

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი

თინათინ ხეცურიანი

ოქსიდაციური სტრესის და σ_1 რეცეპტორების როლი
პრეექლამპსიის განვითარებაში და მისი პათოგენეზური
მკურნალობა

14.00.01 - მეანობა და გინეკოლოგია

მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორის
სამეცნიერო ხარისხის მოსაპოვებლად წარმოდგენილი

დისერტაცია

- სამეცნიერო კონსულტანტები:
- ნინო მერაბიშვილი, მედიცინის მეცნიერებათა
დოქტორი, პროფესორი;
 - ვლადიმერ ბახუტაშვილი, მედიცინის
მეცნიერებათა დოქტორი, პროფესორი.
 - თამარ სანიკიძე, ბიოლოგიის მეცნიერებათა
დოქტორი, პროფესორი.

თბილისი

2006

ს ა რ ჩ ე ვ ი

შესავალი.

თავი I. ლიტერატურის მიმოხილვა.

1.1 იმუნური ტოლერანტობა ფეტალური ანტიგენების მიმართ.

1.2 σ რეცეპტორები – ლოკალიზაცია, ბიოლოგიური ფუნქციები, შესაძლებელი როლი ორსულობის დროს.

1.3 პლაცენტის ჟანგვითი მეტაბოლიზმის როლი პრეეკლამპსიის პათოგენეზში.

თავი II. მასალა და მეთოდები.

2.1 პაციენტების შერჩევა.

2.2 პრეეკლამპსიის მსგავსი სინდრომის ექსპერიმენტული მოდელირება ცხოველებში.

2.3 ლაბორატორული კვლევები.

თავი III. საკუთარი კვლევის შედეგები.

3.1 კლინიკური კვლევის შედეგები.

3.1.1 სისხლის პარამაგნიტური ცენტრების ცვლილებები.

3.1.2 ლიპიდური ცვლის მაჩვენებლების ცვლილებები ფიზიოლოგიურად მიმდინარე და პრეეკლამპსიით გართულებული ორსულობის დროს.

3.1.3 ერითროციტების დეფორმაბელობის ხარისხის ცვლილებები ფიზიოლოგიურად მიმდინარე და პრეეკლამპსიით გართულებული ორსულობის დროს.

3.1.4 სისხლის ანტიოქსიდანტური ფერმენტების აქტივობის ცვლილებები ფიზიოლოგიურად მიმდინარე და პრეეკლამპსიით გართულებული ორსულობის დროს.

3.1.5 სისხლში ენდოთელინის შემცველობის ცვლილებები ფიზიოლოგიურად მიმდინარე და პრეეკლამპსიით გართულებული ორსულობის დროს.

3.1.6 სისხლში პროგესტერონის და ესტრადიოლის შემცველობის ცვლილებები ფიზიოლოგიურად მიმდინარე და პრეეკლამპსიის სინდრომით გართულებული ორსულობის დროს.

3.1.7 პლაცენტას პარამაგნიტური ცენტრების ცვლილებები ფიზიოლოგიურად მიმდინარე და პრეეკლამპსიის სინდრომით გართულებული ორსულობის დროს.

3.1.8 პლაცენტაში σ რეცეპტორების ცვლილებები ფიზიოლოგიურად მიმდინარე და პრეეკლამპსიის სინდრომით გართულებული ორსულობის დროს.

3.2. ექსპერიმენტული კვლევის შედეგები

ექსპერიმენტული კვლევის შედეგები ზღვის გოჭებში ფიზიოლოგიურად, ოქსიდაციური სტრესის პირობებში მიმდინარე მაკეობის და მისი მკურნალობის დროს.

3.2.1. სისხლის პარამაგნიტური ცენტრების ცვლილებები ზღვის გოჭებში ფიზიოლოგიურად, ოქსიდაციური სტრესის პირობებში მიმდინარე მაკეობის და მისი მკურნალობის დროს.

3.2.2 ზღვის გოჭების სისხლის ანტიოქსიდანტური ფერმენტების აქტივობის ცვლილებები ფიზიოლოგიურად, ოქსიდაციური სტრესის პირობებში მიმდინარე მაკეობის და მისი მკურნალობის დროს.

3.2.3 ზღვის გოჭების სისხლში ენდოთელინის შემცველობის ცვლილებები ფიზიოლოგიურად, ოქსიდაციური სტრესის პირობებში მიმდინარე მაკეობის და მისი მკურნალობის დროს.

3.2.4 ზღვის გოჭების სისხლში პროგესტერონის და ესტრადიოლის შემცველობის ცვლილებები ფიზიოლოგიურად, ოქსიდაციური სტრესის პირობებში მიმდინარე მაკეობის და მისი მკურნალობის დროს.

3.2.5 ზღვის გოჭების პლაცენტის პარამაგნიტური ცენტრების ცვლილებები ფიზიოლოგიურად მიმდინარე და ოქსიდაციური

სტრესის ფონზე მიმდინარე მაკეობის და მისი მკურნალობის დროს.

3.2.6 ზღვის გოჭების პლაცენტის მიკროჰისტოლოგიური კვლევის შედეგები ფიზიოლოგიურად მიმდინარე, ოქსიდაციური სტრესით გართულებული მაკეობის და მისი მკურნალობის დროს.

3.2.6.1 ზღვის გოჭის პლაცენტა ნორმაში.

3.2.6.2 ზღვის გოჭის პლაცენტის მორფოლოგიური ცვლილებები ოქსიდაციური სტრესის პირობებში მიმდინარე მაკეობის დროს.

3.2.6.3 ზღვის გოჭის პლაცენტის მორფოლოგიური ცვლილებები ოქსიდაციური სტრესის ფონზე მიმდინარე მაკეობის და მისი ანტიოქსიდანტური პრეპარატების ნაკრებით მკურნალობის დროს.

თავი IV. საკუთარი შედეგების განსჯა.

დასკვნები.

პრაქტიკული რეკომენდაციები.

გამოყენებული ლიტერატურა.

შესავალი

პრობლემის აქტუალობა:

ადამიანზე სულ უფრო მზარდი ინტენსივობით მოქმედ მრავალფეროვან სტრეს-ფაქტორის მიმართ ორსულის და ნაყოფის ორგანიზმი განსაკუთრებით მგრძობიარეა. დამაზიანებელ აგენტთა ზემოქმედება იწვევს ნივთიერებათა ცვლის, ქსოვილებისა და ორგანოების ფუნქციის, ფეტოპლაცენტური ჰომეოსტაზის მოშლას, ორსულობის ადრეული და გვიანი ტოქსიკოზების განვითარებას, ორსულობის დრომდე მიუტანლობას, მკვდარშობადობას (Jekson A.A. et al., 2003, Kვინტრაია ნ., 2003). სწორედ ამიტაა პირობადებული განსაკუთრებული ყურადღება ორსულთა პათოლოგიის მიზეზებისა და მექანიზმების მიმართ (Coyswell M.E. et. al., 2003, King J. C. 2003, Niggers Y., Golobnberg R.L., 2003,

Gluckman P.J., Pinal C.S, 2003, Fall C.H.D. et al. 2003). აღნიშნული სრულად ეხება ორსულობის ერთ-ერთ ყველაზე ხშირ და მძიმე გართულებას – პრეეკლამპსიას.

პრეეკლამპსია – ორსულობისათვის სპეციფიური სინდრომია, რომელიც კლინიკურად ვლინდება გესტაციის 20 კვირის შემდეგ მომატებული არტერიული წნევით, პროტეინურიით და დემით. პრეეკლამპსია გვხვდება ორსულების 2-7%-ში და წარმოადგენს მშობიარე ქალების სიკვდილობის ძირითად მიზეზს აშშ და დასავლეთ ევროპაში. მიუხედავად მნიშვნელოვანი წარმატებებისა პრეეკლამპსიის ეტიოლოგიისა და პათოგენეზის კვლევაში, მკურნალობის მეთოდების დახვეწაში, ამ პათოლოგიის ირგვლივ კვლავ რჩება მრავალი ჯერ კიდევ გაურკვეველი საკითხი, რომელიც გადაუდებელ შესწავლას საჭიროებს.

მრავალრიცხოვანი ფაქტები მეტყველებენ იმის შესახებ, რომ პრეეკლამპსიის გამოვლინებები, სისხლძარღვთა რეაქტიულობის ცვლილებები, ანგიოსპაზმისა და მულტიორგანული პათოლოგიის ჩათვლით, პირობადებულია დედის სისხლძარღვთა ენდოთელიუმში პათოლოგიური ცვლილებების განვითარებით (Hang T.H. et al 2002, Redwan G.W.G. et. al. 2000, Hubel C.A 2000). გამოთქმულია მოსაზრება, რომ სისხლძარღვთა ენდოთელიუმის სტრუქტურული და ფუნქციური ცვლილებების ჩამოყალიბებაში გენეტიკურ, იმუნოლოგიურ, დიეტურ ფაქტორებთან ერთად ჟანგვითი სტრესი და აზოტის ჟანგის უკმარისობა მნიშვნელოვან როლს ასრულებს (Jauniaux E. et al 2000, Sugino N. et al 2000, Kankofer M. 2001, Haddan E,F. et al. 1997, Hung T. – H. et al. 2001, Chwalisz K. et al 1996., Huberl C.A. 1999). ფიქრობენ, რომ უკანასკნელი შესაძლოა ვითარდება NO-ს პეროქსინიტრინად გარდაქმნის ან NO-სინთაზების აქტივობის დაქვეითების გამო. NO-სინთაზას (განსაკუთრებით eNOS) აქტივობაზე ზეგავლენას მრავალი ფაქტორი ახდენს, მათ შორის კი სისხლში ქოლესტეროლის შემცველობა, რაც პრეეკლამპსიისათვის დამახასიათებელი ვაზოკონსტრიქციის ჩამოყალიბებაში ამ ნაერთის შესაძლო მნიშვნელობაზე მიუთითებს.

ამავე დროს ფიქრობენ, რომ ენდოთელის დისფუნქციის გამომწვევი ფაქტორების ძირითადი წყარო თვით პლაცენტაა (Redman C.W. 1991). სტრესული

ფაქტორის ზემოქმედებით პლაცენტაში განვითარებული ჰიპოქსია და ჟანგვითი სტრესი იწვევს მის (როგორც ორსული ქალის ძირითადი ჰორმონმაპროდუცირებელი ორგანოს) ფიზიოლოგიურ დისფუნქციას, რაც ციკლოოქსიგენაზას (COX-2) აქტივაციას, პროსტაგლანდინების, თრომბოქსანების და ენდოთელინ-1-ის (Walsh S.C. 1994, Walsh S.C., Wang Y., 1993), TNF- α -ს (Bengo D.F. et al. 1997, Redman C., Saks G., et al. 1999, Saks G., 1998) გაძლიერებულ წარმოქმნას განაპირობებს. ამ ნაერთებს კი ძალუბთ დედის ორგანიზმში ენდოთელუმის დისფუნქციის გამოწვევა. დასაშვებია, რომ ჰიპოქსიურ პლაცენტაში ოქსიდაციური სტრესის განვითარების შედეგად მცირდება ანტიოქსიდანტური ფერმენტების აქტივობაც (Takehara Y. et al. 1990, Sekiba K., et al. 1979, Pandey S. et al. 1995, Myattl et al. 1997), მასში იცვლება NO-ს წარმოქმნის ინტენსივობა (Lad J.A 1999, Voshimura T., et al. 2000, Bahimshi CS., 1999, Zhao Y., et al. 1999, Chen H., et al. 1999, Nipolitano M., 2000), mdtbslt,f tcnhjuty,t,bc (17-tcnhflbjkbc) ghjlemwbf (Zeislar H., et al, 2002).

როგორც ცნობილია, ესტროგენები ააქტივებენ ენდოთელურ eNOS (Hisamoto K. et al. 2000, Chen Z. et al, 1999), იწვევენ ინდუციბელური iNOS გენის ექსპრესიას (Walsh L.S. et al 2003). E. Svedas-ის და თანაავტორების მიერ (2002) ნაჩვენები იქნა, რომ პრეეკლამპსიით დაავადებული ქალების იზოლირებული მიომეტრიუმის არტერიებში 17-ესტრადიოლი ამცირებს სისხლძარღვების ბაზალურ ტონუსს NO-ს სინთეზზე მოქმედების გზით.

ზემოთქმულიდან გამომდინარე, უნდა ვიფიქროთ, პლაცენტის ჰიპოქსიური დაზიანება და მასში ჟანგვითი სტრესის განვითარება, შესაძლოა, მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ პრეეკლამპსიის პათოგენეზში. დასაშვებია, რომ ჟანგვითი სტრესი იწვევს ვაზოკონსტრიქტორების (თრომბოქსანების, ენდოთელინის და სხვ.) გაძლიერებულ წარმოქმნას, რელაქსანტების (NO-ს, პროსტაციკლინის და სხვ.), მათი სტიმულატორების - ესტროგენების სინთეზის დაქვეითებას, დედის ორგანიზმში სისხლძარღვთა ენდოთელიუმის დაზიანებას, ანგიოსპაზმს და უტერო-პლაცენტური სისხლის მიმოქცევის მოშლას. ამ პროცესში განსაზღვრული ფუნქცია უნდა ჰქონდეს NO-ს და ენდოთელინს. მაგრამ ლიტერატურაში

არსებული მონაცემები ეკლამპსია-პრეეკლამპსიის დროს NO-სა და ენდოთელინის შემცველობის შესახებ არაერთგვაროვანია და ამ ნაერთების აქტივობის სხვადასხვაგვარ ცვლილებაზე მეტყველებენ. ეს გარემოება NO-სა და ენდოთელინის შემცველობის, მათი ურთიერთდამოკიდებულების მექანიზმების დაწვრილებით შესწავლის საჭიროებას ბადებს.

ცნობილია, რომ კრუნჩხვების და, კერძოდ ორსულობასთან დაკავშირებული დაკავშირებული კრუნჩხვების, პათოგენეზში დიდი მნიშვნელობა აქვს σ_1 რეცეპტორებს. ისინი ამოდულირებენ ნეიროჰიპოფიზის პეპტიდერგული ტერმინალის აღზნებადობას K^+ პოტენციალზე დამოკიდებულ არხებში იონური ნაკადის ინჰიბიციის მეშვეობით (Wilk et al., 1999, Lapardes P.J., et al., 2000). σ_1 რეცეპტორები ნანახია თავის ტვინში და პერიფერიულ ქსოვილებში, მათ შორის პლაცენტაში. ისინი მონაწილეობენ მრავალი ფიზიოლოგიური და პათოფიზიოლოგიური პროცესების, ენდოგენური სტეროიდული ჰორმონების ბიოსინთეზის, ენდოკრინული და იმუნური პასუხის (Su, 1993, Bowen, 1993), ორგანოთა მოტორული ფუნქციის რეგულაციაში. σ_1 რეცეპტორები აინჰიბირებენ იშემია-ინდუცირებული გლუტამატის გამოყოფას და პოსტსინაპსური Ca^{2+} -იონების ნაკადის მომატებას, არეგულირებენ NMDA (N-მეთილ-D-ასპარტატ) რეცეპტორების სტიმულაციით გამოწვეულ ნეირონულ პასუხს, გლუტამატ-სტიმულირებული nNOS აქტივობასა და NO-ს ციტოტოქსიკურობას.

P.J. Luparlus-მა და თანაავტორებმა (2000) აჩვენეს, რომ σ რეცეპტორებით გაშუალებული სიგნალის გადაცემა მიმდინარეობს არა G-პროტეინის აქტივაციის და ფოსფორილირების გზით, არამედ შემოსისაზღვრება მემბრანით და ხორციელდება მემბრანულ პროტეინებთან (ანკირინთან) უშუალო ურთიერთქმედების გზით. ეს მექანიზმი მრავალი მეორადი სიგნალის გადაცემის საშუალებას იძლევა. არსებობს მონაცემები, რომ σ_1 რეცეპტორების აქტივაცია ასტიმულირებს GTP-აზას, შესაძლოა NO-დამოკიდებული მექანიზმის საშუალებით. შესაბამისად, ეკლამპსიური კრუნჩხვების პათოგენეზში სავსებით დასაშვებია NO-სა და σ_1 რეცეპტორების ურთიერთდაკავშირებული მოქმედება.

ამავე დროს არსებობს მონაცემები NO-ს დამთრგუნველი როლის შესახებ კრუნჩხვითი აქტივობის რეგულაციაში (Башкатов В.Г., Раевский К.С., 1998, Maggio R., et al., 1995, Theard M.A.S., et al., 1993, Mulsch A., et al., 1994). ითვლება, რომ NO-ს ახასიათებს დაცვითი, ანტიკონვულსიური მოქმედება შეტევის დაწყებამდე და არ მოქმედებს გენერალიზირებული შეტევის შემდეგ ეტაპებზე (Башкатов В.Г., Раевский К.С., 1998). შესაბამისად, პრეკლამპსიისათვის დამახასიათებელი აზოტის ჟანგის უკმარისობა, აგრეთვე σ_1 რეცეპტორების ცვლილებები, შესაძლოა, განსაზღვრულ როლს ასრულებენ ეკლამპსიასთან დაკავშირებული კრუნჩხვების პათოგენეზში. ამასთან დაკავშირებით ინტერესს იწვევს ორსული ქალის პლაცენტაში σ_1 htwtgnjht, bc itvwdtkj, bc (fmnbdj, bc) ცვლილებების შესწავლა და სისხლში ამ რეცეპტორების ენდოგენური ლიგანდის - პროგესტერონის, შემცველობასთან კორელაციის დადგენა ფიზიოლოგიური და ტოქსიკოზით მიმდინარე ორსულობის დროს.

ამრიგად, ლიტერატურის ანალიზი გვიჩვენებს, რომ პრეკლამპსიის პათოგენეზში ჟანგვითი პროცესების გაძლიერებას, აზოტის ოქსიდის შემცველობის და σ_1 - რეცეპტორების ცვლილებებს მნიშვნელოვანი როლი ენიჭება. მაგრამ, მათი კონკრეტული ადგილი და როლი აღნიშნული პათოლოგიის მექანიზმში გაურკვეველი რჩება. უცნობია აღნიშნული პათოლოგიის დროს თვით პრო- და ანტიოქსიდაციური პროცესების, NO-სა და σ_1 - რეცეპტორების ცვლილებების მაინდუცირებელი მექანიზმები. პრობლემაში გარკვევისათვის აუცილებელია პრეკლამპსიის დროს პლაცენტასა და სისხლში განვითარებული ცვლილებების არსში ღრმა წიაღსვლა. პირველ რიგში ეს ეხება ჟანგვა-აღდგენითი რეაქციების ხასიათის კვლევას უჯრედულ და მოლეკულურ დონეზე, უჯრედთა ფუნქციის რეგულაციაში მონაწილე რეცეპტორების და ბიოლოგიურად აქტიური ნივთიერებების შემცველობისა და აქტივობის შესწავლას, ანუ იმ ცვლილებებს, რომლებიც ქმნიან პრეკლამპსიის დროს განვითარებული პროცესების პათოფიზიოლოგიურ არსს და კლინიკური გამოვლინებების საფუძველს.

კვლევის მიზანი და ამოცანები.

ზემოთქმულიდან გამომდინარე, მიზნად დავისახეთ ორსულთა პრეეკლამპსიის დროს პლაცენტაში და მთლიანად ორგანიზმში σ_1 რეცეპტორების და აზოტის ოქსიდის ცვლილებების, ჟანგვითი სტრესის მექანიზმების გამოვლენა და მათი როლის დადგენა აღნიშნული პათოლოგიის მექანიზმში, ამის საფუძველზე პათოგენეზური მკურნალობის გზების შემუშავება.

დასახული მიზნის მიღწევა მოითხოვს შემდეგი ამოცანების გადაჭრას:

1. პლაცენტის ოქსიდაციური დაზიანების მექანიზმების დადგენა, რისთვისაც კლინიკაში (ფიზიოლოგიურად და პრეეკლამპსიით გართულებული ორსულობის დროს) და ექსპერიმენტში (ზღვის გოჭების ფიზიოლოგიური და ოქსიდაციური სტრესის ფონზე მიმდინარე მაკეობის დროს) შესწავლილი იქნება:

ა. პლაცენტის (როგორც დედის, ასევე ნაყოფის მხრიდან) მიტოქონდრიული სუნთქვის ინტენსივობის და ელექტრონების სატრანსპორტო ჯაჭვის მთლიანობის ამსახველი (უბისემიქინონების, NADH დეჰიდროგენაზას და ადრენოდოქსინის FeS ცენტრების, ციტოქრომ P-450-ის), რკინის შემცველი პარამაგნიტური კომპლექსების (Fe^{2+} , Fe^{3+} -ტრანსფერინი), აზოტის ჟანგის მეტაბოლიზმის (თავისუფალი NO, Hb-NO, FeS-NO) ელექტრონულ-პარამაგნიტური (ეპრ) სიგნალები, თავისუფალრადიკალური ჟანგვის ინტენსივობის (სპინმონიშნული ჟანგბადის და ლიპიდების თავისუფალი რადიკალების, აზოტის ჟანგის) ამსახველი პარამეტრები ეპრ-სპექტროსკოპიული მეთოდით, სპინხაფანგების გამოყენებით.

ბ. სისხლში ანტიოქსიდანტური ფერმენტების (ცერულოპლაზმინის, Fe^{3+} -ტრანსფერინის, კატალაზას, გლუტათიონრედუქტაზას, სუპეროქსიდდისმუტაზას გლუკოზო-6-ფოსფატდეჰიდროგენაზას) და პროოქსიდანტური სისტემის (Mn^{2+} , Fe^{2+} იონების, ლიპიდების და ჟანგბადის თავისუფალი რადიკალების, აზოტის ჟანგის) და აგრეთვე Met-Hb, დეზოქსიჰემოგლობინის NO-სთან კომპლექსების (Hb-NO)

შემცველობა ეპრ-სპექტროსკოპიის და სპექტროფოტომეტრული მეთოდების გამოყენებით.

ვ. სისხლში ქოლესტეროლის და ტრიგლიცერიდების შემცველობის განსაზღვრა.

2. პრეკლამპსიისა და ეკლამპსიის პათოგენეზში σ_1 რეცეპტორების როლის დადგენის $vbybs$ $gkfwtynfib$ σ $htwtgnjht, bc$ $ufycfpqdhf$ რადიოლიგანდური მეთოდით ფიზიოლოგიური და პრეკლამპსიით გართულებული ორსულობის დროს (კლინიკაში).

3. ფიზიოლოგიურად და პრეკლამპსიით გართულებული ორსულობის დროს (კლინიკასა და ექსპერიმენტში) სისხლში ვაზოაქტიური ნაერთების (NO, ენდოთელინ-1-ის), ესტროგენების და პროგესტერონის შემცველობის განსაზღვრა იმუნოფერმენტული, და ეპრ-სპექტროსკოპული (სპინხაფანგების მეშვეობით) მეთოდების გამოყენებით.

4. ექსპერიმენტში ზღვის გოჭებზე ოქსიდაციური სტრესის ფონზე მიმდინარე მაკეობის დროს პლაცენტაში განვითარებული მიკრომორფოლოგიური ცვლილებების დადგენა.

5. ექსპერიმენტში ზღვის გოჭებზე ოქსიდაციური სტრესის ფონზე მიმდინარე მაკეობის დროს ყველა შესწავლილ (ზემოთჩამოთვლილ) პარამეტრზე ანტიოქსიდანტური პრეპარატების ნაკრების (აქტოვეგინი – ვიტამინი C + ვიტემინი E) და პლაფერონ ლბ-ს მაკორეგირებელი მოქმედების შესაძლებლობისა და მექანიზმების შესწავლა.

შრომის მეცნიერული სიახლე.

პირველად:

კომპლექსურად შესწავლილია ორსულთა ჰომეოსტაზის მართვის სხვადასხვა სისტემების (ფეტო-პლაცენტური, რეცეპტორული, ჰორმონული, ვაზომოტორული, პრო- და ანტიოქსიდანტური) ფუნქციონირება

ფიზიოლოგიურად მიმდინარე და პრეეკლამპსიით გართულებული ორსულობის დროს.

ნაჩვენებია, რომ პლაცენტას ჟანგვითი მეტაბოლიზმის ინტენსივობა განსხვავებულია საშვილოსნოს და ნაყოფის მხრიდან, რაც მისი მორფო-სტრუქტურული აგებულებით და ჟანგბადით მომარაგების თავისებურებითაა განპირობებული.

დადგენილია, რომ პლაცენტაში ვაზოაქტიური ნაერთების (NO-ს, ენდოთელინ-1-ის, სტეროიდული ჰორმონების (პროგესტერონის და ესტრადი-ოლის) სინთეზის დარღვევა მასში ოქსიდაციური სტრესის განვითარების შედეგს წარმოადგენს და სისხლძარღვთა რეაქციულობის მომატებას განაპირობებს.

დადგენილია, რომ პრეეკლამპსიის დროს პლაცენტაში იზრდება σ_1 რეცეპტორების რაოდენობა, რაც წარმოადგენს სისხლში ამ რეცეპტორების ენდოგენური ლიგანდის, პროგესტერონის, შემცველობის შემცირებაზე საპასუხო რეაქციის გამოვლინებას.

პირველად გამოთქმულია მოსაზრება, რომ ორსულობის დროს პროგესტერონის იმუნომოდულატორული და ვაზორეაქციული აქტივობის (სისხლძარღვების კედლების ელექტროლიტური ბალანსის რეგულაციის გზით) გამოვლინება ხორციელდება σ_1 რეცეპტორების მეშვეობით;

პირველად, პრეეკლამპსიის სინდრომის ექსპერიმენტული მოდელირების პირობებში (ოქსიდაციური სტრესის მეშვეობით) გავლებული პარალელები ორსული ქალების და ექსპერიმენტული ცხოველების მეტაბოლიზმის ამსახველ პარამეტრებს შორის; ნაჩვენებია ანტიოქსიდანტური პრეპარატების ნაკრების (აქტოვეგინი – ვიტამინი C + ვიტამინი E) და პლაფერონ ლბ-ს ეფექტურობა პლაცენტაში ოქსიდაციური სტრესით ინდუცირებული მორფო-სტრუქტურული და ფუნქციური (სტეროიდოგენეზის, ჟანგვითი მეტაბოლიზმის) ცვლილებების კორექციისათვის.

დაცვაზე გამოტანილი ძირითადი დებულებები.

1. ჟანგვითი მეტაბოლიზმი წარმოადგენს პლაცენტის ფუნქციონირების ერთ-ერთ უმნიშვნელოვანეს რეგულატორულ ფაქტორს, რომელიც

არეგულირებს ენერგოგენეზის, სტეროიდოგენეზის და ვაზორეაქციული ნაერთების სინთეზის ინტენსივობას, ამ გზით უზრუნველყოფს ორგანიზმის იმუნური სისტემის რეცეპტორების ფუნქციონირებას, სისხლძარღვების ვაზორეაქციულობის მოდულაციას და განსაზღვრავს ორსულობის გამოსავალს.

2. ორსულობის დროს სინციტიოტროფობლასტების σ_1 რეცეპტორების და მათი ენდოგენური ლიგანდის ურთიერთქმედება ორგანიზმში ვაზორეაქციული ნაერთების (ენდოთელინ-1-ის, აზოტის ჟანგის) წარმოქმნის ინტენსივობას და სისხლძარღვების რეაქციულობას განსაზღვრავს.
3. ექსპერიმენტული პრეკლამპსიის ანტიოქსიდანტური პრეპარატების ნაკრებით (აქტოვეგინი + ვიტამინი E + ვიტამინი C) და პლაფერონ ლბ-თი ეფექტური მკურნალობა კიდევ ერთხელ ადასტურებს ოქსიდაციური სტრესის მნიშვნელოვან როლს პრეკლამპსიის პათოგენეზში.

ნაშრომის პრაქტიკული ღირებულება.

1. ჩატარებული გამოკვლევების საფუძველზე დადგენილია პრეკლამპსიით მიმდინარე ორსულობის განვითარების ზოგიერთი ახალი მექანიზმები, კერძოდ, σ_1 რეცეპტორების როლი ამ სინდრომის პათოგენეზში. მიღებული შედეგები საშუალებას გვაძლევს პრეკლამპსიის დროს σ_1 რეცეპტორების პოტენციური თერაპიული სამიზნეების როლში გამოყენების შესაძლებლობის შესახებ გავაკეთოთ დასკვნა.
2. დადგენილია პლაცენტის ოქსიდაციური დაზიანების როლი პრეკლამპსიის პათოგენეზში. გამოვლენილი იქნა ამ დაავადების ზოგიერთი პროგნოზული მნიშვნელობის პარამეტრიც.
3. ექსპერიმენტში ზღვის გოჭებზე შესწავლილი იქნება ჟანგვითი სტრესის ინტენსივობაზე სხვადასხვა პრეპარატების მოქმედების ეფექტურობისა, რის საფუძველზე რეკომენდაციას გავუწევთ ამ პრეპარატების ჩართვას [ანტიოქსიდანტური პრეპარატების ნაკრების (აქტოვეგინი + ვიტამინი C

+ ვიტემინი E) და პლაფერონ ლბ-ს] ორსულთა პრეეკლამპსიის მკურნალობის სქემაში.

ნაშრომის აპრობაცია.

დისერტაციის ძირითადი დებულებები მოხსენებულია... თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის მეანობისა და გინეკოლოგიის 12 კათედრის და მეან-გინეკოლოგთა ასოციაციის გაერთიანებული სხდომაზე (ოქმი 15, 29.XII - 2005 წ.).

პუბლიკაციები.

სადისერტაციო თემის ირგვლივ გამოქვეყნებულია 13 სამეცნიერო ნაშრომი საერთაშორისო მიმოქცევის ჟურნალებში.

დისერტაციის მოცულობა და სტრუქტურა.

სადისერტაციო ნაშრომი შეიცავს 192 ნაბეჭდ გვერდს. შედგება თავებისაგან: შესავალი, ლიტერატურის მიმოხილვა, კვლევის მასალა და მეთოდები, საკუთარი გამოკვლევები, მიღებული შედეგების განხილვა, დასკვნები და პრაქტიკული რეკომენდაციები. დისერტაცია ილუსტრირებულია 14 დიაგრამით, 19 ფოტოსურათით, 14 ცხრილით. გამოყენებული ლიტერატურის ნუსხა მოიცავს 340 წყაროს.

თავი I

ლიტერატურის მიმოხილვა

1.1 იმუნური ტოლერანტობა ფეტალური ანტიგენების მიმართ

განაყოფიერებული კვერცხუჯრედი შეიცავს ნახევრად დედისეულ და ნახევრად მამისეულ გენომს, რის გამოც დედის იმუნური სისტემა უნდა აღიქვამდეს მას როგორც სემიალოგენურ ტრანსპლანტანტს (Abbas A.K., et al, 1994) და ცდილობდეს მის მოშორებას (Bauma G.S., et al., 1996). სინამდვილეში ეს ასე არ ხდება. დედის იმუნური სისტემის ტოლერანტობა ფეტალური “ტრანსპლანტანტის” მიმართ წარმოადგენს გამოცანას, რომელიც ნახევარი

საუკუნის განმავლობაში იპყრობს მეცნიერების ინტერესს. 1953 წელს ჟურნალ "Nature"-ში გამოქვეყნებულ სტატიაში Billingham-მა და Medawar-მა (Billingham R.E., Medawar P.B., 1953) ამ საკითხთან დაკავშირებით შესთავაზეს 4 ჰიპოთეზა: (1) კვერცხუჯრედს არ გააჩნია იმუნოგენობა, (2) იმუნური პასუხი მნიშვნელოვნად მცირდება ორსულობის დროს, (3) საშვილოსნოს გააჩნია იმუნოპრივილეგირებული მდებარეობა და (4) პლაცენტა წარმოქმნის იმუნურ ბარიერს.

შემდგომში მეცნიერებმა ექსპერიმენტული კვლევებით უარყვეს პირველი სამი ჰიპოთეზა (Hoskin D.W., Murjita R.A., 1989). მეოთხე ჰიპოთეზა, პლაცენტას მიერ წარმოქმნილი იმუნური ბარიერის არსებობის შესახებ, სახეშეცვლილი ფორმით ხმარებაშია დღემდე. თავდაპირველად ითვლებოდა, რომ პლაცენტური ბარიერი პასიურია, მაგრამ მოგვიანებით ნაჩვენები იქნა, რომ პლაცენტას ახასიათებს აქტიური ტოლერანტობა (Petraglia F., et al., 1996).

მაშასადამე, დედის ორგანიზმში ორსულობის შენარჩუნება განპირობებულია ფეტო-პლაცენტური ბარიერის არსებობით, რომელიც ამცირებს ურთიერთქმედებას ნაყოფის ქსოვილსა და დედის ლიმფოციტებს შორის (Chaouat G., et al., 1983) და/ან უზრუნველყოფს დედის ორგანიზმში იმუნური სისტემის პასუხის ფუნქციურ ცვლილებას (Sargent I.L., 1993) მისი იმუნოკომპეტენტობის შენარჩუნებით ინფექციებისა და ტრანსპლანტანტების მიმართ (Falkoff R., 1998, Ferst M.R., et al., 1995). იმუნოტოლერანტობა ნაყოფის მიმართ განპირობებულია, ძირითადათ, დედის იმუნური სისტემის შემდეგი ფაქტორებით: 1) HLA-G-ს ექსპრესია ტროფობლასტურ უჯრედებზე; 2) Th1/Th2 შეფარდების ცვლილება; 3) ციტოტოქსიური T ლიმფოციტების და ნატურალური კილერების (NK) უჯრედების დაუნრეგულაცია და 4) "პროტექტორული" ანტისხეულების სინთეზი (Abbas A.K., et al, 1994).

BHLA I კლასი ანტიგენები იყოფა ორ ოჯახად, რომლებიც ხასიათდებიან განსხვავებული ჰომოლოგიურობით სეკვენციის დონეზე და გამოხატული მსგავსობით მეორად სტრუქტურაში (O'Callaghan C.A., Bell J.I., 1998). ეს ორი ოჯახი წარმოდგენილია "კლასიკური" ფართოდ ექსპრესირებადი, მაღალი

პოლიმორფიზმის მქონე Ia კლასის, HLA-A, -B, -C, და “არაკლასიკური” სელექტიურად ექსპრესირებადი, ძირითადად მონომორფული Ib კლასის, HLA-E, -F და -G, მოლეკულებით. 1987 წელს კლონირებულ იქნა ადამიანის ლეიკოციტების ანტიგენის (HLA) არაკლასიკური Ib კლასის გენი (Geraghty et al., 1987), გამოვლენილია HLA-G-ს ანტიგენის მემბრანშეკავშირებული და ხსნადი ფორმები (Ishitani A., Geraghty D.E., 1992). HLA-G-ს მონომორფიზმი დამტკიცებულია სხვადასხვა პოპულაციებში ჩატარებული კვლევებით (Baibridge D., et al. 2001), თუმცა აფრიკულ-ამერიკულ პოპულაციაში გამოვლენილია HLA-G გენის მცირე პოლიმორფიზმი (van der Ven K., Ober C., 1994).

თავდაპირველად HLA-G აღწერილია, როგორც ექსტრაბუსუსოვანი ციტოტრიფობლასტების სახელწოდებით ცნობილი ტროფობლასტური ლიმფოციტების პოპულაციის მიერ ექსპრესირებადი HLA-ს მოლეკულების ერთადერთი ტიპი (Ellis S.A., et al., 1986, Carosella E.D., et al., 2000) და იმყოფება დედის იმუნურ სისტემასთან უშუალო კონტაქტში (Obert C., 1998). აღსანიშნავია, რომ ექსტრაბუსუსოვან ციტოტრიფობლასტებში HLA II კლასის და I კლასის HLA-A და HLA-B-ს ლოკუსის გენები სუპრესირებულია, ხოლო HLA-C-ს ექსპრესია ძალიან სუსტია (King A., et al., 1996, Hammer A., et al., 1997). პლაცენტაში გამოვლენილია HLA-G-ის უჯრედებთან შეკავშირებული და ხსნადი ფორმები (Ellis S.A., 1990). HLA-G-ის ექსპრესიის შეზღუდული უნიკალური არე, ფეტოპლაცენტურ საზღვარზე სიჭარბე და ალელების ექსტრემალურად დაბალი პოლიმორფიზმი მეტყველებს ამ მოლეკულების მნიშვნელოვანი როლის შესახებ ორსულობის დროს დედის ორგანიზმში ნაყოფის მიმართ იმუნოტოლერანტობის განვითარებაში. (Trowsdal J., et al., 1980, Ellis S.A., et al., 1990 Kovats S., et al., 1990). HLA-G-ს ექსპრესია გამოვლენილია ადამიანის თიმუსის ეპითელიუმზე, რის გამოც გამოთქმულია ჰიპოთეზა თიმუსის მონაწილეობის შესახებ ტროფობლასტურ უჯრედებზე ექსპრესირებული HLA-G-ს მიერ დედის T უჯრედების გამოცნობის რეგულაციაში (Crisa L. et al., 1997).

HLA-G არეგულირებს იმუნური უჯრედების ფუნქციას. დადგენილია, რომ HLA-G უზრუნველყოფს ტოლერანტობას ნაყოფის მიმართ NK უჯრედების

აქტივობის დაქვეითების მეშვეობით (Moreau P., 1998, Chumbley et al., 1994). ციტოტოქსიური NK უჯრედების ბლოკირება ხორციელდება მათ ზედაპირზე განლაგებულ კილერ-უჯრედების იმუნოგლობულინ-მსგავსი რეცეპტორთან (KIR) შეერთების (Carosella E.D., et al., 1999, Rouas Freiss N.I., et al., 1999), ან NKAT3 რეცეპტორებთან ურთიერთქმედების (Munz C., et al., 1997) გზით. ნაჩვენებია, აგრეთვე, რომ HLA-G აინჰიბირებს NK უჯრედების ტრანს-ენდოთელურ მიგრაციას (Dorking A., et al., 2000).

ბოლო წლებში დადგენილია, რომ HLA-G-ს მოლეკულები ურთიერთქმედებენ CD4 და CD8 მოლეკულებთან და ამ გზით მონაწილეობენ შეძენილი იმუნიტეტის რეგულაციაში. ორსულობის დროს HLA-G აკონტროლებს ციტოტოქსიური T ლიმფოციტების (CTL) ალო-CTL პასუხს (Kapasi K., et al., 2000). HLA-G-ს მოლეკულების CD8-ს მიმართ მაღალი აფინობის გამო ისინი უზრუნველყოფენ აქტივირებული CD8+ T ლიმფოციტების აპოპტოზის ინიციაციას Fas/Fas-L აქტივაციის გზით (Fournel S.M., et al., 2000, Puppo E.P., et al., 2000). HLA-G-ს მოლეკულები იწვევენ CD4+ T ლიმფოციტების პროლიფერაციის სუპრესიას (Bainbridge D.R., et al., 2000), რაც კორელირებს მონაცემებთან HLA-G-ს მიერ T ლიმფოციტების ალოგენური პროლიფერაციული ციტოტოქსიური პასუხის ინჰიბიციის შესახებ (Riteau B., et al., 1999). ამ თვალსაზრისით ინტერესს წარმოადგენს ის გარემოება, რომ სამიზნე უჯრედების ზედაპირზე მემბრანა-შეკავშირებული HLA-G პროტეინის არსებობა პერიფერიული სისხლის ან დესიდუალური მონონუკლეარული უჯრედების მიერ სეკრეტირებულ Th1 და Th2-ის ციტოკინების ბალანსის Th2-საკენ შეცვლას განაპირობებს (Kanai K., et al., 2001).

თუ მხედველობაში მივიღებთ იმ გარემოებას, რომ T უჯრედები არ ვლინდება, ხოლო NK უჯრედები ჭარბადაა წარმოდგენილი ორსულების საშვილოსნოში, შეგვიძლია ვივარაუდოთ, რომ დედის NK უჯრედები მიიზიდებიან სემიალოგენური ნაყოფის მიერ, რომლის HLA Ia კლასის მიმართ უარყოფითი და HLA-G-ის მაექსპრესირებელი ქსოვილი (პლაცენტა) განიცდის ინვაზიას დედის ორგანიზმში (Ober C., 1998, Thellin O.B., et al., 2000). HLA-G

პასუხს აგებს ამ ლოკალურად აკუმულირებული უჯრედების “ფუნქციურ” ინაქტივაციაზე და ორსულობის წარმატებულ დამთავრებაზე. შესაძლოა, HLA-G-ს ხსნადი ფორმები, უზრუნველყოფენ დედის ალორეაქციული სისტემური პასუხის დაუნრეგულაციას (დედის T უჯრედების განდევნა პლაცენტიდან) აქტივირებული CD8+ უჯრედების აპოპტოზის ინტენსიფიკაციის მეშვეობით (Le Bouteiller P., Soller C., 2001).

ნაჩვენებია, რომ HLA-G-ს მაექსპრესირებელი უჯრედები უზრუნველყოფენ მონოკლონურ უჯრედებში ინტერლეიკინების (IL-3, IL-1 β , IL-10) პროდუქციის ზრდას და TNF- α -ს წარმოქმნის შემცირებას. როგორც ცნობილია, IL-3 და IL-1 β ასტიმულირებენ პლაცენტის პროლიფერაციას, მაშინ როცა TNF- α ხელს უწყობს აბორტის განვითარებას. ანუ HLA-G აინჰიბირებს CD8+ ანტიგენ-სპეციფიურ T უჯრედების ციტოტოქსიურობას და ალოგენურ პროლიფერაციულ პასუხს, აინდუცირებს Th1/Th2 ცვლილებას და ამცირებს IFN- γ და TNF- α -ს ექსპრესიას (Bainbridge D., et al., 2001). მაშასადამე, როგორც ჩანს, ტროფობლასტების მიერ ექსპრესირებულ HLA-G-ს დედის ორგანიზმის ლიმფოციტ-მაკროფაგებთან უშუალო ურთიერთქმედებას მნიშვნელოვანი როლი ენიჭება ორსულობის განვითარებაში. თუმცა, ბოლო წლებში აღწერილ ჯანმრთელ, ჰომოლოგიურ HLA-G-ს ნული ალელის მქონე ინდივიდებში ნორმალური მშობიარობის შემთხვევები ეჭვის ქვეშ დააყენეს HLA-G-ს ფეტო-პლაცენტური ტოლერანტობის განვითარებაში მონაწილეობის უნივერსალობა (Ober C., 1998, Castro M.J., et al., 2000). ძნელი წარმოსადგენია HLA-G-ს მცირე რაოდენობით არსებულ იზოფორმების (HLA-E) მიერ HLA-G-ს სრული დუბლირების განხორციელების შესაძლებლობა, თუმცა დასაშვებია მათი წარმატებული მონაწილეობა გარემომცველი NK უჯრედების ექსპრესიის მოდულაციაში.

HLA-G ექსპრესია ინტენსიურია განსაკუთრებით ორსულობის პირველი ტრიმესტრის განმავლობაში და მცირდება ორსულობის ვადის მატებასთან ერთად. აღსანიშნავია, რომ HLA-G-ს ექსპრესია მნიშვნელოვნად მცირდება ტროფობლასტებში პრეეკლამპსიის (სამიანო გართულება, გამოწვეული ენდოთელური დისფუნქციის განვითარებით) და სპონტანური აბორტების დროს

(Carosella E.D., et al., 2001, Hara N., et al., 1996, Goldman-Wohl D.S., et al., 2001, Kapasi K., et al., 2000), რაც მეტყველებს პლაცენტის განვითარების რეგულაციაში HLA-G-ის მნიშვნელოვანი როლის შესახებ.

აღმოჩნდა, რომ HLA-G-ს (მის იზოფორმებს) სხვა, არაიმუნური ფუნქციებიც გააჩნია, მაგალითად, ტროფობლასტების ინვაზიის მოდულაცია და ანგიოგენეზის რეგულაცია (Le Bouteiller P., Soller C., 2001). ორსულობის პირველი ტრიმესტრის განმავლობაში HLA-G ექსპრესირდება ფეტალური ქორიონის სისხლძარღვების ენდოთელურ უჯრედებზე (Iaschitz A., et al., 1997), სადაც მონაწილეობს ანგიოგენეზის რეგულაციაში ქორიონის ბუსუსებში. აღსანიშნავია, რომ პრეეკლამპსიის დროს HLA-G პროტეინის ექსპრესია ექსტრაბუსუსოვან ტროფობლასტებზე საერთოდ არ ვლინდება (Hara N., et al., 1996).

როგორც აღვნიშნეთ, ორსულობის დროს დედის იმუნური სისტემის როლი ფოკუსირდება, ძირითადათ, ინვაზირებული ტროფობლასტების და, მაშასადამე, ნაყოფის მიმართ იმუნური ტოლერანტობის ასპექტებზე. ორსულობის დროს დესიდუაში მრავლდება სხვადასხვა ტიპის ლეიკოციტები (Mincheva-Nilsson L., et al., 1994), თანდაყოლილი იმუნიტეტის სისტემის დომინირებით, მაშინ როცა ლიმფოციტების დონე შედარებით დაბალია (1-3%) (Lessin D.L., et al., 1988). იმპლანტაციის დროს ლეიკოციტების სიმრავლე წარმოდგენილია პერიფერიაზე არსებულთან შედარებით განსხვავებული ფენოტიპის NK უჯრედებით (Loke Y.W., King A., 2000). გესტაციის განვითარების პროცესში NK უჯრედების რიცხვი მცირდება, განსაკუთრებით, ორსულობის ბოლო ვადებში (Moffett-King A., 2002). იმპლანტაციის მხარეს მაკროფაგები შეადგენენ დესიდუალური ქსოვილის 20-30%-ს (Kabawar S.E., et al., 1985, Lessin D.L., et al., 1988, Bulmer J.N., et al., Uckan D., et al., 1997), მაგრამ, NK უჯრედებთან განსხვავებით, მათი რაოდენობა რჩება მაღალ დონეზე ორსულობის მთელი პერიოდის განმავლობაში (Lessin D.L., et al., 1988, Khong T.Y., 1987). ეს მონაცემები მეტყველებენ იმის შესახებ, რომ თანდაყოლილი იმუნური სისტემა არ არის ინდიფერენტული ნაყოფის მიმართ და, მასპინძელი ორგანიზმის ინფექციებისაგან პროტექციის გარდა მნიშვნელოვან როლს ასრულებს დედის ორგანიზმში ნაყოფის მიმართ იმუნური

ტოლერანტობის განვითარებაში. ფეტო-პლაცენტური საზღვრის ზედაპირზე ლოკალური გარემოცვლა დამოკიდებულია არა მარტო უჯრედების ტიპზე, არამედ მათ მიერ პროდუცირებულ ციტოკინებზე (Piccini M.-P., et al., 2000), რომლებსაც დიდი მნიშვნელობა ენიჭება ტროფობლასტების ზრდის, დიფერენციაციის და ინვაზიის პროცესების რეგულაციაში (Simon C., et al., 2000).

Th ლიმფოციტები, მათ მიერ სინთეზირებული ციტოკინების მიხედვით, იყოფა ორ ტიპად: Th1 ტიპის უჯრედები აპროდუცირებენ IL-2-ს IFN γ -ს და TNF- γ -ს, რომლებიც თავის მხრივ აინდუცირებენ სხვადასხვა ციტოკინების წარმოქმნას, ანთებითი რეაქციის განვითარებას და მონაწილეობენ უჯრედ-დამოკიდებული პასუხის განვითარებაში (Mosmann T.R., Coffman R.I., 1989, Romagnani S., 1994, Mosmann T.R., Sad S., 1996). Th2 ტიპის უჯრედები ახორციელებენ IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 და IL-13-ს სეკრეციას და პასუხს აგებენ ჰუმორულ იმუნურ სისტემაზე. ამის გარდა, IFN- γ აინდუცირებს TNF- α -ს და IL-12-ის პროდუქციას მაკროფაგებში, რომლებიც შემდგომში ასტიმულირებენ Th1 და აინჰიბირებენ Th2 უჯრედების პროლიფერაციას. პირიქით, IL-10 პასუხს აგებს Th-1-ის ციტოკინების ინჰიბიციაზე. მრავალი კვლევებიდან გამომდინარეობს, რომ ციტოკინების ბალანსი მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ასრულებს ორსულობის მიმდინარეობაში (Wegmann T.G., et al., 1993)

ფიზიოლოგიური ორსულობის დროს ფეტოპლაცენტური საზღვრის ზედაპირზე დომინირებენ ანტიანთებითი Th-2 ციტოკინები (Wegmann T.G., et al., 1993, Askenazi S., et al., 2000), ხოლო ციტოტოქსიური T უჯრედების რაოდენობა მცირდება, მაშინ როცა პერიფერიული $\gamma\delta$ T უჯრედების რაოდენობა რჩება თითქმის უცვლელი (Rukavina D., et al., 1997). დადგინდა, რომ Pპერიფერიული $\gamma\delta$ T ლიმფოციტები ექსპრესირებენ პროქესტერონის რეცეპტორებს, აინჰიბირებენ IL-10-ის და PIBF-ს მაპროდუცირებელ NK უჯრედების აქტივობას (Barakonyi A., et al., 1999) და T ლიმფოციტების იმუნურ პასუხს TGF- β -ს სეკრეციის მეშვეობით (Mincheva-Nilsson L., et al., 1992). სპონტანური აბორტების და გართულებული ორსულობის (პრეეკლამპსია) დროს იზრდება Th-1 და მცირდება Th2 ტიპის ციტოკინების შემცველობა (Marzi et al., 1996, Hill et al., 1995, Makhseed M., et al.,

2001, Saito S., et al., 1999, Darmochwal-Kolarz D., et al., 1999, Zenclussen A.C., et al., 2004), ადგილი აქვს NK უჯრედების აქტივაციას პერიფერიაზე და საშვილოსნოში (Coulam C.B. et al., 1995). ითვლება, რომ ტროფობლასტების დაზიანება NK უჯრედების და T ლიმფოციტების მიერ ხორციელდება ციტოკინების მეშვეობით (Baines M.G., et al., 1997). პროანთებითი ციტოკინების ზემოქმედებით NK უჯრედები გარდაიქმნებიან LAK (ლიმფოკინ-აქტივირებული კილერები) უჯრედებად, რომლებიც იწვევენ ტროფობლასტების ლიზისს. გამოვლენილია კორელაცია მოცირკულირე LAK-მსგავსი უჯრედების რაოდენობას და აბორტების სიხშირეს შორის. ტროფობლასტების დაზიანება შეუძლია, აგრეთვე, დესიდუალურ მაკროფაგებს. დესიდუალური NK უჯრედები აპროდუცირებენ ციტოკინებს, რომლებიც შემდგომში იწვევენ დესიდუალურ მაკროფაგებში აზოტის ჟანგის და პროანთებითი ციტოკინების ჰიპერსეკრეციას (Baines M.G., et al., 1997). მაკროფაგების მიერ წარმოქმნილი NO-სა და TNF- α -ს ტოქსიური რაოდენობები (Haddad E.K., et al., 1997) იწვევენ განაყოფიერებული კვერცხუჯრედის დაზიანებას. Baines და თანაავტორებმა აჩვენეს, რომ დესიდუალური მაკროფაგების მიერ ციტოკინების პროდუქციის მატება წინ უსწრებს ადრეული აბორტების განვითარებას.

ზემოთქმულიდან გამომდინარეობს რომ Th-1 ტიპის ციტოკინების მიერ აქტივირებულ NK უჯრედებს და მაკროფაგებს მნიშვნელოვანი როლი ენიჭება ნაადრევი აბორტების განვითარებაში. ამ თვალთახედვით Th-1 ციტოკინები უზრუნველყოფენ პლაცენტის დამაზიანებელი ეფექტორული უჯრედების აქტივაციას, მაშინ, როცა Th-2 ციტოკინების როლი მდგომარეობს Th1 - NK-მაკროფაგების სისტემის სუპრესიაში (Wegmann T.G., et al., 1993, Arck P., Dietl J., Clark D., 1999). ორსულობაზე Th-1 ტიპის ციტოკინების მავნე ზემოქმედების გათვალისწინებით და ორსულობის დროს უჯრედული იმუნიტეტის დაუნრეგულაციის დამადასტურებელ დაკვირვებებზე (რაც ვლინდება შენელებული ტიპის ჰიპერმგრძნობელობის დაქვეითებით (Holland et al., 1984), NK აქტივობის (Luft B.J., Remington, J.S., 1984) და შიდაუჯრედოვანი ინფექციების მიმართ რეზისტენტობის შესუსტებით (Wehmann T.G., et al., 1993))

დაყრდნობით გაკეთებული იყო დასკვნა გესტაციის პროცესში Th-1 და Th-2-ის ციტოკინების აქტივობის ცვლილებების შესახებ Th-2-ის მიერ ინდუცირებული ჰუმორული იმუნური პასუხის სასარგებლოდ (Wegmann T.G., et al., 1993, Kishan L., et al., 1996, Hill J.A., et al., 1995, Guilbert L.J., 1996, Krishan L., et al., 1996, Marzi M., et al., 1996, Vince G.S., 1996, Ekerfelt C., et al., 1997, Haynes M.K., et al., 1996, Piccinni M.P., et al., 1995, Raghupathy R., 1997). სხვაობა Th-1 და Th-2-ის ციტოკინების შემცველობებს შორის განსაკუთრებით მკვეთრად გამოხატული ფეტო-პლაცენტური საზღვრის ზედაპირზე და ვლინდება, აგრეთვე, დედის ორგანიზმში მოცირკულირე სისხლშიც.

ფეტოპლაცენტური კომპლექსის ორგანიზაცია იწყება ტროფობლასტების ინვაზიით დედის დესიდუას ქსოვილში. ამ პროცესს ხელს უწყობს დედის ორგანიზმის იმუნური სისტემა. საწყის ფაზაში ყვითელი სხეულის მიერ პროდუცირებული პროგესტერონი აინდუცირებს Th-0 ლიმფოციტების Th-2-ად დიფერენციაციას. Th-2 უჯრედები IL-4, IL-10 IL-13-ის პროდუქციის და ანტიგენპრეზენტირებული უჯრედების (APC) აქტივაციის მეშვეობით (რომლებიც თავის მხრივ გამოყოფენ IL-4, IL-6 და IL-10-ს) აინჰიბირებენ Th-1-ს. ფეტოპლაცენტური ურთიერთქმედების დროს APC თითქმის მთლიანად წარმოდგენილია დენდრიდული უჯრედებით.

IL-4, IL-6, IL-10 მაპროდუცირებელი Th-2 ლიმფოციტები ასტიმულირებენ, აგრეთვე, B უჯრედების დიფერენციაციას და, ნაწილობრივად, ზოგიერთი ტროფობლასტების მიერ პროტექტორული ანტისხეულების სინთეზს (IgG და R80K ანტისხეულები). Th-2 ლიმფოციტების მიერ პროდუცირებული IL-4 თრგუნავს NK უჯრედების მიერ ექსპრესირებული კილერების აქტივატორის რეცეპტორის (KAR) ინჰიბიტორს. ეს რეცეპტორი (KAR) ტროფობლასტებზე ექსპრესირებულ HLA-G მოლეკულებთან კომპლექსის წარმოქმნის მეშვეობით უზრუნველყოფს NK ლიმფოციტების ტროფობლასტური უჯრედების მიმართ კილერული აქტივობის ბლოკირებას. NK უჯრედების ინჰიბირება შესაძლებელია, აგრეთვე, ანტი-R80K ანტისხეულების მიერ. ამავე დროს, IL-4 ასტიმულირებს KAR-ის მაექსპრესირებელ NK უჯრედებს. NK უჯრედები

იწყებენ LIF-ის და MCSF-ის (მონოციტების ზრდის მასტიმულირებელი ფაქტორი) წარმოქმნას რომლებიც არეგულირებენ ტროფობლასტური ქსოვილის ინვაზიას. პრეეკლამპსიის დროს პლაცენტას ტროფობლასტების ზედაპირზე მკვეთრად მცირდება IL-10-ის და IL-4-ის ექსპრესია (Hennessy A., et al., 2003).

Th-2-ის ციტოკინები პროდუცირდება არა მხოლოდ იმუნური უჯრედების, მაგრამ აგრეთვე პლაცენტის მიერ. ნაწილობრივად, პლაცენტაში პროდუცირებულ IL-4, IL-6 და IL-10 შეუძლია Th-0-ის ლიმფოციტების Th-2-ად დიფერენციაციის პირდაპირი სტიმულაცია.

ორსულობის დროს ორგანიზმის ჰორმონული სტატუსი რეგულირდება ფეტოპლაცენტური კომპლექსის მიერ და დამოკიდებულია ურთიერთქმედებაზე დედასა და ნაყოფს შორის (Marzi M., et al., 1996). ტროფობლასტებში და სხვა იმუნურ უჯრედებში სინთეზირებული Th-1 და Th-2 ციტოკინები მონაწილეობენ დედის ორგანიზმის და თვით ტროფობლასტების ენდოკრინული ფუნქციის რეგულაციაში (Nishino E., et al., 1990, De Moraes Pinto M.L., et al., 1996, Roth I., et al., 1996, Saito S., et al., 1997). Th-2-ის ციტოკინები, IL-4, IL-6, IL-10 და LIF (ლეიკიმია მაინჰიბირებელი ფაქტორი) ხელს უწყობენ ტროფობლასტებიდან hCG-ის (ადამიანის ქორიონული გონადოტროპინი) გამოყოფას (Nishino E., et al., 1990, Saito S., et al., 1997, Sawai K., et al., 1995). ორსულობის ადრეულ ეტაპზე ტროფობლასტებში სეკრეტირებული hCG უზრუნველყოფს ფოლიკულების აპოპტოზის პრევენციას და ხელს უწყობს ორსულობის განვითარებას. hCG-ის გამოყოფა ზრდის ფოლიკულებში პროგესტერონის პროდუქციას.

პროგესტერონი ორსულობის შენარჩუნებისათვის აუცილებელი ჰორმონია. ოვულაციის შემდეგ ფოლიკულის განთავისუფლების დროს პროგესტერონი ამზადებს საშვილოსნოს განაყოფიერებული კვერცხუჯრედის მიღების და განვითარებისათვის, აინდუცირებს მიომეტრიუმის დიფერენციაციას პროლიფერაციულ და სეკრეტორულ ფაზამდე (Saito S., et al., 1999). გესტაციის პირველი 6-8 კვირის განმავლობაში პროგესტერონი სეკრეტირდება ყვითელი სხეულის მიერ, ხოლო შემდეგ წარმოიქმნება პლაცენტაში. ფიზიოლოგიური ორსულობის დროს სისხლში პროგესტერონის დონე 4-6 ჯერ მაღალია, ვიდრე

არაორსული ქალების სისხლში. პროგესტერონი ორსულობის საწყისი პერიოდის ძირითადი ჰორმონია და სხვა ფეტალური ჰორმონების წინამორბედია, მას გააჩნია სხვა მრავალი ფუნქცია, რომელთა ნაწილი დღემდე უცნობია. პროგესტერონის ერთ-ერთი მეტაბოლიტის, დეზოქსიკორტიკოსტერონის შემცველობა 100-ჯერ იზრდება ორსულობის დროს მაგრამ ამ ჰორმონის ფიზიოლოგიური როლი დადგენილი არ არის (Marzi M., et al., 1996).

პროგესტერონი ასტიმულირებს TH-0-ად Th-2 უჯრედების დიფერენციაციას. იგი აინდუცირებს, აგრეთვე, “პროგესტერონ-ინდუცირებული მახლოკირებელი ფაქტორის” (PIBF) პროდუქციას (Szekeres-Bartho J., Wegmann T.G., 1996), რომელიც ასტიმულირებს IL-4-ის და IL-10-ის სეკრეციას აქტივირებული T უჯრედების მიერ, იწვევს Th1 ლიმფოციტების განვითარების სუპრესიას და აინჰიბირებს IFN- γ -ს პროდუქციას (Piccini M.P., et al., 1995). ითვლება, რომ ორსულობის დროს პროგესტერონი არეგულირებს T ლიმფოციტების დიფერენციაციას ნაწილობრივად მათ ზედაპირზე განლაგებული პროგესტერონის რეცეპტორების მეშვეობით, თუმცა არ არის გამორიცხული არაპირდაპირი რეგულაციის მექანიზმი სხვა ტიპის უჯრედებზე არსებული რეცეპტორების მეშვეობით. არაპირდაპირი მექანიზმი მონაწილეობს საშვილოსნოს მუკოზაში NK უჯრედების აკუმულაციის და გადარჩენის რეგულაციაში, ვინაიდან ამ უჯრედების ზედაპირზე არ გამოვლინდა არც პროგესტერონის და არა ესტროგენების რეცეპტორების არსებობა. პროგესტერონის რეცეპტორები ნანახია თიმუსის რეტიკულოეპითელურ უჯრედებზე. ისინი აუცილებელია ნორმალური განაყოფიერებისათვის და პარაკრინული მექანიზმის საშუალებით ორსულობის დროს აბლოკირებენ T უჯრედების ლიმფოპოეზს (Miyaura H., Iwata M., 2002). პროგესტერონს აგრეთვე მნიშვნელოვანი როლი ენიჭება LIF (leukaemia inhibitory factor) ინდუქციაში, რომელიც აუცილებელია ნაყოფის ნორმალური იმპლანტაციისათვის (Miyaura H., Iwata M., 2002).

ფიზიოლოგიური ორსულობის დროს ინტერლეიკინების პროდუქცია პერიფერიული ლიმფოციტების მიერ პროგრესიულად იზრდება (Kupfermine M.J.,

et al., 1995). ნაჩვენები იქნა, რომ ორსულობის და, განსაკუთრებით, მშობიარობის დროს სისხლის შრატში IL-6-ის დონე თანდათან იზრდება (Branch D.W., 1992), TNF- α -ს დონე არ იცვლება, ხოლო TNF- α -ს ხსნადი რეცეპტორების რაოდენობა მატულობს, რაც წარმოადგენს ნაყოფის დაცვას TNF- α -ს დამაზიანებელი მოქმედებისაგან (Lin H., et al., 1993, Greig P.C., et al., 1995).

ორსულობის დროს აგრეთვე მნიშვნელოვნად (3-8 ჯერ) იზრდება ესტროგენების კონცენტრაცია (Marzi M., et al., 1996). ეს ზრდა განპირობებულია უნიკალური ურთიერთქმედებით დედასა და ნაყოფს შორის. ნაყოფი იყენებს პლაცენტაში პროდუცირებულ პროგესტერონს ადრენალური დეჰიდროეპიანდროსტერონის და დეჰიდროეპიანდროსტერონ სულფატის წარმოქმნისათვის. ეს ჰორმონები თავის მხრივ გარდაიქმნიებიან პლაცენტაში ანდროსტენედიონად და ტესტოსტერონად. შემდეგ ხდება მათი სწრაფი კონვერცია ესტრონად და ესტრადიოლად, რომლებიც გამოიყოფა და დედის სისხლის მიმოქცევაში (Marzi M., et al., 1996). დეჰიდროეპიანდროსტერონის მეტაბოლიტის, 16 ჰიდროქსილატის, ესტრიოლად გარდაქმნა მიმდინარეობს ნაყოფის ღვიძლში.

პროგესტერონი მონაწილეობს ორსულობის პირველ ფაზაში, მაშინ როცა, ორსულობის მეორე პერიოდში გაცილებით დიდი მნიშვნელობა ენიჭება ესტროგენებს, რომლებიც დიდი რაოდენობით წარმოიქმნიებიან პლაცენტის მიერ. მეორე და მესამე ტრიმესტრის განმავლობაში პლაცენტაში პროდუცირებული ესტროგენების მაღალი კონცენტრაციები ასტიმულირებენ IL-6-ის, IL-10-ის და IFN- γ -ს წარმოქმნას, მონაწილეობენ Th-1/Th-2 ბალანსის რეგულაციაში (Matalaka K.Z., 2003); ესტროგენები ხელს უწყობენ B უჯრედების მომწიფებას და ანტისხეულების სინთეზს (Cutolo M., et al., 1995).

ფიზიოლოგიურ კონცენტრაციებში პროგესტერონი ასტიმულირებს IL-4-ის (Th-2-ის ციტოკინი) სინთეზს, მაშინ როცა ესტერადიოლი ასტიმულირებს TNF- α -ს (Th-1-ის ციტოკინი) პროდუქციას. ორსულობის მეორე ნახევარში პროგესტერონი ფარმაკოლოგიურ დოზებში აინჰიბირებს TNF- α -ს სეკრეციას და ასტიმულირებს IL-10-ის პროდუქციას T ლიმფოციტების კლონის მიერ, რაც

განაპირობებს ჰუმორული იმუნური პასუხის გაძლიერებას (Piccini M.P., et al., 1995, Cutolo M., et al., 1995).

ორსულობის დროს ესტრადიოლის დონის მომატების ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი გვერდითი ეფექტი მდგომარეობს დედის ორგანიზმში (ღვიძლში) პროტეინების სინთეზის ინტენსიფიკაციაში, რაც განაპირობებს სისხლში ზოგიერთი პროტეინების კონცენტრაციის მომატებას (Marzi M., et al., 1996). გამოვლენილია კოაგულაციის პროცესში მონაწილე ზოგიერთი პროტეინების შემცველობის ზრდა, რაც შესაძლოა პასუხს აგებს ორსულობისათვის დამახასიათებელ ჰიპერკოაგულაციურ მდგომარეობაზე.

ფეტო-პლაცენტური ჰორმონები, კერძოდ, პროგესტერონი, ესტროგენები და პლაცენტური ლაქტოგენური ჰორმონები პასუხს აგებენ კარბოჰიდრატების მეტაბოლიზმის ცვლილებებზე გესტაციის დროს. ორსულობის მეორე ნახევარში დედის ორგანიზმში ვითარდება სუსტი პერიფერიული რეზისტენტობა ინსულინის მიმართ, რაც პანკრეასში ინსულინის წარმოქმნის და სეკრეციის გაძლიერებას განაპირობებს (Marzi M., et al., 1996). გლუკოზის მიმართ ტოლერანტობით განვითარებული ფიზიოლოგიური სტრესის გამო, ორსულობის მეორე ნახევარში ორსულების 5%-ში ვითარდება გესტაციური დიაბეტი (Marzi M., et al., 1996), რაც განპირობებულია ჰორმონული რეგულაციის უკმარისობით.

ცნობილია, რომ კორტიზოლი აინჰიბირებს NK უჯრედების აქტივობას (Allen L.H., 2001); გლუკოკორტიკოიდები აინჰიბირებენ IL-1-ის, TNF- α -ს, IFN- γ -ს და IL-2-ის პროდუქციას და ასტიმულირებენ IL-10, IL-4 და IL-13-ის სინთეზს, რის საშუალებითაც უზრუნველყოფენ ორსულობის დროს ანტიანთებითი და იმუნოსუპრესორულ პასუხებს შორის ბალანსის მოდულაციას (Ramirez F., et al., 1996).

მაშასადამე, შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ ორსულობის დროს სისხლში კორტიზოლის და სექს-ჰორმონების (ესტროგენების და პროგესტერონის), დონის პროგრესული ზრდა, ზემოქმედებას ახდენს დედის ორგანიზმში იმუნური პასუხის განვითარებაზე, ხელს უწყობს Th-2-ის პასუხის სტიმულაციას და პროანთებითი ციტოკინების (IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12, TNF- α , IFN- γ) ექსპრესიის

ინჰიბიციას (Elenkov I.J., et al., 1997, Piccini M.P., et al., 2000). ორსულობის პირველი ტრიმესტრის განმავლობაში კორტიზოლის, პროგესტერონის და ესტრადიოლის გამოყოფის ფიზიოლოგიური გაძლიერება იწვევს Th-2 ციტოკინების პოლარიზაციას, როგორც სისტემურ, ასევე ფეტო-პლაცენტური ურთიერთქმედების დონეზე (Munoz-Valle J.F., et al., 2003, Opsjon S.L., et al., 1993). მაშასადამე, Th-2-ინდუცირებული Th-1-ზე დამოკიდებული იმუნური პასუხის სუპრესია როგორც ჩანს მნიშვნელოვანია ნაყოფის გადარჩენისათვის.

ორსულობის და მშობიარობის მაგალითზე ნათლად ჩანს, თუ როგორ სტეროიდული ჰორმონების შემცველობის ცვლილებები უზრუნველყოფენ ქალებში იმუნური და ანთებითი პასუხის და იმუნორეგულატორული მოლეკულების (ციტოკინების) კონცენტრაციის მოდიფიკაციას.

საშვილოსნოში ნაყოფის განვითარების და გადარჩენის პროცესში დიდი მნიშვნელობა ენიჭება პროტექციულ ასიმეტრიულ ანტისხეულებს (AAb), მაგალითად, IgG-ს (Malan Borel I., et al., 1991, Margni R.A., Malan Borel I., 1999), რომლებიც უზრუნველყოფენ იმუნური პასუხის დროს ფეტოპლაცენტურ კომპლექსში მამის ანტიგენების პროტექციას. თავისი მოლეკულური ასიმეტრიულობის გამო AAb-ს არ გააჩნია ანტიგენების საწინააღმდეგოდ მიმართული იმუნური რეაქციის გამოწვევის უნარი (Cgaoauat G., et al., 1990). ორსულობის დროს გამოვლენილია მათი მომატება როგორც სისხლის შრატში, ასევე პლაცენტაში, სადაც ისინი უზრუნველყოფენ მამის ანტიგენების ბლოკირებას (Margni R.A., Malan Borel I., 1998). ცნობილია, რომ AAb-ის სინთეზის რეგულაცია მიმდინარეობს IL-6-ს მონაწილეობით. ამასთან IL-6-ის დაბალი შემცველობა ასოცირდება AAb-ის მაღალ დონესთან და ორსულობის ნორმალურ მიმდინარეობასთან, მაშინ როცა IL-6-ის მომატებას თან სდევს AAb-ის შემცველობის დაქვეითება და ორსულობის მოშლა (Zenclussen A.C., 2003).

1.2 σ რეცეპტორები – ლოკალიზაცია, ბიოლოგიური ფუნქციები, შესაძლებელი როლი ორსულობის დროს

პირველად σ რეცეპტორები აღწერილია Martin-ს და თანაავტორების მიერ 1976 წელს (Martin W.R., et al., 1976), როგორც ოპიატების, სტეროიდების და სხვადასხვა ფსიქოაქტიური ნივთიერებების შემაერთებელი ოპოიდური რეცეპტორების ქვეტიპი. მოგვიანებით დადგინდა, რომ σ რეცეპტორები წარმოადგენენ უნიკალურ შემაერთებელ საიტებს, რომლებიც მკვეთრად განსხვავდებიან აქამდე ცნობილი რეცეპტორებისაგან (Quirion R, et al., 19872). σ რეცეპტორები გამოვლენილია ძუძუმწოვრების თავის ტვინში, ღვიძლში (Ross S.B., 1991), გასტროინტენსტიციულ ტრაქტში (Harada Y., et al., 1994), თირკმელზედა და სათესლე ჯირკვლებში, საკვერცხეებში (Wolfe S.A., 1989), პლაცენტაში (Hanner M., et al., 1996, Seth P, et al., 1997, Seth P, et al., 1998, Kekuda R, et al., 1996), თუმცა ძუძუმწოვრების ორგანიზმში მათი ბიოქიმიური და ფიზიოლოგიური როლი დღესაც არ არის დადგენილი. ქსოვილებში განაწილების მიხედვით ამ რეცეპტორების სიმკრივე არაერთგვაროვანია. ყველაზე დიდი კონცენტრაციით σ რეცეპტორები ნახია ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში (განსაკუთრებით მაღალი სიმკრივე - კრანიალური ნეირონების ბირთვებში, ჰიპოკამპუსში, ქერქის მამოძრავებელ უბნებში; უფრო დაბალი – თალამუსში, ჰიპოთალამუსში, ნათხემში), შემდეგ პერიფერიულ ორგანოებში - მიოკარდში, ღვიძლში, ელენთაში, ენდოკრინულ ორგანოებში, კუჭნაწლავის ტრაქტში, ფილტვებში (Wolfe, S. A., et al., 1997, Alonso G, et al., 2000, Wolfe SA, et al., 1989, Roman F, et al., 1989, Hellewell SB, et al., 1994). σ რეცეპტორები დიდი რაოდენობით ექსპრესირდება სიმსივნურ ქსოვილებში (Vilner BJ, et al., 1995, Vilner BJ, et al., 1995, John C. S., et al., 1993, John C. S., et al., 1995, John C. S., et al., 1994, John C. S., et al., 1995, John C. S., et al., 1996, Vilner B. J., Bowen W. D., 1992, Bem W. T., et al., 1991).

ფარმაკოლოგიური ანალიზის შედეგად დადგენილია σ რეცეპტორების სხვადასხვა პრეპარატების შეკავშირების უნარი: ფსიქომიმეტიური ბენზომორფინების, კოკაინის და მისი წარმოებულების, ზოგიერთი ნეიროლეპტიკების, ანტიფსიქოტური აგენტების, ანტიკოლუუნსანტების, ციტოქრომ P-450-ის და

მონოამინოქსიდაზების ინჰიბიტორების, ჰისტამინერგული რეცეპტორების ლიგანდების, ნეიროპეპტიდ Y-ს (NPY) და ზოგიერთი სტეროიდების.

σ რეცეპტორები კლასიფიცირებულია ამ რეცეპტორების სხვადასხვა აგენტების მიმართ სელექტიურობისა და მოლეკულური მასის მიხედვით. გამომყოფილია σ რეცეპტორების რამოდენიმე ქვეტიპი (Quirion R, et al., 1992, Monassier L, et al., 200213), მათ შორის ყველაზე კარგად შესწავლილია σ_1 და σ_2 რეცეპტორები (Quirion R, et al., 1992).

σ_1 რეცეპტორები იზოლირებულ იქნა ვირთაგვას და თაგვის ტვინიდან, ზღვის გოჭის ღვიძლიდან, ადამიანის პლაცენტიდან და ა.შ. (Hanner M, et al., 1996, Seth P, et al., 1997. Seth P, et al., 1998, Kekuda R, et al., 1996). ადამიანებში σ_1 რეცეპტორების გენი განლაგებულია მეცხრე ქრომოსომას P13 ლოკუსზე და შედგება ოთხი ექსონიდან და სამი ინტრონიდან (Seth P, et al., 1998). σ_1 რეცეპტორი წარმოადგენს ცილას მასით 26 kDa. მისი ამინომჟავური მიმდევრობა განსხვავდება ძუძუმწოვრების ყველა ცნობილი ცილის ამინომჟავური მიმდევრობისაგან, მაგრამ ნაწილობრივად (დაახლოებით 30%-ით) ჰომოლოგიურია სოკოს ცილასთან, რომელიც იღებს მონაწილეობას სტერინების (სტეროლ იზომერაზა) სინთეზში. σ_1 რეცეპტორის პროტეინი შედგება 223 ამინომჟავური ნაშთისაგან, ლოკალიზებულია, ძირითადათ, ენდოპლაზმურ რეთიკულუმში და შეიცავს ერთ ტრანსმემბრანულ დომენს (Wilke RA, et al., 1999, Dussossoy D, et al., 1999). σ_1 რეცეპტორის ლიგანდებს მიეკუთვნება კოკაინი, (+)-ბენზომორფინები, (+)-პენტაზოცინი და (+)-N-ალლილ-ნორმეტაზოცინ ((+)-SKF10047), და ენდოგენური სტეროიდები (პროგესტერონი და პრეგნენოლონ სულფატი).

σ_2 რეცეპტორი - ცილა მოლეკულური მასით 18-22 kDa; მისი ამინომჟავური თანმიმდევრობა ბოლომდე არ არის დადგენილი. სპეციფიური მონიშნული რადიოლიგანდების დახმარებით შესწავლილია σ_2 რეცეპტორის ფარმაკოლოგიური მგრძობელობა და ქსოვილოვანი განაწილება. ნაჩვენებია, რომ ამ რეცეპტორის ლიგანდებს მიეკუთვნებიან Lu28-179, BD1008,

იფენპროდილი, ელიპროდილი და იბოგაინი (Kekuda R, et al., 1996, Prasad PD, et al., 1998).

σ_1 რეცეპტორებისათვის დამახასიათებელია მრავალმხრივი ფარმაკოლოგიური და ფიზიოლოგიური აქტივობა. ისინი მონაწილეობენ ინოზიტოლ 1,4,5-ტრიფოსფატის (InsP_3) რეცეპტორების და კალციუმ-დამოკიდებული სიგნალიზაციის რეგულაციაში ენდოპლაზმურ რეტკულუმში, ციტოჩონჩხის ადაპტორ-პროტეინების მობილიზაციაში, ზრდის ფაქტორების და ნეიროტრანსმიტერების გამოყოფის მოდულაციაში, კალიუმის არხების განვლადობის რეგულაციაში, ფსიქოსტიმულატორების მიერ ინდუცირებული გენების ექსპრესიის მოდულაციაში. σ_1 რეცეპტორები მონაწილეობენ სწავლების და მეხსიერების, ფსიქოსტიმულატორების მიერ ინდუცირებული სენსიტიზაციის და ტკივილის შეგრძნების პროცესებში, კოკაინ-დამოკიდებულების განვითარებაში (Su T.P., Hayashi T., 2003). აღსანიშნავია, რომ, σ_1 რეცეპტორების აგონისტები თუმცა არ ავლენენ ზემოთჩამოთვლილ ბიოქიმიურ და ქცევით პროცესებში მკვეთრად გამოხატულ აქტივობას, მაგრამ იწვევენ გლუტამატერგული, დოფამინერგული, InsP_3 რეცეპტორებთან ან ნერვის ზრდის ფაქტორებთან დაკავშირებული მეტაბოლური სიგნალების ტრანსდუქციის გაძლიერებას. გამოთქმულია ჰიპოთეზა, რომ σ_1 რეცეპტორი წარმოადგენენ შიდაუჯრედოვან გამაძლიერებლებს, რომლებიც უზრუნველყოფენ ბიოლოგიურ სისტემებში სხვადასხვა სახის სასიგნალო ტრანსდუქციისათვის სუპერმგრძნობელობის განვითარებას (Su T.P., Hayashi T., 2003).

ბოლო წლებში ჩატარებული კვლევების შედეგები მოწმობენ σ_1 რეცეპტორების ცენტრალური ნერვული სისტემის (ცნს) ფუნქციონირებაში მონაწილეობის შესახებ (ნეიროტრანსმისიის, თავის ტვინის ქცევით და კოგნიტიური ფუნქციების რეგულაციაში). σ_1 რეცეპტორების ლიგანდები ავლენენ პოტენციურ ნეირომოდულატორულ აქტივობას აგზნებად ნეიროტრანსმიტერულ სისტემაზე, ნორადრენერგული, გლუტამატერგული, ან ქოლინერგული სისტემების ჩათვლით (Gonzalves – Alvear G.m. Werling L.L., 1995, Matsuno K., 1993, Monnet F.P. et al., 1996).

დღესდღეობით არსებობს ძალიან მცირე ინფორმაცია σ_1 რეცეპტორების მოლეკულური ბუნების, ფიზიოლოგიური ფუნქციების და მათი ენდოგენური ლიგანდების ბუნების შესახებ. განსაკუთრებულ ინტერესს იწვევს σ_1 რეცეპტორების ურთიერთქმედება ნეიროაქტიურ სტეროიდებთან. ნეიროაქტიურ სტეროიდების რიცხვს მიეკუთვნება ნეიროსტეროიდები, სინთეზირებული ცენტრალურ ტვინში (პრეგნენალონი, დეჰიდროეპიანდროსტერონი (DHEA), მათი სულფატური ეთერები, პროგესტერონი, ალლოპრეგნენალონი) და პერიფერიულ ჯირკვლებში (ტესტოსტერონი, 17 β -ესტრადიოლი, კორტიკოსტერონი და მათი მეტაბოლიტები). პერიფერიულ ჯირკვლებში სინთეზირებული ნეიროსტეროიდები ხასიათდებიან ჰემატოენცეფალურ ბარიერში შეღწევის უნარით. ფიზიოლოგიურ პირობებში ნეიროსტეროიდების მოქმედება უზრუნველყოფს როგორც ზოგიერთი ნეიროტრანსმიტერების და იონური არხების რეცეპტორების აქტივობის პიდაპირ ან არაპირდაპირ მოდულაციას, ასევე ტრანსკრიპციის და გენების ექსპრესიის რეგულაციას და ხორციელდება ნუკლეარული რეცეპტორების ლიგანდების და ტრანსკრიპციული ფაქტორების აქტივობის რეგულაციის მეშვეობით (Maurice T., et al., 2001). ნეიროსტეროიდები ასრულებენ GABA_A, NMDA და ქოლინერგული რეცეპტორების ალლოსტერული მოდულატორების როლს, რაც განაპირობებს მათ მონაწილეობას ნეიროპლასტიურობის, ძილის, სტრესზე რეაქციის და სხვა ფიზიოლოგიური პროცესების რეგულაციაში; ამ რეცეპტორებს მნიშვნელოვანი როლი ენიჭება დეპრესიის, შფოთვის, ეპილეპსიის და სხვა დაავადებების პათოგენეზში. გამოვლენილია აგრეთვე პროგესტერონის ანტიანთებითი აქტივობა (Siiteri P.K., et al., 1977).

ითვლება, რომ ნეიროაქტიური სტეროიდები ასრულებენ σ_1 რეცეპტორების ენდოგენური ლიგანდების როლს (Su TP, Shukla K, Gund T., 1990, Su T-P., et al., 1988). ინტერესს წარმოადგენს ის გარემოება, რომ σ_1 რეცეპტორების 15 სავარაუდო ლიგანდებიდან, ბიოგენური ამინების (დოფამინი, სეროტონინი), სტეროიდების (პროგესტერონი) და პეპტიდების (ნეიროპეპტიდი Y) ჩათვლით,

ყველას ამ რეცეპტორების აქტივობაზე დამთრგუნველი ზემოქმედება გააჩნია (Wilke R.A., et al., 1999)

პირველად Su-მ და თანამშრომლებმა *in vitro* აჩვენეს, რომ პროგესტერონი წარმოადგენს σ_1 რეცეპტორის, მის ექზოგენურ ლიგანდებთან [3H](+)-SKF-10,047-ის (თავის ტვინში) და [3H]-ჰალოპერიდოლის (ელენტაში) შეერთების მძლავრ ინჰიბიტორს. ტესტოსტერონი, დეზოქსიკორტიკოსტერონი და პრეგნენალონ სულფატი აგრეთვე აინჰიბირებდა σ_1 რეცეპტორის შეკავშირებას [3H](+)-SKF-10,047-თან (Su T-P., et al., 1988). სხვა ავტორების მონაცემებიც მეტყველებენ პროგესტერონის σ_1 რეცეპტორებზე მძლავრი მაინჰიბირებელი მოქმედების შესახებ (Maurice T. et al., 1996). რადიოლიგანდური ანალიზის შედეგებიდან გამომდინარეობს, რომ ნეიროსტეროიდები აინჰიბირებენ σ_1 რეცეპტორების შეკავშირებას ლიგანდებთან ამ რეცეპტორების შემაერთებელ საიტებთან პირდაპირი ურთიერთქმედების გზით, მემბრანული ლიპიდების მონაწილეობის გარეშე. ეს შედეგები დასტურდება *in vivo* კვლევებით. ნეიროსტეროიდების ექზოგენური შეყვანა იწვევდა σ_1 რეცეპტორების [3H](+)-SKF-10,047-თან შეკავშირების დოზადამოკიდებულ ინჰიბიციას. აღსანიშნავია, რომ ამ შემთხვევაშიც პროგესტერონი, ასევე როგორც პრეგნენალონ სულფატი და DHEA სულფატი ავლენდნენ მკვეთრად გამოხატულ მაინჰიბირებელ თვისებებს (Maurice T. et al., 1996). ორსულ ვირთაგვებში [3H](+)-SKF-10,047-ის σ_1 რეცეპტორებთან შეკავშირების უნარი იყო გაცილებით დაბალი არაორსულ და მამრობითი სქესის ვირთაგვებთან შედარებით (Maurice T., et al., 1996). პერიფერიული სტეროიდების სინთეზის დათრგუნვა ადრენალექტომიის და კასტრაციის გზით იწვევდა [3H](+)-SKF-10,047-ის σ_1 რეცეპტორთან შეკავშირების უნარის გაძლიერებას (Maurice T, et al., 1998). ეს მონაცემები მეტყველებენ იმის შესახებ, რომ ენდოგენურ სტეროიდებს შეუძლია *in vivo* σ_1 რეცეპტორების აქტივობის მოდულაცია, და შესაძლოა ძირითადი მოდულატორის როლს ასრულებს, პროგესტერონი (Maurice T., et al., 1999.). აღსანიშნავია, რომ პროგესტერონი ურთიერთქმედებს მხოლოდ σ_1 სუბტიპის რეცეპტორებთან; σ_2 რეცეპტორების სხვა სუბტიპებს არ შეუძლია ამ ჰორმონის მიერთება (Ganapathy

M.E., et al., 1999). უნდა აღინიშნოს, რომ პროგესტერონის σ_1 რეცეპტორებთან ურთიერთქმედების ინჰიბიცია შესაძლებელია ამ რეცეპტორების სხვადასხვა σ ლიგანდების, და არა პროგესტერონის კლასიკური რეცეპტორების ანტაგონისტი ჰორმონის ანალოგის, R5020-ის მეშვეობით. ნეიროპეპტიდი Y და პეპტიდი YY აგრეთვე განიხილება როგორც σ_1 რეცეპტორების შესაძლო ენდოგენური ლიგანდები (Bouchard P, et al.,1993).

განსაკუთრებულ ინტერეს წარმოადგენს σ_1 რეცეპტორების შიდაუჯრედოვანი კალციუმის სენსორული აქტივობა. σ_1 რეცეპტორებზე ნეიროსტეროიდების ზემოქმედების ერთ-ერთი შესაძლო გამოსავალი – Ca^{2+} -ის ნაკადის სტიმულაცია. C. Ela და თანაავტორების აზრით (1994) σ_1 აგონისტების მოქმედება ხორციელდება კათიონური (Ca^{2+} და K^+) არხების განვლადობის მოდულაციის გზით (Nguyen et al., 1998; Church et al., 1995); აგრეთვე არ არის გამორიცხული პოტენციალ-დამოკიდებული არხების ბლოკირება. R.A. Wilke-მ და თანაავტორებმა (1999) აჩვენეს, რომ σ_1 რეცეპტორების აქტივაცია სხვადასხვა ლიგანდების მიერ განაპირობებს K^+ -ის არხებში (A-ნაკადის არხებში და Ca^{2+} -დამოკიდებულ K^+ არხებში) იონთა ნაკადის პოტენციალის პროპორციულ შემცირებას. გამოთქმულია ჰიპოთეზა, რომ σ_1 რეცეპტორები იწვევენ არხების ფუნქციურ ცვლილებებს, და არ მოქმედებენ მათ სტრუქტურაზე (Wilke 1998). აღსანიშნავია, რომ σ_1 რეცეპტორების ლიგანდები ამოდულირებენ არხების ფუნქციას რეცეპტორის გარეთა მონაკვეთზე ხსნადი ციტოპლაზმური ფაქტორის მონაწილეობის გარეშე (Lupardus P.J., et al., 2000).

ბოლო წლების კვლევებში ნაჩვენებია იქნა, რომ σ_1 რეცეპტორები უშუალოდ ამოდულირებენ ენდოპლაზმური რეტიკულუმიდან შიდაუჯრედოვანი კალციუმის მობილიზაციას, ამასთან ციტოპლაზმური კალციუმის კონცენტრაციის მომატება ატარებს ტრანზიტულ ხასიათს. (Ela et al., 1994). კალციუმის შემცველობის ცვლილებები ფაზური ხასიათისაა, მაგრამ შესაძლებელია მათი პოტენცირება სხვა აგენტების, მაგალითად, კოკაინის საშუალებით (Hayashi et al., 2000). კალციუმის სიგნალის გაძლიერება σ_1 აგონისტის, კოკაინის მეშვეობით

შესაძლებელია, წარმოადგენს ამ პრეპარატის ჰიპერდოზირებით გამოწვეული უეცარი სიკვდილის ძირითად მიზეზს (Wilbert-Lampen et al., 1998).

σ_1 -რეცეპტორები ამოდულირებენ ფოსფოლიპაზა C-ს აქტივობას (Morin-Surun et al., 1999), რომელიც იწვევს ინოზიტოლ 1,4,5-ტრიფოსფატის (InsP_3) წარმოქმნას, ინოზიტოლ 1,4,5-ტრიფოსფატის რეცეპტორის აქტივაციას (Novakova et al., 1998), ენდოპლაზმური ბადიდან Ca^{2+} -იონების ნაკადის გაძლიერებას და ციტოპლაზმური კალციუმის კონცენტრაციის მომატებას. მოგვიანებით გამოთქმული იყო ჰიპოთეზა იმის შესახებ, რომ ენდოპლაზმური ბადიდან კალციუმის მობილიზაცია ძირითადად ხორციელდება σ_1 რეცეპტორების ენდოპლაზმური ბადის ინოზიტოლ InsP_3 რეცეპტორთან შეუღლების შედეგად. InsP_3 -ის რეცეპტორი მჭიდროდაა შეკავშირებული უჯრედის ციტოჩონჩხის სტრუქტურებთან, კერძოდ, ანკირინთან, რომელიც არეგულირებს ამ რეცეპტორის აქტივობას და, შესაბამისად, Ca^{2+} იონების ნაკადის ინტენსივობას. ითვლება, რომ σ_1 რეცეპტორი ამოდულირებს ანკირინის ინოზიტოლ 1,4,5-ტრიფოსფატის რეცეპტორთან ურთიერთქმედებას ენდოპლაზმურ რეტიკულუმზე აგონისტ-ანტაგონისტის პრინციპით. σ_1 აგონისტების ზემოქმედების შემდეგ შესაძლებელია ანკირინ B-ს InsP_3 -თან დისოციაცია (Hayashi T., Su T.P., 2001), რის შემდეგ σ_1 რეცეპტორი-ანკირინის კომპლექსი მიკრომილაკების საშუალებით გადაადგილდება ენდოპლაზმური რეტიკულუმიდან ციტოპლაზმურ მემბრანასთან და ურთიერთქმედებს G ცილებთან (Monassier and Bousquet, 2002).

არსებობს მრავალი მონაცემები σ_1 რეცეპტორების მნიშვნელოვანი როლის შესახებ იმუნური ფუნქციის რეგულაციაში (Ganaparthy M.E., et al., 1999). პირველად იმუნურ უჯრედებზე σ_1 რეცეპტორების არსებობა გამოვლენილ იქნა Su-ს და თანაავტორების (1988) (ზღვის გოჭების ელენთაზე) და Wolfe-ს და თანაავტორების (1988) (ადამიანის პერიფერიული სისხლის ლეიკოციტებზე) მიერ. არსებობს მრავალი მონაცემი σ_1 რეცეპტორების ლიგანდების იმუნომოდულატორული ეფექტის შესახებ (Carr et al., 1992, Cassellas et al., 1994, Liu et al., 1995, Derocq et al., 1995, Carayon et al., 1995, Bourrie et al., 1995). σ_1 რეცეპტორების ლიგანდები *in vivo* და *in vitro* იწვევენ ლიმფოციტებში

მიტოგენებზე პასუხის ინჰიბიციას (Carr et al., 1992, Cassellas et al., 1994). დადგენილია კორელაცია σ_1 ლიგანდების რეცეპტორების მიმართ აფინობისა და ამ ნივთიერებების სპლენოციტების პროლიფერაციაზე ზემოქმედებას შორის (Liu et al., 1995). σ_1 ლიგანდები ხელს უწყობენ ენდოტოქსინ-ინდუცირებული IL-10-ის პროდუქციის მომატებას *in vivo* (Bourrie et al., 1995). ეს მონაცემები მეტყველებენ σ_1 რეცეპტორების მნიშვნელოვანი როლის შესახებ იმუნური უჯრედების (ლიმფოციტების) ფუნქციონირებაში. დადგინდა, რომ იმუნოსუპრესორული აქტივობის მქონე σ_1 ლიგანდები იწვევენ პროანთებითი ციტოკინების (IL-1, IL-6, TNF- α) პროდუქციის შემცირებას (Decorq et al., 1995), მოცირკულირე ანტიანთებითი ციტოკინების დონის მომატებას და ორგანიზმის ალოტრანსპლანტანტის მიმართ მწვავე რეაქციის ინჰიბიციას (Th1 CD4+ T უჯრედების მიერ IFN- γ -ს პროდუქციის ბლოკირების გზით) (Carayon et al., 1995). ეს მონაცემები მეტყველებენ სხვადასხვა გენეზის იმუნური დარღვევების დროს σ_1 რეცეპტორების პოტენციური თერაპიული აგენტების როლში გამოყენების შესაძლებლობის შესახებ.

σ_1 რეცეპტორების მაღალი აფინობა პროგესტერონის მიმართ (Roman F.J., et al., 1989) და ამ ჰორმონის პოტენციური ანტიანთებითი აქტივობა გვაფიქრებინებს, რომ ეს ჰორმონი წარმოადგენს σ_1 რეცეპტორების ენდოგენურ ლიგანდს და მისი იმუნომოდულატორული ეფექტი შესაძლოა ვლინდება σ_1 რეცეპტორების საშუალებით (Siiteri P.K., et al., 1977, Su et al., 1988). ეს მოსაზრება განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია ორსულობის დროს, როდესაც სისხლში მოცირკულირე პროგესტერონის დონე ბევრად აღემატება იმუნურ უჯრედებზე არსებული პროგესტერონის რეცეპტორების გაჯერებისათვის საჭირო კონცენტრაციას. გამოთქმულია აზრი, რომ პროგესტერონი ავლენს იმუნოსუპრესორულ თვისებებს და მონაწილეობს დედის ორგანიზმში პლაცენტური ალოგრაფის მიმართ იმუნოტოლერანტობის განვითარებაში (Ganapathy M. E., et al, 1999)..

პლაცენტა წარმოადგენს მნიშვნელოვან ენდოკრინულ ორგანოს, რომელშიც მიმდინარეობს ორსულობის განვითარებისათვის აუცილებელი სხვადასხვა

პეპტიდური და სტეროიდული ჰორმონების სეკრეცია, ორსულობის დროს სისხლის პლაზმაში პროგესტერონის შემცველობის მკვეთრი მომატება (ჰესტაციის გვიან ვადებში მისი დონე რამოდენიმეჯერ მატულობს და აღემატება $0,5 \mu\text{M}$ -ს (Johansson 1969)) განპირობებულია პლაცენტაში ამ ჰორმონის სეკრეციის გაძლიერებით.

პლაცენტის ბუსუსებით შემოსაზღვრულ და შიდაუჯრედოვან მემბრანებზე ნანახია σ_1 რეცეპტორები (Ramamoorthy J.D., et al., 1995). დადგენილია, რომ ეს რეცეპტორები ხასიათდებიან მაღალი აფინობით ჰალოპერიდოლის, მონოამინო ოქსიდაზა A-ს ინჰიბიტორის, ქლორგილინის (Itzhak Y., Stein I., 1990, Walker J.M., et al., 1990, Ferris C.D., et al., 1991, Su T.P., 1991), პროგესტერონის (დაახლოებით $0,3 \mu\text{M}$) და ტესტოსტერონის მიმართ. აღსანიშნავია, რომ პლაცენტას σ_1 რეცეპტორების აფინობა ტესტოსტერონის მიმართ გაცილებით დაბალია, ვიდრე პროგესტერონის მიმართ. ესტროგენების მიმართ პლაცენტის σ_1 რეცეპტორების აფინობა ძალიან დაბალია (თითქმის 2 ჯერ დაბალია, ვიდრე პროგესტერონის და ტესტოსტერონის მიმართ) (Ramamoorthy J.D., et al., 1995). არსებობს მოსაზრება პლაცენტის σ_1 რეცეპტორების ჰორმონების სეკრეციის მოდულაციაში მონაწილეობის შესახებ.

სინციტიოტროფობლასტებში პროგესტერონის დონე გაცილებით მაღალია, ვიდრე სისხლის პლაზმაში. აქედან გამომდინარე, სინციტიოტროფობლასტების შიგაუჯრედოვანი σ_1 რეცეპტორები ურთიერთქმედებენ პროგესტერონის შედარებით მაღალ კონცენტრაციებთან. ანუ, პროგესტერონი პლაცენტური σ_1 რეცეპტორების პოტენციურად მნიშვნელოვანი ენდოგენური ლიგანდია.

ის გარემოება, რომ პროგესტერონი კონკურენციას უწევს ჰალოპერიდოლს და კოკაინს σ_1 რეცეპტორებთან შეკავშირებაში, გვაფიქრებინებს, რომ ეს ნივთიერებები უერთდებიან რეცეპტორის ერთი- დაიგივე, ან მომიჯნე საიტებს და პროგესტერონი σ_1 რეცეპტორებთან ურთიერთქმედების შედეგად უზრუნველყოფს კოკაინის მოხმარებით გამოწვეული გართულებების (მათ შორის კონვულსიების) პრევენციას ნარკოტიკის მოხმარებელ ორსულებში

(Bandstra E.S., Burkitt 1991, Slutsker I., 1992, Ritz M.C., George F.R., 1993 Volpe J.J., 1992).

საფიქრებელია, რომ ფიზიოლოგიური ორსულობის დროს პროგესტერონი და σ_1 რეცეპტორების სხვა ენდოგენური ლიგანდები უზრუნველყოფენ დედის ორგანიზმში იმუნოსუპრესიის და იმუნოტოლერანტობის განვითარებას პლაცენტური ალოგრაფის მიმართ და ხელს უწყობენ ორსულობის შეუფერხებლად განვითარებას.

1.3 პლაცენტის ჟანგვითი მეტაბოლიზმის როლი პრეკლამპსიის პათოგენეზში

ორსულობის ნორმალური განვითარებისათვის ერთ-ერთ საკვანძო პირობას დედისა და ნაყოფის ორგანიზმებს შორის ადექვატური ურთიერთქმედების უზრუნველყოფა წარმოადგენს, რომელიც ხორციელდება პლაცენტის მონაწილეობით.

პლაცენტა – უნიკალური ორგანოა, რომელიც ყალიბდება ემბრიოგენეზის და ნაყოფის განვითარების დროს და წყვეტს თავის არსებობას მშობიარობის შემდეგ. ქორიონის და დედის სისხლთან უშუალო კონტაქტის გამო პლაცენტის ჰემოქოროიდული ქსოვილი მონაწილეობს ნაყოფის საკვები ნივთიერებებით მომარაგების, აირთა ცვლის და მეტაბოლიზმის პროდუქტების გამოყოფის პროცესებში, ასრულებს ბარიერის როლს, რომელიც იცავს ნაყოფს ტოქსიური ფაქტორების ზემოქმედებისაგან, მონაწილეობს ნაყოფის ჰორმონული და იმუნური სტატუსის ფორმირებაში, დედისა და ნაყოფის ორგანიზმებს შორის სრულყოფილი ურთიერთქმედების (Adelman D.M., et al., 2000) და ნაყოფის მოცილების პრევენციის უზრუნველყოფაში და, ყოველივე ამის გამო, უმნიშვნელოვანესს როლს ასრულებს ორსულობის განვითარებისა და შენარჩუნების პროცესში.

ორსულობის დროს პლაცენტისა და ნაყოფისადმი ჟანგბადისა და საკვებ ნივთიერებების მიწოდების განხორციელებაში სასიცოცხლო მნიშვნელობა

კარდიოვასკულური ადაპტაციის მექანიზმებს ენიჭება. ორსულობის ფიზიოლოგიური მიმდინარეობის დროს დედის ორგანიზმში ადგილი აქვს მნიშვნელოვანი ჰემოდინამიკური და კარდიოვასკულური ცვლილებების განვითარებას, რომლებიც დედისა და ნაყოფის ორგანიზმის მეტაბოლიზმის მოთხოვნილებებითაა განპირობებული და ვლინდება დედის ორგანიზმში გულის შეკუმშვისას გადმოტყორცნილი სისხლის რაოდენობის მომატებით, პლაზმის მოცულობის შემცირებით, სისხლძარღვების რეზისტენტობისა და არტერიული წნევის დაქვეითებით (Robson S.C., et al., 1989). N

ნაყოფისადმი სისხლის ნაკადის გაძლიერების მზარდი მოთხოვნილების დაკმაყოფილება ხორციელდება პლაცენტის სისხლის მიმოქცევის სისტემის (ფეტოპლაცენტური და საშვილოსნოს) კომპლექსური რესტრუქტურიზაციის მეშვეობით. რესტრუქტურიზაციის პროცესი – რთული, კომპლექსური, მრავალ ფაქტორებზე დამოკიდებული პროცესია, რომელშიც მონაწილეობს ორი სპეციფიური ქსოვილოვანი სისტემა - ფეტალური სინციტიოტროფობლასტები და საშვილოსნოს დისიდუალური არტერიები (Boyd J.D., Hamilton W.J. 1970).

მრავალი წლების განმავლობაში ითვლებოდა, რომ პლაცენტაში სისხლის მიმოქცევის სისტემა ყალიბდება ენდომეტრიუმის სისხლძარღვებში ფეტალური ტროფობლასტების ინვაზიის შედეგად იმპლანტაციიდან ფროის მოკლე პერიოდის შემდეგ (Larset W.J., 1997). ეს შეხედულება შეცვლილ იყო Hustin და კოლეგების მიერ, რომლებმაც ანატომიური და ულტრაბგერითი გამოკვლევების საფუძველზე აჩვენეს, რომ დედის სისხლისმიმოქცევის სისტემის განვითარება არ სრულდება გესტაციის პირველი 12 კვირის განმავლობაში (Hustin J., Schaaps J.P., 1987, Hustin J., et al., 1988). ფიზიოლოგიური ორსულობის საწყის სტადიაზე ადგილი აქვს ციტოტროფობლასტების საშვილოსნოს სპირალურ არტერიებში ინვაზიას და ამ უჯრედების მიერ სისხლძარღვების ენდოთელური უჯრედების, შუა ელასტიური ქსოვილის, გლუვი მუსკულატურის შრისა და ნერვული ქსოვილის პროგრესული შენაცვლება (Hamilton W.J., Boyd J.D., 1960). მეორე ტრიმესტრის ბოლოსათვის სრულდება სპირალური არტერიების რემოდელირება, ფორმირდება დაბალი რეზისტენტობით მახასიათებელი, ციტოტროფობლასტებით ამოფენილი

არტერიული სისტემა, რომელიც უზრუნველყოფს ნაყოფის მიმართ სისხლის და საკვები ნივთიერებების მიწოდებას. ფიზიოლოგიური ორსულობის დროს ციტოტროფობლასტების საშვილოსნოს სპირალურ არტერიებში ინვაზიის შედეგად ადგილი აქვს სისხლძარღვების ენდოთელურ უჯრედების შენაცვლებას. სინციტოტროფობლასტები ფარავენ პლაცენტის სისხლძარღვების შიგა ზედაპირს და იცვლიან მემბრანული რეცეპტორების ხასიათს, ეპითელიუმიდან – ენდოთელიურზე.

ტროფობლასტების ინვაზიის რეგულაცია ხორციელდება მრავალი ფაქტორების მეშვეობით. მათ შორის აღსანიშნავია სპეციფიკური ინტეგრინის ECM (cell-extracellular matrix) ანტიგენაბი (Lim K.H., et al., 1997), მატრიქსის მეტალოპროტეინაზები (MMP) (Graham C.H., Lala P.K., 1992), სასიგნალო ტრანსდუქციის პროტეინები, ფოკალური ადჰეზიის კინაზები (Ilie D., Genbasev O., et al., 2001), მატრანსფორმირებელი ზრდის ფაქტორი (TGF- β -3) (Caniggia I., et al., 1999), ვასკულური ენდოთელიუმის ზრდის ფაქტორი (VEGF) და VEGF-რეცეპტორი (Zhow Y., et al., 2003), ინსულინის მსგავსი ზრდის ფაქტორი-2 (IFG-2) (Irwin J.C., et al., 1999), მოლეკულური ჟანგბადი (Myatt L., 2002), ჰეპატოციტების ზრდის ფაქტორი (HGF) (Kauma S.W., et al., 1999) და სხვა, რომლებიც განსაზღვრავენ ექსტრაბუსუსოვანი ტროფობლასტების დიფერენციაციის სტადიას და როლს ინვაზიის პროცესში.

ექსტრაბუსუსოვან ტროფობლასტებში მიმდინარეობს ჰეტეროგენური ESM მოლეკულების სეკრეცია, ფიბრონექტინის იზოფორმების, კოლაგენ IV-ის, ლამინინის, ვიტრონექტინის და ჰეპარინ სულფატის ჩათვლით. შემდგომში ექსტრაბუსუსოვანი ტროფობლასტების ზედაპირზე ექსპრესირდება სპეციფიური ESM რეცეპტორები, ინტეგრინი (Fisher S.J., Damsky C.H., 1993), რომელიც კრიტიკულ როლს ასრულებს ტროფობლასტების ინვაზიის პროცესში. ამ რეცეპტორების სხვადასხვა სახეობების ($\alpha\beta_1$, $\alpha_5\beta_1$, $\alpha_1\beta_1$, და ა. შ.) შენაცვლება არეგულირებს ექსტრაბუსუსოვან ტროფობლასტების გარდაქმნის პროლიფერაციურ-ინვაზიურ ფენოტიპებს შორის და ტროფობლასტების ინვაზიას (Lim K.H., et al., 1997). ასე, მაგალითად, ტროფობლასტები პროლიფერაციის დროს

ექსპრესირებენ ძირითადად, $\alpha\beta_1$ ინტეგრინს, ლამინინის რეცეპტორებს. ინვაზიის პროცესში ტროფობლასტები ექსპრესირებენ $\alpha\beta_1$, ფიბრონექტინის რეცეპტორს, და $\alpha_1\beta_1$, ლამინინის და კოლაგენ I დაOV-ის რეცეპტორებს (Damsky C.H., et al., 1994). $\alpha\beta_4$ -დან $\alpha\beta_1$ -ზე და $\alpha_1\beta_1$ -ზე გადასვლა დამახასიათებელია ექსტრაბუსუსოვანი ტროფობლასტების პროლიფერაციულიდან ინვაზიურ ფენოტიპად გარდაქმნისათვის.

ტროფობლასტების პროლიფერაციის, ინვაზიის, მიგრაციის, ინტეგრაციის და აპოპტოზის პროცესები მნიშვნელოვან წილად დამოკიდებულია ჟანგბადის კონცენტრაციაზე. ემბრიონის იმპლანტაციისა და პლაცენტალური ანგიოგენეზის ნორმალური მიმდინარეობისას ორსულობის პირველი ტრიმესტრის განმავლობაში, არტერიული სისტემის სრულყოფილ ჩამოყალიბებამდე, პლაცენტის განვითარება მიმდინარეობს ჰიპოქსიურ პირობებში (Burton G.J., et al., 2002). ამ პერიოდის განმავლობაში არტერიების დისტალური სეგმენტები ოკლუზირებულია ტროფობლასტური გარსიდან და ბუსუსოვანი უჯრედების კოლონიებიდან განთავისუფლებული ციტოტროფობლასტების აგრეგაციების მიერ (Hustin J., et al., 1988) სისხლის მიმოქცევა შენელებულია, რაც განაპირობებს პლაცენტაში ჟანგბადის დაბალ შემცველობას. ანუ, შეიძლება ითქვას, რომ ციტოტროფობლასტების და ექსტრაბუსუსოვანი ტროფობლასტების პროლიფერაცია სტიმულირდება ჰიპოქსიის მიერ (Canniggia I., et al., 2000, Huppertz B., et al., 2003). ჟანგბადის პარციალური წნევის მომატებისას აქტიურდება უჯრედების დიფერენციაცია (Canniggia I., et al., 2000, Genbacev et al., 1997).

მაშასადამე, ჟანგვითი მეტაბოლიზმი წარმოადგენს უმნიშვნელოვანეს ფიზიოლოგიურ ფაქტორს, რომელიც ზეგავლენას ახდენს პლაცენტაში პროლიფერაციის, დესიდუალური ინვაზიის, დიფერენციაციისა და სპირალური არტერიების რემოდელირების პროცესების ინტენსივობაზე. ჟანგბადის ამ პროცესებზე ზემოქმედება ხორციელდება სხვადასხვა გენების (VEGF (vascular endothelial growth factor), ლეპტინის, HIF-1 α (hypoxia inducible factor-1 α) და სხვ.) ტრანსკრიპციის მოდულაციის მეშვეობით (Challier JC, Uzan S., 2003, Genbacev O,

et al., 1997). HIF-1 α – ჰეტეროდიმერული ტრანსკრიპციული ფაქტორია, რომელიც უზრუნველყოფს ტრანსკრიპციული პასუხის რეგულაციას ჟანგბადის შემცველობაზე, გლიკოლიზის, გლუკოზის ტრანსპორტის, ერითროპოეზისა და ანგიოგენეზის პროცესებში მონაწილე გენების ექსპრესიის მოდულაციის მეშვეობით (Bunn H.F., Poyton R.O., 1996, Wegner R.H., Gassmann M., 1997). პლაცენტაში ჟანგბადის სენსორის როლს მიტოქონდრიები და/ან ჰემოპროტეიდები ასრულებენ (Huppertz B., 2003).

ჰესტაციის მე-10-12 კვირას, პლაცენტური ცირკულაციის ჩამოყალიბების შემდეგ, ადამიანის პლაცენტაში ჟანგბადის პარციალური წნევა სწრაფად იზრდება (Jauniaux E., et al., 2000), ადგილი აქვს ანტიოქსიდანტური ფერმენტების აქტივობას და mRNA-ის მომატებას (Michiels C., 1994, Huang W.M., 2001). ანუ, ანტიოქსიდანტები აკონტროლებენ ჟანგბადის თავისუფალი რადიკალების შემცველობას. მე-10 კვირის შემდეგ დედისეული სისხლი უფრო თავისუფლად შედის ინტრაბუსუსოვან არეში, რაც ვლინდება ულტრაბგერითი დოპლეროგრაფიის მონაცემებით (Jaffe R., 1997) და განაპირობებს ინტრაბუსუსოვან არეში განთავისუფლებული ჟანგბადის ტოტალურ მომატებას. უკანასკნელი ხელს უწყობს პლაცენტის აერობული მეტაბოლიზმის გააქტივებას, ჟანგბადის რეაქციული ნაერთების გამლიერებულ წარმოქმნას და ოქსიდაციური სტრესის განვითარებას.

თავისუფალრადიკალური ნაერთების გენერაციის ინტენსიფიკაცია განპირობებულია ძირითადათ, ელექტრონების ტრანსპორტის დარღვევით მიტოქონდრიული ელექტრონების სატრანსპორტო ჯაჭვის NADH-უბიქინონ-ოქსიდორედუქტაზულ უბანზე და ენდოპლაზმურ რეტიკულუმზე (Freeman B.A., Crapo J.D., 1981). სუპეროქსიდრადიკალები გენერირდება აგრეთვე ფერმენტული გზით NO-სინთზის, ქსანტინოხიდაზის და NADPH-ოქსიდაზის მიერ (Myatt L., Cui X., 2004). დადგენილია, რომ გესტაციური ასაკის მომატებასთან ერთად იზრდება ანტიოქსიდანტური ფერმენტების აქტივობა და ექსპრესიის ინტენსივობა, რაც შესაძლოა, წარმოადგენს საპასუხო რეაქციას პლაცენტური სისხლის მიმოქცევის ცვლილებებით განპირობებული ჟანგვითი მეტაბოლიზმის

აქტივაციაზე (Jauniaux E., 2000). თუ ჟანგბადის თავისუფალი რადიკალების გენერაციის ინტენსივობა აჭარბებს ანტიოქსიდანტური დაცვის სისტემის შესაძლებლობას, ვითარდება ოქსიდაციური სტრესი. ამ შემთხვევაში ადგილი აქვს პროტეინების, ლიპიდების და DNA მოლეკულების განურჩეველ დაზიანებას და უჯრედის ფუნქციის დაკარგვას. ბოლო წლების შრომებში ნაჩვენებია იქნა, რომ პროტეინების ოქსიდაციური დაზიანება აინდუცირებს Hsps 70 (heat shock protein 70) ექსპრესიას (Freeman M.I., et al., 1999). Hsps ცილა მოქმედებს, როგორც მოლეკულური ჩაპერონი, რომელიც უზრუნველყოფს პროტეინების პროტეოლიზისაგან პრევენციას და წარმოადგენს ადაპტაციურ რეაქციას მიმართულს უჯრედის ოქსიდაციური სტრესის საწინააღმდეგოდ (Su C.-Y., 1998).

ფიზიოლოგიური ორსულობის დროს პლაცენტაში დედისეული არტერიული ცირკულაციის აქტივაცია ასოცირდება ჟანგვითი სტრესის ხანმოკლე განვითარებასთან, რომელიც განპირობებულია დისბალანსით სწრაფად მომატებულ ჟანგბადის დამაბულობასა და ანტიოქსიდანტური სისტემის აქტივობას შორის. ჟანგვითი მეტაბოლიზმის აფეთქება პლაცენტის ნორმალური განვითარების დროს ატარებს მნიშვნელოვან ფიზიოლოგიურ დანიშნულებას, რომელიც გამოიხატება დიფერენციაციის ინდუქციით (Sun Y., Oberley L.W., 1996, Arrigo A.-P., 1999). მაგალითად, მას შეუძლია ციტოტროფობლასტების გადართვა პროლიფერაციულიდან ინვაზიურ ფენოტიპზე და ამ გზით უზრუნველყოფს ექსტრაბუსუსოვანი ტროფობლასტების ენდომეტრიუმში მიგრაციის სტიმულაციას, სადაც ისინი მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ სპირალური არტერიების გარდაქმნის პროცესში (Genbacev O, et al., 1997, Canigga I., et al., 1996, Kam E.P., et al., 1999). ჟანგვითი სტრესის პირობებში შესაძლებელია ფოსფოტიდოლინოზიტოლ-3- და მიტოგენაქტივირებულ პროტეინკინაზების (PI-3-K, MAPK) სპონტანური აქტივაცია. ფიზიოლოგიური ორსულობის მესამე ტრიმესტრის დროს ტროფობლასტების კვდომის ინტენსიფიკაციაში ამ კინაზების აქტივაციას მნიშვნელოვანი როლი ენიჭება (Mackova M., 2003). ჟანგვითი სტრესი კოლაგენაზების MMP-2-ის და MMP-99-ის აქტივობაზე ზემოქმედების მეშვეობით არეგულირებს ტროფობლასტების

ინვაზიას. ოქსიდაციური სტრესი ორსულობის გართულებების პოტენციურ მიზეზს წარმოადგენს.

ექსტრაბუსუსოვან ციტოტროფობლასტების მიომეტრიუმში ინვაზიის დარღვევა პირველი ტრიმესტრის განმავლობაში პრეეკლამპსიის განვითარების ერთ-ერთ წინაპირობას წარმოადგენს (Drosens I., 1972). ორსულობის გართულების (პრეეკლამპსიით, ეკლამპსიით) ალბათობა და გამოსაველი მნიშვნელოვან წილად დამოკიდებულია სპირალური არტერიების ეპითელიუმში ექსტრაბუსუსოვანი ციტოტროფობლასტების ინვაზიის ხარისხზე (Drosans I., et al., 1972, Takehara Y., et al., 1990). პრეეკლამპსიის დროს საშვილოსნოს სპირალურ არტერიებში სცინციტიოტროფობლასტების ინვაზიის შეზღუდვას განაპირობებს ციტოტროფობლასტებში ადჰეზიური მოლეკულების, ინტეგრინების, დარღვეული ექსპრესია და ინვაზირებული ციტოტროფობლასტების ინტენსიური აპოპტოზი (DiFderico E., et al., 1999, Genbasev O., et al., 1999). სპირალური არტერიების არასრული გარდაქმნის შედეგად არ ხდება მისი მიომეტრიუმის სეგმენტის დილატაცია, რაც განაპირობებს უტერო-პლაცენტური პერფუზიის დაქვეითებას (ვლინდება დოპლეროგრაფიით (KhongT.Yet al., 1986) და იშემიის განვითარებას. პლაცენტის იშემია იწვევს მთელი რიგი მეტაბოლური პროცესების ცვლილებებისა და ოქსიდაციური სტრესის განვითარებას.

არსებობს მოსაზრება, რომ არასრულად რემოდელირებული არტერიები ცვალებადი რეაქტიულობით ხასიათდებიან, რაც ინტრაბუსუსოვან არეში სისხლის მიმოქცევისა და პლაცენტის პერფუზიის ცვალებადობას განაპირობებს. პლაცენტის ფლუქტუაციური პერფუზიით გამოწვეული მისი ქსოვილის რეპერფუზია-ოქსიგენაცია ხელს უწყობს ქრონიკული ოქსიდაციური სტრესის განვითარებას (Roberts J.M., Hubel C.A., 1999, Wang Y., Walsh S.W., 1998 Allaire A.D., 2000).

პლაცენტაში ოქსიდაციური სტრესის ინტენსიფიკაცია შეიძლება აგრეთვე განპირობებული იყოს დედის ორგანიზმში სისტემური ანთების განვითარებით. პრეეკლამპსიით გართულებული ორსულობის დროს პაციენტების სისხლის ლეიკოციტებში (Gervasi M.T., et al., 2001, Lee V.M., et al., 2003), ნეიტროფილებში

(Aly A.S., et al., 2004) და მაკროფაგებში (Conrad K.P., et al., 1998) გამოვლენილია კონსტიტუციური და ციტოკინ-ინდუცირებული რეაქციული ჟანგბადის ჰიპერგენერაცია.

ანგიოტენზინ II ტიპი I-ის მიმართ აგონისტური აუტოიმუნური ანტისხეულები, რომლებიც ექსპრესირდება პრეეკლამპსიით გართულებული ორსულობის დროს, იწვევენ პლაცენტაში NADPH-ის რეცეპტორ-დამოკიდებულ აქტივაციას (Dechend R., et al., 2003).

მაშასადამე, პრეეკლამპსიის სინდრომით გართულებული ორსულობის დროს მატულობს პლაცენტის ოქსიდაციური პოტენციალი, იზრდება ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის პროცესების აქტივობა. უკანასკნელი ვლინდება არაქიდონის მჟავისა და მალონის დიალდეჰიდის კონცენტრაციის მომატებით (Cester N., et al., 1994). პლაცენტაში ოქსიდაციური სტრესის პოტენციურად დამაზიანებელი ეფექტი ვლინდება ქსოვილის მწვავე დაზიანებით და ინფარქტების განვითარებით. შიგა მიტოქონდრიულ მემბრანაზე თიოლური ჯგუფების დაჟანგვა ხელს უწყობს მიტოქონდრიული მემბრანების განვლადობის ცვლილებას BCL-2-ის მიერ რეგულირებადი მეგა-ფორების გახსნით. იონური გრადიენტების დაკარგვა და ციტოპლაზმაში მცირე პროტეინების, მაგალითად, ციტოქრომი c-ს, განთავისუფლება იწვევს კასპაზების კასკადის აქტივაციას და აპოპტოზის განვითარებას (Kowaltowski A.J., Vercesi A.E., 1999). ოქსიდაციური სტრესის დროს მიტოქონდრიული მემბრანების პეროქსიდაციული გარდაქმნის ფონზე ადგილი აქვს მიტოქონდრიულ მატრიქსში და შიგა მემბრანაზე განლაგებული ფერმენტების დაზიანებას (Yamakura F., et al., 1998, Du G., et al., 1998, Cardoso S.M., et al., 1999). თუ ეს ცვლილებები საკმაოდ ძლიერია, ისინი იწვევენ სინციტოტროფობლასტებში ენერგეტიკული მარაგის გამოლევას, ნეკროზის ან აპოპტოზის განვითარებას. (Huppertz B, et al., 2003).

ოქსიდაციური სტრესის ინტენსივობა დამოკიდებულია ინტრაბუსუსოვან არეში ჟანგბადის დამაბულობის დონეზე და ანტიოქსიდანტური დაცვის სისტემის აქტივობაზე. სინციტოტროფობლასტები ფრიად მგრძნობიარეა ოქსიდაციური სტრესის მიმართ, ვინაიდან ისინი განლაგებული არიან

ბუსუსების ზედაპირზე და სხვა უჯრედებზე ადრე განიცდიან ინტრაბუსუსოვანი pO_2 -ის მავნე ზემოქმედებას. ამის გარდა, სინციტიოტროფობლასტები სხვა ბუსუსოვან ქსოვილებთან შედარებით ხასიათდებიან ანტიოქსიდანტური ფერმენტების დაბალი შემცველობით (Watson A.L., et al., 1997). ინტრაბუსუსოვან არეში დედისეული სისხლის უდროოდ დიდი რაოდენობით შეღწევა ხშირად ნაადრევი მშობიარობის და სპონტანური აბორტების ერთ-ერთ მიზეზს წარმოადგენს (Jauniaux E., et al., 1994). ორსულობის სწრაფი შეწყვეტა განპირობებულია აგრეთვე, სინციტიოტროფობლასტებში პლაცენტური ჰორმონების სინთეზის და ტრანსპორტის დარღვევით (Kaufmann P., Burton G.J., 1994).

იმუნოჰისტოქიმიური კვლევების შედეგების თანახმად, პრეეკლამპსიის დროს სპირალური არტერიების ენდოთელიუმი გლუვი მუსკულატურის უჯრედებთან და სინციტიოტროფობლასტებთან ერთად ექვემდებარებიან ოქსიდაციური სტრესის ზემოქმედებას. ჟანგბადის რეაქციული ნაერთები მოქმედებენ როგორც შიგაუჯრედოვანი სასიგნალო მოლეკულები, რომლებიც ინიცირებენ ენდოთელური უჯრედების პროლიფერაციისა და სისხლძარღვების გლუვი მუსკულატურის უჯრედების ჰიპერტროფიას (Irani K., 2000). ეს ყველაფერი კი განაპირობებს პლაცენტის ცირკულაციის დარღვევების გაღრმავებას (Khalil R.A., Granger J.P., 2002). პლაცენტაში განვითარებული ჰიპოქსია ხელს უწყობს ტროფობლასტების ინვაზიის შემდგომ დაქვეითებას და ბუსუსოვანი ანგიოგენეზის დარღვევას, ხელს უწყობს პლაცენტის ქსოვილში მეტაბოლიზმის შეცვლას, სისხლძარღვების რეაქციულობის ცვლილებას, სისხლის მიმოქცევის სისტემაში დარღვევების განვითარებას, ორგანიზმის ხუმარული ჰომეოსტაზის შეცვლას და დედის ორგანიზმში პრეეკლამპსიის სინდრომის განვითარებას. ანუ, შეიძლება ითქვას, რომ პრეეკლამპსია წარმოადგენს კომპლექსური დარღვევებით ინდუცირებულ მულტისისტემურ სინდრომს.

თავი II

მასალა და მეთოდები

2.1 პაციენტების შერჩევა

კლინიკური დაკვირვებები და ლაბორატორიული კვლევები ჩაუტარდათ 100 ქალს; აქედან 15 – რეპროდუქციული ასაკის ჯანმრთელი არაორსული ქალია, 40 – ორსული ქალი ორსულობის ფიზიოლოგიური მიმდინარეობით, 50 – ორსული ქალი პრეეკლამპსიით გართულებული ორსულობით. პრეეკლამპსიის დიაგნოზი ისმებოდა თანამედროვე კლასიფიკაციის კრიტერიუმების (Gifford J.M., et al., 2000)... საფუძველზე. კერძოდ, სისტოლური არტერიული წნევა გესტაციის მე-20 კვირის შემდეგ იყო > 140 მმHg, დიასტოლური - > 90 მმ Hg. ადგილი ჰქონდა პროტეინურას, შეშუპებას.

გამოსაკვლავი კონტიგენტი მოპოვებულ იქნა ქ. თბილისის წმ. იოაკიმესა და წმ. ანას სახელობის სამშობიარო სახლის და აკად. კ.ჩაჩავას სახ. პერინატალური მედიცინის, მეანობისა და გინეკოლოგიის ს/კ ინსტიტუტის ბაზაზე.

შესწავლილი იქნა ორსულთა ანამნეზური მონაცემები. ყურადღება ექცეოდა მემკვიდრეობით ფაქტორებს, ბავშვობაში გადატანილ დაავადებებს, სქესობრივი მომწიფებისა და რეპროდუქციული სისტემის ჩამოყალიბებას. ავადმყოფთა გამოკვლევების დროს ყურადღება იყო გამახვილებული ექსტრაგენიტალურ დაავადებებზე, რომლებსაც შეეძლო გამოკვლევის შედეგებზე გავლენის მოხდენა. მენსტრუალური ფუნქციის გამოკვლევას ყურადღება ექცეოდა მენარხეს პერიოდს, მენსტრუაციის ხანგრძლივობას, მტკივნეულობას, დაკარგული სისხლის რაოდენობას.

სოციალური სტატუსის შესწავლისას მხედველობაში ვღებულობდით საცხოვრებელი გარემოს ეკოლოგიას, სტრესული ფაქტორების არსებობას.

ყველა ორსულს უტარდებოდა რუტინული გამოკვლევები: სისხლის საერთო ანალიზი, შარდის ანალიზი, კოაგულოგრამა, სამოს ფლორის ბაქტერიოლოგიური შესწავლა, სასქესო სისტემის ულტრაბგერითი გამოკვლევა, სისხლის ჯგუფის და რეზუსფაქტორიდ განსაზღვრა.

ჩატარებული გამოკვლევებისათა თავისებურებების გათვალისწინებით, ორსულები, რომლებსაც აღწნიშნებოდათ ინფექციური ან ექსტრაგენიტალური დაავადებები და განვითარების სხვადასხვა მანკები მანკები, გამოსაკვლევ ჯგუფში ჩართული არ ყოფილან.

პრეკლამპსიის დიაგნოსტიკისათვის ყურადღება ექცეოდა ანამნეზს, ობიექტურ ჩივილებს და კლინიკურ სიმპტომებს. პრეკლამპსიის დიაგნოზი ისმებოდა თანამედროვე კლასიფიკაციის კრიტერიუმების (გესტაციის 20 კვირის შემდეგ სისტოლური არტერიული წნევა > 140 მმ ვ. წ. სვ., დიასტოლური - > 90 მმ ვ. წ. სვ., პროტეინურია და შეშუპება) მიხედვით (Gifford J.M., et al., 2000).

კვლევის მასალად შერჩეული იყო ორსულების ვენური სისხლი და პლაცენტა (მისი საშვილოსნოს- და ნაყოფის მიმდებარე მონაკვეთები). კვლევები ჩატარებულია თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის, საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის სამედიცინო ბიოტექნოლოგიის ინსტიტუტის და ივ. ბერიტაშვილის სახელობის ფიზიოლოგიის ინსტიტუტის ბაზაზე.

2.2Pპრეკლამპსიის მსგავსი სინდრომისE ექსპერიმენტული მოდელირება ცხოველებში.

ლიტერატურაში არსებობს პრეკლამპსიის მსგავსი სინდრომის მთელი რიგი ექსპერიმენტული მოდელი, რომლებიც ეფუძნებიან ცხოველებში ამ სინდრომისათვის დამახასიათებელი ნიშნების (ჰიპერტენზია, პროტეინურია და ედემა) ინდუქციაზე. ეს არის ჰიპერტენზიული ჯიშის თაგვების (BPH/5) გამოყენება (Davisson R.L., et al., 2002), NO-სინთაზას ინჰიბიტორის LNAME (N^ω-L-arginine metylesther) ქრონიკული ადმინისტრაცია (Martinez-Orgado J., et al., 2004), ენდოტოქსინის ან Flt1 (ვასკულარული ენდოთელური ზრდის ფაქტორის ანტაგონისტის) დაბალი დოზების სისტემატიური ადმინისტრაცია (Cross J.C., 2003), აქტივირებული Th1 უჯრედების ტრანსფექცია გესტაციის გვიან ვადებში

(Zenclussen A.C., et al., 2004), ან ჟანგვითი სტრესის ინდუქცია (Vanderleilie J., et al., 2004). ორსულობის განვითარებაში პლაცენტას ჟანგვითი მეტაბოლიზმის მნიშვნელოვანი როლის გათვალისწინებით (იხ. თავი 1.3) ჩვენ ექსპერიმენტში პრეეკლამპსიის მსგავსი სინდრომის მოდელირების მიზნით გამოვიყენეთ გამოვიყენეთ ჟანგბადის თავისუფალი რადიკალების სინთეზური გენერატორის, ალოქსანის, დაბალი დოზები (Grankvst K, et al., 1981, Takasu N., et al., 1991). განვითარებული ჟანგვითი სტრესის კორექციის მიზნით ჩვენ გამოვიყენეთ სამედიცინო ბიოტექნოლოგიის ინსტიტუტში სინთეზირებული პრეპარატი პლაფერონი ლბ (აშშ-ის პატენტის ნომერი WO 02/12444 A2) და ანტიოქსიდანტური ბუნების პრეპარატების ნაკრები (აქტოვეგინი + ვიტამინი C + ვიტამინი E).

ექსპერიმენტი ტარდებოდა სქესობრივად მომწიფებულ მდედრობითი სქესის ზღვის გოჭებზე. (40 ცხოველი). ექსპერიმენტული ცხოველები დაყოფილი იყო 4 ჯგუფად:

I ჯგუფი - საკონტროლო ცხოველები (10 ზღვის გოჭი);

II ჯგუფი – ექსპერიმენტული პრეეკლამპსია (10 ზღვის გოჭი);

III ჯგუფი – ექსპერიმენტული პრეეკლამპსია+პლაფერონი ლბ (10 ზღვის გოჭი);

IV ჯგუფი – ექსპერიმენტული პრეეკლამპსია+ანტიოქსიდანტური პრეპარატების ნაკრები (აქტოვეგინი+ ვიტამინი C + ვიტამინი E) (10 ზღვის გოჭი).

საკონტროლო ჯგუფს (I ჯგუფი) შეადგენდნენ ინტაქტური ორსული ზღვის გოჭები.

II ჯგუფის ცხოველებს პრეეკლამპსიის მსგავსი სინდრომის ინდუცირების მიზნით გესტაციის მე-7 კვირის ბოლოს (ორსულობის ხანგრძლივობა ზღვის გოჭებში შეადგენს 9 კვირას) 10 დღის განმავლობაში კუნთებში უკეთდებოდა ალოქსანის ინექციები (ურიელმაზოქსალური მჟავა, $C_2H_2N_2O_4$) დოზით 25 მგ/კგ.

III ჯგუფის ცხოველებს პრეეკლამპსიის მსგავსი სინდრომის მოდელირების ფონზე (3 დღის შემდეგ) უტარდებოდა 10 დღიანი მკურნალობა (ინექციები კუნთებში) პლაფერონ ლბ-ს მეშვეობით დოზით 2,5 მგ/კგ.

IV ჯგუფის ცხოველებს პრეეკლამპსიის მსგავსი სინდრომის მოდელირების ფონზე (3 დღის შემდეგ) უტარდებოდა 10 დღიანი მკურნალობა ანტიოქსიდანტური პრეპარატების ნაკრებით (აქტოვეგინი (Nycomed Austria) (5,5 მგ/კგ) + E ვიტამინი (10 მგ/კგ) + C ვიტამინი (3000 მგ/კგ) .

გესტაციის მე-9 კვირას ცხოველებს უკეთდებოდა ევტანაზია ზოგადი ანესთეზიის პირობებში (ნატრიუმის ეტამონალი დოზით 40 მგ/კგ).

2.3 ლაბორატორული კვლევები

ეპრ-სპექტროსკოპული კვლევები.

პლაცენტაში და სისხლში ჟანგვითი მეტაბოლიზმის განსაზღვრის მიზნით ვიყენებდით ელექტრონული პარამაგნიტური რეზონანსის (ეპრ) მეთოდს (Пулатова М.К., и др., 1989). ეპრ სპექტროსკოპული კვლევები ტარდებოდა რადიოსპექტრომეტრზე PЭ1307 (რუსეთი), რომელიც ოპერირებს ზემაღალ სიხშირეზე 9.77 GHz მოდულაციის სიხშირით 50 kHz თხევადი აზოტის ტემპერატურაზე (-196°C). ეპრ სპექტროსკოპული კვლევისათვის პლაცენტას ანათლებს და სისხლს ვყინავდით თხევადი აზოტის ტემპერატურაზე.

პლაცენტაში და სისხლში თავისუფალი აზოტის ჟანგის განსაზღვრის მიზნით ვიყენებდით სპინ-ხაფანგს, დიეთილდითიოკარბამატი (DETC) (SIGMA). DETC (დოზით 500 მგ/კგ) და Fe²⁺-ციტრატი (50 მგ FeSO₄·7H₂O+ 37,5 მგ ნატრიუმის ციტრატი კგ-1) შეგვყავდა ინტრაპერიტონიალურად (Mikoyan V.D., et al., 1995) დოზით 50 მგ/კგ. ცხოველებს ვკლავდით სპინხაფანგის შეყვანიდან 10... წუთის შემდეგ; NO-Fe²⁺-(DETC)₂ კომპლექსების ეპრ სპექტრები ისაზღვრებოდა თხევადი აზოტის ტემპერატურაზე მიკროტალღოვან სიმძლავრეზე 20 მВт (Галаган М.Е., и др., 1997).

სისხლში და პლაცენტაში პეროქსილრადიკალების (LOO·) განსაზღვრის მიზნით ვიყენებდით სპინხაფანგს α -ფენილ-*tert* ბუტილნიტრონი (PBN) (SIGMA), რომელიც შეგვყავდა ინტრაპერიტონიალურად დოზით (PBN-ის 150 მმ/ლ-ზე Tris-ბუფერის 25მმ/ლ-ზე (pH=7,4)) (Tabatabaie T., et al., 1997). ცხოველებს ვკლავდით სპინხაფანგის შეყვანიდან 10... წუთის შემდეგ. LOO·-ს ეპრ სპექტრებს ვსაზღვრავდით ოთახის ტემპერატურაზე მიკროტალღოვან სიმძლავრეზე 20 მВт.

სისხლში ჟანგბადის თავისუფალი რადიკალების (სუპეროქსიდრადიკალების) განსაზღვრის მიზნით ვიყენებდით სპინ-ხაფანგს 5,5 დიმეთილ-1-პიროლინ-IV-ოქსიდს (DMPO) (SIGMA). ვაწარმოებდით სისხლის ინკუბაციას DMPO-თან (დოზით 50 მმ на 1 მლ სისხლზე) 3 წუთის განმავლობაში ოთახის ტემპერატურაზე (Xia Y., Zweer J.L., 1997). სუპეროქსიდრადიკალების და LOO·-ს ეპრ სპექტრებს ვსაზღვრავდით ოთახის ტემპერატურაზე მიკროტალღოვან სიმძლავრეზე 20 მВт. (Kramer H.J., et al., 1994).

ბიოქიმიური კვლევები

სისხლის შრატში კატალაზას აქტივობის განსაზღვრა

ანტიოქსიდანტურ ფერმენტ კატალაზას აქტივობას ვსაზღვრავდით Aebi-ის მეთოდით (1984), რომელიც მოდიფიცირებული იქნა М. А. Королюк, Л. И. Иванова-ს და სხვების მიერ (1988) სპექტროფოტომეტრ СФ-46 ЛОМО-ს გამოყენებით (Королюк М.А., и др., 1988).

მეთოდის პრინციპი დამყარებულია წყალბადის ზეჯანგის უნარზე მოლიბდენის მარილებთან წარმოქმნას მყარი შეფერილი კომპლექსი. 0.1 მლ სისხლის შრატს ვუმატებდით 2.0 მლ 0.03% H₂O₂-ის ხსნარს. ცრუ სინჯში შრატის ნაცვლად ვიღებდით 0.1 მლ დისტილირებულ წყალს. რეაქციას ვაჩერებდით 10 წთ-ის შემდეგ 1.0 მლ 4%-იანი ამონიუმის მოლიბდატით. წარმოქმნილი შეფერილობის ინტენსივობას ვსაზღვრავდით 410 ნმ ტალღის სიგრძეზე სპექტროფოტომეტრ СФ-46 ЛОМО-ზე საკონტროლო სინჯის მიმართ, რომელშიც H₂O₂-ის მაგივრად ვუმატებდით 2 მლ წყალს.

კატალაზას აქტივობას შრატში ვიკვლევდით შემდეგი ფორმულით:

$$E=(A_{670}-A_{680})V_1(\text{მკატ/ლ-ზე})$$

სადაც E არის კატალაზის აქტივობა (მკატ/ლ-ზე), A_{670} და A_{680} – ცრუ და ცდის სინჯის ექსტინქციები; V შეტანილი სინჯის რაოდენობა (0,1მლ), t-ინკუბაციის დრო (10წთ), k – H_2O_2 -ის მილიმოლარული ექსტინქციის კოეფიციენტი, $22,2 \cdot 10^3 \text{ მM}^{-1} \text{ სმ}^{-1}$.

სისხლის შრატში სუპეროქსიდდისმუტაზას (სოდ) აქტივობის განსაზღვრა

სუპეროქსიდდისმუტაზის (სოდ) აქტივობას ვსაზღვრავდით Fრიედ-ის (1970) მეთოდით, რომელიც მოდიფიცირებული იყო E. B. Макаренко-ს მიერ (1988) (Макаренко E.B.,1988).

ერიტროციტებს ვრეცხავდით ფიზიოლოგიურ ხსნარში. 0.5 მლ ერიტროციტული მასის ჰემოლიზს ვახდენდით 0,5 მლM ტრის- HCl-ით (pH=7,4). ჰემოგლობინის დალექვის მიზნით ჰემოლიზატს ვუმატებდით 0,25 მლ 96%-იან ეტანოლს და 0.15 მლ ქლოროფორმს; ვრეცხავდით 5წთ-ის განმავლობაში სიცივეზე და ვაცენტრიფუგებდით 10წთ 5000გ-ზე.

სოდ-ის განსაზღვრისათვის 0.02 მლ სუპერნატანტს ვუმატებდით საინკუბაციო არეს, რომელიც შეიცავდა 2,7 მლ ბუფერს (0,05M K_2HPO_4 და 0.1 mM EDTA-ს), 0.1 მლ 1.5 მლM ნიტროლურჯ ტეტრაზოლს, 0.1 მლ N-მეთილ-ფენაზონ-მეთილსულფატს და ვსაზღვრავდით ოპტიკურ სიმკვრივეს 540 ნმ ტალღის სიგრძეზე. შემდეგ სინჯს ვუმატებდით 0.1 მლ NADH-ს, ვტოვებდით 10 წთ სიბნელეში $t=30^\circ\text{F}$ ტემპერატურაზე და ამის შემდეგ ისევ ვზომავდით ოპტიკურ სიმკვრივეს. რეაქციაზე ვმსჯელობდით შთანთქმას შორის მიღებული სხვაობით, აქტივობის ერთეულად ვიღებდით ნიტროლურჯი ტეტრაზოლის ადდგენის რეაქციის დამუხრუჭების 50%-ს. ფერმენტის აქტივობას გამოვხატავდით 1 მლ ერიტროციტებზე.

გლუტათიონ რედუქტაზას აქტივობა.

გლუტათიონ რედუქტაზას აქტივობას ვსაზღვრავდით ერიტროციტებში «Glutathion Reductase Assay Kit» (SIGMA) ნაკრების გამოყენებით; ფერმენტის აქტივობას გამოვხატავდით NADP-მდე დაჟანგული NADPH –ის ნანომოლების რაოდენობით ერიტროციტების ერთეულში ნანომოლებში.

გლუკოზ-6-ფოსფატდეჰიდროგენაზას აქტივობა.

გლუკოზ-6-ფოსფატდეჰიდროგენაზას (G-6-PG) აქტივობას ვსაზღვრავდით ნაკრების «Glukose-6-phosphat-dehydrogenase» (SIGMA) გამოყენებით; ფერმენტის აქტივობას გამოვხატავდით პირობით ერთეულებში 1 გ ჰემოგლობინში (Hb).

სისხლის შრატში ქოლესტეროლის, ტრიგლიცერიდების და დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეიდების (LDL) განსაზღვრა.

სისხლის შრატში ქოლესტეროლის, ტრიგლიცერიდების და დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეიდების (LDL) შემცველობა იზომებოდა Roshi-ს ფირმის აპარატით Reflux აპარატზე.

იმუნოფერმენტული ანალიზი.

სისხლში სტეროიდული ჰორმონების, პროგესტერონის და ესტრადიოლის შემცველობას ვსაზღვრავდით ELISA მეთოდით Human Diagnosticum-ის რეაქტივების ნაკრებების გამოყენებით.

სისხლში ენდოთელინ-1-ის შემცველობას ვსაზღვრავდით იმუნოფერმენტული მეთოდით DRG (გერმანია-შეერთებული შტატები) სტანდარტული ტესტ-სისტემების საშუალებით

σ-რეცეპტორების რადიოლიგანდური ანალიზი

პლაცენტის ქსოვილი ექვემდებარებოდა ჰომოგენიზაციას (10% ჰომოგენატე 0,3 Mol/l საქაროზაში და ცენტრიფუგირებას 3000 x გ-ზე 15 წუთის განმავლობაში. მიღებული ნალექი ზემოთ დარჩენილ სითხესთან ერთად ექვემდებარებოდა ცენტრიფუგირებას 15 000 x გ-ზე კიდე 30 წუთის განმავლობაში. შემდეგ მიღებული ნალექი ექვემდებარებოდა ჰომოგენიზაციას 50 mM ფოსფატურ ბუფერში pH 7.4-ზე და განმეორებით ცენტრიფუგირდებოდა 15 000 x გ-ზე 30 წუთის განმავლობაში.. მიღებულ ნალექში (მემბრანული ფრაქცია) ვსაზღვრავდით σ-რეცეპტორების რაოდენობას.

σ-რეცეპტორების რაოდენობას ვსაზღვრავდით მეთოდით, აღწერილ Ganapathy და თანაავტორების მიერ (1999). რადიოაქტიური ლიგანდის როლში გამოყენებული იყო [3H] SKF 10047 (DuPont-NEN) (Boston, MA), სპეციფიური აქტივობით 21 Кюри/ммоль. ამისათვის მემბრანული ფრაქციის 100 µg ექვემდებარებოდა ინკუბაციას [3H] SKF 10047-ის 10-20 нМ-თან ფოსფატურ ბუფერში, pH 7.4-ზე ოთახის ტემპერატურაზე 3 საათის განმავლობაში. ინკუბირებული სინჯის საერთო მოცულობა შეადგენდა 200 µl-ს. რეაქციას ვაჩერებდით ცივ ბუფერის 5 ml-ის დამატების მეშვეობით და მიღებულ ნარევი ექვემდებარებოდა ფილტრაციას Whatman GF/F (ფორების ზომა, 0.7 mm) ფილტრში. ფილტრებს ვრეცხავდით ცივი ბუფერის 30 მლ-ში და ფილტრებზე რადიოაქტიულობას ვსაზღვრავდით თხევად-სცინტილაციური მრიცხველის საშუალებით. არასპეციფიურ შეკავშირებას ვსაზღვრავდით ინკუბირებულ სინჯში 10 µM-ის შეყვანის შემდეგ. სპეციფიური შეკავშირების განსაზღვრისათვის ვანგარიშობდით სხვაობას ტოტალური და არასპეციფიური შეკავშირებებს შორის.

ჰისტოლოგიური კვლევები.

ჰისტოლოგიური კვლევებისათვის პლაცენტის ქსოვილოვანი ანათლები ფიქსირდებოდა 12%-ან ფორმალინში და ყალიბდებოდა ცელოიდინში. ანათლებს ვღებავდით ჰემატოქსილინ-ეოზინით.

სტატისტიკური დამუშავება.

მიღებული შედეგების სტატისტიკურ ანალიზს ვაწარმოებდით სტანდარტული სტატისტიკური მეთოდის გამოყენებით. სხვაობის სარწმუნო შეფასებას ვაწარმოებდით სტიუდენტის t კრიტერიუმის გამოყენებით.

თავი III

საკუთარი კვლევის შედეგები

3.1 კლინიკური კვლევის შედეგები

3.1.1 სისხლის პარამაგნიტური ცენტრების ცვლილებები ფიზიოლოგიურად მიმდინარე და პრეეკლამპსიის სინდრომით გართულებული ორსულობის დროს

№1 ცხრილში და დიაგრამაზე მოყვანილია ორსული ქალების სისხლის პარამაგნიტური ცენტრების ცვლილებები ფიზიოლოგიური და პათოლოგიური (პრეეკლამპსიით მიმდინარე) ორსულობის III ტრიმესტრის ბოლოს.

ცხრილში მოყვანილი მონაცემებიდან გამომდინარეობს, რომ ქალების სისხლში ორსულობის ფიზიოლოგიური მიმდინარეობის დროს დაჟანგული ცერულოპლაზმინის ეპრ სიგნალის ინტენსივობა არ იცვლება საკონტროლო მაჩვენებლებთან შედარებით, Fe^{3+} -ტრანსფერინის ეპრ სიგნალი 10%-ით სტატისტიკურად სარწმუნოდ მცირდება საკონტროლო მაჩვენებლებთან შედარებით. ფიზიოლოგიური ორსულობის დროს ქალების სისხლში არ იცვლება თავისუფალი აზოტის ჟანგის (NO) შემცველობა, არ ვლინდება მეთჰემოგლობინის, Fe^{2+} , Mn^{2+} -იონების და Mo^{5+} -შემცველი კომპლექსების ეპრ სიგნალები.

პრეეკლამპსიით მიმდინარე ორსულობის დროს სისხლში დაჟანგული ცერულოპლაზმინის ეპრ სიგნალის ინტენსივობა 180%-ით იზრდება საკონტროლო მაჩვენებლებთან შედარებით. Fe^{3+} -ტრანსფერინის ეპრ სიგნალის ინტენსივობა მკვეთრად მცირდება და შეადგენს საკონტროლო მაჩვენებლების და ფიზიოლოგიურად მიმდინარე ორსულობისათვის დამახასიათებელი მაჩვენებლების 68%-ს და 77%-ს, შესაბამისად.

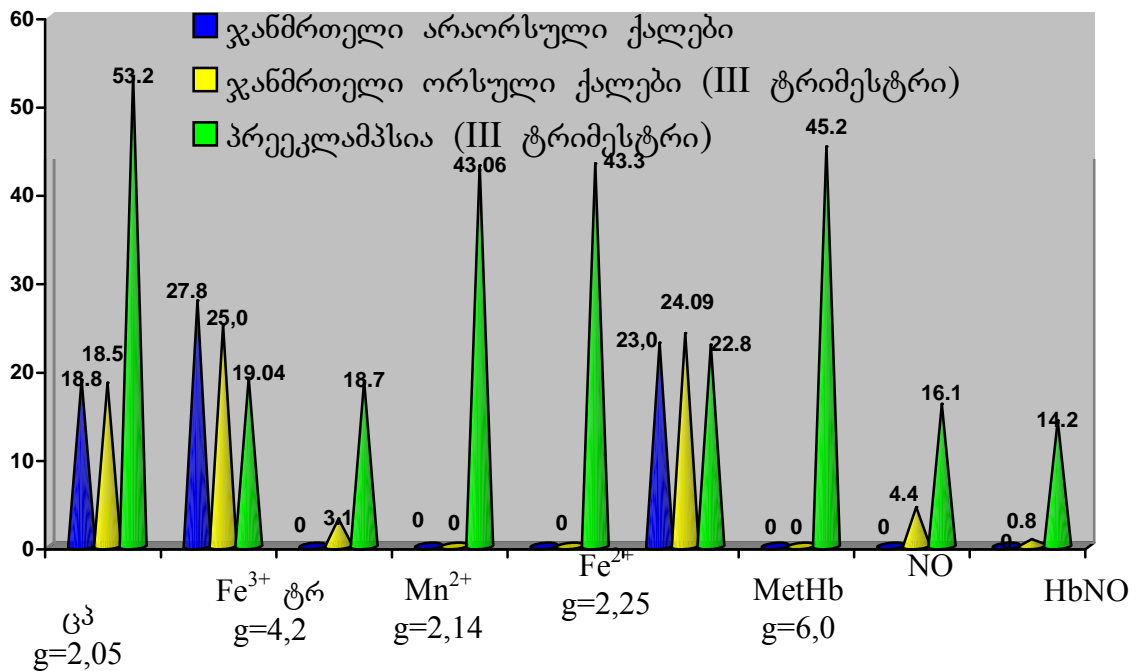
ცხრილი №1

სისხლის პარამაგნიტური ცენტრები ფიზიოლოგიური და პრეეკლამპსიით მიმდინარე ორსულობის დროს

პარამეტრები/ შეუფები	N	ცპ g=2,05	Fe ³⁺ ტრ g=4,2	Mn ²⁺ g=2,14	Fe ²⁺ g=2,25	MetHb g=6,0	NO g=2,03	HbNO g _ც =2,01	O ₂ ⁻	LOO ⁻
ჯანმრთელი არაორსული ქალები 1	50	18,8 ± 0,8	27,8 ± 0,9	-	-	-	23,0 ± 1,2	-	-	-
ჯანმრთელი ორსული ქალები (III ტრიმესტრი) 2	34	18,5 ± 0,2 p ₁₂ >0,1	25,0 ± 0,3 p ₁₂ <0,02	3,1 ± 0,08	-	-	24,09 ± 0,1 p ₁₂ >0,1	-	4,4	0,8
პრეეკლამპსია 3	15	53,2 ± 1,5 p ₁₃ <0,001 p ₂₃ <0,001	19,04 ± 1,0 p ₁₃ <0,001 p ₂₃ <0,001	18,7 ± 0,97 p ₂₃ <0,001	43,06 ± 2,5	43,3 ± 3,0	20,8 ± 1,0 p ₁₃ >0,05 p ₂₃ <0,001	45,2 ± 5,0	16,1	14,2
r=0,609; t=2,77; s=0,22; p<0,02										

დიაგრამა №1

სისხლის პარამაგნიტური ცენტრები ფიზიოლოგიური და პრეეკლამპსიით მიმდინარე ორსულობის დროს



როგორც უკვე აღვნიშნეთ, ფიზიოლოგიურად მიმდინარე ორსულობის III ტრიმესტრის ბოლოს სისხლში თავისუფალი აზოტის ჟანგის შემცველობა არ განსხვავდება ჯანმრთელი ქალებისათვის დამახასიათებელი მაჩვენებლებისაგან. პრეეკლამპსიით მიმდინარე ორსულობის დროს შეიმჩნევა აღნიშნული პარამეტრების კლების ტენდენცია ფიზიოლოგიური ორსულობისათვის დამახასიათებელ მაჩვენებლებთან შედარებით (ცხრილი №1). აქვე უნდა აღინიშნოს რომ, პრეეკლამპსიით მიმდინარე ორსულობის დროს გამოკლეული ქალების სისხლში ჩნდება აზოტის ჟანგის ჰემურ რკინასთან კომპლექსების (HbNO) ეპრ სიგნალები. გამოვლენილია უარყოფიტი კორელაცია ამ სიგნალის (HbNO) ინტენსივობასა და სისხლში თავისუფალი NO-ს შემცველობას შორის ($p < 0,002$). პრეეკლამპსიით მიმდინარე ორსულობის დროს სისხლში ვლინდება მეთემოგლობინის, Fe²⁺, Mn²⁺ იონების და Mo⁵⁺-შემცველი ქსანტინოქსიდაზას ეპრ სიგნალები. პრეეკლამპსიის დროს პაციენტების სისხლში ვლინდება სპინმონიშნული სუპეროქსიდრადიკალების (O₂) და ლიპოპეროქსიდების (LOO·) ინტენსიური ეპრ სიგნალები.

პრეეკლამპსიით მიმდინარე ორსულობის დროს სისხლის ეპრ სპექტრში Mn²⁺ის იონების ეპრ სიგნალის მომატება ორგანიზმში მემბრანული

სტრუქტურების რღვევაზე და მიტოქონდრიული სუპეროქსიდდისმუტაზას ინაქტივაციაზე მიუთითებს.

ცერულოპლაზმინი - სისხლის შრატის მრავალფუნქციური ცილაა, რომელიც სუპეროქსიდდისმუტაზური და პეროქსიდაზური აქტივობით ხასიათდება. სისხლში Cu^{2+} -ცერულოპლაზმინის დონე განსაზღვრავს მის ანტიჟანგვით აქტივობას. ცერულოპლაზმინს გააჩნია აგრეთვე, ფეროქსიდაზული აქტივობა. იგი მოქმედებს როგორც ორვალენტური რკინის დამჟანგველი სისხლში ($\text{Fe}^{2+} \rightarrow \text{Fe}^{3+}$) და უზრუნველყოფს სამვალენტური რკინის იონების აპოტრანსფერინში ჩართვას. ამ პროცესის შედეგად სისხლის შრატიდან თავისუფალრადიკალური ჟანგვის უშუალო ინდუქტორის Fe^{2+} იონების მოცილება ხორციელდება. ამ ფერმენტული სისტემის (ცერულოპლაზმინ-ტრანსფერინი) შეთანხმებული მუშაობა ორგანიზმში ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის გაძლიერების პრევენციას უზრუნველყოფს.

Fe^{2+} და Mn^{2+} იონები თავისუფალრადიკალური ჟანგვის პროცესების მძლავრი პრომოტორები არიან. ისინი მონაწილეობენ ფენტონის და ჰაბერ-ვეისის რეაქციებში და ამ გზით ხელს უწყობენ ჰიდროქსილრადიკალების დიდი რაოდენობით წარმოქმნას, ლიპიდების პეროქსიდაციის პროცესების ინტენსიფიკაციას, უჯრედული (მათ შორის ერითროციტების) მემბრანების დაზიანებას და ერითროციტების ჰემოლიზის განვითარებას, რაც სისხლის ეპრ სპექტრში მეთემოგლობინის ინტენსიური ეპრ სიგნალით ვლინდება. მეთემოგლობინი კი Fe^{2+} იონების განთავისუფლების დამატებით წყაროს წარმოადგენს.

როგორც უკვე აღვნიშნეთ, ფიზიოლოგიური ორსულების სისხლში Fe^{3+} -ტრანსფერინის ეპრ სიგნალის ინტენსივობა მცირდება ცერულოპლაზმინის მაღალი აქტივობის ფონზე. ეს იმას ნიშნავს, რომ ფიზიოლოგიური ორსულობის დროს აპოტრანსფერინში რკინის იონების ჩართვის შეფერხება განპირობებული უნდა იყოს არა თავისუფალრადიკალური ჟანგვის ინტენსიფიკაციით (როგორც ეს ხდება პრეეკლამპსიის დროს) არამედ, ორსულობისათვის დამახასიათებელი პროლიფერაციული პროცესების გააქტივების და რკინის გაძლიერებული

მოხმარების ფონზე განვითარებული სისხლის შრატში საერთო რკინის შემცველობის უკმარისობით. აღსანიშნავია, რომ გართულებული ორსულობის (პრეეკლამპსიის) დროს ეს უკმარისობა განსაკუთრებით ძლიერდება (გაბრიჩიძე გ., 2004).

პრეეკლამპსიის დროს ცერულოპლაზმინის დაჟანგულობის ხარისხის მკვეთრი მომატება ორგანიზმში ჟანგვითი პროცესების გააქტივებაზე და სისხლის ანტიოქსიდაციური უნარის დაქვეითებაზე მიუთითებს. თავისუფალრადიკალური ჟანგვის ინტენსიფიკაცია ცერულოპლაზმინის ფეროქსიდაზული აქტივობის დაქვეითებას, სისხლის შრატის ცილების ჟანგვით მოდიფიკაციას და მათი სატრანსპორტო ფუნქციის მოშლას განაპირობებს, რაც თავის მხრივ სამიზნე ქსოვილებში რკინის შეწოვის დაქვეითების, სისხლში Fe^{3+} -ტრანსფერინის შემცირების, სისხლის შრატში Fe^{2+} იონების დაგროვების და თავისუფალრადიკალური ჟანგვის შემდგომ ინტენსიფიკაციის მიზეზი ხდება.

ოქსიდაციური სტრესი - ინდუციბელური NO-სინთაზას აქტივაციის ერთ-ერთი ხელშემწყობი ფაქტორია. პრეეკლამპსიის დროს თავისუფალრადიკალური ჟანგვის პროცესების ინტენსიფიკაციის პირობებში დიდია აზოტის ჟანგის პეროქსინიტრიტად გარდაქმნის ალბათობა. ამ მოსაზრების სასარგებლოდ მეტყველებს მონაცემები ამ სინდრომის დროს პლაცენტაში ნიტროთიროზინის ნაშთების არსებობის შესახებ (Myatt L., et al., 1996). აღნიშნული მექანიზმი წარმოადგენს პრეეკლამპსიის დროს სისხლში თავისუფალი აზოტის ჟანგის შემცველობის დაქვეითების ერთ-ერთ მიზეზს.

NO ხასიათდება მაღალი აფინობით ჰემოგლობინის მიმართ, ახდენს მის ნიტროზილირებას ნიტროზოჰემოგლობინის ($HbNO$) წარმოქმნით. ჩვენს მიერ გამოვლენილი $HbNO$ -ს კომპლექსების მაღალი შემცველობა პრეეკლამპსიით მიმდინარე ორსულობის დროს NO-ს წარმოქმნის მაღალ ინტენსივობაზე მიუთითებს და, აგრეთვე, მისი თავისუფალი ფორმის კონცენტრაციის შემცირებას უზრუნველყოფს.

მაშასადამე, მიღებული შედეგების ანალიზიდან გამომდინარეობს, ის რომ პრეეკლამპსიით მიმდინარე ორსულობისათვის დამახასიათებელია

თავისუფალრადიკალური ჟანგვის პროცესების ინტენსიფიკაცია (რაც სისხლში სუპეროქსიდრადიკალების (O_2) და ლიპოპეროქსიდების ($LOO\cdot$) გამოჩენით, ანტიოქსიდანტური დაცვის ცერულოპლაზმინ- Fe^{3+} -ტრანსფერინი ფერმენტული სისტემის მუშაობის მოშლით, რეაქციული ჟანგბადის გენერატორების, Fe^{2+} და Mn^{2+} იონების გაძლიერებული წარმოქმნით, მეთემოგლობინის დაგროვებით ვლინდება) და თავისუფალი NO-ს ფიზიოლოგიური ფუნქციის შეზღუდვა (მისი HbNO კომპლექსებად და პეროქსინირტრიტად გარდაქმნის ხარჯზე). ეს კი სისხლძარღვთა რეზისტენტობის მომატებას და ენდოთელური დისფუნქციის გაღრმავებას უწყობს ხელს.

3.1.2 ლიპიდური ცვლის მაჩვენებლების ცვლილებები ფიზიოლოგიურად მიმდინარე და პრეეკლამპსიით გართულებული ორსულობის დროს

№2 ცხრილში და დიაგრამაზე მოყვანილია სისხლში ტრიგლიცერიდებისა და ქოლესტერინის შემცველობის ცვლილებები ფიზიოლოგიურად მიმდინარე და პრეეკლამპსიის სინდრომით გართულებული ორსულობის დროს.

ცხრილში №2 მოყვანილი მონაცემებიდან გამომდინარეობს, რომ გამოკვლეული ორსული ქალების სისხლში ორსულობის ფიზიოლოგიური მიმდინარეობის დროს ტრიგლიცერიდების შემცველობა უმნიშვნელოდ იზრდება არაორსული ჯანმრთელი ქალებისათვის დამახასიათებელ მაჩვენებლებთან შედარებით. ორსულობის პრეეკლამპსიით გართულების დროს აღნიშნული პარამეტრი მკვეთრად მცირდება და შეადგენს ფეზიოლოგიური ორსულობისათვის დამახასიათებელი მაჩვენებლების 40%-ს.

ორსულობის ფიზიოლოგიური მიმდინარეობის დროს პაციენტების სისხლში საერთო და მემბრანა-შეკავშირებული ქოლესტეროლის შემცველობა არ იცვლება არაორსული ჯანმრთელი ქალებისათვის დამახასიათებელ მაჩვენებლებთან შედარებით (ცხრილი №2). ორსულობის პრეეკლამპსიით გართულების დროს ადგილი აქვს სისხლის პლაზმაში საერთო ქოლესტეროლის შემცველობის მკვეთრ

მომატებას (24%-ით) და მემბრანული ქოლესტეროლის შემცველობის შემცირებას (41%-ით) საკონტროლო მაჩვენებლებთან შედარებით.

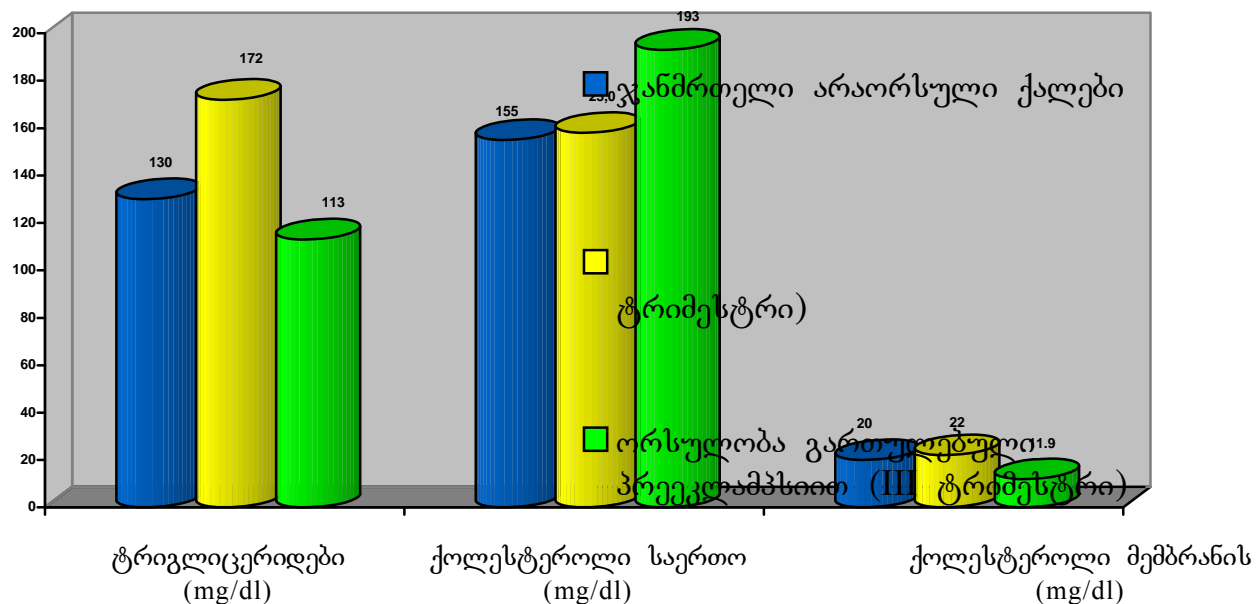
ცხრილი №2

ტრიგლიცერიდების და ქოლესტერინის შემცველობა ფიზიოლოგიურად და პრეეკლამპსიით მიმდინარე ორსულობის დროს.

პარამეტრები/ ჯგუფები	N	ტრიგლი- ცერიდები (მგ/დლ)	ქოლესტე-როლი საერთო (მგ/დლ)	ქოლესტე- როლი მემბრანის (ნგ/დლ)
ჯანმრთელი არაორსული ქალები 1	50	130,0±20,0	155,0±5,0	20,0±1,5
ფიზიოლოგიური ორსულობის (III ტრიმესტრი) 2	34	172,0±15,0 p ₁₂ >0,1	158,0±6,2 p ₁₂ >0,1	22,0±2,0 p ₁₂ >0,1
ორსულობა გართულებული პრეეკლამპსიით (III ტრიმესტრი) 3	15	113,1±3,4 p ₁₃ >0,1 p ₂₃ <0,01	193,7±2,2 p ₁₃ <0,001 p ₂₃ <0,001	11,9±0,4 p ₁₃ <0,01 p ₂₃ >0,01

ტრიგლიცერიდების და ქო

და პრეეკლამპსიით მიმდინარე ორსულობის დროს



3.1.3 ერითროციტების დეფორმაბელობის ხარისხის ცვლილებები ფიზიოლოგიურად მიმდინარე და პრეეკლამპსიით გართულებული ორსულობის დროს

№3 ცხრილში და დიაგრამაზე მოყვანილია ერითროციტების დეფორმაბელობის ხარისხის ცვლილებები ფიზიოლოგიურად და პრეეკლამპსიით მიმდინარე ორსულობის დროს. როგორც ცხრილში მოყვანილი მონაცემებიდან გამომდინარეობს ფიზიოლოგიური ორსულობის დროს ერითროციტების დეფორმაბელობის ხარისხი სტატისტიკურად სარწმუნოდ არ იცვლება ჯანმრთელი არაორსული ქალებისათვის დამახასიათებელ მაჩვენებლებთან შედარებით. პრეეკლამპსიის დროს პაციენტების სისხლის

ერიტროციტების დეფორმაბელობის მაჩვენებელი მკვეთრად მცირდება და შეადგენს საკონტროლო მაჩვენებლის 49%-ს.

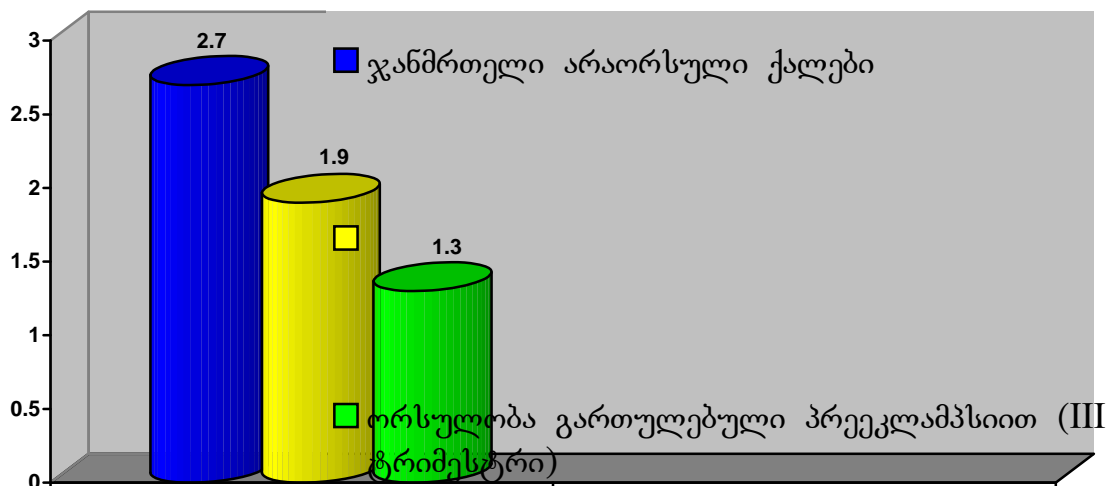
ცხრილი №3

ერიტროციტების დეფორმაბელობის ხარისხი ფიზიოლოგიურად მიმდინარე და პრეეკლამპსიით გართულებული ორსულობის დროს.

პარამეტრები/ ჯგუფები	ჯანმრთელი არაორსული ქალები (წმ ⁻¹)	ფიზიოლოგიური ორსულობის (III ტრიმესტრი) (წმ ⁻¹)	ორსულობა გართულებული პრეეკლამპსიით (III ტრიმესტრი (წმ ⁻¹)
ერიტროციტების დეფორმაბელობის ხარისხი (წმ)	2,7±0,05	2,2±0,03 p ₁₂ >0,1	1,3±0,03 p ₁₃ <0,001 p ₂₃ <0,001

დიაგრამა №3

ერიტროციტების დეფორმაბელობის ხარისხი ფიზიოლოგიურად მიმდინარე და პრეეკლამპსიით გართულებული ორსულობის დროს.



განხილვა

ქოლესტეროლი და ტრიგლიცერიდები ორგანიზმში ლიპიდების ძირითად კლასებს წარმოადგენენ. ტრიგლიცერიდები ორგანიზმის ენერჯის უმთავრესი მატარებლები არიან და ქმნიან ე.წ. ენერგეტიკულ დეპოს. გესტაციის გვიან ვადებში (ფიზიოლოგიურად მიმდინარე ორსულობის დროს) ადგილი აქვს ესტროგენდამოკიდებული ტრიგლიცერიდების პროდუქციის გაძლიერებას, რაც ჩვენი მონაცემების თანახმად სისხლში ტრიგლიცერიდების დონის მომატებით ვლინდება. პრეეკლამპსიით გართულებული ორსულობის დროს ორგანიზმში ენერჯიაზე მომატებული მოთხოვნილების პირობებში ადგილი აქვს სისხლში ფერმენტს ლიპაზას აქტივაციას (Alvarez J.J., et al., 1996, Hubel C.A., 1999, Herrera E., et al., 1988) და ლიპოლიზის ინტენსიფიკაციას, რაც ტრიგლიცერიდების ჰიდროლიზის გაძლიერებით და სისხლში მათი შემცველობის მკვეთრი შემცირებით ვლინდება (იხ. ცხრილი 2).

ქოლესტეროლი - მეტად მნიშვნელოვანი შენაერთია. მისი განსაკუთრებული როლი ორგანიზმის სასიცოცხლო პროცესებში განპირობებულია მისი მრავალ ფიზიოლოგიურ პროცესებში მინაწილეობით. ქოლესტეროლი წარმოადგენს მთელი რიგი ფიზიოლოგიურად აქტიური ნივთიერებების წინამორბედს (ნაღვლის პიგმენტი, სტეროიდული ჰორმონები, ვიტამინი D და ა. შ.). ცოცხალი ორგანიზმისათვის მისი განსაკუთრებული მნიშვნელობა გამოიხატება უჯრედული მემბრანების პლასტიკური და მთელი რიგი სტრუქტურულ-ფუნქციური თვისებების უზრუნველყოფაში მონაწილეობით. შედის რა უჯრედული მემბრანის შემადგენლობაში, ქოლესტეროლი უზრუნველყოფს უჯრედის შიგთავსის აუცილებელ სტაბილობას. ქოლესტეროლი არეგულირებს მემბრანის განვლადობის უნარიანობასა მისი დენადობის და მემბრანული პოტენციალის ცვლილებების ხარჯზე, და ამ გზით მონაწილეობს ორგანიზმში ნივთიერებათა ცვლის რეგულაციაში (Крылов В.И., и др., 1985).

პრეეკლამპსიით გართულებული ორსულობის დროს ორსული ქალების სისხლში ჩვენს მიერ მიღებული საერთო ქოლესტეროლის შემცველობის

მომატება განპირობებული უნდა იყოს ამ ნაერთის მემბრანული სტრუქტურებიდან გაძლიერებული გამოსვლით (რაც მემბრანული ქოლესტეროლის ფრაქციის დაქვეითებით ვლინდება). ქოლესტეროლის მემბრანებიდან გაძლიერებული გამოსვლა შეიძლება განპირობებული იყოს პეროქსიდაციული პროცესებით ინიცირებული სისხლის უჯრედების (ერითროციტების) გარსის დაზიანებით, მათი ლიპიდურ-ცილოვანი მატრიქსის სტრუქტურულ-ფუნქციური ცვლილებებით, მემბრანის სხვა კომპონენტებსა და ქოლესტეროლს შორის შემაკავშირებელი ბმების შესუსტებით და გაწყვეტით. უკანასკნელი კი იწვევს მემბრანის სიხისტის, დანადობის შემცირებას, ერითროციტების დეფორმაბელობის უნარიანობის დაქვეითებას, რაც ჩვენი კვლევის მონაცემებით (ერითროციტების დეფორმაბელობის ხარისხის დაქვეითებით) მტკიცდება (იხილე ცხრილი №3).

მაშასადამე, მიღებული შედეგების ანალიზის საფუძველზე შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ ფიზიოლოგიურად მიმდინარე ორსულობის დროს III ტრიმესტრში ორსული ქალების სისხლში ლიპიდური ცვლის და ერი-თროციტების დეფორმაბელობის ხარისხის ამსახველი მაჩვენებლები მნიშვნელოვნად არ განსხვავდება ჯანმრთელი არაორსული ქალებისათვის დამახასიათებელ შესაბამის მაჩვენებლებისაგან. პრეეკლამპსიით გართულებული ორსულობის დროს ადგილი აქვს ლიპოლიზის გაძლიერებას და ერითროციტულ მემბრანებში სტრუქტურული ცვლილებების განვითარებას, რაც მემბრანული ქოლესტეროლის გაძლიერებული გამოდევნით ვლინდება, ერითროციტების დეფორმაბელობის ხარისხის დაქვეითებას განაპირობებს და მათი ჰემოლიზის წინაპირობას წარმოადგენს.

3.1.4 სისხლის ანტიოქსიდანტური ფერმენტების აქტივობის ცვლილებები ფიზიოლოგიურად მიმდინარე და პრეეკლამპსიით გართულებული ორსულობის დროს

№4 ცხრილში და დიაგრამაზე მოყვანილია ორსული ქალების სისხლის ანტიოქსიდანტური ფერმენტების აქტივობის ცვლილებები ფიზიოლოგიურად

მიმდინარე და პრეეკლამპსიის სინდრომით გართულებული ორსულობის III ტრიმესტრის ბოლოს.

ცხრილში მოყვანილი მონაცემებიდან გამომდინარეობს, რომ ქალების სისხლში ორსულობის ფიზიოლოგიური მიმდინარეობის დროს კატალაზას, სუპეროქსიდდისმუტაზას (სოდ) და გლუტათიონ რედუქტაზას (გრ) აქტივობა სტატისტიკურად სარწმუნოდ არ იცვლება ჯანმრთელი არაორსული ქალებისათვის დამახასიათებელ მაჩვენებლებთან შედარებით.

პრეეკლამპსიით გართულებული ორსულობის დროს კატალაზას აქტივობა 95%-ით იზრდება, ხოლო სოდ-ის და გრ-ას აქტივობა 72%-ით და 20%-ით მცირდება ფიზიოლოგიური ორსულობისათვის დამახასიათებელ მაჩვენებლებთან შედარებით.

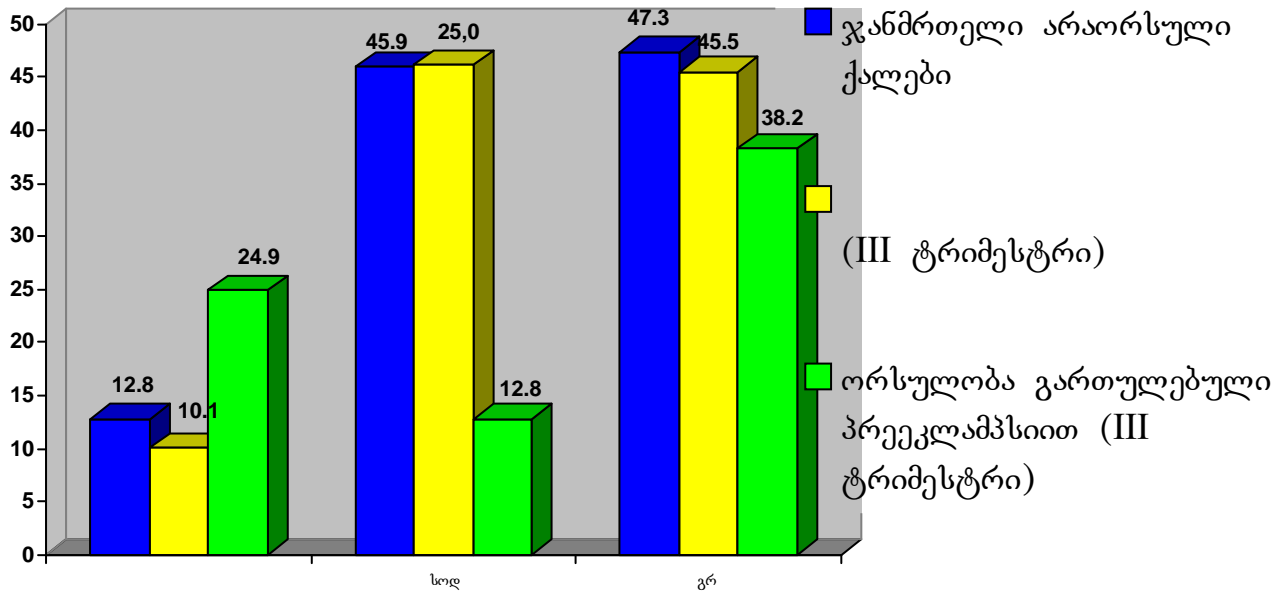
ცხრილი №4

სისხლის ანტიოქსიდანტური ფერმენტების აქტივობა ფიზიოლოგიურად მიმდინარე და პრეეკლამპსიის სინდრომით გართულებული ორსულობის დროს

პარამეტრები/ ჯგუფები	კატალაზა (მკატ/ლ)	სოდ (ერთ/მლ)	გრ (ერთ/მლ)
ჯანმრთელი არაორსული ქალები 1	12,8±0,9	45,9±5,9	47,3±2,5
ფიზიოლოგიური ორსულობის (III ტრიმესტრი) 2	10,1±1,1 P ₁₂ >0,1	46,1±3,9 P ₁₂ >0,1	45,5±3,3 P ₁₂ >0,1
ორსულობა გართულებული პრეეკლამპსიით (III ტრიმესტრი) 3	24,9±1,2 P ₁₃ <0,001	12,8±2,4 P ₁₃ <0,001	38,2±2,8 P ₁₃ <0,01

დიაგრამა №4

სისხლის ანტიოქსიდანტური ფერმენტების აქტივობა ფიზიოლოგიურად მიმდინარე და პრეეკლამპსიის სინდრომით გართულებული ორსულობის დროს



3.1.5 სისხლში ენდოთელინის შემცველობის ცვლილებები ფიზიოლოგიურად მიმდინარე და პრეეკლამპსიით გართულებული ორსულობის დროს

№5 ცხრილში და დიაგრამაზე მოყვანილია ორსული ქალების სისხლში ენდოთელინის შემცველობის ცვლილებები ფიზიოლოგიური და პათოლოგიური (პრეეკლამპსიით მიმდინარე) ორსულობის III ტრიმესტრის ბოლოს.

ცხრილი №5

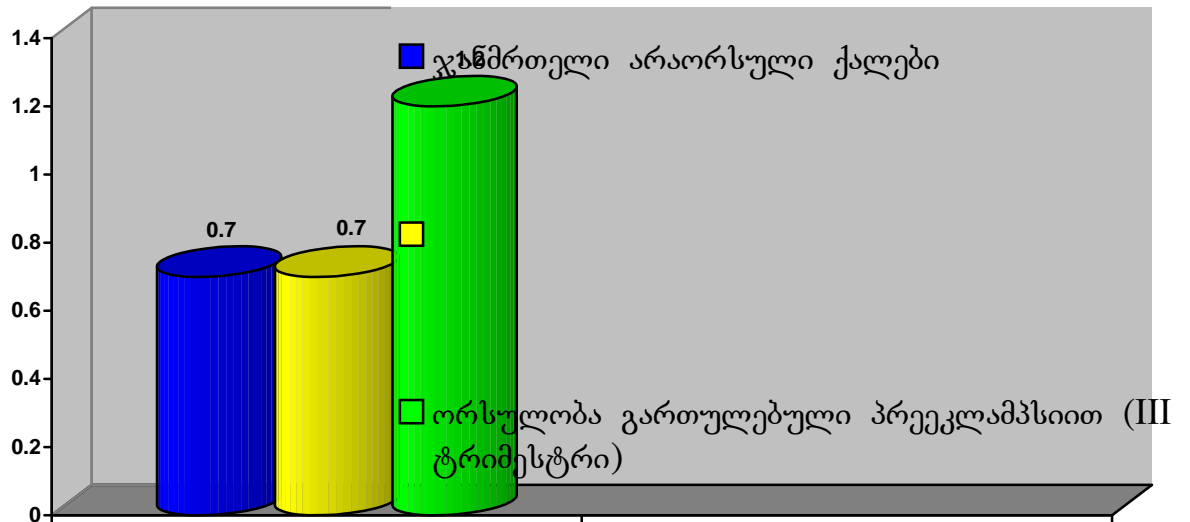
სისხლში ენდოთელინის შემცველობა ფიზიოლოგიურად მიმდინარე და პრეეკლამპსიის სინდრომით გართულებული ორსულობის დროს

პარამეტრები/ ჯგუფები	ჯანმრთელი არაორსული ქალები	ფიზიოლოგიური ორსულობის (III ტრიმესტრი)	ორსულობა გართულებული პრეეკლამპსიით (III ტრიმესტრი)
	1	2	3

ენდოთელინი (პგ/მლ)	0,7±0,07	0,7±0,08 P ₁₂ >0,2	1,2±0,09 P ₁₃ <0,01
-----------------------	----------	----------------------------------	-----------------------------------

როგორც ცხრილში მოყვანილი მონაცემებიდან გამომდინარეობს, ფიზიოლოგიური ორსულობის დროს ენდოთელინის შემცველობა სისხლში არ განსხვავდება ჯანმრთელი ორსული ქალებისათვის დამახასიათებელ მაჩვენებლებთან შედარებით. პრეეკლამპსიით გართულებული ორსულობის დროს ამ პარამეტრის მნიშვნელობა 71%-ით იზრდება საკონტროლო მაჩვენებლებთან შედარებით.

სისხლში ენდოთელინის შემცველობა ფიზიოლოგიურად მიმდინარე და პრეეკლამპსიის სინდრომით გართულებული ორსულობის დროს



3.1.6 სისხლში პროგესტერონის და ესტრადიოლის შემცველობის ცვლილებები ფიზიოლოგიურად მიმდინარე და პრეეკლამპსიის სინდრომით გართულებული ორსულობის დროს

№6 ცხრილში და დიაგრამაზე მოყვანილია ორსული ქალების სისხლში პროგესტერონის და ესტრადიოლის შემცველობის ცვლილებები ფიზიოლოგიურად მიმდინარე და პრეეკლამპსიის სინდრომით გართულებული ორსულობის დროს.

როგორც ცხრილში მოყვანილი მონაცემებიდან გამომდინარეობს, პრეეკლამპსიის დროს ორსული ქალების სისხლში პროგესტერონის და ესტრადიოლის შემცველობა მცირდება 27%-ით და 25%-ით შესაბამისად.

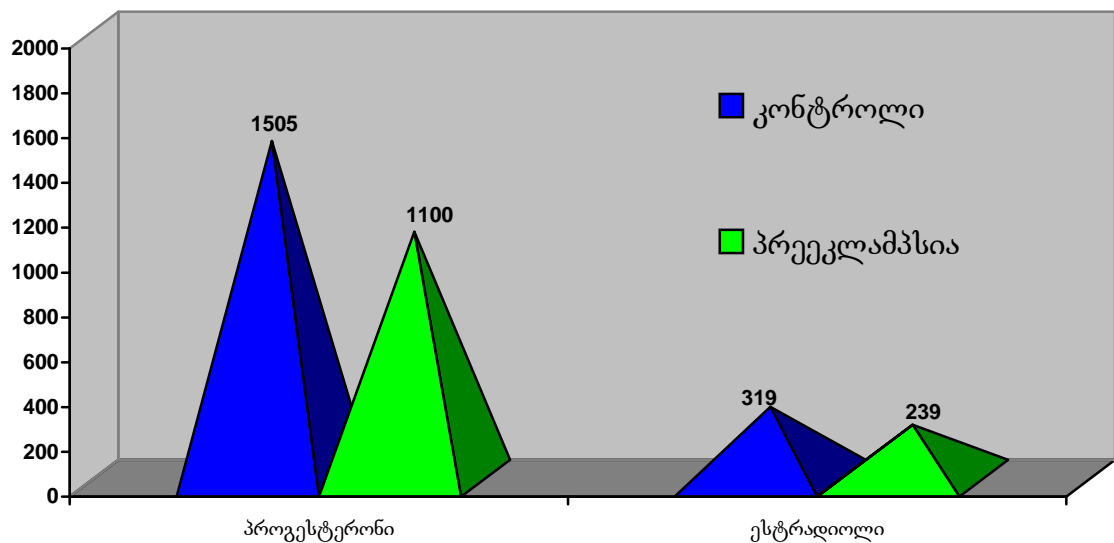
ცხრილი №6

პროგესტერონის და ესტრადიოლის შემცველობა ფიზიოლოგიურად მიმდინარე და პრეეკლამპსიის სინდრომით გართულებული ორსულობის დროს

პარამეტრები/ ჯგუფები	N	პგ (ნგ/მლ)	ესტრ (პგ/მლ)
ფიზიოლოგიური ორსულობის (III ტრიმესტრი)	19	1505±50	319±35
ორსულობა გართულებული პრეეკლამპსიით (III ტრიმესტრი)	16	1100±65 P<0,01	239±30 P<0,01

დიაგრამა №6

პროგესტერონის და ესტრადიოლის შემცველობა ფიზიოლოგიურად მიმდინარე და პრეეკლამპსიის სინდრომით გართულებული ორსულობის დროს



ჩვენს მიერ მოძიებულ ლიტერატურაში არ არსებობს ერთიანი აზრი ამ ჰორმონების ცვლილებების შესახებ პრეეკლამპსიით გართულებული ორსულობის დროს. A C.R. Parker-მა (979), U.Rosing-მა და K. Carlstrom-მა (1984), H. Zeisler-მა (2000) და მათმა თანაავტორებმა პაციენტების სისხლში ვერ გამოავლინეს სხვაობა პროგესტერონის შემცველობაში ფიზიოლოგიურად და პრეეკლამპსიით მიმდინარე ორსულობის დროს, მაშინ როცა S.W.Walsh-მა (1988),

R. Tamimi-მა და თანაავტორებმა (2003) აღმოაჩინეს ამ ჰორმონის მკვეთრი მომატება. S.G. Iou-ს (2002), S.S. Bussen-ის (1998) და თანაავტორების კვლევებში ნაჩვენებია პროგესტერონის დონის მკვეთრი შემცირება პრეეკლამპსიით გართულებული ორსულობის დროს. მრავალი კვლევა მოწმობენ ესტროგენების შემცველობის შემცირების შესახებ პრეეკლამპსიით გართულებულ ორსულებში (Rosing U., Carlstrom K., 1984, Bussen. S., et al., 1998, Innes K. E., Byers T.E., 1999, Zeisler H. et al., 2002, Tamimi R., et al., 2003), თუმცა N. R. Miller-ი და თანაავტორები (2003) აღნიშნავენ, რომ ესტროგენების შემცველობა არ იცვლება პაციენტებში პრეეკლამპსიის დროს. აზრთა ასეთი სიმრავლე განპირობებული შეიძლება იყოს ეპიდემიოლოგიური ხასიათის კვლევების უქონლობით და რამოდენიმე ათეული (და ხანდახან უფრო მცირე რაოდენობით) პაციენტების შეზღუდვით.

როგორც ცნობილია, ორსულობისათვის დამახასიათებელ პროგესტერონის მაღალ კონცენტრაციებს მნიშვნელოვანი როლი ენიჭება სისხლის პლაზმაში K^+ იონების შემცველობის შენარჩუნებაში, რომლებიც, თავის მხრივ მონაწილეობენ სისხლძარღვების მემბრანული პოტენციალის ჩამოყალიბებაში და ტონუსისათვის რეგულაციაში. პრეეკლამპსიის დროს პროგესტერონის შემცველობის შემცირებას შეუძლია განაპირობოს სისხლის პლაზმაში K^+ იონების დაქვეითება, მემბრანული პოტენციალის ცვლილება და არტერიული წნევის მომატება. . I. Buhimschi-მ (1995), Q.P. Liao-მ (1996), და თანაავტორებმა აჩვენეს, რომ პროგესტერონის ინექციები იწვევდნენ LNAME-ინდუცირებული ჰიპერტენზიის შემცირებას ორსულ ვირთაგვებში. ანუ, როგორც ჩანს, პროგესტერონს გააჩნია მნიშვნელოვანი როლი სისხლძარღვების ტონუსის რეგულაციაში ორსულობის დროს.

ესტრადიოლს აგრეთვე მნიშვნელოვანი როლი ენიჭება არტერიების ბაზალური ტონუსის რეგულაციაში (Svedas E. et al., 2002). ვარაუდობენ, რომ ეს ზემოქმედება ხორციელდება NO-დამოკიდებული მექანიზმით ესტრადიოლის რეცეპტორების მონაწილეობით, რომლებიც ზეგავლენას ახდენენ eNOS აქტივობაზე. მაშასადამე, როგორც ლიტერატურული მონაცემების ანალიზიდან გამომდინარეობს, პროგესტერონს და ესტრადიოლს მნიშვნელოვანი როლი

ენიჭება სისხლძარღვების რეზისტენტობის რეგულაციაში. ამ ჰორმონების შემცველობის სტატისტიკურად სარწმუნო შემცირებას პრეეკლამპსიით გართულებული ორსულობის დროს მნიშვნელოვანი როლი ენიჭება ამ სინდრომისათვის დამახასიათებელი სისხლძარღვების რეზისტენტობის მომატების მექანიზმში.

3.1.7 პლაცენტას პარამაგნიტური ცენტრების ცვლილებები ფიზიოლოგიურად მიმდინარე და პრეეკლამპსიის სინდრომით გართულებული ორსულობის დროს

N7 ცხრილში და N7ა,ბ დიაგრამაზე მოყვანილია პლაცენტის პარამაგნიტური ცენტრების მნიშვნელობები ფიზიოლოგიური და პრეეკლამპსიით მიმდინარე ორსულობის დროს. როგორც ცხრილში მოყვანილი მონაცემებიდან გამომდინარეობს, ფიზიოლოგიური ორსულობის დროს პლაცენტას ეპრ სპექტრში ვლინდება FeS –ცენტრების, ციტოქრომ P-450-ის, Mn^{2+} და Fe^{2+} იონების Mo^{5+} -შემცველი ქსანტინოქსიდაზას, Fe^{3+} -ტრანსფერინის, თავისუფალი აზოტის ჟანგის (NO) და NO ჰემურ რკინასთან კომპლექსების (HbNO) ეპრ სიგნალები. აღსანიშნავია, რომ Mn^{2+} -იონები თანაბრადაა განაწილებული პლაცენტის საშვილოსნოს და ნაყოფის მიმდებარე ზონებში, მაშინ როცა FeS-ცენტრების ეპრ სიგნალი საშვილოსნოს მიმდებარე ზონაში 25%-ით უფრო დაბალია, ვიდრე ნაყოფის მიმდებარე ზონაში; Mo^{5+} -შემცველი ცენტრების ეპრ სიგნალი საშვილოსნოსთან მიდამოებში 57%-ით აღემატება ნაყოფის მიმდებარე ზონისათვის დამახასიათებელ შესაბამისი მაჩვენებლის მნიშვნელობას. პლაცენტას საშვილოსნოსთან მოსაზღვრე ნაწილში Fe^{3+} -ტრანსფერინის ეპრ სიგნალის ინტენსივობა 24,6%-ით აღემატება, ხოლო Fe^{2+} იონების - 23,7%-ით ნაკლებია, ვიდრე ნაყოფის მიმდებარე ზონაში. ფიზიოლოგიური ორსულობის დროს თავისუფალი აზოტის ჟანგის შემცველობა არ განსხვავდება პლაცენტის სხვადასხვა უბნებში; საშვილოსნოს მიმდებარე ზონაში გამოვლენილია ნიტროზილირებული ჰემოგლობინის (HbNO) ეპრ სიგნალი.

პლაცენტას ეპრ სპექტრში FeS-ცენტრების სიგნალი განპირობებული უნდა იყოს ფერმენტ NADH-დეჰიდროგენაზით, რომელიც მიტოქონდრიების სატრანსპორტო ჯაჭვში მონაწილეობს ელექტრონების ქინონებზე გადატანაში. ამის გარდა, იმის გათვალისწინებით, რომ პლაცენტა – ჰორმონმასინთეზირებელი ორგანოა, არ შეიძლება არ მივიღოთ მხედველობაში სინციოტროფობლასტების და დისიდუალური ქსოვილის (Strauss I.H., Grafrols J.F., King B.F., 1995) ადრენოდოქსინის FeS-ცენტრების წვლილი პლაცენტის FeS-ცენტრების ჯამურ ეპრ სიგნალში. ეს ფერმენტები პარამაგნიტურია აღდგენილ მდგომარეობაში და FeS-ცენტრების ეპრ სიგნალის შედარებით მაღალი ინტენსივობა პლაცენტის საშვილოსნოს მიმდებარე ნაწილში ამ უბანში მიტოქონდრიული ელექტრონული ტრანსპორტის დაბალ ინტენსივობაზე მიუთითებს. შესაბამისად,

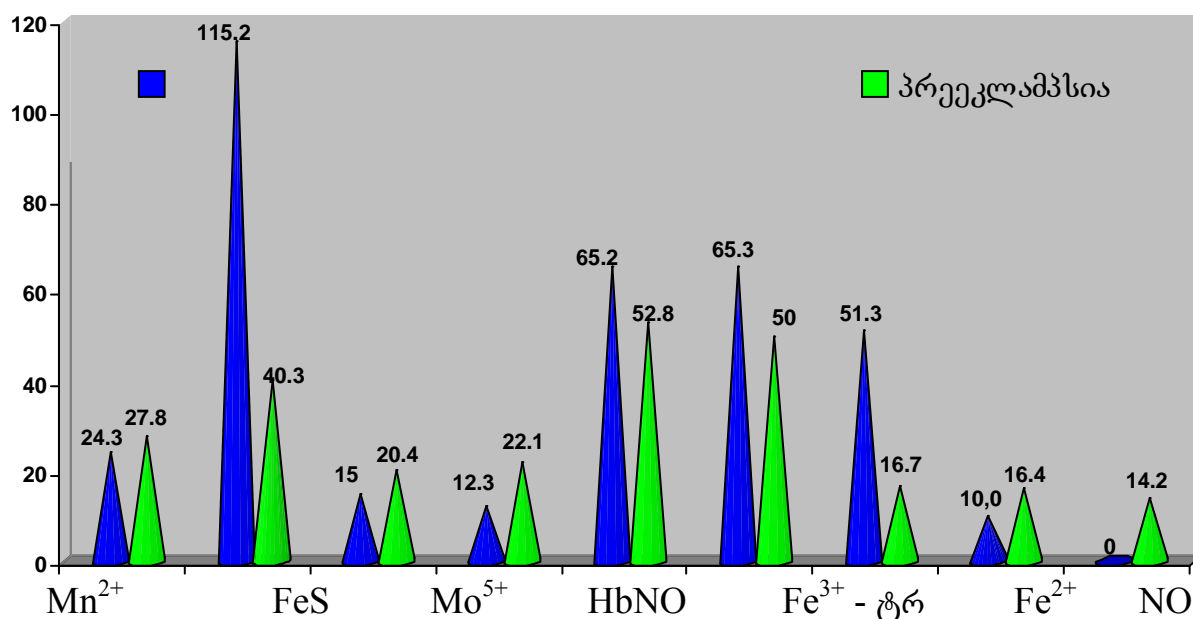
ცხრილი 7

პლაცენტის პარამაგნიტური ცენტრები ფიზიოლოგიური და პრეეკლამპსიით მიმდინარე ორსულობის დროს

პლაცენტა	Mn ²⁺	FeS	Mo ⁵⁺	FeSNO	HbNO	Fe ³⁺ - ტრ	Fe ²⁺	NO	ციტ. P- 450	LOO	
საშვილოსნოს მიმდებარე	ორსულობა	24,3± 0,9	115,2± 6,6	15,0± 0,8	-	12,3± 0,5	65,2± 1,1	65,3± 1,3	51,3± 2,5	10,0± 0,8	-
	რეეკლამპსია	27,8± 1,1 p>0,05	40,3± 1,7 p<0,00 1	20,4± 0,6 p<0,00 1	-	22,1± 0,4 p<0,00 1	52,8± 1,2 p<0,00 1	50,0± 2,0 p<0,00 1	16,7± 0,3 p<0,00 1	16,4± 0,6 p<0,001	14,2± 1,0
	ორსულობა	24,7± 0,6	86,7± 2,9	9,53± 1,7	-	-	-	45,1± 1,5	80,8± 2,5	9,53± 1,7	-
	რეეკლამპსია	29,6± 0,7 p<0,00 1	24,1± 0,6 p<0,00 1	26,7± 1,5 p<0,00 1	-	36,6± 0,5	34,0± 1,9	39,4± 1,2 p<0,02	43,7± 2,0 p<0,01	15,7± 1,5 p<0,001	13,6± 1,1

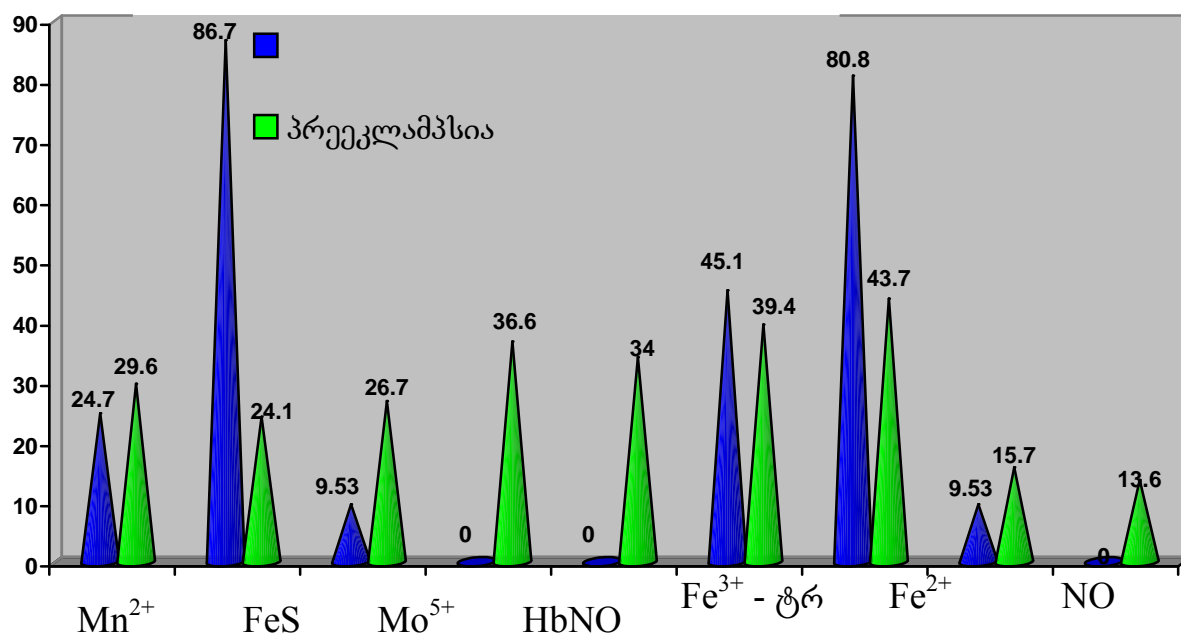
დიაგრამა 7 ა

პლაცენტის პარამაგნიტური ცენტრები ფიზიოლოგიური და პრეეკლამპსიით მიმდინარე ორსულობის დროს საშვილოსნოს მიმდებარე ზონაში



დიაგრამა 7 ბ

პლაცენტას პარამაგნიტური ცენტრები ფიზიოლოგიური და პრეეკლამპსიით მიმდინარე ორსულობის დროს ნაყოფის მიმდებარე ზონაში



საფიქრებელია, რომ პლაცენტას ფეტალურ ნაწილში მიტოქონდრიული ენერგოგენეზის და სტეროიდოგენეზის პროცესების ინტენსივობა გაცილებით მაღალია, ვიდრე საშვილოსნოს მიმდებარე ზონაში.

პლაცენტას Mo^{5+} -ცენტრების შემცველი ქსანთინოქსიდაზა წარმოიქმნება ჰიპოქსანტინის (ან ქსანტინის) დაჟანგვის, ან Ca^{2+} -იონების სიჭარბის პირობებში ქსანთინდეჰიდროგენაზას ქსანთინოქსიდაზად ტრანსფორმაციის შედეგად. ქსანთინდეჰიდროგენაზა და ქსანთინოქსიდაზა გამოვლენილია პლაცენტას ბუსუსოვან ეპითელიუმში და სცინციოტროფობლასტებში ნორმალური ფიზიოლოგიური ორსულობის დროს (Marry A., et al., 1996).

მონაცემებიდან გამომდინარეობს, თავისუფალი რკინის იონების ეპრ სიგნალის ინტენსივობა პლაცენტის ფეტალურ უბანში მნიშვნელოვნად აღემატება საშვილოსნოს მიმდებარე არეში შესაბამისი მაჩვენებლების დონეს, რაც განპირობებული შეიძლება იყოს ამ იონების გაძლიერებული მონაწილეობით პლაცენტის ფეტალურ უბანში მიმდინარე სინთეზურ პროცესებში.

როგორც №7 ცხრილში მოყვანილი მონაცემებიდან გამომდინარეობს, პრეეკლამპსიის დროს პლაცენტას ფეტალურ და საშვილოსნოს მიმდებარე მონაკვეთებზე მიტოქონდრიული NADH-დეჰიდროგენაზას რკინაგოგირდოვანი (FeS) ცენტრების ეპრ სიგნალის ინტენსივობა მნიშვნელოვნად მცირდება, რაც ფიზიოლოგიურ ორსულობასთან შედარებით ელექტრონების ტრანსპორტის ინტენსივობის და, შესაბამისად, ენერგოგენეზის და სტეროიდოგენეზის პროცესების დაქვეითების შესახებ მეტყველებს. პლაცენტაში სტეროიდოგენეზის დარღვევის შესახებ მეტყველებს აგრეთვე დაჟანგული ციტოქრომ p-450-ის ეპრ სიგნალის შემცირება.

პრეეკლამპსიის დროს პლაცენტის ქსოვილში Mo^{5+} -შემცველი ქსანთინოქსიდაზას ეპრ სიგნალის მომატება იშემიის განვითარების შესახებ მეტყველებს.

პრეეკლამპსიის დროს პლაცენტის ფეტალურ და საშვილოსნოს მიმდებარე უბნებში მიტოქონდრიების სუნთქვის ელექტრონების სატრანსპორტო ჯაჭვის დაჟანგულობის ხარისხის მომატება, ქსანთინოქსიდაზას და Mn^{2+} -შემცველი

კომპლექსების დაგროვება ხელს უწყობს ჟანგბადის რეაქციული ნაერთების (სუპეროქსიდრადიკალების) გაძლიერებულ წარმოქმნას და თავისუფალრადიკალური ჟანგვის პროცესების და მემბრანული ლიპიდების პეროქსიდაციის ინტენსიფიკაციას და ლიპოპეროქსიდების (LOO·) ეპრ სიგნალების გამოჩენით ვლინდება. მემბრანული ლიპიდების პეროქსიდაციის პროცესების ინტენსიფიკაცია მემბრანების ფუნქციის დარღვევას, მემბრანული ფერმენტული და რეცეპტორული ცილოვანი კომპლექსების მუშაობის მოშლას განაპირობებს. კერძოდ, მცირდება ტრანსფერინის რეცეპტორის მგრძობელობა Fe^{3+} -ტრანსფერინის მიმართ, რაც პრეეკლამპსიის დროს პლაცენტაში Fe^{3+} -ტრანსფერინის ეპრ სიგნალის და რკინის შემცველობის დაქვეითებით ვლინდება (ცხრილი 7).

ინტერესს წარმოადგენს თავისუფალი აზოტის შემცველობის შემცირება პლაცენტაში პრეეკლამპსიის დროს (იხ. ცხრილი №7). პლაცენტის ეპრ სპექტრში პრეეკლამპსიის დროს ჩვენს მიერ გამოვლენილ იქნა, აგრეთვე, HbNO-ს კომპლექსების წარმოქმნის ინტენსიფიკაცია, რაც პრეეკლამპსიისათვის დამახასიათებელი ჰიპოქსიის პირობებში ჰემშემცველი ცილების (ციტოქრომ c ოქსიდაზას, GMP-ციკლაზა, ციტოქრომ P-450 და ა.შ.) გაძლიერებულ ნიტროზილირებაზე მიუთითებს. მიტოქონდრიული ცილების ნიტროზილირება ხელს უწყობს მიტოქონდრიული და მიკროსომული ელექტრონული ტრანსპორტის შეფერხებას, ენერგოგენეზის და სტეროიდოგენეზის დარღვევას.

3.1.8 პლაცენტაში σ რეცეპტორების ცვლილებები ფიზიოლოგიურად მიმდინარე და პრეეკლამპსიის სინდრომით გართულებული ორსულობის დროს

№8 ცხრილში და დიაგრამაზე მოყვანილია სიგმა რეცეპტორების შემცველობის ცვლილებები მშობიარე ქალების პლაცენტის საშვილოსნოს მიმდებარე ნაწილში ფიზიოლოგიურად მიმდინარე და პრეეკლამპსიით გართულებული ორსულობის დროს. როგორც ცხრილში მოყვანილი

მონაცემებიდან გამომდინარეობს, ფიზიოლოგიურად მიმდინარე ორსულობის დროს მშობიარე ქალების პლაცენტაში σ რეცეპტორების შემცველობა შეადგენს 0.456 ± 0.052 პმოლ/მგ-ს. პრეეკლამპსიის დროს σ -რეცეპტორების შემცველობა მკვეთრად (59%) მატულობს და შეადგენს 0.456 ± 0.052 პმოლ/მგ-ს.

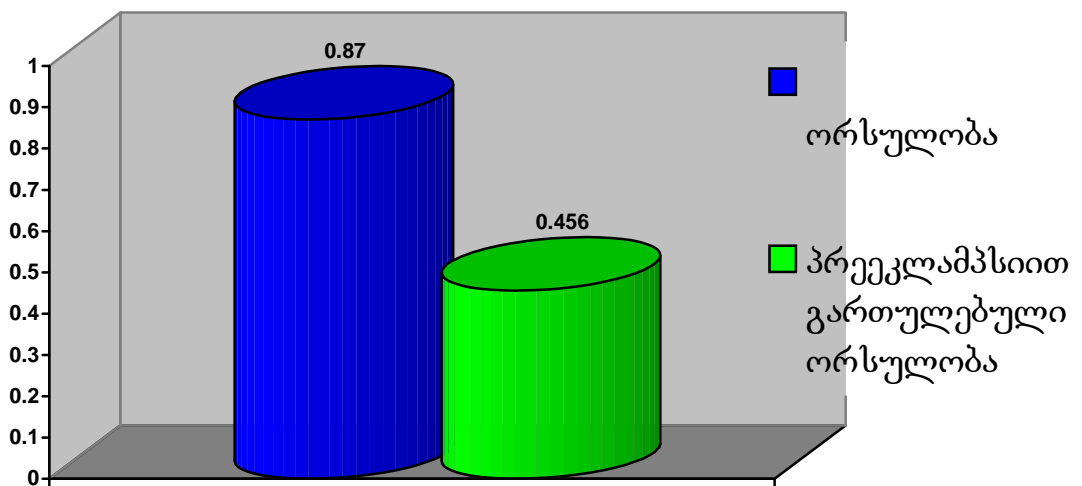
ცხრილი 8

მშობიარე ქალების პლაცენტაში σ -რეცეპტორების შემცველობა ფიზიოლოგიურად მიმდინარე და პრეეკლამპსიით გართულებული ორსულობის დროს

პარამეტრები/ ჯგუფები	პლაცენტაში σ -რეცეპტორების შემცველობა (პმოლ/მგ)
ფიზიოლოგიური ორსულობა (III ტრიმესტრი)	0.287 ± 0.023
ორსულობა გართულებული პრეეკლამპსიით (III ტრიმესტრი)	0.456 ± 0.052

დიაგრამა 8

მშობიარე ქალების პლაცენტაში σ -რეცეპტორების შემცველობა ფიზიოლოგიურად მიმდინარე და პრეეკლამპსიით გართულებული ორსულობის დროს



3.2. ექსპერიმენტული კვლევის შედეგები

**ექსპერიმენტული კვლევის შედეგები ზღვის გოჭებში ფიზიოლოგიურად,
ოქსიდაციური სტრესის პირობებში მიმდინარე მაკეობის და მისი მკურნალობის
დროს**

**3.2.1. სისხლის პარამაგნიტური ცენტრების ცვლილებები ზღვის გოჭებში
ფიზიოლოგიურად, ოქსიდაციური სტრესის პირობებში მიმდინარე მაკეობის და
მისი მკურნალობის დროს**

№9 ცხრილში და დიაგრამაზე მოყვანულია მონაცემები მაკე ზღვის გოჭების სისხლში პარამაგნიტური ცენტრების ცვლილებების შესახებ ფიზიოლოგიური და ოქსიდაციური სტრესით გართულებული მაკეობის და მისი პლაფერონ ლბ-თი და ანტიოქსიდანტური პრეპარატების ნაკრებით მკურნალობის დროს. როგორც ცხრილში მოყვანილი მონაცემებიდან გამომდინარეობს, ფიზიოლოგიური მალეობის დროს ზღვის გოჭების სისხლში არ იცვლება პრო- და ანტიოქსიდანტური სისტემის აქტივობის ამსახველი მაჩვენებლები. ოქსიდაციური სტრესის ფონზე მიმდინარე მაკეობის დროს ზღვის გოჭების სისხლში 23%-ით იზრდება დაჟანგული ცერულოპლაზმინის ეპრ სიგნალის ინტენსივობა, თავისუფალი აზოტის შემცველობა 36%-თ მცირდება; სისხლის ეპრ სპექტრში ვლინდება მეთჰემოგლობინის, სპინმონიშნული სუპეროქსიდრადიკალების და ლიპოპეროქსიდების ინტენსიური ეპრ სიგნალები.

პათოლოგიური მაკეობის მიმდინარეობის დროს ზღვის გოჭების პრეპარატ პლაფერონ ლბ-თი მკურნალობის პირობებში დაჟანგული ცერულოპლაზმინის შემცველობა მცირდება და უახლოვდება საკონტროლო მაჩვენებლების დონეს; იზრდება თავისუფალი აზოტის ჟანგის შემცველობა და შეადგენს საკონტროლო მაჩვენებლების 87%-ს. პრეპარატ პლაფერონ ლბ-ს ზემოქმედების ფონზე ზღვის გოჭების სისხლში მკვეთრად მცირდება სპინმონიშნული სუპეროქსიდრადიკალების და ლიპოპეროქსიდების ეპრ სიგნალების ინტენსივობა, მცირდება მეთჰემოგლობინის შემცველობა.

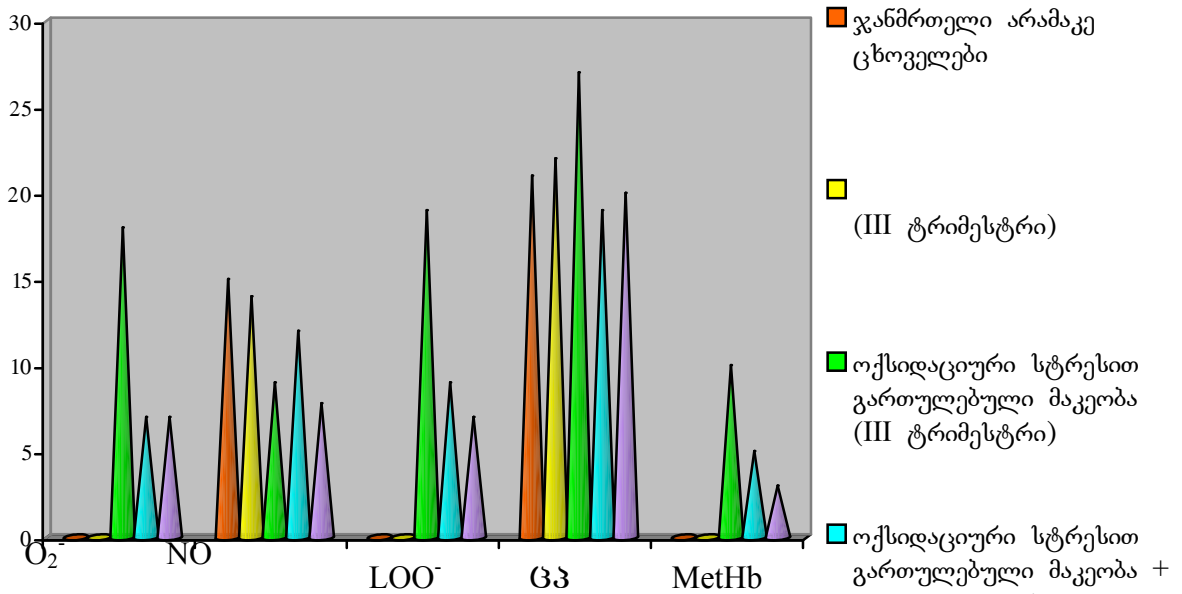
ცხრილი 9

სისხლის პარამაგნიტური ცენტრები ზღვის გოჭებში ფიზიოლოგიურად,
ოქსიდაციური სტრესის პირობებში მიმდინარე მაკეობის და მისი მკურნალობის
დროს

პარამეტრები/ ჯგუფები	O ₂ ⁻	NO	LOO ⁻	ცპ	MetHb
ჯანმრთელი არამაკე ცხოველები 1	-	15,0±1,0	-	21,0±1,2	-
ფიზიოლოგიური მაკეობა 2	-	14,0±0,9 P ₁₂ >0,1	-	22,0±1,0 P ₁₂ >0,1	-
ოქსიდაციური სტრესით გართულებული მაკეობა 3	18,0±1,0	9,0±0,6 P ₁₃ <0,001 P ₂₃ <0,001	19,0±1,2	27,0±1,3 P ₁₃ <0,01 P ₂₃ <0,01	10,0±0,9
ოქსიდაციური სტრესით გართულებული მაკეობა +პლაფერონი ლბ 4	7,0±0,9 P ₃₄ <0,001	12,0±1,2 P ₁₂ >0,1 P ₂₃ >0,1 P ₃₄ <0,01	9,0±0,9 P ₃₄ <0,001	19,0±1,6 P ₁₄ >0,1 P ₂₄ >0,1 P ₁₂ >0,1 P ₃₄ <0,001	5,0±0,7 P ₃₄ <0,001
ოქსიდაციური სტრესით გართულებული მაკეობა + ანტი- ოქსიდანტების ნაკრები 5	7,0±0,4 P ₃₅ <0,001	7,8±1,5 P ₁₅ <0,001 P ₂₅ <0,001 P ₃₅ <0,1	7,0±1,2 P ₃₅ <0,001	20,0±1,8 P ₁₅ >0,1 P ₂₅ >0,1 P ₃₅ <0,01	3,0±1,0 P ₃₅ <0,001

ცხრილი 9

სისხლის პარამაგნიტური ცენტრები ზღვის გოჭებში ფიზიოლოგიურად,
ოქსიდაციური სტრესის პირობებში მიმდინარე მაკეობის და მისი მკურნალობის
დროს



ოქსიდაციური სტრესით გართულებული მაკეობის დროს ზღვის გოჭების ანტიოქსიდანტური პრეპარატების ნაკრებით მკურნალობის პირობებში საკონტროლო მაჩვენებლების დონემდე მცირდება დაქანგული ცერულოპლაზმინის ეპრ სიგნალის ინტენსივობა, მაგრამ თავისუფალი აზოტის ჟანგის შემცველობა არ იცვლება და რჩება დაბალ, ოქსიდაციური სტრესით გართულებული მაკეობისათვის დამახასიათებელ დონეზე. ამ ექსპერიმენტულ სერიაში, ასევე, როგორც პლაფერონ ლბ-ს ზემოქმედების ფონზე სპინმონიშნული სუპეროქსიდ- და პეროქსიდ-რადიკალების ეპრ სიგნალების ინტენსივობა მკვეთრად მცირდება, ქვეითდება, აგრეთვე, მეთჰემოგლობინის შემცველობა

3.2.2 ზღვის გოჭების სისხლის ანტიოქსიდანტური ფერმენტების აქტივობის ცვლილებები ფიზიოლოგიურად, ოქსიდაციური სტრესის პირობებში მიმდინარე მაკეობის და მისი მკურნალობის დროს

№10 ცხრილში და დიაგრამაზე მოყვანილია ანტიოქსიდანტური ფერმენტების აქტივობის ცვლილებები ზღვის გოჭებში ფიზიოლოგიურად მიმდინარე და პრეეკლამპსიის სინდრომით გართულებული მაკეობის და მისი მკურნალობის დროს. ცხრილში მოყვანილი მონაცემებიდან გამომდინარეობს, რომ მაკე ზღვის

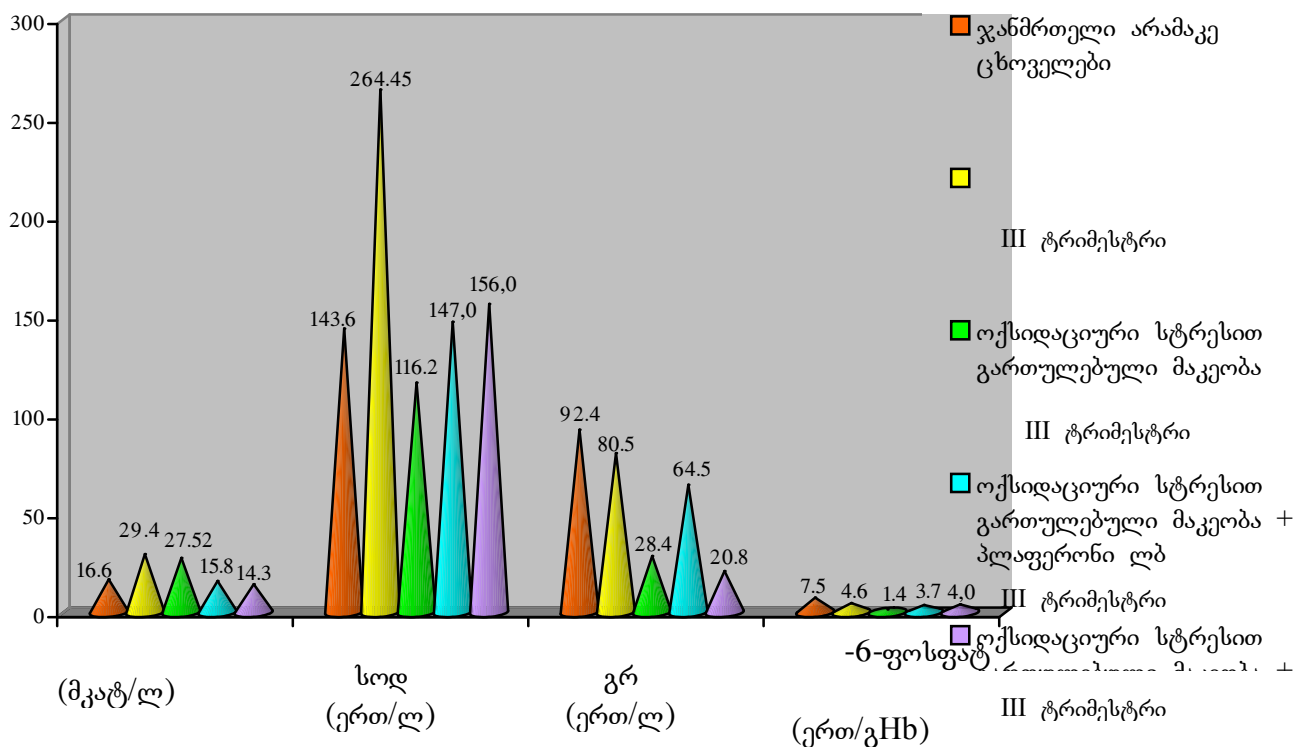
გოჭების სისხლში კატალაზას აქტივობა იზრდება 71%-ით, სუპეროქსიდდისმუტაზა (სოდ) 84%-ით იზრდება, გლუტათიონ რედუქტაზა (გრ) სტატისტიკურად სარწმუნოდ არ იცვლება, ხოლო 39%-ით მცირდება არაორსული ცხოველებისათვის დამახასიათებელ მაჩვენებლებთან შედარებით.

ცხრილი 10

მაკე ზღვის გოჭების სისხლის ანტიოქსიდანტური ფერმენტების აქტივობა ფიზიოლოგიურად, ოქსიდაციური სტრესის პირობებშიმომდინარე მაკეობის და მისი მკურნალობის დროს

პარამეტრები/ ჯგუფები	კატალაზა (მკატ/ლ)	სოდ (ერთ/მლ)	გრ (ერთ/მლ)	გლუკოზ-6- ფოსფატ-დე- ჰიდროგენაზა (ერთ/გHb)
არამაკე ზღვის გოჭები 1	16,6±1,0	143,6±10,1	92,4±3,3	7,5±1,3
ფიზიოლოგიური მაკეობა 2	29,4±1,3 P ₁₂ <0,001	264,45±13,4 P ₁₂ <0,001	80,5±5,8 P ₁₂ >0,1	4,6±1,1 P ₁₂ <0,01
ოქსიდაციური სტრესით გართულებული მაკეობა 3	27,52±1,6 P ₁₃ <0,001 P ₂₃ >0,1	116,2±12,0 P ₁₂ >0,1 P ₂₃ <0,001	28,4±6,0 P ₁₂ <0,001 P ₂₃ <0,001	1,4±1,0 P ₁₂ <0,001 P ₂₃ <0,01
ოქსიდაციური სტრესით გართულებული მაკეობა +პლაფერონი ლბ 4LB	15,8±0,4 P ₁₄ >0,1 P ₂₄ <0,001 P ₃₄ <0,001	147±21,0 P ₁₄ >0,1 P ₂₄ <0,001 P ₃₄ >0,1	64,5±2,5 P ₁₄ <0,01 P ₂₄ >0,1 P ₃₄ <0,01	3,7±0,6 P ₁₄ <0,01 P ₂₄ >0,1 P ₃₄ <0,01
ოქსიდაციური სტრესით გართულებული მაკეობა + ანტიოქსიდანტური პრეპარატების ნაკრები 5	14,3±0,3 P ₁₅ >0,1 P ₂₅ <0,001 P ₃₅ >0,1	156,0±10,0 P ₁₅ >0,1 P ₂₅ <0,001 P ₃₅ >0,1	20,8±3,8 P ₁₅ <0,001 P ₂₅ <0,001 P ₃₅ >0,1	4,0±1,5 P ₁₅ <0,01 P ₂₅ >0,1 P ₃₅ <0,01

მაკე ზღვის გოჭების სისხლის ანტიოქსიდანტური ფერმენტების აქტივობა ფიზიოლოგიურად, ოქსიდაციური სტრესის პირობებშიმიმდინარე მაკეობის და მისი მკურნალობის დროს



ზღვის გოჭებში ექსპერიმენტული პრეეკლამპსიის სინდრომის მოდელირების დროს კატალაზას აქტივობა არ იცვლება ფიზიოლოგიური ორსულობისათვის დამახასიათებელ მაჩვენებლებთან შედარებით, სოდ-ის და გლუკოზ-6-ფოსფატ-დეჰიდროგენაზას აქტივობა მკვეთრად მცირდება და შეადგენს ფიზიოლოგიურად მიმდინარე ორსულობისათვის დამახასიათებელი მაჩვენებლების 44% და 36%-ს. ანუ, ოქსიდაციური სტრესის პირობებში მიმდინარე მაკეობის დროს ზღვის გოჭების სისხლის სოდ-ის აქტივობა შეადგენს არაორსული ზღვის გოჭებისათვის დამახასიათებელი მაჩვენებლების 81%-ს, ხოლო გლუკოზ-6-ფოსფატ-დეჰიდროგენაზას აქტივობა – 30%-ს.

ექსპერიმენტული პრეეკლამპსიის პლაფერონ ლბ-თი მკურნალობის დროს კატალაზას აქტივობა მცირდება 43%, სოდ-ის, გლუტათიონრედუქტაზას და გლუკოზ-6-ფოსფატ-დეჰიდროგენაზას აქტივობა იზრდება 27%, 132% და 164%-ით, შესაბამისად, პრეეკლამპსიისათვის დამახასიათებელ პარამეტრებთან შედარებით.

პრეკლამპსიის ანტიოქსიდანტური პრეპარატების ნაკრებით (აქტოვეგინი+ვიტამინი C+ვიტამინი E) მკურნალობის დროს კატალაზას აქტივობა მცირდება 43%-ით, სოდ-ის აქტივობა იზრდება 34%-ით, გლუტათიონრედუქტაზას აქტივობა არ იცვლება, ხოლო გლუკოზ-6-ფოსფატ-დეჰიდროგენაზას აქტივობა იზრდება 185%-ით პრეკლამპსიისათვის დამახასიათებელ მაჩვენებლებთან შედარებით.

3.2.3 ზღვის გოჭების სისხლში ენდოთელინის შემცველობის ცვლილებები ფიზიოლოგიურად, ოქსიდაციური სტრესის პირობებში მიმდინარე მაკეობის და მისი მკურნალობის დროს

№11 ცხრილში და დიაგრამაზე მოყვანილია მონაცემები ზღვის გოჭების სისხლში ენდოთელინის შემცველობის ცვლილებების შესახებ ფიზიოლოგიური, ოქსიდაციური სტრესის პირობებში მიმდინარე მაკეობის და მისი სხვადასხვა პრეპარატებით მკურნალობის დროს. როგორც ცხრილში მოცემული მონაცემებიდან გამომდინარეობს, რომ ოქსიდაციური სტრესის პირობებში მიმდინარე მაკეობის დროს ზღვის გოჭების სისხლში ენდოთელინის შემცველობა მკვეთრად იზრდება და შეადგენს ფიზიოლოგიური მაკეობისათვის დამახასიათებელი მაჩვენებლების 57%-ს. ექსპერიმენტული პრეკლამპსიის პლაფერონ ლბ-თი მკურნალობის დროს ენდოთელინის დონე არ იცვლება პათოლოგიური ორსულობისათვის დამახასიათებელ მაჩვენებლებთან შედარებით. ანტიოქსიდანტური პრეპარატების ნაკრებით (ვიტამინი C+ვიტამინი E+ აქტოვეგინი) მოქმედების პირობებში აღნიშნული პარამეტრიც მცირდება და უახლოვდება საკონტროლო დონეს.

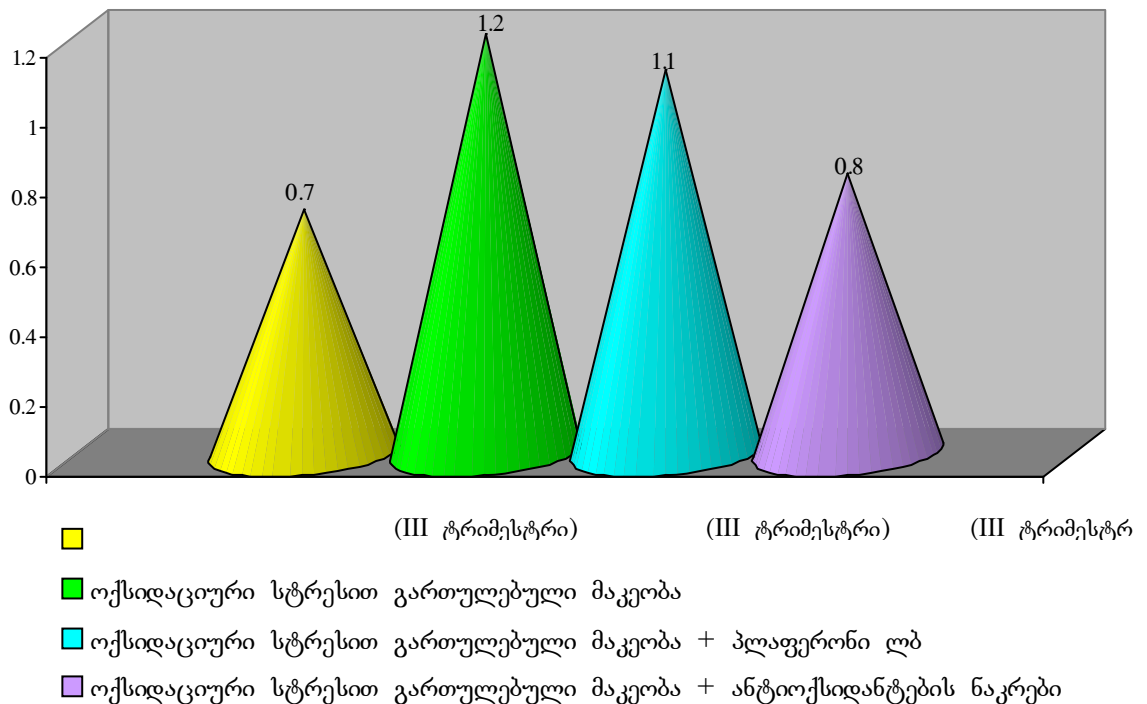
ცხრილი 11

ზღვის გოჭების სისხლში ენდოთელინის შემცველობა ფიზიოლოგიურად, ოქსიდაციური სტრესის პირობებში მიმდინარე მაკეობის და მისი მკურნალობის დროს

პარამეტრები/ ჯგუფები	ენდოთელინი (პგ/მლ)
ფიზიოლოგიური მაკეობა 1	0,7±0,08
ოქსიდაციური სტრესით გართულებული მაკეობა 2	1,2±0,1
ოქსიდაციური სტრესით გართულებული მაკეობა + პლაფერონი ლბ 3	1,1±0,08
ოქსიდაციური სტრესით გართუ-ლებული მაკეობა + ანტიოქსიდანტური პრეპარატების ნაკრები P 4	0,8±0,08

დიაგრამა 11

ზღვის გოჭების სისხლში ენდოთელინის შემცველობა ფიზიოლოგიურად,
ოქსიდაციური სტრესის პირობებში მიმდინარე მაკეობის და მისი მკურნალობის
დროს



3.2.4 ზღვის გოჭების სისხლში პროგესტერონის და ესტრადიოლის შემცველობის ცვლილებები ფიზიოლოგიურად, ოქსიდაციური სტრესის პირობებში მიმდინარე მაკობის და მისი მკურნალობის დროს

№ 12 ცხრილში და დიაგრამაზე მოყვანილია პროგესტერონის და ესტრადიოლის შემცველობის ცვლილებები ფიზიოლოგიური, ოქსიდაციური სტრესით გართულებული მაკობის, და ექსპერიმენტული პრეკლამპსიის პლაფერონ ლბ-თი და ანტიოქსიდანტური პრეპარატების ნაკრებით მკურნალობის დროს.

როგორც ცხრილში მოყვანილი მონაცემებიდან გამომდინარეობს, ექსპერიმენტული პრეკლამპსიის დროს პროგესტერონის შემცველობა 34%-ით, ხოლო ესტრადიოლის შემცველობა 40%-ით მცირდება ფიზიოლოგიური მაკობისათვის დამახასიათებელ მაჩვენებლებთან შედარებით.

ექსპერიმენტული პრეკლამპსიის პლაფერონ ლბ-თი მკურნალობის დროს პროგესტერონის შემცველობა იზრდება 13%, ხოლო ესტრადიოლის – 29%-ით პრეკლამპსიისათვის დამახასიათებელ მაჩვენებლებთან შედარებით.

პათოლოგიური მაკობისათვის დამახასიათებელ დონესთან შედარებით. ექსპერიმენტული პრეკლამპსიის ანტიოქსიდანტური პრეპარატების ნაკრებით (ვიტამინი C+ ვიტამინი E+ აქტოვეგინი) მკურნალობის დროს პროგესტერონის შემცველობა იზრდება 19%-ით ხოლო ესტრადიოლის – 85%-ით პათოლოგიური ორსულობისათვის დამახასიათებელ მაჩვენებლებთან შედარებით. როგორც მიღებული შედეგების ანალიზიდან გამომდინარეობს, ანტიოქსიდანტური ბუნების პრეპარატების ზემოქმედებით განსაკუთრებით მკვეთრად იზრდება ესტრადიოლის შემცველობა.

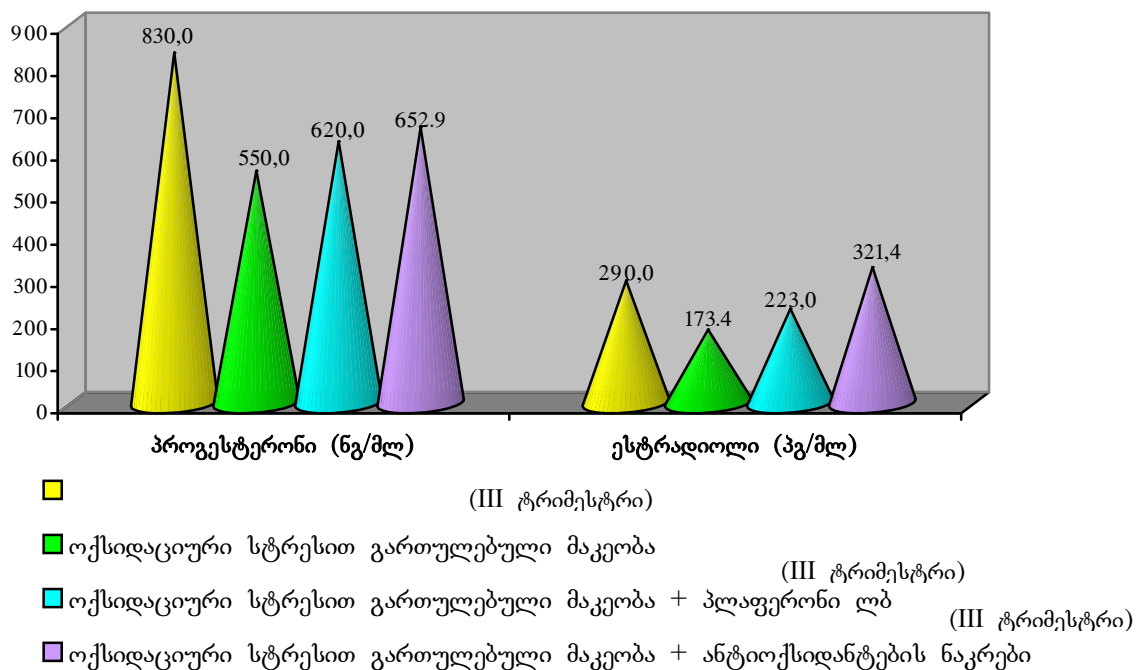
ცხრილი 12

ზღვის გოჭების სისხლში პროგესტერონის და ესტრადიოლის შემცველობა ფიზიოლოგიურად და ოქსიდაციური სტრესის ფონზე მიმდინარე მაკეობის და მისი მკურნალობის დროს

პარამეტრები/ ჯგუფები	პროგესტერონი (ნგ/მლ)	ესტრადიოლი (პგ/მლ)
ფიზიოლოგიური მაკეობა 1	830,0±40,0	290,0±20,4
ოქსიდაციური სტრესით გართულებული მაკეობა 2P	550,8±35,0 p ₁₂ <0,001	173,4±25,0 p ₁₂ <0,02
ოქსიდაციური სტრესით გართუ- ლებული მაკეობა +პლაფერონი ლბ 3	620,0±50,6 p ₁₃ <0,01 p ₂₃ <0,01	223,0±25,0 p ₁₃ >0,1 p ₂₃ >0,1
ოქსიდაციური სტრესით გართულებული მაკეობა + ანტიოქსიდანტური პრეპარატების ნაკრები 4P	652,9±55,1 p ₁₃ <0,01 p ₂₃ <0,01	321,4±22,4 p ₁₃ >0,1 p ₂₃ <0,001

დიაგრამა 12

ზღვის გოჭების სისხლში პროგესტერონის და ესტრადიოლის შემცველობა ფიზიოლოგიურად და ოქსიდაციური სტრესის ფონზე მიმდინარე მაკეობის და მისი მკურნალობის დროს



3.2.5 ზღვის გოჭების პლაცენტის პარამაგნიტური ცენტრების ცვლილებები ფიზიოლოგიურად მიმდინარე და ოქსიდაციური სტრესის ფონზე მიმდინარე მაკეობის და მისი მკურნალობის დროს

№13 ცხრილში და დიაგრამაზე მოყვანილია პლაცენტის პარამაგნიტური ცენტრების ცვლილებები ფიზიოლოგიური, ოქსიდაციური სტრესის ფონზე მიმდინარე მაკეობის და მისი მკურნალობის დროს. ცხრილში მოყვანილი მონაცემებიდან გამომდინარეობს, რომ ოქსიდაციური სტრესის ფონზე მიმდინარე მაკეობის დროს ადრენოდოქსინის FeS – შემცველი ცენტრების ეპრ სიგნალის ინტენსივობა 50%-ით მცირდება, ხოლო ციტოქრომ P-450-ის ეპრ სიგნალი 139%-ით იზრდება ფიზიოლოგიურად მიმდინარე მაკეობისათვის დამახასიათებელ მაჩვენებლებთან შედარებით. ოქსიდაციური სტრესის ფონზე მიმდინარე მაკეობის დროს პლაცენტაში გამოვლენილია თავისუფალი აზოტის ჟანგის შემცველობის მკვეთრი შემცირება, აზოტის ჟანგის ჰემურ (ციტოქრომები, ჰემოგლობინი და ა.შ.) (HbNO) (სურათი 1) და არაჰემური (ადრენოდოქსინი) (FeSNO) რკინის შემცველ ცილებთან. ზღვის გოჭების პლაცენტის ეპრ სპექტრში ვლინდება აგრეთვე ინტენსიური ლიპოპეროქსიდების ინტენსიური ეპრ სიგნალი.

პლაფერონ ლბ-ს ზემოქმედების შემდეგ FeSNO და HbNO ეპრ სიგნალების ინტენსივობა მნიშვნელოვნად მცირდება. იზრდება თავისუფალი აზოტის ჟანგის ეპრ სიგნალი და შეადგენს საკონტროლო მაჩვენებლების 1215%-ს. ოქსიდაციური სტრესის ფონზე მიმდინარე პათოლოგიური მაკეობის პლაფერონ ლბ-თი მკურნალობის ფონზე აღდგენილი ადრენოდოქსინის FeS-ცენტრების ეპრ სიგნალი 37%-ით იზრდება, ხოლო დაქანგული ციტოქრომ P-450-ის ეპრ სიგნალის ინტენსივობა მცირდება 50%-ით ოქსიდაციური სტრესის ფონზე მიმდინარე მაკეობისათვის გართულებული ორსულობისათვის დამახასიათებელ მაჩვენებლებთან შედარებით და უახლოვდება საკონტროლო მაჩვენებლების დონეს.

ოქსიდაციური სტრესის ფონზე მიმდინარე მაკეობის ანტიოქსიდანტური პრეპარატების ნაკრებით (ვიტამონი C + ვიტამინი E + აქტოვეგინი) მკურნალობის ფონზე აგრეთვე გამოვლენილია ციტოქრომ P-450-ის და HbNO-ს ეპრ სიგნალების ინტენსივობის ნორმალიზაცია, ადრენოდოქსინის FeS-ცენტრების ეპრ სიგნალის ინტენსივობა იზრდება 36%-ით, და შეადგენს საკონტროლო მაჩვენებლების 68%-ს; NO-ს ეპრ სიგნალის ინტენსივობა მკვეთრად იზრდება და უახლოვდება საკონტროლო მაჩვენებლების დონეს. აღსანიშნავია, რომ ანტიოქსიდანტური პრეპარატების ნაკრებით მკურნალობის ფონზე FeSNO კომპლექსების ეპრ სიგნალის ინტენსივობა არ იცვლება ოქსიდაციური სტრესის ფონზე მიმდინარე მაკეობისათვის დამახასიათებელ მაჩვენებლებთან შედარებით.

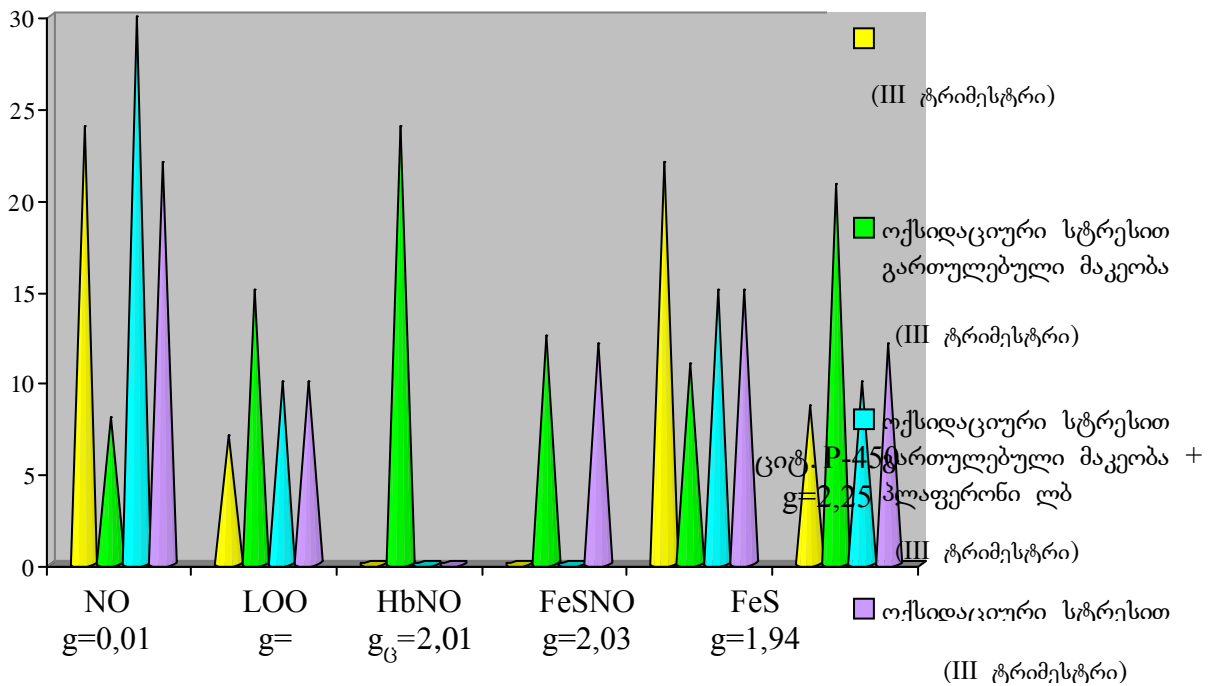
ცხრილი 13

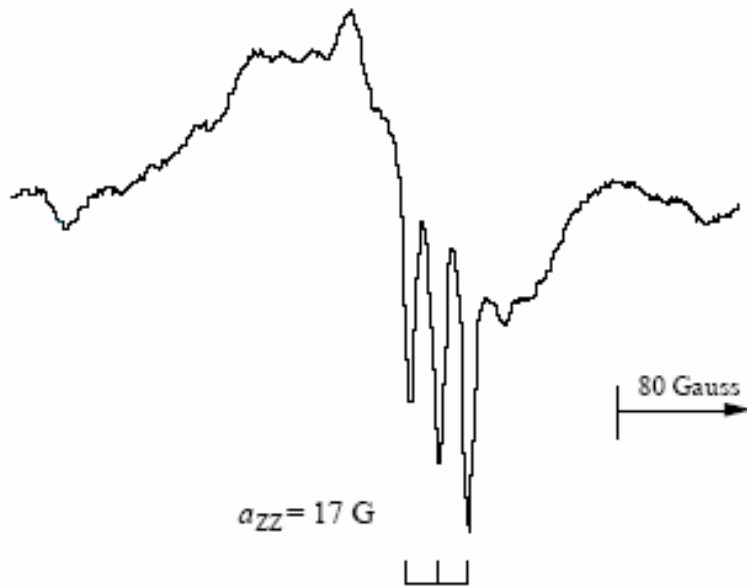
ზღვის გოჭების პლაცენტას პარამაგნიტური ცენტრები ფიზიოლოგიურად მიმდინარე და ოქსიდაციური სტრესის ფონზე მიმდინარე მაკეობის და მისი მკურნალობის დროს

პარამეტრები/ჯგუფები	NO g _± =,01	LOO g=	HbNO g _± =2,01	FeSNO g=2,03	FeS g =1,94	ციტ. P-450 g _± =2,25
ფიზიოლოგიური მაკეობა 1	24,0±0,9	7,0±0,8	-	-	22,0±1,9	8,7±0,9
ოქსიდაციური სტრესით გართულებული მაკეობა 2P	8,0±1,1 P ₁₂ <0,001	15,0±1,5 P ₁₂ <0,001	24,0±2,8	12,5±1,5	11,0±1,5 P ₁₂ <0,001	20,8±1,7 P ₁₂ <0,001
ოქსიდაციური სტრესით გართუ- ლებული მაკეობა + პლაფერონი ლბ 3	30,0±2,5 P ₁₃ <0,01 P ₂₃ <0,001	10,0±1,1 P ₁₃ >0,1 P ₂₃ <0,01	-	-	15,0±1,2 P ₁₃ <0,01 P ₂₃ >0,1	10,0±1,1 P ₁₃ >0,1 P ₁₃ <0,001
ოქსიდაციური სტრესით გართულებული მაკეობა + ანტიოქსიდანტური პრეპარა-ტების ნაკრები 4	22,0±1,4 P ₁₄ >0,1 P ₂₄ <0,001	10,0±1,0 P ₁₄ >0,1 P ₂₃ <0,01	-	12,0±1,2 P ₁₄ >0,1	15,0±1,9 P ₁₄ <0,01 P ₂₄ <0,01	12,1±1,0 P ₁₄ <0,01 P ₂₄ <0,001

დიაგრამა 13

ზღვის გოჭების პლაცენტას პარამაგნიტური ცენტრები ფიზიოლოგიურად მიმდინარე და ოქსიდაციური სტრესის ფონზე მიმდინარე მაკეობის და მისი მკურნალობის დროს





სურათი 1

ზღვის გოჭების პლაცენტის ეპრ სპექტრი ოქსიდაციური სტრესის ფონზე მიმდინარე მაკეობის დროს

3.2.6 ზღვის გოჭების პლაცენტის მიკროჰისტოლოგიური კვლევის შედეგები ფიზიოლოგიურად მიმდინარე, ოქსიდაციური სტრესით გართულებული მაკეობის და მისი მკურნალობის დროს

3.2.6.1 ზღვის გოჭის პლაცენტა ნორმაში

ზღვის გოჭისა და ადამიანის პლაცენტას ბევრი საერთო ნიშანი ახასიათებს (ხანგრძლივი პლაცენტაციის პერიოდი, ორსულობის ენდოკრინული რეგულაცია, აგებულების ჰემომონოქორიალური ტიპი, დედასა და ფეტალურ სატრანსპორტო სისტემებს შორის ბარიერის არსებობა). ეს კი განაპირობებს იმ გარემოებას, რომ ზღვის გოჭის პლაცენტა წარმოადგენს შესანიშნავ ობიექტს როგორც პლაცენტაციის, ისე მისი დარღვევის მექანიზმების შესასწავლად.

ზღვის გოჭის პლაცენტა შედგება ძირითადი ნაწილისაგან და ეგრეთ-წოდებული სუბპლაცენტისაგან. ძირითადი ნაწილი, როგორც ცნობილია, დისკის

ფორმისაა და შეიცავს ცილინდრული ფორმის წილებს (60 – 100). თითოეული მათგანის სიგრძე 508 მმ-ია, დიამეტრი კი – 1-2 მმ. წილები წარმოადგენენ პლაცენტის ძირითადი ნაწილის 80%-ს, თითოეული მათგანი შედგება ფაშარი ბოჭკოვანი შემაერთებული ქსოვილისაგან და ფეტალური კაპილარებისაგან. ყოველი წილი შემოფარგლულია ფეტალური დაბოლოებებით და მათ აქვთ მჭიდრო კავშირი ერთმანეთთან.

წილებს შორის განთავსებულია სინციტიოტროფობლასტებით მდიდარი ფენა, რომელსაც უწოდებენ ინტერლაბიუმს, იგი შეადგენს ძლიერადი პლაცენტის 15%-ს. ინტერლაბიუმი წარმოადგენს ძირითადი დისკის გარეგან საფარველს. ინტერლაბიუმში სინციტიოტროფობლასტების პროლიფერაციის და ჩაშენების შედეგად იქმნება მრავლობითი მილაკები, ანუ ლაკუნები. თითოეული ლაკუნის კედელი ამოფენილია სინციტიოტროფობლასტით. ლაკუნები ჰერმეტიულად დახშული არხებია, და მათი საშუალებით დედის სისხლი მიედინება საშვილოსნოდან პლაცენტის გავლით ნაყოფისაკენ. ცნობილია, აგრეთვე, რომ სინციტიოტროფობლასტის უჯრედები მონაწილეობენ ჰორმონების სინთეზში.

მორფომეტრიული კვლევის შედეგად დადგინდა, რომ ფიზიოლოგიური მაკეობისდროს ზღვის გოჭის პლაცენტის სინციტიოტროფობლასტის უჯრედების საშუალო მოცულობა $319,6 \pm 27,5$ მკმ-ის ტოლია, ხოლო ბირთვების საშუალო მოცულობა – $92,9 \pm 12,1$ მკმ-ის ტოლია.

3.2.6.2 ზღვის გოჭის პლაცენტის მორფოლოგიური ცვლილებები ოქსიდაციური სტრესის პირობებში მიმდინარე მაკეობის დროს

ოქსიდაციური სტრესის პირობებში მიმდინარე მაკეობის დროს ზღვის გოჭის პლაცენტის ძირითად წილში აღინიშნება მკვეთრი იშემიზაცია, სისძარღვთა სინათურის სპაზმი და დისტროფიული ცვლილებები. კეროვანად აღინიშნება სისხლძარღვთა სანათურის დილატაცია სტაზი და ენდოთელიოციტების დისტროფია ფიბრინოიდული დაზიანებით (ფოტო 1). ერთეულ წილებში აღინიშნება პრემორდიული ინფარქტები (ფოტო 2).

მძიმე მორფოლოგიური ცვლილებები აღინიშნება აგრეთვე ინტერლაბიუმში. ადგილი აქვს იშემიზაციას, სისხლძარღვთა სპაზმს. აღინიშნება სინციტოტროფობლასტის დისტროფიული ცვლილებები და მიკრონეკროზები (ფოტო 3, 4). მათ უჯრედებში შეიმჩნევა კარიო- და ციტოლიზისი (ფოტო 5), დარღვეულია ლაკუნების მთლიანობა და ამ კერებში სინციტო-ტროფობლასტების გაიშვიათების გამო რამოდენიმე ლაკუნა შერწყმულია ერთმანეთთან.

ჩატარებული მორფომეტრიული კვლევის შედეგად (ცხრილი 14) აღმოჩნდა, რომ პრეეკლამპსიის დროს ფიზიოლოგიურ ორსულობასთან შედარებით ქვეითდება სინციტოტროფობლასტის უჯრედების მოცულობა (მისი საშუალო მაჩვენებელი $229,8 \pm 21,9$ მკმ-ის ტოლია, $p < 0,001$), ბირთვის მოცულობა ასევე მკვეთრად შემცირებულია (საშუალო მაჩვენებელი $50,5 \pm 7,2$ მკმ-ის ტოლია, $p < 0,01$).

ფოტო 1
ჰემატოქსილინ-ეოზინი (ოკ. 5 X ობ. 10 = 200X)

ფოტო 2
ჰემატოქსილინ-ეოზინი (ოკ. 5 X ობ. 10 = 200X)

ფოტო 3
ჰემატოქსილინ-ეოზინი (ოკ. 5 X ობ. 20 = 400X)

ფოტო 4
ჰემატოქსილინ-ეოზინი (ოკ. 5 X ობ. 20 = 200X)

ფოტო 5
ჰემატოქსილინ-ეოზინი (ოკ. 5 X ობ. 40 = 1000X)

მაშასადამე, პრეეკლამპსიის ოქსიდაციური სტრესით ექსპერიმენტული მოდელი-რების დროს პლაცენტაში გამოვლენილია დისცირკულატორული ქრონიკული დისტროფიულ-ნეკროზული წილაკების მწვავე ჰემორაგიული და ქრონიკული ინფარქტები, ფიბრინოიდული ნეკროზები; სინციტიოტროფობლასტების მძიმე დისტროფია, კარიო- და ციტოლიზისი, ლაკუნების სტრუქტურული მთლიანობის ნგრევა და ინტერლაბიუმის ფუნქციის მოშლა, რის საფუძველზეც ვითარდება პლაცენტის მწვავე და ქრონიკული უკმარისობა.

3.2.6.3 ზღვის გოჭის პლაცენტის მორფოლოგიური ცვლილებები ოქსიდაციური სტრესის ფონზე მიმდინარე მაკეობის პლაფერონ ლბ-თი მკურნალობის დროს

პრეეკლამპსიის ექსპერიმენტული მოდელირების დროს მაკე ზღვის გოჭების პლაფერონ ლბ-თი მკურნალობისას პლაცენტაში შეიმჩნევა კომპენსატორული მექანიზმის გააქტივება ვასკულარიზაციის და ტროფიკული გაძლიერების სახით.

პლაფერონ ლბ-თი მკურნალობის ფონზე ზღვის გოჭების პლაცენტაში პათოლოგიური ორსულობის ჯგუფთან შედარებით აღინიშნება წილაკების

მკვეთრი ვასკულარიზაცია და ჰიპერემია (ფოტო 6). კეროვნულად აღინიშნება სასხლძარღვთა დილატაცია და შეგუბება (ფოტო 7). ამ ფონზე მხოლოდ ერთ უბანში შეიმჩნევა მიკრონეკროზი სისხლჩაქცევით (ფოტო 8) და სისხლძარღვის კედლის ფიბრინოიდული დაზიანებით (ფოტო 9). ინტერლაბიუმში აღინიშნება სინციტიოტროფობლასტების პროლიფერაცია, შესაბამისად ლაკუნების გამრავლებით და მთლიანობის აღდგენით (ფოტო 10). აქვე უნდა აღვნიშნოთ, რომ მხოლოდ ერთეულ უბნებში შეიმჩნევა სინციტიოტროფობლასტის დისტროფიული ცვლილებები ლაკუნების გათიშვით (ფოტო 11). ამ უბნებში აღინიშნება ერთეული კარიო- და ციტოლიზისის კერები (ფოტო 12). ჩატარებული მორფომეტრიული კვლევის შედეგად (ცხრილი 14) აღმოჩნდა, რომ პლაფერონ ლბ-თი მკურნალობის პირობებში უჯრედების მოცულობის საშუალო მაჩვენებელი მატულობს როგორც კონტროლთან, ასევე პათოლოგიურ ჯგუფთან შედარებით ($409 \pm$ მკმ). პლაფერონ ლბ-თი მკურნალობის პირობებში კონტროლთან და პათოლოგიურ ჯგუფთან შედარებით ასევე იზრდება ბირთვების მოცულობა ($117,1 \pm 12,8$ მკმ).

ფოტო 6
ჰემატოქსილინ-ეოზინი (ოკ. 5 X ობ. 40 = 800X)

ფოტო 7
ჰემატოქსილინ-ეოზინი (ოკ. 5 X ობ. 10 = 200X)

ფოტო 8
ჰემატოქსილინ-ეოზინი (ოკ. 5 X ობ. 10 = 200X)

ფოტო 9
ჰემატოქსილინ-ეოზინი (ოკ. 5 X ობ. 20 = 400X)

ფოტო 10
ჰემატოქსილინ-ეოზინი (ოკ. 5 X ობ. 20 = 400X)

ფოტო 11
ჰემატოქსილინ-ეოზინი (ოკ. 5 X ობ. 40 = 800X)

ფოტო 12
ჰემატოქსილინ-ეოზინი (ოკ. 5 X ობ. 40 = 800X)

ფოტო 13
ჰემატოქსილინ-ეოზინი (ოკ. 5 X ობ. 90 = 1000X)

ჩვენს მიერ ჩატარებული ჰისტოლოგიური და მორფოლოგიური გამოკვლევების საფუძველზე დადგინდა, რომ ოქსიდაციური სტრესის ფონზე მიმდინარე მაკეობის პლაფერონ ლბ-თი მკურნალობის პირობებში პლაცენტაში ვითარდება კომპენსატორულ-შეგუებითი და რეგენერაციული პროცესები.

პლაცენტის ძირითად ნაწილში აღინიშნება წილაკების უხვი ვასკულარიზაცია და ჰიპერემია. იზრდება სინციტიოტროფობლასტების უჯრედების და ბირთვების მოცულობა. დიდი ზომის ბირთვების არსებობა პოლიპლოიდურობის მაჩვენებელია, რაც გამრავლების მაღალ ინტენსივობაზე მიუთითებს. სინციტიოტროფობლასტების უჯრედებში ადგილი აქვს დაზიანებულ მემბრანული სტრუქტურების აღდგენას.

სინციტიოტროფობლასტების გამლიერებული პროლიფერაცია და ფუნქციური აქტივაცია ერთის მხრივ იწვევს ინტერლაბიუმის სტრუქტურების აღდგენას ლაკუნების ჩამოყალიბებით და საშვილოსნოსა და პლაცენტას შორის სისხლის მიმოქცევის მოწესრიგებით, ხოლო მეორე მხრივ - ჰორმონური დისბალანსის აღდგენას.

3.2.6.4 ზღვის გოჭის პლაცენტის მორფოლოგიური ცვლილებები ოქსიდაციური სტრესის ფონზე მიმდინარე მაკეობის და მისი ანტიოქსიდანტური პრეპარატების ნაკრებით მკურნალობის დროს.

ჩატარებული მორფოლოგიური კვლევებით დადგინდა, რომ ოქსიდაციური სტრესის ფონზე მიმდინარე მაკეობის დროს ზღვის გოჭების ანტიოქსიდანტური პრეპარატების კომპლექსით მკურნალობის შემდეგ მკვეთრდ იზრდება პლაცენტის წილებში კაპილარების რაოდენობა, აღინიშნება უხვი ვასკულარიზაცია და ანგიოსტაზი (ფოტო 13). ერთეულ კერებში აღინიშნება მკვეთრი ვენური შეგუება. ამ ფონზე შეინიშნება ერთეული არათანაბარი

დისტროფიული ცვლილებები (ფოტო 14) ერთ უბანში მიკრონეკროზით (ფოტო 15). ინტერლაბიუმში მდგომარეობა გაუმჯობესებულია. აღინიშნება სინციტიოტროფობლასტის მკვეთრი პროლიფერაცია (ფოტო 16, 17). ლაბირინთის სტრუქტურული აგებულების მოწესრიგებით. მხოლოდ აქა-იქ უმნიშვნელოდ აღინიშნება სინციტიოტროფობლასტების დისტროფია, რის გამოც დარღვეულია ერთეული ლაკუნების მთლიანობა (ფოტო 18). სინციტიოტროფობლასტის უჯრედების მოცულობა მკვეთრად იმატებს და მისი საშუალო მაჩვენებელი $419,9 \pm 18,0$ მკმ-ის ტოლია, რაც მნიშვნელოვნად აღემატება საკონტროლო, პათოლოგიური და პლაფერონ ლბ-თი ნამკურნალები ჯგუფებისათვის დამახასიათებელ მაჩვენებლებს. ბირთვების მოცულობაც მკვეთრადაა მომატებული (ფოტო 19) კონტროლთან და მისი საშუალო მოცულობის მაჩვენებელი $127,3 \pm 19,7$ მკმ-ის ტოლია.

ზემოთქმულიდან გამომდინარე, შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ ანტიოქსიდანტური პრეპარატების ნაკრებით (აქტოვეგინი+ ვიტემინი E + ვიტამინი C) მკურნალობის შემდეგ აღინიშნება კომპენსატორულ-შეგუებითი და რეგენერაციული პროცესების აქტივაცია. ამ ექსპერიმენტულ ჯგუფში პლაცენტის ძირითად ნაწილში აღინიშნება მკვეთრი ვასკულარიზაცია და ანგიომატოზი. სინციტიოტროფობლასტის ბირთვების და უჯრედების მოცულობის მკვეთრი მატება მაღალი პროლიფერაციული აქტივობით. აღინიშნება ინტერლაბიუმის და ლაკუნების სტრუქტურული მთლიანობის აღდგენა. სინციტიოტროფობლასტის პროლიფერაცია ხელს უწყობს ჰორმონული დისბალანსის მოწესრიგებას.

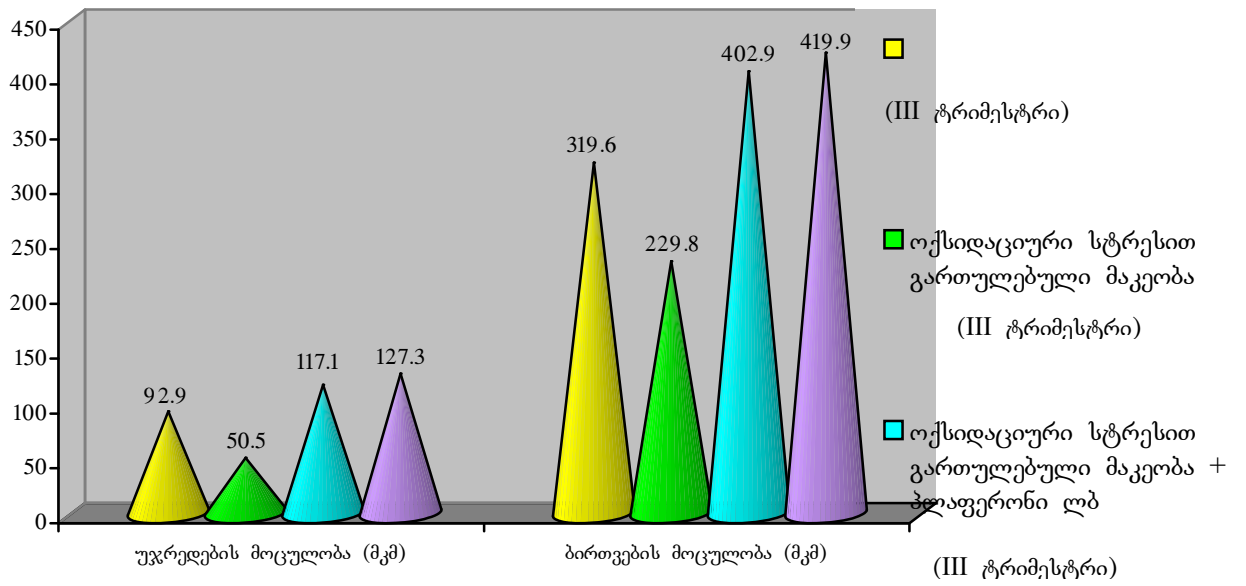
ცხრილი 14

ზღვს გოჭების პლაცენტის სინციტიოტროფობლასტების უჯრედების და მათი ბირთვების მოცულობის საშუალო მაჩვენებლები ფიზიოლოგიური, ოქსიდაციური სტრესის ფონზე მიმდინარე მკურნალობის და მისი მკურნალობის დროს

	უჯრედების მოცულობა მკმ	ბირთვების მოცულობა მკმ
ფიზიოლოგიური მაკეობა 1	92,9±12,1	319,6±27,5
ოქსიდაციური სტრესის ფონზე მიმდინარე მაკეობა 2	50,5±7,2 P ₁₂ <0,001	229,8±21,9 P ₁₂ <0,001
ოქსიდაციური სტრესის ფონზე მიმდინარე მაკეობა P+ პლაფერონი ლბ 3	117,1±12,8 P ₁₃ >0,1 P ₂₃ <0,001	402,9±19,3 P ₁₃ <0,02 P ₂₃ <0,001
ოქსიდაციური სტრესის ფონზე მიმდინარე მაკეობა + ანტიოქსიდანტური პრეპარატების ნაკრები 4	127,3±12,8 P ₁₄ <0,01 P P ₂₄ <0,001	419,9±22,3 P ₁₄ <0,02 P ₂₄ <0,001

დიაგრამა 14

ზღვს გოჭების პლაცენტის სინციტიოტროფობლასტების უჯრედების და მათი ბირთვების მოცულობის საშუალო მაჩვენებლები ფიზიოლოგიური, ოქსიდაციური სტრესის ფონზე მიმდინარე მაკეობის და მისი მკურნალობის დროს



ფოტო 14
 ჰემატოქსილინ-ეოზინი (ოკ. 5 X ობ. 20 = 400X)

ფოტო 15
ჰემატოქსილინ-ეოზინი (ოკ. 5 X ობ. 90 = 1000X)

ფოტო 16
ჰემატოქსილინ-ეოზინი (ოკ. 5 X ობ. 10 = 200X)

ფოტო 17
ჰემატოქსილინ-ეოზინი (ოკ. 5 X ობ. 40 = 800X)

ფოტო 18
ჰემატოქსილინ-ეოზინი (ოკ. 5 X ობ. 20 = 400X)

ფოტო 19
Hჰემატოქსილინ-ეოზინი (ოკ. 5 X ობ. 40 = 800X)

თავი IV

საკუთარი შედეგების განსჯა

ჟანგბადი აქტიურად მონაწილეობს პლაცენტაციის პროცესების (ბუსუსოვანი ციტოტროფობლასტების პროლიფერაცია, დესიდუალური ინვაზია და სპირალური არტერიების რემოდელირება) და ემბრიონის განვითარების რეგულაციაში სხვადასხვა გენების VEGF-ის (vascular endothelial growth factor), HIF-1 α -ს (hypoxia inducible factor-1 α), ლექტინისა და სხვ. ტრანსკრიპციის რეგულაციის გზით (Challier JC, 2003, Genbacev O, 1997). ჟანგბადის სენსორის როლს პლაცენტაში მიტოქონდრიები, კერძოდ, მიტოქონდრიების რკინაშემცველი ცილები ასრულებენ (Huppertz B, 2003).

ჩვენი კვლევების შედეგებიდან გამომდინარეობს, რომ ფიზიოლოგიური ორსულობის დროს მეტაბოლური პროცესების ინტენსივობა პლაცენტას ფეტალურ და საშვილოსნოს მიმდებარე უბნებში განსხვავებულია. ნაყოფის მიმდებარე ქსოვილისათვის დამახასიათებელია მიტოქონდრიებში მიმდინარე ჟანგვითი მეტაბოლიზმის, ენერგოგენეზისა და სტეროიდოგენეზის მაღალი აქტივობა, რაც შესაბამისი ეპრ სიგნალების (FeS-ცენტრების, ფერიციტოქრომ P-450-ის, Fe²⁺ და Mn²⁺-იონების, Fe³⁺-ტრანსფერინის, Mo⁵⁺-ქსანტინოქსიდაზას) გაცილებით მაღალი ინტენსივობით ვლინდება.

ადამიანის დროული პლაცენტის მიტოქონდრია შეიცავს მინიმუმ ორი ტიპის ელექტრონულ სატრანსპორტო ჯაჭვს (Klimek L., et al., 1998) – ერთი, პასუხისმგებელი ATP-ის სინთეზზე, და მეორე - სტეროიდოგენეზზე. შესაბამისად, პირველი ჯაჭვი შეიცავს ციტოქრომ c-ს, მეორე კი – ციტოქრომ P-450-ს. განსხვავებულია, აგრეთვე, ამ ჯაჭვებში შემავალი რკინაგოგირდოვანი (FeS) ცენტრების ბუნება: ენერგოგენეზის პროცესებში მონაწილე NADH-დეჰიდროგენაზას FeS ცენტრები ახორციელებენ ელექტრონების NADH-დან ქინონებზე გადატანას, ხოლო სტეროიდოგენეზის პროცესში ადრენოლოქსინის FeS ცენტრები აწოდებენ ელექტრონებს ქოლესტეროლის გარდაქმნაში და სტეროიდების ჰიდროქსილირებაში მონაწილე ციტოქრომ P-450-ს. პლაცენტის

ეპრ სპექტრში საშვილოსნოს მიმდებარე ზონაში აღდგენილი FeS ცენტრების სიგნალის შედარებით მაღალი ინტენსივობა ჟანგვითი ფოსფორილირების და სტეროიდოგენეზის პროცესების დაბალი ინტენსივობის შესახებ მეტყველებს ფეტალურ ზონასთან შედარებით. ენერგოგენეზის დაბალი ინტენსივობა ჰიპოქსანტინ-ქსანტინოქსიდაზური სისტემის აქტივაციას და ქსანტინოქსიდაზას დაგროვებას უწყობს ხელს.

პლაცენტის ფეტალურ უბანში ჩვენს მიერ გამოვლენილი რკინის იონების სიჭარბე პლასტიური პროცესების მაღალ ინტენსივობაზე მიუთითებს.

პლაცენტის ქსოვილში პროლიფერაციულ პროცესებში მონაწილე რკინის იონების დაგროვება ხორციელდება ტროფობლასტების და მიკრობუსუსოვანი ეპითელიუმის ზედაპირზე განლაგებული ტრანსფერინის რეცეპტორების მეშვეობით. ტრანსფერინის რეცეპტორები აპოტრანსფერინთან შედარებით ხასიათდებიან Fe^{3+} -ტრანსფერინის მიმართ, მაღალი აფინობით. Fe^{3+} -ტრანსფერინი/ტრანსფერინის რეცეპტორი კომპლექსიდან Fe^{3+} -ტრანსფერინის ენდოციტოზის შემდეგ რკინის იონები ხვდებიან პლაცენტის ქსოვილებში და იღებენ მონაწილეობას სინთეზურ პროცესებში, ან აკუმულირდებიან ფერიტინში; თვით სატრანსპორტო ცილა, აპოტრანსფერინი, თავისუფლდება უჯრედის გარეთ (McArdic H.J., 1985, Vanderpuye O.A., et al., 1986, Vereift C.K., et al., 1999). აღსანიშნავია, რომ პლაცენტას ახასიათებს ტრანსფერინის რეცეპტორების ასიმეტრიული გადანაწილება: ისინი განლაგებულნი არიან, ძირითადათ, საშვილოსნოს მიმდებარე არეში (vanDijk J.P., et al., 1986), რაც პლაცენტას ამ ნაწილში Fe^{3+} -ტრანსფერინის ეპრ სიგნალის განსაკუთრებით მაღალ ინტენსივობას განაპირობებს. ამავე დროს, თავისუფალი რკინის იონების ეპრ სიგნალის ინტენსივობა პლაცენტის ფეტალურ უბანში მნიშვნელოვნად აღემატება მის შემცველობას საშვილოსნოს მიმდებარე არეში, რაც ამ უბანში რკინის იონების უპირატესი აკუმულაციის და ფეტალურ ნაწილში მიმდინარე სინთეზურ პროცესების მაღალი ინტენსივობის შედეგს წარმოადგენს.

ფიზიოლოგიური ორსულობის დროს პლაცენტის სხვადასხვა უბანში მიმდინარე ჟანგვითი მეტაბოლიზმის ინტენსივობის ამსახველ პარამეტრებს

შორის ჩვენს მიერ გამოვლენილი სხვაობა განპირობებულია მისი ქსოვილის მორფოსტრუქტურული თავისებურებებით და ჟანგბადის არათანაბარი მომარაგებით. პლაცენტის საშვილოსნოს მიმდებარე უბანში ქორიონული ფირფიტის მიმართულებით არტერიული სისხლის მიმოქცევის სიჩქარე და წნევის მაღალი მაჩვენებლები ქსოვილში ჟანგბადის პარციალური წნევის დაქვეითებას განაპირობებს. უკანასკნელი იწვევს ამ უბანში მიტოქონდრიული ჰემშემცველი ცილების (ციტოქრომ c-ს ოქსიდაზას) კონკურენტულ ნიტროზილირებას და ჰემური რკინის ნიტროზილური კომპლექსების (HbNO) წარმოქმნას. აღნიშნული მექანიზმი ატარებს კომპენსატორულ ხასიათს, თრგუნავს ელექტრონულ ტრანსპორტს IV კომპლექსის უბანში, აქვეითებს მიტოქონდრიული სუნთქვის ინტენსივობას და ამ გზით უზრუნველყოფს ჟანგბადის მოხმარების შემცირებას, მიტოქონდრიების მემბრანული პოტენციალის შენარჩუნებას და ანაერობიოზული უჯრედების დაზიანებისაგან დაცვას (Marphy M.P., 2003). ბუსუსოვანი სინციტიოტროფობლასტების არეში სისხლის ნაკადის შენელება პლაცენტის ფეტალური ნაწილის გაძლიერებულ მორწყვას და მიტოქონდრიული ელექტრონული ტრანსპორტის გააქტივებას (აღდგენილი FeS-ცენტრების ეპრ სიგნალის შემცირებას) უწყობს ხელს, რაც ჟანგვითი ფოსფორილირების ინტენსიფიკაციას და ქსანტინოქსიდაზას დაბალ დონეს განაპირობებს. ყურადსაღებია, აგრეთვე, ნაყოფის სისხლში ფეტალური ჰემოგლობინის (HbF) მაღალი დონე; HbF-ის ჟანგბადისადმი მაღალი აფინობა ჟანგბადის უკმარისობის პირობებშიც სისხლსა და ქსოვილს შორის აირთა ცვლის მაღალი დონის შენარჩუნებას და ჟანგვითი მეტაბოლიზმის უზრუნველყოფას უწყობს ხელს (Merlet-Benichou C., 1975).

ფიზიოლოგიურად მიმდინარე ორსულობის დროს კლინიკასა და ექსპერიმენტში ჩვენს მიერ გამოვლენილია ლიპოპეროქსიდრადიკალების (LOO·) დაბალი ინტენსივობის ეპრ სიგნალი პლაცენტაში, სუპეროქსიდრადიკალების (O_2^-), ლიპოპეროქსიდ-რადიკალების (LOO·), Mn^{2+} იონების ეპრ სიგნალები და ანტიოქსიდანტური ფერმენტების, კატალაზასა და სუპეროქსიდდისმუტაზას აქტივაცია სისხლში, რაც თავისუფალრადიკალური პროცესების აქტივაციის

შესახებ მეტყველებს. ჩვენი საკუთარი შედეგების და ლიტერატურული მონაცემების (Myatt L., Cui X., 2004) საფუძველზე შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ ფიზიოლოგიური ორსულობისათვის დამახასიათებელია თავისუფალრადიკალური ჟანგვის ინტენსიფიკაცია, რომელიც კომპენსირდება კატალაზასა და სუპეროქსიდდისმუტაზას აქტივაციით. ფიზიოლოგიური ორსულობის დროს ოქსიდაციური სტრესი განპირობებულია ორსულობისათვის დამახასიათებელი ჰორმონული ბალანსის ცვლილებებით ინდუცირებული ანთებითი რეაქციით, რომელიც ვლინდება პროანთებითი კასკადის აქტივაციით (C-რეაქციული პროტეინის, ინტერლეიკინ-6-ის, TNF- α -ს, ლიმფოციტების რაოდენობის ზრდით, კარბოჰიდრატებისა და ლიპიდების ცვლის ცვლილებებით) და მიმდინარეობს ორსულობის ადრეულ ეტაპებზე მეტაბოლიზმის სუბსტრატების (ცხიმის) აკუმულაციის და ორსულობის მეორე ნახევარში მათი სწრაფი მობილიზაციის ფონზე (Sacks G.P., et al., 1998, Sattar N., et al., 1996, Sattar N., Greer I.A., 2002).

პრეექლამპსიის დროს, პლაცენტური სისხლის მიმოქცევის დარღვევის პირობებში, შესაძლებელია მიტოქონდრიების ჟანგვითი ფოსფორილირების ელექტრონების სატრანსპორტო ჯაჭვში სუბსტრატების დეფიციტის განვითარება, რაც მიტოქონდრიებში მემბრანული პოტენციალის დაქვეითებას და ციტოტროფობლასტების აპოპტოზის ინტენსიფიკაციას განაპირობებს. ციტოტროფობლასტების გაძლიერებული აპოპტოზი იწვევს პოლი-ADP-რიბოზა-პოლიმერაზას (PARP) აქტივაციას (Myatt L., 2002), მისი სუბსტრატის, NADH-ის, გამოლევას და მიტოქონდრიების ელექტრონების სატრანსპორტო ჯაჭვების მუშაობის ინტენსივობის დაქვეითებას, რაც NADH- დეჰიდროგენაზას დაჟანგულობის ხარისხის მომატებით ვლინდება და, ენერგოგენეზის და სტეროიდოგენეზის დათრგუნვას განაპირობებს. მიტოქონდრიებში ენერგოგენეზის დაქვეითების შედეგად პლაცენტაში ადგილი აქვს იშემიის გადრმავევას, ჟანგბადის რეაქციული ნაერთების გენერატორების (ქსანტინოქსიდაზას) გაძლიერებულ წარმოქმნას და ჟანგვითი სტრესის

ინტენსიფიკაციას. ამას ხელს უწყობს პლაცენტაში ანტიოქსიდანტური ფერმენტების კონსტიტუციური უკმარისობა (Myalt L., 2002).

პრეეკლამპსიის დროს ორსულების ორგანიზმში ჟანგვითი სტრესის მაღალი ინტენსივობის შესახებ მეტყველებს ჩვენი, როგორც კლინიკური, ასევე ექსპერიმენტული კვლევის შედეგები. პრეეკლამპსიით გართულებული ორსულების და მკვე ზღვის გოჭების სისხლში ვლინდება ინტენსიური სუპეროქსიდრადიკალების (O_2^-), ლიპოპეროქსიდების ($LOO\cdot$), Mn^{2+} - იონების და მეთემოგლობინის (MetHb) ეპრ სიგნალები. ვინაიდან Mn^{2+} -იონები, სხვა ცვალებადვალენტოვანი იონების მსგავსად თავისუფალრადიკალური ჟანგვის რეაქციების აქტიური კატალიზატორები არიან. არ არის გასაკვირი, რომ პრეეკლამპსიის დროს ორსულების სისხლში ამ იონების მკვეთრი მომატება იწვევს სუპეროქსიდრადიკალების გაძლიერებულ გენერაციას, უჯრედული მემბრანების ფოსფოლიპიდების პეროქსიდაციას და ლიპოპეროქსიდული რადიკალების წარმოქმნას. პრეეკლამპსიით გართულებული ორსულობის დროს ადგილი აქვს ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის ინტენსიფიკაციას და ერითროციტულ მემბრანებში სტრუქტურული ცვლილებების განვითარებას, რაც მემბრანული ქოლესტეროლის გაძლიერებული გამოდევნით ვლინდება, ერითროციტების დეფორმაბელობის ხარისხის დაქვეითებას განაპირობებს და მათი ჰემოლიზის წინაპირობას წარმოადგენს.

პრეეკლამპსიის დროს თავისუფალრადიკალური ჟანგვის პროცესების მაღალი ინტენსივობა განაპირობებს პრო- და ანტიოქსიდანტურ სისტემებს შორის ბალანსის დარღვევას, რაც ანტიოქსიდანტური დაცვის სისტემის ფერმენტების (ცერულოპლაზმინის, სოდ-ის, გლუტათიონ რედუქტაზას და გლუკოზო-6-ფოსფატ დეჰიდროგენაზას) ინაქტივაციით ვლინდება. მაშასადამე, პრეეკლამპსიის დროს ირღვევა ბალანსი სისხლის პრო- და ანტიოქსიდანტურ სისტემებს შორის. ადგილი აქვს ფიზიოლოგიური ორსულობისათვის დამახასიათებელი თავისუფალრადიკალური ჟანგვის ზომიერი აქტივაციის ჟანგვითი მეტაბოლიზმის არაკომპენსირებადი ინტენსიფიკაციით შენაცვლებას და დედის ორგანიზმში ჟანგვითი სტრესის განვითარებას.

ჟანგვითი სტრესი წარმოადგენს პლაცენტის პროლიფერაციის და დიფერენციაციის რეგულაციის მონაწილე უმნიშვნელოვანეს ფიზიოლოგიურ ფაქტორს (Adelman D.M., Gertsenstein M., et al., 2000, Genbacev O, et al., 1997). პლაცენტის რედოქს-სტატუსის ცვლილებები ხელს უწყობს ციტოტროფობლასტების ფენოტიპის ცვლილებებს, მათი პროლიფერაციის, მიგრაციისა და ენდომეტრიუმში ინვაზიის ჩათვლით, პლაცენტის ვასკულარიზაციის დათრგუნვას, სინციტიოტროფობლასტებში დეგენერაციული პროცესების განვითარებას და ორსულობის ნაადრევ შეწყვეტას (Kauma S.W., et al., 1999). ჟანგვითი სტრესი კოლაგენაზების MMP-2 და MMP-9-ს აქტივობაზე ზემოქმედების მეშვეობით იწვევს ტროფობლასტების ინვაზიის დათრგუნვას და პლაცენტის ვასკულარიზაციის დარღვევას. ჟანგვითი მეტაბოლიზმის მკვეთრი ცვლილებები, მემბრანული ფოსფოლიპიდების პეროქსიდაციული დაჟანგვა ხელს უწყობს მიტოქონდრიული მემბრანების განვლადობის დარღვევას, ანტიაპოპტოზური ფაქტორის BCL-2-ის მიერ რეგულირებადი მეგაფორების გახსნას, იონური გრადიენტების შემცირებას, ციტოპლაზმაში მცირე პროტეინების (ციტოქრომი c) განთავისუფლებას, კასპაზების აქტივაციას, აპოპტოზისა და ნეკროზის განვითარებას (Huppertz B, 2003). ითვლება, რომ ტროფობლასტების კვდომის ინტენსიფიკაცია, დამახასიათებელი ფიზიოლოგიური ორსულობის მესამე ტრიმესტრისათვის მიმდინარეობს ფოსფატიდილინოზიტოლ-3- და მიტოგენ აქტივირებული კინაზების (PI-3-K, MAPK) მონაწილეობით, რომლებიც სპონტანურად აქტიურდება ჟანგვითი სტრესის და ჰიპოქსიის პირობებში (Mackova M, et al., 2003).

მრავალი კვლევები მოწმობენ პრეეკლამპსიის პათოგენეზში NO-ს მნიშვნელოვანი როლის შესახებ. პლაცენტაში გამოვლენილია eNO- და iNO-სინთაზური სისტემები: ბუსუსოვან სისხლძარღვებში და სინციტიოტროფობლასტებში გამოვლენილია NO-სინთაზას ენდოთელური იზოფორმა (eNOS) (Myatt L., 2002); პლაცენტის ბუსუსოვან სტრომაში არსებობს აგრეთვე NO-სინთაზას ინდუციბელური ფორმა (iNOS) (Myatt L., et al., 1997); სინციტიოტროფობლასტებში, სისხლძარღვების ენდოთელიუმში და

გლუვკუნთოვან უჯრედებში iNOS შემცველობა გაცილებით დაბალია (Baylis S.A., 1999).

აზოტის ჟანგის ვაზოდიალატატური აქტივობის (Williams D.J., et al., 1997) და ტროფობლასტების ფუნქციების რეგულაციის უნარის გამო (Gagloti C., et al., 2000) მას მნიშვნელოვანი როლი ენიჭება ორსულობის ფიზიოლოგიური მიმდინარეობის რეგულაციაში. პლაცენტაში ბლასტოციტების იმპლანტაცია (Gagloti C., et al., 2000), დიფერენციაცია (Lyll A., et al., 1998), ტროფობლასტების მოძრაობის და ინვაზიის უნარი (Cartwright D.P., et al., 1999) რეგულირდება NO-ს მეშვეობით. აზოტის ჟანგი ამოდულირებს ბუსუსოვანი ტროფობლასტების აპოპტოზს (Dash P.R., et al., 2000). ცნობილია, რომ ტროფობლასტებში ფიზიოლოგიურად პროდუცირებული NO ავლენს ანტიაპოპტოზურ აქტივობას პროაპოპტოზური პროტეინების, მაგალითად, კასპაზა 3-ის, ნიტროზილირების გზით. NO-ს პროდუქციის მომატება, თუმცა ვერ უზრუნველყოფს აპოპტოზის სრულ ინჰიბიციას, ამცირებს მის ინტენსივობას.

ლიტერატურაში არსებობს საპირისპირო მონაცემები პრეეკლამპსიის დროს NO-ს მეტაბოლიზმის ცვლილების შესახებ. ეკლამპსიის დროს ზოგიერთი ავტორის მიერ გამოვლენილი აზოტის ჟანგის სინთეზის ინტენსიფიკაცია განპირობებული შეიძლება იყოს როგორც ჟანგვითი სტრესით ინდუცირებული iNOS გაძლიერებული ექსპრესიით, ასევე პლაცენტის ქსოვილის დაბალი პერფუზიის, ჰიპოქსიის და სისხლძარღვების მომატებული რეზისტენტობის საპასუხო eNOS ექსპრესიის ადაპტაციური ინტენსიფიკაციით (Haddad E.K., et al., 1997, 181). სხვა ავტორების აზრით, მათ მიერ გამოვლენილი აზოტის ჟანგის სინთეზის ინტენსივობის დაქვეითება eNOS-ს გენის მუტაციის და მისი მრნმ-ის შემცველობის დაქვეითების შედეგს წარმოადგენს [Holden D.P., et al., 1998, Weiner C.P., et al., 1994, Ratherford R.A., 1995]. T.H. Hung-ი და თანაავტორები თვლიან (2001) (Hung T.H., et al., 2001), რომ პლაცენტაში აზოტის ჟანგის შემცველების შემცირება გამოწვეული შეიძლება იყოს პრეეკლამპსიისათვის დამახასიათებელ თავისუფალრადიკალური ჟანგის პროცესების ინტენსიფიკაციით, NO-ს და სუპეროქსიდრადიკალებს (O_2^-) შორის ბალანსის

დარღვევით და აზოტის ჟანგის პეროქსინიტრიტად ტრანსფორმაციით. ამ მოსაზრების სასარგებლოდ მეტყველებს მონაცემები პრეეკლამპსიის დროს პლაცენტაში ნიტროთიროზინის ნაშთების არსებობის შესახებ (Myatt L., et al., 1996). პეროქსინიტრიტი მონაწილეობს ბიოლოგიურ მემბრანებში მიმდინარე პეროქსიდაციულ პროცესებში, ცილების დაჟანგვაში, ახდენს მათი ამინომჟავური ნაშთების ნიტრირებას, რაც განაპირობებს ცილების სტრუქტურის და ფუნქციების შეცვლას, არღვევს თიროზინკინაზულ სასიგნალო გზას, მიტოქონდრიების ელექტრონოტრანსპორტული ჯაჭვის ცილების ნიტროზილირების (FeSNO, HbNO) მეშვეობით აინჰიბირებს ელექტრონების ტრანსპორტს მიტოქონდრიებში, ხელს უწყობს ბუსუსოვანი ეპითელიუმის გლუვკუნთოვანი უჯრედების დესტრუქციას, სინციტიოტროფობლასტების აპოპტოზის და ნეკროზის ინტენსიფიკაციას, პლაცენტის პერფუზიის, ტრანსპორტის და სტეროიდოგენეზის დარღვევას (Hung T.H., et al., 2001, Kossenjans W., et al., 2000, Ayuk 2002). ჩვენი აზრით, პრეეკლამპსიის დროს პლაცენტაში NO-ს რედოქს-დამოკიდებული ტრანსფორმაცია ჩვენს მიერ გამოვლენილი აზოტის ჟანგის შემცველობის შემცირების ძირითად მიზეზს წარმოადგენს. NO-ს შემცველობის შემცირება იწვევს პლაცენტაში იშემიის, სინციტიოტროფობლასტებში დისტროფიული ცვლილებების და კეროვანი ნეკროზების განვითარებას, სისხლძარღვების დაზიანებას, ხელს უწყობს პლაცენტის უჯრედების პროაპოპტოზური სტიმულების მიმართ მგრძობელობის მომატებას, აპოპტოზის და ნეკროზის ინტენსიფიკაციას.

ჩვენს მიერ მოდელირებული ექსპერიმენტული ეპრეეკლამპსიის დროს (ოქსიდაციური სტრესით ინდუცირებული მოდელი) პლაცენტაში გამოვლენილია დისცირკულატორული ქრონიკული დისტროფიულ-ნეკროზული წილაკების მწვავე და ქრონიკული ინფარქტები, ფიბრინოიდული ნეკროზები, სინციტიოტროფობლასტების მძიმე დისტროფია, კარიო- და ციტოლიზისი, ლაკუნების სტრუქტურული მთლიანობის ნგრევა და ინტერლაბიუმის ფუნქციის მოშლა. ანუ, შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ ოქსიდაციური სტრესი და NO-ს

შემცველობის რედოქს-დამოკიდებული შემცირება პლაცენტაში მწვავე და ქრონიკული უკმარისობის განვითარებას განაპირობებს.

მაშასადამე, თუ ფიზიოლოგიური ორსულობის დროს აზოტის ჟანგი პლაცენტაში ჟანგბადის შემცველობასა და მიტოქონდრიული სუნთქვის ინტენსივობას შორის ბალანსის შენარჩუნებას, ჟანგვითი მეტაბოლიზმის ინტენსივობას, მიტოქონდრიების მემბრანული პოტენციალის რეგულაციას და უჯრედების დაზიანებისაგან დაცვას უზრუნველყოფს, პრეეკლამპსიის დროს სისხლის მიმოქცევის დარღვევის შედეგად განვითარებული ღრმა ჰიპოქსიის პირობებში მიტოქონდრიული სატრანსპორტო ცილების ნიტროზილირება მიტოქონდრიული სუნთქვის დათრგუნვას, ადენოზინტრიფოსფატის მარაგის გამოლევას, იონური გრადიენტების შემცირებას და ტროფობლასტების კვდომის ერთ-ერთ ძირითად მიზეზს წარმოადგენს.

დედის სისხლის მიმოქცევის სისტემაში პლაცენტას დარღვეული მეტაბოლიზმის ტოქსიური პროდუქტების მოხვედრა იწვევს სისხლძარღვების ვაზორეაქტიულობის ცვლილებებს. ამ პროცესში განსაკუთრებული როლი ენიჭება ისეთ ვაზოაქტიურ ნივთიერებებს, როგორცაა აზოტის ჟანგი (NO), ენდოთელინი და ვაზოაქტიური სტეროიდული ჰომონები.

ჩვენი კვლევის შედეგებიდან გამომდინარეობს, რომ ფიზიოლოგიური ორსულობის დროს სისხლში აზოტის ჟანგის შემცველობა მნიშვნელოვნად არ იცვლება ჯანმრთელი არაორსული ქალებისათვის დამახასიათებელ მაჩვენებლებთან შედარებით. პრეეკლამპსიის დროს როგორც კლინიკაში, ასევე ექსპერიმენტში სისხლში თავისუფალი აზოტის ჟანგის შემცველობა სტატისტიკურად სარწმუნოდ მცირდება. ამ შემცირების მიზეზებს შორის აღსანიშნავია NO-ს პეროქსინიტრიტად რედოქს-დამოკიდებული ტრანსფორმაცია და ჭარბი ქოლესტეროლის ენდოთელური NO-სინთაზას აქტივობაზე მაინჰიბირებელი ზემოქმედება (Adams M.R., et al., 2000, Anderson T.J., et al., 1995).

ენდოთელინი-1 – ენდოგენური პეპტიდი, მახასიათებელი პოტენციურად ძლიერი ვაზოკონსტრიქტორული აქტივობით. პრეეკლამპსიით გართულებული

ორსულების და ზღვის გოჭების ოქსიდაციური სტრესით გართულებული მაკეობის მესამე ტრიმესტრში სისხლში ჩვენს მიერ გამოვლენილია ენდოთელინ-1-ის დონის მომატება. აღსანიშნავია, რომ ლიტერატურული მონაცემების თანახმად (Khedum S.M., et al., 2002, Naiker S., et al., 2001, Slowinski T., et al., 2002) ენდოთელინ-1-ის დონე განსაკუთრებით მაღალია ორსულობის ბოლო ვადებში, რაც მეტყველებს იმის შესახებ, რომ ეს ვაზორეაქტიური ნაერთი მონაწილეობს არა პრეეკლამპსიის ინიციაციაში, არამედ წარმოადგენს დაავადების პროგრესირების შედეგს (Khalil R. A., Granger J.P., 2002). M. Napolitano და თანაავტორებმა (2000) პრეეკლამპსიით გართულებული ორსულობის დროს გამოავლინეს ტროფობლასტებში ენდოთელინ-1-ის მრნმ-ის ექსპრესიის გაძლიერება ფიზიოლოგიურ ორსულობასთან შედარებით (Napolitano M., et al., 2000). ავტორების აზრით, პრეეკლამპსიის დროს საშვილოსნოს პერფუზიის დაქვეითების საპასუხოდ, ნაყოფის მიმართულეებით დედისეული სისხლის მიმოქცევის კომპენსატორული გაძლიერების მიზნით იშემიურ პლაცენტაში იზრდება ენდოთელინ-1-ის სეკრეცია (Granger J.P., et al., 2002, Redman C.W., Sargent I.L., 2003). ენდოთელინ-1-ის დონის მომატება აგრეთვე განპირობებული შეიძლება იყოს მისი NO-ინდუცირებული კლირენსის შემცირებით NO-ს შემცველობის დაქვეითების ფონზე (Sing H. J., et al., 2001). ენდოთელინ-1 მაღალ კონცენტრაციებში ავლენს ციტოტოქსიურ ზემოქმედებას ტროფობლასტებზე, აინჰიბირებს მათ ფუნქციებს, პროლიფერაციას და სიცოცხლისუნარიანობას, ხელს უწყობს სინციტიოტროფობლასტების დეგენერაციას, პლაცენტაში ინფარქტების და ნეკროზების განვითარებას. ამის გარდა ენდოთელინ-1 ხელს უწყობს ტროფობლასტებში ანტიოქსიდანტების (გლუტათიონის და გლუტათიონ დისულფიდის) პროდუქციის დაქვეითებას, დედის სისხლის მიმოქცევაში ციტოტოქსიური აგენტების (მალონის დიალდეჰიდის, ლიპოპეროქსიდების) გამოყოფის გაძლიერებას და ამ გზით ხელს უწყობს ჟანგვითი სტრესის ინტენსიფიკაციას, სისხლძარღვების ენდოთელიუმის უჯრედული მემბრანების დაზიანებას და ენდოთელიური დისფუნქციის გაღრმავებას (Fiore G., et al., 2005,

Scalera F., Dittric R., et al., 2002). აღსანიშნავია, რომ ჟანგბადის რეაქციული ნაერთები თვით ძლიერი ვაზოკონსტრიქტორები არიან (Tolando R., et al., 2000).

A. Barden-მა და თაავტორებმა აჩვენეს, რომ ჭიპლარის ენდოთელურ უჯრედების პრეეკლამპსიის სინდრომით გართულებული ორსულების სისხლიდან გამოყოფილი LDL- და HDL-თან ინკუბაციის შემდეგ ვლინდებოდა ენდოთელინ-1-ის გაძლიერებული ექსპრესია (Barden A., et al., 1999).

ორსულობის დროს პლაცენტა ასრულებს ენდოკრინულ ფუნქციას. მასში სინთეზირდება სტეროიდული ჰორმონები (პროგესტერონი და ესტრადიოლი), აუცილებელი ორსულობის ნორმალურ მიმდინარეობისათვის. ფიზიოლოგიური ორსულობის დროს მესამე ტრიმესტრის ბოლოს პლაცენტაში სინთეზირდება პროგესტერონის ძალიან დიდი რაოდენობა (დაახლოებით 10 ჯერ მაღალი, ვიდრე საკვერცხეებში ლუთეინური ფაზის დროს) (Strauss I.H., et al., 1995). ქოლესტეროლის პროგესტერონად კონვერსია იწყება მიტოქონდრიების შიგა მემბრანაზე ქოლესტეროლის გვერდითი ჯაჭვის პრეგნენალონამდე გახლეჩვის დესმოლაზურ რეაქციაში (Strauss I.H., et al., 1995), რომელიც კატალიზდება პლაცენტის ტროფობლასტებში ექსპრესირებულ ციტოქრომ P450-ით (Strauss I.H., et al., 1996). ციტოქრომი P-450 აგრეთვე მონაწილეობს სხვადასხვა სტეროიდების ჰიდროქსილირებაში 11 β მდგომარეობაში. ამ რეაქციებში ელექტრონების დონორის როლს ასრულებს ადრენოდოქსინი, რომელსაც აღადგენს NADPH-დამოკიდებული ადრენოდოქსინრედუქტაზა. ციტოქრომ P-450 პარამაგნიტურია დაჟანგულ დაბალსპინურ მდგომარეობაში. სტეროიდოგენეზის ინტენსიფიკაციის დროს ფერიციტოქრომ P-450-ის ეპრ სიგნალის ინტენსივობა ($g_1=2,42$; $g_2=2,25$; $g_3=1,92$) მცირდება, რაც განპირობებულია ან სუბსტრატის მიერთებით, და ფერმენტის მაღალსპინურ მდგომარეობაში გადასვლით ($g=8,0$), ან, სუბსტრატის თანაობისას, ერთელექტრონიანი აღდგენის შედეგად არაპარამაგნიტური კომპლექსების წარმოქმნით (Пулатова М.К., и др., 1989). ამ დროს აღდგენილი ადრენოდოქსინის FeS-ცენტრების ეპრ სიგნალის ინტენსივობა მცირდება.

ექსპერიმენტული პრეეკლამპსიის დროს ჩვენს მიერ გამოვლენილი აღდგენილი ადრენოდოქსინის FeS-ცენტრების ეპრ სიგნალის შემცირება და

ფერიციტოქრომ P-450 –ის ეპრ სიგნალის ინტენსივობის მომატება მიტოქონდრიების ელექტრონული სატრანსპორტო ჯაჭვის დაჟანგულობის ხარისხის მომატების და პლაცენტაში სტეროიდოგენეზის დარღვევის შესახებ მეტყველებს. ეს მონაცემები კორელირებს ჰორმონული გამოკვლევის შედეგებთან პრეეკლამპსიით გართულებული ორსულობის დროს ორსული ქალების და ექსპერიმენტული ცხოველების სისხლში პროგესტერონის და ესტრადიოლის შემცველობის შემცირების შესახებ. J. Klimek და თანაავტორების მონაცემების (1998) (Klimek J., et al., 1998) თანახმად, პლაცენტაში ჟანგვითი სტრესის დროს პროგესტერონის სინთეზის ინტენსივობის დაქვეითება განპირობებულია მიტოქონდრიული ციტოქრომ P-450-ის დესმოლაზური აქტივობის დათრგუნვით და არ ეხება მის მიერ კატალიზირებული ჰიდროქსილირების რეაქციების ინტენსივობას.

ორსულობის დროს პროგესტერონს მნიშვნელოვანი როლი ენიჭება ელექტროლიტური ბალანსის შენარჩუნებაში და სისხლძარღვების ბაზალური ტონუსის რეგულაციაში. ორსულების სისხლში პროგესტერონის მაღალი შემცველობა უზრუნველყოფს სისხლის პლაზმაში K^+ იონების შემცველობის შენარჩუნებას (Ehrlich E.N., Lindheimer M. D., 1972), რომლებიც არეგულირებენ Na^+ და Cl^- -ის ნაკადს, მემბრანულ პოტენციალს, ნელი L-ტიპის კალციუმის არხების განვლადობას და სისხლძარღვების ტონუსს (Furesta C., et al., 1993, Patrat C., 2000). პლაცენტაში ჟანგვითი სტრესის პირობებში პროგესტერონის წარმოქმნის ინტენსივობის დაქვეითება ხელს უწყობს K^+ -ის ჰომეოსტაზის დარღვევას, სისხლძარღვების გლუვი მუსკულატურის უჯრედებში მემბრანული პოტენციალის ცვლილებას და ნელი Ca^{2+} არხების გახსნას (Barbagallo M., et al., 2001), შემდგომში სისხლძარღვების კონსტრიქციის და პრეეკლამპსიისათვის დამახასიათებელი ჰიპერტენზიის, პროტეინურის და შეშუპების განვითარებით. I. Buhimschi (1995) და Q. P. Liao (1996) და თანაავტორებმა აჩვენეს, რომ პროგესტერონის ინექციები ხელს უწყობენ ვირთაგვებში LNAME-ინდუცირებული ჰიპერტენზიის დაქვეითებას (Buhimschi I., et al., 1995, Liao Q.P., et al., 1996).

მრავალი კვლევები მოწმობენ სისხლძარღვების ტონუსის და არტერიული წნევის დონის რეგულაციაში ესტრადიოლის მნიშვნელოვანი როლის შესახებ (Svedas E., et al., 2002). ითვლება, რომ ეს რეგულაცია ხორციელდება NO-დამოკიდებული მექანიზმით (MacRitchie A.N., et al., 1997) ესტრადიოლის რეცეპტორების მონაწილეობით, რომლებიც არეგულირებენ NO-სინთაზას (eNOS) აქტივობას PI₃-კინაზა-სერინ-ტრიონინი Akt-კინაზას კომპლექსზე ზემოქმედების გზით (Shaul P.W., 1999, Darblade B., et al., 2002). როგორც ცნობილია, ესტროგენები ააქტივებენ ენდოთელურ eNOS (Hisamoto K. et al. 2000, Chen Z. et al, 1999), იწვევენ ინდუციბელური iNOS გენის ექსპრესიას (Walsh L.S. et al 2003). E. Svedas-ის და თანაავტორების მიერ (2002) ნაჩვენები იქნა, რომ პრეეკლამპსიით დაავადებული ქალების იზოლირებული მიომეტრიუმის არტერიებში 17-ესტრადიოლი ამცირებს სისხლძარღვების ბაზალურ ტონუსს NO-ს სინთეზზე მოქმედების გზით.

კლინიკასა და ექსპერიმენტში პრეეკლამპსიის დროს ესტრადიოლის დონის ჩვენს მიერ გამოვლენილ დაქვეითებას მნიშვნელოვანი როლი ენიჭება სისხლში თავისუფალი აზოტის ჟანგის შემცველობის დაქვეითების პროცესში. ითვლება, რომ პრეეკლამპსიის პათოგენეზში პლაცენტაში იშემიური პროცესების განვითარების, გენეტიკური დარღვევების და ლიპიდური მეტაბოლიზმის ცვლილებების გარდა ორგანიზმის იმუნოდაპტაციური თვისებების დაქვეითებას მნიშვნელოვანი როლი ენიჭება [Cooper et al., 1993]. მხოლოდ წლების კლინიკური კვლევები მოწმობენ იმის შესახებ, რომ პრეეკლამპსიის განვითარებას თან ახლავს უჯრედული და ჰუმორული იმუნიტეტის დაქვეითება, ციტოკინების პროდუქციის და სხვადასხვა აუტოანტიგენების მიმართ ანტისხეულების პროდუქციის ზრდა [Taylor, 1997]. იმის მიუხედავად, რომ იმუნოლოგიური დარღვევები, როგორც ჩანს, არ წარმოადგენენ ამ პათოლოგიის ინიციატორებს, არაადექვატური პასუხის თანაობისას მათ შეუძლია მნიშვნელოვანი წვლილის შეტანა პრეეკლამპსიის პათოგენეზში [Vinaiter et al., 1995].

როგორც ცნობილია, პროგესტერონის იმუნოსუპრესორული ფუნქცია მნიშვნელოვან როლს ასრულებს დედის ორგანიზმში ნაყოფის მიმართ

იმუნოტოლერანტობის განვითარების და ორსულობის შენარჩუნების პროცესში (Ganapathy M. E., et al, 1999). Su და თანავტორებმა (Su et al., 1988) აჩვენეს, რომ პროგესტერონი პროგესტერონის რეცეპტორებთან ურთიერთქმედების გარდა, მაღალი აფინობით ხასიათდება σ_1 რეცეპტორების მიმართ. σ_1 რეცეპტორები – უნიკალური რეცეპტორებია, გამოვლენილი თავის ტვინში, ღვიძლში (Ross S.B., 1991), გასტროინტენსტიციურ ტრაქტში (Harada Y., et al., 1994), თირკმელზედა ჯირკვლებში, სათესლეებში, საკვერცხეებში (Wolfe S.A., 1989) და პლაცენტაში (Hanner M., et al., 1996, Seth P, et al., 1998). σ_1 რეცეპტორები განლაგებულია პლაცენტის ბუსუსოვანი ეპითელიუმის ზედაპირზე (Ramamoorthy J.D., et al., 1995). Aარსებობს უამრავი მონაცემები σ_1 რეცეპტორების იმუნური ფუნქციის რეგულაციაში მნიშვნელოვანი როლის შესახებ (Ganaparhy M.E., et al., 1999, Carr et al., 1992, Cassellas et al., 1994, Liu et al., 1995, Derocq et al., 1995, Carayon et al., 1995, Bourrie et al., 1995). ნაჩვენებია, რომ σ_1 რეცეპტორების ლიგანდები იწვევენ ლიმფოციტების მიტოგენებზე საპასუხო რეაქციის ინჰიბიციას *in vivo* და *in vitro* (Carr et al., 1992, Cassellas et al., 1994). σ_1 რეცეპტორების ლიგანდები ხასიათდებიან იმუნოსუპრესორული აქტივობით, იწვევენ პროანთებითი ციტოკინების (IL-1, IL-6, TNF- α) პროდუქციის ინჰიბიციას (Decorq et al., 1995), ორგანიზმის ალოტრამსპლანტანტის მიმართ მწვავე რეაქციის დათრგუნვას (Carayon et al., 1995).

ჩვენი კვლევებით დადგინდა, რომ პრეეკლამპსიით გართულებული ორსულობის დროს მშობიარე ქალების პლაცენტაში σ_1 რეცეპტორების რაოდენობა მკვეთრად იზრდება, რაც უკუკორელირებს სისხლში პროგესტერონის შემცველობის ცვლილებებთან.

პროგესტერონის მიმართ σ_1 რეცეპტორების მაღალი აფინობის და ამ ჰორმონის პოტენციურად მაღალი ანტიანთებითი აქტივობის გათვალისწინებით (Roman F.J., et al., 1989), გამოთქმულია მოსაზრება პროგესტერონის იმუნომოდულატორული აქტივობის σ_1 რეცეპტორების საშუალებით გამოვლინების შესახებ (Siiteri P.K., et al., 1977, Su et al., 1988). ეს მოსაზრება განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია, თუ გავითვალისწინებთ, რომ ორსულობის

დროს სისხლში პროგესტერონის შემცველობა მნიშვნელოვნად აღემატება იმუნური უჯრედების ზედაპირზე არსებული პროგესტერონის რეცეპტორების გაჯერებისათვის აუცილებელ კონცენტრაციას.

არსებობს მონაცემები, რომ იმუნომოდულატორული აქტივობის გარდა σ_1 რეცეპტორებს ახასიათებს ვაზოკონსტრიქტორული მოქმედება (Altura B.T., 1983). σ_1 რეცეპტორები არეგულირებენ Ca^{2+} -ის იონების ნაკადს K^+ -ის არხების განვლადობის მოდულაციის გზით (Ela C., et al., 1994, Nguyen et al., 1998; Church et al., 1995). გამოთქმულია ჰიპოთეზა, რომ უჯრედებში ენდოპლაზმური ბადიდან კალციუმის მობილიზაცია ხორციელდება ძირითადათ σ_1 რეცეპტორების ენდოპლაზმური ბადეს ინოზიტოლ 1,4,5-ტრიფოსფატის ($InsP_3$) რეცეპტორთან ურთიერთქმედების შედეგად. σ_1 აგონისტების (კოკაინი, პენტაზოცინი, სტეროიდები) ზემოქმედების შედეგად შესაძლებელია σ_1 რეცეპტორი/ანკირინ B კომპლექსის ინოზიტოლ 1,4,5-ტრიფოსფატთან ($InsP_3$) დისოციაცია (Hayashi T., Su T.P. , 2001 Hayashi T., Su T.P. , 2001), რაც $InsP_3$ -ის რეცეპტორთან შეკავშირების გაძლიერებას და უჯრედში კალციუმის ნაკადის გაზრდას განაპირობებს. აღმოჩნდა რომ σ_1 რეცეპტორების ლიგანდები (კოკაინი) ასტიმულირებენ ენდოთელინის გამოყოფას, რაც მტკიცდება ენდოთელურ უჯრედებზე σ_1 -შემაკავშირებელი საიტების არსებობით (Wilbert-Lampen U., 1998). σ_1 რეცეპტორების ბლოკადა სექს-სტეროიდების, ან ანტიფსიქოტური აგენტების მეშვეობით ენდოგენურად ინდუცირებული ვაზომოტორული დარღვევების აღდგენას უზრუნველყოფს (Wilbert-Lampen U., et al., 1998). აქედან გამომდინარე, ჩვენი აზრით პროგესტერონის ვაზოაქტიულობა და ელექროლიტური ბალანსის რეგულაციის უნარი განპირობებულია σ_1 რეცეპტორებთან ურთიერთქმედებით. არ არის გამორიცხული, რომ პროგესტერონი კალციუმის ნაკადის σ_1 რეცეპტორების აქტივობაზე დამოკიდებული რეგულაციის მეშვეობით ზემოქმედებას ახდენს კალციუმდამოკიდებული კონსტიტუციური NO-სინთაზას (eNOS, iNOS) აქტივობაზე და ამ გზით არეგულირებს NO-ს წარმოქმნის ინტენსივობას და სისხლძარღვების რეაქტიულობას. ამ მოსაზრების სასარგებლოდ მეტყველებს P.J.

Luparlus-ის და თანაავტორების მონაცემები (2000) σ_1 რეცეპტორების GTP-აზას აქტივაციის უნარის შესახებ, რაც, შესაძლებელია, ხორციელდება NO-დამოკიდებული მექანიზმით.

მაშასადამე, ფიზიოლოგიური ორსულობის დროს პლაცენტაში, სადაც პროგესტერონის კონცენტრაცია მნიშვნელოვნად აღემატება სისხლში არსებულ დონეს, სინციტიოტროფობლასტების σ_1 რეცეპტორების შიგაუჯრედოვან პროგესტერონთან შეკავშირება განაპირობებს დედის ორგანიზმში იმუნოდეპრესიის და ნაყოფის მიმართ ტოლერანტობის განვითარებას, ენდოთელინ-1-ის წარმოქმნის შემცირებას, სისხლძარღვების რეაქტიულობის დაქვეითებას და ორსულობის შენარჩუნებას.

პროგესტერონის დონის შემცირება წარმოადგენს უჯრედული იმუნიტეტის (Th1) ჯაჭვის აქტივაციის ერთ-ერთ მიზეზს (Szekeres-Bartho J., 1996). ინტერსს წარმოადგენს მონაცემები პლაზმას ენდოთელინ-1-ის დონეს და Th-2 უჯრედების რაოდენობას შორის უარყოფითი კორელაციის არსებობის შესახებ პრეეკლამპსიით გართულებული და ფიზიოლოგიური ორსულობის დროს (Ku wajima T., 2001). ენდოთელინ-1-ის დონის მომატება ასოცირდება Th1/Th2 ლიმფოციტებში დისბალანსის განვითარებასთან. ზემოთქმულიდან გამომდინარეობს, რომ პრეეკლამპსიის დროს პროგესტერონის უკმარისობა განაპირობებს ორსულთა ორგანიზმში უჯრედული იმუნიტეტის აქტივაციას, ენდოთელინ-1-ის მომატებას, NO-ს სინთეზის დაქვეითებას და ჰიპერტენზიის განვითარებას.

ჩვენს მიერ გამოვლენილი σ_1 რეცეპტორების რაოდენობის ზრდა პრეეკლამპსიის დროს, შესაძლოა, წარმოადგენს ორგანიზმის საპასუხო რეაქციის გამოვლინებას პლაცენტაში სინთეზირებული პროგესტერონის დონის დაქვეითებაზე, რომელიც კიდევ უფრო აღრმავებს ვაზოაქტიური ნაერთების და Th1/Th2 ლიმფოციტების დისბალანსს.

მიღებული შედეგები საშუალებას გვაძლევს გავაკეთოთ დასკვნა იმუნოლოგიური დარღვევებით მიმდინარე სხვადასხვა დაავადებების, კერძოდ

პრეეკლამპსიის დროს σ_1 რეცეპტორების პოტენციური თერაპიული სამიზნეების როლში გამოყენების შესაძლებლობის შესახებ.

ჩვენი კვლევების შედეგებიდან ნათლად ჩანს, რომ ორსულობის დროს ჟანგვითი მეტაბოლიზმის ინტენსიფიკაციას მნიშვნელოვანი როლი ენიჭება პლაცენტაში პირველადი მორფოფუნქციური ცვლილებების განვითარებაში, ვაზოაქტიური ნაერთების (აზოტის ჟანგის, ენდოთელინ-1-ის, პროგესტერონის, ესტრადიოლის, ჟანგბადის რეაქციული ნაერთების) სინთეზის დარღვევაში, სისხლძარღვების რეაქტიულობის მომატებაში და დედის ორგანიზმში პრეეკლამპსიის განვითარებაში. აქედან გამომდინარე, მიზანშეწონილია პრეეკლამპსიის მკურნალობის დროს ანტიოქსიდანტური NO-მამოდულირებელი აქტივობის მქონე პრეპარატების გამოყენება. ამ მოსაზრების სასარგებლოდ მოწმობს მონაცემები პრეეკლამპსიის სინდრომის მკურნალობის დროს C და E ვიტამინების (Myatt L., 2002, Sacks G.P., et al., 1998) და აზოტის ჟანგის გენერატორების (L-არგივის) (Darblade B., et al., 2002) წარმატებული გამოყენების შესახებ.

ჩვენი სამუშაო ჰიპოთეზის, ოქსიდაციური სტრესის როგორც პრეეკლამპსიის პათოგენეზის სხვადასხვა საკვანძო რგოლების აქტიური მონაწილეს შესახებ, დადასტურების და ამ სინდრომის მკურნალობის ახალი გზების მოძიების მიზნით, ექსპერიმენტული, ოქსიდაციური სტრესით ინდუცირებული პრეეკლამპსიის სამკურნალოდ ჩვენ გამოვიყენეთ პრეპარატი პლაფერონ ლბ და ანტიოქსიდანტური პრეპარატების (აქტოვეგინის, C და E ვიტამინების) ნაკრები.

პლაფერონ ლბ-ს გააჩნია ანტიოქსიდანტური, იმუნომოდულატორული, NO-მოდულატორული აქტივობა. მრავალი კვლევის საფუძველზე დადგინდა, რომ პლაფერონ ლბ ხასიათდება მემბრანომასტაბილიზირებელი მოქმედებით, ხელს უწყობს მიტოქონდრიული სუნთქვის და ენერგოწარმომქნელი პროცესების ნორმალიზაციას (Джавахишвили Н., и др., 2001), Ca^{2+} -ATP-აზას აქტივაციას, სუბუჯრედული ორგანელების, უჯრედების და ქსოვილების რედოქს-სტატუსის სტაბილიზაციას, რაც თავის მხრივ ჟანგვითი მეტაბოლიზმის ადაპტაციური მექანიზმების რეგულაციაში და ორგანიზმის რედოქს სტატუსის შენარჩუნებაში

მონაწილე აზოტის ჟანგის სინთეზის და შემდგომი მეტაბოლიზმის ნორმალიზაციას განაპირობებს (Gongadze M., et al., 2002, Bakhutashvili A.V., et al., 2001). პლაფერონ ლბ-ს კასპაზებს 3, 8 და 9 ინჰიბირების უნარი გააჩნია, იგი ხასიათდება აპოპტოზის მაინჰიბირებელი აქტივობით ჰიპოქსიის პირობებში (Bakhutashvili A.V., et al., 2001).

პრეპარატი აქტოვეგინი წარმოადგენს დაბალმოლეკულური პეპტიდების და ნუკლეინური მჟავების შემცველი ხბოს შრატის ჰომოგენატს. პრეპარატი ხელს უწყობს ქსოვილებში უჯრედული მეტაბოლიზმის გაუმჯობესებას გლუკოზას და ჟანგბადის ტრანსპორტის, დაგროვების და შიგაუჯრედული უტილიზაციის გაძლიერების გზით, უზრუნველყოფს ATP-ის მეტაბოლიზმის დაჩქარებას და უჯრედის ენერგეტიკული რესურსების ზრდას. ჰიპოქსიის და გაძლიერებული ენერგეტიკული მოთხოვნილების პირობებში აქტოვეგინი ენერგეტიკული პროცესების სტიმულაციას, სისხლის მიმოქცევის გაუმჯობესებას უზრუნველყოფს.

E ვიტამინი – ბიოლოგიური მემბრანების და სისხლის ლიპიდების უნივერსალური ანტიოქსიდანტია. იგი განსაკუთრებით ეფექტურია სუპეროქსიდრადიკალების დეტოქსიკაციის დროს, მაგრამ არ ავლენს აქტივობას ჰიდროქსილრადიკალებთან ურთიერთქმედებაში. ბიოლოგიურ სითხეებში (სისხლში) მნიშვნელოვანი როლი ენიჭება C ვიტამინს.

როგორც ჩვენი კვლევების შედეგებიდან გამომდინარეობს, ექსპერიმენტული პრეეკლამპსიის დროს ჩვენს მიერ გამოყენებული ორივე სამკურნალო საშუალება ხელს უწყობენ ორგანიზმში ჟანგვითი მეტაბოლიზმის გაუმჯობესებას, რაც სოდის, ცერულოპლაზმინის და გლუკოზო-6-ფოსფატ-დეჰიდროგენაზას ფერმენტული აქტივობის აღდგენით, სისხლში და პლაცენტაში ჟანგბადის და ლიპიდების თავისუფალი რადიკალების წარმოქმნის დაქვეითებით ვლინდებოდა. აღსანიშნავია, რომ პლაფერონ ლბ-ს ზემოქმედების ფონზე გლუტათიონ რედუქტაზას აქტივობა იზრდებოდა, ხოლო ანტიოქსიდანტური პრეპარატების ნაკრების ზეგავლენით არ იცვლებოდა პრეეკლამპსიისათვის დამახასიათებელ დონესთან შედარებით.

პლაფერონ ლბ და ანტიოქსიდანტური პრეპარატების ნაკრები ხელს უწყობდა პლაცენტის მიტოქონდრიებში ATP-ის და სტეროიდული ჰორმონების სინთეზში მონაწილე ელექტრონული სატრანსპორტო ჯაჭვების მუშაობის აღდგენას, ესოვილში NO-ს შემცველობის საკონტროლო დონემდე მომატებას, აზოტის ჟანგის რედოქს-დამოკიდებული ტრანსფორმაციის დაქვეითების და მიტოქონდრიული ელექტრონების სატრანსპორტო ცილების ნიტროზილური კომპლექსებიდან განთავისუფლების გამო. ჟანგბადის რეაქციული ნაერთების დონის დაქვეითება და თავისუფალი აზოტის ჟანგის შემცველობის მომატება პლაცენტის ვასკულარიზაციის აღდგენას და მასში კომპენსატორული და რეგენერაციული პროცესების აქტივაციას უწყობს ხელს, რაც უჯრედების და ბირთვების მოცულობის, სინციტიოტროფობლასტების პროლიფერაციული აქტივობის მომატებით ვლინდება.

ზემოთქმულიდან გამომდინარე, შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ ანტიოქსიდანტური პრეპარატების ნაკრებით (აქტოვეგინი+ ვიტამინი E + ვიტამინი C) და პლაფერონ ლბ-თი მკურნალობის შემდეგ ზღვის გოჭების ორგანიზმში აღინიშნება კომპენსატორულ-შეგუებითი და რეგენერაციული პროცესების აქტივაცია. პლაცენტას ძირითად ნაწილში აღინიშნება მკვეთრი ვასკულარიზაცია და ანგიომატოზი, სინციტიოტროფობლასტების ბირთვების და უჯრედების მოცულობის მკვეთრი მატება მაღალი პროლიფერაციული აქტივობით. აღინიშნება ინტერლაბიუმის და ლაკუნების სტრუქტურული მთლიანობის აღდგენა. სინციტიოტროფობლასტის პროლიფერაცია ხელს უწყობს ჰორმონული დისბალანსის მოწესრიგებას.

აღსანიშნავია, რომ მკურნალობის შემდგომ კომპენსატორულ-შეგუებითი და რეგენერაციული პროცესების ფონზე მხოლოდ ერთეულ უბნებში შეიმჩნევა მიკრონეკროზები სისხლჩაქცევებით და სისხლძარღვის კედლის ფიბრინოიდული დაზიანებით, სინციტიოტროფობლასტის დისტროფიული ცვლილებები ლაკუნების გათიშვით, ერთეული კარიო- და ციტოლიზის კერები.

სინციტიოტროფობლასტებში მიტოქონდრიების სტეროიდოგენეზის ელექტრონული სატრანსპორტო ჯაჭვის მუშაობის აღდგენა და უჯრედების

პროლიფერაციის ინტენსიფიკაცია ხელს უწყობს ჰორმონული დისბალანსის მოწესრიგებას, რაც სისხლში პროგესტერონის და ესტრადიოლის შემცველობის მომატებით ვლინდება..

უნდა აღინიშნოს, რომ, ანტიოქსიდანტური პრეპარატების ნაკრების გამოყენების შემთხვევაში სისხლში გამოვლინდა ესტრადიოლის და ენდოთელინის შემცველობის განსაკუთრებით ეფექტური ზრდა, რაც ამ პრეპარატების სტეროიდოგენეზის ელექტრონების სატრანსპორტო ცილების ინაქტივატორებზე, ჟანგბადის რეაქციულ ნაერთებზე პირდაპირი დეტოქსიკაციური მოქმედებითაა განპირობებული. პლაფერონ ლბ-ს ზემოქმედებით სისხლში NO-ს შემცველობის ნორმალიზაცია ამ პრეპარატის NO-ს სინთეზზე (eNOS და iNOS აქტივობაზე) კარგად ცნობილი მამოდულირებელი მოქმედების შედეგს წარმოადგენს (Джавахишвили Н., и др., 2001, Gongadze M., et al., 2002). სავარაუდოა, რომ ანტიოქსიდანტური პრეპარატების ნაკრებისაგან განსხვავებით, პლაფერონ ლბ ანტიოქსიდანტური და NO მამოდულირებელი აქტივობა განპირობებულია ჟანგბადის რეაქციულ ნაერთებთან არა პირდაპირ ურთიერთქმედებით და დეტოქსიკაციით, არამედ განსხვავებული მექანიზმების მეშვეობით, შესაძლებელია, მემბრანული იონური არხების განვლადობაზე და, ტრანსკრიპციულ ფაქტორებზე ზემოქმედების ჩათვლით (Нозадзе Л. И др., 2005).

მაშასადამე, ჩვენი ექსპერიმენტული კვლევებიდან ნათლად ჩანს, რომ ანტიოქსიდანტური პრეპარატების ნაკრები (აქტოვეგინი + ვიტამინი E + ვიტამინი C) და პლაფერონ ლბ სხვადასხვა მექანიზმების საშუალებით უზრუნველყოფენ მაკე ზღვის გოჭების ორგანიზმში ჟანგვითი მეტაბოლიზმის სტაბილიზაციას და ხელს უწყობენ პლაცენტაში ვასკულარიზაციის გაუმჯობესებას, სინციტოტროფობლასტების რეგენერაციას, სტეროიდოგენეზის გაძლიერებას, ჰორმონული ჰომეოსტაზის და სისხლის მიმოქცევის სისტემის ვაზომოტორული რეგულაციის ნორმალიზაციას. ამ შედეგებით კიდევ ერთხელ დასტურდება ოქსიდაციური სტრესის მნიშვნელოვანი როლი პრეეკლამპსიის პათოგენეზში. ანუ, შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ ჟანგვითი მეტაბოლიზმი წარმოადგენს პლაცენტის ფუნქციონირების ერთ-ერთ უმნიშვნელოვანეს რეგულატორულ

ფაქტორს, რომელიც არეგულირებს ენერგოგენეზის, სტეროიდოგენეზის და ვაზორეაქციული ნაერთების სინთეზის ინტენსივობას, ამ გზით უზრუნველყოფს ორგანიზმის იმუნური სისტემის, რეცეპტორების ფუნქციონირებას, სისხლძარღვების ვაზორეაქციულობის მოდულაციას და განსაზღვრავს ორსულობის გამოსავალს.

დასკვნები

1. ჟანგვითი მეტაბოლიზმი წარმოადგენს პლაცენტის ფუნქციონირების ერთ-ერთ უმნიშვნელოვანეს რეგულატორულ ფაქტორს, რომელიც არეგულირებს ენერგოგენეზის, სტეროიდოგენეზის და ვაზორეაქციული ნაერთების სინთეზის ინტენსივობას, ამ გზით უზრუნველყოფს ორგანიზმის იმუნური სისტემის, რეცეპტორების ფუნქციონირების, სისხლძარღვების ვაზორეაქციულობის მოდულაციას და განსაზღვრავს ორსულობის გამოსავალს.
2. ფიზიოლოგიური ორსულობის დროს პლაცენტის ნაყოფის და საშვილოსნოს მიმდებარე უბნების მორფოსტრუქტურული თავისებურებები და ჟანგბადით არათანაბარი მომარაგება ფეტალურ არეში ჟანგვითი მეტაბოლიზმის საშვილოსნოს მიმდებარე ნაწილთან შედარებით გაცილებით მაღალ აქტივობას (რაც მისი ამსახველი მეტაბოლური პარამაგნიტური ცენტრების, FeS, Fe³⁺-ტრანსფერინის, ციტოქრომ P-450-ის, Fe²⁺-იონების, HbNO-კომპლექსების ცვლილებებით ვლინდება) განაპირობებს.
3. პრეეკლამპსიის დროს ადგილი აქვს ფიზიოლოგიური ორსულობისათვის დამახასიათებელ თავისუფალრადიკალური ჟანგვის ზომიერი აქტივაციის ჟანგვითი მეტაბოლიზმის არაკომპენსირებადი ინტენსიფიკაციით შენაცვლებას და დედის ორგანიზმში ჟანგვითი სტრესის განვითარებას.
4. პრეეკლამპსიის დროს NO-ს პეროქსინიტრიტად რედოქს-დამოკიდებული ტრანსფორმაცია და ჰემური და არაჰემური რკინის შემცველ ცილებთან

კომპლექსების (FeSNO, HbNO) გაძლიერებული წარმოქმნა პლაცენტაში ჩვენს მიერ გამოვლენილი აზოტის ჟანგის შემცველობის შემცირების მიზნით წარმოადგენს.

5. ოქსიდაციური სტრესის ინტენსიფიკაცია და NO-ს შემცველობის რედოქს-დამოკიდებული შემცირება პლაცენტაში სისხლძარღვების დაზიანებას, დისცირკულატორული იშემიის, სინციტიოტროფობლასტებში დისტროფიული ცვლილებების, კეროვანი ნეკროზების, მწვავე და ქრონიკული უკმარისობის განვითარებას განაპირობებს.
6. პრეეკლამპსიის დროს NO-ს პეროქსინიტრიტად რედოქს-დამოკიდებული ტრანსფორმაცია, ქოლესტეროლის ჭარბი შემცველობით და ესტრადიოლის უკმარისობით განპირობებული ენდოთელური NO-სინთაზას დაბალი აქტივობა სისხლში თავისუფალი აზოტის ჟანგის შემცველობის შემცირებას განაპირობებს.
7. პრეეკლამპსიის დროს ორსულების და ექსპერიმენტული ცხოველების სისხლში გამოვლენილი ენდოთელინ-1-ის შემცველობის მომატება საშვილოსნოს პერფუზიის დაქვეითების საპასუხო კომპენსატორული რეაქციის შედეგს წარმოადგენს; ენდოთელინ-1 მაღალ კონცენტრაციებში ავლენს ციტოტოქსიურ ზემოქმედებას ტროფობლასტებზე, იწვევს ჟანგვითი სტრესის ინტენსიფიკაციას, სისხლძარღვების ენდოთელიუმის უჯრედული მემბრანების დაზიანებას და ენდოთელური დისფუნქციის გაღრმავებას.
8. პრეეკლამპსიის დროს სისხლში პროგესტერონის და ესტრადიოლის შემცველობის შემცირება პლაცენტის ოქსიდაციური დაზიანების, მისი მიტოქონდრიების ელექტრონული სატრანსპორტო ჯაჭვის დაქანგულობის ხარისხის მომატების (FeS-ცენტრების ეპრ სიგნალის შემცირება და ფერიციტოქრომ P-450-ის ეპრ სიგნალის მომატება) შედეგს წარმოადგენს.
9. ფიზიოლოგიური ორსულობის დროს სინციტიოტროფობლასტების σ_1 რეცეპტორების ენდოგენური ლიგანდის ზემოქმედება განაპირობებს დედის ორგანიზმში იმუნოდეპრესიის და ნაყოფის მიმართ ტოლერანტობის განვითარებას, ენდოთელინ-1-ის წარმოქმნის შემცირებას, სისხლძარღვების

რეაქტიულობის დაქვეითებას და უზრუნველყოფს ორსულობის შენარჩუნებას.

10. პრეეკლამპსიით გართულებული ორსულობის დროს სისხლში პროგესტერონის შემცირების ფონზე მშობიარე ქალების პლაცენტაში მკვეთრად იზრდება σ_1 რეცეპტორების რაოდენობა. უკანასკნელი განაპირობებს ელექტროლიტური ბალანსის დარღვევას, ენდოთელინ-1-ის შემცველობის მომატებას, სისხლძარღვების ჰიპერრეაქციულობას, ჰიპერტენზიის და პრეეკლამპსიის განვითარებას.
11. ექსპერიმენტული პრეეკლამპსიის ანტიოქსიდანტური პრეპარატების ნაკრებით (აქტოვეგინი + ვიტამინი E + ვიტამინი C) და პლაფერონ ლბ-თი მკურნალობის ფონზე ადგილი აქვს მაკე ზღვის გოჭების ორგანიზმში ჟანგვითი მეტაბოლიზმის სტაბილიზაციას სტეროიდოგენეზის გაძლიერებას, და ჰორმონული ჰომეოსტაზის და სისხლის მიმოქცევის სისტემის ვაზომოტორული რეგულაციის ნორმალიზაციას, რაც ხელს უწყობს პლაცენტაში ვასკულარიზაციის გაუმჯობესებას, სინციტიოტროფობლასტების რეგენერაციული და კომპენსატორული პროცესების აქტივაციას.

პრაქტიკული რეკომენდაციები

- პრეეკლამპსიის დროს ვაზორეაქციული ნაერთების წარმოქმნის და ორგანიზმის იმუნოსტატუსის რეგულაციის მიზნით მიზანშეწონილია σ_1 რეცეპტორების ენდოგენური ბლოკატორების (სტეროიდული ჰორმონების) გამოყენება.
- პრეეკლამპსიის დროს პლაცენტის ჟანგვითი მეტაბოლიზმის კორექციის მიზნით და მასზე დამოკიდებული ამ ორგანოს მორფოლოგიური (დისტროფიული ცვლილებების და კეროვანი ნეკროზების განვითარებას, სისხლძარღვების დაზიანების) და ფუნქციური ცვლილებების (სტეროიდოგენეზის, ვაზორეაქციული ნაერთების სინთეზის) კორექციის

მიზნით მიზანშეწონილად ვთვლით მკურნალობაში ანტიოქსიდანტური ბუნების პრეპარატების გამოყენება.

გამოყენებული ლიტერატურა

1. აზიკური გ.შ. პლაფერონ ლბ-ს ცერებრო-პროტექტორული მოქმედება თავის ტვინის ქერქის ლოკალური ინფარქტით გამოწვეულ ქცევით დარღვევებზე. სადისერტაციო მაცნე ბიოლოგიურ მეცნიერებათა კანდიდატის სამეცნიერო ხარისხის მოსაპოვებლად, თბილისი 1997 წ.
2. გაბრიჩიძე გ. "მიკროელემენტური ცვლის, იმუნური და ოქსრედ სტატუსის როლი ორსულობის მიმდინარეობაში". სადის. მაცნე მედ. მეცნ. კანდ., თბილისი, 2003 წ.
3. გამყრელიძე. "პლაფერონ ლბ-ს ზეგაღენა ალოქსანური დიაბეტის ადრეულ სტადიებზე განვითარებულ ჟანგვით სტრესზე". სადის. მაცნე. მედ. მეცნ. კანდ., თბილისი, 2005 წ.
4. კუკულაძე ნ.მ. ახალი სამედიცინო პრეპარატის პლაფერონ ლბ-ს იმუნოლოგიური მოქმედების ზოგიერთი მექანიზმი. სადისერტაციო მაცნე ბიოლოგიის მეცნიერებათა კანდიდატის სამეცნიერო ხარისხის მოსაპოვებლად, თბილისი 1993 წელი, 23გვ.
5. მითაგვარია ნ., გაბისიანი ხ., ბახუტაშვილი ვ., სანიკიძე თ. და სხვ. "პლაფერონ ლბ - ჟანგბადის და აზოტის რეაქციული ნაერთების მოდულატორია ფოტონდუცირებული ინსულტის დროს". Proc. Georgian Acad. Sci. 2000, v. 26, N1-3.
6. ნიჭარაძე ნ., "თავისუფალი რადიკალების დამაზიანებელი მოქმედების მოლეკულური მექანიზმები გრამუარყოფითი ინფექციების დროს". სადის. მაცნე მედ. მეცნ. კანდ. თბილისი, 2005 წ.
7. რუხაძე რ.გ. ფარისებრი ჯირკვლისა და ზოგიერთი ორგანოს სტრუქტურულ-ფუნქციური თავისებურებანი ჰიპერ- და ჰიპოთირეოზის დროს. სადისერტაციო მაცნე მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორის სამეცნიერო ხარისხის მოსაპოვებლად, თბილისი 1999 წელი, 93გვ.

8. ჩიქოვანი თ.ი. პლაფერონ ლბ-ს იმუნოფარმაკოლოგია. სადისერტაციო მაცნე მედ მეცნ. დოქ. სამეცნიერო ხარისხის მოსაპოვებლად, თბილისი 1997 წელი 90გვ.
9. ქაცარავა ზ.რ. პლაფერონ ლბ-ს გავლენა ფოტოქიმიური თრომბოზის მეთოდით გამოწვეული ცერებრული იშემიური კერის ჩამოყალიბებაზე ექსპერიმენტის პირობებში. სადისერტაციო მაცნე მედიცინის მეცნიერებათა კანდიდატის სამეცნიერო ხარისხის მოსაპოვებლად, თბილისი 1995 წელი, 25გვ
10. Адамия Э. Г. Изменение плаферона при хронических заболеваниях печени. Плаферон- Сборник трудов, Изд-во « Мецниереба», 1995, стр.54-57.
11. Галлер Г., Галефельд М., Яросс В. Нарушения липидного обмена. Медицина, 1979, стр. 335.
12. Гибрадзе Т. А., Бахуташвили В. И., Лорткипанидзе Т. Г. Воздействие плаферона на миокард и его кровеносные сосуды при адреналиновом повреждении сердца. Кардиология, 1994, стр. 34, №. 3-4, стр. 42-43.
13. Говорка Е. Плацента человека., Варшава, 1970, 470стр.
14. Гогиташвили К. В. Влияние препарата плаферон на некоторые иммунологические показатели при псориазе. Автореф. дисс.докт.биол.наук, Тбилиси, 1992, 26-стр.
15. Джавахишвили Н. А., Цагарели З.Г., Бахуташвили А. В, Бахуташвили В. И. Влияние плаферона на инфаркт миокарда в эксперименте. Всем. сем. « Актуальные проблемы сердечной недостаточности», Тбилиси, 1989, 115-116.
16. Джавахишвили Н., Цагарели З., Саникидзе Т., и др. Антиоксидантный эффект Плаферона ЛБ во время инфаркта миокарда в экспериментею экспериментальная и клиническая медицина., 2001, в. 6, стр. 11-14.
17. Квитаишвили Г.И. Влияние плаферона на некоторые клинические, биохимические и иммунологические показатели при остром вирусном гепатите В. Автореф. дисс.докт. мед.наук, Тбилиси, 1991, 22-стр.
18. Крылов В. И., Олехнович В.М. Виноградов А.Ф. Соотношение фракции фосфолипидов и жиров холестерина в плазме крови у детей при бронхиальной астме и астматическом синдроме. Педиатрия., 1977, №2, стр. 30-31.

19. Мерабишвили Д., Автореф. дисс.докт. биол.наук, Тбилиси 1988. Бахуташвили А. В. Иммуномодулирующее действие препарата плаферон в эксперименте и клинике. Автореф. дисс.докт. мед.наук, 1991, 38-стр.
20. Имедидзе Э.А., Ягужинский Л.С., Дадвани Л.Н., Бахуташвили В.И. Действие препарата плаферон на энергетику. Плаферон, Изд-во "Мецниереба, 1995, стр. 127-130.
21. Микеладзе Д. Д., Джанашия Н. Н., Джанашвили Ц. А., Бахуташвили В. И., Картозиа Л. Б. Действие Плаферона на основные возбуждающие и тормозные нейротрансмитерные системы мозга. Плаферон-Сборник трудов, Изд-во «Мецниереба », 1995, стр.137-140.
22. Накашидзе И.М., Саникидзе Т.В., Бхуташвили В.И. Динамика содержания ксантиноксидазы при травматическом шоке в клинике и эксперименте в различных органах. GMN. 2002. N6(87). p. 74-77.
23. Nasrashvili M., Datunashvili I., Mchedlishvili T., Nasrashvili M., Sanikidze T. Influence of plaferon LB on LPS stimulated free radicals' generation in Jurket cell culture. Annals of biomedical research and education. 2005, 5, 2, 94-96.
24. Нозадзе Л., Панцулая И., Мчедлишвили Т., Гонгадзе М., Саникидзе Т.В., Бахуташвили В. Роль NO и некоторые механизмы эффективности Плаферона ЛБ при регуляции артериального давления во время геморрагического шока. GMN. 2005 May (5):60-65.
25. Савельева Г.М. и др. Плацентарная недостаточность. Москва, Медицина 1991, стр. 270.
26. Сировский Э.Б., Амчелавский В. Г., Инаури Г. Н., Дадвани Л. Н., Пагава К. И., Бахуташвили В. И. (Применение плаферона у нейрохирургических больных в условиях раннего послеоперационного периода) Плаферон- Сборник трудов, Изд-во «Мецниереба », 1995, стр.110-127. Бахуташвили А. В. Иммуномодулирующее действие препарата плаферон в эксперименте и клинике. Автореф. дисс.докт. мед.наук, 1991, 38-стр.
27. Федорова М.В., Калашникова Е.П. Плацента и ее роль при беременности. Москва, Медицина, 1986, 253 стр.
28. Хвадиани Г.Г. Защитный эффект плаферона при острой тепловой ишемии почек. Автореф. дисс.канд.мед.наук, 1990, 21-стр.
29. Ягужинский Л. С., Имедидзе Э.А., Дадвани Л. Н., Бахуташвили В. И. Действие препарата плаферон на энергетику Abbas A.K., Lichtman A.H., Pober J.S.,

- Cellular and molecular immunology. 2nd sdn. Philadelphia. W.B. Saunders Co. 1994, 354.
30. Adelman D.M., Gertsenstein M., Nagy A., Simon M.C., Maltepe E. Placental cell fates are regulated in vivo by HIF-mediated hypoxia responses., *Genes development.*, 2000, v. 3, p. 3191-3203.
 31. Allaire A.D. Ballenger K.A., Alonso G., Jones M., Vintersten K., Panelli S et al., Essential role of p38alpha MAP kinase in placental but not embryonic cardiovascular development. *Mol.Cell.*, 2000, 6, 109-116.
 32. Allem L.H., Iron-deficiency Anemia: Reexamining the nature and magnitude of the public health problem. *American Asociacion for Nutritional Science*, 2001, 581S-589S.
 33. Alvarey J.J., Montelongo A., Iglesias A., Lasuncion M.A., Herrera E. Longitudinal studz on lipoprotein profile, highßdensitz lipoprotein subclas and postheparin lipases during gestation in women. *J.Lipid Res.*, 1996, v. 37, p. 299-308.
 34. Aly A.S., Khandelwal M., Zhao J., Mehmet A.H., Sammel M.D., Parry S. Neutrophils are stimulated by syncytiotrophoblast microvillous membranes to generate superoxide radicals in women with preeclampsia. *Am. J. Obstet Gynecol.*, 2004, 190, 252-268.
 35. Anthony F. W., Wheeler T., Elcock C.L., Pickett M., Thomas E.J. Identification of a specific pattern of vascular endothelial growth factor mRNA axpression in human placenta and cultured placental fibroblasts // *Placenta* 1994 Jun;15(5):557-61.
 36. Arck P., Dietl J., Clark D. From the decidual cell internet: trophoblast-recognizing T cells. *Biol.Reprod.*, 1999, 60, 227-233.
 37. Arrigo A.-P. Gene eqpression and thr thiol redox state. *Free Radic., Biol. Med.* 1999, 27, 936-944.
 38. Askenazi S., Natfolin F., Mor G. Menopause, Sex Hormones and the Immune System. *Menopause Manegment.*, 2000, 9, 6-13.
 39. Assreuy J., et al. 1993 *Brit J Pharmacology*, 108, 833-837.
 40. Bachutashvili A.V., Jaguzinsky L.S., Bakhutashvili I.V., Kadagidze Z.G. e al. Amnion apoptosis modulator. *International J. on immunorehabilitation*, 2001, v. 3, N2, p. 17-23.
 41. Bainbridge D., Ellis S., Le Bouteiller Ph., Sargent I. HLA-G remains a mystery. *Trends in immunology.*, 2001, 22, 548-552.
 42. Bainbridge D.R., Ellis S.A., Sargent L.L. *J. Reprod. Immunol.*, 2000, 48, 17-26.

43. Baines M.G., Duclos A.J., Anteckka E., Haddad E.K. Decidual infiltration and activation of macrophages leads to early embryo loss. *Am. J. Reprod. Immunol.*, 1997, 37, 471-477.
44. Bandstra E.S., Burkitt G. Materna-fetal and neonatal effects in utero cocaine exposure. *Semin Perinatol.*, 1991, 15, 288-301.
45. Banks R.E., Forbes M.A., Serles J., Pappin D., Canas B., Rahman D., Kaufmann S., Walters C.E., Jackson A., Eves P., Linton G., Keen J., Walker J.J and Selby P.J. Evidence for the existence for novel pregnancy associated soluble variant of the vascular endothelial growth factor receptor, Flt-1 // *Molecular Human Reproduction*, Vol. 4,377-386,1998.
46. Barakonyi A., Polgar B., Szekeres-Bartho J. The role of T-cell receptor-positive cells in pregnancy: Part II. *Am.J. Repr. Immunol.*, 1999, 42, 83-87.
47. Bauma G.S., van Caubergh P., van Bree S.P., Castelli-Vasser R.M., Witvliet M.D., van der Meer-Prins E.M., van Rood J.J., Class F.H. Pregnancy can induce priming of cytotoxic T lymphocytes specific for paternal HLA antigens that is associated with antibody formation. *Transplantation.*, 1996, 62, 672-676.
48. Bem W. T., Thomas G. E., Mamone J. Y., Bem W. T., W. T., Levy S. M., Rush M. D., Johnson F. E., Coscia C. J. Overexpression of sigma receptors in human brain tumors. *Life Sci.*, 51: 6558-6521, 1991.
49. Bennett V. *Nature.*, 1979, 281, 597-599.
50. Bennett V. Stenback P.J., *Nature.*, 1979, 488, 468-473.
51. Bergeron R., Bleich M., Schmid W., Cole T.J., Peters J., Watanabe H., Kriz W., Warth R., Greger R., Schutz G. Mineralocorticoids receptor knockout mice pathophysiology of Na⁺ metabolism. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 1998, 95, 9424-9429.
52. Berkowitz R., et al. Effects of activated leukocytes on the growth of malignant trophoblast cells in vitro. *Am J Obstetric and Gynecologic.*, 1988, 158, 199-203.
53. Billingham R.E., Medawar P.B. Actively acquired tolerance of foreign cells. *Nature.*, 1053, 172, 603-606.
54. Billingham R.E., Medawar P.B. Activelyacquired tolerance of foreign cells. *Nature.*,1953, 603-606.
55. Bouchard P, Dumont Y, Fournier A, St.-Pierre S and Quirion R. Evidence for in vivo interactions between neuropeptide Y-related peptides and sigma receptors in the mouse hippocampal formation. *Journal of Neuroscience.*, 1993, 13, 3926-3931.

56. Bourrie B., Bouabouala M., Bennoit J.M., Derocq J.M., Esclangon M., LeFur G., Gusellass P. Enhancement of endotoxin-induced interleukin-10 production by SR31747, a sigma ligand. *Eur. J. Immunol.*, 1995, 25, 2882-2887.
57. Boyd J.D., Hamilton W.J. *The human placenta*. Cambridge, Heffer and Sons., 1970.
58. Branch D.W. Physiologic Adaptation of pregnancy. *Am. J. Reprod. Immunol.*, 1992, 28, 120-122.
59. Buhimschi I., Yallampalli C., Chwalisz K., Garfield R.E. Preeclampsia like conditions produced by nitric oxide inhibition: effects of L-arginine, D-arginine and steroid hormones. *Human Reprod.*, 1995, 10, 2723-2730.
60. Bulmer J.N. Pace D., Ritson A. Immunoregulatory cells in human deciduas: morphology, immunohistochemistry and function. *Reprod Nutr. Dev*, 1988, 28, 1599-1613.
61. Bunn H.F., Poyton R.O. Pxygrn sensing and molecular adaptation to hypoxia. *Physiol.Rev.*, 1996, 76, 839-885.
62. Burton G.J., Hempstock J., Jauniaux E. *Placenta.*, 2001, S70-S77. Myatt L. Role of placenta in preeclampsia. *Endocrine.*, 2002, 19, 103-111.
63. Bussen S.S., Sutterlinen, Steck T. Plasma renin actyvity and aldosterone serum concentration are decreased in serve preeclampsia but not in HELLP-syndrom. *Acta Obstet Gynecol. Scand.*, 1998, 77, 610-613.
64. Cadavid A.P., Guilbert L.J., Kakaki G.R., Underwood J.L., Mowbray J.F., Clark D.A. Human cytotrophoblastic cells absorb the NK blocking activity of monoclonar DA11. *Am. J. Reprod. Immunol.*, 1997, 37, 73-78.
65. Canigga I., Mostachfi H., Winter J., Gassmann M., Lye S.J., Kuliszewski M., Post M. Hypoxia-inducible factor-1 mediates the biological sffects of oxygen on human trophoblast differentiation through TGF beta (3). *J. Clin. Invest.*, 1996, 97, 540-550.
66. Caniggia I., Grisaru-Gravnosky S., Kuliszewsky M., Post M., Lye S.J. *J. Clin. Invest.*, 1999, 103, 1641-1650.
67. Canniggia I., Winter J., Lye S.J., Post M. Oxygen and placental development during the ferst trimester: implications for the pathophysiology of preeclampsia. *Placenta.*, 2000, 21, S25-S30.
68. Carayon P., Bouabouala M., Loubet J.F., Bourrie B., Petitpretre G., LeFur G., Casselas P. The sigma ligand SR-31747 prevents the development of acute

- graftversus-host disease in mice by blocking IFN-gamma and GM-CSF messenger RNA expression. *Int. J. Immunopharmacol.*, 1995, 17, 753-761.
69. Cardoso S.M., Pereira C. Oliveira C.R. Mitochondrial function is differentially affected upon oxidative stress. *Free Rad. Biol. Med.*, 1999, 26, 3-13.
 70. Carosella E.D., Rouas Freiss N., Paul P., Dausset J. *Immunol Today.*, 1999, 20, 60-62.
 71. Carosella E.D., Paul P., Moreau P., Rouas-Freiss N. HLA-G and HLA-E: fundamental and pathophysiological aspects. *Immunol. Today.*, 2000, 21, 532-533.
 72. Carr D.J., Mayo S., Wooley T.W., DeCosta B.R. Immunoregulatory properties of (+)-pentasocine and sigma ligands. *Immunology.*, 1992, 77, 527-533.
 73. Carsten U., et al. Immunolocation of interleikin-4 and interleikin-4 receptor in placenta and fetal membranes in association with preterm labour and preeclampsia. *Gynecologic and Obstetric Investigation*, 46:3:1998, 172-177.
 74. Carsten U., Henriquesta., Gregory E., Receb, May H. Wongl, Klaus Bendtzenc immunolocalization of interleiken-4 and interleiken-4 receptor in placenta and fetal membranes in association with preterm labour andpreclampsia // *Gyneceologic and Obstetric Investigation* 46:3:1998, 172-177
 75. Casellass P., Bourrie B., Canat X., Carayon P., Boisson I., Paul R., Breliere J.C., LeFur G. Immunopharmacological profile of SR 31747: *In vitro* and *in vivo* studies on humoral and cellular responses. *J. Neuroimmunol.*, 1994, 52, 193-203.
 76. Castro M.J., Morales P., Rojo-Amigo R., Martinez- Laso J., Allende I., Varela P., Garsia-Berciano M., Guillen-Perales J., Armaiz-Villena A., *Tissue Antigens.*, 2000, 56, 232-239.
 77. Cester N., Staffolani R., Radini R.A., et al., Pregnancy induced hypertension: a role for peroxidation in microvillous plasma membranes. *Mol. Cell Biochem.*, 1994, 131, 151-155.
 78. Cgaoauat G., Menu E., Clark D.A., Dy M., Minkovsky M., Wegmann T.G. Control of fetal survival in CBA X DBA/2 mice by lymphokine therapy. *J. Reprod. Fertil.*, 1990, 89, 447-458).
 79. Chabot C. et al., *Brain Res Dev* 1996(5) 31 63:b1-2 70-5.
 80. Challier JC, Uzan S. The human placenta and its pathologies: focus on oxygen] *Med. Sci. (Paris)*. 2003,19(11):1111-20.
 81. Chaouat G., Kolb J., Wegmann T.G. The murine placenta as an immunological barrier between the mother and the fetus. *Immunol. Rev.*, 1983, 75, 31-57.

82. Chavchanidze D., et al., 1998
83. Cheung CY Vascular endothelial growth factor:possible role in fetal development and placental function(J Soc Gynecol investing 1997 Jul-Aug;4:169-77.
84. Chichua G., et al., 2001
85. Clark D.A. Cytokines, deciduas and early pregnancy. Oxf. Rev. Reprod. Biol., 1993, 5, 83-111.
86. Conrad K.P., Miles T.M., Benyo D.F. Circulating levels of immunoreactive cytokines in women with preeclampsia. Am. J. Reprod. Immunol., 1998, 40, 102-111.
87. Coulam C.B., Goodman C., Roussev R.G., Thomason E.J., Beaman ZK.D. Systemic CD56+ cells can predict pregnancy outcome. Am. J. Reprod. Immunol., 1995, 158, 4886-4892.
88. Crisa L., McMaster M.T., Ishii J.K., Fisher S.J., Salomon D.R. Identification of a tynic epithelial cell subset sharing expression of the class 1b HLA-G molecule with fetal trophoblast. J. Exp. Med., 1997, 186, 289-198.
89. Cutolo M., Sulli Seriollo B., Accardo S., Masi A.T. Estrogens, the immune response and autoimmunity. Clin. Exp. Rheumatol., 1995, 13, 217-226.
90. Cutolo M., Sulli A., Sariolo B., Accardo S., Masi A. T. Estrogens, the immune response and autoimmunity., Clin. Exp. Rheumatol., 1995, 13, 217-226.
91. Darmochwal-Kolarz D., Leszczynska-Gorzalak. B., Rolinski I., Oleszczuk J. T helper 1 and T helper 2- type cytokine imbalance in pregnant women with pre-eclampsia. Europ. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol., 1999, 86, 165-170.
92. Davis M.M., Chein Y.H., Issues concerning the nature of antigen recognition by alpha beta and gamma delta T-cell receproes.Immunol Today., 1995, 16, 316-318.
93. Davis M.M.,Chein Y.H., Jores R., Crowley M.P. Recognition by $\gamma\delta$ T cells. Annu. Rev. Immunol., 1996, 14, 511-517.
94. De Moraes Pinto M.L., Vince G.S., Flanagan B.F., Hart C.A., Johnson P.M. Lpcalization of IL-4 and IL-4 receptors in the human term placenta, deciduas and amniochorionic membranes. Immunology., 1996., 90, 87-94.
95. Dechend R., Viedt C., Muller D.N., et al., ATI receptor agonistic antibodies from preeclamtic patients stimulate NADPH oxidase. Circulation., 2003, 197, 1632-1639.

96. DiFderico E., Genbacev O., Fisher S.J. Preeclampsia is associated with widespread apoptosis of placental cytotrophoblasts within the uterine wall. *Am. J. Pathol.*, 1999, 155, 293-301.
97. Dorking A., Monk N.J., Lechler R.I., et al., HLA-G inhibits the transendothelial migration of human NK cells. *Eur. J., Immunol.*, 2000, 144, 731-735.
98. Dorocq J.M., Bourrie B., Segui M., Lefur G., Casselas P. In vivo inhibition of endotoxin-induced proinflammatory cytokines production by the sigma ligand SR 31747. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1995, 272, 3099-3108.
99. Drake B.L., Head J., Murine trophoblast can be killed by lymphokine-activated killer cells. *J. Immunol.*, 1989, 143, 9-14.
100. Drosens I., Robertson W.D., Dosen H.G. The role of spiral arteries in the pathogenesis of preeclampsia. *Obstet Gynecol*, 1972, 1, 177-191.
101. Du G., Mouithys-Mickalad A., Sluse F.E. Generation of superoxide anions and reoxygenation in vitro. *Free rad. Biol. Med.*, 1998, 25, 1066-1074.
102. Dussossoy **D**, Carayon **P**, Belugou **S**, Feraut **D**, Bord **A**, Goubet C, Roque C, Vidal H, Combes **T**, Loison **G**, Casellas P. Colocalization of sterol isomerase and sigma1 receptor at endoplasmic reticulum and nuclear envelope level. *Eur. J. Biochem.* 263, 377-386 1999.
103. Ekerfelt C., Matthiensen L., Berg G., Ernerudh J. Paternal leukocytes selectively increase secretion of IL-4 in peripheral blood during normal pregnancies demonstrated by a novel one-way MLC measuring secretion. *Am. J. Reprod. Immunol.*, 1997, 38, 320-326.
104. Ela C., Barg J., Vogel Z., Hasin Y., Eilam Y. Sigma receptor ligands modulate contractility, Ca²⁺ influx and beating rate in cultured cardiac myocytes. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1994, 269, 1300-1309.
105. Elenkov I.J., Hoffmann J., Wilder R.L. Does differential neuroendocrine control of cytokine production govern the expression of autoimmune diseases in pregnancy and the postpartum period? *Mol. Med. Today.*, 1997, 3, 370-383.
106. Ellis S.A., Sargent L/L., Redman C.W., McMichael A.J. *Immunology* 1986, 59, 595-601.
107. Ellis S.A., Palmer M.S., McMichael A.J. Human trophoblast and the choriocarcinoma cell line BeWo express a truncated HLA class I molecule. *J. Immunol.*, 1990, 144, 731-735.

108. Falkoff R. Maternal immune function during pregnancy. In: Sxhatz M., Zeiger R.S., Claman N.H., editors. Asthma and immunological diseases in pregnancy and early infancy. New York: Marcel Dekker., 1998 p. 73-99.
109. Faxen M., Nasiell J., Blanck A., Nissel H., Lunell N.O. Altered mRNA expression pattern of placental epidermal growth factor receptor(EGFR) in pregnancies complicated by preclampsia and/or intrauterine growth retardation. AM J Perinato 1998 Jan; 15:9-11.
110. Ferris C.D., Hirsch D.J., Brooks B.P., Snyder S.H. Sigma receptors: from molecule to man. J. Neurochem. 1991, 57, 729-737.
111. Ferst M.R., Combs A., Weiskittel P., Miodovnik M. Lack of effect of pregnancy on renal allograft survival function. Transplantation., 1995, 59, 472-476.
112. Fisher P., et al., Effects of interferons on differentiation of normal and tumor cells. Pharmacology and Therapeutics, 27, 143 -166.
113. Fisher S.J., Damsky C.H. Semin Cell Biol., 1993, 4, 183-188.
114. Florio P., Lombardo M, ., Gallo R.,Dicarlo C.,Sutton S., Geenazzani A.R., Patraglia F. Activin A, corticotrophin-releasing factor and prostaglandin F2 alpha increase immunoreactive oxytocin release from cultured human placental cells. placenta 1996 Jul-Aug. 17:307-11.
115. Fournel S., Aguerre Girt M., Huc X., Lenfant F., Alan A., Toubert A., Bensussan A., Le Bouteiller P. J. Immunol., 2000, 164, 6100-5104.
116. Freed K.A. et al. Differential expression of type 2,4 and cytosolic PLA2 messenger RNA in human intrauterine tissues at term. Mol Hum Rep, 1998, 4,377-386.
117. Freeman B.A., Crapo J.D., Hiperoxia increases oxygen radical production in rat lungs and lung mitochondria. J. Biol. Chem., 1981, 256, 10986-10992.
118. Freeman M.I., Borrelli M.J., Meredith M.J., Lepock J.R. On the path to the heat shock response destabilization and formation of partially folded protein intermediates a concequence of protein thiol modification. Free rad. Biol. Reprod., 1999, 14, 2901-2904.
119. Ganapathy M. E., Prasad P.D., Huang W., Seth P., Liebach F.H., Ganapathy V. Molecular and ligand-binding characterization of the σ_1 receptor in the Jurkat Human T lymphocyte cell line., The J. Pharmac. And exp. Terap., 1999, 289, 241-260.
120. Genbacev O, Zhou Y, Ludlow JW, Fisher SJ. Regulation of human placental development by oxygen tensionScience.1997, 12;277(5332):1669-72.

121. Genbasev O., DiFderico E., McMaster M., Fisher S.J. Invasive cytotrophoblast apoptosis in preeclampsia. *Hum. Reprod.*, 1999, 14, 2, 59-66.
122. George F.R. Cocaine-induced seizures and lethality appear to be associated with distinct central nervous system binding sites., *Pharmacology.*, 1993, 264, 1333-1343.
123. Geraghty D.E., Koller B.H., Orr T.H. A human major histocompatibility complex class I gene that encodes a protein with a shortened cytoplasmic segment., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 1987, 84, 0145-9199.
124. Gervasi M.T., Chaiworapongsa T., Pacora P., et al., Phenotypic and metabolic characteristics of monocytes and granulocytes in preeclampsia. *Am. J. Obstet Gynecol.*, 2001, 185, 792-797.
125. Goldman-Wohl D.S., Ariel I., Greenfield C., et al., Lack of human leukocyte antigen-G expression in extravillous trophoblasts is associated with preeclampsia. *Mol. Hum. Reprod.*, 2001, 6, 88-95.
126. Gongadze M, et al., 2001,
127. Gonzalves – Alvear G.m. Werling L.L. Sigma receptor regulation of norepinephrine release from rat hippocampal slices. *Brain Res.*, 1995, 673, 61-69.
128. Gonzalves – Alvear G.m. Werling L.L. σ 1 receptors in rat striatum regulate NMDA-stimulated $\{^3\text{H}\}$ dopamine release via a presynaptic mechanism. *Europ. J. Pharmacol.*, 1995, 294, 713-719.
129. Graham C.H., Lala P.K. *Biochem Cell. Biol.*, 1992, 70, 867-874.
130. Greig P.C., Herbert W.N., Robinette B.L., Teot L.A. Amniotic fluid interleukin-10 concentration increase through pregnancy and are elevated in placenta with preterm labor associated with intrauterine infection. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1995, 173, 1223-1227.
131. Guilbert L.J. There is a bias against type 1 (inflammatory) cytokine expression and function in pregnancy. *J. Reprod. Immunol.*, 1996, 32, 105-110.
132. Haddad E.K., Duclos A.J., Lapp W.S., Baines M.G. Early embryo is associated with prior expression of macrophage activation markers in the decidua., *J. Immunol.*, 1997 158, 4886-4892.
133. Hamilton W.J., Boyd J.D . Development of the human placenta in the first three months of gestation. *J. Anat.*, 1960, 94, 297-328.

134. Hammer A., Hutter H., Dohr G. HLA class I expression on the materno-fetal interface. *Am.J.Reprod. Immunol.*, 1997, 38, 150-157.
135. Hanner M, Moebius F.F, Flandorfer A, Knaus HG, Striessnig J, Kempner E, Glossmann H: Purification, molecular cloning, and expression of the mammalian sigmal-binding site. *Pharmacology Vol.93, Issue 15*, 8072-8077, 1996.
136. Hanner M, Moebius F.F, Flandorfer A, Knaus HG, Striessnig J, Kempner E, Glossmann H: Purification, molecular cloning, and expression of the mammalian sigmal-binding site. *Pharmacology Vol.93, Issue 15*, 8072-8077, 1996.
137. Hara N., Fujii T., Yamashita T., et al., Altered expression of human leukocyte antigen G (HLA-G) on extravillous trophoblasts in preeclampsia: immunohistochemical demonstration with anti-HLA-G specific antybody '87G' and anti-cytokeratin antibody 'CAM5.2'. *Am. J. Reprod. Immunol.*, 1996, 36, 149-156.
138. Hara N., Fujii T., Yamashita T., Kozuma S., Okai T., Taketani Y. Altered expression of human leukocyte antigen G (HLA-G0 on extravillous trophoblasts in preeclampsia: ommunohistological demonstration with antu-HLA-G specific antibody"87G" and anti-cytokeratin antibody"CAM5.2". *Am. J.. Reprod. Immunol.*, 1996, 36. 349-358.
139. Harada Y., Hara H., Sukamoto T. Characterization of specific (+)-[³H]N-allylnormetazocine and [³H]1,3-di(2-tolyl) guanidine binding sites in porcine gastric funding mucosa. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1994, 269, 905-910.
140. Hayashi T., Su T.P. Ca²⁺ signaling via sigma₁ receptors . *Proc. Natl. Acad Sci.* 2001, 98, 491-496.
141. Hayashi T., Su T.P. Regulating ankirin dynamics: Roles of sigma-1 receptors. *PNAS*, 2001, 98, 491-496.
142. Hayashi M., Numaguchi M., Watabe H., Yaoi Y. High blood levels of macrophage colony-stimulating factor in preclampsia. *Blood* 1996, Dec. 15;88. 4426-4428.
143. Haynes M.K., Smith J.B. Can Th1-like immune responses explain the immunopathology of recurrent spontaneous miscarriage? *J. Reprod. Immunopl.*, 1996, 35, 233-238.
144. Hellewell SB, Bruce A, Feinstein G, Orringer J, Williams W, Bowen WD: Rat liver and kidney contain high densities of sigma1 and sigma 2 receptors: characterization by ligand binding and photoaffinity labeling. *Eur. J. Pharamacol.* 268, 9-18, 1994.
145. Hennessy A., Painter M., Orange S., Horvath J.S. Placental Tissue Interleukin-10 receptor Distribution in pre-eclampsia. *American J of reprod. Immunol.*, 2003, 49,

- 377-381. Alonso G, Phan V, Guillemain I, Saunier M, Legrand A, Anoul M, Maurice T. Immunocytochemical localization of the sigma (1) receptor in the adult rat central nervous system. *Neuroscience*, 97, 155-170. 2000.
146. Herrera E., Lasuncion M.A., Coronado D.G., Aranda P., Luna P.L.O., Maier I. Role of lipoprotein lipase activity on lipoprotein metabolism and the fate of circulating triglycerides in pregnancy. *Am. J. Obstet Gynecol.*, 1988, v. 158, p. 1575-1583.
147. Heyborne K., Fu Y.X., Nelson A., Farr A., O'Brein R., Born W.K. Recognition of trophoblasts by gamma delta T cells. *J. Immunol.*, 1994, 153, 2918-2926.
148. Heyborne K.D., Cranfill R.L., Carding S.R., Born W.K., O'Brein R.L. Characterization of gamma delta T cells. *J. Immunol.*, 1992, 149, 2872-2878.
149. Hill J.A., Polgar K., Anderson D.J. R-helper 1 type immunity to trophoblast in women with recurrent spontaneous abortion. *J. Am. Med. Assoc.*, 1995, 273, 1933-1936.
150. Holland D., Bretscher P., Russell A.S. Immunologic and inflammatory responses during pregnancy. *Clin. Lab. Immunol.*, 1984, 14, 177-186.
151. Hoskin D.W., Murjita R.A., Specific maternal anti-fetal lymphoproliferative responses and their regulation by natural immunosuppressive factors. *Clin. Exp. Immunol.*, 1989, 76, 262-267.
152. Huang W.M., Foulk R., Clauer K., Burlingame A., Gibson B.W., Fisher S.J. Functional proteomics examining the effects of hypoxia on the cytotrophoblast protein repertoire. *Biochemistry*, 2001, 40, 4077-4086.
153. Hubel C.A., Oxidative Stress in the Pathogenesis of Preeclampsia. *Society of the Experimental Biology and medicine.*, 1999, v. 222, p. 222-235.
154. Huppertz B., Kingdom J., Caniggia I., Desoye G., Black S., Korr H., Kaufmann P. Hypoxia favours necrotic versus apoptotic shedding of placental syncytiotrophoblast into the maternal circulation. *Placenta*, 2003, 24, 181-190.
155. Hustin J., Schaaps J.P. Echographic and anatomic studies of the maternotrophoblastic border during the first trimester of pregnancy. *Am. J. Obstet Gynecol.*, 1987, 157, 162-168.
156. Hustin J., Schaaps J.P., Lambotte R. Anatomical studies of the uteroplacental vascularisation in the first trimester of pregnancy. *Troph. Res.*, 1988, 3, 49-60.
157. Hylenius S., Andersen A-M. N., Melbye M., Hviid T.V.F. Association between HLA-G genotype and risk of preeclampsia: a case-control study using family triads. *Molecular Human Rep.*, 2004, 10, 237-246.

158. Iaschitz A., Lenfant F., Maller V., Hartmann M., Bensussan A., Geraghty D.E., et al. Endothelial cells in chorionic fetal vessels of first trimester placenta express HLA-G. *Eur. J. Immunol.*, 1997, 27, 353-356.
159. Ilie D., Genbasev O., Jin F., Caceres E., Almeida E.A., Bellingard-Dubouchaud V., et al., *Am. J. Pathol.*, 2001, 159, 93-108.
160. Innes K. E., Byers T.E. Preeclampsia and breast cancer risk. *Epidemiology.*, 1999, 10, 722-732.
161. Iou S.G., Eskandari M., Dabiri A. Evolution of androgen and progesterone levels of women with preeclampsia in third trimester. *Med. J. of Islamic Acad. Of Science.*, 2002, 15, 19-22.
162. Irani K., Oxidant signaling in vascular cell growth, death and survival. A review of the roles of reactive oxygen species in smooth muscle and endothelial cell mitogenic and apoptotic signaling. *Circ. Res.*, 2000, 67, 179-183.
163. Irwin J.C., Suen L.F., Martina N.A., Mark S.P., Guidice L.C. *Hum. Reprod.*, 1999, 14, 90-96.
164. Ishitani A., Geraghty D.E. Alternative splicing of HLA-G transcripts yields proteins with primary structures resembling both class I and class II antigens. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1992, 89, 3947-3951.
165. Itzhak Y., Stein I., Sigma binding sites in the brain: an emerging concept for multiple sites and their relevance for psychiatric disorders., *Life Sci.*, 1990, 47, 1073-1081.
166. Jaffe R., Jauniaux E., Hustin J. Maternal circulation in the first trimester human placenta – myth or reality? *Am. J. Obstet Gynecol.*, 1997, 176, 695-715.
167. Jane E., et al. Prostaglandin endoperoxidase H synthase mRNA expression in the human amnion and deciduas during and in the amnion at preterm labour. *Mol Hum Rep.*, 1999, 5(2), 182-187.
168. Jauniaux E., Watson A.L., Hempstock J., Bao Y.-P., Skepper J., Burton G.J. Onset of maternal arterial blood flow and placenta oxidative stress. *Am. J. Pathol.*, 2000, 157, 2111-2122.
169. Jauniaux E., Zaidi J., Jurkovic D., Campbell S., Hustin J. Comparison of colour Doppler features and pathologic findings in complicated early pregnancy. *Hum. Reprod.*, 1994, 9, 243-247.
170. Johansson E.D.B. Plasma level of progesterone in pregnancy measured by a rapid competitive protein binding technique. *Acta Endocrinol.*, 1969, 61, 607-617.

171. John C. S., Bowen W. D., Saga T., Kinuya S., Vilner B. J., Baumgold J., Paik C. H., Reba R. C., Neumann R. D., Varma V. M., McAfee J. G. A malignant melanoma imaging agent: synthesis, characterization, *in vitro* binding and biodistribution of iodine-125-(2-piperidinylaminoethyl) 4-iodobenzamide. *J. Nucl. Med.*, *34*: 2169-2175, 1993.
172. John C. S., Bowen W. D., Varma V. M., McAfee J. G., Moody T. W. Sigma receptors are expressed in human non-small cell lung carcinoma. *Life Sci.*, *56*: 2385-2392, 1995.
173. John C. S., Vilner B. J., Bowen W. D. Synthesis and characterization of [¹²⁵I]-N-(N-benzylpiperidin-4-yl)-4-iodobenzamide, a new sigma receptor radiopharmaceutical: high affinity binding to MCF-7 breast tumor cells. *J. Med. Chem.*, *37*: 1737-1739, 1994.
174. John C. S., Vilner B. J., Gulden M. E., Efange S. M. N., Langason R. B., Moody T. W., Bowen W. D. Synthesis and pharmacological characterization of 4-[¹²⁵I]-N-(N-benzyl piperidin-4-yl)-4-iodobenzamide: a high-affinity sigma receptor ligand for potential imaging of breast cancer. *Cancer Res.*, *55*: 3022-3027, 1995.
175. John C. S., Vilner B. J., Schwartz A. M., Bowen W. D. Characterization of sigma receptor binding sites in human biopsied solid breast tumors. *J. Nucl. Med.*, *37*: 267P 1996.
176. Kabawar S.E., Mostoufi-Zadeh M., Driscoll S.G., Bhan A.K. Implantation site in normal pregnancy. A study with monoclonal antibodies. *Am. J. Pathol.*, 1985, *118*, 76-84.
177. Kakulia S.V., et al., 2001,
178. Kam E.P., Gardner L., Loke Y.W., King A. The role of trophoblast in the physiological change of decidual spiral arteries. *Hum Reprod.*, 1999, *14*, 2431-2438.
179. Kanai K., Alben S.E., Yie S., et al., HLA-G has a concentration-dependent effect on the generation of allo-CTL response. *Immunolgy.*, 2000, *101*, 191-200.
180. Kapasi K., Albert S.E., Yie S., et al., HLA-G has a concentration-dependent effect on the generation of an allo-CTL response. *Immunology.*, 2000, *101*, 191-200.
181. Kaufmann P., Burton G.J., Anatomu and Genesis of placenta. *The physiology of reproduction*. Edited by E. Knobil, J.D. Neill. New York, Raven Press., 1994, 441-484.

182. Kaufmann S. $\gamma\delta$ and other unconventional T lymphocytes what do they see and what do they do? *Proc. Natl. Acad. Sci USA.*,1996, 93, 2272-2277.
183. Kauma S.W., Bae-Jump V., Walsh S.W., *J. Clin. Endocrin. Metab.*, 1999, 84, 4092-4096.
184. Kekuda R, Prasad PD, Fei YI, Leibach FH, Ganapathy V. 1996. Cloning and functional expression of the human type 1 sigma receptor (hSigmaR1). *Biochem Biophys Res Commun* 229, 553-558. Whitlock, B. B., Liu, Y., Chang, S., Saini, P., Ha, B. K., Barrett, T. W., and Wolfe, S. A., Jr. *****(1996) *J. Neuroimmunol.* **67**, 83-96.
185. Kekuda R, Prasad PD, Fei YI, Leibach FH, Ganapathy V. 1996. Cloning and functional expression of the human type 1 sigma receptor (hSigmaR1). *Biochem Biophys Res Commun* 229, 553-558. Maurice T. Urani A., Phan VL., Romieu P., The interaction between neuroactive steroids and the σ 1 receptor function: behavioral consequences and therapeutic opportunities. *Brain Research Reviews* 37 116-132 2001.
186. Kenton P., Jonson P. M. Growth factor-induced release of placental alkaline phosphatase from human syncytiotrophoblast membranes.*reprod fertile* 1994 Jan. 100.71-6.
187. Khalil R.A., Granger J.P. Vascular mechanisms of increased arterial pressure in preeclampsia: lessons from animal models. *Am. J. Physiol. Reg. Integr. Comp. Physiol.*, 2002, 283, R29-R45.
188. Khauma S., Huff T.,Krystal G.,Ryan J.,Tacacs P.,Turner T.The expression of stem cell factor and its receptor c-kit i9n human endometrium and placental tissues during pregnancy.*Clin Endocrinol metab*, 1996, Mar; 81:1261-6.
189. Khong T.Y. Immunohistologic study of the leukocytic infiltrate in maternal uterine tissues in normal and preeclamptic pregnancies in term., *Am. J. Reprod. Immunol. Microbiol.*, 1987, 15, 1-8.
190. KhongT.Y., De woll F., Robertson W.B., Brosens I. Inadequate maternalvascular response to placentation in pregnancies complicated by preeclampsia and by small for gestation age infants. *Br. J. Obstet Gynecol.*1986, 93, 1049-1052.
191. King A, Loke Y.W., Chaouat G. NK cells and reproduction. *Immunol today.*, 1997, 18,64-66.

192. King A., Boocock C., Sharkey A.M., Gardner L., Beretta A., Siccardi A.G., Loke Y.W. Evidence for the expression of HLA-G class I mRNA and protein by human first trimester trophoblast. *J. Immunol.*, 1996, 156, 2068-2076.
193. King A., Hiby S.E., Verma S., Burrows T., Gardner L., Loke Y.W. Uterine NK cells and trophoblast HLA class I molecules. *Am. J. Reprod. Immunol.*, 1997, 37, 459-462.
194. King A., Karla P., Loke Y.W. Human trophoblast cell resistance to decidual NK lysis is due to lack of NK target structure. *Cell Immunol.*, 1990, 127, 230-237.
195. Kishan L., Guilbert L.J., Wegmann T.G., Belosevic M., Mosmann T.I. T helper response against *Leishmania major* in pregnant C57BL/6 mice increases implantation failure and fetal reabsorptions: correlation with increased IFN- γ and TNF and reduced IL-10 production by placenta cells. *J. Immunol.* 1996, 156, 653-662.
196. Klein M., Canoll P.D., Musacchio J.M. SKF and cytochrome P450 ligands inhibit with high affinity the binding of [³H] dextromethorphan and sigma ligands to guinea pig brain. *Life Sci.* 1991, 48, 543-550.
197. Kostellow A.B., Morrill G.A. Calcium dependence of steroid and guanine 3',5'-monophosphate induction of germinal vesicle breakdown in *Rana pipiens* oocytes. *Endocrinology.*, 1980, 106, 1012-1019.
198. Kostellow A.B., Ziegler D., Morrill G.A. Regulation of Ca²⁺ and cyclic AMP during the first meiotic division in amphibian oocytes by progesterone. *J. Cyclic Nucleotide Res.* 1980, 6, 347-358.
199. Kovats S., Main E.K., Librach C., et al., A class I antigen HLA-G, expressed in human trophoblasts. *Science.*, 1990, 248, 220-223.
200. Kowaltowski A.J., Vercesi A.E. Mitochondrial damage induced by conditions of oxidative stress. *Free radic. Biol. Med.*, 1999, 26, 463-471.
201. Krishnan L., Guilbert L.J., Russel A.S., Wegmann T.G., Mosmann T.R., Belosevic M. Pregnancy impairs resistance of C57BL/6 mice to *Leishmania major* infection and causes decreased antigen specific IFN- γ responses and increased production of T helper cytokines. *J. Immunol.*, 1996, 106, 127-133.
202. Kupfermine M.J., Peaceman A.M., Aderka D., Wallach D., Peyser M.R., Lessing J.B., Socol M.L. Soluble tumor necrosis factor receptors in maternal plasma and second-trimester amniotic fluid. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1995, 173, 900-905.
203. Larset W.J. *Human Embryology*. New York. Churchill Livingstone, 1997.

204. Le Bouteiller P., Soller C. *Microbes Infect*, 2001., 3, 323-332.
205. Lee V.M., Quinn P.A., Jennings S.C., Ng L.L. NADPH oxidase activity in preeclampsia with immortalized lymphoblasts used as a models. *Hypertension.*, 2003, 41, 925-931
206. Lessin D.L., Hunt J.S., King C.R., Wood G.W. Antigen expressing by cells near the maternal-fetal interface. *Am. J. Reorod. Immunol. Microbiol.*, 1988, 16, 1-7.
207. Liao Q.P., Buhimschi I.A., Saade G., Chwalisz K., Garfield R.E. Regulation of vascular adaptation during pregnancy and postpartum: effects of nitric oxide inhibition and steroid hormones. *Hum. Reprod.*, 1996, 11, 2777-2784.
208. Lim K.H., Zhou Y., Janatpour M., McMaster M., Bass K., Chun S.H., Fisher S.J. *Am. J. Pathol.*, 1997, 161, 1809-1818.
209. Lin H., et al., Mosman T.R., Guilbert L., Tntipopipats S., Wegmann T.G. Dsynthesis of T helper-2-cytokines at the maternal-fetal interface. *J. Immunpl.*, 1993, 151, 4562-4573.
210. Liu Y., Whitlock B.B., Pultz J.A., Wolfe S.A. Sigma-1 receptors modulate functional expression activity of rat splenocytes. *J. Neuroimmunol.*, 1995, 59, 143-154.
211. Ljunggren H.G., Karre K. In search of the “missing self”, MHC molecules and NK cell recognition. *Immunol Today.*, 1990, 11, 237-244.
212. Loke Y.W., King A. *Immunology of implantation*. Baillieres Best Pract. Res. Clin. Obstet Gynecol., 2000, 14, 827-837.
213. Luft B.J., Remignnton J.S. Effect of pregnancy on augmentation of natural killer cell activity by *Corynebacterium parvum* and *Toxoplasma gondii*. *J. Immunol.*, 1984, 132, 2375-2388.
214. Lupardus P.J., Wilke R. A., Aydar E., Palmer C.P., Chen Y., Ruoho A.E., Jackson M.B. Membrane-delimited coupling between sigma receptors and K⁺ channels in rat neurohypophysial terminals requires neither G-proteins nor ATP. *J. of Physiology.*, 2000, 526, 527-539.
215. Mackova M, Kilani RT, Davidge ST, Guilbert LJ., The effect of oxygen tension on intracellular survival signalling in primary villous trophoblasts Placenta. 2003, 24(6):627-37.

216. Makhseed M., Raghupathy R., Azizieh F., Omu A., Al-Shamali E., Ashkanani L., Th1 and Th2 cytokine profiles in recurrent aborters with successful pregnancy and with subsequent abortions. *Human Reprod.*, 2001, 16, 10, 2219-2226.
217. Malan Borel I., Gentile T., Angelucci J., Lividori J., Guala M., Binagli R.A., Matgni R.A. IgG asymmetric molecules with anti-paternal activity isolated from sera and placenta of pregnant human. *J. Reprod., Immunol.*, 1991, 20, 129-140.
218. Marfni R.A., Malan Borel I. Role of asymmetric IgG antibodies in fetal maintenance. *Curr. Trends. Immunol.*, 1999, 2, 153-163.
219. Margni R.A., Malan Borel I. Paradoxical behavior of asymmetric IgG antibodies. *Immunol. Rev.*, 1998, 163, 77-87. Zenclussen A.C., Bois S., Stumpo R., Olmos R., Arias K., Borel I.M., Rouz M. E., Margni R.A. Murine abortion is associated with increased interleukin-6 levels at the feto-maternal interface. *Cytokine.*, 2003, 24, 150-160)
220. Marry A., Westernhausen I., Kanhour-Shakir A., Roberts J.M., ksantin oxidaza/dehidrogenase is present in human placenta. *Placenta.*, 1996, 17, 361-365.
221. Marry A., Westernhausen I., Kanhour-Shakir A., Roberts J.M., ksantin oxidaza/dehidrogenase is present in human placenta. *Placenta.*, 1996, 17, 361-363.
222. Martin W.R. Eades C.G. Thompson J.A. Huppler R.E. Gilbert P.E. The effects of morphine- and nalorphine-like drugs in the nondependent and morphine-dependent chronic spinal dog. *J.Pharmacol. Exp. Ther.* 197 (1976) 517-532 .
223. Marx L., Arck P., Kieslich C., Mitterlechner S., Kapp M., Dietl J. Decidual mast cells might be involve in the onset of human first trimester abortion. *Am. J. Reprod. Immunol.*, 1999, 41, 34-40.
224. Marzi M., Vigarò A., Trabattoni D., Villa M.L., Salvaggio A., Clerici E., Clerici M. Characterization of type 1 and 2 cytokine production profile in physiologic and pathologic human pregnancy. *Clin. Exp., Immunol.*, 1996, 106, 127-133.
225. Marzi M., Vigarò A., Trabattoni D., Vira M.L., Salvaggio A., Clerici E., Clerici M. Characterization of type 1 and type 2 cytokine production profile in physiologic and pathologic human pregnancy. *Clin. Exp. Immunol.*, 1996, 106, 127-133.
226. Masuyama H., Hiramatsu Y., Kudo T. Effects of epidermal growth factor on placental amino acid transport and regulation of epidermal growth factor receptor expression of hepatocyte in rats. *Perinat med* 1996;24:213-20.

227. Matsuno K., Matsunaga K., Senda T., Mita S. Increase in extracellular acetylcholine level by sigma ligands in rat frontal cortex. *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 1993, 265, 851-859.
228. Maurice T, Phan VL, Su TP: Modulations of steroidal levels by adrenalectomy/castration and inhibition of neurosteroid synthesis enzymes affect the σ 1 receptor-mediated behaviors in mice. *Soc Neurosci Abstr* 1998, 24, 1353
229. Maurice T. Roman FJ, Privat A: Modulation by neurosteroids of the in vivo [3H](+)-SKF-10,047 binding to σ 1 receptors in the mouse forebrain. *J Neurosci Res* 1996, 46, 734-743
230. Maurice T., Phan V.I., Urani A., Kamei H., Noda Y., Nabeshima T. Neuroactive neurosteroids as endogenous effectors for the sigma 1 receptors: pharmacological evidence and therapeutic opportunities. *Jpn. J. Pharmacol.*, 1999, 81, 125-155.
231. Michiels C., Raes M., Toussaint O., Remacle J. Importance of Se-glutathione reductase, catalase and Cu/Zn-SOD for cell survival against oxidative stress. *Free Radic. Biol. Med.*, 1994, 17, 235-248.
232. Miller N. R., Garry D., Cohen H.W., Figueroa R. Serum androgen Markers in preeclampsia. *The J. of Reprod. Med.*, 2003, 48, 225-229.
233. Mincheva-Nilsson L., Hammarstrom S., Hammarstrom M.L. Human decidua leukocytes from early pregnancy contain high numbers of $\gamma\delta$ + cells and show selective down-regulation of alloreactivity. *J. Immunol.* 1992, 149, 2203-2211.
234. Mincheva-Nilsson L., Baranov V., Yeung M., Hammarstrom S., Hammarstrom M.L. Immunomorphological studies in human decidua-associated lymphoid cells in normal early pregnancy. *J. Immunol.*, 1994, 152, 2020-2032.
235. Miyaura H., Iwata M., Direct and indirect inhibition of Th1 development by progesterone and glucocorticoids. *immunology.*, 2002, 1087-1094.
236. Moffett-King A. Natural killer cells and pregnancy. *Nat. Rev. Immunol.*, 2002, 2, 656-663.
237. Monassier L, Bousquet P, Sigma receptors: from discovery to highlights of their implications in the cardiovascular system. *Blackwell Science Fundamental & Clinical Pharmacology* 16, 1-8, 2002.
238. Monnet F.P. de Costa B.R., Bowen W.D. Differentiation of sigma ligand-activated receptor subtypes that modulate NMDA-evoked $\{+^3\text{H}\}$ -noradrenalin release in rat hippocampal slices. *Br. J. Pharmacol.*, 1996, 119, 65-72.

239. Moreau P., Paul P., Rouas-Freiss N., Kirsbaum M., Dausset J., Carosella E.D. Molecular and immunologic aspects of the nonclassical HLA class I antigen HLA-G evidence for an important role in the maternal tolerance of the fetal allograft. *Am. J. Reprod. Immunol.*, 1998, 40, 136-144.
240. Morrow D., et al. Hematopoietic placental protein 14 an immunosuppressive factor in cells of megakaryocytic lineage. *Biol. Reprod.* 1994(12), 51:1206-12.
241. Mosmann T.R., Coffman R. I. Th1 and Th2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. *Annu. Rev. Immunol.*, 1989, 7, 145-173.
242. Mosmann T.R., Sad S. The expanding universe of T cell subsets. *Immunol. Today*, 1996, 17, 138-146.
243. Muhlauer J et al. Immunohistochemistry of carbonic anhydrase in human placenta and fetal membranes. *Histochemistry*. 1994. 101[2]: 91-98.
244. Munoz-Valle J.F., Vazquez-Del Mercado M., Garcia-Iglesias T., Orozco-Barocio G., Bernard-Medina G., Martinez-Bonilla G., Bastidas-Ramirez B.E., Navarro A.D., Bueno M., Martinez-Lopez E., Best-Aguillera C.R., Kamachi M., Armendariz-Borunda J. T(H)1/T(H)2 cytokine profile, metalloprotease-9 activity and hormonal status in pregnant rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus patients. *Clin. Exp. Immunol.*, 2003, 131, 297-384.
245. Munz C., Holmes N., King A., et al., Human histocompatibility leukocyte antigen (HLA)-G molecules inhibit NKAT3 expressing natural killer cells., *J. Exp. Med.*, 1997, 185, 933-938.
246. Munz C., Holmes N., King A., Loke Y.W., Colonna M., Schild H., Rammensee H.G. Human Histocompatibility leukocyte antigen (HLA)-G molecules inhibit NKAT3 expressing natural killer cells. *J. Exp. Med.* 1997, 185, 385-391.
247. Myatt L., Cui X. Oxidative stress in the placenta. *Histochem. Cell Biol.*, 2004, 122, 369-382.
248. Myatt L., Rosenfield R.B., Eis A.L., Brockman D.E., Grrec L., Lyall F. (1996). *Hypertension*, **28**, 488-493
249. Nelson W.J., Veshnock P.J., Nature., 1987, 328, 533-536.
250. Nishino E., Matsuzaki N., Masuhiro K., Taniguchi T., Takagi T., Saji F., Tanizawa O. Trophoblast derived IL-6 regulates hCG release through IL-6 receptor on human trophoblasts. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1990, 74, 184-190.
251. O'Callaghan C.A., Bell J.I. *Immunol. Rev.* 1998 163, 129-138.

252. Obert C. *Am. J. Hum. Genet.*, 1998, 62, 1-5.
253. Opsjon S.L., Wether N.C., Tingstad S., Wiedswang G., Sunden A., Waager A., Austejuler R. Tumor necrosis factor, interleukin-1 and interleukin-6 in normal human pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1993, 169, 397-404.
254. Parker C.R., Everett R.B., Quirk J.G., Whalley P.J., Gant N.F. Hormone production during pregnancy in the primigravid patient. I. Plasma levels of progesterone and 5- α -pregnane-3,20-dione throughout pregnancy of normal women and women who developed pregnancy-induced hypertension. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1979, 135, 778-782.
255. Petraglia F., Florio P., Nappi C., Genazzani A.R., Peptide signaling in human placenta and membranes: autocrine, paracrine and endocrine mechanisms. *Endocr. Reprod.*, 1996, 17, 156-166.
256. Piccini M.P., Giudizi M.G., Biagiotti R., Beloni L., Giannarini L., Sampognaro S., Parronchi P., Manetti R., Annunziato F., Livi C. Progesterone favors the development of human T helper cells producing Th2-type cytokines and promotes both IL-4 production and membrane CD30 expression in established Th1 cell clones. *J. Immunol.*, 1995, 155, 128-133.
257. Piccini M.-P., Maggi E., Romagnani S. Role of hormone-controlled T-cell cytokines in the maintenance of pregnancy. *Biochem Soc. Trans.*, 2000, 28, 212-215.
258. Piccinni M.P., Giudizi M.G., Biagiotti R., Beloni L., Giannarini L., Sampognaro S., Parronchi P., Manetti R., Annunziato F., Livi C., Romagnani S., Maggi E. Progesterone favors the development of human T helper cell producing Th2 type cytokines and promotes both IL-4 production and membrane CD expression in established Th1 cell clones. *J. Immunol.*, 1995, 155, 128-133.
259. Prasad PD, Li HW, Fei Y-J, Ganapathy ME, Fujita T, Plumley LH, Yang-Feng TL, Leibach FH, Ganapathy V. 1998. Exon-intron structure, analysis of promoter region, and chromosomal localization of the human type 1 σ receptor gene. *J Neurochem* 70, 443-451
260. Puccini M.P., Scaletti C., Maggi E., Romagnani S. Role of hormone-controlled Th1- and Th2-type cytokines in successful pregnancy. *J. Neuroimmunol.*, 2000, 109, 30-33.
261. Puppo E., Contini P., Ghio M., Brenci S., Scudeletti S., Filaci M., Ferrone S., Indiveri F., *Int. Immunol* 2000, 12, 195-203.

262. Quirion R, Bowen W.D, Itzhak Y, Junien JL, Musacchio J.M, Rothman RB, Su TP, Tam SW, Taylor DP, A proposal for the classification of sigma binding sites. *Trends Pharmacol Sci.* 13, 85-86, 1992.
263. Quirion R, Chicheportiche R, Contreras P.C, Johnson K.M, Lodge D, Tam S.W, Woods J.H, Zukun S.R, Classification and nomenclature of phencyclidine and sigma receptor sites. *Trends Pharmacol. Sci.* 10 (1987) 444-446.
264. Raghupathy R., Th-1 type immunity is incompatible with successful pregnancy., *Immunol. Today.*, 1997, 18, 478-482.
265. Ramamoorthy J.D., Ramamoorthy S., Mahesh V.B., Leibach F.H., Ganapathy V. Cocaine-sensitive sigma-receptor and its interaction with steroid hormones in the human placental syncytiotrophoblast and in chotiocarcinoma cells., *Endocrinology.*, 1995, 136(3), 924-932.
266. Ramirez F.,Fowell D.J., Puklavec M., Simmonds S., Mason D. Glucocorticoids promote a Th2 cytokine response by CD4+ T cell in vitro. *J. Immunol.*, 1996, 156, 2406-2412.
267. Riteau B., Menier I., Khalil-Daher I., Sedilk C., Dausset J., Rouas-Freiss N., Carosella E.D. *J. Reprod. Immunol.*, 1999, 43, 203-211.
268. Roberts J.M., Hubel C.A. Is oxidative stress the link in the two-stage model of preeclampsia? *Lancet* , 1999, 354, 788-789.
269. Robson S.C., Hunter S., Boys R.J., Dunlop W Serial study of factors influencing changes in cardiac output during human pregnancy. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 1989, v. 250, p. H1060-H1065.
270. Romagnani S. Lymphokine production by human T cells in disease states. *Ann. Rev. Immunol.*, 1994, 12, 227-257.
271. Roman F, Pascaud X, Chomette G, Bueno L, Junien J.L. Autoradiographic localization of sigma opioid receptors in the gastrointestinal tract of the guinea pig. *Gastroenterology* 97, 76-82, 1989.
272. Roman F.J., Pascaus X., Duffy O., Vauche D., Martin B., Junien J.L. Neuropeptide Y and peptide YY interact with rat brain sigma and PCP binding sites. *Eur. J. Pharmacol.*, 1989, 174, 301-302.
273. Rosing U., Carlstrom K. Serum levels of unconjugated and total oestrogens and dehydroepiandrosterone, progesterone and urinary oestriol in preeclampsia. *Gynecol. Obstet. Investig.*, 1984, 18, 199-205.

274. Rosing U., Carlstrom K., Serum levels of unconjugated and total oestrogens and dehydroepiandrosterone, progesterone and urinary oestriol excretion in preeclampsia., *Gynecol. Obstet Invest.*, 1984, 18, 119-205.
275. Ross S.B. Heterogenous binding of sigma radioligands in the rat brain and liver: possible relationship to subforms of cytochrome P-450. *Pharmacol Toxicol.* 1991, 68, 293-301.
276. Roth I., Corry D.B., Locksley R.M., Abrams J.S., Littpn M.J., Fisher S.J. Human placental cytotrophoblasts produce the immunosuppressive cytokine interleikin 10. *J. Exp. Med.*, 1996, 184, 539-548.
277. Rouas Freiss N.I., Khail-Daher I., Riteau B., Menier C., Paul P., Dausset J., Carosella E.D. *Semin Cancer Biol.*, 1999, 9, 3-12.
278. Rukavina D., Pdock E.R., Rubesa G., Sponjol-Pandelo S., Randic L. Down-regulated expression of perforin-positive/CD16+ cells in the peripheral blood lymphocytes in the first trimester of pregnancy and up-regulation at the end of pregnancy. *Am. J. Reprod. Immunol.*, 1997, 38, 189-196.
279. Saito S., haraba N., Ishii N., Morii T., Sakakura S., Enomoto M., Umekage H., Nishikawa K., Marita N., Nakamura M., Sugamura K., Morikawa H. Functional expression on human trophoblasts of interleikin 4 and imterleikin 7 receptor complexes with common γ chain. *Biochem. Res. Commun.*, 1997, 231, 429-434.
280. Saito S., Umekage H., Sakamoto Y., Sakai M., Tanede K., Sasaki Y., Morikawa H. Increased T-helper immunity and decreased T helper-2-type immunity in patients with ore eclampsia. *Am. J. Reprod. Immunol.*, 1999, 5, 297-306.
281. Saito S., Tsukagushi N., Hasegawa T., Michimata T., Tsuda H., Narita N. Sistribution of Th1, Th2 and Th0 and the Th1/Th2 cell rations in human perrriperhal and endometrical T cells. *Am. J. Reprod. Immunol.*, 1999, 42, 240-245.
282. Sargent I.L. Matrnal and fetal immune responcees during pregnancy. *Exp. Clin. Immunogenet.*, 1993., 10, 85-97.
283. Sawai K., Matsuzaki N., Kameda T., Hashimoto K., Okada T., Shimoua K., Nobunaga T., Taga T., Kishimoto T., Saji F. Leukemia inhibitory factor produced at the fetomaternal interface stimulates chorionic gonadotropin production its possible implocation during pregnancy, including implantation period. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1995, 80, 1449-1456.

284. Scatena C.D., Adler S. Trans-acting factors dictate the species-specific placental expression of corticotrophin-releasing factor genes in choriocarcinoma cell line // *Endocrinology* 1996 Jul; 137(7): 3000-8.
285. Schaeper M., Habenicht U.F., Brautigam M., Gudermann T. Steroidal sigma receptor ligands affect signaling pathways in human spermatozoa. *Biol. Reprod.*, 2000, 63, 57-63.
286. Seppala M., Akhiro Moryiama, Noboru Matsutaki, Isao Ogata, Masayasy Kyama, Chiniro Azuma human placental cells show enhanced production on interleukin (LL)-8 in response to lipopolysaccharide(LPS), IL-1 and tumor necrosis factor (TNF), but not to IL-6. *Molecular Human Reproduction*, Vol 5, 182-187, February 1999.
287. Seth P, Fei Y-J, Li HW, Huang W, Leibach FH, Ganapathy V. 1998. Cloning and functional characterization of a σ receptor from rat brain. *J Neurochem.* 70, 922-931.
288. Seth P, Fei Y-J, Li HW, Huang W, Leibach FH, Ganapathy V. 1998. Cloning and functional characterization of a σ receptor from rat brain. *J Neurochem.* 70, 922-931.
289. Seth P, Leibach FH, Ganapathy V, 1997. Cloning and structural analysis of the cDNA and gene encoding the murine type 1 sigma receptor. *Biochem Biophys Res Commun.* 241, 535-540.
290. Seth P, Leibach FH, Ganapathy V, 1997. Cloning and structural analysis of the cDNA and gene encoding the murine type 1 sigma receptor. *Biochem Biophys Res Commun.* 241, 535-540.
291. Shimoya K., Akhiro Moriama, Noboru Matsutaki, Isao Ogata, Masayasy Kyama, ChiniroAzuma human placental cells show enhanced production on interleukin (LL)-8 in response to lipopolysaccharide(LPS), IL-1 and tumor necrosis factor (TNF), but not to IL-6. *Molecular Human Reproduction*, Vol 5, 183-187, February 1999.
292. Siiteri P.K., Febres F., Clemmena L.E., Chang R.J., Gondos B., Btites D. Progesterone and maintenance of prefnansy. .Is progesterone nature's immunosupresant? *Ann.NY Acad Sci.* 1977, 286, 384-397
293. Simon C., Murtin J.C., Meseguer M., et al., Embrionic regulation of endometrial molecules in human implantation. *J. Reprod Fertil. Suppl.*, 2000, 55, 43-53.

294. Slutsker I. Risk associated with cocaine use during pregnancy. *Obstet. Gynecol.*, 1992, 79, 778-789
295. Sprinks M.T., Sellens M.H., Dealtry G.B., Fernandez H. Preimplantation mouse embryos express MHC class I genes before the first cleavage division. *Immunogenetics.*, 1993, 38, 35-40.
296. Sreth P., Fei Y-J., Li H.W., Huang W., Leibach F.H., Ganapathy V. Vloning abd Functional Characterization of sigma receptor from rat brain. *J. of Neurochemistry.*, 1998, 70, 922-931.
297. Steinborn A., von Gall C., Hildenbrand R., Stutte HJ., Kaufmann M. Identification of placental cytokine-producing cells in term and preterm labor. *Obstet Gynecol.* 1998, May 91:329-335.
298. Stewart F. Roles of mesenchymal-epithelial interactions and hepatocyte growth factor –scatter factor (HGF-SF) in placental development. *Rev reprod* 1996 Sep, 1:144-8.
299. Strauss I.H., Grafrols J.F., King B.F. Placenta influences in endocrinology. In: Degroot L.J., ed. *Endocrinology*. v. 3. Philadelphia: W.B. Saunders, 1995, 2171-2206.
300. Strauss I.H., Grafrols J.F., King B.F. Placenta influences in endocrinology. In: Degroot L.J., ed. *Endocrinology*. v. 3. Philadelphia: W.B. Saunders, 1995, 2171-2206
301. Su C.-Y., Chong K.Y., Owen O.E., et al., Constitutive and inducible hsp 70s are involved in oxidative resistance evoked by heat shock or ethanol. *J. Mol. Cardiol.*, 1998, 30, 587-686.
302. Su T.P. Sigma receptors putative links between nervous, endocrine and immune systes. *Eur. J. Biochem.* 1991, 200, 633-642.
303. Su T.P., Hayashi T., Understanding the molecular mechanism of sigma-1 receptor towards a hypothesis that sigma-1 receptors are intracellular amplifiers for signal transduction. *Curr. Med. Chem.*, 2003, 10(20), 2073-8.
304. Su TP, Shukla K, Gund T Steroid binding at sigma receptors: CNS and immunological implications. *Ciba Found Symp* 1990 153 107-13; discussion 113-6.
305. Su T-P., London E. D., Jaffe J. H. Steroid binding at sigma receptors suggests a link between endocrine, nervous, and immune systems. *Science (Wash. DC)*, 1988, 240, 219-221,.

306. Sun Y., Oberley L.W. Redox regulation of transcriptional activators, *Free radic. Biol. Med.*, 1996, 21, 335-348.
307. Svedas E., Nisell H., Vanwijk M.J., Nikas Y., Kublickiene K.R. Endothelial dysfunction in uterine circulation in preeclampsia: can estrogens improve it? *Am. J. Obstet Gynecol.*, 2002, 187, 1608-1616.
308. Szekeres-Bartho J., Egmann T.G., A progesterone-dependent immunomodulatory protein alters the Th1/Th2 balance. *J. Reprod. Immunol.*, 1996, 31, 81-95.
309. Takehara Y., Yoshioka T., Sasaki J. Changes in the levels of lipoperoxide and antioxidant factors in human placenta during gestation. *Acta Med. Okayama.*, 1990, 44, 103-111.
310. Tamimi R., Lagion P., Vatten L.J., Mucci L., Trochopoulos D., Hellerstein S., Ekblom A., Adami H-O., Hsieh C-C. Pregnancy hormones, preeclampsia and implication for breast cancer risk in the offspring. *Cancer Epid, Biomarkers and prevent.*, 2003, 12, 647-650.
311. Telfer J.F., et al. Expression of superoxide dismutase gene. *J Biol Chem*, 1998, 273, 15148-15156.
312. Thellin O., Coumans B., Zorzi W., Igout A., Heinen E. *Curr. Opin. Immunol.*, 2000, 12, 731-737.
313. Trowsdal J., Travers J.P., Bodner W.F., et al. The role of M-CSF and GM-CSF in fostering placental fetal growth and fetal survival. *Transplant.*, 1980, 21, 566-568.
314. Uckan D., Steele A., Cherry, Wang B.Y., Chamizo W., et al., Trophoblasts express Fas ligand and proposed mechanism for immune privilege in placenta and maternal invasion., 1997, 3, 655-662.
315. Ueda H., Yoshida A., Tokutama S., Mizuno K., Maruo J., Matsuno K., Mita S. Neurosteroids stimulate G protein-coupled sigma receptors in mouse brain synaptic membrane. *Neurosci Res.*, 2001, 41, 33-40.
316. van der Ven K., Ober C. *J. Immunol.*, 1994, 153, 5628-5633.
317. Vilner B. J., Bowen W. D. Characterization of sigma-like binding sites of NB41A3, S-20Y, and N1E-115 neuroblastomas, C6 glioma, and NG108-15 neuroblastoma-glioma hybrid cells: further evidence for sigma-2 receptors Kamenka J-M. Domino E. F. eds. . *Multiple Sigma and PCP Receptor Ligands: Mechanisms for Neuromodulation and Neuroprotection?*, : 341-353, NPP Books Ann Arbor, MI 1992.

318. Vilner BJ, John CS, Bowen WD: Sigma-1 and sigma-2 receptors are expressed in a wide variety of human and rodent tumor cell lines. *Cancer Res.* 55, 408-413, 1995.
319. Vince G.S., Jonson P.M. Is there a Th2 bias in human pregnancy? *J. Reprod. Immunol.*, 1996, 32, 101-104.
320. Volpe J.J. Effect of cocaine use on the fetus. *N. Engl. J., Med.* 1992, 327, 399-407.
321. Walker J.M., Bowen W.D., Walker F.O., Matsumoto R.R., De Costa B., Rice K.C. Sigma receptors: biology and function. *Pharmacol. Rev.* 1990, 42, 355-402.
322. Walsh S.W., Progesterone and estradiol production by normal and preeclamptic placentas. *Obstet Gynecol.*, 1988, 80, 1009-1013.
323. Wang G.L., Jiang B.H., Plet E.A., semeza G.L. (1995) Hypoxia inducible factor I is a basic-helix-loop-helix-PAS heterodimer regulated by cellur O tension. *Proc. Natl.Acad. Sci USA*, 92, 561-5614.
324. Wang Y., Walsh S.W. Placental mitochondria as a source of oxidative stress in preeclampsia. *Placenta.*, 1998, 19, 581-586.
325. Watson A.L., Palme M.E., Jauniac E., Burton G.J. Variation in expression of copper/zinc superoxide dismutase in villous trophoblast of the human placenta with gestatin age. *Placenta*, 1997, 18, 295-299.
326. Wegmann T.G., Lin H., Guilbert L., Mosmann T.R. Bidirectional cytokine interaction in the maternal-fetal relationship: is successful pregnancy a Th2 phenomenon? *Immunol. Today.* 1983, 14, 353-356.
327. Wegmann T.G., Lin H., Goilbert L., Masmann T.R. Bidirectional cytpkine interaction in the maternal-fetal relationship: in successful pregnancy a TH2 phenomenon? *Immunol today.*, 1993, 14, 353-356.
328. Wegmann T.G., Lin H., Guilbert I., Mosmann T.R. Bidirectional cytokine interacyions in the maternal-fetal relationship in successful pregnancy a Th2 phenomenon? *Immunol Today.*, 1993, 14, 353-356.
329. Wegmann T.G., Lin H., Guilbert L.J. Cytotoxicity of tumor nectosis factor- α (TNF- α) and gamma onterferon (IFN- γ) against primary human placenta trofoblats. *Placenta.*, 1993. 15, 819-826.
330. Wegner R.H., Gassmann M. Oxygen and the hypoxia-induced factor 1. *Biol. Chem.*, 1997, 387, 609-616.
331. Wilbert-Lampen U., Seliger C., Zilker T., Arendt R.M., Cocaine increases the endothelial release of immunoreactive Endothelin and its concentration in human plasma and urine. *American Heart Asociacion.*, 1998.

332. Wilke R.A., Hsu S.F., Jackson M.B. Dopamine D₄ receptors mediated inhibition of potassium current in neurohypophysial nerve terminals. *J. of Pharmacol. And Experimental Therapeutics*. 1998, 284, 542-548.
333. Wilke R.A., Lapardus P.J., Grandy D.K., Rubinshtein M., Low M.J., Jackson M.B. K⁺ channel modulation in rodent neurohypophysial nerve terminals by sigma receptors and not by dopamine receptors. *Journal of Physiology.*, 1999, 517, 391-406.
334. Wilke RA, Mehta RP, Lupardus PJ, Chen Y, Ruoho AE, Jackson MB, Sigma receptor photolabeling and sigma receptor-mediated modulation of potassium channels in tumor cells. *J Biol Chem*, Vol. 274, Issue 26, 18387-18392, 1999.
335. Wolfe SA, Culp SG, De Souza EB, Sigma –receptors in endocrine organs: identification, characterization, and autoradiographic localization in rat pituitary, adrenal, testis, and ovary. *Endocrinology* 124 1160-1172 1989.
336. Wolfe, S. A., Jr., Ha, B. K., Whitlock, B. B., and Saini, P. *****(1997) *J. Neuroimmunol.* **72**, 45-58. Vilner BJ, John CS, Bowen WD: Sigma-1 and sigma-2 receptors are expressed in a wide variety of human and rodent tumor cell lines. *Cancer Res.* 55, 408-413, 1995
337. Yamakura F., Taka H., Fujimura T., Murayama K. Inactivation of human manganese-superoxide dismutase by peroxynitrite is caused by exclusive nitration of tyrosine 34 to 3-nitrotyrosine. *J. Biol. CChem.*, 1998, 273, 14085-14089.
338. Zeisler H., Sator M.O., Joura E.A. Serum level of progesterone on patients with preeclampsia. *Wien. Lkin. Wochenschr.*, 2000, 21, 362-364.
339. Zenclussen A.C., Fest S., Joachim R., Klapp B.F., Arck P. Introducing a mouse model for pre-eclampsia: adoptive transfer of activated Th1 cells leads to pre-eclampsia-like symptoms exclusively in pregnant mice., *Eur. J. Immunol.*, 2004, 34, 377-387.
340. Zhou Y., McMaster M., Woo K., et al., *Am J. Pathol.*, 2003, 160, 1405-1423.

