო ჩქარია ვიდრე ცალკეული უჯრედების. რაც უფრო დიდია აგლომერატების ზომები, მით უფრო სწრაფია დალექვის პროცესი. აგლომერაცია წარმოადგენს ერითროციტების დალექვის ძირითად ფენომენს.

III ფაზაში დალექვის სიჩქარე კვლავ იკლებს. ერითროციტების აგლომერატები ლაგდებიან ისე მჭიდროდ, რომ მათი დალექვა ძნელდება. საბოლოოდ დალექვის პროცესი წყდება.

ვესტერგრენი, ტერელი და ვილდსტრემი ედს და სისხლის ცილოვან ფრაქციებს შორის კავშირს გამოხატავენ შემდეგი ფორმულით:

$$\text{ედს-ი } 1\text{სთ}=140.4 \times \text{ფიბრინოგენი } \text{გ}\% + 6.22 \times \text{გლობულინები } \text{გ}\% - 6.09 \times \text{ალბუმინები } \text{გ}\% - 24.5.$$

ფორმულიდან ჩანს რომ ერითროციტების დალექვის სიჩქარეზე ყველაზე დიდ გავლენას ახდენს ფიბრინოგენი.

ახალშობილებში ედს ძალიან შენელებულია, ეს განპირობებულია ჰემატოკრიტის მაღალი მაჩვენებლითა და გლობულინების დაბალი შემცველობით. 4 კვირის შემდეგ აღინიშნება ედს-ის მცირედ მომატება, რაც გრძელდება 2-3 წლამდე, შესაძლოა ეს დაკავშირებული იყოს ფიზიოლოგიურ ანემიასთან.

ბოლო დროს აქტიურად მიმდინარეობს კვლევები ედს და ათეროსკლეროზის ურთიერთკავშირის გამოსავლენად.

თანამედროვე შეხედულებით (Metha JL. et al., 1998) ედს მომატება წარმოადგენს მნიშვნელოვანი პრედიქტორს ათეროსკლეროზისა და მისი გართულებების რისკის ჯგუფის გამოსავლენად. იგი მეტად იაფი და სწრაფი მეთოდია ორგანიზმის ანთებითი პასუხის გამოსავლენად, რადგანაც ცნობილია, რომ ათეროსკლეროზის გართულებებში ერთ-ერთი წამყვანი როლი აკისრია ათეროსკლეროზული ფოლაქების დესტაბილიზაციას და შესაბამისად ანთებით რეაქციას, ამიტომ როგორც ფიქრობენ (J. Erikssen. et al., 1982) ედს მაჩვენებელი შეიძლება იყოს როგორც მოკლე, ასევე გრძელვადიანი პროგნოზული მარკერი.

G.Erikssen at al. (2000) შეისწავლეს ჯანმრთელ პირებში ედს მაჩვენებლები და 16 წლიანი პროსპექტიული გამოკვლევით დაადგინეს, რომ ედს მაღალი დონე ასოცირებულია კარდიოვასკულური სიკვდილობის რისკის მომატებასთან. მათი მონაცემებით მაღალი ედს დაკავშირებული იყო მმი, გიდ და ათეროსკლეროზის გართულებების განვითარებასთან (International Committee for Standardization in Hematology (Expert panel on Blood Rheology). Guidelines on selection of laboratory tests for monitoring the acute phase response. J Clin Pathol 1988). ამასთან აღინიშნა ედს მნიშვნელოვანი კავშირი ასაკთან, ჰემოგლობინის დონესთან, მწვევლობასთან, საერთო ქოლესტერინის დონესა და სისტოლურ წნევასთან, უფრო სუსტი კორელაცია აღმოჩნდა ტრიგლიცერიდებთან და გლუკოზასთან (უზმოზე). არ აღინიშნა ედს მაჩვენებლის კორელაცია სხვა დაავადებებით გამოწვეული სიკვდილობასთან. მნიშვნელოვანია, რომ ჰემოგლობინისა და ტრიგლიცერიდების დონე დიდ ზეგავლენას ვერ ახდენდა ედს-ის პროგნოზულ ღირებულებაზე და შესაბამისად მმი, გიდ და ათეროსკლეროზის გართულებების განვითარების რისკს არ ზრდიდა.

როგორც ვარაუდობენ. ათერომატოზული ქსოვილებიდან გამოთავისუფლებული ბიოლოგიურად აქტიური ნივთიერებები სხვადასხვა ბიოქიმიური მექანიზმებით ზეგავლენას ახდენენ ედს მაჩვენებელზე. ზოგიერთი ავტორის (Ross R. et. al., 1999) აზრით აღნიშნული ნივთიერებები იწვევენ ერითროციტების მემბრანების დაზიანებას და შესაბამისად აგრეგაციის უნარის მომატებას.

(Montalescot G. et al., 1998) მონაცემები ადასტურებს ფიბრინოგენის დადებით კორელაციას ედს-ის მაჩვენებელთან. (Bain BJ. et al., 1983) იკვლევდნენ ჯანმრთელ პირებს, რომელთაც მინიმუმ ერთი თვის განმავლობაში არ აღენიშნებოდათ

სხვადასხვა ფებრილური დაავადებები და ქირურგიული ჩარევები, აღმოჩნდა რომ მომატებული ედს მაჩვენებელი დამოკიდებული იყო ფიბრინოგენის დონესთან, რადგან სხვა მიზეზი კვლევის პირობებით გამოირიცხა. ამიტომ ედს მაჩვენებელს, რომელიც არაპირდაპირად იძლევა ინფორმაციას სისხლში ფიბრინოგენის დონეზე, მეტად ღირებული პროგნოზული მნიშვნელობა აქვს მმი, გიდ და ათეროსკლეროზის გართულებების რისკის განსაზღვრისათვის. როგორც (Schmitz G. et al., 1998; Falk E. et al., 1995) აღნიშნავენ ედს მაჩვენებელმა შეიძლება მიგვითითოს არტერიების ათეროსკლეროზულ ფოლაქებში მიმდინარე პათოლოგიური პროცესის გაღრმავებაზე, როგორც ცნობილია მათი დაშლა (Ridker PM. et al., 1998) ააქტივებს კოაგულაციური სისტემას და იმუნური უჯრედების გამოყოფას, რაც თავის მხრივ იწვევს იმუნოგლობულინებისა და ფიბრინოგენის დონის მატებას, ეს კი ედსის მომატების ერთ-ერთ პათოფიზიოლოგიურ მექანიზმს წარმოადგენს. სხვა ავტორთა (Berenson GS. et al., 1998) მონაცემებით, რომლებმაც შეისწავლეს კარდიოვასკულური დაავადებით გარდაცვლილი პირთა აუტოფსიური მასალა, დაადგინეს, რომ მათ აღნიშნებოდათ ათეროსკლეროზის გენერალიზირებული ფორმები არტერიების კედლის 50 % დაზიანებით,

Natali A. et al. (2003) მონაცემებით, რომლებიც იკვლევდნენ ედს კავშირს კორონარული სისხლძარღვების გამავლობასთან, დაადგინეს, რომ ედს მომატებული დონე კორელაციურ კავშირშია როგორც გვირგვინოვანი სისხლძარღვების ათეროსკლეროზულ დაზიანებასთან, ასევე მათ შევიწროების ხარისხთან.

ამრიგად ედს მეტად მნიშვნელოვან მარკერს წარმოადგენს არა მარტო რისკის შესაფასებლად, არამედ ათეროსკლეროზის გავრცელების და მისი ინტენსივობის განსაზღვრისათვის.

1.6 ოქსიდაციური და ანტიოქსიდაციური სისტემების მდგომარეობა

ათეროსკლეროზის დროს

ცნობილია, რომ ადამიანის ორგანიზმში მუდმივად მიმდინარეობს ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვითი პროცესები. ამის შედეგად წარმოქმნილი თავისუფალი რადიკალები ორგანიზმში ასრულებენ ისეთ მნიშვნელოვან ფუნქციებს, როგორიცაა უჯრედული დაყოფა, იონური ტრანსპორტი, უჯრედული მემბრანების განახლება,

ჰორმონების და პროსტაგლანდინების ბიოსინთეზი, ჟანგვითი ფოსფორილირება, ცვლით პროცესები ბიოლოგიურ მემბრანებში (Айказин Э.С. и соавт. 1998) ლიპიდების პეროქსიდაციის მნიშვნელოვანი გააქტივება იწვევს უჯრედის ფუნქციის დარღვევას და შესაბამისად პათოლოგიური პროცესის განვითარებას. ამ პროცესის საწინააღმდეგოდ ორგანიზმში არსებობს ანტიოქსიდაციური სისტემა, რომელიც აფერხებს ოქსიდაციის ზედმეტად გააქტივებას. ანტიოქსიდაციური პასუხი ხორციელდება ორგანიზმში არსებული ფერმენტული და არაფერმენტული ბუნების მქონე ნივთიერებებით, რომლებსაც ანტიოქსიდანტები ეწოდება. ოქსიდაციური და ანტიოქსიდაციური რეაქციების ერთობლივობა ორგანიზმში ქმნიან ერთგვარ ფუნქციურ სისტემას, რომლის შედეგადაც ხდება ჰომეოსტაზის შენარჩუნება.

უკანასკნელ პერიოდში სამეცნიერო ლიტერატურაში დიდი ყურადღება ექცევა ოქსიდაციურ-ანტიოქსიდაციური სისტემის მოშლის როლს ისეთი დაავადებების განვითარებაში როგორცაა ათეროსკლეროზი, გიდ, ჰიპერტონული დაავადება და სხვა. (Белокрылова Л.В. и соавт. 2002).

ათეროსკლეროზის პათოგენეზში ოქსიდაციური ფაქტორის როლი შეიძლება აიხსნას იმით, რომ მაკროფაგები, ენდოთელური და გლუვკუნთოვანი უჯრედები წარმოადგენენ აქტიური ჟანგბადის იონების ერთ-ერთ მნიშვნელოვან წყაროს (Navab M. et al., 1991; Cushing SD, Berliner JA. et al., 1990).

Heinecke JW. et al. (1986) კვლევების შედეგები ადასტურებს, რომ ამ უჯრედებიდან გამოყოფილი სუპეროქსიდური ანიონები (O_2^-) იწვევს დსლქ პეროქსიდაციას. ქოლესტერინის, კერძოდ კი დსლქ ჟავვითი პროდუქტები, მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ათეროგენეზში (Liu K. et al., 1992). ლიპოპროტეინებზე (აპოპროტეინი, ტრიგლიცერიდები, ქოლესტერინი და მისი ეთერები) თავისუფალი რადიკალების მოქმედება იწვევს მათი ქიმიური სტრუქტურის შეცვლას და უჯრედის ფუნქციის მოშლას (Morel DW. et al., 1983). პეროქსიდაციის შედეგად დსლქ სტრუქტურის შეცვლის გამო მათი ამოცნობა ვერ ხდება დსლქ რეცეპტორების მიერ, რაც იწვევს ქაფიანი უჯრედების წარმოქმნას (Steinbrecher UP. et al., 1984; Schwartz CJ. et al., 1991). ათეროსკლეროზულ ფოლაქის ქაფიანი უჯრედები წარმოადგენენ ლიპიდებით მდიდარ მაკროფაგებს. ათეროსკლეროზულ გართულებებში მაკროფაგებს ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი ადგილი უკავიათ (Carpenter KL. et al., 1991)

Hoff HF. et al. (1991) მონაცემებით მონოციტ მაკროფაგების მიერ გამომუშავებული ოქსიდური სტეროლები ათეროსკლეროზის დროს იწვევს ნეკროზსა და დაავადების პროგრესს. თუმცა ამ პროცესის მოლეკულური მექანიზმები სრულყოფილად არ არის ახსნილი. ჩვენის აზრით ეს გამოწვეულია იმით რომ მკვლევარები სწავლობენ მხოლოდ ცალკეულ ოქსიდაციურ ან ანტიოქსიდაციურ პარამეტრებს, ხოლო რადგანც როგორც ზემოთ ავღნიშნეთ უჯრედული ჰომეოსტაზის მოშლა დამოკიდებულია ამ ორ პროცესის შორის ბალანსის დარღვევასთან, ამიტომ მიწანშეწონილია ეს პრობლემა შესწავლილი იქნას კომპლექსურად, რაც საშუალებას მოგვცემს უფრო სრულყოფილად გამოვავლინოთ ოქსიდაციის და ანტიოქსიდაციის როლი ათეროსკლეროზის და მისი გართულებების განვითარებაში.

როგორც ცნობილია, ადამიანის ორგანიზმში ოქსიდაციის მნიშვნელოვან მარკერებს წარმოადგენენ: სუპეროქსიდ დისმუტაზა (სოდ), კატალაზა (კატ) , მალონდიალდეჰიდი (მდა) და სხვა. სოდ და კატ წარმოადგენს თავისუფალი რადიკალების და შესაბამისად ოქსიდაციის გამააქტივებელ ფერმენტებს, მათი დონე ასაკთან ერთად მტულობს (Pedro Gil Fernando. et al., 2002). დადებითი კორელაცია აღინიშნა ათეროსკლეროზის განვითარებასა და ამ ფერმენტების რაოდენობას შორის, რაც მიუთითებს მათ მნიშვნელოვან როლზე ამ დაავადებისა და მისი გართულებების პათოგენეზში (De la Torre R. et al., 1995).

მდა წარმოადგენს ლიპიდების ჟანგვის საბოლოო პროდუქტს, ამიტომ იგი არის ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი მარკერი ოქსიდაციური სტრესის შესაფასებლად. Vendemiale G., (1999) მონაცემებით, მდა დონე მჭიდრო კავშირშია ათეროსკლეროზის სხვადასხვა კლინიკურ ფორმებთან. მაგალითად (Kostner K. et al., 1997) გამოკვლევებში ნაჩვენებია, რომ მდა დონე მნიშვნელოვნად მაღალია გიდ მქონე პაციენტებში ჯანმრთელებთან შედარებით, ამასთან ეს განსხვავება უფრო დიდია არასტაბილური სტენოკარდიის დროს. მდა კონცენტრაცია დადებით კორელაციურ კავშირშია ასაკთან (De la Torre MR. et al., 1990), მათი მონაცემებით, მდა რაოდენობა 40 წლის ზევით პაციენტებში ახალშობილებთან შედარებით თითქმის ორჯერ იზრდება. ამასთან როგორც ცნობილია ამ ასაკში გიდ განვითარების მაღალი რისკია (მამაკაცებში). მდა დადებით კორელაციაშია ათეროსკლეროზის ისეთ რისკ

ფაქტორებთან როგორებიცაა: თამბაქოს მოხმარება, სიმსუქნე, შაქრიანი დიაბეტთან და სხვა (De la Torre MR. et al., 1990).

როგორც ზემოთ აღვნიშნეთ, ადამიანის ორგანიზმში ოქსიდაციურთან ერთად არსებობს ანტიოქსიდაციური სისტემა, მათი ურთიერთქმედებისა და ბალანსირების შედეგად ორგანიზმი ინარჩუნებს ჰომეოსტაზს. ამ თვალსაზრისით ათეროსკლეროზის დროს მნიშვნელოვანია შეფასდეს ანტიოქსიდაციური რგოლის მდგომარეობა, რაც საშუალებას მოგვცემს უფრო ღრმად შევისწავლოთ ამ დაავადების პათოგენეზი და შევიმუშავოთ მკურნალობის პრინციპულად ახალი სტრატეგიული მიმართულებები (Zoppini G. et al., 1996).

ინტენსიური შესწავლის საგანს წარმოადგენს ანტიოქსიდაციური მარკერები, თავისუფალრადიკალური ჟანგვის არაფერმენტული (ალფა ტოკოფეროლი, სტეროიდული ჰორმონები, თიროქსინი, ფოსფოლიპიდები, ქოლესტეროლი, რეტინოლი, ასკორბინის მჟავა (შეიძლება იყოს პროოქსიდანტიც) და ფერმენტული ინჰიბიტორები (ერიტროციტების და სხვა ქსოვილების სუპეროქსიდდისმუტაზა, ცერულოპლაზმინი, გლუტათიონ პეროქსიდაზა, გლუტათიონრედუქტაზა, კატალაზა და სხვა) (Diaz Velez C. et al., 1996).

ძირითადი ბუნებრივი ანტიოქსიდანტი ალფა ტოკოფეროლი გვხვდება როგორც პლანტაში, ასევე ერიტროციტებში. ცნობილია, რომ ალფა ტოკოფეროლის მოლეკულები განლაგებულია ერიტროციტის მემბრანის ლიპიდურ შრეში და იცავს ფოსფოლიპიდებს უჯერ ცხიმოვან მჟავებს პეროქსიდაციისაგან. მემბრანაში ამ უკანასკნელის შემცირებულ შემცველობას უკავშირებენ პეროქსიდაციის აქტივაციას (Letters JM. et al., 1999).

ავტორთა შეფასებით პათოლოგიური მდგომარეობები, რომლების ხასიათდება თავისუფალი რადიკალების წარმოქმნის მომატებით და ლიპიდთა პეროქსიდაციის გაძლიერებით შეიძლება ჩაითვალოს დამოუკიდებელ დაავადებად (Bermejo P. et al., 1997).

პეროქსიდაციის პროდუქტების დაგროვება ბიომემბრანებში იწვევს როგორც ლიპიდ-ლიპიდური, ასევე ცილოვანი კომპონენტების დარღვევას (უკავშირდებიან ამინურ ჯგუფებს რაც იწვევს ცილოვან-ლიპიდური ურთიერთკავშირების დარღვევას). ამის შედეგად მემბრანის ჰიდროფობული Aშრე ადვილად შეღწევადი ხდება ფოსფოლიპაზისა და პროტეოლიზური ფერმენტებისათვის. ეს აძლიერებს

პროტეოლიზის, კერძოდ კი ლიპოპროტეინების (ფოსფოლიპიდების) ცილების დაშლის პროცესს. თავისუფალ რადიკალური ჟანგვა იწვევს ელასტიური ბოჭკოების ცვლილებებს, ამლიერებს ფიბროპლასტიკურ პროცესებს და კოლაგენის დაბერებას. ამ მხრივ განსაკუთრებით მგრძნობიარეა ერთროციტების მემბრანები და არტერიების ენდოთელიუმის უჯრედები, რადგანაც ისინი დიდი რაოდენობით შეიცავენ ადვილადჟანგვად ფოსფოლიპიდებს და შეხებაში არიან ჟანგბადთან (მაღალი კონცენტრაციით). Mates JM. et al. (2000) მონაცემებით ღვიძლის, თირკმელების, ფილტვების და სისხლძარღვების პარენქიმის ელასტიური შრის დაშლა იწვევს ფიბროზს, მათ შორის პნევმოფიბროზს, ათროსკლეროზს და კალცინოზს.

ლიტერატურის მონაცემებით ადასტურებს, რომ ბილირუბინს გააჩნია თავისუფალ რადიკალური ჟანგვის ინჰიბიციის უნარი (Mylonas C. et al., 1999). აქედან გამომდინარე, იგი ითვლება ფიზიოლოგიურ ანტიოქსიდანტად, რომელიც ხელს უშლის ათროსკლეროზის და შესაბამისად კარდიოვასკულური დაავადებების განვითარებას. (Michael Mayer. et al., 2000) მონაცემების მიხედვით თავისუფალ და შეკავშირებულ ბილირუბინს ფიზიოლოგიურ პირობებში აქვს ანტიოქსიდაციური თვისებები. გამოკვლევებით დადასტურდა, რომ შრატის ბილირუბინის ზომიერად მაღალი დონე ამცირებს, ხოლო დაბალი დონე ზრდის ათროსკლეროზის და კორონარული დაავადების განვითარების რისკს. მაშინ როცა წლების განმავლობაში პიგმენტი ბილირუბინი ითვლებოდა კატაბოლიზმის ტოქსიკურ პროდუქტად.

სხვადასხვა ავტორი (Schwertner HA. et al., 1994; Hopkins PN. et al., 1996) მიუთითებენ მოცირკულირე საერთო ბილირუბინისა და კარდიოვასკულური დაავადებებს შორის რეციპროკულ ურთიერთკავშირზე. ეს მოვლენა პირველად შეამჩნიეს 1994 შვერტნერმა და თანაავტორებმა, რაც მიუთითებს, რომ შრატის ბილირუბინის ნორმასთან შედარებით დაბალი კონცენტრაცია ასოცირებულია გიდ განვითარებასთან. (James BC. et al., 1996) დაადგინეს, რომ ადრეული გიდ (ოჯახური) მქონე პაციენტებში, შრატის საერთო ბილირუბინის საშუალო მაჩვენებელი (8.9 მკმლ/ლ) ნაკლები იყო ჯანმრთელებთან შედარებით. ბრიტანელი საშუალო ასაკის მამაკაცების პროსპექტიული გამოკვლევით (Breimer LH. et al. 1995) დადგინდა ასეთივე დამოკიდებულება მოცირკულირე ბილირუბინის კონცენტრაციასა და გიდ განვითარების რისკთან. ამ და სხვა მკვლევარების Schwertner HA. et al., 1998;

Madhavan M. et al., 1997) შრომების შედეგების მიხედვით დაასკვნეს, რომ პლაზმის ბილირუბინი უარყოფით კორელაციაშია გიდ განვითარების ისეთ რისკ ფაქტორებთან, როგორებიცაა თამბაქოს მოხმარება, დსლქ, დიაბეტი და სიმსუქნე. დადებით კორელაციაშია ისე ანტიათეროგენულ ფაქტორთან როგორიცაა მსლქ.

ამ მონაცემებზე დაყრდნობით ბილირუბინის ნორმასთან შედარებით დაბალი კონცენტრაცია კარდიოვასკულური დაავადების დამოუკიდებელ რისკ ფაქტორად ჩათვალეს. ეს მოსაზრება უფრო განამტკიცა (Hunt SC. et al., 1996) კვლევის შედეგებმა, რომელთა მიხედვით დადგინდა, რომ ახალგაზრდა გიდ დაავადებულებში უფრო ხშირად აღინიშნება ბილირუბინის შემცირების გენეტიკურად განპირობებული ვარიანტი, ვიდრე ჯანმრთელ პირებში. ავტორები დაინტერესდნენ თუ ბილირუბინის სახელდობრ რომელი სახეობა განპირობებდა ასეთ ეფექტს. (Stocker R. et al., 1987) მონაცემების მიხედვით ანტიოქსიდაციური აქტივობა და კარდიოპროტექტორული ეფექტი შეიძლება მიესადაგოს ბილირუბინის ყველა ფორმას. თუმცა ჯერ კიდევ დადგენილი არ თუ რომელი ფაქტორი (აციდოზი, ჰიპოქსია, გამლიერებული ჰემოლიზი) ახდენს ზეგავლენას ბილირუბინის კარდიოპროტექტორულ უნარზე (Hulea SA. et al., 1997).

უფრო მოგვიანებით ჩატარებული კვლევებით დადგინდა, რომ სწორედ არაკონიუგირებულ ბილირუბინს გააჩნია ანტიოქსიდაციური თვისება (Stocker R. et al.; Ostrow J.D. et al., 2003) თუმცა უნდა აღინიშნოს რომ მომატებული კონცენტრაციით მას აქვს ციტოტოქსიკური, განსაკუთრებით კი ნეიროტოქსიკური ეფექტი.

სხვადასხვა ავტორების აზრით ბილირუბინის ანტიოქსიდაციური თვისებები განპირობებულია შემდეგი ფაქტორებით: ცნობილია, რომ ათეროსკლეროზული ფოლაქის წარმოქმნა იწყება ინტიმაში დსლქ ოქსიდაციით, რომელიც იზიდავს მაკროფაგებს. (Wu T.W. et al., 1994) მონაცემებით ბილირუბინის ანტიოქსიდაციური უნარი განპირობებულია ლიპოპროტეინების პეროქსიდაციის ინჰიბაციით. არაკონიუგირებული ბილირუბინი, განსაკუთრებით როცა ის შეკავშირებულია ალბუმინთან, უკავშირდება ლიპიდის პეროქსიდ რადიკალებს და ამით წყვეტს ცხიმოვანი მჟავებისა და მემბრანის ფოსფოლიპიდების პეროქსიდაციის ჯაჭვურ რეაქციას. Kaur H. et al. (2003) კვლევებში დადგენილია, რომ არაკონიუგირებული

ბილირუბინი და ბილივერდინი წარმოადგენენ აზოტის რეაქტიული ფორმების გამანეიტრალებელ საშუალებას.

ავტორთა (Heinecke J.W. et al., 2003) აზრით ბილირუბინის ანტიოქსიდაციური ეფექტი შეიძლება განხორციელებული იქნას სხვადასხვა გზით: იგი თრგუნავს ინტიმაში ლიპოპროტეინების, ენდოთელიარულ უჯრედებსა და მაკროფაგებში - მემბრანის ფოსფოლიპიდების ოქსიდაციურ ჟანგვას, ასევე აინჰიბირებს მეტალოპროტეაზების აქტივობას. ეს უკანასკნელი წარმოადგენს ფერმენტს, რომელიც შლის კოლაგენსა და ელასტინს და შესაბამისად იწვევს ათეროსკლეროზული ფოლაქის რუპტურას, რაც თავის მხრივ განაპირობებს გიდ გამწვავების განვითარებას. (Keshavan P. et al., 2005) მონაცემებით არაკონიუგირებული ბილირუბინს შეუძლია ათეროსკლეროზული ფოლაქების სტაბილიზაცია მეტალოპროტეინაზების ოქსიდაციური აქტივობის ინჰიბაციის გზით.

Dansky H.M. et al., 2001) აზრით არაკონიუგირებულ ბილირუბინს ასევე შეუძლია ათეროგენეზის ადრეულ ეტაპებზე სუბენდოთელიარულ სივრცეში სისხლისხლძარღვის უჯრედების ადჰეზიური მოლეკულაზე (VCAM-1) დამოკიდებული მონოციტების ტრანსენდოთელიარული მიგრაციის ინჰიბაცია.

Schwertner H.A. et al. (1994) მონაცემებით 21-დან 61-მდე წლის მამაკაცებში რომელთაც არ აღენიშნებოდათ სხვა რაიმე ქრონიკული დაავადება, შრატის საერთო ბილირუბინის შემცირება ასოცირებული იყო გიდ სიმძიმის ხარისხთან. Novotny L. et al. (2003) მიუთითებენ, რომ 11 ფართომეტაბიანი ეპიდემიოლოგიური კვლევით დადგინდა იგივე კავშირი ბილირუბინსა და ათეროსკლეროზის განვითარებას შორის მამაკაცებში.

მაგალითად (Vitek L. et al., 2002) ჟილბერის სინდრომის მქონე 50 პაციენტს (რომელთაც აღენიშნებოდათ ზომიერი ჰიპერბილირუბინემია ღვიძლის სხვა ფუნქციების შენარჩუნებით) სამწლიანი დაკვირვების შემდეგ გიდ არ განუვითარდათ, პირიქით 316 ბილირუბინის ნორმალური კონცენტრაციის მქონე პირთაგან 3.2% გიდ განუვითარდა. ამ ორ ჯგუფიდან პირველ ჯგუფში სარწმუნოდ მაღალი იყო მხოლოდ ბილირუბინის, მთლიანად ანტიოქსიდაციური სტატუსი და

მსლქ დონე. მაშინ როცა შრატის ტრიგლიცერიდების, სქ და დსლქ მაჩვენებლებში სარწმუნო განსხვავება არ აღინიშნა.

Ishizaka N. et al. (2001) შეისწავლეს 1741 პაციენტი, რომელთაც პერიფერიული სისხლძარღვების ათეროსკლეროზის გამო ჩაუტარდათ საძილე არტერიების ულტრასონოგრაფიული გამოკვლევა. მიღებული შედეგებით დადგინდა, რომ ნორმასთან (1.3მმ) შედარებით გასქელებული ინტიმა მედიის მქონე პაციენტებში აღინიშნებოდა ბილირუბინის დონის მნიშვნელოვანი შემცირება. ასევე ამ პაციენტებში საძილე არტერიებში ათეროგენული ფოლაქების რაოდენობა და ზომა უარყოფით კორელაციაში იყო ბილირუბინის კონცენტრაციასთან.

ბილირუბინი კონცენტრაციასა და გიდ გნვითარები რისკის მომატებას შორის ძლიერი უარყოფითი კორელაცია დაადგინეს სხვა ავტორებმაც (Hopkins P.N. et al., 1996; Breimer L.H. et al., 1995; Schwertner, H.A. et al., 1998).

თუ შევაჯამებთ ლიტერატურის მონაცემებს შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ გენეტიკური და გარე ფაქტორებით (დიეტა, თამბაქოს მოხმარება, მედიკამენტები და სხვ.) განპირობებული ბილირუბინის დაბალი დონე წარმოადგენს ათეროსკლეროზული კარდიოვასკულური დაავადებების განვითარების მნიშვნელოვან რისკ ფაქტორს.

II. მ ა ს ა ლ ა და მ ე თ ო დ ე ბ ი

2.1 კლინიკური მასალის დახასიათება

კვლევაში მონაწილეობას იღებდა 100 პირი. აქედან გიდ ჯგუფში გაერთიანებული იყო 80 პაციენტი, მათ შორის 36 ქალი და 44 მამაკაცი (საშუალო ასაკი 65.7 ± 12.1 წელი). დიაგნოზი დადასტურებული იქნა ანამნეზით, კლინიკური მონაცემებით, გადატანილი მიოკარდიუმის ინფარქტით, ფიზიკური დატვირთვის ტესტით ან კორონაროანგიოგრაფიით. პარაქტიკულად ჯანმრთელი 20 პირი გაერთიანებული იყო საკონტროლო ჯგუფში (საშუალო ასაკი იყო 61.9 ± 4.4). 12 ქალი და 8 მამაკაცი. მათ გიდ გამოერიცხათ კლინიკური გამოკვლევებით.

კვლევაში მონაწილე გიდ მქონე პაციენტებს აღენიშნებოდათ სტაბილური სტენოკარდია I-III ფუნქციური კლასი (n=57) და არსტაბილური სტენოკარდია (n=23).

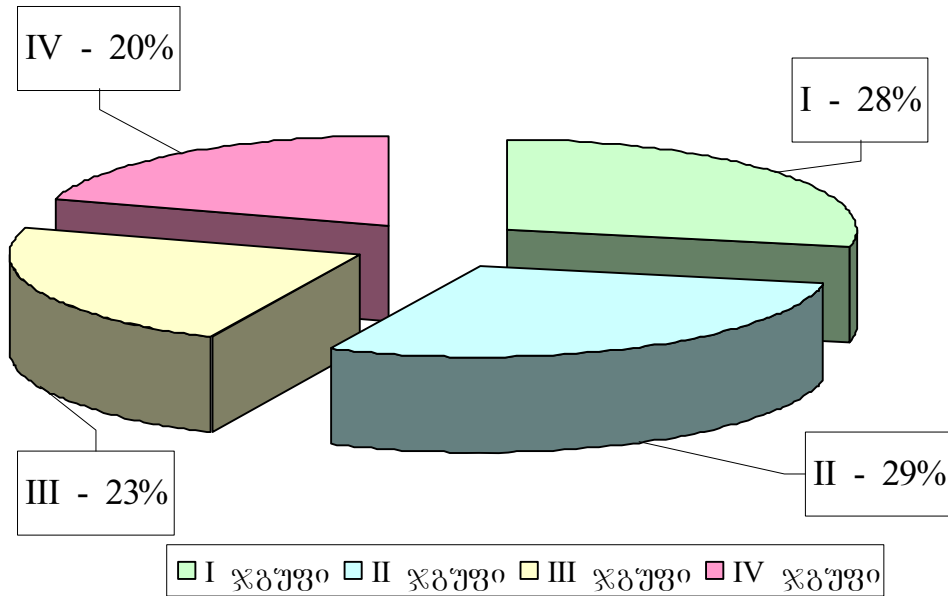
გამოკვლევებში არ იქნა ჩართული პაციენტები შაქრიანი დიაბეტით, მძიმე ხარისხის არტერიული ჰიპერტენზიით, ღვიძლის, თირკმელებისა და ფარისებრი ჯირკვლის დაავადებებით. აგრეთვე ის ავადმყოფები რომლებიც ბოლო ორი თვის განმავლობაში იღებდნენ სტატინებს.

გიდ ფორმების დადგენა მოხდა NYHA, ხოლო ჰიპერტენზიის შეფასება ხდებოდა ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაციისა (ჯანმო) და არტერიული ჰიპერტონიის საერთაშორისო საზოგადოების ექსპერტთა რეკომენდაციის მიხედვით, სიმძიმის ხარისხის დადგენა WHO-ISH კლასიფიკაციის მიხედვით (გაერთიანებული ნაციონალური კომიტეტის მე-7 ანგარიში (აშშ) – Evidence-Based Medicine Guidelines, 2003). აღნიშნული კლასიფიკაციის საფუძველზე გამოკვლეულ პაციენტთაგან 14% აღნიშნებოდა პოსტინფარქტული კარდიოსკლეროზი, ხოლო 44% გიდ შეუღლებული იყო I და II ხარისხის არტერიულ ჰიპერტენზიასთან. 34% აღნიშნებოდა I ხარისხის გულის უკმარისობა.

ცხრილი №1. საკვლევ პირთა განაწილება გიდ ფუნქციური კლასების მიხედვით

| ჯგუფი | დიაგნოზი | ქალი | მამაკაცი | საერთო რაოდენობა | საშუალო ასაკი |
|-------|--|------|----------|------------------|---------------|
| I | სტაბილური სტენოკარდია (I-II ფუნქციური კლასი) | 14 | 14 | 28 | 62,9 ±12,1 |
| II | სტაბილური სტენოკარდია (III ფუნქციური კლასი) | 10 | 19 | 29 | 63,7 ±13,1 |
| III | არასტაბილური სტენოკარდია | 12 | 11 | 23 | 61,3 ±13,3 |
| IV | ჯანმრთელი | 12 | 8 | 20 | 61,9 ± 4,4 |

დიაგრამა 1. საკვლევ პირთა განაწილება გიდ ფუნქციური კლასების მიხედვით



კლინიკო-ლაბორატორიული გამოკვლევების საფუძველზე პაციენტები დაიყო ოთხ ჯგუფად: I ჯგუფში გაერთიანდა პაციენტები გიდ, სტაბილური სტენოკარდია I-II ფუნქციური კლასი (n=28). II ჯგუფი - გიდ, სტაბილური სტენოკარდია III ფუნქციური კლასი (n=29), III ჯგუფი - არასტაბილური სტენოკარდია (n=23), IV საკონტროლო ჯგუფში - პრაქტიკულად ჯანმრთელი პირები (n=20) (ცხრილი 1, დიაგრამა 1).

2.2. კლინიკური კვლევის მეთოდების დახასიათება

2.2.1. კვლევის კლინიკური და ანთროპომეტრიული მეთოდები

კვლევაში ჩართული პირების კლინიკურ-ინსტრუმენტული კვლევა ითვალისწინებდა სხეულის მასის ინდექსის (სმი) განსაზღვრას, რომლისათვისაც დავადგინეთ საკვლევ პირთა სიმაღლე და წონა. სმი გამოსათვლელად გამოვიყენეთ შემდეგი ფორმულა:

$$მი = \frac{\text{წონა (კგ)}}{\text{სიმაღლე (მ)}^2}$$

გამოვიკვლიეთ სისტოლური და დიასტოლური არტერიული წნევა, გულის შეკუმშვათა სიხშირე (გმს), ექოკარდიოსკოპიული კვლევა ჩატარდა აპარატზე -

Medison „sonoase“ 8000. ექოკარდიოსკოპიული გამოკვლევისას ვსაზღვრავდით განდევნის ფრაქციას L.E. Teicholz-ის მიხედვით.

2.2.2 სისხლის კლინიკური და ბიოქიმიური კვლევის მეთოდები

საკვლევ პირებს ჩაუტარდათ სისხლის საერთო ანალიზი, კერძოდ დადგენილი იქნა ერითროციტების რაოდენობა, ჰემოგლობინის შემცველობა ერითროციტებში, ფერადობის მაჩვენებელი, ედს.

ბიოქიმიური პარამეტრებიდან სისხლის შრატში განისაზღვრა ლიპიდური სპექტრი (უზმოზე 13 საათიანი შიმშილის შემდეგ): საერთო ქოლესტერინს (სქ) ვიკვლევდით ენზიმური მეთოდით (Cholesterol CHOD-PAP Kit, Code SFBC:E6. BIOLABO, France) სპექტროფომეტრ JENWAY-6400-ის მეშვეობით, ტრიგლიცერიდები (ტგ) – GGPO Kit, Code SFBC:KO, BOPLABO France, ხოლო მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების ქოლესტერინი (მსლქ) – დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების ქოლესტერინის (დსლქ) და ძალიან დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების ქოლესტერინის (დსლქ) პრეციპიტაციის შემდეგ (HDL Cholesterol (Precipitant) SFBC Code: MI, BIOLABO, France). დსლქ - Friedwald-ის (1972) ფორმულით: $დსლქ = სქ - (მსლქ + dდსლქ)$ (Климов А.Н., Никулчева Н.Г., 1995), ათეროგენობის ინდექსი (აი) - ფორმულით: $აი = დსლქ / მსლქ$.

C რეაქტიული ცილა (CRP) - იმუნოფერმენტული ანალიზით, ფიბრინოგენი – გრავიმეტრიული (Rutberg) მეთოდით. ედს-ის, C რეაქტიული ცილის და ფიბრინოგენის გამოკვლევამდე 2 თვით ადრე პაციენტებს არ აღენიშნებოდათ სხვა ანთებითი დაავადებები და ქირურგიული ჩარევები.

ერითროციტებში და პლაზმაში ფოსფოლიპიდები და მალონდიალდეჰიდი (მდა) განისაზღვრა В.С.Камишников (2004) მიხედვით.

ბილირუბინის რაოდენობა (საერთო, პირდაპირი, არაპირდაპირი) დადგინდა ხდებოდა HUMAN-ის რეაქტივებით.

ერითროციტების ოსმოსური მდგრადობა განისაზღვრა NaCl და შარდოვანას სხვადასხვა შემადგენლობის ხსნარების მიმართ. საწყისი ხსნარები დავამზადეთ შემდეგნაირად:

- 1) NaCl იზოტონური ხსნარი (0.15 მოლი/ლ) - 9გ NaCl დავუმატეთ 1 ლიტრი გამოხდილი წყალი.

- 2) შარდოვანას იზოტონური ხსნარი (0.3 მოლი/ლ) – 18გ შარდოვანას დავუმატეთ 1 ლიტრი გამოხდილი წყალი.

ამ ორი ძირითადი ხსნარიდან დავამზადებთ შერეულ ხსნარები შემდეგი სქემის მიხედვით:

- 1) 40მლ ხსნარი (შარდოვანას) და 60მლ ხსნარი NaCl;
- 2) შესაბამისად 45 და 55მლ;
- 3) 50 და 50მლ;
- 4) 55 და 45მლ;
- 5) 60 და 40მლ;
- 6) 65მლ შარდოვანას და 35მლ (NaCl);
- 7) 100 მლ საწყისი კონცენტრაციის შარდოვანას ხსნარი;

მიღებული ხსნარების ცენტრიფუგირება მოხდა 10წთ-ის განმავლობაში 1500 ბრუნი/წუთში (იპი 3 ტიპის კლინიკურ ცენტრიფუგაში). ცენტრიფუგატის ოპტიკურ სიმკვრივე იზომებოდა გამოხდილ წყალთან შედარებით 540ნმ-ის დროს კიუვეტში 1სმ სიგრძის ოპტიკური გზით. 7-ე სინჯარის შიგთავსის აბსორბცია ჩაითვალა 100% ჰემოლიზად (საწყისი კონცენტრაციის შარდოვანას ხსნარი). შედეგების გამოთვლა მოხდა ყოველ სინჯარაში ჰემოლიზის ხარისხის 7-ე სინჯარის (ეტალონთან შეფარდებით) ოპტიკურ სიმკვრივესთან შეფარდებით ე.ი. საწყისი კონცენტრაციის შარდოვანას ხსნართან შედარებით "სამმაგი" პროპორციის გზით. მონაცემები დავამუშავებთ ლოგარითმული რეგრესიის ანალიზის მეთოდით.

2.2.3. კვლევის მორფოლოგიური მეთოდები

ერიტროციტების მორფოლოგიური ფორმებისა შესწავლა მოხდა შუქ-ოპტიკური და ელექტრონული მიკროსკოპიის მეთოდებით. მორფომეტრიული კვლევისათვის გამოყენებული იქნა ოკულარული მიკრომეტრი (Biolam 100). შესწავლილი იქნა ერიტროციტების რაოდენობა, მოცულობა და მორფოლოგიური ფორმები (Новицкий-ის კლასიფიკაციის მიხედვით). ერიტროციტების დათვლა მოხდა გორიაევის კამერაში. თითოეულ პაციენტზე სხვადასხვა მხედველობის არეში ითვლებოდა 10 უჯრის მონაცემები. შუქ-მიკროსკოპული კვლევისათვის სასაგნე მინაზე დამზადდა

სისხლის ნაცხი, დაფიქსირდა აბსოლუტურ სპირტში და შეიღება გიმზა-რომანოვსკის მეთოდით.

ელექტრონულ-მიკროსკოპიული გამოკვლევისათვის ვენიდან აღებულ 3 მლ სისხლიდან დაწდომის წესით გამოიყო ერთროციტული აპკი. დაფიქსირდა 2.5%-იან გლუტარალდეჰიდის ხსნარში, 2.5% 0.1M ფოსფატურ ბუფერზე (pH 7.35-7.4) 1 სთ-ით, ოთახის ტემპერატურაზე, რის შემდეგაც მასალის გარეცხვა ხდებოდა 2-ჯერ იმავე ბუფერში და ფიქსირდებოდა ოსმიუმის ოთხჯანგის 1% ხსნარში. დეჰიდრატაცია განხორციელდა აღმავალი კონცენტრაციის სპირტსა და აბსოლუტურ აცეტონში, ხოლო მასალის ჩაყალიბება არალდიტის ნარევეში. ნახევრადთხელ და ულტრათხელი ანათლები შესწავლილი იქნა ელექტრონულ მიკროსკოპში “Tesla BS-500” 60-75 KV ამჩქარებელი ძაბვის პირობებში.

2.2.4. სტატისტიკური ანალიზი

მიღებული ციფრობრივი მონაცემები შეტანილ იქნა Exell -2003 სტატისტიკური პროგრამების მონაცემთა ბაზაში და დამუშავდა SPSS -11.5 პროგრამის სტატისტიკური პაკეტის გამოყენებით. კვლევის ყველა პარამეტრზე ყოველ ჯგუფში დათვლილი იქნა საშუალო მაჩვენებელს M+SD (M-საშუალო SD-სტანდარტული გადახრა). მონაცემთა სარწმუნოების ანალიზისთვის გამოყენებული იქნა სტიუდენტის t ტესტი ($p \leq 0,05$). ყოველი პარამეტრისათვის კორელაცია ტესტირდებოდა Pearson მეთოდის მიხედვით.

III. მიღებული შედეგები

3.1. კლინიკური კვლევის მონაცემები

გამოკვლეული ჯგუფების შედარებისას ასაკისა და სმი მაჩვენებლებს (I ჯგუფი - 26.36 ± 3.4 , II - 25.47 ± 5.2 , III - 26.41 ± 3.6 , IV - 24.6 ± 7.4) შორის სტატისტიკურად სარწმუნო განსხვავება არ გამოვლენილა ($p > 0.05$). გიდ ჯგუფებში (I-III) გამოვლინდა

სისტოლური და დიასტოლური წნევის მაღალი მაჩვენებლები საკონტ როლო ჯგუფთან შედარებით (ცხრილი №2; დიაგრამა №2).

გულის ულტრასონოგრაფიული კვლევის მონაცემების ანალიზისას ყურადღება გავამახვილეთ განდევნის ფრაქციის მაჩვენებლებზე. გიდ სამივე ჯგუფში, საკონტროლოსთან შედარებით აღინიშნა დაბალი მაჩვენებლები: I - 58.4 ± 5.4 , II - 54.8 ± 10.5 , III - 51.9 ± 6.6 , IV - 67.4 ± 9.1 ; რაც სტატისტიკურად სარწმუნოა $p < 0.001$. ხოლო გიდ ცალკეული ჯგუფების შედარებისას გამოვლინდა I და II ჯგუფებს შორის $P(p < 0.02)$, I და III შორის ($p < 0.001$) რაც სტატისტიკურად სარწმუნოა. ხოლო II და III ჯგუფებს შორის სარწმუნო განსხვავება არ დაფიქსირებულა. ამავე დროს უნდა აღინიშნოს, რომ გიდ ჯგუფებში განდევნის ფრაქციის მაჩვენებლების მნიშვნელოვნად არ შემცირებულა და ნორმის ქვედა ზღვარის ფარგლებშია.

გიდ ჯგუფებში გულის შეკუმშვათა სიხშირის (გშს) კვლევის შედეგებმა გვაჩვენა, რომ როგორც საკონტროლო ჯგუფთან, ასევე გიდ ჯგუფებს შორის სტატისტიკურად სარწმუნო განსხვავება არ აღინიშნა. გამონაკლისს წარმოადგენს III და IV ჯგუფები ($p < 0.02$) (ცხრილი №2; დიაგრამა №2).

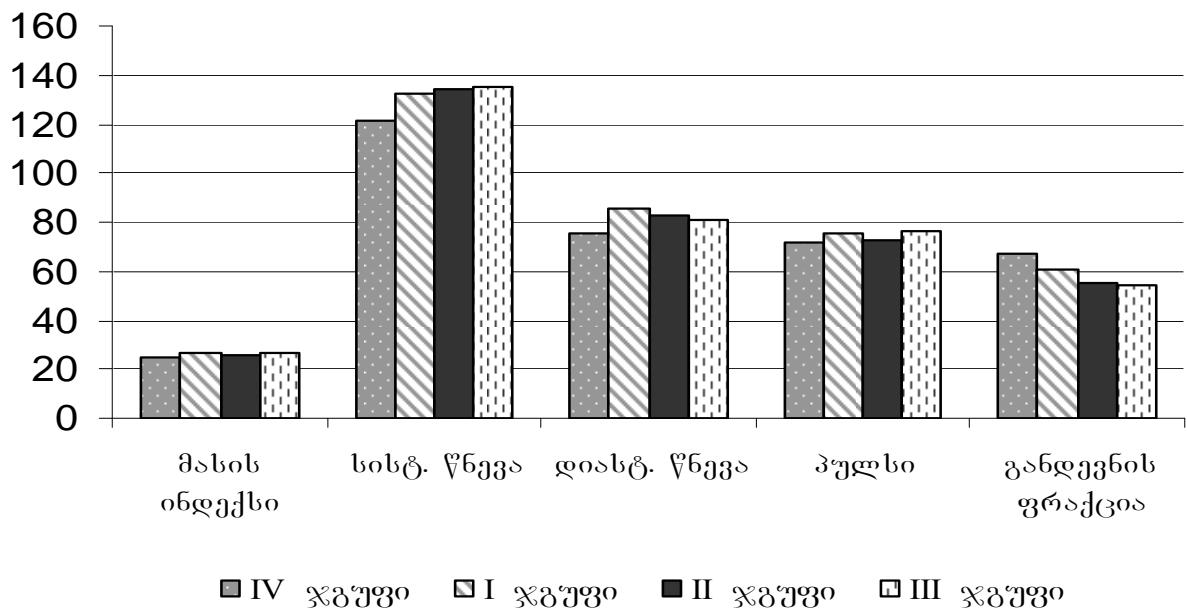
ცხრილი №2.

კლინიკური კვლევის მონაცემები გიდ და საკონტროლო ჯგუფებში.

| ჯგუფი | მასის ინდექსი | სისტოლური წნევა | დიასტოლური წნევა | პულსი | განდევნის ფრაქცია |
|-------------|---------------|-----------------|------------------|-----------|-------------------|
| I M±SD | 26.36±3.4 | 130.1±18.7 | 90.4±12.2 | 75.4±8.9 | 58.4±5.4 |
| II M±SD | 25.47±5.2 | 140.2±27.9 | 88.5±18.5 | 73.1±15.4 | 54.8±10.5 |
| III M±SD | 26.41±3.6 | 135.3±14.9 | 84.8±9.7 | 76.7±8.1 | 51.9±6.6 |

| | | | | | |
|------------|----------|-----------|----------|----------|----------|
| IV M±SD | 24.6±7.4 | 121.4±4.5 | 77.4±6.1 | 71.4±6.9 | 67.4±9.1 |
| p-I/II | 0.89 | 0.15 | 0.11 | 0.91 | 0.02** |
| p-I/III | 0.96 | 0.12 | 0.09 | 0.67 | 0.001*** |
| p-I/IV | 0.49 | 0.01** | 0.01** | 0.09 | 0.001*** |
| p-II/III | 0.47 | 0.47 | 0.41 | 0.34 | 0.26 |
| p-II/IV | 0.74 | 0.01** | 0.05* | 0.18 | 0.001*** |
| p-III/IV | 0.65 | 0.05* | 0.05* | 0.02** | 0.001*** |

დიგრამა 2. კლინიკური კვლევის მონაცემები



სისხლის საერთო ანალიზის მაჩვენებლების შესწავლისას გამოვლინდა: ჰემოგლობინის მაჩვენებლები (I -124.6±14.9, II -122.1±26.4, III -126.1±14.6, IV - 121.4±9.2). სტატისტიკურად სარწმუნოდ არ განსხვავდებოდა როგორც გიდ ჯგუფებს შორის, ასევე მათი საკონტროლო ჯგუფთან შედარებისას (ცხრილი №3).

ასეთივე სურათი აღინიშნება ერითროციტების რაოდენობის (I ჯგუფი - 3.98 ± 0.4 , II - 3.91 ± 0.8 , III - 4.06 ± 0.34 , IV - 4.41 ± 0.4) შესწავლისას, ცვლილებები სტატისტიკურად არასარწმუნოა (ცხრილი №3; დიაგრამა №3).

ფერადობის მაჩვენებლების შესწავლისას აღმოჩნდა, რომ საკონტროლოსთან შედარებით ეს პარამეტრი (I ჯგუფი - 0.93 ± 0.1 , II - 0.88 ± 0.2 , III - 0.85 ± 0.1 , IV - 0.99 ± 0.1) სტატისტიკურად სარწმუნოდ დაბალია მხოლოდ გიდ II და III ჯგუფებში ($p < 0.02$), ხოლო გიდ ჯგუფებს შორის სტატისტიკურად სარწმუნო ცვლილება აღმოჩნდა მხოლოდ II და III ჯგუფს შორის ($p < 0.02$) (ცხრილი №3; დიაგრამა №4).

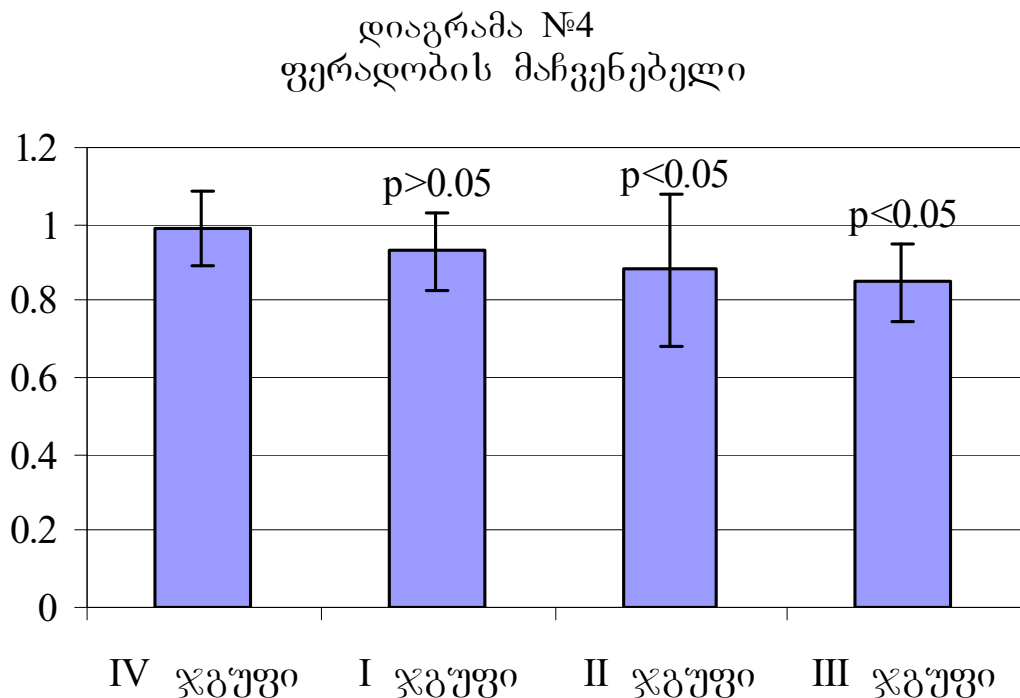
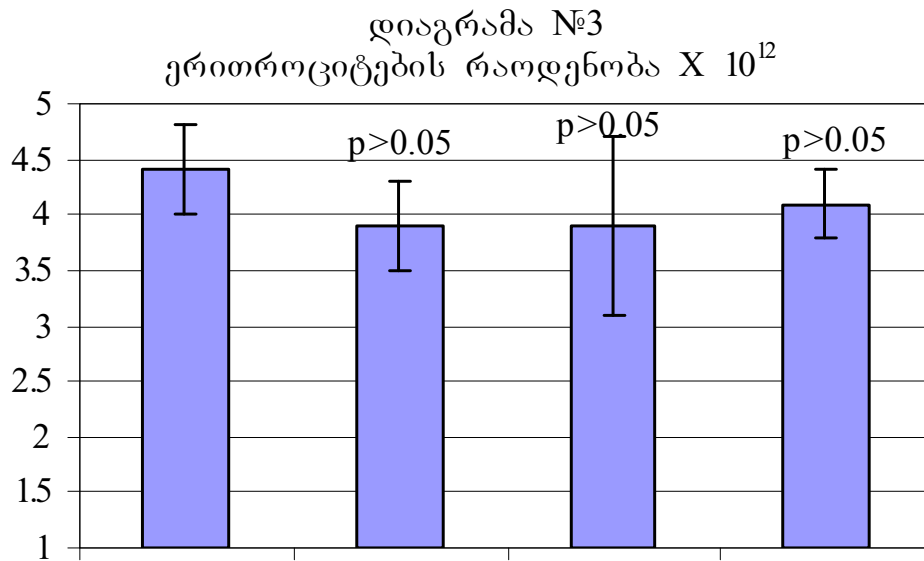
ცხრილი 3.

სისხლის საერთო ანალიზის მონაცემები

| ჯგუფი | ჰემოგლობინი | ერითროციტების რაოდენობა | ფერადობის მაჩვენებელი | ედს |
|-------------|-------------|-------------------------|-----------------------|-----------|
| I M±SD | 124.6±14.9 | 3.98±0.4 | 0.93±0.1 | 12.4±4.3 |
| II M±SD | 122.1±26.4 | 3.91±0.8 | 0.88±0.2 | 12.99±3.9 |
| III M±SD | 126.1±14.6 | 4.06±0.34 | 0.85±0.1 | 16.01±5.3 |
| IV M±SD | 121.4±9.2 | 4.41±0.4 | 0.99±0.1 | 9.1±2.1 |
| p-I/II | 0.66 | 0.49 | 0.65 | 0.15 |
| p-I/III | 0.17 | 0.41 | 0.54 | 0.04* |
| p-I/IV | 0.11 | 0.24 | 0.24 | 0.001 |
| p-II/III | 0.08 | 0.82 | 0.81 | 0.03* |
| p-II/IV | 0.83 | 0.22 | 0.02 | 0.001 |
| p-III/IV | 0.09 | 0.12 | 0.02 | 0.001 |

შენიშვნა: p – სარწმუნოების კოეფიციენტი (< 0.05)

M±SD – საშუალო ± სტანდარტული გადახრა



ლიპიდური სპექტრის კვლევის შედეგად აღმოჩნდა, რომ გიდ ჯგუფებში სქ მაჩვენებლები ($N < 160$ მგ/დლ) (I ჯგუფი - 209.8 ± 38.4 , II - 204.5 ± 50.1 , III - 200.6 ± 35.9) სტატისტიკურად სარწმუნოდ მაღალი იყო საკონტროლო ჯგუფთან (IV - 1697 ± 43.1) შედარებით ($p < 0.01$, $p < 0.01$, $p < 0.05$ შესაბამისად). კერძოდ, I ჯგუფში სქ საკონტროლოსთან შედარებით 23.6%-ით მოიმატა, II - 20.5%, III - 18.20%. ხოლო გიდ ჯგუფებს შორის სტატისტიკურად სარწმუნო განსხვავება არ დაფიქსირებულა. (ცხრილი №4, დიაგრამა №6).

გიდ ჯგუფებში ასევე მაღალი იყო დსლქ მაჩვენებლები (I ჯგუფი - 150.6 ± 45.8 , II - 161.9 ± 41.7 , III - 168.3 ± 31.2) საკონტროლო ჯგუფთან (90.1 ± 39.7) შედარებით, რაც სტატისტიკურად სარწმუნოა ($p < 0.001$, $p < 0.003$, $p < 0.01$, შესაბამისად). ხოლო გიდ ჯგუფებს შორის სტატისტიკურად სარწმუნო განსხვავება არ დაფიქსირებულა. (ცხრილი №4, დიაგრამა №7).

ცხრილი №4 ლიპიდური სპექტრის კვლევის შედეგები

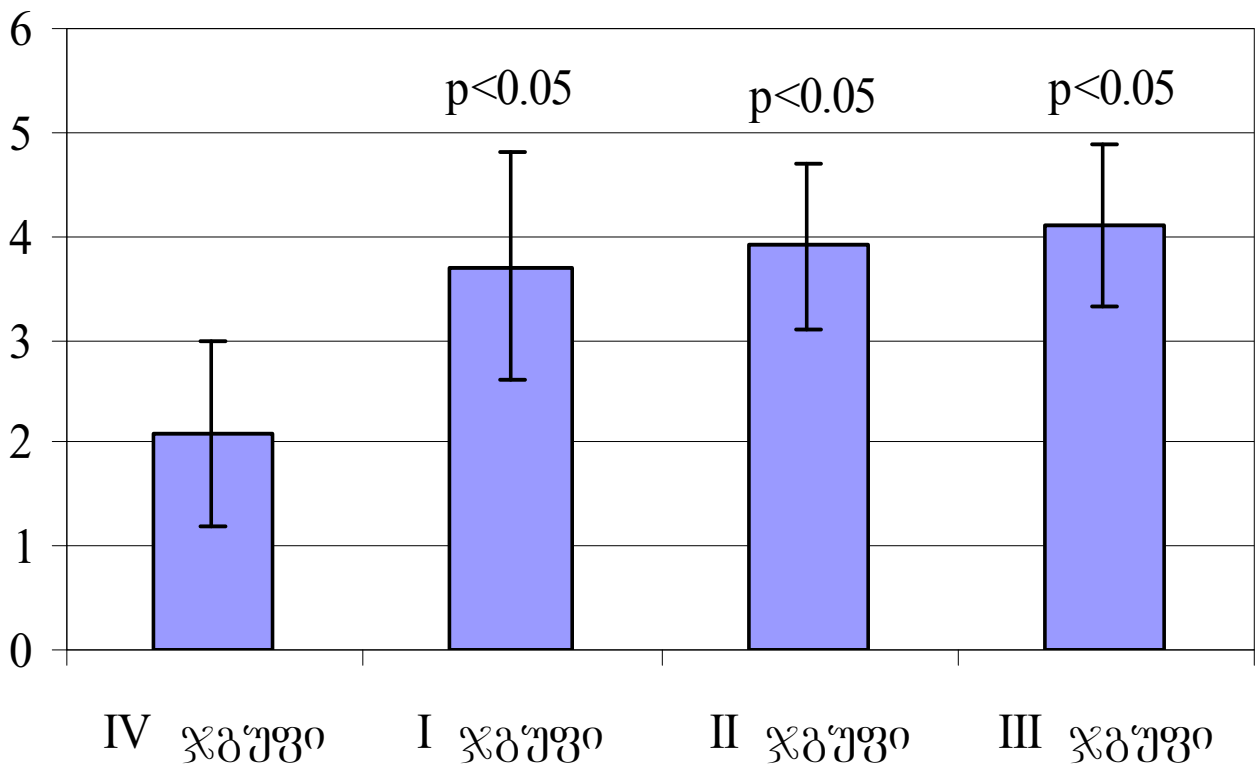
| ჯგუფი | სქ მგ/დლ | მმსლქ მგ/დლ | დსლქ მგ/დლ | ტბ მგ/დლ | ააი |
|-------------|-------------|----------------|---------------|-------------|----------|
| I M±SD | 209.8±38.4 | 41.2±7.6 | 150.6±45.8 | 162.4±65.1 | 3.7±1.96 |
| II M±SD | 204.5±50.1 | 40.6±8.1 | 161.9±41.7 | 161.5±57.29 | 3.9±0.8 |
| III M±SD | 200.6±35.9 | 40.4±8.08 | 168.3±31.19 | 179.6±63.2 | 4.1±0.88 |
| IV M±SD | 169.7±43.1 | 45.6±4.9 | 90.1±39.7 | 137.1±43.9 | 2.0±0.9 |
| p . I/II | 0.89 | 0.47 | 0.16 | 0.83 | 0.11 |
| p-I/III | 0.42 | 0.71 | 0.05* | 0.25 | 0.34 |
| p-I/IV | 0.01 | 0.05* | 0.001* | 0.12 | 0.007** |
| p-II/III | 0.18 | 0.34 | 0.34 | 0.49 | 0.96 |
| p-II/IV | 0.01 | 0.03* | 0.003** | 0.14 | 0.03** |
| p-III/IV | 0.05 | 0.05* | 0.01*** | 0.01** | 0.04** |

მსლქ მაჩვენებლები გიდ ჯგუფებში (I ჯგუფი - 41.2 ± 7.6 , II - 40.6 ± 8.1 , III - 40.4 ± 8.08), საკონტროლოსთან (45.6 ± 4.9). შედარებით დაბალია, თუმცა ეს მაჩვენებლები ნორმის ფარგლებს არ სცილდება (>35 მგ/დლ). განსხვავება სტატისტიკურად სარწმუნოა ($p < 0.05$, $p < 0.03$, $p < 0.05$, შესაბამისად). გიდ ჯგუფებს შორის სტატისტიკურად სარწმუნო განსხვავება არ დაფიქსირებულა. (ცხრილი №4, დიაგრამა №8).

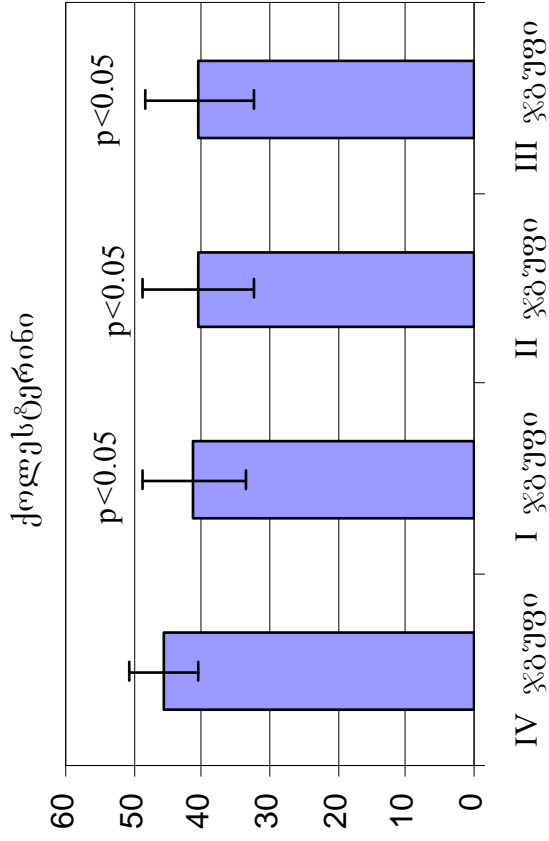
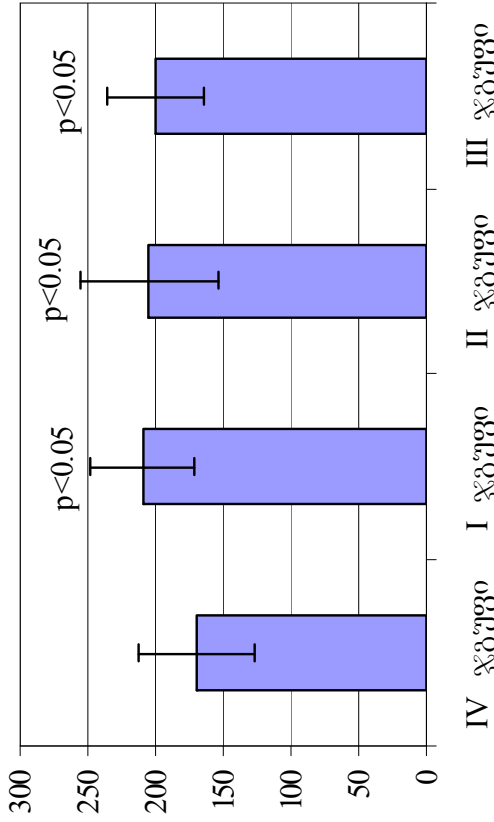
ტგ მაჩვენებლების კვლევის შედეგად აღმოჩნდა, რომ გიდ ჯგუფებში ეს მაჩვენებლები (I ჯგუფი - 162.4 ± 65.1 , II - 161.5 ± 57.29 , III - 179.6 ± 63.2) საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით (137.1 ± 43.9) მაღალია (18.5%, 17.8%, 31.0%, შესაბამისად), თუმცა სტატისტიკურად სარწმუნო განსხვავება გამოვლინდა მხოლოდ III ჯგუფთან შედარებისას ($p < 0.01$). გიდ ჯგუფებს შორის სტატისტიკურად სარწმუნო განსხვავება არ დაფიქსირებულა. (ცხრილი №4, დიაგრამა №9).

გიდ ჯგუფებში ასევე მაღალი იყო აი მაჩვენებლები (I ჯგუფი - 3.7 ± 1.96 , II - 3.9 ± 0.8 , III - 4.1 ± 0.88) საკონტროლო ჯგუფთან (2.0 ± 0.9) შედარებით, რაც სტატისტიკურად სარწმუნოა ($p < 0.007$, $p < 0.03$, $p < 0.04$, შესაბამისად). ხოლო გიდ ჯგუფებს შორის სტატისტიკურად სარწმუნო განსხვავება არ დაფიქსირებულა. (ცხრილი №4; დიაგრამა №5).

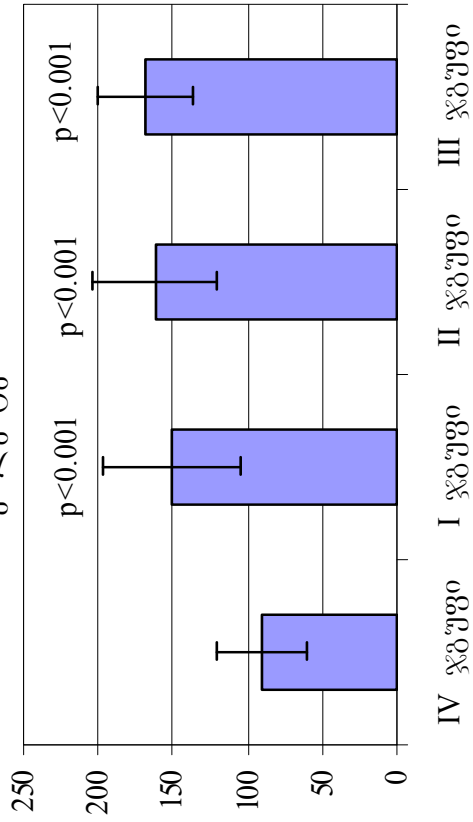
დიაგრამა №5
ათეროგენობის ინდექსი



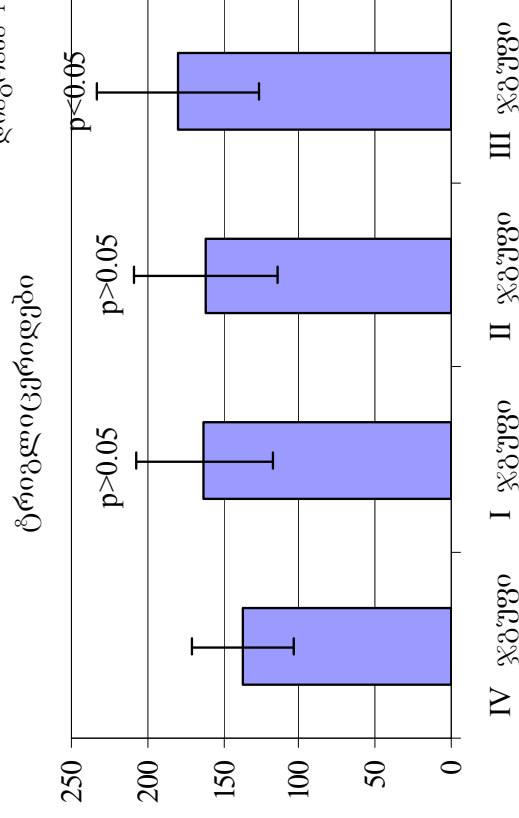
დიაგრამა № 6 საერთო ქოლესტერინი



დიაგრამა №7 დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების ქოლესტერინი



დიაგრამა № 9



როგორც თანამედროვე კვლევის შედეგები ამტკიცებს, ანთებითი ცილები და ედს გიდ გამწვავების მნიშვნელოვან პროგნოზულ მარკერებად ითვლება (Erikssen G., et al 2000; Isahwarlal et al. 2004). მათგან ჩვენ გამოვიკვლიეთ C რეაქტიული ცილა, ფიბრინოგენი და ერითროციტების დალექვის სიჩქარე. მიღებული შედეგები მოცემულია ცხრილში №5.

CRP მაჩვენებელი გიდ ყველა ჯგუფში (I ჯგუფი - 6.8 ± 1.8 , II - 7.3 ± 1.1 , III - 8.6 ± 1.9) სტატისტიკურად სარწმუნოდ მაღალია საკონტროლო ჯგუფთან (IV - 3.4 ± 0.7) შედარებით ($p < 0.001$). განსხვავება აღინიშნა გიდ ჯგუფებს შორისაც, რაც სარწმუნო იყო გიდ I და II, I და III ჯგუფებს შორის ($p < 0.008$, $p < 0.05$), ხოლო II და III ჯგუფებს შორის განსხვავება სარწმუნო არ იყო $p > 0.1$. CRP მაჩვენებელმა საკონტროლოსთან შედარებით I ჯგუფში მოიმატა 100%-ით, II – 114%, III – 152%. CRP მაქსიმალური მაჩვენებელი დაფიქსირდა არასტაბილური სტენოკარდიის ჯგუფში (III). აღინიშნებოდა CRP დადებითი კორელაცია პლაზმის მდა ($p < 0.01$), ტრიგლიცერიდებთან და დსლქ ($p < 0.01$). უარყოფით კორელაციაშია პლაზმის ფოსფოლიპიდებთან, ერითროციტების ოსმოსურ მდგრადობასთან, განდევნის ფრაქციის მაჩვენებელთან ($p < 0.01$) (დიაგრამა 110).

რაც შეეხება ისეთ ანთებით ცილას, როგორცაა ფიბრინოგენი, რომელიც ათეროსკლეროზის დროს წარმოადგენს თრომბოგენული გართულებების ერთ-ერთ პათოგენეზურ რგოლს, ჩვენი კვლევის მიხედვით დაავადების დამძიმებასთან ერთად მოიმატა. გიდ ყველა ჯგუფში ეს მაჩვენებელი (I ჯგუფი - 4.2 ± 1.27 , II - 4.6 ± 1.1 , III - 6.3 ± 1.4) სტატისტიკურად სარწმუნოდ მაღალია საკონტროლო ჯგუფთან (3.4 ± 0.6) შედარებით ($p < 0.02$, $p < 0.005$, $p < 0.001$). ამ მაჩვენებლის სტატისტიკურად სარწმუნო მომატება აღინიშნა გიდ I და II, I და III ჯგუფებს შორის ($p < 0.01$, $p < 0.003$, შესაბამისად), ხოლო II და III ჯგუფებს შორის განსხვავება სარწმუნო არ იყო. საკონტროლოსთან შედარებით ფიბრინოგენის მაჩვენებელმა I ჯგუფში მოიმატა 23.5%-ით, II – 35.3%, III – 85.3%. ფიბრინოგენი დადებით კორელაციაშია ედს-თან,

CRP, პლაზმაში მდა შემცველობასთან ($p<0.01$), ათეროგენობის ინდექსთან ($p<0.01$), უარყოფით კორელაციაშია განდევნის ფრაქციის მაჩვენებელთან ($p<0.01$) (დიაგრამა №11).

ედს მაჩვენებელი გიდ ჯგუფებში (I ჯგუფი - 11.9 ± 3.4 , II - 13.1 ± 3.9 , III - 16.1 ± 4.1) საკონტროლოსთან შედარებით (8.9 ± 2.7) სარწმუნოდ მაღალია ($p<0.01$). ამ უკანასკნელის სტატისტიკურად სარწმუნო ცვლილებები აღინიშნა გიდ I და II, I და III ჯგუფებს შორისაც ($p<0.01$, $p<0.03$, შესაბამისად), ხოლო II და III ჯგუფებს შორის სარწმუნო განსხვავება არ დაფიქსირებულა. საკონტროლოსთან შედარებით I ჯგუფში ედს მაჩვენებელმა მოიმატა 33.7%-ით, II – 47.2%, III – 80.9%. უნდა აღინიშნოს, რომ გიდ ჯგუფებში ეს მონაცემები არ სცილდება ნორმის მაჩვენებელს (დიაგრამა №12).

ედს დადებით კორელაციაშია ლიპიდური სპექტრის მაჩვენებლებთან, კერძოდ სქ, დსლქ, ათეროგენობის ინდექსთან, ფიბრინოგენთან, ერითროციტების ოსმოსურ მდგრადობასთან ($p<0.01$). უარყოფით კორელაციაშია პლაზმაში ფოსფოლიპიდების შემცველობასთან ($p<0.01$).

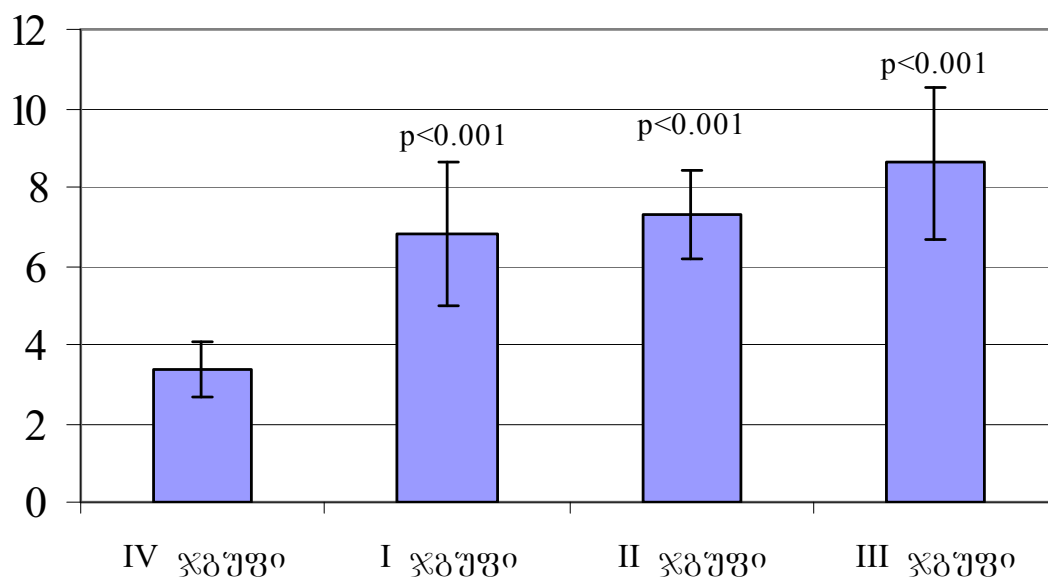
ცხრილი №5

ანთებითი მარკერების კვლევის შედეგები გიდ და საკონტროლო ჯგუფებში

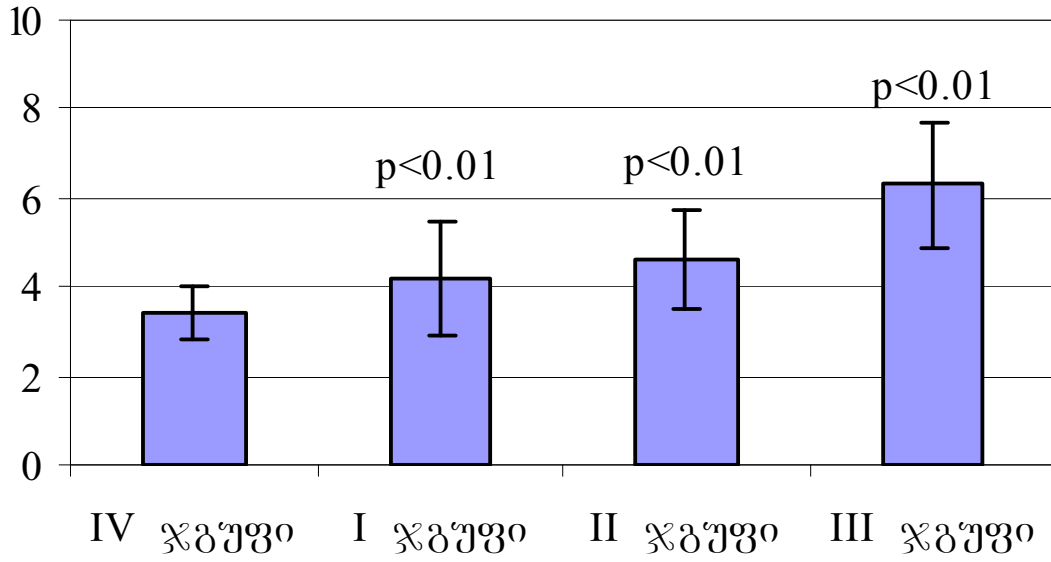
| ჯგუფი | CRP | FFb | ედს |
|-------------|----------|----------|----------|
| I M±SD | 6.8±1.8 | 4.2±1.3 | 11.9±3.4 |
| II M±SD | 7.3±1.1 | 4.6±1.1 | 13.1±3.9 |
| III M±SD | 8.6±1.9 | 6.3±1.4 | 16.1±4.1 |
| IV M±SD | 3.4±0.7 | 3.4±0.6 | 8.9±2.7 |
| p . I/II | 0.008** | 0.01** | 0.01** |
| p-I/III | 0.05* | 0.003*** | 0.03** |
| p-I/IV | 0.001*** | 0.02** | 0.01* |

| | | | |
|----------|----------|----------|--------|
| p-II/III | 0.75 | 0.2 | 0.58 |
| p-II/IV | 0.001*** | 0.005*** | 0.01** |
| p-III/IV | 0.001*** | 0.001*** | 0.01** |

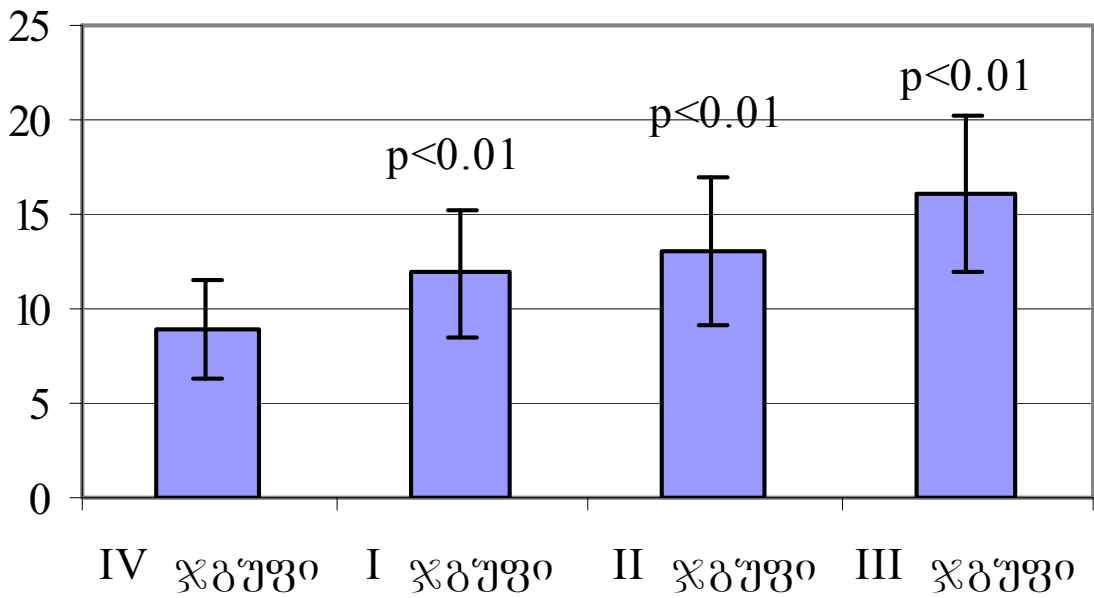
დიაგრამა №10
CRP



დიაგრამა №11
ფიბრინოგენი



დიაგრამა №12
ქდს



ერითროციტებში ოქსიდაციური და ანტიოქსიდაციური სტატუსის შესაფასებლად გამოვიკვლიეთ: მალონდიალდეჰიდის და ფოსფოლიპიდების შემცველობა ერითროციტების მემბრანაში და სისხლის პლაზმაში, აგრეთვე პირდაპირი და შეკავშირებული ბილირუბინის შემცველობა სისხლში (ცხრილი №6).

ცხრილი №6

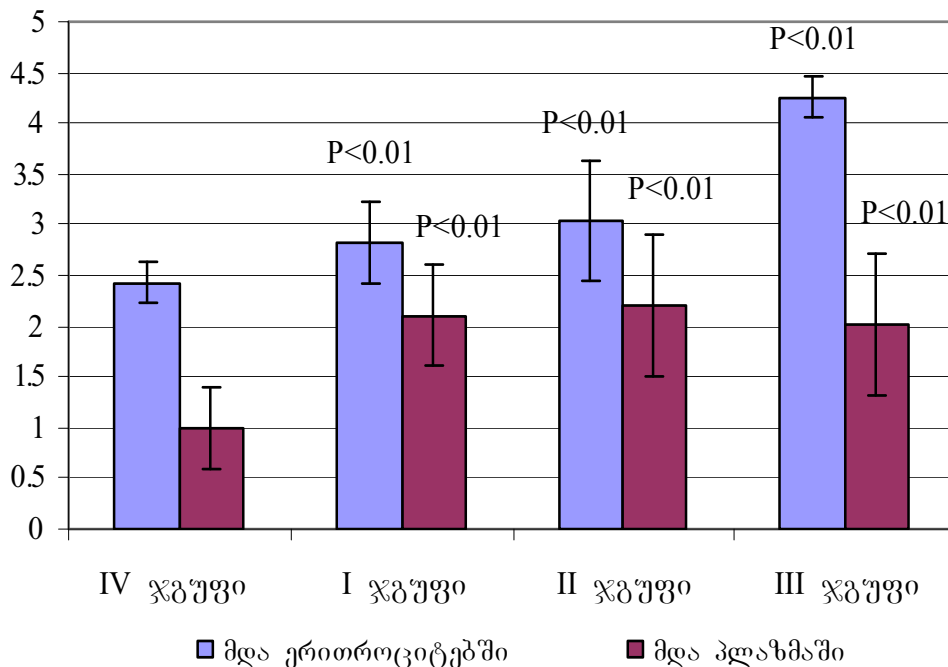
ოქსიდაციური და ანტიოქსიდაციური მარკერები

| ჯგუფი | Bil-total mg/dl | Bil-direct mg/dl | Bil-free mg/dl | MDA-Er nmol/l | MDA-pl nmol/l | Phl-Er mg/l | Phl-pl mg/l |
|-------------|-----------------|------------------|----------------|---------------|---------------|--------------|-------------|
| I M±SD | 1.22±0.2 | 0.45±0.6 | 0.81±0.3 | 4.01±1.1 | 2.11±0.5 | 482.25±87.5 | 379.09±90.3 |
| II M±SD | 0.99±0.2 | 0.43±0.5 | 0.84±0.2 | 4.98±1.6 | 2.21±0.7 | 431.82±114.6 | 355.49±94.1 |
| III M±SD | 0.72±0.1 | 0.23±0.3 | 0.44±0.1 | 5.26±1.5 | 2.42±0.7 | 326.64±137.6 | 337.17±86.6 |
| IV M±SD | 0.32±0.08 | 0.39±0.3 | 0.23±0.01 | 2.43±1.6 | 0.99±0.4 | 577.13±78.1 | 277.75±89.7 |
| p-I/II | 0.22 | 0.73 | 0.73 | 0.11 | 0.26 | 0.01** | 0.21 |
| p-I/III | 0.02* | 0.07 | 0.003** | 0.02** | 0.44 | 0.01*** | 0.59 |
| p-I/IV | 0.004** | 0.91 | 0.02* | 0.03* | 0.01** | 0.01** | 0.05* |
| p-II/III | 0.27 | 0.04 | 0.001*** | 0.03* | 0.73 | 0.05* | 0.18 |
| p-II/IV | 0.03* | 0.98 | 0.02* | 0.02** | 0.01*** | 0.001*** | 0.05* |
| p-III/IV | 0.33 | 0.48 | 0.51 | 0.01** | 0.01** | 0.001*** | 0.05* |

გიდ ჯგუფებში (I ჯგუფი - 4.01 ± 1.1 , II - 4.98 ± 1.6 , III - 5.26 ± 1.5) ერითროციტების მემბრანებში აღინიშნა მდა სტატისტიკურად სარწმუნოდ მაღალი მაჩვენებელი საკონტროლო ჯგუფთან (2.43 ± 1.6) შედარებით ($p < 0.02$, $p < 0.02$, $p < 0.01$, შესაბამისად). I ჯგუფში მოიმატა 65%-ით, II - 104%, III - 116.5%. სტატისტიკურად სარწმუნო ცვლილებები აღინიშნა გიდ I და III, II და III ჯგუფებს შორის ($p < 0.02$, $p < 0.03$, შესაბამისად). სარწმუნო განსხვავება არ დაფიქსირდა I და II ჯგუფებს შორის (დიაგრამა №13).

გიდ ჯგუფებში (I ჯგუფი - 2.11 ± 1.2 , II - 2.21 ± 0.9 , III - 2.48 ± 0.6) აღინიშნა პლაზმის მდა მაღალი მაჩვენებელი საკონტროლოსთან (0.99 ± 0.4) შედარებით, რაც სტატისტიკურად სარწმუნო იყო სამივე ჯგუფში ($p < 0.01$). ამ უკანასკნელმა I ჯგუფში საკონტროლოსთან შედარებით მოიმატა 113%, II - 123%, III - 150%. გიდ ჯგუფებში სტატისტიკურად სარწმუნო განსხვავება არ დაფიქსირებულა (დიაგრამა №13).

დიაგრამა №13
მდა ერითროციტებში და პლაზმაში



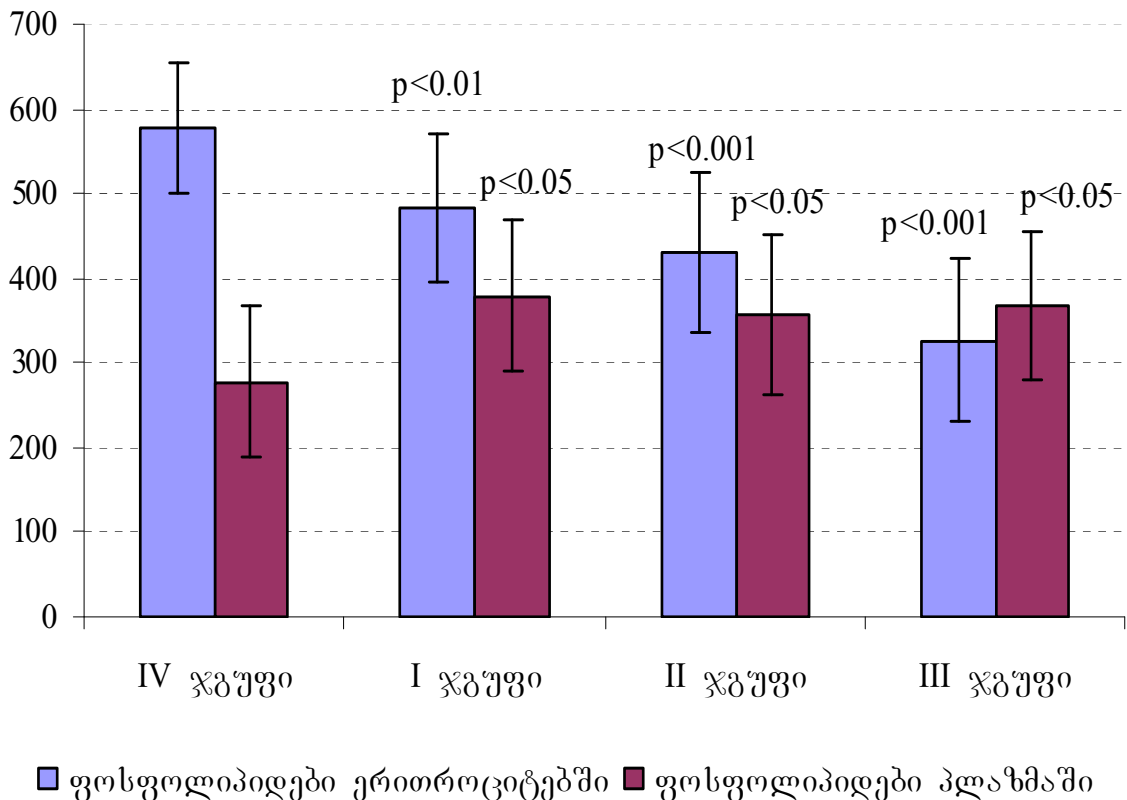
მიღებული მონაცემების კორელაციურმა ანალიზმა გვაჩვენა, რომ ერითროციტებში მდა კონცენტრაცია კორელაციაშია თავისუფალი ბილირუბინის ($r=0.73$ $p < 0.01$), CRP, ფიბრინოგენის და ედს მაჩვენებლებთან ($p < 0.01$). პლაზმაში მდა

კონცენტრაცია კორელაციაშია ედს-თან, CRP, საერთო და თავისუფალი ბილირუბინის მაჩვენებელთან, ერითროციტების ოსმოსურ მდგრადობასთან, უარყოფით კორელაციაშია ერითროციტებში და პლაზმაში ფოსფოლიპიდების კონცენტრაციასთან, განდევნის ფრაქციასთან ($p < 0.01$).

რაც შეეხება ერითროციტების მემბრანებში ფოსფოლიპიდების მაჩვენებლებს, იგი გიდ ჯგუფებში (I ჯგუფი - 482.25 ± 87.5 , II - 431.82 ± 114.6 , III - 326.64 ± 137.6) სტატისტიკურად სარწმუნოდ დაბალია საკონტროლო ჯგუფთან (577.13 ± 78.1) შედარებით ($p < 0.01$, $p < 0.001$, $p < 0.001$ შესაბამისად). I ჯგუფში 16.4%-ით მცირეა, II – 25.2%, III – 43.4%. სტატისტიკურად სარწმუნო განსხვავება დაფიქსირდა გიდ ჯგუფებს შორისაც ($p < 0.01$, $p < 0.01$, $p < 0.05$ შესაბამისად). ერითროციტების მემბრანებში ფოსფოლიპიდების მაჩვენებელი უარყოფით კორელაციაშია გიდ გამწვავების მარკერებთან: ედს, ფიბრინოგენთან, CRP, ერითროციტების მემბრანების მალონდიალდეჰიდის მაჩვენებელთან ($r = -0.74$, $r = -0.62$, $r = -0.68$, $r = -0.54$ შესაბამისად) (დიაგრამა №14).

პლაზმის ფოსფოლიპიდების მაჩვენებელი გიდ ჯგუფებში (379.1 ± 94.1 , 355.491 ± 94.1 , 337.17 ± 86.6) სტატისტიკურად სარწმუნოდ ($p < 0.05$) დაბალია საკონტროლო ჯგუფთან (577.13 ± 78.1) შედარებით, მართალია გიდ დამძიმებასთან ერთად პლაზმაში აღინიშნა ამ პარამეტრის კლების ტენდენცია, მაგრამ გიდ ჯგუფების ერთმანეთთან შედარებისას სტატისტიკურად სარწმუნო განსხვავება არ დაფიქსირებულა ($p > 0.05$) (დიაგრამა №14).

დიაგრამა №14
 ფოსფოლიპიდები ერითროციტებში და პლაზმაში

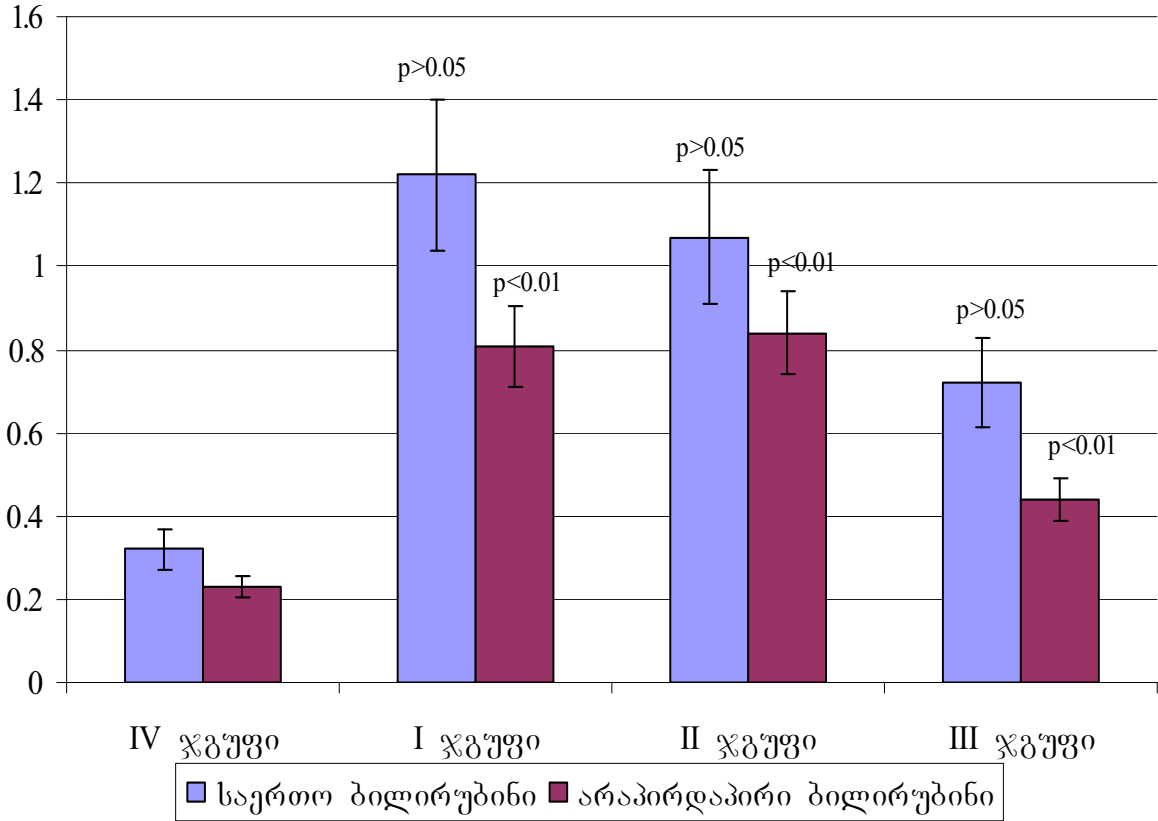


ჩვენი კვლევის შედეგად აღმოჩნდა, რომ საერთო ბილირუბინის მაჩვენებელი გიდ I და II ჯგუფში (I ჯგუფი - 1.22 ± 0.2 , II - 0.99 ± 0.2 , III - 0.72 ± 0.1) სტატისტიკურად სარწმუნოდ მაღალია საკონტროლო ჯგუფთან (0.32 ± 0.08) შედარებით ($p < 0.02$, $p < 0.03$ შესაბამისად), III ჯგუფისათვის ეს განსხვავება სარწმუნო არ აღმოჩნდა. გიდ ჯგუფებში სტატისტიკურად სარწმუნო განსხვავება დაფიქსირდა მხოლოდ I და III ჯგუფს შორის ($p > 0.02$) (დიაგრამა №15).

თავისუფალი ბილირუბინის მაჩვენებლები გიდ ჯგუფებში (I ჯგუფი - 0.81 ± 0.3 , II - 0.84 ± 0.2 , III - 0.44 ± 0.1) საკონტროლოსთან (0.23 ± 0.01) შედარებით მაღალია - I ჯგუფში 252%-ით, II - 256%, III 91%. ეს განსხვავება სტატისტიკურად სარწმუნოა I და II ჯგუფისათვის ($p < 0.02$). III ჯგუფში თავისუფალი ბილირუბინის მაჩვენებელი I და II ჯგუფთან შედარებით შემცირდა 84%-ით, რაც სტატისტიკურად სარწმუნოა ($p < 0.003$, $p < 0.001$ შესაბამისად), თუმცა საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით მაინც მაღალია (დიაგრამა №15).

დიაგრამა №15

საერთო და თავისუფალი ბილირუბინი



მორფოლოგიური კვლევის დროს განვსაზღვრეთ ერითროციტების შემდეგი ფორმები: ნორმოციტები (ნორმალური ზომისა და ფორმის), ელიფსოციტი (წაგრძელებული), სფეროციტები (სფეროსებრი), შიზოციტები (ფრაგმენტირებული), აკანტოციტები (დაკბილული, ეკლისმაგვარი გამონაზარდებით) და დეგენერაციული ფორმები (დაშლილი, ღრმა დესტრუქციული ცვლილებებით).

საკონტროლო ჯგუფში პერიფერიული სისხლის ერითროციტების მორფოლოგიური ფორმების განაწილება სინათლის მიკროსკოპით კვლევის შედეგებიდან გამომდინარე შემდეგნაირია (ცხრილი №7; დიაგრამა №16):

1. ნორმოციტები – $92.78 \pm 0.32\%$
2. ელიფსოციტი – $1.52 \pm 0.15\%$
3. სფეროციტები – $2.68 \pm 0.19\%$
4. აკანტოციტები – $1.64 \pm 0.98\%$
5. შიზოციტები – $1.6 \pm 0.14\%$

6. დეგენერაციული ფორმები – 1.26±0.02%

სინათლის მიკროსკოპის მეთოდით შესწავლისას პერიფერიული სისხლის ნაცხებში ერითროციტების შეღებვა ერთგვაროვანია, კიდე სწორი, კარგად კონტურირებული. ცენტრალური შეუღებავი ადგილები ზომის მიხედვით ერთგვაროვანია. ფორმა მრგვალი, ორმხრივ ჩაზნექილი დისკის ფორმის, გვხვდება აგრეთვე ერთეული წაგრძელებული ფორმებიც. მცირეა იმ ერითროციტების რიცხვი რომელთაც არ ჰქონდათ ცენტრალური შეუღებავი ადგილები. ნაკლებად აღინიშნება ერითროციტული აგრეგატები (სურ. 1,2).

ელექტრონმიკროსკოპული კვლევით დადგინდა რომ ნორმოციტების შემთხვევაში ერითროციტებს აქვთ კარგად გამოხატული ორმხრივჩაზნექილი დისკოს ფორმა. მატრიქსი მკვეთრად ოსმიოფილური, ერთგვაროვანი და წვრილმარცვლოვანია. მათში არ აღინიშნება უჯრედშიდა ჩანართები და ვეზიკულები. ციტოპლაზმური მემბრანა დიდ გადიდებაზე სამშრიანია, მკვეთრად კონტურირებული ნათელი და მუქი შრეების მონაცვლეობით. საკონტროლო ჯგუფის პრეპარატებში გიდ ჯგუფებთან შედარებით მცირე რაოდენობით გვხვდებოდა ერითროციტების შეწებებული ფორმებიც, ასევე მცირე იყო სისხლის წითელი უჯრედების პათოლოგიური ფორმების რაოდენობა (სურ. 13). ვხვდებით ერთეულ სფეროციტებს, შიზოციტებს, აკანტოციტებსა და ა.შ.. სფეროციტებს აქვთ მრგვალი ფორმა, ზომით 10 მკმ-მდე. მათ დაკარგული აქვთ ორმხრივჩაზნექილი დისკის ფორმა. მატრიქსი ნაკლებ ოსმიოფილური და მეტად ნათელია. პლაზმოლემის სამშრიანობა შენარჩუნებულია. ზოგ მათგანში აღინიშნება დაბალი ელექტრონული სიმკვრივის მქონე ვეზიკულური ჩანართები (სურ. 14). ვხვდებით ერთეულ აკანტოციტებსაც. მათ პლაზმურ მემბრანაზე აღინიშნება ციტოპლაზმური ეკლისებური წანაზარდები, რომელთა რაოდენობა და ზომა მეტად ვარიაბელურია. მატრიქსი გაიშვიათებული და ნაკლებ ოსმიოფილურია.

I ჯგუფის პერიფერიული სისხლის ერითროციტების მორფოლოგიური ფორმების განაწილება სინათლის მიკროსკოპით კვლევის შედეგებიდან გამომდინარე შემდეგნაირი იყო (ცხრილი №7; დიაგრამა №16):

1. ნორმოციტები – 84.65±1.1%
2. ელიფსოციტი – 2.12±0.13%
3. სფეროციტები – 3.12±0.15%

4. აკანტოციტები – $3.11 \pm 0.15\%$
5. შიზოციტები – $3.64 \pm 1.24\%$
6. დეგენერაციული ფორმები – $3.36 \pm 0.47\%$

ნორმოციტების რაოდენობა შემცირებულია. ისინი კარგად კონტურირებულია. შეღებვა საკმარისად ინტენსიურია. მრგვალი ფორმების გარდა აღინიშნება წაგრძელებული ერითროციტებიც - ელიფსოციტები. პრეპარატზე ყურადღებას იქცევს პათოლოგიური ფორმის რაოდენობის და დაზიანების ხარისხის მატება. იზდება მსუბუქი, შექცევადი დაზიანების მორფოლოგიური ნიშნების მქონე ერითროციტების პროცენტული რაოდენობა. იკლებს შეღებვის ინტენსივობაც. აღინიშნება საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით უფრო მეტი რაოდენობის შეწებებული ფორმებისა და აგრეგატების არსებობა. ალაგ-ალაგ გვხვდება «მონეტის სვეტების» ფენომენი (სურ.3). უკვე თვალსაჩინოა დეგენერაციული ფორმებისა და შიზოციტების რაოდენობა (სურ. 4,5). გვხვდება დაშლილი, ფრაგმენტირებული ერითროციტები, რომელთა უჯრედული ნაწილაკები წარმოქმნიან აგრეგატებს.

ელექტრონულმიკროსკოპულმა კვლევამ უფრო ნათლად დაგვანახა ის ცვლილებები რომლებიც გამოვლინდა სინათლის მიკროსკოპით შესწავლის დროს. კერძოდ ნორმალური, ორმხრივ ჩაზნექილი ფორმის უჯრედებთან ერთად, რომელთაც აქვთ კარგად გამოხატული ერთგვაროვანი ოსმიოფილური მატრიქსი, აღინიშნება გარდამავალი ფორმების, ელიფსოციტების რაოდენობის მატება, რომელთაც აქვთ ელექტრონულად ნაკლებად მკვრივი შიგთავსი (სურ. 15). მათი ფორმა სხვადასხვაგვარია, გვხვდება ოვალური, წაგრძელებული, ნამგლისებრი, წვეთისებრი და სხვა (სურ. 16). იმატებდა ზედაპირის ტალღოვანობა.

გიდ I ჯგუფში საგრძნობლად მოიმატა პრეჰემოლიზური ფორმის ერითროციტების რაოდენობამაც. სფეროციტები და აკანტოციტები გვხვდება უფრო ხშირად ვიდრე საკონტროლო ჯგუფის შემთხვევაში. თუმცა ისინი ნაკლებია ვიდრე ის ფორმები (ელიფსოციტები) რომელთაც უკუტრასფორმაციის უნარი შესწევთ. მათი მატრიქსი გაიშვიათებულია, იმატებს ელექტრონულად გამჭირვალე ვეზიკულური ჩანართების რაოდენობა. აკანტოციტების ზედაპირი დაკლავნილია, და მათზე აღინიშნება გრძელი, ეკლისმაგვარი ციტოპლაზმური წანაზარდები.

ასევე კონტროლთან შედარებით ბევრია ჰემოლიზური ფორმების - შიზოციტებისა და დეგენერაციული ერითროციტების რაოდენობა. უჯრედული

ფრაგმენტები აგრეგირებულია. უფრო მეტად გვხვდება მონონუკლეარული უჯრედებისა და ერითროციტების ფრაგმენტების აგრეგატებიც, რომლების გარშემოც აღინიშნება ნაზი ფიბრილარული ძაფები (სურ. 17,18).

II ჯგუფის პერიფერიული სისხლის ერითროციტების მორფოლოგიური ფორმების შესწავლისას აღინიშნა ნორმოციტების მკვეთრი შემცირება საკონტროლო და გიდ I ჯგუფთან შედარებით (ცხრილი №7; დიაგრამა №16). მორფომეტრიული კვლევით ერითროციტების ფორმების პროცენტული თანაფარდობა შემდეგნაირი აღმოჩნდა:

1. ნორმოციტები – $78.51 \pm 2.1\%$
2. ელიფსოციტი – $3.41 \pm 0.21\%$
3. სფეროციტები – $4.47 \pm 0.23\%$
4. აკანტოციტები – $4.42 \pm 1.45\%$
5. შიზოციტები – $4.12 \pm 0.23\%$
6. დეგენერაციული ფორმები – $5.07 \pm 1.41\%$

სინათლის მიკროსკოპით გამოვლინდა, რომ II ჯგუფში ნორმოციტების რაოდენობა სტატისტიკურად სარწმუნოდ შემცირდა როგორც საკონტროლოსთან ($p < 0.001$), ასევე I ჯგუფის მონაცემებთან შედარებით ($p < 0.01$). მათ შენარჩუნებული აქვთ ორმხრივჩახუნეილი დისკოს ფორმა. ნაკლებია შეღებვის ინტენსივობა. ასევე ამ ჯგუფში ბევრია აგრეგირებული ერითროციტების რაოდენობა და «მონეტების სვეტის» ფენომენი (სურ. 6). ეს მიუთითებს, რომ გიდ II ჯგუფის ერითროციტების მემბრანებში მიმდინარეობს ბიოქიმიური ცვლილებები, რაც გამოიხატება მათი ფორმის ცვლილებებშიც. ამ ცვლილებების ყველაზე გავრცელებული სახეებია: ერითროციტების ზედაპირის შეჭმუხვნა, წვეთისებრი დეფორმაცია, მახვილკუთხიანი წანაზარდების გაჩენა და უჯრედის ფორმის მკვეთრი ცვლილება (სურ. 7), რაც მორფოლოგიურად გამოიხატება პათოლოგიური, როგორც პრე- ისე ჰემოლიზური, ფორმების რაოდენობის მატებით. ჩნდება ასევე უჯრედული ჩრდილები რომელთა მატრიქსი სუსტად, ან საერთოდ არ იღებება (სურ. 8).

დაზიანებული ერითროციტების გარშემო აღინიშნება პლაზმის ცილების აგრეგატები, რომელნიც ხშირ შემთხვევაში მოთავსებულნი არიან ლეიკოციტების ირგვლივ.

ათეროსკლეროზისათვის დამახასიათებელი ერითროციტების ცვლილებები გიდ II ჯგუფში უფრო მკვეთრად გამოვლინდა ვიდრე საკონტროლო და I ჯგუფში. (ელიფსოციტები - $p < 0.001$, $p < 0.05$; სფეროციტები - $p < 0.001$, $p < 0.04$; აკანტოციტები - $p < 0.001$, $p < 0.05$; შიზოციტები - $p < 0.001$, $p < 0.04$; დეგენერაციული ფორმები - $p < 0.001$, $p < 0.05$ შესაბამისად) (ცხრილი №7; დიაგრამა №16).

ელექტრონულმიკროსკოპული კვლევის შედეგად აღინიშნა პათოლოგიური ფორმების რაოდენობის მკვეთრი მომატება. ამ ჯგუფში ერითროციტების ფორმის ცვლილებებს თან ახლავს პლაზმოლემისა და სტრომის ულტრასტრუქტურის დეზორგანიზაცია. ყველაზე ხშირად გვხვდება პლაზმოლემის ლოკალური და გავრცელებული დეფექტები, მათი გაფაშრების, განლევის, გამკვრივებისა და გასქელების სახით, აგრეთვე გვხვდება ერითროციტების ფორმები რომელთა პლაზმური მემბრანა ფრაგმენტირებული, გაგლეჯილი და აშრევებულია სტრომისაგან (სურ. 19). პლაზმოლემის დაშლის შედეგად ალაგ-ალაგ წარმოქმნილია მიკრო და მაკრო ეგზოვეზიკულები, რომელთა ნაწილი კარგავს კავშირს ერითროციტთან და ხშირ შემთხვევაში მათ ვნახულობთ თავისუფალ მდგომარეობაში დაზიანებული ერითროციტის მახლობლად (სურ. 20, 21).

გიდ II ჯგუფში ულტრასტრუქტურულ დონეზე აღინიშნება ერითროციტის პარენქიმის დაზიანება და დეზორგანიზაცია, კერძოდ ოსმიოფილური ნივთიერების – ჰემოგლობინის გრანულების არათანაბარი გადანაწილება, რაც ნორმალური ერითროციტებისაგან განსხვავებით იძლევა არაჰომოგენურ სურათს (სურ. 22). წარმოიქმნება მომატებული და შემცირებული ელექტრონული სიმკვრივის მქონე უბნები. ზოგიერთ ერითროციტში აღინიშნება ვაკუოლის სახის ჩანართები (სურ. 23, 24).

ხშირია ლეიკოციტურ-ერითროციტული და თრომბოციტული აგრეგანტები, მიკროთრომბები (სურ. 25, 26), რომელთა სტრუქტურა ძირითადად წარმოდგენილია შიზოციტებითა და დეგენერაციული ფორმის ერითროციტებით, ასევე ნაზი ფიბრილარული სტრუქტურებით, სავარაუდოდ ფიბრინის ძაფებით (სურ. 27, 28).

III ჯგუფის პაციენტთა პერიფერიული სისხლის მორფომეტრიული კვლევით გამოვლინდა ნორმალური ერითროციტების რაოდენობის სტატისტიკურად სარწმუნო შემცირება საკონტროლო, I და II ჯგუფებთან შედარებით ($p < 0.001$; $p < 0.002$ $p < 0.05$) (ცხრილი №7; დიაგრამა №16). ერითროციტების მორფოლოგიური ფორმები III ჯგუფში შემდეგნაირად განაწილდა:

1. ნორმოციტები – $73.34 \pm 1.5\%$

2. ელიფსოციტი – $3.62 \pm 0.32\%$
3. სფეროციტები – $5.78 \pm 0.41\%$
4. აკანტოციტები – $5.71 \pm 0.35\%$
5. შიზოციტები – $4.87 \pm 1.57\%$
6. დეგენერაციული ფორმები – $7.68 \pm 2.11\%$

გიდ III ჯგუფში სისხლის ნაცხების სინათლის მიკროსკოპით შესწავლამ გვიჩვენა, რომ პათოლოგიური ფორმების რაოდენობამ ამ პაციენტებში საგრძნობლად მოიმატა საკონტროლო, I და II ჯგუფებთან შედარებით (ელიფსოციტები - $p < 0.001$, $p < 0.001$; $p < 0.05$; სფეროციტები - $p < 0.001$, $p < 0.002$, $p < 0.04$; აკანტოციტები - $p < 0.001$, $p < 0.004$, $p < 0.05$; შიზოციტები - $p < 0.001$, $p < 0.003$, $p < 0.04$; დეგენერაციული ფორმები - $p < 0.001$, $p < 0.001$, $p < 0.05$ შესაბამისად) (იხ. ცხრილი №7).

ერთროციტების დაახლოებით 27 % წარმოადგენს როგორც პრეკემოლიზურ, ისევე ჰემოლიზურ ფორმებს. მათ შორის სჭარბობს შიზოციტები და დეგენერაციული ფორმის ერთროციტები, მოიმატა ასევე მიკროაგრეგატებისა და მიკროთრომბების რაოდენობამ (სურ. 9, 10). ხშირია სისხლის წითელი უჯრედების «მონეტის სვეტისებური» განლაგება (სურ. 11). შეღებვის ინტენსივობა სხვა ჯგუფებთან შედარებით შემცირებულია.

აღინიშნება დიდი რაოდენობით უჯრედული ჩრდილები, რომელთა მატრიქსიც არ ვლინდება. აკანტოციტების წანაზარდები უფრო მკვეთრი და მრავალრიცხოვანია, ერთროციტების ზედაპირი უსწორმასწოროა, აღინიშნება ნორმალური ორმხრივჩაზნექილი დისკისებური ფორმის რედუქცია (სურ. 12).

ელექტრონმიკროსკოპული კვლევით ასევე გამოვლინდა პათოლოგიური ფორმების სიჭარბე სხვა ჯგუფებთან შედარებით. გაიზარდა დაზიანების ხარისხი და სიღრმე (სურ. 29, 30).. ხშირად ვხვდებით ერთროციტების მემბრანების შეუქცევად დაზიანებას. აღინიშნება მათი აშრევა, მიკროვეზიკულების წარმოქმნა და დაშლა. ბევრი ერთროციტი წარმოდგენილია უჯრედის უფორმო და უსტრუქტურო ნამსხვრევების სახით, რომლებიც წარმოქმნიან მიკროაგრეგატებს (სურ. 31, 32). ხშირად ასეთი გროვები ასოცირებულია ლეიკოციტებთან და თრომბოციტებთან, რომელთა გარშემოც აღინიშნება სუსტად ოსმიოფილური, ამორფული ნივთიერებისა და ნაზი ფიბრილური სტრუქტურების კონცენტრაცია. აკანტოციტებისა და სხვა პათოლოგიური ფორმის ერთროციტების მემბრანები დიდ გადიდებებზე არ ავლენენ სამშრიანი აგებულების ნიშნებს (სურ. 33, 34), რაც მათი ლიპოპროტეინული ნაწილის დესტრუქციულ ცვლილებებზე მიუთითებს.

ამრიგად, საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით გიდ პაციენტებში აღინიშნა პათოლოგიური ფორმების მომატება. იმატებს როგორც გარდამავალი (ელიფსოციტები, სფეროციტები), ასევე პრეჰემოლიზური (აკანტოციტები და შიზოციტები) და დეგენერაციული ფორმების რაოდენობა. ამასთან გიდ ჯგუფებში სტატისტიკურად სარწმუნოდ ($p < 0.001$) მცირდება ნორმოციტების პროცენტული შემცველობა საკონტროლოსთან შედარებით. I ჯგუფში შემცირდა 8.7%-ით, II – 15.4%-ით, III – 21%-ით. ამასთან ერთად თვალშისაცემი იყო დეგენერაციული ფორმების მატება. საკონტროლოსთან შედარებით I ჯგუფში მოიმატა 161.5%-ით, II – 292%, III – 492%. შუქ-ოპტიკური და ელექტრონული მიკროსკოპიის მეთოდით შესწავლისას დაავადებულ პირებში აღინიშნება შეწებებული ერითროციტებისა და «მონეტის სვეტების» ფენომენის გაჩენა, რაც მიუთითებს ერითროციტების აგრეგაციის უნარის მომატებას და მისი მემბრანის ზედაპირის ბიოქიმიური და ელექტრული თვისებების შეცვლაზე. გიდ სხვადასხვა ჯგუფში, განსაკუთრებით III, აღინიშნა დაშლილი ერითროციტების ფრაგმენტების სიჭარბე, რომლებიც ქმნიან მიკროთრომბების მსგავს აგრეგატებს აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ ერითროციტების ფორმების რაოდენობრივი მაჩვენებლების ცვლილებები საკვლევ ჯგუფებში სტატისტიკურად სარწმუნოა ($p < 0.01$).

საკვლევ ჯგუფებში ერითროციტების მორფოლოგიური ცვლილებები ნათლად აისახა მათი მემბრანების ოსმოსურ მდგრადობაზე. ჩვენ გამოვიკვლიეთ სისხლის წითელი უჯრედების ოსმოსური მდგრადობა შარდოვანას სხვადასხვა კონცენტრაციის ხსნარების მიმართ. მიღებული შედეგები მოცემულია ცხრილში №7.

გიდ სამივე ჯგუფში (I ჯგუფი - 47.33 ± 6.3 , II - 40.61 ± 9.1 , III - 36.84 ± 8.9) ერითროციტების ოსმოსური მდგრადობის საშუალო მაჩვენებელი მკვეთრად დაბალია საკონტროლო ჯგუფთან (51.81 ± 2.8) შედარებით. ეს განსხვავება სტატისტიკურად სარწმუნოა ($p < 0.05$, $p < 0.001$, $p < 0.001$ შესაბამისად). სარწმუნო განსხვავება დაფიქსირდა გიდ I და II ჯგუფს ($p < 0.04$), I და III ჯგუფს შორის ($p < 0.002$), ხოლო II და III ჯგუფებს შორის განსხვავება არასარწმუნოა ($p > 0.05$) (დიაგრამა №17).

გიდ დამძიმებასთან ერთად მოხდა ერითროციტების ოსმოსური მდგრადობის მკვეთრი და სარწმუნო დაქვეითება, კერძოდ საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით იგი შემცირდა I ჯგუფში – 8.7%-ით, II – 21.6%, III – 28.9%.

ცხრილი 17

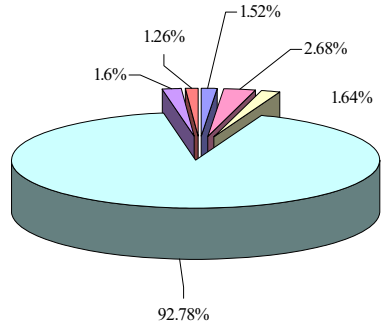
ერთროციტების მორფოლოგიური ფორმები და ოსმოსური სტაბილობა

| ჯგუფები | ერთროციტების ფორმები % | | | | | | ოსმოსური სტაბილობა |
|-------------|------------------------|------------|-------------|--------------|------------|-----------------------|--------------------|
| | დისკოციტი | ელიფსოციტი | სფეროციტები | აკანტოციტები | შიზოციტები | დეგენერაციული ფორმები | |
| I M±SD | 84.65±1.1 | 2.12±0.13 | 3.12±0.15 | 3.11±0.15 | 3.64±1.24 | 3.36±0.47 | 47.33±6.3 |
| II M±SD | 78.51±2.1 | 3.41±0.21 | 4.47±0.23 | 4.12±0.23 | 4.42±1.45 | 5.07±1.41 | 40.61±9.1 |
| III M±SD | 73.34±1.5 | 3.62±0.32 | 5.78±0.41 | 5.71±0.35 | 4.87±1.57 | 7.68±2.11 | 36.84±8.9 |
| IV M±SD | 92.78±0.32 | 1.52±0.15 | 2.68±0.19 | 1.64±0.98 | 1.6±0.14 | 1.26±0.02 | 51.81±2.8 |
| p - I/II | 0.01** | 0.01** | 0.01** | 0.01** | 0.02** | 0.004** | 0.04* |
| p-I/III | 0.002*** | 0.001*** | 0.002*** | 0.004*** | 0.003*** | 0.001*** | 0.002*** |
| p-I/IV | 0.001** | 0.001** | 0.01** | 0.001** | 0.002*** | 0.002*** | 0.05* |
| p-II/III | 0.05* | 0.05* | 0.04* | 0.05* | 0.04* | 0.05* | 0.28 |
| p-II/IV | 0.001*** | 0.001*** | 0.001*** | 0.001*** | 0.001*** | 0.001*** | 0.001*** |
| p-III/IV | 0.001*** | 0.001*** | 0.001*** | 0.001*** | 0.001*** | 0.001*** | 0.001*** |

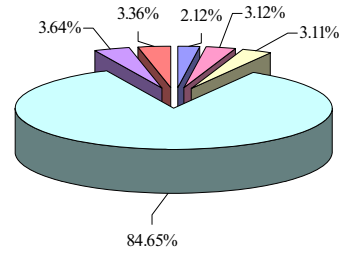
ერთროციტების მორფოლოგიური ფორმების განაწილება ჯგუფების მიხედვით

დიაგრამა №16

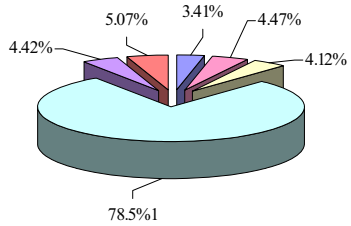
IV (საკონტროლო) ჯგუფი



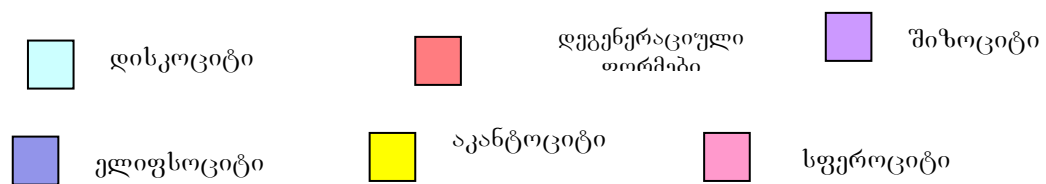
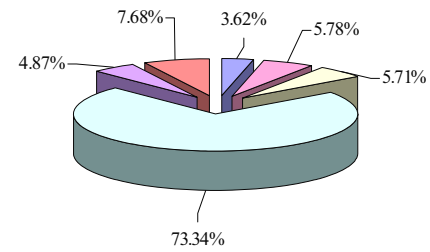
I ჯგუფი



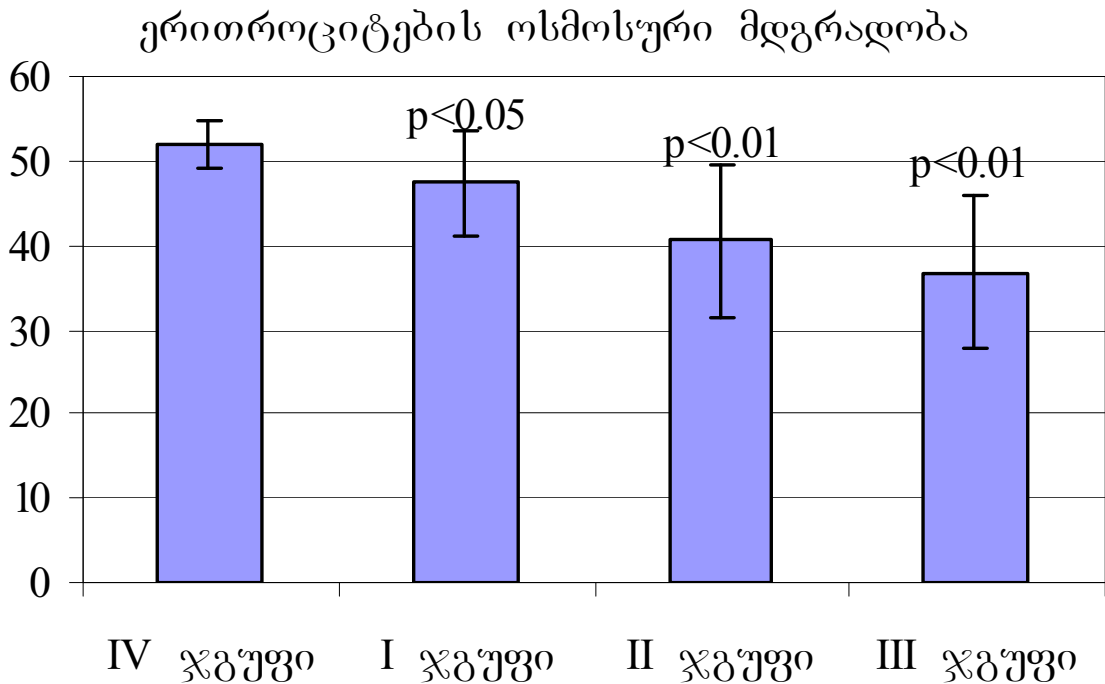
II ჯგუფი



III ჯგუფი



დიაგრამა №17



თავი IV. მიღებული შედეგების განხილვა

ათეროსკლეროზი წარმოადგენს თანამედროვე კაცობრიობის ერთ-ერთ აქტუალურ პრობლემას, რომლის ეტოლიოგიისა და პათოგენეზის კვლევა სულ 150 წელს ითვლის. მედიკო ბიოლოგიური მეცნიერებების განვითარების დონის შესაბამისად, იცვლებოდა წარმოდგენები ამ დაავადების როგორც წარმოშობის, ასევე განვითარების მექანიზმებზე (Bore 'n J et al. 1998; Camejo G et al. 1993; Carew TE et al. 1984). ამ თეორიების სიმრავლე მიუთითებს ათეროსკლეროზის და მისი გამოვლინებების მრავალფეროვნებასა და სირთულეზე. ჯერ კიდევ XIX საუკუნეში, როკიტანსკის დროიდან მეცნიერები ცდილობდნენ აეხსნათ ამ დაავადების გამომწვევი მიზეზები და განვითარების მექანიზმები. მიუხედავად იმისა, რომ შემდგომი კვლევების მონაცემებმა ძირითადად შეცვალა წარმოდგენები ათეროსკლეროზის პათომექანიზმზე, ამ თეორიების ღირსებას წარმოადგენს ის, რომ მათ დასაბამი მისცეს პრობლემის გადაჭრის ახალი გზების ძიებას (Eling TE, et al 1986; Skinner KA et al. 1998).

უკანასკნელ პერიოდში ათეროსკლეროზით გამოწვეული სიკვდილობის და ინვალიდობის მაჩვენებლის ზრდა აქტუალურს ხდის ამ დაავადების განვითარების და გამწვავების მიზეზების ინტენსიურ შესწავლას.

მწვავე კორონარული სინდრომის ჩამოყალიბებაში განსაკუთრებული ყურადღება ექცევა სისხლის რეოლოგიის მოშლას, რაც განპირობებულია სისხლის ფორმიანი ელემენტებში, კერძოდ კი ერითროციტებში განვითარებული მორფო-ფუნქციური ცვლილებებით (Skalen K, et al. 2002; Flood C, et al. 2002).

ერითროციტები, რომლებიც გიდ გამწვავების ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი პათოგენეზური რგოლია, ცნობილია როგორც თავისუფალი ჟანგბადის რეზერვუარი, ამიტომ ოქსიდაციური და ანტიოქსიდაციური სისტემების დისბალანსი სწრაფად აისახება, როგორც მათ მორფოლოგიაზე, ასევე ბიოქიმიურ სტატუსზე. ამასთან, უკანასკნელი პერიოდის კვლევები ადასტურებენ, რომ ერითროციტების მემბრანების ლიპიდები წარმოადგენენ ქაფიანი უჯრედების შიგთავსის ძირითად შემადგენელ კომპონენტს.

ათეროსკლეროზის განვითარებასთან ერთად ერითროციტი განიცდის მორფოლოგიურ და ბიოქიმიურ ცვლილებებს, რომელიც საწყის სტადიაზე ადაპტაციური ხასიათისაა, ხოლო ათეროსკლეროზის პროგრესთან ერთად პათოლოგიურ ხასიათს ღებულობს (Новицкий В.В. и др. 2000; Сороковой В.И. 1994; Lida K., 2001). ერითროციტი წარმოადგენს ორგანიზმის შინაგანი გარემოს დისბალანსის მგრძობიარე ინდიკატორს. ერითროციტების სტრუქტურულ-მეტაბოლური დისბალანსის მორფოლოგიურ გამოვლინებად ითვლება მათი პოპულაციის ტრანსფორმაცია. ეჭვს არ იწვევს ათეროსკლეროზის დროს ჰიპოქსიისა და ოქსიდაციური სტრესის მნიშვნელოვანი როლი ორგანოებისა და ქსოვილების მორფო-ფუნქციური დაზიანების პათოგენეზში, ამიტომ ჩვენი კვლევის მთავარ მიზანს სწორედ ერითროციტების მორფოლოგიური ფორმებისა და ფუნქციური სტატუსის შესწავლა წარმოადგენდა (Захарова Н.Б., Титова Г.П., 1992; Chien S., Sung L., 1990; Singh A., Reinhard W.H., 1991).

შუქ-ოპტიკური და ელექტრონული მიკროსკოპიის მეთოდით ჩვენ შევისწავლეთ სისხლის წითელი უჯრედების მორფოლოგიური ცვლილებები, ხოლო ერითროციტების ფუნქციური სტატუსის შესაფასებლად შევისწავლეთ მემბრანებში ლიპიდების ოქსიდაციის საბოლოო პროდუქტის, მალონდიალდეჰიდის და მთავარი

მემბრანული ლიპოპროტეინების – ფოსფოლიპიდების შემცველობა გიდ სხვადასხვა სტადიებზე. ამასთან ჩვენს შრომაში გამოვიკვლიეთ ერთროციტების მორფოფუნქციური სტატუსის ისეთი ობიექტური მარკერი როგორცაა ოსმოსური მდგრადობა. მიღებული შედეგების საფუძველზე შესაძლებელი გახდა გვემსჯელა ათეროსკლეროზის დამძიმებაში ერთროციტების მორფოფუნქციური სტატუსის როლზე.

მიღებული შედეგებიდან გამომდინარე ათეროსკლეროზის დროს, განსაკუთრებით მისი გამწვავებისას ადგილი აქვს ერთროციტების მორფოლოგიური ფორმების რაოდენობრივ და ხარისხობრივ ცვლილებებს. კერძოდ საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით გიდ პაციენტებში აღინიშნა პათოლოგიური ფორმების მომატება. იმატებს როგორც გარდამავალი (ელიფსოციტები, სფეროციტები), ასევე პრეჰემოლიზური (აკანტოციტები და შიზოციტები) და დეგენერაციული ფორმების რაოდენობა. ამასთან გიდ ჯგუფებში სტატისტიკურად სარწმუნოდ ($p>0.001$) მცირდება ნორმოციტების პროცენტული შემცველობა. საკონტროლოსთან შედარებით I ჯგუფში შემცირდა 8.7%-ით, II – 15.4%-ით, III – 21%-ით. ამასთან ერთად აღსანიშნავი იყო დეგენერაციული ფორმების მატება. საკონტროლოსთან შედარებით I ჯგუფში მოიმატა 161.5%-ით, II - 292%, III - 492%. შუქ-ოპტიკური და ელექტრონული მიკროსკოპიის მეთოდით შესწავლისას გიდ პირებში აღინიშნება შეწებებული ერთროციტებისა და «მონეტის სვეტების» ფენომენის გაჩენა, რაც მიუთითებს ერთროციტების აგრეგაციის უნარის მომატებასა და მისი მემბრანის ზედაპირის ბიოქიმიური და ელექტრული თვისებების შეცვლაზე. გიდ სხვადასხვა ჯგუფში, განსაკუთრებით III, აღინიშნა დაშლილი ერთროციტების ფრაგმენტების სიჭარბე, რომლებიც ქმნიან მიკროთრომბების მსგავს აგრეგატებს. აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ ერთროციტების ფორმების რაოდენობრივი მაჩვენებლების ცვლილებები საკვლევ ჯგუფებში სტატისტიკურად სარწმუნოა ($p<0.01$).

აღინიშნება პათოლოგიური ფორმების არა მარტო რაოდენობრივი, არამედ ხარისხობრივი ცვლილებებიც. კერძოდ მოიმატა უჯრედული ჩრდილების რაოდენობამ, რომელთა მატრიქსიც არ გამოვლინდა. აკანტოციტების წანაზარდები უფრო მკვეთრი და მრავალრიცხოვანი, ერთროციტების ზედაპირი უსწორმასწორო, გაიზარდა დაზიანების ხარისხი და სიღრმეც. ხშირად ვხვდებით ერთროციტების მემბრანების შეუქცევად დაზიანებას. აღინიშნება მათი აშრევა, მიკროვეზიკულების

წარმოქმნა და დაშლა. ბევრი ერითროციტი წარმოდგენილია უჯრედის უფორმო და უსტრუქტურო ნამსხვრევების სახით. აკანტოციტებისა და სხვა პათოლოგიური ფორმის ერითროციტების მემბრანები დიდ გადიდებაზე არ ავლენენ სამშრიაანი აგებულების ნიშნებს, რაც მათი ლიპოპროტეინული ნაწილის დესტრუქციულ ცვლილებებზე მიუთითებს. გიდ სამივე ჯგუფში ერითროციტების პათოლოგიური ფორმების მომატება დადებით კორელაციაშია ერითროციტების მემბრანებში მდა შემცველობასთან ($r=0.67$), ხოლო უარყოფით კორელაციაშია ფოსფოლიპიდების შემცველობასთან ($r=-0.54$).

უკანასკნელ პერიოდში დიდი ყურადღება ექცევა ათეროსკლეროზის დროს ერითროციტების მემბრანების ლიპიდური სპექტრის განსაზღვრას, ვინაიდან მათი მაჩვენებლები გარკვეულწილად ასახავს გიდ მიმდინარეობას. ამ მიზნით ჩვენ შევისწავლეთ ერითროციტების მემბრანებში ფოსფოლიპიდების შემცველობა. მიღებული შედეგების მიხედვით, გიდ ჯგუფებში საკონტროლოსთან შედარებით ეს მაჩვენებელი სტატისტიკურად სარწმუნოდ შემცირდა. პროცესის დამძიმებასთან ერთად გიდ ჯგუფებში შემცირდა მემბრანებში ფოსფოლიპიდების შემცველობა ($p<0.01$), რაც უარყოფით კორელაციაშია გიდ გამწვავების მარკერებთან: ედს, ფიბრინოგენთან, CRP, ერითროციტების მემბრანების მალონდიალდეჰიდთან ($r= -0.74$, $r= -0.62$, $r= -0.68$, $r= -0.54$ შესაბამისად).

ეს მონაცემები მიუთითებს, რომ გიდ მიმდინარეობის ერთ-ერთ მნიშვნელოვან რგოლს წარმოადგენს ერითროციტები და მათი მემბრანების ლიპიდური სპექტრის ოქსიდაციური ცვლილებები. გიდ პროგრესთან ერთად იცვლება მემბრანებში ლიპიდების რაოდენობრივი თანაფარდობა, მცირდება ფოსფოლიპიდების და იზრდება ქოლესტერინის შემცველობა. დისლიპიდემიასთან ერთად ღრმავდება ცხიმოვანი მჟავების ოქსიდაციური ჟანგვა, რასაც ამტკიცებს ჩვენს კვლევაში ნანახი მდა მომატება, რომელიც როგორც ცნობილია წარმოადგენს ლიპიდების პეროქსიდაციის ერთ-ერთ შუალედურ პროდუქტს. ოქსიდაციური სტრესის მნიშვნელობას ერითროციტების მემბრანის ლიპიდური სპექტრის ცვლილებაში ადასტურებს ის ფაქტიც, რომ ჩვენს კვლევაში გიდ ჯგუფებში პლაზმის ფოსფოლიპიდების შემცველობამ უმნიშვნელოდ შეიცვალა საკონტროლოსთან შედარებით. ამიტომ მემბრანებში ამ პარამეტრის შემცირებას ვერ ავხსნით მისი ზოგადი დისბალანსით. რადგანაც ერითროციტების მემბრანული ლიპიდების

რაოდენობრივი მახასიათებლები უკვე დეტერმინირებულია ძვლის ტვინში, სადაც ხდება ამ სტრუქტურების საბოლოო ჩამოყალიბება და მათი შემდგომი ცვლილებები მხოლოდ პასიურ სახეს ატარებს, უნდა ვივარაუდოთ, რომ ფოსფოლიპიდების ჩვენს მიერ აღნიშნული შემცირება სწორედ ოქსიდაციური სტრესის შედეგია (ფოსფოლიპიდები ყველაზე ადვილად განიცდის ოქსიდაციურ ჟანგვას). მემბრანების ლიპიდური სპექტრის ჰომეოსტაზის მოშლა იწვევს ზემოთნახსენებ მორფო-ფუნქციურ ცვლილებებს. ამ დროს ირღვევა უჯრედის ისეთი მნიშვნელოვანი ფუნქციები როგორცაა ფერმენტების (Na^+ და K^+ ATP-აზა) აქტივობა და იონების ტრანსპორტი. როგორც ცნობილია Na^+ და K^+ ტუმბოები განაპირობებს უჯრედში ელექტროლიტური ბალანსის და ნივთიერებათა ცვლის ჰომეოსტაზის შენარჩუნებას და შესაბამისად უჯრედის ფორმის ჩამოყალიბებას. იონების ტრანსპორტის ენერჯის წყაროს ატფ წარმოადგენს. ამ პროცესის მნიშვნელოვან ენჯიმურ რგოლია Na^+ და K^+ ATP-აზა, რომელებიც ათეროსკლეროზის დროს ითრგუნება პეროქსიდაციის პროდუქტების ზემოქმედებით (Hebbel et al., 1986). ამიტომ აღნიშნული პათოლოგიისას Na^+ , K^+ და Ca^{2+} ტრანსპორტის მოშლა იწვევს ერითროციტებში ელექტროლიტურ დისბალანსს და შესაბამისად როგორც ფორმისა და ზომის ცვლილებას, ასევე მათ დისფუნქციას. ეს მოვლენები პირდაპირ აისახება ერითროციტების ოსმოსურ მდგრადობაზეც. აქედან გამომდინარე ამ უკანასკნელის შესწავლას ათეროსკლეროზის დროს დიდი მნიშვნელობა ენიჭება.

ჩვენი კვლევის შედეგები მიუთითებენ, რომ გიდ დამძიმებასთან ერთად ხდება ერითროციტების ოსმოსური მდგრადობის მკვეთრი და სარწმუნო დაქვეითება, კერძოდ საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით იგი შემცირდა I ჯგუფში – 8.7%-ით, II ჯგუფში – 21.6%-ით, III ჯგუფში – 28.9%-ით, რასაც ადასტურებს კორელაციები ლიპიდური სპექტრის მაჩვენებლებთან, ანთებითი და ოქსიდაციური სტრესის მარკერების ცვლილებებთან.

ერითროციტების მორფო-ფუნქციური დაზიანება ზეგავლენას ახდენს უშუალოდ ათეროსკლეროზის კლინიკური გამოვლინების დამძიმებაზე. მათი მემბრანების ელასტიურობის შემცირება იწვევს სისხლის დინების (განსაკუთრებით მიკროცირკულაციურ კალაპოტში) შენელებას, აგრეთვე ერითროციტების მემბრანებში და შესაბამისად ქსოვილებში ჟანგბადის დიფუზიის დარღვევას. ერითროციტების მემბრანაში ლიპიდური სპექტრის ცვლილებები და მისგან

გამოწვეული რიგიდობა ნეგატიურად აისახება არა მარტო ჟანგბადის ცვლაზე, არამედ მათი დეფორმაციის უნარზე. ყოველივე ეს იწვევს ქსოვილებში, მათ შორის გულსა და ენდოთელიოციტებში, ჰიპოქსიის განვითარებას, რაც ზრდის კარდიოვასკულური გართულებების განვითარების რისკს. ერთროციტების მორფოფუნქციური ცვლილებები ასევე აისახება სისხლის რეოლოგიურ თვისებებზე, ედს-ზე. ეს უკანასკნელი როგორც უკვე ავღნიშნეთ წარმოადგენს გიდ გამწვავების ერთ-ერთ დამოუკიდებელ მარკერს.

როგორც ცნობილია უკანასკნელ პერიოდში ათეროსკლეროზის პათოგენეზში, განსაკუთრებით ქაფიანი უჯრედების წარმოქმნაში, დიდი მნიშვნელობა აქვს მაკროფაგების სკავენჯერ რეცეპტორების მიერ ოქსიდაციურად მოდიფიცირებული ლიპოპროტეიდების ელიმინაციას (Jonasson L, et al. 1986; Nievelstein PF et al. 1991; Van de Vijver LP, et al. 1996), რასაც ათეროსკლეროზულ ფოლაქებში მოსდევს გლუვკუნთოვანი უჯრედების პროლიფერაცია. ბოლო პერიოდში აქტიურად განიხილება ათეროგენეზში ერთროციტების მემბრანების მოდიფიცირებული ლიპოპროტეიდების მნიშვნელობა, რადგანაც ცნობილია, რომ ოქსიდირებული ლიპიდები ნორმაშიც წარმოადგენს ერთროციტების დაბერების ანტიგენს (Virella G, et al. 1993; Ross R. 1999). ჩვენი კვლევის მონაცემები ადასტურებს ამ მოსაზრებას, კერძოდ გიდ გამწვავება ჩვენს შემთხვევაში ასოცირებული იყო ერთროციტების პათოლოგიური ფორმების მატებასთან, მათი მემბრანების ლიპიდური შემადგენლობის ოქსიდაციურ ტრანსფორმაციასთან. ანტიოქსიდაციური სტატუსის შესუსტებასა და შესაბამისად ანთებითი მარკერების მომატებასთან.

ყოველივე ზემოთქმული მიუთითებს მწვავე კორონარული სინდრომის ჩამოყალიბებაში ერთროციტების, როგორც პათოგენეზური ჯაჭვის ერთ-ერთი მთავარი კომპონენტის უმნიშვნელოვანეს როლზე.

როგორც ცნობილია დისლიპიდემიას დიდ მნიშვნელობა აქვს ათეროსკლეროზის განვითარებასა და გამწვავებაში. მრავალი კლინიკური და ექსპერიმენტული კვლევით (Schwenke DC et al. 1989; Tsimikas S et al. 2000; Waddington EI, et al. 2003) დადასტურებულია კავშირი ლიპიდური ჰომეოსტაზის დარღვევასა და ათეროსკლეროზის განვითარებას შორის. აგრეთვე გამოვლენილია კავშირი გიდ განვითარების სხვა რისკ ფაქტორებსა (თამბაქოს მოხმარება, ასაკი, სიმსუქნე, შაქრიანი დიაბეტი) და ლიპიდური სპექტრის ცვლილებებს შორის. სწორედ ამან

განაპირობა ლიპიდური სპექტრის ცვლილებების შესწავლა და მათი კავშირის დადგენა ათეროსკლეროზის გამწვავების მარკერებთან გიდ სხვადასხვა ჯგუფებში.

მიღებული შედეგების ანალიზისას აღმოჩნდა, რომ გიდ ყველა ჯგუფში სქ, დსლქ მაჩვენებელმა საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით სარწმუნოდ მოიმატა ($p < 0.05$). სტატისტიკურად სარწმუნო განსხვავება არ დაფიქსირდა გიდ ჯგუფებს შორის. მსლქ დონე გიდ სამივე ჯგუფში საკონტროლოსთან შედარებით სტატისტიკურად სარწმუნოდ შემცირდა. აქვე უნდა ითქვას, რომ გიდ ჯგუფებში ეს ცვლილებები სტატისტიკურად სარწმუნო არ იყო.

რაც შეეხება ტგ მაჩვენებელს საკონტროლოსთან შედარებით სტატისტიკურად სარწმუნოდ მაღალი იყო მხოლოდ III ჯგუფში. გიდ ჯგუფებს შორის სარწმუნო განსხვავება არ დაფიქსირდა. ათეროგენოზის ინდექსის მაჩვენებელი გიდ ჯგუფებში საკონტროლოსთან შედარებით სარწმუნოდ მაღალია ($p < 0.05$). გიდ ჯგუფებს შორის ეს ცვლილება სტატისტიკურად სარწმუნო არ აღმოჩნდა ($p > 0.1$).

გიდ ჯგუფებში სქ და ტგ დადებით კორელაციაშია საერთო და თავისუფალ ბილირუბინთან, CRP, ედს-ის მაჩვენებელთან და ფიბრინოგენთან, ასევე ერითროციტების მემბრანაში მდა მაჩვენებელთან ($p < 0.01$). მნიშვნელოვანია ის რომ სქ და ტგ უარყოფით კორელაციაშია ერითროციტების ოსმოსურ სტაბილურობასთან. მსლქ დადებით კორელაციაშია განდევნის ფრაქციასთან ($r = 0.68$).

ჩვენს მიერ მიღებული შედეგებით შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ მართალია დისლიპიდემია ერთ-ერთი წამყვანი ფაქტორია ათეროსკლეროზის პათოგენეზში, გიდ გამწვავება ნაკლებად აისახება ლიპიდური სპექტრის ცვლილებით. შეიძლება ითქვას, რომ ამ მაჩვენებლებს სუსტი მარკერული ღირებულება გააჩნიათ გამწვავების დროს, ანუ დისლიპიდემიის დონე ნაკლებად ასახავს გიდ დინამიკას.

უკანასკნელი, როგორც კლინიკური ასევე ექსპერიმენტული მონაცემებით ირკვევა, რომ ათეროსკლეროზის განვითარებასა და გამწვავებაში მნიშვნელოვანი როლი აკისრია ორგანიზმის ოქსიდაციურ და ანტიოქსიდაციურ სისტემის მდგომარეობას. ათეროსკლეროზის განვითარების თანამედროვე ჰიპოთეზები ეყრდნობიან იმ ფუნდამენტურ კონცეფციას, რომ დსლქ ბუნებრივი ფორმები არ არიან ათეროგენულები. მაკროფაგების სკავენჯერ რეცეპტორების გააქტივებას იწვევს მხოლოდ ოქსიდაციურად მოდიფიცირებული ლიპიდები. დამტკიცებულია, რომ ოქსიდირებული დსლქ ხვდება სუბენდოთელურ შრეში სადაც აპო B-100

ურთიერთქმედების შემდეგ ხდება მათი „წარდგენა“ მაკროფაგების სკავენჯერ რეცეპტორებზე, რაც იწვევს ამ უკანასკნელთა გააქტივებას და ქაფიანი უჯრედების წარმოქმნას, რის შედეგადაც ყალიბდება ათეროსკლეროზული ლაქები (Silva JP, et al. 2000; Simionescu M et al. 1993; Veniant MM, et al. 1997).

ოქსიდირებული დსლქ ასევე იწვევს ენდოთელიოციტებსა და გლუვკუნთოვან უჯრედებში მონოციტების ქემოტაქსისური ფაქტორების ექსპრესიას. რის შედეგადაც ხდება სუბენდოთელურ სივრცეში ანთებითი უჯრედების თავმოყრა და ათეროსკლეროზის ინიცირება. ოქსი-დსლქ ხელს უწყობს აგრეთვე გლუვკუნთოვანი უჯრედების პროლიფერაციას, აუტოანტისხეულებისა და იმუნური კომპლექსების ჩამოყალიბებას, რომლებიც თავის მხრივ აძლიერებენ მაკროფაგების მიერ დსლქ შთანთქმას (ინტერნალიზაციას). ყოველივე ეს იწვევს ათეროსკლეროზული დაზიანების შემდგომ პროგრესს, რის შედეგადაც ყალიბდება ამ დაავადებისათვის დამახასიათებელი მთელი სიმპტომოკომპლექსი.

ათეროსკლეროზის და მისი გამწვავების ჰიპოთეზებს აერთიანებს ის მოსაზრება, რომ ძირითადი პათოფიზიოლოგიურ პროცესს წარმოადგენს სისხლძარღვის კედლის ანთებითი რეაქცია, ამასთან ოქსიდაციური თეორია უფრო სრულყოფილად ხსნის ამ დაავადების, როგორც წარმოშობის, ისე პათოგენეზის და დამძიმების პრობლემებს.

შედარებით ნაკლებადაა შესწავლილი ანთებითი ფაქტორის და ოქსიდაციური სტრესის ზეგავლენა გიდ მიმდინარეობასა და მისი გართულებების პათოგენეზში. ამიტომ ჩვენი კვლევის ერთ-ერთ მიზანს წარმოადგენდა გიდ სხვადასხვა სტადიაზე ოქსიდაციური და ანტიოქსიდაციური სტატუსის შესწავლა. ჩვენ გამოვიკვლიეთ ოქსიდაციური ჟანგვის ისეთი საბოლოო პროდუქტი, როგორცაა მდა (პლაზმაში და ერითროციტების მემბრანაში). ხოლო ანტიოქსიდაციური სისტემიდან შევისწავლეთ სისხლში ბილირუბინის რაოდენობა.

ჩვენს მიერ მიღებული შედეგების ანალიზისას აღმოჩნდა, რომ საკონტროლოსთან შედარებით გიდ ჯგუფებში მდა კონცენტრაციამ მნიშვნელოვნად მოიმატა როგორც პლაზმაში, ასევე ერითროციტების მემბრანებში, თუმცა გიდ ჯგუფებში პლაზმის მაჩვენებელი სტატისტიკურად სარწმუნო ცვლილებებს არ განიცდიდა. რაც შეეხება ერითროციტების მემბრანებს, ეს მაჩვენებელი გიდ დამძიმებასთან ერთად სარწმუნოდ გაიზარდა $p < 0.01$, რაც მიუთითებს

ერიტროციტების მემბრანებში მიმდინარე ლიპიდების ოქსიდაციური ჟანგვის გაძლიერებაზე. პარალელურად აღნიშნებოდა თავისუფალი ბილირუბინის სტატისტიკურად სარწმუნოდ მაღალი მაჩვენებლები გიდ სამივე ჯგუფში საკონტროლოსთან შედარებით. თუმცა გიდ I და II ჯგუფებს შორის სარწმუნო განსხვავება არ დაფიქსირდა. ხოლო გიდ III ჯგუფში ეს მაჩვენებელი სარწმუნოდ დაბალია I და II სთან შედარებით ($p < 0.001$). ეს შეიძლება აიხსნას იმ მოსაზრებით, რომ ოქსიდაციური ჟანგვის მომატებასთან ერთად ხდება ბილირუბინის, როგორც ანტიოქსიდანტის ინტენსიური გადასვლა ქსოვილებში, რაც იწვევს სისხლში მისი კონცენტრაციის შემცირებას. აღნიშნულ მოსაზრებას ადასტურებს ბილირუბინის უარყოფითი კორელაციური კავშირი პლაზმის მალონდიალდეჰიდის მაჩვენებელთან ($r = -0.64$).

მიღებული მონაცემების კორელაციურმა ანალიზმა გვიჩვენა რომ, ერიტროციტებში მალონდიალდეჰიდის კონცენტრაცია კორელაციაშია თავისუფალ ბილირუბინთან ($r = 0.73$ $p < 0.01$), CRP, ფიბრინოგენთან და ედს-თან ($p < 0.01$). პლაზმაში მალონდიალდეჰიდის კონცენტრაცია კორელაციაშია ედს-თან, CRP, საერთო და თავისუფალ ბილირუბინთან, ერიტროციტების ოსმოსურ მდგრადობასთან, უარყოფით კორელაციაშია ერიტროციტებში და პლაზმაში ფოსფოლიპიდების კონცენტრაციასთან, განდევნის ფრაქციასთან ($p < 0.01$). თავისუფალი და პირდაპირი ბილირუბინი კორელაციაშია სისტოლურ და დიასტოლურ წნევასთან, უარყოფით კორელაციაშია ედს-თან, განდევნის ფრაქციასთან, სქ, დსლქ და დადებით კორელაციაშია ტრიგლიცერიდებთან, CRP და აი. ($p < 0.01$).

როგორც ზემოთ ავღნიშნეთ ოქსიდაციურ სტატუსს დიდი მნიშვნელობა აქვს როგორც ათეროგენეზში, ასევე გიდ გართულებების განვითარებაში. ეს მოსაზრება დადასტურდა ჩვენი კვლევის შედეგებითაც. როგორც ზოგი ავტორი (Daugas E, et al. 2001; Woon LA, et al. 1999; Lang KS, et al. 2003; Han H, et al. 2004) ამტკიცებს, დაავადების განვითარებაში ერთ-ერთ მნიშვნელოვან პათოგენეზურ რგოლს წარმოადგენს ერიტროციტების მემბრანების ლიპიდები და მათი ოქსიდაციის პროდუქტები. ამის სასარგებლოდ მეტყველებს ის ფაქტიც, რომ სისხლის ლიპიდების უმეტესი ნაწილი თავმოყრილია ერიტროციტების მემბრანებში, ამიტომ დისლიპიდემია და ოქსიდაციური სტრესი აისახება სწორედ მათი მემბრანული ლიპიდების ცვლის მოშლაში. ეს მოსაზრება დასტურდება ჩვენი მონაცემებითაც.

კერძოდ საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით საგრძნობლად მოიმატა ლიპიდების ჟანგვის ერთ-ერთი საბოლოო პროდუქტის, მალონდეალდეჰიდის შემცველობამ დაავადებული პირების ერთროციტების მემბრანაში. ამ პარამეტრის შესწავლისას მსგავსი სურათი აღინიშნა პლაზმაშიც. ეს ფაქტი შეიძლება აიხსნას ოქსიდაციური პროცესების გაძლიერებით და ანტიოქსიდანტების დაბალი აქტივობით. პარალელურად იმატებს ანთებითი კომპონენტი, ეს თავის მხრივ ამძიმებს გიდ მიმდინარეობას. ამაზე მეტყველებს მდა რაოდენობის კორელაცია ჩვენს მიერ შესწავლილ ანთებით მარკერებთან.

ცნობილი ანტიოქსიდანტებიდან ჩვენ შევისწავლეთ ისეთი ფაქტორი როგორცაა ბილირუბინი. ლიტერატურის მონაცემებით ადასტურებს, რომ ბილირუბინს გააჩნია თავისუფალ რადიკალური ჟანგვის ინჰიბიციის უნარი (Mylonas C. et al. 1999; Zhou Q, et al. 2002). აქედან გამომდინარე, იგი ითვლება ფიზიოლოგიურ ანტიოქსიდანტად, რომელიც ხელს უშლის ათეროსკლეროზის და შესაბამისად გიდ განვითარებას. გამოკვლევებით დადასტურდა, რომ შრატის ბილირუბინის ზომიერად მაღალი დონე (ნორმის ფარგლებში) ამცირებს, ხოლო დაბალი დონე ზრდის ათეროსკლეროზის და კორონარული დაავადების განვითარების რისკს (Qiao Y et al. 1993; Podrez EA et al. 2000;).

ბილირუბინის ანტიოქსიდაციური თვისება განპირობებულია მისი უნარით მოახდინოს ლიპოპროტეინების პეროქსიდაციის ინჰიბაცია. ბილირუბინი, განსაკუთრებით როცა ის შეკავშირებულია ალბუმინთან, უკავშირდება ლიპიდის პეროქსიდ რადიკალებს და ამით წყვეტს ცხიმოვანი მჟავებისა და მემბრანის ფოსფოლიპიდების პეროქსიდაციის ჯაჭვურ რეაქციას (Kaur, H. et al., 2003; Otterbein LE, et al. 2003). კვლევებში დადგენილია, რომ არაკონიუგირებულ ბილირუბინს და ბილივერდინს აქვთ აზოტის რეაქტიული ფორმების განეიტრალების უნარი.

ბილირუბინი ასევე თრგუნავს ინტიმაში ლიპოპროტეინების, ენდოთელიური უჯრედებისა და მაკროფაგების მემბრანის ფოსფოლიპიდების ოქსიდაციურ ჟანგვას, ასევე მეტალოპროტეაზების აქტივობას. ეს უკანასკნელი წარმოადგენს ფერმენტს, რომელიც შლის კოლაგენსა და ელასტინს და შესაბამისად იწვევს ათეროსკლეროზული ფოლაქის რუპტურას, რაც თავის მხრივ განაპირობებს გიდ გამწვავების განვითარებას. Keshavan P. et. al. (2005) მონაცემებით ბილირუბინს შეუძლია ათეროსკლეროზული ფოლაქების სტაბილიზაცია მეტალოპროტეინაზების

ოქსიდაციური აქტივობის ინჰიბაციის გზით. Dansky, H.M. et al., (2001) აზრით არაკონიუგირებულ ბილირუბინს ასევე შეუძლია სუბენდოთელიურ სივრცეში სისხლისხლმარღვის უჯრედების ადჰეზიური მოლეკულაზე (VCAM-1) დამოკიდებული მონოციტების ტრანსენდოთელიარული მიგრაციის ინჰიბიცია.

ჩვენს მონაცემებით ბილირუბინის სხვადასხვა ფორმებმა გიდ გართულების დროს, ნორმასთან შედარებით მოიმატა.

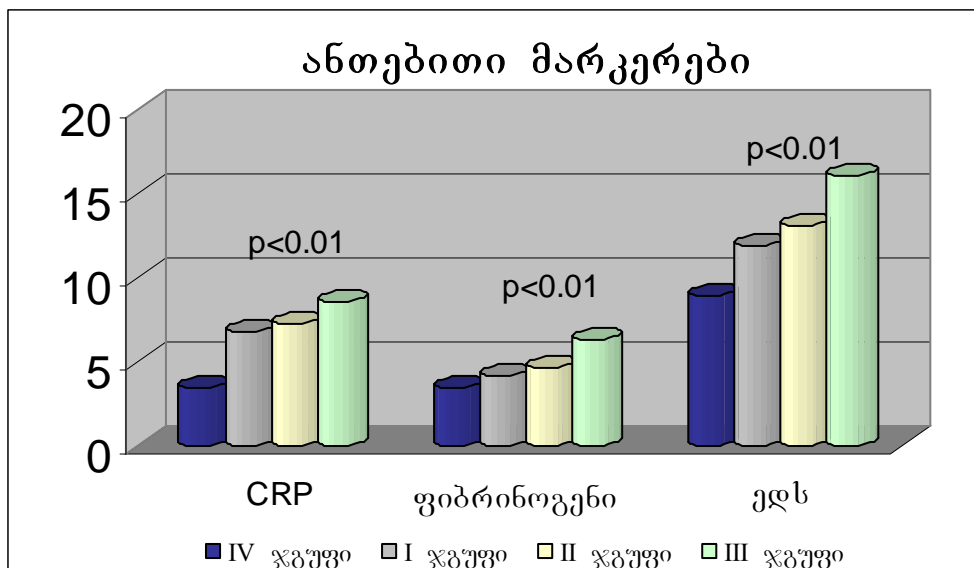
ბილირუბინის ბიოსინთეზში ერთ-ერთ მნიშვნელოვან ენზიმს წარმოადგენს ჰემოქსიგენაზა, რომელიც განაპირობებს ჰემიდან ბილირუბინის სინთეზს. ამ ფერმენტის გამოყოფას ხელს უწყობს და მნიშვნელოვნად აძლიერებს ოქსიდაციური სტრესი, ანთებითი მედიატორები, მათ შორის CRP. სწორედ გიდ დროს ოქსიდაციური სტრესის და ანთებითი ფაქტორის გაძლიერებით აიხსნება ათეროსკლეროზის დროს ჰემოქსიგენაზას და შესაბამისად ბილირუბინის კონცენტრაციის მომატება, რაც დამცველობით რეაქციას წარმოადგენს. თუმცა გიდ ჯგუფებში აღინიშნებოდა ბილირუბინის ფრაქციების შემცირება დაავადების დამძიმების პარალელურად, ეს აიხსნება პირველ რიგში დამცველობითი მექანიზმის გამოფიტვით, რაც ხელს უწყობს დაავადების შემდგომ პროგრესს. მეორეს მხრივ, ჩვენ ვვარაუდობთ რომ პლაზმაში ამ პარამეტრის დაკლება გიდ გართულებების დროს შესაძლებელია გამოწვეული იყოს არა მარტო მათი სინთეზის შემცირებით, არამედ ბილირუბინის სუბენდოთელიურ სივრცეში გადასვლით, როგორც ზოგიერთი ავტორი აღნიშნავს ათეროსკლეროზულ ფოლაქებში, განსაკუთრებით მათი დესტაბილიზაციის დროს, ბილირუბინის მაღალი კონცენტრაცია შეინიშნება, რაც ფოლაქებში მიმდინარე ოქსიდაციური ჟანგვის საპასუხო რეაქციას უნდა წარმოადგენდეს..

ბილირუბინის კონცენტრაციის მაჩვენებლის დამოკიდებულება გიდ ფუნქციურ კლასებთან ნათლად აისახა კორელაციური კავშირების არსებობით გიდ გამწვავების სხვა მარკერებთან.

ამრიგად როგორც ჩვენი კვლევებიდან გამოჩნდა ოქსიდაციური და ანტიოქსიდაციური სისტემების ჰომეოსტაზის მოშლა ერთ-ერთ მნიშვნელოვან ფაქტორს წარმოადგენს გიდ გამწვავების დროს. ამაზე მიუთითებს ამ პარამეტრების კორელაციები გიდ გამწვავების ისეთ სხვა ობიექტურ მარკერებთან, როგორებიცაა: CRP, ფიბრინოგენი, ედს. ასევე განდევნის ფრაქციასთან ($p<0.01$).

ბოლო პერიოდის კვლევებში ნათლად ჩანს ანთებითი ცილების მნიშვნელოვანი როლი მწვავე კორონარული სინდრომის ჩამოყალიბებაში. მაგალითად გიდ დროს აღინიშნება CRP და ფიბრინოგენის დონის მომატება სისხლის პლაზმაში, რომელიც კორელაციაშია ათეროსკლეროზის სიმძიმესთან. როგორც აღნიშნავს Davies MJ. et al. (1990) გიდ ისეთი საშიში გართულებები, როგორცაა თრომბოზი, მიოკარდიუმის მწვავე ინფარქტი და სხვა, ძირითადად გამოწვეულია ათეროსკლეროზული ფოლაქის დესტაბილიზაციით. აღსანიშნავია რომ ანთებითი ფაქტორების მაღალი ტიტრი ხელს უწყობს ამ პროცესს. როგორც Lendon CL. et al. 1992 მიუთითებს, არასტაბილური ფოლაქები ძირითადად წარმოდგენილია ანთებითი უჯრედებით (მაკროფაგები, ლიმფოციტები, ქაფიანი უჯრედები) და დიდი რაოდენობით ლიპიდებით, რომლებიც დაფარულია თხელი ფიბროზული გარსით. სწორედ CRP წარმოადგენს იმ ბიოლოგიურად აქტიურად ნივთიერებას, რომელიც მონაწილეობს ანთებითი პროცესის მოდულაციაში, ანთების ფოკუსში სისხლის იმუნოკომპეტენტური უჯრედების მობილიზაციაში, რაც ათეროსკლეროზული ფოლაქის დესტაბილიზაციის წინაპირობაა.

ამიტომაც ჩვენი ნაშრომის ერთერთ მიზანს წარმოადგენდა ანთებითი მარკერების როლის გამოვლენა გიდ გართულებების განვითარებაში.



ჩვენს მიერ შესწავლილი სამივე ანთებითი მარკერის მაჩვენებელმა (CRP, ფიბრინოგენი და ედს) საკონტროლოსთან შედარებით სარწმუნოდ მოიმატა გიდ ყველა ჯგუფში – I დან III ჯგუფისაკენ. ამ მხრივ განსაკუთრებით საყურადღებოა

CRP. საკონტროლოსთან შედარებით გიდ ჯგუფებში ეს მაჩვენებელი გაიზარდა: I ჯგუფში გაიზარდა 100%-ით, II ჯგუფში 114.7%-ით, III ჯგუფში 152.9%-ით), სტატისტიკურად სარწმუნო მატება აღინიშნა გიდ ჯგუფებშიც. მაქსიმალური მაჩვენებელი დაფიქსირდა არასტაბილური სტენოკარდიის ჯგუფში (III). ამ პაციენტებს კლინიკურად აღენიშნებოდათ გამწვავების სიმპტომები, კერძოდ ხშირი, განმეორებითი შეტევები, რომელიც არ იყო დაკავშირებული ფიზიკურ დატვირთვასთან. ამავდროულად გიდ ჯგუფებში აღინიშნა გულის ფუნქციური მდგომარეობის ისეთი მაჩვენებლის სტატისტიკურად სარწმუნო შემცირება, როგორცაა განდევნის ფრაქცია. ადგილი ჰქონდა CRP დადებით კორელაციას პლაზმის მდა ($p<0.01$), სისტოლურ წნევასთან ($p<0.01$), ტრიგლიცერიდებთან და დსლქ ($p<0.01$). CRP უარყოფით კორელაციაში იყო პლაზმის ფოსფოლიპიდებთან, ერითროციტების ოსმოსურ მდგრადობასთან, განდევნის ფრაქციის მაჩვენებელთან ($p<0.01$).

ჩვენს მიერ მიღებული შედეგები ადასტურებენ სხვა ავტორთა (Devaraj S, et al. 2003; Trion A, et al. 2005; Reifenberg K, et al. 2005; Crooke RM, et al. 2005) მიერ გამოქვეყნებულ მონაცემებს, რომლებიც აღნიშნავენ, რომ CRP დონე წარმოადგენს ერთ-ერთ დამოუკიდებელ მარკერს გიდ განვითარებაში. საკუთარმა გამოკვლევებმა კი ცხადად დაგვანახა, რომ ამ ცილის რაოდენობა კორელაციაშია გიდ ფუნქციურ სტადიებთან, რაც საშუალებას იძლევა გიდ მქონე პაციენტებში მაღალი ალბათობით განისაზღვროს გართულებების (თრომბოზი. მმი, ცერებროვასკულური გართულებები) განვითარების რისკი. რადგანაც ათეროგენეზიში დიდი მნიშვნელობა აქვს როგორც დისლიპიდემიას, ასევე ლიპიდების ოქსიდაციურ ჟანგვას, ამიტომ CRP კორელაციური კავშირი ზემოთაღნიშნული პათოგენეზური რგოლების მაჩვენებლებთან კიდევ ერთხელ მიუთითებს ამ ცილის მნიშვნელოვან როლზე დაავადების განვითარებასა და გამწვავებაში. ამას ადასტურებს ამ უკანასკნელის უარყოფითი კორელაცია გულის ფუნქციური მდგომარეობის ისეთ ობიექტურ მაჩვენებელთან, როგორცაა განდევნის ფრაქცია.

რაც შეეხება ისეთ ანთებით ცილას როგორცაა ფიბრინოგენი, რომელიც ათეროსკლეროზის დროს წარმოადგენს თრომბოგენული გართულებების ერთ-ერთ პათოგენეზურ რგოლს, ჩვენი კვლევების მიხედვით გიდ დამძიმებასთან ერთად იმატებდა. საკონტროლო შედარებით გიდ ჯგუფებში აღინიშნა ამ მაჩვენებლის

მატება: I ჯგუფში მოიმატა 23.5%-ით, II ჯგუფში 35.3%-ით, III ჯგუფში 85.3%-ით. ასევე სტატისტიკურად სარწმუნო მატება აღინიშნა გიდ ჯგუფებს შორისაც დაავადების დამძიმებასთან ერთად. მატება განსაკუთრებით მნიშვნელოვანი იყო არასტაბილური სტენოკარდიის ჯგუფში (III). ეს შეიძლება აიხსნას ათეროსკლეროზული ფოლაქის დესტაბილიზაციის დროს ქსოვილოვანი თრომბოგენული ფაქტორების გამონთავისუფლებით, თუმცა სხვადასხვა ავტორები (Torzewski J, et al 1997; Liu C, et al. 2005) მიუთითებენ, რომ ფიბრინოგენი საკუთრივ წარმოადგენს ათეროსკლეროზული ფოლაქების დესტაბილიზაციის ერთ-ერთ მიზეზს. თუმცა ექსპერიმენტულმა და კლინიკურმა კვლევებმა ვერ გამოავლინეს ფიბრინოგენის ეტიოლოგიური მნიშვნელობა საკუთრივ ათეროსკლეროზის ჩამოყალიბებაში, სამაგიეროდ მრავალი კვლევა ადასტურებს, რომ ათეროსკლეროზული ფოლაქის დესტაბილიზაცია და თრომბოგენული გართულებები კორელაციაშია სისხლში ფიბრინოგენის მომატებასთან. ჩვენის აზრით ფიბრინოგენის რაოდენობის ზრდა გამოწვეულია ათეროსკლეროზული ფოლაქის ანთებითი კომპონენტის გააქტივებით, რის შედეგადაც სისხლში გამონთავისუფლება ისეთი თრომბოგენული ფაქტორები, როგორცაა ციტოკინები, ქემოკინები, ინტერლეიკინები და სხვა ბიოლოგიურად აქტიური ნივთიერებები. ამიტომ ფიბრინოგენის მომატება ათეროსკლეროზის გამწვავების შედეგია და არა მიზეზი, თუმცა ეს არ ამცირებს ფიბრინოგენის როგორც გიდ გართულებების პრედიქტორის როლს. ამას ადასტურებს ჩვენს კვლევაში გამოვლენილი კორელაციები ათეროსკლეროზის გამწვავების სხვა დამოუკიდებელ მარკერებთან. მაგალითად, იგი დადებით კორელაციაშია ედს-თან, CRP, პლაზმაში მდა შემცველობასთან ($p<0.01$), ათეროგენობის ინდექსთან ($p<0.01$), უარყოფით კორელაციაშია განდევნის ფარაქციის მაჩვენებელთან ($p<0.01$). ამ მონაცემებზე დაყრდნობით შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ ფიბრინოგენი წარმოადგენს გიდ გამწვავების ერთ-ერთ ობიექტურ მაჩვენებელს.

ჩვენს მიერ შესწავლილი კლინიკური თუ ბიოქიმიურ მაჩვენებლებიდან ფიბრინოგენი მიზეზ-შედეგობრივად დაკავშირებულია ედს-თან. როგორც ცნობილია ედს-ზე სხვა მრავალ ფაქტორებთან ერთად დიდ ზეგავლენას ახდენს სწორედ ეს ცილა (ვესტერგრენის, ტერელის და ვილდსტრემის ფორმულა). ჩვენს კვლევის შედეგებში გიდ ჯგუფებში აღინიშნა ედს სარწმუნო მომატება როგორც

საკონტროლოსთან შედარებით (I ჯგუფში მოიმატა 32.6%-ით, II ჯგუფში 47.2%-ით, III ჯგუფში 80.9%-ით.), ასევე გიდ ჯგუფებს შორისაც ($p<0.01$). აქედან გამომდინარე ვასკვნით, რომ ედს კლინიკაში შეიძლება გამოყენებული იქნას, როგორც გიდ გამწვავების მარტივი და ხელმისაწვდომი პროგნოზული მარკერი.

ედს დადებით კორელაციაშია ლიპიდური სპექტრის მაჩვენებლებთან, კერძოდ სქ, დსლქ, ფიბრინოგენთან, ათეროგენობის ინდექსთან, ერითროციტების ოსმოსურ მდგრადობასთან ($p<0.01$). უარყოფით კორელაციაშია პლაზმაში ფოსფოლიპიდების შემცველობასთან ($p<0.01$).

ზოგიერთი ავტორი მიუთითებს, რომ ათეროსკლეროზის განვითარებაში ედს მომატება მნიშვნელოვან როლს თამაშობს. მაგალითად. Erikssen K., Liestol. et al. (2000) შეისწავლეს ჯანმრთელ პირებში ედს მაჩვენებლები და 16 წლიანი პროსპექტიული გამოკვლევით დაადგინეს, რომ ედს მაღალი დონე ასოცირებულია კარდიოვასკულური სიკვდილობის რისკის მომატებასთან. მათი მონაცემებით მომატებული ედს დაკავშირებული იყო მმი, გიდ და ათეროსკლეროზის გართულებების განვითარებასთან.

ჩვენი აზრით ედს მომატების პათოგენეზურ მექანიზმს წარმოადგენს ათერომატოზული ქსოვილებიდან გამოთავისუფლებული ბიოლოგიურად აქტიური ნივთიერებების სხვადასხვა ბიოქიმიური მექანიზმებით განპირობებული ზეგავლენა სისხლის რეოლოგიაზე. ამიტომ ედს მაჩვენებელმა შეიძლება მიგვითითოს არტერიების ათეროსკლეროზულ ფოლაქებში მიმდინარე პათოლოგიური პროცესის გაღრმავებაზე. როგორც ცნობილია მათი დაშლა (Ridker PM. et al., 1998) ააქტივებს კოაგულაციური სისტემას და იმუნური უჯრედებს, რაც თავის მხრივ იწვევს იმუნოგლობულინებისა და ფიბრინოგენის დონის მატებას. აღნიშნული ნივთიერებები კი იწვევენ ერითროციტების მემბრანების დაზიანებას და შესაბამისად აგრეგაციის უნარის მომატებას.

რაც შეეხება კლინიკური პარამეტრების კვლევის შედეგებს, აქ ჩვენს მიერ შესწავლილ პაციენტებში გიდ-ის დამძიმებასთან ერთად შეინიშნებოდა გულის ფუნქციური აქტიობის დაქვეითების მოსალოდნელი შემცირება, რაც აისახა განდევნის ფრაქციის, სისტოლური და დიასტოლური ფუნქციის ეტაპობრივი შემცირებით. განდევნის ფრაქცია საკონტროლოსთან შედარებით გიდ ჯგუფებში

შემცირდა. ხოლო რაც შეეხება გულის შეკუმშვათა სიხშირეს, ჩვენს მიერ შესწავლილ გიდ ჯგუფებში ამ მაჩვენებლის მნიშვნელოვანი ცვლილება არ აღინიშნა.

დასკვნები

1. გიდ დამძიმებასთან ერთად გამოვლინდა ერთროციტების პათოლოგიური ფორმების (აკანტოციტები, შიზოციტები, დეგენერაციული ფორმები) სტატისტიკურად სარწმუნო მომატება. აღინიშნა ერთროციტების ციტოპლაზმაში მიკროვეზიკულების გაჩენა, მემბრანის განშრევა და აცლა, მატრიქსის ელექტრონული სიმკვრივის დაქვეითება, ასევე ოსმოსური მდგრადობის მკვეთრი შემცირება.
2. ერთროციტების მორფოლოგიური ცვლილებები ასახავს მათ ფუნქციურ დისბალანსს, კერძოდ მათ მემბრანებში გიდ სხვადასხვა ჯგუფებში ვლინდება ფოსფოლიპიდების სტატისტიკურად სარწმუნო შემცირება, რასაც თან ახლავს ლიპიდების ოქსიდაციის პროდუქტის, მალონდიალდეჰიდის მომატება.
3. გიდ გაღრმავებასთან ერთად გამოვლინდა ოქსიდაციური და ანტიოქსიდაციური ჰომეოსტაზის მოშლა, კერძოდ გიდ ჯგუფებში სტატისტიკურად სარწმუნოდ მოიმატა მალონდიალდეჰიდის კონცენტრაციამ პლაზმაში და ერთროციტების მემბრანაში. მცირდება ბუნებრივი ანტიოქციდანტის – ბილირუბინის კონცენტრაცია. გამოვლინდა ამ პარამეტრების კორელაცია ლიპიდურ სპექტრის მაჩვენებლებთან და ერთროციტების ოსმოსურ მდგრადობასთან.
4. გიდ დამძიმებასთან ერთად სტატისტიკურად სარწმუნოდ მოიმატა C რეაქტიული ცილის, ფიბრინოგენის და ედს მაჩვენებლებმა. ეს პარამეტრები კორელაციაშია ერთროციტების მორფო-ფუნქციურ მახასიათებლებთან. რაც საშუალებას გვაძლევს დავასკვნათ, რომ ანთებითი კომპონენტი გიდ გამწვავების ერთ-ერთ უმნიშვნელოვანეს პათოგენეზურ რგოლია.
5. გიდ სამივე ჯგუფში საკონტროლოსთან შედარებით აღინიშნა ათეროგენული ლიპიდების მომატება, თუმცა გიდ სხვადასხვა ჯგუფებში მათ შორის განსხვავება სტატისტიკურად სარწმუნო არ იყო. აქედან

გამომდინარე გამწვავების დროს ლიპიდური სპექტრის მაჩვენებლებს სუსტი მარკერული ღირებულება გააჩნია.

6. ერთროციტების მორფოლოგიური ცვლილებები კავშირშია როგორც მისი ფუნქციის მახასიათებლებთან, ასევე დისლიპიდემიისა და რედოქს-სისტემის მაჩვენებლებთან; ამასთანავე, ერთროციტების მემბრანის ზოგიერთი მაჩვენებელი (მდა, ფოსფოლიპიდები) უფრო მკვეთრად ასახავს გიდ სიმძიმეს, ვიდრე სისხლის პლაზმის იგივე პარამეტრები, რის გამოც უფრო ინფორმაციულია დაავადების სიმძიმის შესაფასებლად.

სურ. 1 საკონტროლო ჯგუფი. პერიფერიული სისხლის ნაცხში მრგვალი, ორმხრივ ჩაზნექილი დისკის ფორმის ერითროციტები X400

სურ. 2 საკონტროლო ჯგუფი. პერიფერიული სისხლის ნაცხში მრგვალი, ორმხრივ ჩაზნექილი დისკის ფორმის ერითროციტები ერთეული სფეროციტები და ელიფსოციტები X600

სურ. 3 I ჯგუფი. პერიფერიული სისხლის ნაცხში აღინიშნება ერითროციტების შეწებებული ფორმებისა და აგრეგატების არსებობა, «მონეტის სვეტის» ფენომენი X400

სურ. 4 I ჯგუფი. პერიფერიული სისხლის ნაცხში აღინიშნება ერითროციტების დეგენერაციული ფორმები, შიზოციტები აკანტოციტები X600

სურ. 5 I ჯგუფი. პერიფერიული სისხლის ნაცხში აღინიშნება აკანტოციტები და წვეთისებური ერითროციტები X1000

სურ. 6 II ჯგუფი. პერიფერიული სისხლის ნაცხში აღინიშნება ერითროციტების აგრეგაცია და «მონეტების სვეტის» ფენომენი X600

სურ. 7 II ჯგუფი. პერიფერიული სისხლის ნაცხში აღინიშნება ერითროციტების ზედაპირის შექმუხვანა, წვეთისებრი დეფორმაცია, მახვილკუთხიანი წანაზარდების გაჩენა (აკანტოციტები და წვეთისებური ერითროციტები) X1000

სურ. 8 II ჯგუფი. პერიფერიული სისხლის ნაცხში აღინიშნება ერითროციტების პრე-
და ჰემოლიზური ფორმები, უჯრედული ჩრდილები X600

სურ. 9 III ჯგუფი. პერიფერიული სისხლის ნაცხში აღინიშნება შიზოციტები,
აკანტოციტები და დეგენერაციული ფორმის ერითროციტები X600

სურ. 10 III ჯგუფი. პერიფერიული სისხლის ნაცხში აღინიშნება დეგენერაციული და
უჩვეულო ფორმის ერითროციტები X600

სურ. 11 III ჯგუფი. პერიფერიული სისხლის ნაცხში აღინიშნება ერითროციტების აგრეგაცია, მკვეთრად გამოხატული «მონეტების სვეტის» ფენომენი X400

სურ. 12 III ჯგუფი. პერიფერიული სისხლის ნაცხში აღინიშნება შიზოციტები, აკანტოციტები და დეგენერაციული ფორმის ერითროციტები X1000

ლიტერატურის საძიებელი

1. კაკაურიძე ნ. - სადოქტორო დისერტაცია. თბილისი 2000;
2. კაკაურიძე ნ. შინაგან ორგანოთა ფუნქციური მორფოლოგია ათეროსკლეროზის და პროსტაგლანდინ E 1-ით ზემოქმედების პირობებში. სადოქტორო დისერტაცია. თბილისი 2000
3. კაკაურიძე ნ.გ. – გულის სტრუქტურულ-ფუნქციური შეფასება ექსპერიმენტული ათეროსკლეროზის დროს და პროსტაგლანდინ E1-ით მკურნალობის შემდეგ. - საქართველოს რესპუბლიკის სამეცნიერო პრაქტიკული კონფერენციის მასალები. –ქუთაისი. -1997. - გვ.120-125.
4. კაკაურიძე ნ.გ. – კანის ზოგიერთი მიკროსტრუქტურა ათეროსკლეროზის დროს. - ავტ. საკანდ. დისერტ. - 1993, -თბილისი.
5. ნიკოლაიშვილი ნ. – ელექტროფიზიოლოგიური და ლიპიდური სპექტრის მაჩვენებლები ცხიმებით მდიდარი საკვებით დატვირთვისას გულის იშემიური დაავადების დროს. - ავტ. საკანდ. დისერტ. - 2005, -თბილისი. - 48 გვ.
6. ყიფშიძე ნ., კაკაურიძე ნ., ვახტანგაძე თ. - კვებისშემდგომი ლიპემიის, ფიბრინოგენისა და ეკგ ცვლილებების ურთიერთკავშირი. - ქუთაისის სამედიცინო ინსტიტუტის კონფერენცია. - 1998. –გვ.110-111.
7. ყიფშიძე ნ., კაკაურიძე ნ. - კანის მორფომეტრიული მონაცემების გამოყენება ათეროსკლეროზის დიაგნოსტიკისათვის. - ქუთაისის სამედიცინო ინსტიტუტის კონფერენცია. -1997.
8. ჩახუნაშვილი ვ. ათეროსკლეროზის ადრეული დიაგნოსტიკისა და პრევენციის საკითხები კლინიკურ-ლაბორატორიული და ინსტრუმენტული ანალიზის საფუძველზე. სადოქტორო დისერტაცია. თბილისი 2002.
9. ჩახუნაშვილი ვ. სადოქტორო დისერტაცია. თბილისი 2002;
10. Автандилов Г.Г. – Медицинская морфометрия. – М.: Медицина, -1990. -383 стр.
11. Автандилов Г.Г., Круглова И.С. – Изменения гистоэнзиматического профиля аорты кролика в разные сроки экспериментальном атеросклерозе. – Бюл. exper. биол., - 1970, -т.72. -№10. –стр. 15-18.
12. Айказин Э.С., Чемоданов В.В.// Клин. лаб. диаг. – 1998. - №3.-С.23-24.

13. Акопов С.Э. – Механизм тромбоцитарно-сосудистых эффектов простаглицлина и антагонистов кальция при центральном атеросклерозе. – Эксперименту и клин. медицина АН АССР. – 1989. XXIX. №2. –стр.117-121.
14. Алексеева Е.А., Голиков П.П. – Адренорецепторы тромбоцитов.. – Гематология и трансфузиология. – 1989. – т.34. -№2. –стр. 49-54.
15. Андриадзе Т.В., Какауридзе Н.Г. – Изменение структуры печени при– Georgian Medical News/ - 1989. - №1.
16. Андриадзе Т.И., Какауридзе Н.Г., Цагарели З.Г. – Сравнительный анализ структурных изменений печени при экспериментальной гиперхолестеринемии и после воздействия простаглицлином Е1. – 1999. –№3. –стр. 5-9.
17. Бабин Ю.Ф. – Структурно-функциональные особенности мембраны эритроцитов и атеросклеротический процесс. – Врачебное дело. -1990. -№11. – стр.41-43.
18. Белокрылова Л.В., Пугачева Т.А., Медведева И.В., Дороднева Е.Ф.//Научн. вестн. Тюмен.мед.акад. – 2002.-№1.- С.46.
19. Велешагин Н.В., Моргунов В.А., Гулевская Т.С. – Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии. – М. –Медицина. – 1997. –288 стр.
20. Волошин П.В., Яворская В.А., Малахов В.А. – Структурно-функциональные свойства эритроцитов у больных атеросклеротической энцефалопатией. – Журн. невроп. и психиатр. -1991. –т.91. –стр.53-57.
21. Гогиашвили Л.Е., Посури М.М. – Ультраструктура сурфактанта и альвеолярного эпителия легких в динамике развития экспериментального перитонита. – Georgian Medical News. – 1998. -№6. –стр. 14-16.
22. Захарова Н.Б., Титова Г.П.\\ Пат. Физиол. 1992 №2 – С 50-52
23. Какауридзе Н.Г. - Атеросклероз и висцеральная патология. Georgian Medical News. – 1999. -№9. –стр.13-16.
24. Какауридзе Н.Г. – Ультраструктурные изменения в почках при эспериментальном атеросклерозе. Georgian Medical News. –1998. -№9. –стр.36-39.
25. Какауридзе Н.Г. – Ультраструктурные особенности легких при эспериментальном атеросклерозе. Georgian Medical News. –1998. -№9. –стр.39-43.
26. Какауридзе Н.Г., Кипшидзе Н.Н., Цагарели З.Г. – Некоторые морфологические особенности капилляров, микроструктур соединительной ткани кожи и форменных элементов крови при старении и атеросклерозе. Georgian Medical News. –1999. -№6. – стр.22-26.
27. Литвицкий П Ф Патофизиология Том 2

28. Н.В. Рязанцева, В. В. Новицкий, Е.А. Стеновая и СБ. Ткаченко
УЛЬТРАСТРУКТУРА ЭРИТРОЦИТОВ В НОРМЕ И ПРИ ПАТОЛОГИИ:
МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ФЕНОМЕНЫ, КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ 2002
29. Новицкий В.В. и Рязанцева Н.В. Структурная дезорганизация мембраны эритроцитов как универсальная типовая реакция целостного организма при болезнях дизрегуляции. В кн.: Дизрегуляционная патология. М., Медицина, 2002, с. 395-406.
30. Новицкий В.В., Рязанцева Н.В., Степовая Е.А. и др. Атлас. Клинический патоморфоз эритроцита. Томск, Изд-во Томск, ун-та; М., Издательский дом «ГЭОТАР-МЕД», 2003.
31. Новицкий В.В., Степовая Е.А., Гольдберг В.Е. и др. Эритроциты и злокачественные новообразования. Томск, СТТ, 2000.
32. Рязанцева Н.В. и Новицкий В.В. Типовые нарушения молекулярной организации мембраны эритроцита при соматической и психической патологии. Успехи изиол. наук. 2004, т. 35, №1, с. 53-65.
33. Сороковой В.И., Моченова Н.Н. и Никитина Г.М. Ультраструктура эритроцитов при кальций-активируемом старении *in vitro*. Бюл. exper. биол., 1994, т. 117, № 5, с. 555-558.
34. Сторожников С.А., Санников А.Г. Захаров Ю.М. Молекулярная структура мембран эритроцитов и их механические свойства. –Тюмень. 1997
35. Сторожников С.А., Санников А.Г./Вопр. Мед. Химии. – 1996.-№2. –С. 103-110
36. Улумбекова Э.Г., Чельшева Ю.А. гистология 1998;
37. Хомерики С.Г., Морозов И.А. – Ультраструктурные изменения нейтрофильных гранулоцитов при дилатационной кардиомиопатии. – Кардиология. – 1990.
38. Цагарели З.Г., Дгебуадзе М.А. – Функциональная морфология аорты и сердечной мышцы при экспериментальном атеросклерозе и после воздействия Е1. – Тбилиси. – Мецниереба. – 1989. –90 стр.
39. Черницкий Е.А., Воробей А.В. Структура и функция эритроцитарных мембран – Минск, 1981
40. Чоладзе А.С. Влияние средств, улучшающих реологию крови, на течение экспериментального атеросклероза. кандидатская диссертация Тбилисию 1994.
41. Чоладзе А.С. кандидатская диссертация Тбилисию 1994.)
42. Шахламов В.А. Основные направления развития исследований по экспериментальной гистологии и цитологии в третьем тысячелетии. Морфология, 2002, т. 122, вып. 5, с. 15-18.
43. Шиффман Ф.Дж. Патифизиология крови. М., СПб.. БИНОМ-Невский диалект, 2000.

44. Adachi, J., M. Asano, T. Naito, Y. Ueno, and Y. Tatsuno. Chemiluminescent determination of cholesterol hydroperoxides in human erythrocyte membrane. *Lipids*. 33: 1998. 1235–1240.
45. Alcindor, L. G., M. Kadra, H. Antebi, M. J. Guerrito, M. C. Piot, and G. Heraud. 1989. A rapid assay for cholesterol and choline phospholipids in erythrocyte membranes. In *Perspective Biology*. G. Siest, editor. J. Libbey Eurotext, Montrouge, France. 181–184.
46. Ali M, Ali O, Fayemi AO et al. Improved peripheral perfusion in patients with advanced peripheral arterial disease with an integrated management plan including EDTA chelation therapy. *J Integrative Medicine*. 1997 (in press).
47. Ali M, Prasad PV, Rigolosi et al. Cardiac myocytolysis: pathologic basis of cardiomyopathy in dialysis patients (Abstract). *Kidney International* 1982;21:161
48. Ali M. Ascorbic acid reverses abnormal erythrocyte morphology in chronic fatigue syndrome. *Am J Clin Pathol*. 1990;94:515.
49. Ali M. Oxidative plasma membrane injury and magnesium. *Environmental Physician*. Summer 1992. American Academy of Environmental Medicine, Denver, Colorado.
50. Andrea Natali, Antonio L'Abbate, Ele Ferrannini. Erythrocyte sedimentation rate, coronary atherosclerosis, and cardiac mortality. *Eur. Heart J*. 2003, 24, 639-648
51. Antoku Y, Tsukamoto K, Miyoshi Y, et al. Correlations of elevated levels of hexacosanoate in erythrocyte membranes with risk factors for atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2000;153:169–73.
52. Bain BJ. Some influences on the ESR and the fibrinogen level in healthy subjects. *Clin Lab Haemat* 1983; 5: 45–5.
53. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP, Tracy RE, Wattigney WA. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. *N Engl J Med* 1998; 338: 1650-6
54. Berliner JA, Navab M, Fogelman AM, Frank JS, Demer LL, Edwards PA, Watson AD, and Lusis AJ. Atherosclerosis: basic mechanisms. Oxidation, inflammation, and genetics. *Circulation* 91: 2488–2496, 1995.
55. Berliner S., Shapira I., Rogovski O. et al. Combined leukocyte and erythrocyte aggregation in the peripheral venous blood during sepsis. A clue to the presence of a commonly shared adhesive protein(s). *Int Clin Lab Res* 2000; 30: 27-31
56. Bermejo P, Gomez P, Santos J, Pastor E, Gil P, Martørn S: Determination of malonaldehyde in Alzheimer's disease: A comparative study of high-performance liquid chromatography and thiobarbituric acid test. *Gerontology* 1997;43: 218–222.

57. Bhakdi S, Torzewski M, Klouche M, Hemmes M: Complement and atherogenesis: binding of CRP to degraded, nonoxidized LDL enhances complement activation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999, 19:2348–2354
58. Bini A, Fenoglio JJ Jr, Mesa-Tejada R et al. Identification and distribution of fibrinogen, fibrin, and fibrin(ogen) degradation products in atherosclerosis. *Arteriosclerosis* 1989; 9: 109–21.
59. BJARNE ØSTERUD AND EIRIK BJØRKLID Role of Monocytes in Atherogenesis *Physiol Rev* • VOL 83 • OCTOBER 2003
60. Bore'n J, Olin K, Lee I, Chait A, Wight TN, and Innerarity TL. Identification of the principal proteoglycan-binding site in LDL. A single-point mutation in apo-B100 severely affects proteoglycan interaction without affecting LDL receptor binding. *J Clin Invest* 101: 2658–2664, 1998.
61. Bossi D., Russo M. /Mol. Aspects Med. – 1996.-Vol. 17.-P. 171-188
62. Buchwald, H., H. J. Menchaca, V. N. Michalek, T. D. Rohde, D. B. Hunninghake, and T. J. O'Dea. 2000. Plasma cholesterol: an influencing factor in red blood cell oxygen release and cellular oxygen availability. *J. Am. Coll. Surg.* 191: 490–497.
63. Burke AP, Kolodgie FD, Farb A, et al. Healed plaque ruptures and sudden coronary death: evidence that subclinical rupture has a role in plaque progression. *Circulation* 2001;103:934–40.
64. Camejo G, Fager G, Rosengren B, Hurt-Camejo E, and Bondjers G. Binding of low density lipoproteins by proteoglycans synthesized by proliferating and quiescent human arterial smooth muscle cells. *J Biol Chem* 268: 14131–14137, 1993.
65. Carew TE, Pittman RC, Marchand ER, and Steinberg D. Measurement in vivo of irreversible degradation of low density lipoprotein in the rabbit aorta. Predominance of intimal degradation. *Arteriosclerosis* 4: 214–224, 1984.
66. Carpenter KL, Brabbs CE, Mitchinson MJ. Oxygen radicals and atherosclerosis. *Klin Wochenschr* 1991;69:1039–45.
67. Cathcart MK, Morel DW, Chisolm GM. Monocytes and neutrophils oxidize low density lipoprotein making it cytotoxic. *J Leuk Biol* 1985;38:341-50.
68. Cazzola, R., M. Rondanelli, S. Russo-Volpe, E. Ferrari, and B. Cestaro. Decreased membrane fluidity and altered susceptibility to peroxidation and lipid composition in overweight and obese female erythrocytes. *J. Lipid Res.* 2004. 45: 1846–1851.
69. Chang MK, Binder CJ, Torzewski M, Witztum JL: C-reactive protein binds to both oxidized LDL and apoptotic cells through recognition of a common ligand:

- phosphorylcholine of oxidized phospholipids. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002, 99:13043–13048
70. Chien S., Sung L. // *Biorheology*. – 1990. – vol. 27. – P. 327-344.
 71. Crooke RM, Graham MJ, Lemonidis KM, Whipple CP, Koo S, Perera RJ: An apolipoprotein B antisense oligonucleotide lowers LDL cholesterol in hyperlipidemic mice without causing hepatic steatosis. *J Lipid Res* 2005, 46:872–884
 72. Cushing SD, Berliner JA, Valente AJ, Territo MC, Navab M, Parhami F, Gerrity R, Schwartz CJ, Fogelman AM. Minimally modified low density lipoprotein induces monocyte chemotactic protein 1 in human endothelial and smooth muscle cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;87:5134–8.
 73. Daugas E, Cande C, Kroemer G: Erythrocytes: death of a mummy. *Cell Death Differ* 2001;8:1131-1133.
 74. Davies MJ. A macro and micro view of coronary vascular insult in ischemic heart disease. *Circulation* 82: II38–II46, 1990.
 75. De la Torre MR, Casado A, Lopez-Fernandez ME: Superoxide dismutase activity in the Spanish population. *Experientia* 1990;46:854– 856.
 76. De la Torre R: Determinación de la actividad de superóxido dismutasa en poblaciones humanas normales y patológicas; Tesis Doctoral, Universidad Complutense, Madrid, 1995.
 77. De Lacruz JP, Villalobos MA, Carmona JA, Romero M, Agreda JM, de Lacuesta F. Antithrombotic potential of olive oil administration in rabbits with elevated cholesterol. *Thromb Res* 2000, 100: 305–315
 78. Devaraj S, Xu DY, Jialal I: C-reactive protein increases plasminogen activator inhibitor-1 expression and activity in human aortic endothelial cells: implications for the metabolic syndrome and atherothrombosis. *Circulation* 2003, 107:398–404
 79. Diaz Velez C, Garcia-Casticeiras S, Mendoza-Ramos E, Hernandez-Lopez E: Increased malondialdehyde in peripheral blood of patients with congestive heart failure. *Am Heart J* 1996; 131:146–152.
 80. DILDAR KONUKOĞLU, TÜLAY AKCAY, AND TIJEN ERDEM2 Susceptibility of Erythrocyte Lipids to Oxidation and Erythrocyte Antioxidant Status in Myocardial Infarction Department of Biochemistry Cerrahpaşa, a Medical Faculty, Istanbul, Turkey, and Clinical Biochemistry, Vol. 31, No. 8, 667–671, 1998
 81. Dumas, D., S. Muller, F. Gouin, F. Baros, M. L. Viriot, and J. F. Stoltz. 1997. Membrane fluidity and oxygen diffusion in cholesterol-enriched erythrocyte membrane. *Arch. Biochem. Biophys.* 341: 34–39.

82. Eling TE, Curtis JF, Harman LS, and Mason RP. Oxidation of glutathione to its free radical metabolite by prostaglandin H synthase. A potential endogenous substrate for the hydroperoxidase. *J Biol Chem* 261: 5023–5028, 1986.
83. Erikssen G., Liestol K., J. V. B jornholt, H. Stormorken, E. Thaulow et al Erythrocyte sedimentation rate: a possible marker of atherosclerosis. *Eur. Heart J.* 2000 21 1614-1620
84. Erikssen J., Mundal R, The non-infarct patient with coronary artery disease: can a high risk group be identified? *Ann NY acad Sci* 1982; 382: 438-9.
85. Esterbauer H and Cheeseman KH, Determination of aldehydic lipid peroxidation products: Malonaldehyde and 4-hydroxynonenal. *Methods Enzymol* 186: 407–421, 1990.
86. Falk E, Shah PF, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995; 92: 657-71
87. Flood C, Gustafsson M, Richardson PE, Harvey SC, Segrest JP, and Bore'n J. Identification of the proteoglycan binding site in apolipoprotein B48. *J Biol Chem* 277: 32228–32233, 2002.
88. Folsom AR, Ma J, Aggovern PG, Eckfeldt JH. Relation between plasma phospholipid saturation fatty acids and hyperinsulinemia. *Metabolism* 1996, 25: 223–228.
89. Frank CV, Weinblatt E, Shapiro S. Angina pectoris in men. Prognostic significance of selected medical factors. *Circulation* 1973; 47: 509.
90. Ghailani N., Guilemin C. and Vigneron C. Chronology of the formation of vesicles and membrane protein aggregates during erythrocyte aging. *Nouv. Rev. Fr. Hematol.*, 1995, v. 37, № 6, p. 313-319.
91. Gullledge AA, McShea C, Schwartz T, Koch G, Lord ST. Effects of hyper. brinogenemia on vasculature of C57BL/6 mice with and without atherogenic diet. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 130–35.
92. Gullledge AA, Rezaee F, Verheijen JH et al. A novel transgenic mouse model of hyper. brinogenemia. *Thromb Haemost* 2001; 86: 511–16.
93. Han H, Wang J, Zhang Y, Long H, Wang H, Xu D, Wang Z: HERG K channel conductance promotes H₂O₂-induced apoptosis in HEK293 cells: cellular mechanisms. *Cell Physiol Biochem* 2004;14:121-134.
94. Hatanaka K, Li XA, Masuda K, Yutani C, Yamamoto A: Immunohistochemical localization of C-reactive protein-binding sites in human atherosclerotic aortic lesions by a modified streptavidin-biotin-staining method. *Pathol Int* 1995, 45:635–641
95. Heinecke JW, Baker H, Rosen H, Puhl H, Jurgens G. Superoxide mediated modification of LDL by human arterial smooth muscle cell. *J Clin Invest* 1986;77:757–62.
96. Hicks RC, Golledge J, Mir-Hasseine R, Powell JT. Vasoactive effects of . brinogen on saphenous vein. *Nature* 1996; 379: 818–20.

97. Hitoshi Mineo, Hiroshi Hara Structure-dependent and receptor-independent increase in osmotic fragility of rat erythrocytes by short-chain fatty acids *Biochimica et Biophysica Acta* 1713 (2005) 113 – 117
98. Hoff HF, O'Neil JA. Oxidation of LDL: role in atherogenesis. *Klin Wochenschr* 1991;69:1032–8.
99. International Committee for Standardization in Hematology (Expert panel on Blood Rheology). Guidelines on selection of laboratory tests for monitoring the acute phase response. *J Clin Pathol* 1988;41; 1203-12
100. Isahwarlal Jialal, Sridevi Devaraj, Senthil K. Venugopal. C-reactive protein: Risk marker or Mediator in Atherothrombosis. *AHA* 2004. Brief reviews
101. Ivashchenko Y, Kramer F, Schaefer S, Bucher A, Veit K, Hombach V, Busch A, Ritzeler O, Dedio J, Torzewski J: The protein kinase C pathway is involved in C-reactive protein synthesis in human hepatocytes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005, 25:1–7
102. Jain SK, Mohandas N, Clark M, Shohet SB. The effect of malondialdehyde, a product of lipid peroxidation on the deformability dehydration and 51-Cr survival of erythrocyte. *Br J Haematol* 1983; 53: 247–55.
103. Janero DR, Malondialdehyde and thiobarbituric acid-reactivity as diagnostic indices of lipid peroxidation and peroxidative tissue injury. *Free Radic Biol Med* 9: 515–540, 1990.
104. Jesus Sanchez-Yagqe Abel Lopez-Revuelta, Jose I. Sanchez-Gallego, Angel Hernandez-Hernandez, Marcial Llanillo Increase in vulnerability to oxidative damage in cholesterol-modified erythrocytes exposed to t-BuOOH *Biochimica et Biophysica Acta* 1734 (2005) 74– 85
105. Jialal I, Devaraj S, Venugopal SK: C-reactive protein: risk marker or mediator in atherothrombosis? *Hypertension* 2004, 44:6–11
106. Jonasson L, Holm J, Skall O, Bondjers G, and Hansson GK. Regional accumulations of T cells, macrophages, and smooth muscle cells in the human atherosclerotic plaque. *Arteriosclerosis* 6: 131–138, 1986.
107. Kakauridze N., Tavchelidze T., Apakhidze G. – About microcirculation in atherosclerosis. -64-th Congress of the EAS Utrecht, -Netherlandes, -June 10-13. -1995.
108. Kanayama A, Inoue J, Sugita-Konishi Y, Shimizu M, and Miyamoto Y. Oxidation of I B_ at methionine 45 is one cause of taurine chloramine-induced inhibition of NF-B activation. *J Biol Chem* 277: 24049–24056, 2002.
109. Kang SW, Chae HZ, Seo MS, Kim K, Baines IC, and Rhee SG. Mammalian peroxiredoxin isoforms can reduce hydrogen peroxide generated in response to growth factors and tumor necrosis factor-alpha. *J Biol Chem* 273: 6297–6302, 1998.

110. Karl S. Lang, Philipp A. Lang, Christian Bauer, Christophe Duranton, T. Wieder, Stephan M. Huber and F. Lang Mechanisms of Suicidal Erythrocyte Death *Cell Physiol Biochem* 2005;15:195-202
111. Keaney JF Jr, Larson MG, Vasan RS, Wilson PW, Lipinska I, Corey D, Massaro JM, Sutherland P, Vita JA, and Benjamin EJ. Obesity and systemic oxidative stress: clinical correlates of oxidative stress in the Framingham Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 23: 434–439, 2003.
112. Keaney JF Jr, Simon DI, and Freedman JE. Vitamin E and vascular homeostasis: implications for atherosclerosis. *FASEB J* 13: 965–975, 1999.
113. Kenar JA, Havrilla CM, Porter NA, Guyton JR, Brown SA, Klemp KF, and Selinger E. Identification and quantification of the regioisomeric cholesteryl linoleate hydroperoxides in oxidized human low density lipoprotein and high density lipoprotein. *Chem Res Toxicol* 9: 737–744, 1996.
114. Kettle AJ, Clark BM, and Winterbourn CC. Superoxide converts indigo carmine to isatin sulfonic acid: implications for the hypothesis that neutrophils produce ozone. *J Biol Chem* 279: 18521–18525, 2004.
115. Kettle AJ, van Dalen CJ, and Winterbourn CC. Peroxynitrite and myeloperoxidase leave the same footprint in protein nitration. *Redox Report* 3: 257–258, 1997.
116. Kipshidze N., Kakauridze N., - Microcirculation and Hemostasis in atherosclerosis. -2-th Meeting “Epidemiology et prevention des CVD” October 24-26. -1996.- Strasburg. - N6555. -T.
117. Koenig W, Sund M, Frolich M et al. C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men. results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. *Circulation* 1999; 99: 237–42.
118. Kostner K, Hornykewycz S, Yang P et al. Is oxidative stress causally linked to unstable angina pectoris? A study in 100 CAD patients and matched controls. *Cardiovasc Res* 1997;36(3):330–6.
119. Lagendijk J, Ubbink JB, Delport R, Vermaak WJ, and Human JA. Ubiquinol/ubiquinone ratio as marker of oxidative stress in coronary artery disease. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol* 95: 11–20, 1997.
120. Landmesser U, Cai H, Dikalov S, McCann L, Hwang J, Jo H, Holland SM, and Harrison DG. Role of p47(phox) in vascular oxidative stress and hypertension caused by angiotensin II. *Hypertension* 40: 511–515, 2002.

121. Lang KS, Durant C, Poehlmann H, Myssina S, Bauer C, Lang F, Wieder T, Huber SM: Cation channels trigger apoptotic death of erythrocytes. *Cell Death and Differentiation* 2003;10(2):249-256.
122. Lendon CL, Davies MJ, Born GV, and Richardson PD. Atherosclerotic plaque caps are locally weakened when macrophages density is increased. *Atherosclerosis* 87: 87–90, 1991.
123. Letters JM, Witting PK, Christison JK, Westin Eriksson A, Pettersson K, and Stocker R. Changes to lipids and antioxidants in plasma and aortae of apoE-deficient mice. *J Lipid Res* 40: 1104–1112, 1999.
124. Lida K., Whitlow M.B. and Nussenzweig V. Membrane vesiculation protects erythrocytes from destruction by complement. *J. Immunol.*, 2001, v.147, № 8, p. 2638-2642.
125. Liu C, Wang S, Deb A, Nath KA, Katusic ZS, McConnell JP, Caplice NM: Proapoptotic, antimigratory, antiproliferative, and antiangiogenic effects of commercial C-reactive protein on various human endothelial cell types in vitro. Implications of contaminating presence of sodium azide in commercial preparation. *Circ Res* 2005, 97:135–143
126. Liu K, Cuddy TE, Pierce GN. Oxidative status of lipoproteins in coronary disease patients. *Am Heart J* 1992;123:285–90.
127. Liuzzo G. Biasucci L.M. Gallimore J.R. et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amiloid A protein in severe unstable angina. *N Endl J Med* 1994;331:417-424.)
128. Lou XJ, Boonmark NW, Horrigan FT et al. Fibrinogen deficiency reduces vascular accumulation of apolipoprotein(a) and development of atherosclerosis in apolipoprotein(a) transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 12591–95.
129. Ma J, Folsom R, Lewis L, Eckfeldt H. Relation of plasma phospholipids and cholesterol ester fatty acid composition to carotid artery intima-media thickness: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Am J Clin Nutr* 1997, 65: 551–559
130. Makoto Nakao, MD, PhD New insights into regulation of erythrocyte shape *Current Opinion in Hematology* 2002, 9:127–132
131. Manolov DE, Koenig W, Hombach V, Torzewski J: C-reactive protein and atherosclerosis—is there a causal link? *Histol Histopathol* 2003, 18:1189–1193
132. Maria Koter, Ida Franiak, Karolina Strychalska, Marlena Broncel, Julita Chojnowska-Jeziarska *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* 36 (2004) 205–215
133. Martin, S. J., Reutelingsperger, C. P., McGahon, A. J., Rader, J. A., van Schie, R. C., LaFace, D. M. & Green, D. R. (1995) *J. Exp. Med.* 182, 1545–1556. Damage to the structure of erythrocyte plasma membranes in patients with type-2 hypercholesterolemia

134. Martin, S. J., Reutelingsperger, C. P., McGahon, A. J., Rader, J. A., van Schie, R. C., LaFace, D. M. & Green, D. R. (1995) *J. Exp. Med.* 182, 1545–1556
135. Maseri A, Biasucci L.M, Liuzzo G. Inflammation in ischemic heart disease. *Br Med J* 1996;
136. Mates JM, Pírez-Gor mez C, Blanca M: Chemical and biological activity of free radical ‘scavengers’ in allergic diseases. *Clin Chim Acta* 2000;296:1–15.
137. Mauriello A, Sangiorgi G, Palmieri G et al. Hyper. brinogenemia is associated with speci. c histocytological composition and complications of atherosclerotic carotid plaques in patients affected by transient ischemic attacks. *Circulation* 2000; 101: 744–50.
138. Meade TW, Brozovic M, Chakrabarti RR et al. Haemostatic function and ischaemic heart disease: Principal results from the Northwick Park Heart Study. *Lancet* 1986; 2: 533–7.
139. Metha JL, Saldeen TG, Rand K. Interactive role of infection, inflammation and traditional risk-factors in atherosclerosis and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1217–25.
140. Montalescot G, Collet JP, Choussat R, Thomas D. Fibrinogen as a risk factor for coronary heart disease. *Eur Heart J* 1998; 19: H11-H17
141. Morel DW, Hessler JR, Chisolm GM. Low density lipoprotein cytotoxicity induced by free radical peroxidation of lipid. *J Lipid Res* 1983;24:1070–6.
142. Mundal R, Erikssen J, Rodahl K. Assessment of physical activity by questionnaire and personal interview with particular reference to fitness and coronary mortality. *Eur J Appl Physiol* 1987; 56: 145–52.
143. Navab M, Imes SS, Hama SY, Hough GP, Ross LA, Bork RW, Valente AJ, Berliner JA, Drinkwater DC, Laks H et al. Monocyte transmigration induced by modification of low density lipoprotein in coculture of human aortic wall cells is due to the induction of monocyte chemoattractant protein 1 synthesis and is abolished by high density lipoprotein. *J Clin Invest* 1991;88:2039–46.
144. Nievelstein PFEM, Fogelman AM, Mottino G, and Frank JS. Lipid accumulation in rabbit aortic intima 2 hours after bolus infusion of low density lipoprotein. A deep-etch and immunolocalization study of ultrarapidly frozen tissue. *Arterioscl Thromb* 11: 1795–1805, 1991.
145. Otterbein LE, Soares MP, Yamashita K, and Bach FH. Heme oxygenase-1: unleashing the protective properties of heme. *Trends Immunol* 24: 449–455, 2003.
146. Paravicini TM, Chrissobolis S, Drummond GR, and Sobey CG. Increased NADPH-oxidase activity and Nox4 expression during chronic hypertension is associated with enhanced cerebral vasodilatation to NADPH in vivo. *Stroke* 35: 584–589, 2004.

147. Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET: Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation* 2000, 102:2165–2168
148. Patrick Lyn, Uzick Michael cardiovascular Disease: C-Reactive Protein and Inflammatory Disease paradigm // alternative medicine review, V6, N3 2001 248-271
149. Pedro Gil Fernando Fariñas Angela Casado Encarnacio' n Lo' pez-Ferna' ndez// Malondialdehyde: A Possible Marker of Ageing// *Gerontology* 2002;48:209–214
150. Podrez EA, Abu-Soud HM, and Hazen SL. Myeloperoxidase-generated oxidants and atherosclerosis. *Free Radic Biol Med* 28: 1717–1725, 2000.
151. Puig JG and Ruilope LM. Uric acid as a cardiovascular risk factor in arterial hypertension. *J Hypertens* 17: 869–872, 1999.
152. Qiao Y, Yokoyama M, Kameyama K, and Asano G. Effect of vitamin E on vascular integrity in cholesterol-fed guinea pigs. *Arterioscl Thromb* 13: 1885–1892, 1993.
153. Raal FJ, Pilcher GJ, Veller MG, Kotze MJ, and Joffe BI. Efficacy of vitamin E compared with either simvastatin or atorvastatin in preventing the progression of atherosclerosis in homozygous familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 84: 1344–1346, 1999.
154. Raitakari OT, McCredie RJ, Witting P, Griffiths KA, Letters J, Sullivan D, Stocker R, and Celermajer DS. Coenzyme Q improves LDL resistance to ex vivo oxidation but does not enhance endothelial function in hypercholesterolemic young adults. *Free Radic Biol Med* 28: 1100–1105, 2000.
155. Rajagopalan S, Meng XP, Ramasamy S, Harrison DG, and Galis ZS. Reactive oxygen species produced by macrophage-derived foam cells regulate the activity of vascular matrix metalloproteinases in vitro. Implications for atherosclerotic plaque stability. *J Clin Invest* 98: 2572–2579, 1996
156. Ramachandran N, Root P, Jiang XM, Hogg PJ, and Mutus B. Mechanism of transfer of NO from extracellular S-nitrosothiols into the cytosol by cell-surface protein disulfide isomerase. *Proc Natl Acad Sci USA* 98: 9539–9544, 2001.
157. Rao GN, Katki KA, Madamanchi NR, Wu Y, and Birrer MJ. JunB forms the majority of the AP-1 complex and is a target for redox regulation by receptor tyrosine kinase and G protein-coupled receptor agonists in smooth muscle cells. *J Biol Chem* 274: 6003–6010, 1999.
158. Ravi K, Brennan LA, Levic S, Ross PA, and Black SM. S-nitrosylation of endothelial nitric oxide synthase is associated with monomerization and decreased enzyme activity. *Proc Natl Acad Sci USA* 101: 2619–2624, 2004.

159. Rayavara K, Kempaiah and Krishnapura Srinivasan Influence of dietary spices on the fluidity of erythrocytes in hypercholesterolaemic rats *British Journal of Nutrition* (2005), 93, 81–91
160. Reifenberg K, Lehr HA, Baskal D, Wiese E, Schaefer SC, Black S, Samols D, Torzewski M, Lackner KJ, Husmann M, Blettner M, Bhakdi S: Role of C-reactive protein in atherogenesis. Can the apolipoprotein E knockout mouse provide the answer? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005, 25:1635–1640
161. Retzinger GS, DeAngelis AP, Patuto SJ. Adsorption of fibrinogen to droplets of liquid hydrophobic phases. Functionality of the bound protein and biological implications. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 1948–57.
162. Rezaee F, Gijbels MJ, Offerman EH et al. Overexpression of fibrinogen in ApoE*3-Leiden transgenic mice does not influence the progression of diet-induced atherosclerosis. *Thromb Haemost* 2002; 88: 329–34.
163. Rhee SG, Chang TS, Bae YS, Lee SR, and Kang SW. Cellular regulation by hydrogen peroxide. *J Am Soc Nephrol* 14: S211– S215, 2003.
164. Ridker P. M. C-reactive protein and risk of future myocardial infarction and thrombotic stroke. *eur Heart J* 1998;
165. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997; 336: 973–9.
166. Ridker PM, Hennekens CH, Roitman-Johnson B, Stampfer MJ, Allen J. Plasma concentration of soluble intercellular adhesion molecule 1 and risk of future myocardial infarction in apparently healthy men. *Lancet* 1998; 315: 88-92
167. Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation*. 2003; 107: 363-369
168. Ross R. Atherosclerosis – an Inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999: 340: 115-26
169. Rotstein R., Zeltser D., Fusman R. et al. The inflammation meter (inflat): a new diagnostic approach to reveal the presence of an inflammatory response and for the assessment of its intensity. *isr med assoc J* 2000;2: 476-477
170. Salonen JT, Nyyssonen K, Salonen R, Lakka HM, Kaikkonen J, Porkkala-Sarataho E, Voutilainen S, Lakka TA, Rissanen T, Leskinen L, Tuomainen TP, Valkonen VP, Ristonmaa U, and Poulsen HE. Antioxidant Supplementation in Atherosclerosis Prevention (ASAP) study: a randomized trial of the effect of vitamins E and C on 3-year progression of carotid atherosclerosis. *J Intern Med* 248: 377–386, 2000.

171. Sambrano GR, Parthosathy S, Steinberg D. Recognition of oxidatively damaged erythrocytes by a macrophage receptor with specificity for oxidized low density lipoprotein. *Proc Nat Acad Sci USA* 1994;91:3265-69.
172. Savill, J., Fadok, V., Henson, P. & Haslett, C. 1993) *Immunol.Today* 14, 131–136.
173. Schillinger M, Exner M, Mlekusch W et al. Fibrinogen predicts restenosis after endovascular treatment of the iliac arteries. *Thromb Haemost* 2002; 87: 959–65.
174. Schmidt P, Youhnovski N, Daiber A, Balan A, Arsic M, Bachschmid M, Przybylski M, and Ullrich V. Specific nitration at tyrosine 430 revealed by high resolution mass spectrometry as basis for redox regulation of bovine prostacyclin synthase. *J Biol Chem* 278: 12813–12819, 2003.
175. Schmitz G, Herr AS, Rothe G. T-lymphocytes and monocytes in atherogenesis. *Herz* 1998; 23: 168-77.
176. Schneider C, Tallman KA, Porter NA, and Brash AR. Two distinct pathways of formation of 4-hydroxynonenal. Mechanisms of nonenzymatic transformation of the 9- and 13-hydroperoxides of linoleic acid to 4-hydroxyalkenals. *J Biol Chem* 276: 20831– 20838, 2001.
177. Schwartz CJ, Valente AJ, Sprague EA. The pathogenesis of atherosclerosis: An overview. *Clin Cardiol* 1991;14:1–16.
178. Schwenke DC and Carew TE. Initiation of atherosclerotic lesion in cholesterol-fed rabbits. II. Selective retention of LDL vs selective increases in LDL permeability in susceptible sites of arteries. *Arteriosclerosis* 9: 908–918, 1989.
179. Silva JP, Kohler M, Graff C, Oldfors A, Magnuson MA, Berggren PO, and Larsson NG. Impaired insulin secretion and beta cell loss in tissue-specific knockout mice with mitochondrial diabetes. *Nat Genet* 26: 336–340, 2000.
180. Simionescu M and Simionescu N. Proatherosclerotic events: pathobiochemical changes occurring in the arterial wall before monocyte migration. *FASEB J* 7: 1359–1366, 1993.
181. Singh A., Reinhard W. H. // *Sur. J. Clin. Invest.* -1991. – Vol. 6 – P. 597-600.)
182. Skalen K, Gustafsson M, Rydberg EK, Hulten LM, Wiklund O, Innerarity TL, and Bore'n J. Subendothelial retention of atherogenic lipoproteins in early atherosclerosis. *Nature* 417: 750–754, 2002.
183. Skinner KA, White CR, Patel R, Tan S, Barnes S, Kirk M, Darley-Usmar V, and Parks DA. Nitrosation of uric acid by peroxynitrite. Formation of a vasoactive nitric oxide donor. *J Biol Chem* 273: 24491–24497, 1998.

184. Steinbrecher UP, Parthasarathy S, Leake DS, Witztum JL, Steinberg D. Modification of low density lipoprotein by endothelial cells involves lipid peroxidation and degradation of low density lipopro phospholipids. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984;81:3883–7.
185. Sun H, Koike T, Ichikawa T, Hatakeyama K, Shiomi M, Zhang B, Kitajima S, Morimoto M, Watanabe T, Asada Y, Chen YE, Fan J: C-reactive protein in atherosclerotic lesions: its origin and pathophysiological significance. *Am J Pathol* 2005, 167:1139-1148
186. Taskinen S, Hyvonen M, Kovanen PT, Meri S, Pentikainen MO: C-reactive protein binds to the 3beta-OH group of cholesterol in LDL particles. *Biochem Biophys Res Commun* 2005, 329:1208–1216
187. Torzewski J, Bowyer DE, Waltenberger J, Fitzsimmons C: Processes in atherogenesis: complement activation. *Atherosclerosis* 1997, 132:131–138
188. Trion A, de Maat MP, Jukema JW, van der Laarse A, Maas MC, Offerman EH, Havekes LM, Szalai AJ, Princen HM, Emeis JJ: No effect of C-reactive protein on early atherosclerosis development in apolipoprotein E*3-Leiden/human C-reactive protein transgenic mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005, 25:1641–1646
189. Tsimikas S and Witztum JL. The oxidative modification hypothesis of atherosclerosis. In: *Oxidative Stress and Vascular Disease*, edited by Keaney JF. Boston: Kluwer, 2000, p. 49–74.
190. Van de Vijver LP, Steyger R, van Poppel G, Boer JM, Kruijssen DA, Seidell JC, and Princen HM. Autoantibodies against MDA-LDL in subjects with severe and minor atherosclerosis and healthy population controls. *Atherosclerosis* 122: 245–253, 1996.
191. Vendemiale G, Grattagliano I, Altomare E: An update on the role of free radicals and antioxidant defense in human disease. *Int J Clin Lab Res* 1999; 29: 49–55.
192. Veniant MM, Pierotti V, Newland D, Cham CM, Sanan DA, Walzem RL, and Young SG. Susceptibility to atherosclerosis in mice expressing exclusively apolipoprotein B48 or apolipoprotein B100. *J Clin Invest* 100: 180–188, 1997.
193. Verheggen P.W.H.M, de maat M.P.M Manger Cats V. et al. Inflammatory status as a main determinant of outcome in patients with unstable angina, independent of coagulation activator and endothelial cell function. *Eur Heart J* 1999;
194. Verma S, Wang CH, Li SH, Dumont AS, Fedak PW, Badiwala MV, Dhillon B, Weisel RD, Li RK, Mickle DA, Stewart DJ. A self-fulfilling prophecy; C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. *Circulation*. 2002; 106; 913-919

195. Virella G, Virella I, Leman RB, Pryor MB, and Lopes-Virella MF. Anti-oxidized low-density lipoprotein antibodies in patients with coronary heart disease and normal healthy volunteers. *Int J Clin Lab Res* 23: 95–101, 1993.
196. Waddington EI, Croft KD, Sienuarine K, Latham B, and Puddey IB. Fatty acid oxidation products in human atherosclerotic plaque: an analysis of clinical and histopathological correlates. *Atherosclerosis* 167: 111–120, 2003.
197. Walter H Reinhart Fibrinogen – marker or mediator of vascular disease? *Vascular Medicine* 2003; 8: 211–216
198. Wilhelmsen L, Svardsudd K, Korsan-Bengtson K et al. Fibrinogen as risk factor for stroke and myocardial infarction. *N Engl J Med* 1984; 311: 501–505.
199. Woon LA, Holland JW, Kable EP, Roufogalis BD: Ca²⁺ sensitivity of phospholipid scrambling in human red cell ghosts. *Cell Calcium* 1999;25:313- 320.
200. Xia H, Redman CM. Oxysterols suppress constitutive fibrinogen expression. *Thromb Haemost* 2003; 90: 43-51
201. Xiao Q, Danton MJS, Witte DP et al. Fibrinogen deficiency is compatible with the development of atherosclerosis in mice. *J Clin Invest* 1998; 101: 1184–94.
202. Yasojima K, Schwab C, McGeer EG, McGeer PL: Generation of C-reactive protein and complement components in atherosclerotic plaques. *Am J Pathol* 2001, 158:1039–1051
203. Yegin A, Yegin H, Aliciguzel Y, Deger N, Semiz E. Erythrocyte selenium–glutathione peroxidase activity is lower in patients with coronary atherosclerosis. *Jpn Heart J* 1997;38(6):793–8.
204. Zhou Q, Zhao J, Wiedmer T, Sims PJ: Normal hemostasis but defective hematopoietic response to growth factors in mice deficient in phospholipid scramblase 1. *Blood* 2002;99:4030-4038.
205. Zoppini G, Targher G, Monauni T, Faccini G, Pasqualini E, Martinelli C, Zenari M, Muggeo M: Increase in circulating products of lipid peroxidation in smokers with IDDM. *Diabetes Care* 1996;19:1233–1236.
206. Zwaka TP, Hombach V, Torzewski J: C-reactive protein-mediated low density lipoprotein uptake by macrophages. *Circulation* 2001, 103:1194–1197