

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი

ხელნაწერის უფლებით

თინათინ ხეცურიანი

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

14.00.16 - პათოფიზიოლოგია

მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორის სამეცნიერო ხარისხის მოსაპოვებლად
წარმოდგენილი დისერტაციის

ავტორეფერატი

თბილისი - 2006

ნაშრომი შესრულებულია თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტში

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

- ოფიციალური ოპონენტები:** - ნინო მაისურაძე, მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი, პროფესორი (14.00.16);
- დავით ხეროდინაშვილი, მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი, პროფესორი (14.00.01);
 - ნატალია პავლიაშვილი, მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი, პროფესორი (14.00.16).

დისერტაციის დაცვა შედგება 2006 წლის ----- საათზე თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტში სადისერტაციო საბჭოს m 14.16 №6 სხდომაზე (0160, თბილისი, ვაჟა ფშაველას გამზ., 29).

დისერტაციის გაცნობა შეიძლება თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის ბიბლიოთეკაში (0160, თბილისი, ვაჟა ფშაველას გამზ., 29).

ავტორეფერატი დაიგზავნა 2006 წლის -----

სადისერტაციო საბჭოს სწავლული მდივანი, მედიცინის მეცნიერებათა კანდიდატი, დოცენტი -

~ ~

ნაშრომის ზოგადი დახასიათება პრობლემის აქტუალობა:

ორსულის და ნაყოფის ორგანიზმი განსაკუთრებით მგრძობიარეა ადამიანზე სულ უფრო მზარდი ინტენსივობით მოქმედ მრავალფეროვან სტრეს-ფაქტორის მიმართ. 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, Kkintraia n., 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 მიძიმე გართულებას – პრეეკლამპსიას.

პრეეკლამპსია – ორსულობისათვის სპეციფიკური სინდრომია, რომელიც კლინიკურად ვლინდება გესტაციის 20 კვირის შემდეგ. პრეეკლამპსია გვხვდება ორსულების 2-7%-ში და მშობიარე ქალების სიკვდილობის ძირითადი მიზეზია აშშ-ში 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, მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ჟანგვითი სტრესი და აზოტის ჟანგის უკმარისობა (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 პეროქსინიტრიტად გარდაქმნის ან NO-სინთაზას 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 ძალუდთ დედის ორგანიზმში ენდოთელუმის დისფუნქციის გამოწვევა. დასაშვებია, რომ ჰიპოქსიურ პლაცენტაში ოქსიდაციური სტრესის განვითარების შედეგად მცირდება ანტიოქსიდაციური 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 ასრულებს 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 მეტყველებს. ეს გარემოება NO-სა და ენდოთელინის შემცველობის, მათი ურთიერთდამოკიდებულების მექანიზმების დაწვრილებით შესწავლის საჭიროებას ბადებს.

ცნობილია, რომ ორსულობასთან დაკავშირებული დაკავშირებული კრუნჩხვების პათოგენეზში დიდი მნიშვნელობა აქვს σ_1 რეცეპტორებს. ისინი ამოდულირებენ ნეიროკიპოფიზის პეპტიდერგიული 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 პროცესის, ენდოგენური სტეროიდული ჰორმონების ბიოსინთეზის, ენდოკრინული და იმუნური პასუხის (Su, 1993, Bowen, 1993), ორგანოთა მოტორული ფუნქციის რეგულაციაში. σ_1 რეცეპტორები აინჰიბირებენ იმემია-ინდუცირებული გლუტამატის გამოყოფას და პოსტინაპსური 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, პრეეკლამპსიისათვის 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 htwtgjht,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 პრეეკლამპსიის 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 პრეეკლამპსიის 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 პრეეკლამპსიის 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 პათოგენური 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 ჟანგის ინტენსივობის (სპინმონიშნული ჟანგბადის და ლიპიდების თავისუფალი რადიკალების, აზოტის ჟანგის) ამსახველი პარამეტრები ეპრ-სპექტროსკოპიული მეთოდით, სპინხაფანგების გამოყენებით.

ბ. სისხლში ანტიოქსიდაციური ფერმენტების (ცერულოპლაზმინის, Fe^{3+} -ტრანსფერინის, კატალაზას, გლუტათიონრედუქტაზას, სუპეროქსიდდისმუტაზას გლუკოზო-6-ფოსფატდეჰიდროგენაზას) და პროოქსიდაციური სისტემის (Mn^{2+} , Fe^{2+} იონების, ლიპიდების და ჟანგბადის თავისუფალი რადიკალების, აზოტის ჟანგის) და

აგრეთვე Met-Hb, დეჰოქსიჰემოგლობინის NO-სთან კომპლექსების (Hb-NO) შემცველობა ეპრ-სპექტროსკოპიის და სპექტროფოტომეტრული მეთოდების გამოყენებით.

გ. სისხლში ქოლესტეროლის და ტრიგლიცერიდების შემცველობის განსაზღვრა.

2. პრეეკლამპსიისა და ეკლამპსიის პათოგენეზში σ_1 რეცეპტორების როლის დადგენის $v b p y b s$ $g k f w t y n f i b$ σ $h t w t g n j h t, b c$ $u f y c f p q d h f$ რადიოლიგანდური მეთოდით ფიზიოლოგიური და პრეეკლამპსიით გართულებული ორსულობის დროს (კლინიკაში).
3. ფიზიოლოგიურად და პრეეკლამპსიით 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 ანტიოქსიდაციური პრეპარატების ნაკრების (აქტოვეგინი _ ვიტამინი C + ვიტამინი 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 ანტიოქსიდაციური) 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 ესტრადიოლის) 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 ანტიოქსიდაციური 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 პრეეკლამპსიის ანტიოქსიდაციური პრეპარატების ნაკრებით (აქტოვეგინი + ვიტამინი E + ვიტამინი C) და პლაფერონ ლბ-თი ეფექტური მკურნალობა კიდევ ერთხელ ადასტურებს ოქსიდაციური სტრესის მნიშვნელოვან როლს პრეეკლამპსიის პათოგენეზში.

ნაშრომის პრაქტიკული ღირებულება.

1. ჩატარებული გამოკვლევის საფუძველზე დადგენილია პრეეკლამპსიით მიმდინარე ორსულობის განვითარების ზოგიერთი ახალი მექანიზმები, კერძოდ, σ_1 რეცეპტორების როლი ამ სინდრომის პათოგენეზში. მიღებული შედეგები საშუალებას გვაძლევს პრეეკლამპსიის დროს σ_1 რეცეპტორების პოტენციური თერაპიული სამიზნეების როლში გამოყენების შესაძლებლობის შესახებ გავაკეთოთ დასკვნა.
2. დადგენილია პლაცენტის ოქსიდაციური დაზიანების როლი პრეეკლამპსიის 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 [ანტიოქსიდაციური პრეპარატების ნაკრების (აქტოვეგინი + ვიტამინი C + ვიტამინი E) და პლაფერონ ლბ-ს] ორსულთა პრეეკლამპსიის მკურნალობის სქემაში.

ნაშრომის აპრობაცია.

დისერტაციის ძირითადი დებულებები მოხსენებულია... თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის პათოფიზიოლოგიის კათედრის და საქართველოს პათოფიზიოლოგთა ასოციაციის გაერთიანებული სხდომაზე.

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.

მასალა და მეთოდები

პაციენტების შერჩევა

კლინიკური დაკვირვებები და ლაბორატორიული კვლევები ჩატარდათ 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.

გამოსაკვლევ 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 გამოკვლევისას 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, საშოს 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.

პრეეკლამპსიის დიაგნოსტიკისათვის ყურადღება ექცეოდა ანამნეზს, ობიექტურ ჩივილებს და კლინიკურ სიმპტომებს. პრეეკლამპსიის 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.

პრეეკლამპსიის მსგავსი სინდრომის ექსპერიმენტული მოდელირება ცხოველებში.

ლიტერატურაში არსებობს პრეეკლამპსიის მსგავსი სინდრომის მთელი რიგი ექსპერიმენტული მოდელები, 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 (N^ω-L-arginine metylesther) ქრონიკული ადმინისტრაცია (Martinez-Orgado J., et al., 2004), ენდოტოქსინის ან Flt1 (ვასკულარული ენდოთელური ზრდის ფაქტორის ანტაგონისტის) დაბალი დოზების სისტემური 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 სინტეზური 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 ანტიოქსიდაციური 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+ანტიოქსიდაციური 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 ანტიოქსიდაციური 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).

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 ზემალაღ 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 mVt (Галаган М.Е., и др., 1997).

სისხლში და პლაცენტაში პეროქსილრადიკალების (LOO·) განსაზღვრის მიზნით ვიყენებდით სპინხაფანგს α-ფენილ-ტერტ ბუტილნიტრონი (PBN) (SIGMA), რომელიც შეგვყავდა ინტრაპერიტონიალურად დოზით (PBN-ის 150 მმ/ლ-ზე Tris-ბუფერის 25 მმ/ლ (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 mVt.

სისხლში ჟანგბადის თავისუფალი რადიკალების (სუპეროქსიდრადიკალების) განსაზღვრის მიზნით ვიყენებდით სპინ-ხაფანგს 5,5 დიმეთილ-I-პიროლინ-IV-ოქსიდს (DMPO) (SIGMA). ვაწარმოებდით სისხლის ინკუბაციას DMPO-თან (დოზით 50 mM 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 mVt. (Kramer H.J., et al., 1994).

ბიოქიმიური კვლევები

სისხლის შრატში კატალაზას აქტივობის განსაზღვრა

ანტიოქსიდაციურ ფერმენტ კატალაზას აქტივობას ვსაზღვრავდით Aebi-ის მეთოდით (1984), რომელიც მოდიფიცირებული იქნა M. A. Королюк, Л. И. Иванова-ს და სხვების მიერ (1988) სპექტროფოტომეტრ CФ-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 CФ-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, $22,2 \cdot 10^3 \text{ მ M}^{-1} \text{ სმ}^{-1}$.

სისხლის შრატში სუპეროქსიდდისმუტაზას (სოდ) აქტივობის განსაზღვრა

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

ერთროციტებს ვრეცხავდით ფიზიოლოგიურ ხსნარში. 0.5 მლ ერთროციტული მასის ჰემოლიზს ვახდენდით 0,5 მლ M tris- HCl-ით ($\text{pH}=7,4$). 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 მლ M 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 $t=30^\circ\text{C}$ ტემპერატურაზე და ამის შემდეგ ისევ ვზომავდით ოპტიკურ სიმკვრივეს. რეაქციაზე ვმსჯელობდით შთანთქმას შორის მიღებული სხვაობით, აქტივობის ერთეულად ვიღებდით ნიტროლურჯი

ტეტრაზოლის აღდგენის რეაქციის დამუხრუჭების 50%-ს. ფერმენტის აქტივობას გამოვხატავდით 1 მლ ერთოროციტებზე.

გლუტათიონ რედუქტაზას აქტივობა.

გლუტათიონ რედუქტაზას აქტივობას ვსაზღვრავდით ერთოროციტებში «Glutathion Reductase Assay Kit» (SIGMA) ნაკრების გამოყენებით; ფერმენტის აქტივობას გამოვხატავდით NADP-მდე დაჟანგული NADPH –ის ნანომოლების რაოდენობით ერთოროციტების 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 ლოსჰი-ს ფირმის აპარატით ლეფლუხ 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% homogenate 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 განაპატჰყ და თანაავტორების მიერ (1999). რადიოაქტიური ლიგანდის როლში გამოყენებული იყო [3H] SKF 10047 (DuPont-NEN) (Boston, MA), სპეციფიკური აქტივობით 21 Кюри/ммоль. ამისათვის მემბრანული ფრაქციის 100 μგ 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 μ ლ-ს. რეაქციას ვაჩერებდით ცივ ბუფერის 5 მლ-ის დამატების მეშვეობით და მიღებულ ნარევი ექვემდებარებოდა ფილტრაციას Whatman GF/F (ფორების ზომა, 0.7 მმ) ფილტრში. ფილტრებს ვრეცხავდით ცივი ბუფერის 30 მლ-ში და ფილტრებზე რადიაქტიულობას ვსაზღვრავდით თხევად-სცინტილაციური მრიცხველის საშუალებით. A არასპეციფიკურ შეკავშირებას ვსაზღვრავდით ინკუბირებულ სინჯში 10 μ M-ის შეყვანის შემდეგ. სპეციფიკური შეკავშირების განსაზღვრისათვის ვანგარიშობდით სხვაობას ტოტალური და არასპეციფიკური შეკავშირებებს შორის.

ჰისტოლოგიური კვლევები.

H₃ისტოლოგიური კვლევებისათვის პლაცენტის ქსოვილოვანი ანათლები ფიქსირდებოდა 12%-ან ფორმალინში და ყალიბდებოდა ცელოდიინში. ანათლებს ვღებავდით ჰემატოქსილინ-ეოზინით.

სტატისტიკური დამუშავება.

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

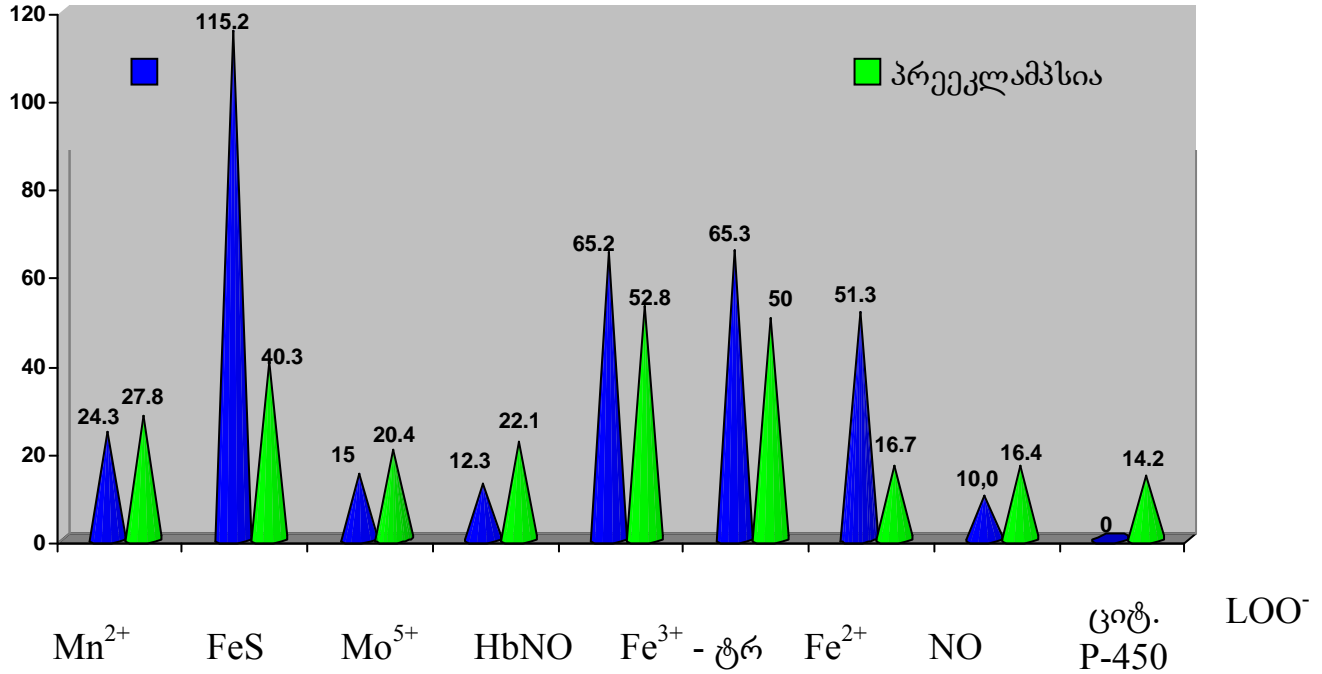
საკუთარი შედეგები და მათი განსილვა

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

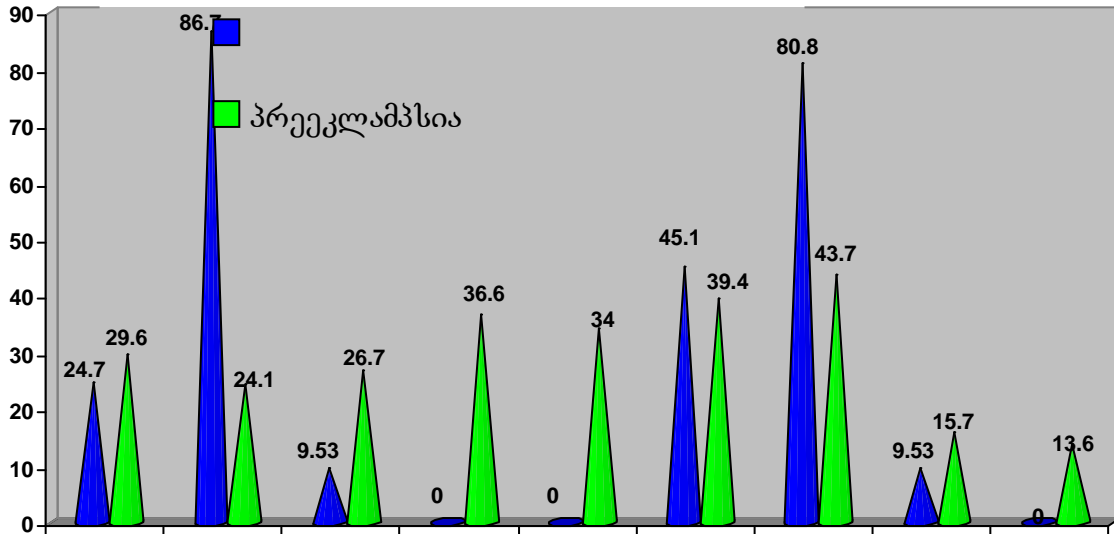
ჩვენი კვლევების შედეგებიდან გამომდინარეობს, რომ ფიზიოლოგიური ორსულობის დროს მეტაბოლური პროცესების ინტენსივობა პლაცენტას ფეტალურ და საშვილოსნოს მიმდებარე უბნებში განსხვავებულია. ნაყოფის მიმდებარე ქსოვილისათვის დამახასიათებელია მიტოქონდრიებში მიმდინარე ჟანგვითი მეტაბოლიზმის, ენერგოგენეზისა და სტეროიდოგენეზის მაღალი აქტივობა, რაც შესაბამისი ეპრ სიგნალების (FeS-ცენტრების, ფერიციტოქრომ P-450-ის, Fe²⁺ და Mn²⁺-იონების, Fe³⁺-ტრანსფერინის, Mo⁵⁺-ქსანტინოქსიდაზას) გაცილებით მაღალი ინტენსივობით ვლინდება (დიაგრამა 1, 2, 3).

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.

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

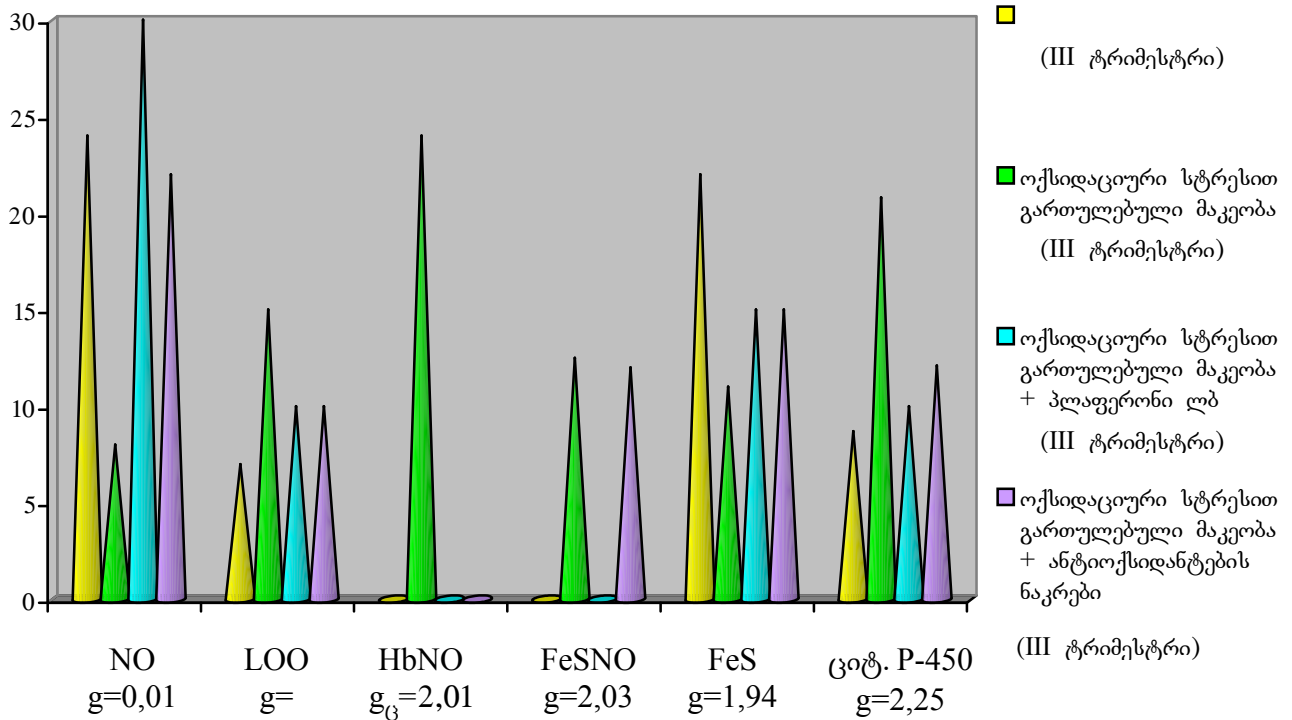


პლაცენტას პარამაგნიტური ცენტრები ფიზიოლოგიური და პრეკლამპსიით მიმდინარე ორსულობის დროს ნაყოფის მიმდებარე



დიაგრამა 3

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



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 მიმართულეებით არტერიული სისხლის A 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

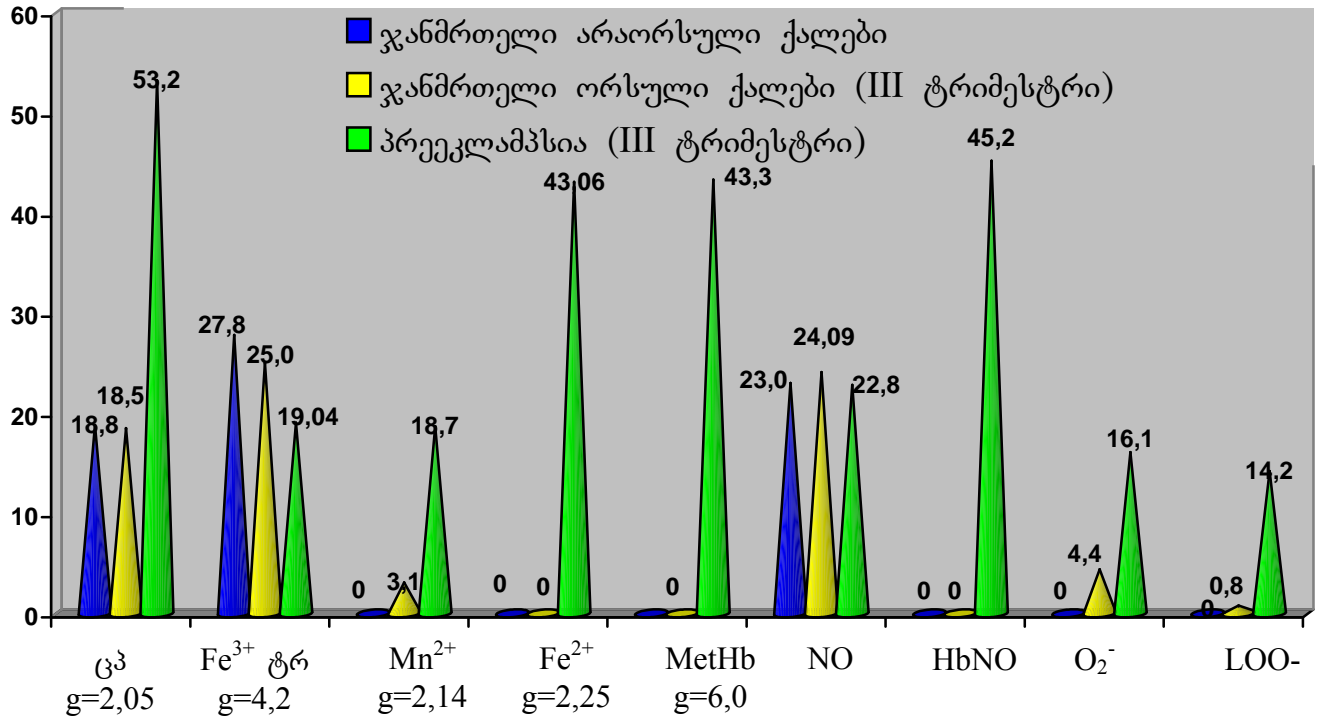
ატარებს კომპენსატორულ ხასიათს, თრგუნავს ელექტრონულ ტრანსპორტს IV კომპლექსის უბანში, აქვეითებს მიტოქონდრიული სუნთქვის ინტენსივობას და ამ გზით უზრუნველყოფს ჟანგბადის მოხმარების შემცირებას, მიტოქონდრიების მემბრანული პოტენციალის შენარჩუნებას და ანაერობიოზული უჯრედების დაზიანებისაგან დაცვას (Marphy M.P., 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 (დიაგრამები 1, 2, 3), სუპეროქსიდრადიკალების (O_2^-), ლიპოპეროქსიდ-რადიკალების (LOO·), Mn^{2+} იონების ეპრ სიგნალები (დიაგრამები 4, 5) და ანტიოქსიდაციური ფერმენტების, კატალაზასა და სუპეროქსიდდისმუტაზას აქტივაცია (დიაგრამები 6, 7) 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

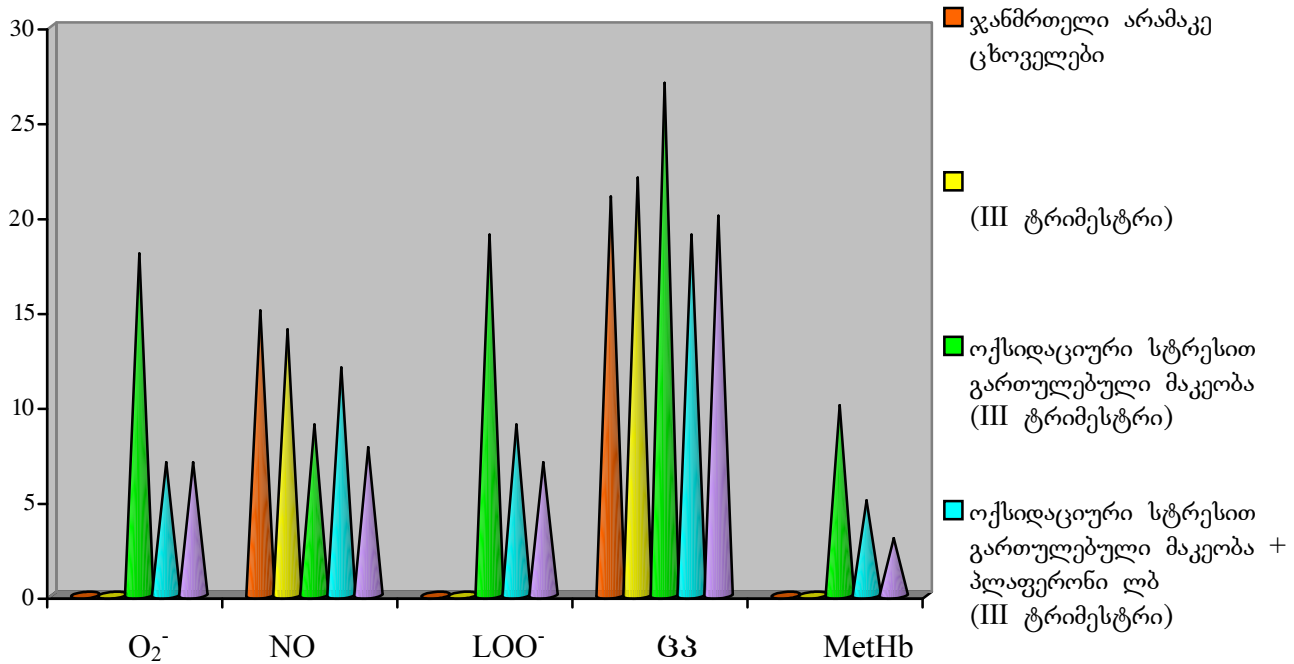
დიაგრამა №4

სისხლის პარამაგნიტური ცენტრები ფიზიოლოგიური და პრეეკლამპსიით მიმდინარე ორსულობის დროს



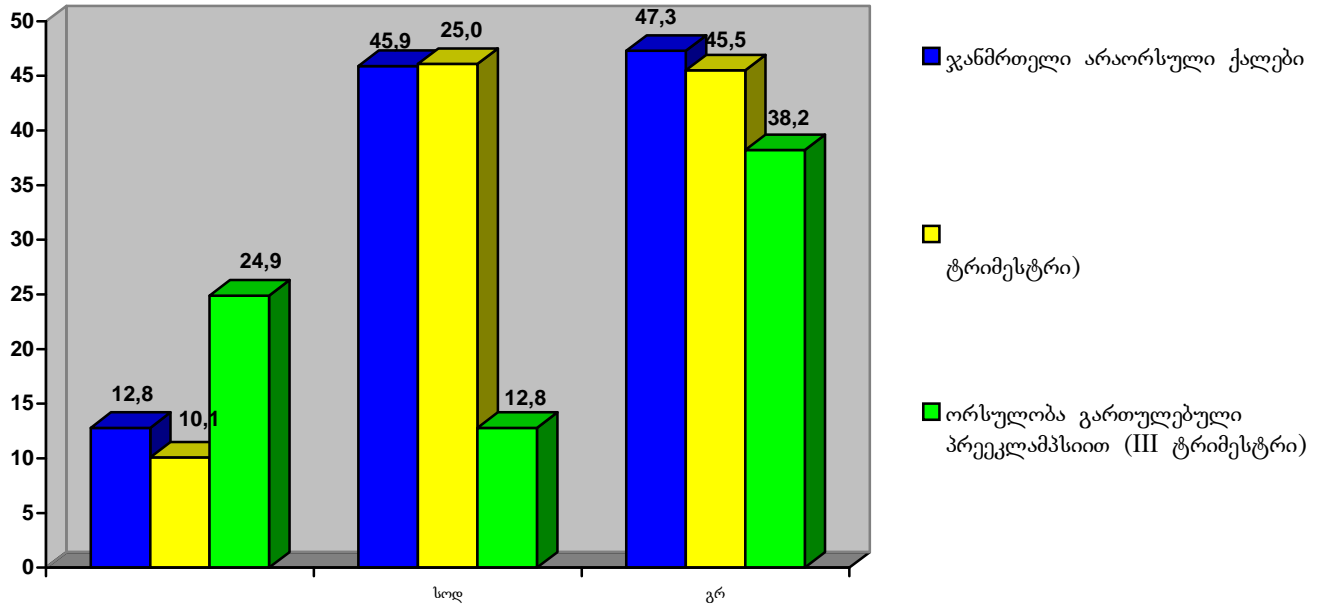
დიაგრამა №5

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



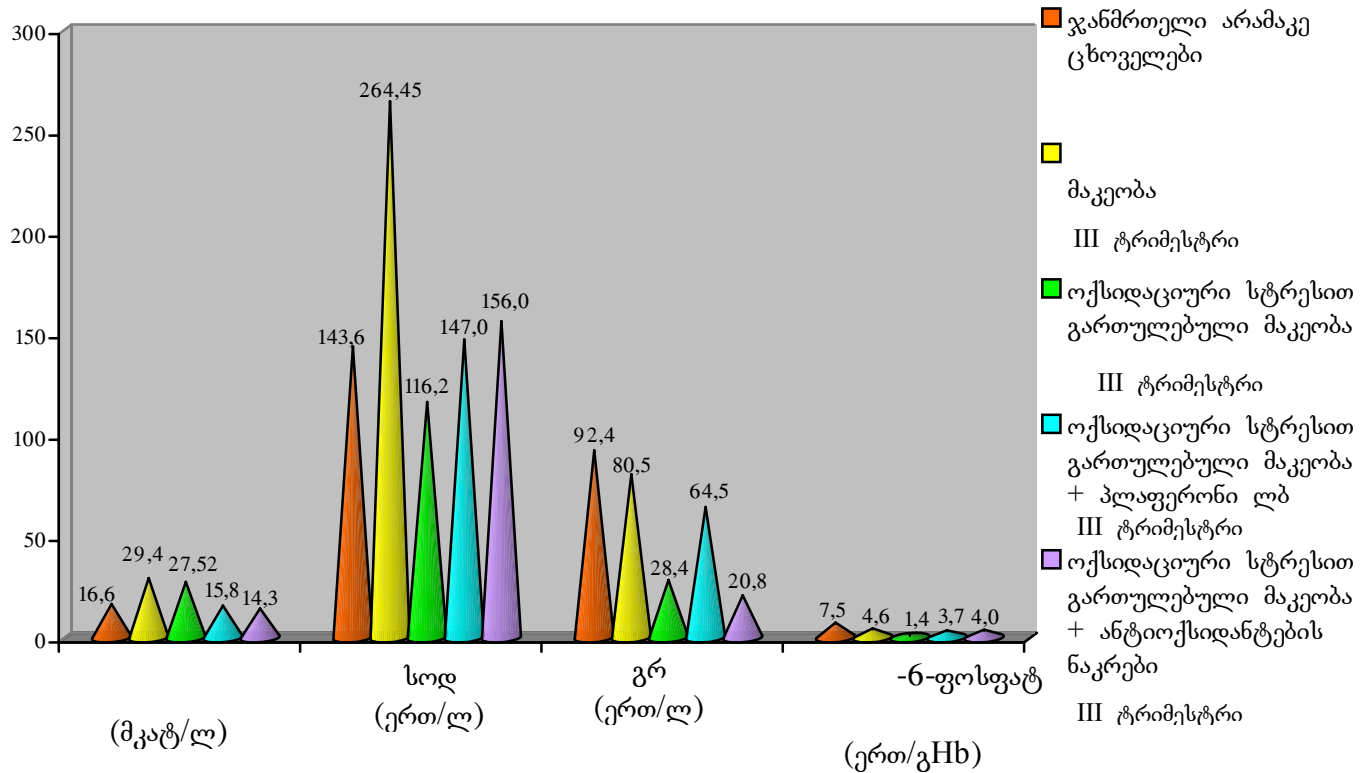
დიაგრამა №6

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



დიაგრამა 7

მაკე ზღვის გოჭების სისხლის ანტიოქსიდაციური ფერმენტების აქტივობა
ფიზიოლოგიურად, ოქსიდაციური სტრესის პირობებში მიმდინარე მაკეობის და მისი
მკურნალობის დროს



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).

პრეეკლამპსიის 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 გამლიერებული აპოპტოზი იწვევს პოლი-ADP-რიბოზა-პოლიმერაზას (PARP) აქტივაციას (Myalt 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 გაღრმავებას, ჟანგბადის

რეაქციული ნაერთების გენერატორების (ქსანტინოქსიდაზას) გაძლიერებულ წარმოქმნას და ჟანგვითი სტრესის ინტენსიფიკაციას. ამას ხელს უწყობს პლაცენტაში ანტიოქსიდაციური 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 მაკე ზღვის გოჭების სისხლში ვლინდება ინტენსიური სუპეროქსიდრადიკალების (O_2^-), ლიპოპეროქსიდების ($LOO\cdot$), Mn^{2+} -იონების და მეთემოგლობინის (MetHb) ეპრ სიგნალები (დიაგრამა 4). 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 ანტიოქსიდაციურ სისტემებს შორის ბალანსის დარღვევას, რაც ანტიოქსიდაციური დაცვის სისტემის ფერმენტების (ცერულოპლაზმინის, სოდ-ის, გლუტათიონ რედუქტაზას და გლუკოზო-6-ფოსფატ დეჰიდროგენაზას) ინაქტივაციით ვლინდება (დიაგრამა 6, 7). მაშასადამე, პრეეკლამპსიის დროს ირღვევა ბალანსი სისხლის პრო- და ანტიოქსიდაციურ 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,

სცინციტიოტროფობლასტებში 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 მნიშვნელოვან როლის შესახებ. პლაცენტაში გამოვლენილია eNO- და iNO-სინთაზური სისტემები: ბუსუსოვან სისხლძარღვებში და სცინციტიოტროფობლასტებში 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 ვაზოდიატატური აქტივობის (Williams D.J., et al., 1997) და ტროფობლასტების ფუნქციების რეგულაციის უნარის გამო (Gaglotti C., et al., 2000) მას მნიშვნელოვანი როლი ენიჭება ორსულობის ფიზიოლოგიური მიმდინარეობის რეგულაციაში. პლაცენტაში ბლასტოციტების იმპლანტაცია (Gaglotti 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 შემცველობის შემცირება გამოწვეული შეიძლება იყოს პრეეკლამპსიისათვის დამახასიათებელ თავისუფალრადიკალური ჟანგვის 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 (დიაგრამები 1, 2, 5) 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 მგრძობიანობის 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 Pპლაცენტას დარღვეული მეტაბოლიზმის ტოქსიური პროდუქტების მოხვედრა იწვევს სისხლძარღვების ვაზორეაქტიულობის ცვლილებებს. ამ პროცესში განსაკუთრებული როლი ენიჭება

რისეთ ვაზოაქტიურ ნივთიერებებს, როგორცაა აზოტის ჟანგი (NO), ენდოთელინი და ვაზოაქტიური სტეროიდული ჰორმონები.

ჩვენი კვლევის შედეგებიდან გამომდინარეობს, რომ ფიზიოლოგიური ორსულობის დროს სისხლში აზოტის ჟანგის შემცველობა მნიშვნელოვნად არ იცვლება ჯანმრთელი არაორსული ქალებისათვის დამახასიათებელ მაჩვენებლებთან შედარებით. პრეკლამპსიის დროს როგორც კლინიკაში, ასევე ექსპერიმენტში სისხლში თავისუფალი აზოტის ჟანგის შემცველობა სტატისტიკურად სარწმუნოდ მცირდება (დიაგრამები 4, 5). 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).

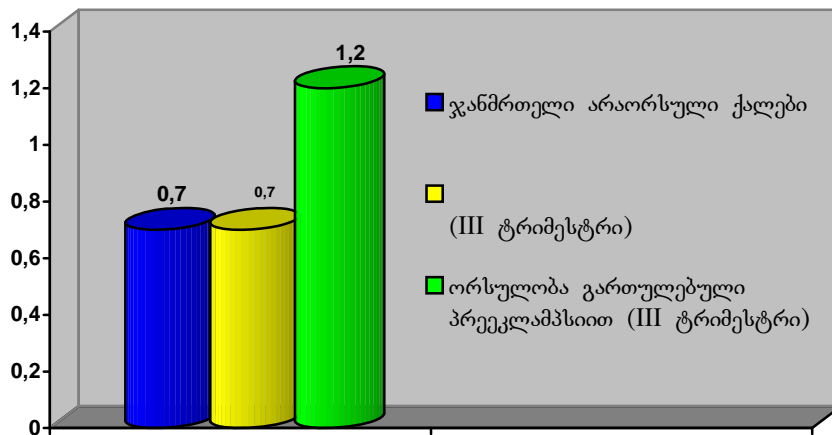
ენდოთელინი-1 – ენდოგენური პეპტიდი, მახასიათებელი პოტენციურად ძლიერი ვაზოკონსტრიქტორული აქტივობით. პრეკლამპსიით გართულებული ორსულების და ზღვის გოჭების ოქსიდაციური სტრესით გართულებული მაკეობის მესამე ტრიმესტრში სისხლში ჩვენს მიერ გამოვლენილია ენდოთელინი-1-ის დონის მომატება (დიაგრამა 8). აღსანიშნავია, რომ ლიტერატურული მონაცემების თანახმად (Khedum S.M., et al., 2002, Naiker S., et al., 2001, Slowinski T., et al., 2002) ენდოთელინი-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 მიმართულებით 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).

დიაგრამა №8

სისხლში ენდოთელინის შემცველობა ფიზიოლოგიურად მიმდინარე და პრეეკლამპსიის სინდრომით გართულებული ორსულობის დროს



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 ენდოთელური 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 თააავტორებმა 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).

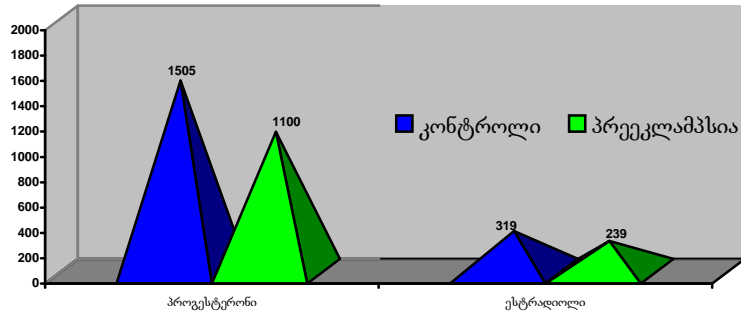
ღქოლესტეროლის პროგესტერონად კონვერსია იწყება მიტოქონდრიების შიგა მემბრანაზე ქოლესტეროლის გვერდითი ჯაჭვის პრეგნენალონამდე გახლეჩვის დესმოლაზურ რეაქციაში (Strauss I.H., et al., 1995), რომელიც კატალიზდება პლაცენტის ტროფობლასტებში ექსპრესირებულ ციტოქრომ P450-ით (Strauss I.H., et al., 1996). ციტოქრომი P-450 აგრეთვე მონაწილეობს სხვადასხვა სტეროიდების ჰიდროქსილირებაში 11 β მდგომარეობაში. ამ რეაქციებში ელექტრონების დონორის როლს ასრულებს ადრენოდოქსინი, რომელსაც აღადგენს NADPH-დამოკიდებული ადრენოდოქსინრედუქტაზა. ციტოქრომ P-450 პარამაგნიტურია დაქანგულ 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 (დიაგრამა 3). ეს მონაცემები კორელირებს ჰორმონული გამოკვლევის შედეგებთან პრეეკლამპსიით გართულებული ორსულობის დროს ორსული ქალების და ექსპერიმენტული ცხოველების სისხლში პროგესტერონის და ესტრადიოლის შემცველობის შემცირების შესახებ (დიაგრამები 9, 10). 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.

დიაგრამა №9

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

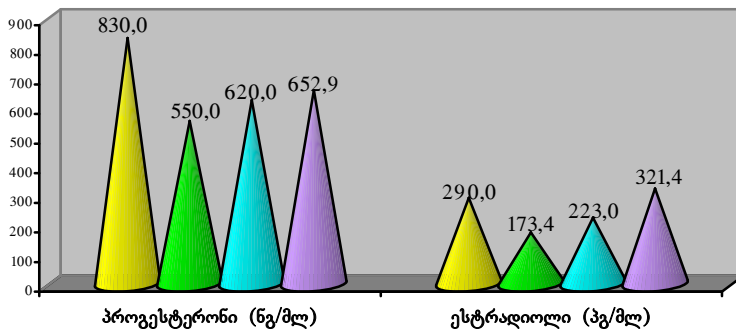


ორსულობის დროს პროგესტერონს მნიშვნელოვანი როლი ენიჭება ელექტროლიტური ბალანსის შენარჩუნებაში და სისხლძარღვების ბაზალური ტონუსის რეგულაციაში. ორსულების სისხლში პროგესტერონის მაღალი შემცველობა უზრუნველყოფს სისხლის პლაზმაში K^+ იონების შემცველობის შენარჩუნებას (Ehrlich E.N., Lindheimer M. D., 1972), რომლებიც არეგულირებენ Na^+ და Cl^- -ის ნაკადს, მემბრანულ პოტენციალს, წელი 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 პრეკლამპსიისათვის დამახასიათებელი ჰიპერტენზიის, პროტეინურიის და შეშუპების განვითარებით. I. Buhimschi (1995) და Q. P. Liao (1996) და თანავტორებმა აჩვენეს, რომ პროგესტერონის ინექციები ხელს უწყობენ ვირთაგვებში LNAME-ინდუცირებული ჰიპერტენზიის დაქვეითებას (Buhimschi I., et al., 1995, Liao Q.P., et al., 1996).

დიაგრამა 10

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



(III ზრიმესჯრი)



ოქსიდაციური სტრესით გართულებული მაკეობა (III ზრიმესჯრი)



ოქსიდაციური სტრესით გართულებული მაკეობა + პლაფერონი ლბ (III ზრიმესჯრი)



ოქსიდაციური სტრესით გართულებული მაკეობა + ანტიოქსიდანტების ნაკრები (III ზრიმესჯრი)

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 Aკტ-კინაზას კომპლექსზე ზემოქმედების გზით (Shaul P.W., 1999, Darblade B., et al., 2002).K 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.

პროცესების განვითარების, გენეტიკური დარღვევების და ლიპიდური მეტაბოლიზმის ცვლილებების გარდა ორგანიზმის იმუნოდაპტაციური თვისებების დაქვეითებას მნიშვნელოვანი როლი ენიჭება [Cooper et al., 1993]. Bხოლო 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), გასტროინტენსტივიურ 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).

არსებობს უამრავი მონაცემები σ_1 რეცეპტორების იმუნური ფუნქციის რეგულაციაში მნიშვნელოვანი როლის შესახებ (Ganaparthy 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 ალოტრანსპლანტანტის მიმართ მწვავე რეაქციის დათრგუნვას (Carayon et al., 1995).

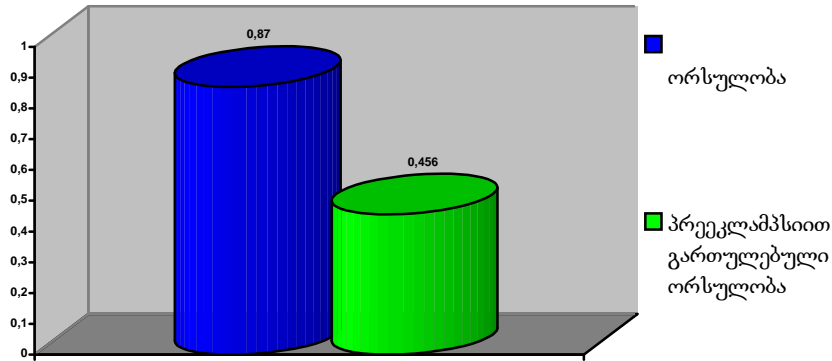
ჩვენი კვლევებით დადგინდა, რომ პრეეკლამპსიით გართულებული ორსულობის დროს მშობიარე ქალების პლაცენტაში σ_1 რეცეპტორების რაოდენობა მკვეთრად იზრდება (დიაგრამა 11), რაც უკუკორელირებს სისხლში პროგესტერონის შემცველობის ცვლილებებთან (დიაგრამა 9).

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.

დიაგრამა 11

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



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 (InsP₃) რეცეპტორთან ურთიერთქმედების შედეგად.

σ₁ აგონისტების (კოკაინი, პენტაზოცინი, სტეროიდები) ზემოქმედების შედეგად შესაძლებელია σ₁ რეცეპტორი/ანკირინ B კომპლექსის ინოზიტოლ 1,4,5-ტრიფოსფატთან (InsP₃) დისოციაცია (Hayashi T., Su T.P. , 2001 Hayashi T., Su T.P. , 2001), რაც InsP₃-ის რეცეპტორთან შეკავშირების გაძლიერებას და უჯრედში კალციუმის ნაკადის გაზრდას განაპირობებს. აღმოჩნდა რომ σ₁ რეცეპტორების ლიგანდები (კოკაინი) ასტიმულირებენ ენდოთელინის გამოყოფას, რაც მტკიცდება ენდოთელურ უჯრედებზე σ₁-შემაკავშირებელი საიტების არსებობით (Wilbert-Lampen U., 1998).

σ₁ რეცეპტორების ბლოკადა სექს-სტეროიდების, ან ანტიფსიქოტური აგენტების მემვეობით ენდოგენურად ინდუცირებული ვაზომოტორული დარღვევების აღდგენას უზრუნველყოფს (Wilbert-Lampen U., et al., 1998). აქედან გამომდინარე, ჩვენი აზრით პროგესტერონის ვაზოაქტიულობა და ელექროლიტური ბალანსის რეგულაციის უნარი განპირობებულია σ₁ რეცეპტორებთან ურთიერთქმედებით. არ არის გამორიცხული, რომ პროგესტერონი კალციუმის ნაკადის σ₁ რეცეპტორების აქტივობაზე დამოკიდებული რეგულაციის მემვეობით 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) თუ 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 თუ 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 უარყოფიტი კორელაციის არსებობის შესახებ პრეეკლამპსიით გართულებული და ფიზიოლოგიური ორსულობის დროს (Kuwajima 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 ანტიოქსიდაციური 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-arginis) (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 ანტიოქსიდაციური პრეპარატების (აქტოვეგინის, C და E ვიტამინების) ნაკრები.

პლაფერონ ლბ-ს გააჩნია ანტიოქსიდაციური, იმუნომოდულატორული, NO-მოდულატორული აქტივობა. მრავალი კვლევების 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 ორგანოების, 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.

ვიტამინი – ბიოლოგიური მემბრანების და სისხლის ლიპიდების უნივერსალური ანტიოქსიდანტია. იგი განსაკუთრებით ეფექტურია სუპეროქსიდრადიკალების დეტოქსიკაციის დროს, მაგრამ არ ავლენს აქტივობას ჰიდროქსილრადიკალებთან

ურთიერთქმედებაში. Bბიოლოგიურ სითხეებში (სისხლში) მნიშვნელოვანი როლი ენიჭება C ვიტამინს.

როგორც ჩვენი კვლევების შედეგებიდან გამომდინარეობს, ექსპერიმენტული პრეკლამპსიის დროს ჩვენს მიერ გამოყენებული ორივე სამკურნალო საშუალება ხელს უწყობენ ორგანიზმში ჟანგვითი მეტაბოლიზმის გაუმჯობესებას, რაც სოდ-ის, ცერულოპლაზმინის და გლუკოზო-6-ფოსფატ-დეჰიდროგენაზას ფერმენტული აქტივობის აღდგენით (დიაგრამა 7), სისხლში და პლაცენტაში ჟანგბადის და ლიპიდების თავისუფალი რადიკალების წარმოქმნის დაქვეითებით (დიაგრამები 3, 5) ვლინდებოდა. აღსანიშნავია, რომ პლაფერონ ლბ-ს ზემოქმედების ფონზე გლუტათიონ რედუქტაზას აქტივობა იზრდებოდა, ხოლო ანტიოქსიდაციური პრეპარატების ნაკრების ზეგავლენით არ იცვლებოდა პრეკლამპსიისათვის დამახასიათებელ დონესთან შედარებით. P

პლაფერონ ლბ და ანტიოქსიდაციური პრეპარატების ნაკრები ხელს უწყობდა პლაცენტის მიტოქონდრიებში ATP-ის და სტეროიდული ჰორმონების სინთეზში მონაწილე ელექტრონული სატრანსპორტო ჯაჭვების მუშაობის აღდგენას (დიაგრამა 3), ქსოვილში 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 ანტიოქსიდაციური 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 სიხლში პროგესტერონის და ესტრადიოლის შემცველობის მომატებით ვლინდება.

უნდა აღინიშნოს, რომ, ანტიოქსიდაციური პრეპარატების ნაკრების გამოყენების შემთხვევაში სისხლში გამოვლინდა ესტრადიოლის და ენდოთელინის შემცველობის განსაკუთრებით ეფექტური ზრდა (დიაგრამა 10), 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 ანტიოქსიდაციური პრეპარატების ნაკრებისაგან განსხვავებით, პლაფერონ ლბ ანტიოქსიდაციური 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 (Hozadze L. II др., 2005).

მაშასადამე, ჩვენი ექსპერიმენტული კვლევებიდან ნათლად ჩანს, რომ ანტიოქსიდაციური პრეპარატების ნაკრები (აქტოვეგინი + ვიტამინი E + ვიტამინი C) და პლაფერონ ლბ სხვადასხვა მექანიზმების საშუალებით უზრუნველყოფენ მკვეზღვის გოჭების ორგანიზმში ჟანგვითი მეტაბოლიზმის სტაბილიზაციას და ხელს უწყობენ პლაცენტაში ვასკულარიზაციის გაუმჯობესებას, სინციტიოტროფობლასტების 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, Fe^{2+} -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 მიზეზს 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 დაზიანების 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 α რეცეპტორების რაოდენობა. უკანასკნელი განაპირობებს ელექტროლიტური ბალანსის დარღვევას, ენდოთელინ-1-ის შემცველობის მომატებას, სისხლძარღვების ჰიპერრეაქციულობას, ჰიპერტენზიის და პრეეკლამპსიის განვითარებას.
11. ექსპერიმენტული პრეეკლამპსიის ანტიოქსიდაციური 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 ანტიოქსიდაციური ბუნების პრეპარატების გამოყენება.

დისერტაციის თემაზე გამოქვეყნებული სამეცნიერო შრომების სია

1. kbgblehb wdkbc vfxdtyt,kt,bc lf thbshjwbnt,bc ltajhvf,tkj,bc [fhbc[bc wdkbkt,t,b ghtrkfvfgcbbs vbylbyfht jhcekj,bc lhjc& s,bkbcbc cf[& cfvtlbwbyj eybdthcbntnbc cfvtwybthj ihjvfsf rht,ekb& njvb XI& 2004o& ud& 483-485&
2. /bgthmjktcnthbytvbbc hjkb ghtrkfvfgcbbsdbc lfvf[fcbst,tkb tyljstkehb lbcaeymwbbc ufydbsfht, fib& s,bkbcbc cf[& cfvtlbwbyj eybdthcbntnbc cfvtwybthj ihjvfsf rht,ekb& njvb XI. 2004o. ud& 485-488&
3. Alteracions of Oxidative metabolism at the pregnancy attended with preeclampsia. Annals of biomedical research and education. Tbilisi State Medical University. Vol. 4.Iss. 12. January-March. 2004., p. 34-35;
4. Changes in placental no levels during physiological pregnancy and pregnancy complicated with eclampsia. Annals of biomedical research and education. Tbilisi. State Medical University. Vol. 4. Issue 3. July-September. 2004. p. 141-143;
5. Сравнение некоторых параметров метаболизма у пациентов при физиологической беременности в маточной и фетальной областях. Georgian Medical News. Tbilisi-New York.N7-8 (112-113). Июль-Август. 2004. стр. 26-30;
6. Роль окислительного стресса в плаценте в патогенезе преэклампсии. Georgian Medical News. Tbilisi-New York.N10 (115). Октябрь 2004. стр. 21-24;
7. Роль нарушений окислительного метаболизма в развитии эндотелиальной дисфункции преэклампсии. Georgian Medical News. Tbilisi-New York. N7-11 (115) Октябрь 2004. стр. 21-24;

8. Факторы, участвующие в нарушении метаболизма оксида азота и развитии эндотелиальной дисфункции при преэклампсии. Аллергология и иммунология . Москва, Россия, т. 5, №3. 2004, с. 393-395;
9. Количественные изменения σ_1 – рецепторов в плаценте при преэклампсии. Аллергология и иммунология . Москва, Россия, т. 6, №4. 2005, стр.520-522;
10. Роль стероидных гормонов в патогенезе преэклампсии. Аллергология и иммунология . Москва, Россия, т. 7, №1. 2006, стр. 22-24;