

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი

ლეილა ნოზაძე

ჰიპოვოლემიის განვითარების ფარმაკოლოგიური  
ანალიზი ჰემორაგიული შოკის დროს

14.00.25 - ფარმაკოლოგია

მედიცინის მეცნიერებათა კანდიდატის სამეცნიერო  
ხარისხის მოსაპოვებლად წარმოდგენილი

დისერტაცია

სამეცნიერო ხელმძღვანელები - თამარ სანიკიძე, ბიოლოგიის  
მეცნიერებათა დოქტორი, პროფესორი;  
- თამარ კეზელი, მედიცინის  
მეცნიერებათა კანდიდატი.

თბილისი

2006

## შინაარსი

შესავალი.

თავი I. ლიტერატურული მიმოხილვა.

- 1.1 ვაზოდელატაციური შოკის პათოგენეზი.
- 1.2. ვაზოაქტიური ნარტები NO და ენდოთელინები, მათი სტრუქტურა და თავისებურებები.

თავი II. გამოკვლევის მასალა და მეთოდები.

- 2.1. ჰემორაგიული შოკის მოდელირება.
- 2.2. ლაბორატორული კვლევები.

თავი III. საკუთარი გამოკვლევები.

- 3.1 ვირთაგვების არტერიული წნევის ცვლილებები ჰემორაგიული შოკის და სხვადასხვა პრეპარატების ზემოქმედების ფონზე.
- 3.2 ვირთაგვების სისხლში თავისუფალი NO-ს შემცველობის ცვლილებები ჰემორაგიული შოკის და სხვადასხვა პრეპარატების ზემოქმედების ფონზე.
- 3.3 ვირთაგვების სისხლში სუპეროქსიდრადიკალების და ლიპოპეროქსიდების შემცველობის ცვლილებები ჰემორაგიული შოკის და სხვადასხვა პრეპარატების ზემოქმედების ფონზე.
- 3.4 ვირთაგვების ფილტვის არტერიის ქსოვილში  $Ca^{2+}$ -იონების შემცველობის ცვლილებები ჰემორაგიული შოკის და სხვადასხვა პრეპარატების ზემოქმედების ფონზე.

- 3.5 ვირთაგვების სისხლში ენდოთელინის შემცველობის ცვლილებები ჰემორაგიული შოკის და სხვადასხვა პრეპარატების ზემოქმედების ფონზე.
- 3.6 ვირთაგვების ღვიძლში პარამაგნიტური ცენტრების ცვლილებები ჰემორაგიული შოკის და სხვადასხვა პრეპარატების ზემოქმედების ფონზე.
- 3.7 ვირთაგვების ღვიძლში ჰისტოლოგიური ცვლილებები ჰემორაგიული შოკის და სხვადასხვა პრეპარატების ზემოქმედების ფონზე.

თავი IV. მიღებული შედეგების განსჯა.

დასკვნები.

პრაქტიკული რეკომენდაციები.

გამოყენებული ლიტერატურა.

## შესავალი

პრობლემის აქტუალობა. ჰიპოვოლემიური შოკის ზუსტი პათოფიზიოლოგიური მექანიზმების შესწავლა, მისი პროფილაქტიკა და მკურნალობა თანამედროვე მედიცინის ერთ-ერთი აქტუალური პრობლემაა. ჰემორაგიული შოკი ჰიპოვოლემიური შოკის ერთ-ერთი სახეა, რომლის დროსაც უხვი სისხლკარგვის (ჰემორაგიის) შედეგად მცირდება მოცირკულირე სისხლის მოცულობა, რაც საშუალო არტერიული წნევის დაქვეითებას, ვენური შევსების შემცირებას, გულის კუნთის შეკუმშვის ძალის დაქვეითებას და შოკის განვითარებას განაპირობებს. ჰიპოვოლემიური შოკისათვის დამახასიათებელია რეფლექსური ვაზოდილატაციით განპირობებული მწვავე ჰიპოტენზია (Landry D.W., Oliver J.A., 2001). ამგვარად, უხვი ჰემორაგიის საკვანძო რგოლი - მოცირკულირე სისხლის მასასა და სისხლძარღვების მოცულობას შორის შეუსაბამობაა.

ჰიპოვოლემიის განვითარებისას, სისხლის პლაზმაში კატექოლამინების შემცველობის მკვეთრ მომატებას და რენინ-ანგიოტენზიური სისტემის აქტივაციასთან ერთად, სისხლძარღვების გლუვი კუნთის რეაქციულობის მკვეთრ შემცირებას მნიშვნელოვანი როლი ენიჭება; ეს უკანასკნელი, შესაძლოა, სისხლძარღვთა სხვადასხვა ტიპის უჯრედებში (მაგ., გლუვი კუნთის, ენდოთელურ უჯრედებში), ვაზოაქტიური ნივთიერებების სინთეზის დარღვევით იყოს განპირობებული (Scott J.A., et al., 1999, Goren M.Z., et al., 2001).

მექანიზმები, რომლებიც საფუძვლად უდევს ამ დარღვევებს, ბოლომდე შესწავლილი არ არის (Pieder D., et al., 1999).

მრავალი კვლევა მოწმობს იმის შესახებ, რომ ჰიპოვოლემიური

შოკის დროს არტერიული წნევის რეგულაციაში აზოტის ჟანგს (NO) მნიშვნელოვანი როლი ეკისრება. ჰიპოვოლემიური შოკის დროს NO-ს ვაზოდilatაციური აქტივობა შემდეგი მექანიზმების საშუალებით ხორციელდება:

1. მიოზინის მსუბუქი ჯაჭვების ფოსფატაზას გააქტივებით, რის შედეგადაც ადგილი აქვს მიოზინის დეფოსფორილაციას, სისხლძარღვების გლუვი კუნთის მოდუნებასა და ვაზოდilatაციის განვითარებას;

2. სისხლძარღვების გლუვი კუნთის პლაზმურ მემბრანაში კალიუმის არხების გააქტივებით, რაც არხების უშუალო ნიტროზილირების ან cGMP დამოკიდებული პროტეინკინაზას აქტივაციის მეშვეობით ხორციელდება.

3. ვაზოპრესინ-დამოკიდებული მექანიზმით, რომელიც უზრუნველყოფს როგორც სისხლძარღვების ტონუსის აღდგენას NO-ინდუცირებული cGMP-ის აქტივაციის დაქვეითების მეშვეობით, ასევე ვაზოდilatაციის გაძლიერებას ოქსიტოცინ-ენდოთელური რეცეპტორების მიერ ენდოთელური NO-სინთაზას აქტივაციით.

მაშასადამე, როგორც ჩანს, NO მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ჰიპოვოლემიური შოკის პათოგენეზში და სამომავლოდ ის, შესაძლოა, ახალ თერაპიულ სამიზნესაც კი წარმოადგენდეს.

ზემოთქმულიდან გამომდინარე, ჰემორაგიული შოკის დროს არტერიული წნევის რეგულაციის მიზნით კალციუმის ბლოკატორებთან ერთად NO-ს სინთეზის მოდულატორების გამოყენება პერსპექტიულად გვესახება.

დასახული კვლევის მიზანია ჰემორაგიული შოკის დროს ჰიპოვოლემიის განვითარების ზოგიერთი მოლეკულური მექანიზმის დადგენა მისი ფარმაკოლოგიური ანალიზის გზით.

### კვლევის ძირითადი ამოცანები:

1. ექსპერიმენტული ჰემორაგიული შოკის საწყის ეტაპზე (უხვი სისხლკარგვიდან 15 წუთის შემდეგ):

ა) ვაზოაქტიური ნივთიერებების, აზოტის ჟანგის (NO) და ენდოთელინის შემცველობის განსაზღვრა სისხლში;

ბ) სისხლის რედოქს-აქტიური ნაერთების, სუპეროქსიდრადიკალების ( $O_2^-$ ) და ლიპოპეროქსიდების (LOO) შემცველობის განსაზღვრა;

გ) სისხლის პრო- და ანტიოქსიდანტურ სისტემათა აქტივობის განსაზღვრა;

დ) ფილტვის არტერიაში  $Ca^{2+}$  იონების შემცველობის განსაზღვრა;

ე) ღვიძლში NO-ს შემცველობის, მიტოქონდრიული და მიკროსომული ელექტრონული სატრანსპორტო ჯაჭვის შესწავლა;

ვ) ღვიძლში მიკრომორფოსტრუქტურული ცვლილებების დადგენა.

2. ექსპერიმენტულ ჰემორაგიულ შოკზე სხვადასხვა პრეპარატის (კალციუმის ანტაგონისტების (იზოპტინის), NO-სინთეზის ბლოკატორების (L-NAME) და პლაფერონ ლბ-ს (პლბ)) წინასწარი ზემოქმედების ფონზე ზემოთ ჩამოთვლილი

პარამეტრების ცვლილებათა გამოვლენა.

### **ნაშრომის მეცნიერული სიახლე**

1. პირველად იქნა კომპლექსურად შესწავლილი ჰემორაგიული შოკით ინდუცირებული ჰიპოვოლემიის განვითარების მოლეკულური მექანიზმები. გამოვლენილია ჰემორაგიული შოკით ინდუცირებული ჰიპოვოლემიის დროს NO-ს საკვანძო პათოგენეზური როლი სისხლძარღვების ტონუსის რეგულაციაში – კონსტრიქციულ და დილატაციურ მექანიზმებს შორის ბალანსის უზრუნველყოფისა და შენარჩუნების პროცესში.

2. ნაჩვენებია, რომ ჰემორაგიული შოკის დროს NO-დამოკიდებული რელაქსაციური მექანიზმების (მიოზინის მსუბუქი ჯაჭვების დეფოსფორილირება, მემბრანის ჰიპერპოლარიზაცია  $Ca^{2+}$ -დამოკიდებული  $K^+$ -ის არხების მონაწილეობით, უჯრედშიგა დეპოებიდან კალციუმის გამოთავისუფლების ინჰიბირება და სარკოპლაზმურ რეტიკულუმში მისი სეკვესტრაციის ინტენსიფიკაცია)  $Ca^{2+}$ -დამოკიდებულ კოსტრიქციულ მექანიზმებზე პრევალირება არტერიული წნევის მკვეთრ დაქვეითებას განაპირობებს.

3. პირველად არის ნაჩვენები, რომ ჰემორაგიული შოკის დროს კალციუმის ანტაგონისტის – იზოპტინის არტერიულ წნევაზე მასტაბილიზებელ მოქმედებას საფუძვლად უდევს  $Ca^{2+}$ -ის შემცველობის შემცირებით განპირობებული ენდოთელური eNOS-ს აქტივობის დაქვეითება და სისხლძარღვების გლუვი კუნთის NO-დამოკიდებული დილატაციური მექანიზმების მოშლა.

4. პირველად არის დადგენილი, რომ ანტიოქსიდანტური ბუნების პრეპარატის, პლაფერონ ლბ-ს ზემოქმედებით ორგანიზმის

რედოქს-ჰომეოსტაზისა და რედოქს-დამოკიდებული NO-ს სინთეზის ნორმალიზების პირობებში სისხლძარღვების ვაზოაქტივობის რეგულაციის მოწესრიგება და არტერიული წნევის სტაბილიზაცია ხდება.

### ***დაცვაზე გამოტანილი ძირითადი დებულებები***

1. ჰემორაგიული შოკით ინდუცირებული ჰიპოვოლემიის პათოგენეზში NO ასრულებს საკვანძო როლს სისხლძარღვების ტონუსის მარეგულირებელ კონსტრიქციულ და დილატაციურ მექანიზმებს შორის ბალანსის უზრუნველყოფასა და შენარჩუნებაში.

2. ჰემორაგიული შოკით ინდუცირებული ჰიპოვოლემიის დროს ორგანიზმის რედოქს-ჰომეოსტაზის და რედოქს-დამოკიდებული NO-ს სინთეზის ნორმალიზება სისხლძარღვების რეაქციულობის რეგულაციის აღდგენას უწყობს ხელს.

### ***ნაშრომის პრაქტიკული ღირებულება.***

ჩატარებული კვლევის საფუძველზე დადგენილია ჰემორაგიული შოკით ინდუცირებული ჰიპოვოლემიის პათოგენეზში NO-ს და ჟანგვითი ჰომეოსტაზის მნიშვნელოვანი როლი. მიღებული შედეგების საფუძველზე, რეკომენდაციას ვუწევთ ანტიოქსიდანტური პრეპარატების ჩართვას ჰემორაგიული შოკის მკურნალობის სქემაში.

### ***ნაშრომის აპრობაცია.***

დისერტაციის ძირითადი დებულებები მოხსენებულია საქართვე-



ლოს მეცნიერებათა აკადემიის სამედიცინო ბიოტექნოლოგიის ს/კ ინსტიტუტის ბიოტექნოლოგიისა და იმუნოლოგიის განყოფილებების გაერთიანებულ სხდომაზე.

### ***პუბლიკაციები.***

სადისერტაციო თემის ირგვლივ გამოქვეყნებულია 3 სამეცნიერო ნაშრომი, მათ შორის 2 საერთაშორისო მიმოქცევის ჟურნალებში.

### ***დისერტაციის მოცულობა და სტრუქტურა.***

სადისერტაციო ნაშრომი შეიცავს 100 ნაბეჭდ გვერდს. შედგება თავებისაგან: შესავალი, ლიტერატურის მიმოხილვა, კვლევის მასალა და მეთოდები, საკუთარი გამოკვლევები, მიღებული შედეგების განხილვა, დასკვნები და პრაქტიკული რეკომენდაციები. დისერტაცია ილუსტრირებულია 7 დიაგრამით, 4 ფოტოსურათით, 7 ცხრილით. გამოყენებული ლიტერატურის ნუსხა მოიცავს 210 წყაროს.

## თავი I. ლიტერატურის მიმოხილვა

### 1.1. ვაზოდიალაციური შოკის პათოგენეზი

ზოგიერთი პათოლოგიური მდგომარეობის დროს, როგორცაა ჰემორაგიული და კარდიოგენული შოკი, არტერიული წნევის ძლიერი დაქვეითებისას პერიფერიულ სისხლის მიმოქცევაში ვაზოკონსტრიქციის განვითარება ნორმალური საპასუხო რეაქციაა ქსოვილთა ადექვატური პერფუზიისათვის.

სხვა მდგომარეობის დროს კი, მათ შორის ყველაზე ხშირად სეპტიური შოკის დროს (Walson R.E., Thal A.P. et al., 1965, Landry D.W., Oliver J.A., 1992), ჰიპოტენზია იმის შედეგად ვითარდება, რომ სისხლძარღვის გლუვი კუნთი შეკუმშვას ვერ ახერხებს. ასეთ, ე.წ. ვაზოდიალაციურ შოკს პერიფერიული ვაზოდიალაციით განპირობებულ ჰიპოტენზიასთან ერთად ვაზოპრესორული წამლების მიმართ დაბალი მგრძობელობაც ახასიათებს. ეს სინდრომი დიდი ხნის მანძილზე იპყრობდა ყურადღებას და ახსნას არ ემორჩილებოდა, მაგრამ სისხლძარღვის გლუვი კუნთის ფუნქციონირებისა და სხვადასხვა ტიპის ვაზოდიალაციური შოკის ბოლოდროინდელმა კვლევებმა ნათელი მოჰფინეს მის პათოგენეზს.

### *ვაზოდიალაციური შოკის მიზეზები*

კლინიკური თვალსაზრისით, მნიშვნელოვანია ის ფაქტი, რომ ვაზოდიალაციური შოკი შესაძლოა ნებისმიერი ეტიოლოგიის ხანგრძლივი და მძიმე შოკის საბოლოო გამოსავალს წარმოდგენდეს.

პაციენტებში, რომელთაც ჰიპოვოლემიური ან კარდიოგენური შოკის შედეგად განვითარებული კარგად გამოხატული ჰიპოტენზია და ქსოვილთა პერფუზიის დაქვეითება აღენიშნებათ, საწყისი პრობლემის მოწესრიგებამ შესაძლოა ჰიპოტენზია არ განკურნოს უკვე განვითარებული პერიფერიული ვაზოდილატაციის გამო. მაგ. “შეუქცევადი” ანუ ჰემორაგიული შოკის გვიანი ფაზის სახელით ცნობილი (Remington R.B., Hamilton W.F., Caddel H.M., Boyd G.H., 1950, Rathetford R.B., Trow R.S., 1973, Thiernemann C., Szabo C., 1993). გახანგრძლივებული და მძიმე ჰემორაგიით განპირობებული ჰიპოტენზიის დროს სისხლის მოცულობის აღდგენას შესაძლოა მოჰყვეს ვაზოდილატაციური შოკის განვითარება. ამ უკანასკნელს შეიძლება ადგილი ჰქონდეს გულის მძიმე უკმარისობის დროსაც დამხმარე აპარატურით მკურნალობისა და პროლონგირებული კარდიოპულმონარული შუნტირების ფონზეც (Argenziano M., et al., 1997). გარდა ამისა, ხშირად, ნაკლებად მძიმე მიმდინარეობის, მაგრამ გახანგრძლივებული, ჰემორაგიული ან კარდიოგენური შოკის დროს საერთო პერიფერიული რეზისტენტობა მაქსიმალურს ჩამოუვარდება (Smith H.J., et al., 1967). კარდიოვასკულარული კოლაფსით მიმდინარე სხვა მდგომარეობები, როგორცაა მეთფორმინით ინტოქსიკაციის (Lalau J.D., et al., 1995) შედეგად განვითარებული ლაქტოაციდოზი, გარკვეული სახის მიტოქონდრიული დაავადებები (Bachinili B.N., et al., 1986), ციანიდებით მოწამვლა (Brierdey J.B., 1977), ზოგ შემთხვევებში კი გულის გაჩერება, მისი ელექტრული აქტივობის შენარჩუნებითა და პულსის გაქრობით (Bocka J.J., et al., 1988), ვაზოდილატაციას უკავშირდება.

ვაზოდილატაციური შოკის ყველაზე ხშირი მიზეზი სეფსისია.

მხოლოდ აშშ-ში ყოველწლიურად ვაზოდიალტაციური შოკის 200 000-ზე მეტი შემთხვევის მიზეზად სეფსისია დაფიქსირებული. ვაზოდიალტაციური შოკის სხვა მიზეზებია აზოტით ან მხუთავი გაზით ინტოქსიკაცია, როდესაც ქსოვილთა ადექვატური ოქსიგენაციის დარღვევას აქვს ადგილი.

### *ვაზოდიალტაციის ვაზოდიალტაციურ შოკში გადასვლის მექანიზმი*

ვაზოდიალტაციური შოკის ყველა იმ ფორმის დროს, რომლებიც გამოკვლეულ იქნა, აღინიშნება კატექოლამინების კონცენტრაციის გამოხატული მომატება (Benidict C.R. Rose J.A., 1992) რენინ-ანგიოტენზინური სისტემის გააქტივება (Cumming A.D., et al., 1988). ამგვარად, აშკარაა, რომ ვაზოდიალტაცია და ჰიპოტენზია იმით არის განპირობებული, რომ სისხლძარღვის გლუვი კუნთი შეკუმშვას ვერ ახერხებს. ამის ასახსნელად რამდენიმე მექანიზმი იქნა შემოთავაზებული, მათ შორის, ვასკულარულ უჯრედთა სიკვდილი გახანგრძლივებული ჰიპოტენზიის შედეგად (Byrne J.J., 1966), ქსოვილების ჟანგბადით არასაკმარისი მომარაგება (Parrillo J.E., 1993), და პროსტაგლანდინების ვაზოდიალტაციური კომპონენტის გააქტივება (Bernard G.R., et al., 1997). ამ ჰიპოთეზათაგან ზოგიერთი ექსპერიმენტულად და კლინიკურად იქნა შემოწმებული, - მაგ. ჟანგბადით მომარაგების გაზრდით (Yu M., et al., 1993) ან პროსტაგლანდინების სინთეზის დათრგუნვით (Bernard G.R., 1997), - რასაც დიდი სარგებლობა არ მოუტანია.

ბოლოდროინდელმა გამოკვლევებმა ნათელი მოჰფინა სისხლძარღვის გლუვი კუნთის ნორმალური ფუნქციონირების მექანიზმებს და შემოგვთავაზა მრავალფეროვანი ფარმაკოლოგიური საშუალებანი,

რომლებიც სისხლძარღვის გლუვი კუნთის კუმშვადობის დარღვევისა და ვაზოდilatაციური შოკის განვითარების მექანიზმების დადგენის საშუალებას იძლევა.

მისი კლინიკური მნიშვნელობიდან გამომდინარე, სეპტიური შოკი ვაზოდilatაციური შოკის ყველაზე კარგად შესწავლილ ფორმაა, თუმცა როგორც ჩანს, ვაზოდilatაციური შოკის სხვადასხვა ტიპის დროს განსხვავებული პათოგენეზური მექანიზმები აქტიურდება. მაგ. ვაზოდilatაცია, რომელიც მხოლოდ გაზით ინტოქსიკაციას უკავშირდება, შესაძლოა, არა მხოლოდ ქსოვილოვანი ჰიპოქსიის, არამედ ნაწილობრივ, გუანილატ ციკლაზას გააქტივების შედეგი იყოს (21). თუმცა, შესაძლოა არსებობდეს სხვადასხვა ფორმის ვაზოდilatაციური შოკისთვის დამახასიათებელი ვაზოდilatაციის, აგრეთვე ვაზოკონსტრიქციული საშუალებების მიმართ რეზისტენტობის, საერთო მექანიზმები. დღემდე ამ სინდრომში სამ ასეთ მექანიზმს გულისხმობდნენ: ატფ-მგრძნობიარე კალიუმის არხების ( $K_{ATF}$  არხები) გააქტივება სისხლძარღვის გლუვიკუნთოვანი უჯრედის პლაზმურ მემბრანებში, აზოტის ოქსიდის სინთაზას ინდუციბელური ფორმის გააქტივება და ჰიპოფიზის უკანა წილის ჰორმონის -ვაზოპრესინის უკმარისობა.

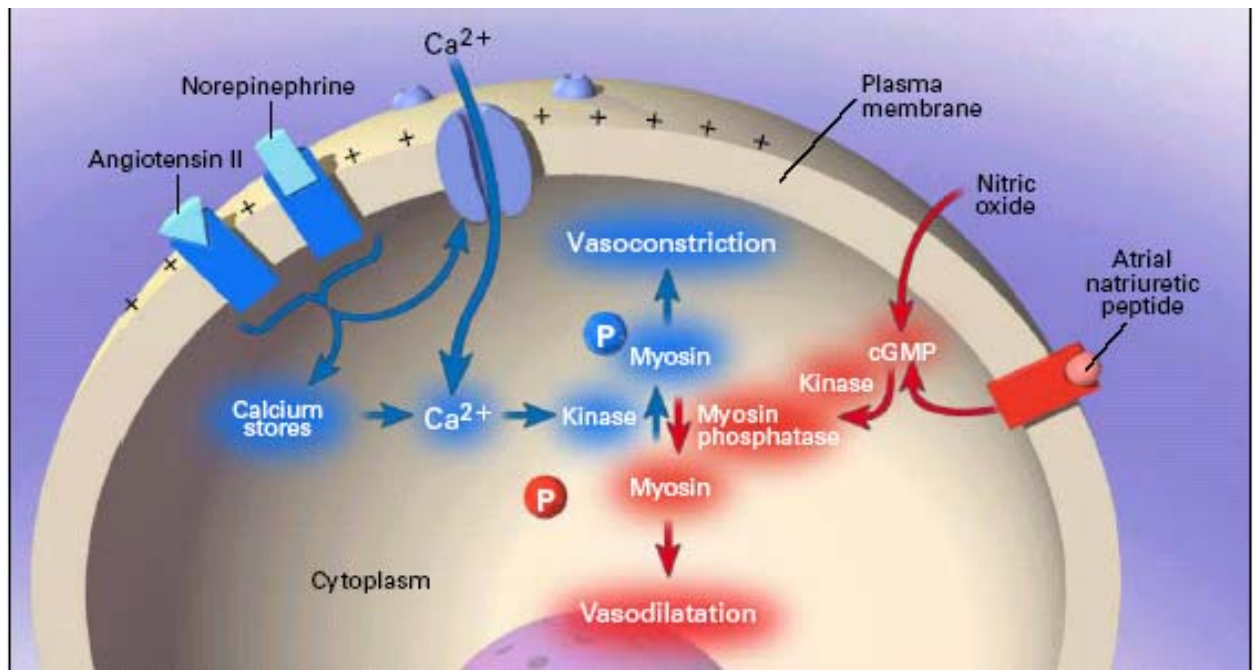
*სისხლძარღვის გლუვიკუნთოვან უჯრედებში ატფ-მგრძნობიარე კალიუმის არხების გააქტიურება:*

არტერიული წნევის დაქვეითების საპასუხოდ განვითარებული ადექვატური ვაზოკონსტრიქცია საჭიროებს ენდოგენური ლიგანდების, - ანგიოტენზინ II-ის და ნორადრენალინის დაკავშირებას სისხლძარღვის

გლუკოკუნთოვანი უჯრედების ზედაპირზე ლოკალიზებულ რეცეპტორებთან, მათ გააქტივებას და მეორადი მესინჯერების მეშვეობით ციტოზოლში კალციუმის კონცენტრაციის გაზრდას უჯრედშიდა დეპოებიდან კალციუმის გამოთავისუფლებისა და ვოლტაჟ-დამოკიდებული არხებით ექსტრაცელულარული კალციუმის უჯრედში შესვლით (სურათი 1). ციტოზოლური კალციუმის მაღალი კონცენტრაციის პირობებში კალციუმი წარმოქმნის კომპლექსს კალმოდულინთან, რომელიც მიოზინის მსუბუქი ჯაჭვის მაფოსფორილებელ კინაზას ააქტიურებს. მიოზინის ფოსფორილირებით შესაძლებელი ხდება აქტინის მიერ მიოზინის ატფ-აზას გააქტივება და აქტინის ფილამენტების გასწვრივ მიოზინის ჯვარედინი ხიდაკების დახვევა, რაც სისხლძარღვის გლუვი კუნთის შეკუმშვას უზრუნველჰყოფს. და პირიქით, ისეთი ვაზოდilatატორები, როგორცაა წინაგულოვანი ნატრიურული პეპტიდი და აზოტის ოქსიდი, ააქტივებს კინაზას, რომელიც, მიოზინურ ფოსფატაზასთან ურთიერთქმედების შედეგად მიოზინის დეფოსფორილირებას ახდენს და ამით სისხლძარღვის გლუვი კუნთის შეკუმშვას უშლის ხელს (Asurks H.K. et al., 1999).

ბოლოდროინდელი კვლევების მიხედვით, კარგად შესწავლილი მექანიზმების გარდა, სისხლძარღვის კედლის ტონუსის რეგულაციაში, შესაძლოა კრიტიკულ როლს ასრულებს სისხლძარღვის გლუკუნთოვანი უჯრედების მემბრანული პოტენციალიც. მართლაც, შეუძლებელია ვაზოდilatაციური შოკისათვის დამახასიათებელი პათოლოგიური ვაზოდilatაციისა და ვაზოპრესორული აგენტების მიმართ რეზისტენტობის ახსნა სისხლძარღვის კედლის ტონუსის

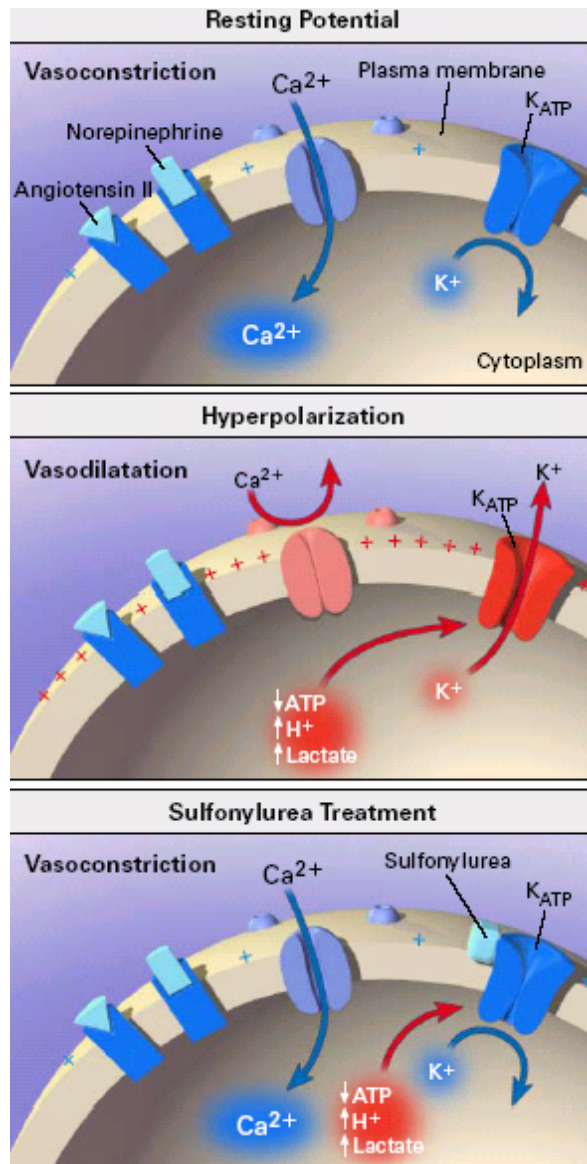
რეგულაციაში მემბრანული პოტენციალის როლის დეტალური შეფასების გარეშე (სურ. 2). სისხლძარღვის გლუვი კუნთის მოსვენების მემბრანული პოტენციალი, უჯრედის ტიპის მიხედვით, 30-დან 60 mV-მდე მერყეობს. დადებითი პოტენციალის გაზრდა (დეპოლარიზაცია) იწვევს ვოლტაჟ-დამოკიდებული კალციუმის არხების გახსნას, ზრდის ციტოზოლური კალციუმის კონცენტრაციას და ვაზოკონსტრიქციას განაპირობებს. და პირიქით, ჰიპერპოლარიზაცია ხურავს ამ არხებს, ამცირებს ციტოზოლური კალციუმის კონცენტრაციას და რელაქსაციას იწვევს. გარდა ამისა, რადგან ხანგრძლივი ვაზოკონსტრიქცია ექსტრაცელულური კალციუმის უჯრედში შესვლას მოითხოვს, მემბრანული ჰიპერპოლარიზაცია ვაზოკონსტრიქციული ლიგანდების თანაობის პრობებშიც კი ხელს უშლის ვაზოკონსტრიქციას (Jackson w.F., 2000). სისხლძარღვის გლუვი კუნთის უჯრედის მემბრანული პოტენციალის აღმოცენებაში იონების მრავალი ტრანსპორტიორი და არხი იღებს მონაწილეობას, მათ შორის კალიუმის არხებიც. სისხლძარღვის გლუვი კუნთის უჯრედის პლაზმურ მემბრანაში არსებული კალიუმის არხების ოთხ ტიპს შორის,  $K_{ATP}$  არხები ყველაზე კარგად არის შესწავლილი და ისინი გადამწყვეტ როლს ასრულებენ ვაზოდilatაციური შოკის პათოგენეზში (Jackson W.E., 2000, Quayle J.M., et al., 1990).



სურათი 1

სისხლძარღვების გლუვი კუნთის ტონუსის რეგულაცია





სურათი 2

## მემბრანული პოტენციალის სისხლძარღვების ტონუსზე ზემოქმედება

$K_{ATP}$  არხების გაღება უჯრედიდან კალიუმის გადინებას უწყობს ხელს და ამით პლაზმური მემბრანის ჰიპერპოლარიზაციას იწვევს, რაც უჯრედში კალციუმის შესვლას უშლის ხელს. სწორედ ამიტომ  $K_{ATP}$  არხების ფარმაკოლოგიური გააქტიურება (მაგ., დიაზოქსიდით) თრგუნავს კატექოლამინებით ან ანგიოტენზინ-II-ით ინდუცირებულ ვაზოკონსტრიქციას (Quayle J.M., et al., 1990).  $K_{ATP}$  არხები

ფიზიოლოგიურად აქტიურდება უჯრედული ატფ-ს კონცენტრაციის დაქვეითების ან წყალბადის იონისა და ლაქტატის უჯრედული კონცენტრაციების გაზრდის შედეგად (Davies N.W., 1990, Keung B.C., Li Q., 1996), სწორედ ეს მექანიზმი აკავშირებს უჯრედულ მეტაბოლიზმს სისხლძარღვოვან ტონუსსა და სისხლის ნაკადთან (Quayle J.M., et al., 1990). დადგენილია, რომ ფიზიოლოგიურ პირობებში უჯრედის მოსვენების მდგომარეობაში  $K_{ATP}$  არხები დახურულია და მათი ინჰიბიტორები, (მაგ., ჰიპოგლიკემიური საშუალებები – სულფონილმარდოვანას ნაწარმები) ვაზოკონსტრიქციას ვერ იწვევს. თუმცა, ქსოვილთა გაძლიერებული მეტაბოლიზმის ან ქსოვილოვანი ჰიპოქსიის პირობებში ამ არხების გააქტიურებით განაპირობებული ვაზოდilatაცია სულფონილმარდოვანას ნაწარმების ზეგავლენით შექცევადია (Quayle J.M., et al., 1990).

ვაზოდilatაციური შოკისათვის დამახასიათებელ ჰიპოტენზიასა და ვაზოდilatაციაში წამყვან მექანიზმს არტერიოლების  $K_{ATP}$  არხების გააქტიურება წარმოადგენს. სწორედ ამ მიზეზით, სულფონილმარდოვანას ნაწარმების გამოყენება ჰიპოქსიით განპირობებული ვაზოდilatაციური შოკის და ლიპოპოლისაქარიდებით გამოწვეული სეპტიური შოკის დროს, აგრეთვე მძიმე ჰემორაგიული შოკის გვიან, ვაზოდilatაციურ ფაზაში ზრდის არტერიულ წნევასა და სისხლძარღვთა რეზისტენტობას (Landry D.W., 1992, Geisen K., et al., 1996, Gardnier S.M., 1999, Salzman A.I., et al., 1997). საშუალო სიმძიმის ჰემორაგიული შოკისა და კარდიოგენური შოკის დროს ხშირად გვხვდება სისხლძარღვთა პერიფერიული რეზისტენტობის მოსალოდნელზე ნაკლები განვითარება, რაც შესაძლოა  $K_{ATP}$  არხების

გააქტივებით იყოს განპირობებული (Remington J.W., et al., 1950, Smith H.J., 1967).

ვაზოდელატაციური შოკის ზოგიერთი ფორმით პათოგენეზში შეიძლება ჩართული იყოს  $K_{ATP}$  არხების ნეიროჰორმონალური აქტივატორები. მაგ., წინაგულოვან ნატრიურულ პეპტიდს, კალციტონონის გენტან შეკავშირებულ პეპტიდსა და ადენოზინს შეუძლია  $K_{ATP}$  არხების გააქტივება (Quayle J.M., et al., 1990). ამ ნივთიერებათა პლაზმური კონცენტრაციები მნიშვნელოვნად არის გაზრდილი სეპტიური შოკის დროს (Schneider F., et al., 1993, Arnalich F., et al., 1996, Martin C., et al., 2000); წინაგულოვანი ნატრიურული პეპტიდის პლაზმური კონცენტრაცია კი ჰემორაგიული შოკის გვიან ვაზოდელატაციურ ფაზაშიც იზრდება (Frajewicki V., et al., 1997).  $K_{ATP}$  არხები შეიძლება გააქტიურდეს აგრეთვე მომატებული აზოტის ოქსიდის მიერ ციკლურ გუანოზინ მონოფოსფატზე (cGMP) დამოკიდებული მექანიზმით (Murphy M.E., Brayden J. E., 1995).

მაშასადამე, ზოგიერთი პათოლოგიური მდგომარეობა, რომლებსაც შემცირებული ოქსიგენაცია და ამის შედეგად განვითარებული ლაქტოაციდოზი ახასიათებს, სავარაუდოდ, სისხლძარღვთა გლუვ კუნთოვან შრეში  $K_{ATP}$  არხებს გააქტიურებასა და ვაზოდელატაციურ შოკს იწვევს.

### ***აზოტის ოქსიდის გამლიერებული სინთეზი***

აზოტის ოქსიდის გამლიერებული სინთეზი ხელს უწყობს ვაზოდელატაციური შოკისათვის დამახასიათებელ ჰიპოტენზიასა და ვაზოპრესიული წამლების მიმართ რეზისტენტობას. მას შემდეგ, რაც გაირკვა, რომ აზოტის ოქსიდი ძლიერი ენდოგენური ვაზოდელა-

ტატორია, მალე ისიც აღმოაჩინეს, რომ მისი მეტაბოლიტების პლაზმური კონცენტრაციები მნიშვნელოვნად იზრდება სეპტიური შოკის მქონე პაციენტებში (Ochoa J.B., et al., 1991). როგორც სეპტიური, ისე დეკომპენსირებული ჰემორაგიული შოკის დროს აზოტის ოქსიდის პროდუქცია მატულობს აზოტის ოქსიდის სინთაზას ინდუციბელური ფორმის გაზრდილი ექსპრესიის შედეგად (Thiemermmann C., et al., 1993). ამას ადგილი აქვს სხვადასხვა ტიპის უჯრედებში, მათ შორის, სისხლძარღვთა გლუვკუნთოვან და ენდოთელურ უჯრედებში (Thiemermmann C., et al., 1993, Titherage M.A., 1999). უფრო მეტიც, ინდუციბელური სინთაზას მაკოდირებელი გენის არმქონე ნოკაუტირებულ თაგვებში სეპტიური შოკის დროს აზოტის ოქსიდის სინთეზი არ ძლიერდება (Wei X-Q et al., 1995, MacMicking J.D., et al., 1995, Laubach V.E., et al., 1995). აზოტის ოქსიდის სინთაზას ინდუციბელური ფორმის ექსპრესიის მატების მექანიზმები ბოლომდე დადგენილი არ არის, მაგრამ შესაძლოა მათში რამდენიმე ციტოკინის (ინტერლეიკინ-1 $\beta$ , ინტელეიკინ-6, სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორი- $\alpha$ , ინტერფერონ- $\gamma$  -სა (Titherage M.A., 1999, Taylor B.S., et al., 2000) და ადენოზინის (Ikeda U., et al., 1997) მონაწილეობა. ამ მექანიზმების მიუხედავად, აზოტის ოქსიდის გაძლიერებული სინთეზი ხელს უწყობს შოკის დროს ვაზოდilatაციის განვითარებას. აზოტის ოქსიდის სინთაზას ინჰიბიტორები სეპტიური შოკისა და გვიანი ფაზის ჰემორაგიული შოკის დროს არტერიულ წნევასა და ვასკულარულ რეზისტენტობას ზრდის (Kilbourn R., 1999, Fink M.P., 1999). დაბოლოს, ინდუციბელური აზოტის ოქსიდის სინთაზას მაკოდირებელი გენის არმქონე ნოკაუტირებულ თაგვებს ენდოტოქსინის შეყვანის საპასუხოდ სუსტი ჰიპოტენზია უვითარდებათ (MacMicking

J.D., et al., 1995).

როგორც ჩანს, აზოტის ოქსიდის ვაზოდელატაციური მოქმედება ვაზოდელატაციური შოკის დროს უმთავრესად მიოზინის მსუბუქი ჯაჭვის ფოსფატაზას (სურ. 1) აქტივაციის მეშვეობით ხორციელდება (Gualyle J.M., et al., 1990, Murphy M.E., 1995, Bolotina V.M., et al., 1994, Archer S.I., et al., 1994). თუმცა, აზოტის ოქსიდს ასევე შეუძლია ვაზოდელატაცია გამოიწვიოს სისხლძარღვთა გლუვკუნთოვანი უჯრედების პლაზმურ მემბრანებში კალიუმის არხების გააქტივებით (Jaggar J.H., et al., 2000). განსაკუთრებულ ინტერესს იწვევს ციტოზოლური კალციუმის მიმართ მგრძობიარე კალიუმის არხი ( $K_{Ca}$ ), რადგან ნორმალურ პირობებში ამ არხის ერთ-ერთი ფუნქცია ვაზოკონსტრიქტორთა ზემოქმედების ეფექტის შესუსტებაში მდგომარეობს, და ასეთი შესუსტება ვაზოდელატაციური შოკის ყველა ტიპს ახასიათებს. სისხლძარღვთა გლუვკუნთოვან უჯრედებში ციტოზოლური კალციუმის კონცენტრაციის მომატება, რომელიც გამოწვეულია ვაზოკონსტრიქტორებით (მაგ, ნორადრენალინით), განაპირობებს  $K_{Ca}$  არხების გახსნას. ღია  $K_{Ca}$  არხები პლაზმური მემბრანის ჰიპერპოლარიზების გამო შემდგომ ვაზოკონსტრიქციას უშლის ხელს (Jaggar J.H., et al., 2000). აზოტის ოქსიდი  $K_{Ca}$  არხებს ორი მექანიზმით ააქტივებს: არხის პირდაპირი ნიტროზილირებით (Bolotina V.M., et al., 1994) და cGMP-დამოკიდებული პროტეინკინაზას გააქტივებით (Archer S.I., et al., 1994). მექანიზმის მიუხედავად, აზოტის ოქსიდის მიერ  $K_{Ca}$  არხების გააქტივება, ალბათ, ხელს უწობს ვაზოდელატაციასა და ვაზოპრესიულ რეზისტენტობას ვაზოდელატაციური შოკის დროს.

კატექოლამინებისა და ენდოთელინის მიმართ ვასკულარულ

ჰიპორეაქტიულობას, რომელსაც სეპტიური შოკისა და დეკომპენსირებული ჰემორაგიული შოკის დროს აქვს ადგილი, მნიშვნელოვნად ამცირებს აზოტის ოქსიდის სინთეზის ინჰიბიტორები (Hollenberg S.M., et al., 1993, Hollenberg S.M., 1997). კატექოლამინების მიმართ ვაზოპრესიული პასუხი სეფსისის დროს უფრო ძლიერია ინდუციბელური აზოტის ოქსიდის სინთაზას მაკოდირებელი გენის არმქონე ნოკაუტირებულ თაგვებში, ვიდრე ველური ტიპის თაგვებში (Hollenberg S.M., 1997, et al., 2000). ადამიანებში, ისევე როგორც ცხოველურ მოდელებში, აზოტის ოქსიდის სინთეზის ინჰიბიტორები სეპტიური შოკის დროს არტერიულ წნევას ზრდის და არტერიული წნევის შენარჩუნებისათვის საჭირო ვაზოკონსტრიქციული კატექოლამინების დოზებს ამცირებს (Kilbourn R., 1999).

საერთო ჯამში, აზოტის ოქსიდის გაძლიერებული სინთეზი სეპტიური შოკისა და გვიანი ფაზის ჰემორაგიული შოკის დროს ჰიპოტენზიის, ვაზოდილატაციისა და სისხლძარღვათა ჰიპორეაქტიულობის მნიშვნელოვანი მიზეზია. თუმცა აზოტის ოქსიდს ასეთი ზემოქმედების განხორციელება რამდენიმე მექანიზმით შეუძლია, ამ მდგომარეობებისათვის დამახასიათებელი რეზისტენტობა ვაზოპრესიული აგენტების მიმართ, ალბათ, ნაწილობრივ მაინც, გამოწვეულია აზოტის ოქსიდის უნარით, მოახდინოს კალიუმის არხების აქტივაცია და ვასკულარული გლუვკუნთოვანი უჯრედების პლაზმური მემბრანის ჰიპერპოლარიზაცია. მართლაც, ნორადრენალინის მიმართ ენდოტოქსინით გამოწვეული ვასკულარული ჰიპორეაქტიულობა ნაწილობრივ უკუგანვითარდება  $K_{Ca}$  არხების ინჰიბიტორთა ზემოქმედებით (Chen S.J., et al., 1999).

### *ვაზოპრესინის უკმარისობა*

წყლის შეკავება ვაზოპრესინის ყველაზე ალსანიშნავი მოქმედებაა. ვაზოპრესინი არის ჰორმონი, რომელიც ოსმოსური კონტროლის ქვეშ სეკრეტირდება და თირკმლების შემკრებ მილაკთა გამტარობას არეგულირებს. გარდა ამისა, ვაზოპრესინი მონაწილეობს კარდიოვასკულარულ ჰომეოსტაზში, და ამგვარად, ის სეკრეტირდება ბაროროფლექსური კონტროლის ქვეშ და სისხლძარღვის გლუვი კუნთის შეკუმშვას იწვევს. მაშინ, როცა შემკრებ მილაკთა გამტარობის რეგულაციისათვის ვაზოპრესინის პლაზმური კონცენტრაცია 1-დან 7 ფგ/მლ-მდე (0.9-დან 6.5 ფმოლ/ლ-მდე) უნდა მერყეობდეს, მისი ვაზოკონსტრიქციული მოქმედება უფრო მაღალი კონცენტრაციებისას (10-დან 200ფგ/მლ(9-დან187ფმოლ/ლ)) ვლინდება. ნორმაში, ვაზოპრესინი მცირე როლს თამაშობს არტერიული წნევის რეგულაციაში, მაგრამ ჰემორაგიით (Errington M.I., et al., 1972) ან სეფსისით (Wilson M.F., et al., 1981) გამოწვეული ჰიპოტენზიის საპასუხოდ ხდება მისი გამოთავისუფლება ნეიროჰიპოფიზიდან და მისი კონცენტრაცია პლაზმაში მნიშვნელოვნად იზრდება. ჰემორაგიული ან სეფსისური შოკის საწყის ფაზაში ვაზოპრესინი (სხვა ვაზოკონსტრიქტორებთან ერთად) არტერიული წნევის შენარჩუნებას უწყობს ხელს. ამგვარად, ის აგენტები, რომლებიც ვასკულარულ გლუვ კუნთში ვაზოპრესინის რეცეპტორებს ბლოკავს, არტერიული წნევის შემცირებას განაპირობებს როგორც მწვავე ჰემორაგიული შოკის (Schwartz J., et al., 1981), ისე სეპტიური შოკის (Baker C.H., et al., 1990) დროს და ცხოველები დიაბეტური ინსიპიდუსის დროს ძალზე ცუდად იტანენ შოკს (Brackett D.J., et al., 1983).

შოკის გაღრმავებისას ვაზოპრესინის საწყისი ძალიან მაღალი კონცენტრაცია პლაზმაში მცირდება (Errington M.I., 1972, Zerbe R.I., et al., 1981, Morales D., et al., 1999). მაგალითად, ძაღლებში ჰემორაგიული შოკის ბოლოდროინდელ კვლევაში ვაზოპრესინის საშუალო პლაზმური კონცენტრაციები 300ფგ/მლ-ს აღემატებოდა (280პმლ/ლ; ნორმა 5პგ/ლ-ზე ნაკლებს შეადგენს) ჰიპოტენზიური ჰემორაგიის მწვავე ფაზაში (Morales D., et al., 1999), მაგრამ ხანგრძლივი ჰიპოტენზიის დაახლოებით ერთი საათის შემდეგ 28პმლ/ლ-მდე შემცირდა (Landry D.W., et al., 1997). ანალოგიურად, ჩვენ აღმოვაჩინეთ, რომ სეპტიური შოკი, გვიანი ფაზის ჰემორაგიული შოკის, ვაზოდილატაციური შოკის მქონე ავადმყოფებში კარდიოპულმონარული შუნტირებისა და მარცხენა პარკუჭოვანი დამხმარე აპარატის მოთავსების შემდეგ აღინიშნებოდა ვაზოპრესინის შეუსაბამოდ დაბალი პლაზმური კონცენტრაცია, თუ გავითვალისწინებთ მათი ჰიპოტენზიის ხარისხს (Zwrbe R.I., et al., 1983, Kaufmann H., et al., 1991, Arnauld E., et al., 1977). ე.ი. ვაზოპრესინის კონცენტრაცია მცირე იყო ვასკულარული ზემოქმედებისათვის, მაგრამ მისი ანტიდიურეზული ეფექტისათვის შესაბამის ფარგლებში იმყოფებოდა. ასეთი მცირე კონცენტრაციის განმაპირობებელი ზუსტი მექანიზმი ჯერ კიდევ არ არის დადგენილი, მაგრამ ცნობილია, რომ ვაზოპრესინის ნეიროჰიპოფიზური მარაგი შეიძლება გამოიფიტოს ღრმა ოსმოსური სტიმულაციის, და შესაძლოა, ღრმა, გახანგრძლივებული ბარო-რეფლექსური სტიმულაციის შემდეგ. ამ ჰიპოთეზას ამყარებს ის, რომ როგორც ძაღლებში ნეიროჰიპოფიზის იმუნოჰისტოქიმიურმა ანალიზმა გამოავლინა, ვაზოპრესინი მთლიანად გაუჩინარდა მძიმე ჰემორაგიული ჰიპოტენზიის ერთი საათის შემდეგ.



ვაზოდიალტაციური შოკის დროს ვაზოპრესინის შეუსაბამოდ დაბალი პლაზმური კონცენტრაციის კორექცია ჰორმონების მეშვეობით იმავე დოზებით, რაც აღმოჩენილი იქნა მწვავე ჰიპოტენზიის დროს, მნიშვნელოვნად ზრდის არტერიულ წნევას (დაახლოებით 25დან 50 მმ Hg-მდე) (Zerbe R.I., et al., 1983, Kauffman H., Arnaul E., 1977). ვაზოპრესინის მოქმედებაზე ასეთი ვაზოპრესორული პასუხი აღინიშნება პაციენტებში მძიმე სეპტიური შოკის, მოცულობის შევსების მიმართ არამგრძობიარე ჰემორაგიული შოკის დროს (Landry D.W., et al., 1997) და ვაზოდიალტაციური შოკის დროს კარდიოპულმონარული შუნტირებისა და მარცხენა პარკუჭოვანი დამხმარე აპარატის მოთავსების შემდეგ, და ასევე ორგანოების დონორებში, რომელთაც ჰემოდინამიკური დესტაბილიზაცია აღენიშნებათ. გარდა ამისა, ვაზოპრესინი ვაზოპრესორულ ზემოქმედებას ახდენს იმ პაციენტებში, რომელთაც კარდიოვასკულარული გაცოცხლების შემდეგ რეფრაქტორულად გულის გაჩერება აღენიშნებათ. (Chen J.M., et al., 1999, Linfren K.H., et al., 1996). აღნიშნული კლინიკური დაკვირვებანი შეესაბამება ცხოველებში მოპოვებულ მონაცემებს, სადაც ვაზოპრესინის ვაზოკონსტრიქციული მოქმედება 5 ჯერ არის გაზრდილი სეპტიური შოკის დროს.

ვაზოპრესინის ვაზოპრესორული მოქმედება ვაზოდიალტაციური შოკის მქონე ავადმყოფებში ყურადღებას იმასხურებს არა მხოლოდ იმით, რომ მოცემული დოზები ჯანმრთელ ადამიანებში ასეთ ეფექტს არ იძლევა (Wagner H.N., et al., 1956, Padfield P.L., et al., 1976, Iden E., 1981), არამედ იმითაც, რომ ამ ტიპის შოკის ერთ-ერთი ყველაზე აღსანიშნავი თვისება ვაზოკონსტრიქტორების, - ნორადრენალინის, ანგიოტენზინ II-სა (Midletton S., 1944) და ენდოთელინის – მიმართ რეზისტენტობაა. მაშ

რა გახლავთ ვაზოდელატაციური შოკის დროს ეგზოგენურად შეყვანილი ვაზოპრესინის მიმართ გამოხატული მგრძობელობის მიზეზი? არსებობს რამდენიმე სავარაუდო შესაძლებლობა. პირველი: რადგან ვაზოპრესინის პლაზმური კონცენტრაცია შედარებით დაბალია, შესაძლებელი ხდება მის ვასკულარულ რეცეპტორებთან ეგზოგენური ჰორმონის დაკავშირება. ამისგან განსხვავებით, ორგანიზმში ნორადრენალინის ან ანგიოტენზინ II-ის შეყვანამ შეიძლება იგივე ხარისხით არ გაზარდოს რეცეპტორების დაკავებულობა, რადგან ამ ნივთიერებათა ენდოგენური კონცენტრაციები მაღალია; ამ მაღალმა კონცენტრაციებმა, შესაძლოა, რეცეპტორთა დესენსიტიზაცია გამოიწვიოს. მეორე: ვაზოპრესინის ვაზოპრესორული მოქმედება მნიშვნელოვნად არის გაზრდილი ბარორეცეპტორთა დენერვაციის მქონე ძაღლებსა (Cwley A.W., 1974) და აუტონომური უკმარისობის მქონე პაციენტებში (Wagber H.N., 1956), და პაციენტები ვაზოდელატაციური შოკის დროს მეტწილად სედაციის ან კომატოზურ მდგომარეობაში იმყოფებიან. გარდა ამისა, სეფსისის თანაობისას სიმპატიკური ნერვული სისტემის ფუნქციონირება ასეთ ავადმყოფებში შეიძლება დაზიანებული იყოს (Garrard C.S., et al., 1993). მესამე: ვაზოპრესინი აძლიერებს ნორადრენალინის ვაზოკონსტრიქციულ ეფექტს (Bartelstone H.J., 1965) და ნორადრენალინის პლაზმური კონცენტრაცია მნიშვნელოვნად მატულობს ვაზოდელატაციური შოკის დროს. მეოთხე: ვაზოპრესინი ახდენს  $K_{ATP}$  არხების პირდაპირ ინაქტივაციას სისხლძარღვთა გლუვ კუნთში (wakatsuki T., et al., 1992). დაბოლოს, ვაზოპრესინი ამცირებს cGMP-ის აზოტის ოქსიდითა და წინაგულოვანი ნატრიურეტული პეპტიდით ინდუცირებულ მატებას და ინდუციბელური აზოტის ოქსი-

დის სინთაზას ლიპოპოლისაქარიდებით სტიმულირებულ წარმოქმნას (Umito T., et al., 1999, Namdi P., et al., 1985). ამ ფაქტორთა შეფარდებითი მნიშვნელობა ვაზოდილატაციური შოკის დროს ვაზოპრესინის მგრძობელობის ასახსნელად ჯერ კიდევ გასარკვევია.

ვაზოპრესინის შეუსაბამოდ დაბალი პლაზმური კონცენტრაციისა და ეგზოგენური ჰორმონის საპასუხოდ გამოხატული ვაზოპრესორული რეაქცია მიუთითებს, რომ ვაზოპრესინის უკმარისობა ხელს უწყობს ვაზოდილატაციასა და ჰიპოტენზიას ვაზოდილატაციური შოკის დროს. ესე იგი, პლაზმაში ნორადრენალინისა და ანგიოტენზინ II-ს მაღალი კონცენტრაციების თანაობისას დარღვევა ვაზოდილატაციური შოკის დროს აღინიშნება ამ ლიგანდების მიმართ ვასკულარული მგრძობელობის დონეზე, რაც ალბათ ვასკულარულ გლუვ კუნთში  $K_{ATP}$  და  $K_{Ca}$  არხების გააქტივების შედეგია. ამისაგან განსხვავებით, ვაზოპრესინის პლაზმური კონცენტრაცია შეუსაბამოდ დაბალია არტერიოლების ეფექტური კონსტრუქციისათვის, რისი მიზეზიც ნეიროჰიპოფიზური დეპოების გამოფიტვა უნდა იყოს (უკმარისობის სინდრომი).

### **დასკვნები:**

ვაზოდილატაციური შოკი განპირობებულია ვაზოდილატაციური მექანიზმების შეუსაბამო აქტივაციითა და ვაზოკონსტრუქციული მექანიზმების არასაკმარისი აქტივობით. აზოტის ოქსიდის არარეგულირებულ სინთეზი, ხსნადი გუანილატ ციკლაზას გააქტივებითა და cGMP –ს გენერირების გზით იწვევს მიოზინის დეფოსფორილირებას და ამდენად, ვაზორელაქსაციას. გარდა ამისა, აზოტის ოქსიდის სინთეზი

და მეტაბოლური აციდოზი ააქტივებს კალიუმის არხებს ( $K_{ATF}$  და  $K_{Ca}$ ) სისხლძარღვის გლუვი კუნთის პლაზმურ მემბრანაში. ამის შედეგად მემბრანის ჰიპერპოლარიზაცია ხელს უშლის კალციუმის შესვლას უჯრედში, იმ კალციუმისა, რომლის მეშვეობით ხორციელდება ნორადრენალინითა და ანგიოტენზინ II –ით იდუცირებული ვაზოკონსტრიქცია. ამის გამო, აღნიშნულ ჰორმონთა მაღალი პლაზმური კონცენტრაციების მიუხედავად, ადგილი აქვს ჰიპოტენზიისა და ვაზოდილატაციის შენარჩუნებას. ამისაგან მკვეთრი განსხვავებით, ჰიპოტენზიის თანაობის მიუხედავად, ვაზოპრესინის პლაზმური კონცენტრაცია დაბალია. ეს დაკვირვება მოულოდნელი აღმოჩნდა, რადგან სეპტიური შოკისა და ჰემორაგიული შოკის ადრეულ სტადიებზე ვაზოპრესინის პლაზმური კონცენტრაცია მნიშვნელოვნად იმატებს. მიუხედავად ამისა, ჰორმონის საწყის მასიურ გამოთავისუფლებას, შეიძლება, მისი შემდგომი გამოფიტვა მოჰყვეს, რის გამოც ვაზოპრესინის პლაზმური კონცენტრაცია საბოლოოდ მეტისმეტად დაბალი აღმოჩნდება არტერიული წნევის შესანარჩუნებლად. თუმცა, ვაზოდილატაციური შოკის დროს ეგზოგენური ვაზოპრესინის მოქმედებაზე პრესორული საპასუხო რეაქცია რამდენიმე სხვადასხვა მექანიზმით შეიძლება იწოს განპირობებული, ამ ჰორმონის მიერ ვასკულარულ გლუვი კუნთში  $K_{ATF}$  არხების ბლოკირების უნარი და აზოტის ოქსიდის სასიგნალო გზებზე მოქმედება როგორც ჩანს, მნიშვნელოვან როლს ასრულებს.

ვაზოდილატაციური შოკის პათოგენეზის საკვანძო კომპონენტია -  $K_{ATF}$  არხების აქტივაცია, აზოტის ოქსიდის სინთეზის გაძლიერება და ვაზოპრესინის უკმარისობა, - შესწავლამ და განმარტებამ ახალი

თერაპიული საშუალებები დაგვანახა. თუმცა აზოტის ოქსიდის ჭარბი პროდუქციის მნიშვნელობა ვაზოდელატაციური შოკის პათოგენეზში აშკარაა, ბლოკირების მნიშვნელობა ჯერ კიდევ გასარკვევია. აზოტის ოქსიდის მოქმედების ფართო არეალს თუ გავითვალისწინებთ, გასაკვირი არ იქნება, რომ სეფსისის დროს მისი სინთეზის არასპეციფიკური ინჰიბირება სხვადასხვა დამაზიანებელ მოქმედებასა და სიკვდილიანობის ზრდასთან არის დაკავშირებული. მართლაც, მესამე ფაზის კლინიკური კვლევა, რომელიც სეპტიური შოკის მქონე პაციენტებში აზოტის ოქსიდის სინთაზას არასელექტიურ დათრგუნვას ითვალისწინებდა, ახლახანს შეჩერებულ იქნა გვერდითი ეფექტების გამო. თუმცა ინდუციბელური აზოტის ოქსიდის სინთაზას ინჰიბიტორები ამჟამად შემუშავების სტადიაშია, კომპლექსურ ჰომეოსტაზურ პასუხში პლეოტროპული ნივთიერების (ამ შემთხვევაში, აზოტის ოქსიდის) მოქმედების შეწყვეტასთან დაკავშირებული რისკი რჩება. უფრო საინტერესოდ გვეჩვენება ვასკულარულ გლუვ კუნთში აზოტის ოქსიდის მიერ კალიუმის არხების აქტივაციის სპეციფიკური ბლოკირება და ამით ვაზოპრესორული რეაქტივობის აღდგენა.  $K_{ATF}$  არხის ინჰიბიტორები, როგორცაა სულფონილურეული აგენტები, რომლებიც სპეციფიკურად ბლოკავს  $K_{ATF}$  არხის სწორედ ვასკულარულ გლუვ კუნთში აღმოჩენილ ტიპს, თერაპიის კიდევ ერთ სამიზნეს გვთავაზობს. დაბოლოს, ვაზოპრესინი, - მისი, როგორც კალიუმის მნიშვნელოვანი არხებისა და cGMP-ს სასიგნალო ფუნქციის ენდოგენური ბლოკატორის მოქმედებასა და ვაზოდელატაციური შოკის დროს მის უკმარისობას თუ გავითვალისწინებთ, - ძალზე ნაყოფიერ საფუძველს წარმოადგენს თერაპიული განვითარებისათვის.

ვაზოდიალატაციური შოკის ეფექტური მკურნალობა შესაძლებელია, თუ მის მაინიცირებელ მოვლენაზე (მაგ ინფექცია) კონტროლი ხორციელდება და თუ დროთა განმავლობაში მეტაბოლური დარღვევები მოწესრიგდა. ვაზოდიალატაციური შოკის პათოფიზიოლოგიის ახალი ხედვა სპეციფიური მკურნალობის ახალი თაობის საშუალებათა განვითარებას გვპირდება.

## 1.2. ვაზოაქტიური ნარტები NO და ენდოთელინები, მათი სტრუქტურა და თავისებურებები

პირველად მე-20 საუკუნის 70-იან წლებში ფ. მიურატმა და მისმა კოლეგებმა ივარაუდეს, რომ ნიტროგლიცერინის მოქმედება შესაძლებელია დაკავშირებული ყოფილიყო მისგან NO-ს გამოთავისუფლებასთან, ვინაიდან მათი მოქმედების მექანიზმი ერთია - ხსნადი გუანილატციკლაზის აქტივაცია. 1980 წელს კი აზოტის ჟანგის დამოუკიდებელ როლზე სისხლძარღვთა ტონუსის რეგულაციაში პირველად მოხსენებელ იქნა Furchgott-ისა და Zawadski-ს მიერ 1980 წელს (Furchgott R.F., Zawadski J.V., 1980). მათ კურდღლის აორტის შესწავლისას აღმოაჩინეს, რომ გლუვი კუნთის დიალატაცია დამოკიდებული იყო არა ცენტრალურ მექანიზმებზე, არამედ ენდოთელურ უჯრედებში სინთეზირებულ NO-ზე. დღეს უკვე ცნობილია, რომ ენდოთელდამოკიდებული ვაზოდიალატაციის გარდა NO მონაწილეობს ისეთი ფუნქციების განხორციელებაში, როგორცაა - თრომბოციტების აგრეგაციის, ენდოთელიუმთან თრომბოციტებისა და ლეიკოციტების ადჰეზიის, სისხლძარღვთა გლუვკუნთოვანი უჯრედების პროლიფერა-

ციის, ადჰეზიის მოლეკულის აქტიურობის ინჰიბიციაში (Беленков Ю. Н. 2001; Cairns H. S. 1988; Born G. et al., 1998; Newby D. E. et al., 1998).

მაშასადამე, NO-ს მნიშვნელოვანი როლი ენიჭება ორგანიზმის ჰომეოსტაზის რეგულაციაში. აზოტის ჟანგი ( $\text{NO}^{\bullet}$ ) რადიკალი, რომელსაც გარე ორბიტაზე დაუწყვილებელი ელექტრონი გააჩნია. NO-ს საშუალო სიცოცხლის ხანგრძლივობა 5-6 წამია, რაც ამ მოლეკულის მაღალი რეაქციულობის უნარიანობითაა განპირობებული.

NO-ს მაღალი ლაბილობა და რეაქციულობა, უჯრედულ შრეებში და უჯრედშორის სივრცეში სწრაფი დიფუნდირებისა და შეღწევის უნარიანობა განაპირობებს ამ არაორგანული მოლეკულის უპირატესობას პეპტიდებთან და სხვა არაორგანულ ნაერთებთან შედარებით, რომლებიც წარმოადგენენ ცოცხალი ორგანიზმის კლასიკურ ენდოკრინულ და პარაკრინულ ფაქტორებს და ფუნქციურად განსხვავებული NO-დამოკიდებული სასიგნალო სისტემის არსებობას უდევს საფუძვლად. აზოტის ჟანგი რეაგირებს თავის სამიზნეებთან კოვალენტურად და ამ რეაგირების გამოსავალი დამოკიდებულია ორგანიზმის რედოქს-პოტენციალზე (ანუ წონასწორობაზე დაჟანგულ და აღდგენილ ეკვივალენტებს შორის).

NO წარმოიქმნება L-არგინინის ფერმენტული დაჟანგვის გზით NO-სინთაზების (NOS) მონაწილეობით. NO სინთაზას გააჩნია ფლავო, ჰემოპროტეინის სტრუქტურა, თითოეული სუბერთეული პროსტეტულ ჯგუფში შეიცავს ჰემს (რკინაფორფინს), ფლავინმონონუკლეოტიდს (FMN), ფლავინადენინუკლეოციტს (FAD), ტეტრაჰიდრობიოპტერინს და აგრეთვე კალმოდულინის შემაერთებელ უბანს.

ცნობილია NO-სინთაზას სამი იზოფერმენტი, რომლებიც განსხვავ-

დება ქსოვილოვანი სპეციფიურობით, ინდუქციის წყაროებითა და კალციუმის კონცენტრაციაზე დამოკიდებულებით.

კონსტიტუციური NOS - ენდოთელური (eNOS) და ნეირონული (nNOS) აქტივობა დამოკიდებულია კალციუმის კონცენტრაციაზე. ინდუციბელური NO-სინთაზა კალციუმზეა დამოკიდებული. გენები, რომლებიც აკოდირებენ NOS, iNOS და nNOS ლოკალიზებულია შესაბამისად მე-12 (Marsden P.A. et al., 1993), მე-17 (Xie J. et al., 1995) და მე-7 (Robinson L.J., Mitchel T., 1993; Xie J. et al., 1991) ქრომოსომებზე. ნეირონალური NO-სინთაზა დიდი რაოდენობით გამოიშავდება ენდოთელურ უჯრედებში, თრომბოციტებში, თირკმელზედა ჯირკვალში, ჩონჩხის კუნთებში (Beehman S. et al., 1994; Kobzic L. et al., 1994). eNOS ლოკალიზებულია ენდოთელიუმში, თრომბოციტებში, ინტერგლობულურ და ეფერენტულ არტერიოლებში, გლომერალურ და მეზანგიალურ უჯრედებში (Beehman S. et al., 1994; Forstermann et al., 1994). კონსტიტუციური NO სინთაზა ასინთეზირებს NO-ს მცირე რაოდენობით მუდმივად ან ეპიზოდურად იმ ფაქტორთა ზეგავლენით, რომლებიც მოქმედებენ რეცეპტორების საშუალებით ან მათ გარეშე.

რეცეპტორდამოკიდებულ ფაქტორებს მიეკუთვნება აცეტილქოლინი, ბრადიკინინი, ნორადრენალინი, ანგიოტენზინ II, სუბსტანცია P, თრომბოციტებიდან გამოთავისუფლებული ფაქტორები - ადფ, თრომბინი, სეროტონინი. რეცეპტორდამოკიდებელი ფაქტორებია - უჯრედშიგა ჟანგბადის კონცენტრაცია, სისხლის ნაკადის ინტენსივობა და ა.შ. (Hirata R. et al., 1995; McMahon T.J. et al., 2002).

ნეირონული NO სინთაზა (nNOS) ძირითადად ნაწახია ნეირონულ უჯრედებში, მაგრამ ამის გარდა რეგისტრირდება ენდოთელურ



უჯრედებში, კარდიომიოციტებში, ბრონქებში და სხვ.

ინდუციბელური NO-სინთაზა - iNOS პირველად გამოყოფილ იქნა აქტივირებული ლეიკოციტებიდან. იგი აღმოჩენილია აგრეთვე კარდიომიოციტებში, ენდოთელიოციტებში, გლუვკუნთოვან უჯრედებში, ჰეპატოციტებში, მაგრამ მისი ძირითადი წყარო - მაკროფაგებია (Deskh D. et al., 1997; Beasley D. et al., 1994; Billiar T.R. et al., 1990; Gross S.S. et al., 1991; Hibbs S., 1993; Liew F.Y. et al., 1997; Shuer D.J. et al., 1992). iNOS ფერმენტის ექსპრესია არ არის დამოკიდებული უჯრედშიდა კალციუმზე. ითვლება, რომ იგი მუდმივად არ ფუნქციონირებს უჯრედში როგორც კონსტიტუციური, არამედ სინთეზირდება სხვადასხვა პათოლოგიური მდგომარეობების დროს და წარმოქმნის NO-ს ხანგრძლივი დროის განმავლობაში დიდი რაოდენობით, რომელიც ათასჯერ აღემატება NO-ს წარმოქმნას ნორმაში კონსტიტუციური NO სინთაზების მიერ (Farel R. et al., 1992; Korebits C. et al., 1998; Mills C.D., 1991; Nathan C.F. et al., 1991).

კონსტიტუციური NO-სინთაზების, nNOS და eNOS გენების ექსპრესია აქტიურდება ისეთი ენდოგენური ფაქტორების ზემოქმედებით, როგორცაა ანთება, სტრესი, ესტროგენები (Kolls J. et al., 1994; Saito Y. et al., 1987; Petraglia F. et al., 1995; Radomski M.W. et al., 1990).

iNOS გენის ექსპრესია იწყება ისეთი ინდუქტორების ზემოქმედებით, როგორცაა ანთებადი ციტოკინები, ენდოტოქსინები, გრამ-დადებითი ბაქტერიების უჯრედების ზოგიერთი კომპონენტები, სისხლძარღვთა კედლის მექანიკური დაზიანება (Kyrkland-Blomberg N.B. et al., 1998; Меньшикова Е.Б. и др., 2000). გლუვკოორტიკოიდები (Kolls J. et al., 1994; Radomski M.W. et al., 1990), IL-8, IL-4 აინჰიბირებენ iNOS გენის ინდუქციას, მაგრამ არ მოქმედებენ eNOS და nNOS მრნმ-ის

ფორმირებაზე.

IL-10 და IL-13 (Dubay B.K. et al., 1998), ვიბრობლასტური ზრდის ფაქტორები, ზრდის მატრანსფორმირებელი ფაქტორი, პროსტაციკლინ  $E_2$  და რეთინოიდები დამთრგუნველად მოქმედებენ ინდუცირებულ NO-სინთაზას ინდუქციაზე და შესაბამისად NO-ს სინთეზზე (Меньшикова Е.Б. и др., 2000). გამოვლენილია აგრეთვე NOS შეუქცევადი ინჰიბირება აზოტის ჟანგის მიერ, რაც საშუალებას გვაძლევს ვივარაუდოთ საბოლოო პროდუქტით უკუკავშირის რეგულაციის არსებობის შესახებ (Assreuy J. et al., 1993). ზოგიერთი მეცნიერის აზრით (Taylor B.C. et al., 1998) NO-ს შეუძლია რეტროგრადული რეგულაციის განხორციელება, როგორც ფერმენტის ჰემთან ურთიერთქმედებით, ასევე iNOS მრნმ-ის ტრანსკრიპციის ინჰიბირების ან უშუალოდ NFkB ფაქტორის აქტივობის დათრგუნვის გზით. ჟანგბადის აქტიური ნაერთები ასტიმულირებენ iNOS გენის ექსპრესიას.

NO-არასტაბილური მოლეკულაა. იგი ადვილად შედის თიოლებთან, რკინათან და სხვა ნაერთებთან ერთიერთქმედებაში S-ნიტროზოთიოლების და ჰემური და არაჰემური რკინის სტაბილური კომპლექსების წარმოქმნით. ეს კომპლექსები წარმოადგენენ NO-ს ფიზიოლოგიურად აქტიურ დეპოს (Ванин А.Ф., 1990). ცნობილია, რომ ჰემური რკინის შემცველი ნაერთები (ჰემოგლობინი, მიოგლობინი) NO-ს ვაზოდilatაციური უნარის ბლოკირებას უზრუნველყოფს.

ცენტრალურ და პერიფერიულ ნერვულ სისტემაში აზოტის ჟანგი აკონტროლებს ნეირონების აქტივობას, ასრულებს ნოციციპციის, თერმოგენეზის, ყნოსვის მედიატორის როლს, არეგულირებს ნეირომედიატორების გამოყოფას (Bredt D.ED., Snyder S.H., 1990; Lancaster

J.R., 1992), ასრულებს ცენტრალურ როლს ხანგრძლივი პოტენციის და მებსიერების გაუმჯობესებაში (Mayer R.C. et al., 1998; Qiang H. et al., 1997). აზოტის ჟანგი ახორციელებს ნეიროტრანსმისიას ნეირონებს და სისხლძარღვებს შორის (Меньшикова Е.Б. и др., 2000). NO-ს განიხილავენ, როგორც ცენტრალური და პერიფერიული ნერვული სისტემის შიგა და უჯრედთაშორის სიგნალიზაციის ერთ-ერთ მესენჯერს.

ენდოგენური NO უჯრედების კალციუმის ჰომეოსტაზის და Ca დამოკიდებული პროტეინკინაზების აქტივობის რეგულაციის მნიშვნელოვანი კომპონენტია. NO ძირითადი ფიზიოლოგიური სამიზნეების ხსნადი გუანილატციკლაზას და ადფ-რიბოზინტრანსფერაზას მნიშვნელოვანი რეგულატორია (Меньшикова Е.Б. и др., 2000). NO მონაწილეობს გააქტივებული მაკროფაგების მიერ იმუნური ფუნქციის შესრულებაში, მისი შემცველობა სისხლის პლაზმაში იმუნური აქტივობის მარკერს წარმოადგენს.

აზოტის ჟანგის დაბალი კონცენტრაციები დამამშვიდებელ, რელაქსაციურ, ანტიასთმურ მოქმედებას ავლენს. აზოტის ჟანგის დაბალ კონცენტრაციებს ანტიაპოპტოზური მოქმედება გააჩნია, რომელიც ხორციელდება კასპაზების აქტიური საიტების S-ნიტროზილირების მეშვეობით. აზოტის ჟანგის დაბალი კონცენტრაციები აინდუცირებენ bel-2-ის და მიტოქონდრიებით მემბრანების განვლადობის ენდოგენური ინჰიბიტორის ექსპრესიას. მაგრამ NO ანომალურად მაღალ კონცენტრაციებში პროაპოპტოზური მოქმედებით ხასიათდება, იწვევს სიმსივნის სუპრესორული ფაქტორის P-53-ის ექსპრესიას. NO-ს პროაპოპტოზური მოქმედება ვლინდება პროტეინის bax-ფორმირების სტიმულაციით, მიტოქონდრიული ტრანსმემბრანული პოტენციალის

შეცვლით და ციტოქრომ C-ს განთავისუფლებით. NO აგრეთვე აზიანებს დნმ-ს ნუკლეოტიდების ნიტროზილირების და პეროქსინიტრიტის წარმოქმნის გზით.

პეროქსინიტრიტი წარმოიქმნება NO-ს სუპეროქსიდ-რადიკალთან ურთიერთქმედებისას, ხოლო პეროქსინიტრიტის აუტოოქსიდაციის შედეგად წარმოიქმნება ჰიდროქსიდრადიკალი. პეროქსინიტრიტის სიცოცხლის საშუალო ხანგრძლივობა 1-2 წამია, რის გამოც მას გააჩნია ქსოვილებში მიგრაციის უნარი. პეროქსინიტრიტი ძლიერი დამყანგველია, იგი ჟანგავს ცილების (პროტეინკინაზების ინჰიბიტორი, მეტალოპროტეაზების ინჰიბიტორი, Mn-სუპეროქსიდდისმუტაზა) NH და SH ჯგუფებს, რაც მათ ინჰიბიციას განაპირობებს. პეროქსინიტრიტის და მისი დაშლის პროდუქტების თანაობისას წარმოიქმნება გლუტათიონის თიოლური რადიკალები, რის შედეგადაც უკანასკნელი ანტიოქსიდანტიდან გარდაიქმნება პროოქსიდანტად. ცნობილია, რომ პეროქსინიტრიტს გააჩნია მემბარნულ სტრუქტურებში პეროქსიდაციური პროცესების ინიციაციის, დნმ-ის ძაფების გაწყვეტის არომატული რგოლების ჰიდროქსილირების და ნიტრირების, მიტოქონდრიული სუნთქვის ინჰიბიციის უნარი (Меньшикова и др., 2002). 26-200 მკმოლის ტოლ კონცენტრაციებში პეროქსინიტრიტი იწვევს ქსანტინდეჰიდროგენაზას ქსანტინოქსიდაზად ტრანსფორმაციას (Sakurai TR. et al., 1990). 1-100 მკმოლარულ კონცენტრაციაში ONOO<sup>-</sup> განაპირობებს სიმსივნური უჯრედების დაშლას კლასიკური აპოპტოზის გზით, ხოლო 250 მკმოლის ტოლ კონცენტრაციაში პეროქსინიტრიტი იწვევს E.Coli ბაქტერიების დაღუპვას.

ცნობილია, რომ ფიზიოლოგიურ პირობებში NO არსებობს

ნიტროგენ მონოოქსიდის ( $\text{NO}^\bullet$ ) და კათიონ ნიტროზონიუმის ( $\text{NO}^+$ ) სახით. ამ ფორმებს შორის თანაფარდობა დამოკიდებულია გარემომცველი ქსოვილების რედოქს-მდგომარეობაზე. უკანასკნელი კი განსაზღვრავს  $\text{NO}$ -ს მოქმედების ხასიათს, ნიტროზონიუმის ( $\text{NO}^+$ ) ნეიროპროტექციული ეფექტი NMDA რეცეპტორების ნიტროზილირებით, ინაქტივაციით და მაშასადამე, მათი ნეიროტოქსიურობის ინჰიბიციით ვლინდება. ოქსიგენური სტრესის პირობებში  $\text{NO}^+$  გარდაიქმნება ნიტროგენმონოოქსიდად ( $\text{NO}^+$ ), რომელიც სუპეროქსიდთან ურთიერთქმედების შედეგად წარმოქმნის ციტოტოქსიურ პეროქსინიტრიტს, დამახასიათებელი ტოქსიური მოქმედებით უჯრედულ, სუბუჯრედულ და მოლეკულურ დონეზე.

მაშასადამე, ზემოთქმულიდან გამომდინარეობს, რომ  $\text{NO}$ -ს პროტექციული და ტოქსიური მოქმედება მნიშვნელოვნად დამოკიდებულია აზოტის ჟანგის შემცველობაზე, ჟანგვითი მეტაბოლიზმის ინტენსივობაზე და ანტიოქსიდანტური სისტემის აქტივობაზე, ანუ გარემომცველი არეს-რედოქს-სტატუსზე.

შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ ჟანგბადისა და აზოტის რეაქციული ნაერთები ქმნიან ორგანიზმში ფუნქციურად განსხვავებულ სასიგნალო სისტემას, რომელშიც მოლეკულური მესენჯერების როლს თვით  $\text{NO}$  და ჟანგბადის რადიკალები ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ,  $\text{O}_2^-$ ,  $\text{OH}$ ) ასრულებენ. ისინი რეაგირებენ თავის სამიზნეებთან და ამ ურთიერთქმედების გამოსავალი მნიშვნელოვნად დამოკიდებულია გარემოს რედოქს მდგომარეობაზე.

ენდოთელური წარმოშობის ვაზოდილატატორების აღმოჩენამ განაპირობა ვაზოკონსტრიქციული ფაქტორების ძიება, რომლებიც გააწონასწორებდა ამ ფაქტორების გავლენას სისხლძარღვთა კედლის

გლუკუკუნთოვან უჯრედებზე.

1985 წელს Rubanyi და P.Vanhoutte-მ უჩვენეს, რომ ჰიპოქსია იწვევს კორონარული არტერიების გარდამავალ ვაზოდილატაციას (რელაქსაციას), რომელიც იცვლება ვაზოკონსტრიქციით. ამასთან ერთად ჰიპოქსიური ვაზოკონსტრიქცია აღინიშნებოდა შენარჩუნებული ენდოთელური შრის მქონე კორონარულ არტერიებში. აღნიშნული საფუძველი გახდა იმ ვარაუდისა, რომ ვაზოკონსტრიქციული ფაქტორის გამოთავისუფლება ხდებოდა ენდოთელური უჯრედების მიერ ჰიპოქსიაზე საპასუხოდ (Rubanyi G.M., Yanhoutte P., 1985). ამავე წელს ავტორებმა (Hickey K.A. et al., 1985; Gillespie M.N. et al., 1986) პირველებმა გამოყვეს სტაბილური ნივთიერება ხარის აორტისა და პულმონალური არტერიის ენდოთელიუმიდან (O'Brien R.F. et al., 1987), რომელსაც სისხლძარღვთა შემავიწროვებელი ეფექტი ჰქონდა და ამ ნივთიერებას მათ "შეკუმშვის ენდოთელდამოკიდებული ფაქტორი" უწოდეს (Endothelium-derived contracting factor - EDCF) - ანუ ენდოტენზინი. 1988 წელს M.Yanagisawa-მ და თანაავტორებმა (1988) დაახასიათეს ენდოთელური წარმოშობის ვაზოკონსტრიქტორი, როგორც პეპტიდი, რომელიც შედგება 21 ამინომჟავისაგან და მას ენდოთელინი (ET) უწოდეს. შემდგომმა გამოკვლევებმა ცხადყო, რომ არსებობს ენდოთელინების მთელი ოჯახი, რომელიც შედგება სულ ცოტა 4 ქიმიურად მსგავსი სტრუქტურის მქონე ენდოთელინის პეპტიდისაგან (Yanagisawa M. et al., 1988; Masaki T., 1998).

სადღეისოდ შესწავლილია ენდოთელინ I-ის, ენდოთელინ II-ის და ენდოთელინ III-ის ქიმიური სტრუქტურა. თავგებში გამოყოფილია აგრეთვე ენდოთელინ-IV ანუ ვაზოაქტიური ნაწლავური კონსტრიქტორი

(vasoactive intestinal constrictor - VIC), რომელიც ვარაუდით ენდოთელინ II-ის მსგავსია.

თითოეული ენდოთელინი შეიცავს 21 ამინომჟავურ ნაშთს, ამასთან ერთად ექვსი C-დაბოლოების ამინომჟავას ნაშთს და 2 ცისტეინის ნაშთს (შუაში), რომელიც ყველა ტიპის ენდოთელინისთვის ერთნაირია. ორი დისულფიდური კავშირი ცისტეინის ნაშთს შორის 1 და 15 მდგომარეობასა და 3 და 11 მდგომარეობაში განაპირობებენ ენდოთელინის მოლეკულის თავისებურ - ნახევრადკონუსურ ფორმას. C-დომენთან ერთად ეს დისულფიდური ხიდაკები აუცილებელია პეპტიდის ბიოლოგიური აქტივობისთვის (Kimura S. et al., 1988; Randall M.D. et al., 1989).

ენდოთელინ I (ET-1) დომინანტური იზოფორმაა ენდოთელინების პეპტიდების ჯგუფიდან. ის იწვევს სხვადასხვა ბიოლოგიურ ეფექტებს, როგორცაა ვაზოკონსტრიქცია და ქსოვილებში უჯრედების პროლიფერაციის სტიმულაცია - როგორც კარდიო-ვასკულურ სისტემაში, ასევე მის გარეთ. ენდოთელინ I სინთეზირდება ენდოთელ-კონვერტირებადი ფერმენტის, ქიმაზისა და არაენდოთელური კონვერტირებადი მეტალოპროტეაზისაგან, რეგულირდება აუტოკრინული გზით - სისხლძარღვოვან და სხვა უჯრედებში. ET-1 მოქმედებს  $G_1$ -ცილასთან დაკავშირებული რეცეპტორების აქტივაციის საშუალებით.  $ET_A$  რეცეპტორები ხელს უწყობენ გლუვკუნთოვანი უჯრედების ვაზოკონსტრიქციას და პროლიფერაციას Ca-დამოუკიდებელი მექანიზმით ამ უჯრედების  $ET_A$  რეცეპტორების აქტივაციის გზით.  $ET_B$  რეცეპტორები კი, რომლებიც სისხლძარღვთა გლუვკუნთოვანი და ენდოთელური უჯრედების ზედაპირზეა განლაგებული, მონაწილეობენ

NO-სა და პროსტაციკლინის გამოთავისუფლებაში, ET-ის კლირენსში, ენდოთელ-კონვერტირებადი ფერმენტის ინჰიბირებაში და შედეგად სისხლძარღვთა რელაქსაციაში (Clozel M. et al., 1992; Luscher T.F., Barton M., 2000). ე.ი. ET-I-ის ორმხრივი ეფექტი დამოკიდებულია ამ ორი ტიპის რეცეპტორთა ექსპრესიასა და მათ თანაფარდობაზე სისხლძარღვთა კედლის სხვადასხვა კომპონენტებში (Vanhoutte P.M., 1997).

თითოეული ენდოთელინი ცალკეული გენის პროდუქტია, რომელიც ახდენს წინამორბედი დიდი ცილის - პრეპროენდოთელინის ინფორმაციული რნმ-ის სინთეზის კოდირებას.

ციტოლიზში პრეპროენდოთელინი I იხლიჩება სპეციფიური ენდოპეპტიდაზებით, რის შედეგადაც წარმოიქმნება პროენდოთელინი I. პროენდოთელინი I 38 ამინომჟავიდან შემდგარი პეპტიდია, რომელიც ენდოთელური უჯრედებიდან სეკრეტირდება და ცირკულირებს სისხლის პლაზმაში.

პროენდოთელინი I-დან ენდოთელინი I-ის წარმოქმნა ხდება ჰიდროლიზური გახლეჩის შედეგად ენდოთელინგარდამქმნელი ფერმენტის საშუალებით (Heynes W.G., Webb D.I., 1993). ენდოთელინგარდამქმნელი ფერმენტი ლოკალიზებულია სისხლძარღვთა ენდოთელურ (Xu D. et al., 1994; Schweizer A. et al., 1997) და გლუვკუნთოვან უჯრედებში (Maguire I.I. et al., 1997; Minamino T. et al., 1997; Rossi G.P. et al., 1999), კარდიომიოციტებში (Kobayashi T. et al., 1998; Fukuchi M., Giaid A., 1998), მაკროფაგებში (Minamino T. et al., 1997; Fukuchi M., Giaid A., 1998). ენდოთელური უჯრედებიდან გამოყოფილია 3 ფრაქცია, რომელსაც გააჩნია ენდოთელინგარდამქმნელი ფერმენტის აქტივობა - ორი უჯრედ-შიგა და ერთი დაკავშირებული მემბრანასთან. ერთ-ერთი



უჯრედშიგა ფრაქცია - იდენტიფიცირებულია ასპარაგინ პროტეაზასთან, რომელიც ყველაზე აქტიურია pH 3,5-ის პირობებში იმუნორეაქციული კატეფსინ D-ს თანაარსებობისას.

უჯრედშიგა მეორე ფრაქცია იდენტიფიცირებულია - მეტალოენდო-პეპტიდაზასთან. შესაძლებელია, რომ ის პასუხისმგებელია ზოგიერთ ორგანოსა და ქსოვილებში პრეპროენდოთელინ I-ის უჯრედშიგა გარდაქმნაზე; მაგ. - ცნს-ში, სადაც პროენდოთელინი რჩება უჯრედებში (Tamirisa P. et al., 1995).

ფიზიოლოგიურად ყველაზე მნიშვნელოვანია ენდოთელინ-გარდამქმნელი ფერმენტის აქტივობის მქონე მემბრანასთან შეკავშირებული ფრაქცია, რომელიც აქტიურდება ნეიტრალური pH-ის დროს; ის მგრძობიარეა მეტალის იონების მიმართ.

ენდოთელინ I-ის კონცენტრაცია ჯანმრთელი ადამიანის სისხლის პლაზმაში 0,03-0,3 პმოლ-ია 1 მლ სისხლზე (Morelli S., 1995). მისი დონე უფრო მაღალია ბავშვებში, ვიდრე მოზრდილებში (Voshiyashi M. et al., 1991).

ენდოთელინი იშლება სხვადასხვა პროტეაზების მოქმედებით არა-აქტიურ პეპტიდებამდე, რომელთა შორის განსაკუთრებული მნიშვნელობა ლიზოსომურ პროტეაზულ ცილას დეამიდაზას და ენკეფალინაზას გააჩნია (Simonson M.S., 1993).

ენდოთელინ-I ერთადერთია ენდოთელინების ჯგუფიდან, რომელიც წარმოიქმნება არა მხოლოდ ენდოთელურ, არამედ სისხლძარღვთა კედლის გლუკვუნთოვან უჯრედებშიც (Wagner O.F. et al., 1992), თავისა და ზურგის ტვინის ნეირონებსა და ასტროციტებში, თირკმლის მეზან-გიალურ, საშვილოსნოშიდა უჯრედებში, ჰეპატოციტებში, სარძევე

ჯირკვლის ეპითელიოციტებში (Inoue A. et al., 1989; Rubaniy G.M., Polokoff M.A., 1994). ის გამოიყოფა აგრეთვე იმ უჯრედებით, რომლებიც მონაწილეობენ სისხლძარღვოვანი დაავადებების განვითარებაში - ესენია ლეიკოციტები (Sessa W.C. et al., 1991), მაკროფაგები (Ehrenreich H. et al., 1990), გლუვ-კუნთოვანი უჯრედები (Hahn A.W. et al., 1990) კარდიომიოციტები (Ito H. et al., 1993; Fujisaki H. et al., 1995) მისი სინთეზი რეგულირდება აუტოკრინული გზით (Hahn A.W. et al., 1990; Fukunaga M. et al., 1991; Ito H. et al., 1993).

ენდოთელინ I წარმოიქმნება პროენდოთელინზე მთელი რიგი სტიმულების ზემოქმედების შედეგად. მისი წარმოქმნის ძირითადი სტიმულია ჰიპოქსია, იშემია და მწვავე სტრესი. ეს ფაქტორები ასტიმულირებენ შესაბამის რნმ-ის ტრანსკრიფციას, ენდოთელინის წინამორბედების სინთეზს და გარდაქმნიან მათ ენდოთელინ I-ად.

ენდოთელინ I-ის ნახევრადდაშლის პერიოდი სისხლის პლაზმაში 4-7 წუთია, ხოლო ენდოთელინ I-ის მატრიცული რნმ-ის ნახევრადდაშლის პერიოდი კი 15-20 წთ. (De Nucci G., Thomas R.D., 1988). აქედან გამომდინარე, ენდოთელურ უჯრედებს შეუძლიათ ენდოთელინ I-ის წარმოქმნის სწრაფი რეგულირება იმ რაოდენობით, რომელიც საჭიროა ვაზომოტორული ტონუსის რეგულირებისთვის (Epstein F.H., 1995).

ენდოთელინ I-ის ძირითადი ნაწილი (70-75%) სეკრეტირდება ენდოთელური უჯრედების მიერ სისხლძარღვთა კედლის გლუვკუნთოვანი უჯრედების მიმართულებით. მისი შეკავშირება გლუვკუნთოვანი უჯრედების მემბრანებზე არსებულ სპეციფიურ რეცეპტორებთან საბოლოო ჯამში იწვევს ვაზოკონსტრიქციას (Inoue A., et al., 1989).

ET-I მონაწილეობს ნორმალურ კარდიო-ვასკულურ ჰომეოსტაზში; მას აქვს მნიშვნელოვანი როლი იმ ფუნქციურ და სტრუქტურულ ცვლილებებში, რომლებიც სახეზეა არტერიული და პულმონალური ჰიპერტენზიის, გლომერულონეფრიტის, ათეროსკლეროზის და გულის უკმარისობის დროს. კარდიო-ვასკულარული ეფექტების გარდა, ET მონაწილეობს ემბრიონის განვითარებაში (Kurihara I. et al., 1994), ბრონქოკონსტრიქციაში (Uchida Y. et al., 1998), პროსტატის ზრდაში (Walden P.D. et al., 1998), კარცინოგენეზში (Lahav R. et al., 1999), გასტროინტესტინალური (Wallace I.L. et al., 1989; Rockey D.C., Weisiger R.A., 1996) და ენდოკრინული ფუნქციის განხორციელებაში (Ferri C. et al., 1997; Rossi G.P. et al., 1997; Yougasaki M. et al., 1998).

ენდოთელინ-I-ის კლირენსი სისხლის პლაზმიდან ძირითადად ფილტვების საშუალებით ხდება (Inoue A. et al., 1989; Cyr C. et al., 1991).

ენდოთელინ II-ის წარმოქმნის ადგილი უპირატესად თირკმელი და ნაწლავებია: მცირე რაოდენობით იგი არის აგრეთვე მიოკარდიუმში, საშვილოსნოსა და პლაცენტაში, თუმცა მისი ზუსტი წარმოშობა სადღეისოდ უცნობია. მას არსებითი ფიზიოლოგიური თავისებურებანი ენდოთელინ I-თან შედარებით არ გააჩნია. ენდოთელინ III ცირკულირებს სისხლის პლაზმაში, თუმცა მისი წარმოშობის წყაროც დადგენილი არ არის. დიდ კონცენტრაციებში იგი აღმოჩენილია თავის ტვინში, სადაც შესაძლებელია არეგულირებდეს ისეთ ფუნქციებს, როგორცაა ნეირონების და ასტროციტების პროლიფერაცია და დიფერენციაცია. ის აღმოჩენილია აგრეთვე კუჭ-ნაწლავის ტრაქტში, ფილტვებსა და თირკმლებში.

ენდოთელინ-II და III მოქმედებენ შესაბამისი რეცეპტორების აქტივაციის საშუალებით.

სხვადასხვა ორგანოთა და ქსოვილთა უჯრედების მემბრანაზე განლაგებულია სპეციფიური რეცეპტორები, რომლებიც ენდოთელინებისადმი მაღალი აფინურობით გამოირჩევიან. არჩევენ ენდოთელინის რეცეპტორთა 3 ტიპს - A, B და C-ს. სადღეისოდ გარკვეულია A და B ტიპის რეცეპტორთა ქიმიური სტრუქტურა ( $ET_A$  და  $ET_B$ ). C რეცეპტორები ნაკლებ შესწავლილია. თუმცა არსებობს აზრი, რომ ენდოთელინ III მოქმედებს  $ET_C$ -რეცეპტორების გზით (Deedwania P.C., 1999).

ენდოთელური რეცეპტორები წარმოადგენენ გლიკოპროტეაზებს, რომელთა ნახშირწყლოვანი ნაწილი მნიშვნელოვან როლს ასრულებს მათი ლიგანდებთან ურთიერთქმედებაში. ენდოთელური რეცეპტორები მიეკუთვნებიან იმ სუპეროჯახს, რომელშიც შედის აგრეთვე ბრადიკინინური  $\beta_1$  და  $\beta_2$  ტიპის რეცეპტორები, 5-ჰიდროქსიტრიპტამინური რეცეპტორები 5-HT<sub>1</sub>-ის ტიპის და V<sub>1</sub> და V<sub>2</sub> ვაზოპრესინური რეცეპტორები. მათ ახასიათებთ რეცეპტორის შვიდი ტრანსმემბრანული სეგმენტის არსებობა, რომელიც განლაგებულია მემბრანაზე და რომელთა აქტივობაც რეგულირდება G ცილებით (გუანინ-ნუკლეოტიდ-შეკავშირებული) გამოყოფილია G ცილის სხვადასხვა ტიპები – ინჰიბი-ტორული - G<sub>1</sub>-ცილა, სტიმულატორული - G<sub>s</sub> ცილა. ლიგანდის და რეცეპტორის კავშირი ხორციელდება ალოსტერული ეფექტის საშუალებით, შედეგად იცვლება მისი ურთიერთქმედება G-ცილასთან, რომელიც არააქტიურ მდგომარეობაში

იმყოფება.

ენდოთელინის რეცეპტორები კლასიფიცირდება ენდოთელინის თანამოსახელე იზოფორმებთან მიმართებაში.

ასე,  $ET_A$  რეცეპტორებს ძირითადად უკავშირდება ენდოთელინ-I,  $ET_B$ -რეცეპტორები კი ერთნაირად ურთიერთმედებენ როგორც ენდოთელინ I-თან, ისე ენდოთელინ II-თან და III-თან.  $ET_C$  რეცეპტორი კი უპირატესად იკავშირებს ენდოთელინ-III-ს.

ცხრილი N2

ენდოთელინური რეცეპტორების აფინობა ენდოთელინის  
სხვადასხვა იზოფორმებთან

ენდოთელინური რეცეპტორის ტიპი	ენდოთელინის იზოფორმებთან რეცეპტორების აფინობის ხარისხი
ET -რეცეპტორი	ET-I> ET-II>> ET-III
ET -რეცეპტორი	ET-I= ET-II= ET-III
$ET_C$ -რეცეპტორი	ET-III> ET-I

$ET_A$  რეცეპტორი შეიცავს 427 ამინომჟავას ნაშთს. გენი, რომელიც პასუხისმგებელია მის სინთეზზე, ლოკალიზებულია ადამიანის მე-4 ქრომოსომაში.  $ET_A$  რეცეპტორს გააჩნია მაღალი აფინობა ენდოთელინ I-თან, რომელიც თანდათან სუსტდება შემდეგნაირად ET-I>ET-II>>ET-III (Cyr C. et al., 1991).

ენდოთელინ I-ის კავშირი  $ET_A$  რეცეპტორთან დასაბამს აძლევს უჯრედშიგა პროცესების ჯაჭვური რეაქციების განვითარებას - ხდება ფოსფოლიპაზა C-ს აქტივაცია, რომელიც ფოსფატიდილინოზიტოლის

ჰიდროლიზის კატალიზატორია - შემდგომში ინოზიტოლ 1, 4, 5-ტრიფოსფატ და დიაცილგლიცეროლის წარმოქმნით. ინოზიტოლ 1, 4, 5-ტრიფოსფატის წარმოქმნა იწვევს სარკოპლაზმური ქსელიდან კალციუმის იონთა გამოთავისუფლებას (Goto K. et al., 1989; Yang Z., Bauer E., 1990). ამავდროულად იხსნება დიჰიდროპირიდონისადმი მგრძნობიარე L ტიპის კალციუმის არხები, რომელთა მეშვეობითაც უჯრედგარეთა კალციუმის იონები აღწევენ უჯრედს შიგნით. თავისუფალი კალციუმის კონცენტრაციის ზრდა ციტოზოლში განაპირობებს კალციუმის იონთა გასვლას უჯრედშიგა დეპოდან და მათ გაჟონვას უჯრედულ მემბრანაში. უჯრედშიგა Ca-ის კონცენტრაციის მომატებას თან ახლავს მისი კავშირი კალმოდულინთან და ხდება მიოფიბრილების შეკუმშვის აქტივაცია და სხვა ეფექტები (Pollock D.M. et al., 1995). გარდა ამისა, ფოსფოლიპაზა C-დიაცილგლიცეროლის შემცველობის გზით უჯრედულ მემბრანაში ააქტივებს პროტეინკინაზა C-ს, რომელიც იწვევს რა სხვადასხვა ცილების ფოსფორილირებას, შეუძლია მათი აქტივაციის ან ინაქტივაციის გამოწვევა და გენების ექსპრესიის რეგულირება. ენდოთელინს ძალუმს აგრეთვე ციტოპლაზმური  $Na^+/H^+$  მცვლელის აქტივაციის სტიმულაცია და ამ გზით უჯრედშიგა pH-ის გაზრდა, რაც ზრდის კალციუმისადმი მიოფილამენტების მგრძნობელობას და გამოიხატება მათი კუმშვადობის გაძლიერებაში კალციუმის კონცენტრაციის ცვლილების გარეშე. ამას გარდა უჯრედშიგა pH-ის მატებამ შესაძლებელია განაპირობოს სხვადასხვა უჯრედებში ჰიპერტროფიული და მიტოგენური რეაქციების განვითარება (Levin E.R., 1995).

ცნობილია  $ET_A$  რეცეპტორთა რამდენიმე სელექტიური ანტაგონისტი.

ასე მაგ., სოკო *Streptomyces misakiensis*-დან გამოყოფილია ციკლური პენტაპეპტიდი - BE-18257B. ის თრგუნავს ენდოთელინ I-ის გავლენას გლუვკუნთოვანი უჯრედების მემბრანაზე არსებულ  $ET_A$  რეცეპტორებზე. ამუხრუჭებს ენდოთელინ I-ის ვაზოკონსტრიქციულ მოქმედებას *in vitro*, ხოლო *in vivo* - მის პრესორულ მოქმედებას (Yanagisawa M. et al., 1988). ბოლო დროს მიღებულია უფრო მძლავრი ანტაგონისტები.

$ET_B$  რეცეპტორები შეიცავენ 442 ამინომჟავას ნაშთს. ეს რეცეპტორები ერთნაირი აფინობით ხასიათდებიან ენდოთელინის სამივე ძირითადი იზოფორმისადმი და ამდენად მათი შეკავშირების უნარი ერთნაირია ენდოთელინ I, II და III-ის მიმართ (Ogawa Y. et al., 1991).

$ET_B$  რეცეპტორთა სტიმულაციისას იწყება უჯრედშიგა რეაქციების ისეთივე ჯაჭვი, როგორც  $ET_A$  რეცეპტორთა სტიმულაციის დროს. მაგრამ  $ET_A$  რეცეპტორებისაგან განსხვავებით  $ET_B$  რეცეპტორები უკავშირდებიან არა მხოლოდ სტიმულაციურ ცილებს, არამედ ინჰიბირებად ცილებსაც, ამიტომ ზოგიერთ უჯრედში  $ET_B$  რეცეპტორთა სტიმულაცია იწვევს ციკლური ამფ-ის წარმოქმნის დათრგუნვას და  $Na^+/H^+$  ტუმბოს აქტივაციას.

$ET_B$  რეცეპტორთა სტიმულაცია, რომლებიც ძირითადად ენდოთელურ უჯრედებში მდებარეობენ, იწვევენ NO-ს და პროსტაციკლინის გამოთავისუფლებას (Warner T.D. et al, 1989; Hirata Y. et al., 1993) და ამცირებენ აპოპტოზის განვითარების შესაძლებლობას (Shichiri M. et al., 1997).  $ET_B$  რეცეპტორთა სტიმულაცია თრგუნავს ენდოთელინის მიერ გამოწვეულ ვაზოკონსტრიქციასა და მიტოგენეზს (Levin E.R., 1995).

ზემოთქმულიდან გამომდინარე, შესაძლებელია, რომ აზოტის

ჟანგის, პროსტაციკლინისა და წინაგულოვანი ნატრიურეზული ჰორმონის ვაზოდilatაციური და ანტიპროლიფერაციული როლი სისხლძარღვთა ქსელში ნაწილობრივ დაკავშირებულია ენდოთელინის პროდუქციის დათრგუნვასთან. ამ დროს ციკლური ამფ-ისა და კატეპოლამინების წარმოქმნა პირიქით - ქვეითდება (Resink T.I., 1988).

ET<sub>A</sub> და ET<sub>B</sub> რეცეპტორების ამინომჟავური შემადგენლობა 50%-ში ერთმანეთის მსგავსია.

ET<sub>C</sub> რეცეპტორებს მაღალი აფინობა გააჩნია ენდოთელინ III-თან. მისი გენი ჯერჯერობით კლონირებული არ არის. ხოლო მისი უჯრედშიგა ეფექტები განპირობებულია ცილების ინჰიბიციით. ET<sub>C</sub> რეცეპტორთა სელექტიური ბლოკატორი არის M & B 28/767 (Harrison Y.J. et al., 1992).

ET რეცეპტორთა აქტივაცია იწვევს უჯრედების პროლიფერაციას სხვადასხვა ქსოვილებში (Ohlstein E.H. et al., 1992; Alberts G.F. et al., 1994), მათ შორის გულში, რაც თავის მხრივ ხელს უწყობს მარცხენა პარკუჭის ღრუს რემოდელირებას და უჯრედთა აპოპტოზის გამწვებ მექანიზმად გვევლინება (Ольбинская Л.И., Игнатенко С.Н., 2002).

სისხლის პლაზმაში ენდოთელინ-I-ის შემცველობა და ენდოთელურ უჯრედულ მემბრანებზე მისი რეცეპტორთა რაოდენობა რეგულირდება სხვადასხვა ფაქტორებით; ასე - იშემია და ციკლოსპორინ A ზრდიან ენდოთელინის რეცეპტორთა რიცხვს, მაშინ როდესაც ენდოთელინ-I-ის და ანგიოტენზინ-II-ის კონცენტრაციის მატება ამცირებს მათ რაოდენობას. გლუვკუნთოვანი უჯრედების მემბრანებზე ET<sub>A</sub> რეცეპტორთა რიცხვის მატებასთან ერთად, იშემია და ციკლოსპორინი ზრდიან ენდოთელინ I-ის გამოთავისუფლებას



ენდოთელური უჯრედებიდან (Rubaniy G.M., Yanhouette P., 1985).

თავის მხრივ,  $ET_A$  რეცეპტორები ასტიმულირებენ ზოგიერთი ჰორმონისა და სხვა ბიოლოგიურად აქტიური ნივთიერებების გამოთავისუფლებას - ასე მაგ.  $ET_A$  რეცეპტორების სტიმულაციისას იზრდება ზრდის ეპიდერმული ფაქტორის, ფიბრობლასტების, ზრდის ძირითადი ფაქტორის, ციკლური ამფ-ის და ესტროგენების გამოთავისუფლება - და პირიქით, მცირდება ენდოთელინების, ანგიოტენზინ II-ის, თრომბოციტების ზრდის ფაქტორისა და ზრდის ტრანსფორმი-რებადი  $\beta$  ტიპის ფაქტორის პროდუქცია (Патарая С.А. и соавт., 2000).

ვაზოკონსტრიქციული ეფექტების გამო  $ET_A$  რეცეპტორებს შეუძლიათ გულზე პრე- და პოსტდატვირთვის გაზრდა, რაც გულის უკმარისობის პროგრესირების ხელშემწყობი ფაქტორია.

ცნობილია, რომ ჰიპერქოლესტერინემიის დროს სახეზეა სისხლძარღვთა ტონუსის რეგულაციის შეცვლა. ექსპერიმენტული კვლევების მიხედვით ადამიანის ორგანიზმში დაჟანგული დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეიდები იწვევენ ენდოთელინ I-ის პროდუქციის მატებას მაკროფაგების საშუალებით, მათ უნარი აქვთ აგრეთვე წარმოქმნან და გამოათავისუფლონ ენდოთელინ I ენდოთელური უჯრედებიდან (Heunes W.G., Webb D.I., 1993).

ზოგიერთმა ავტორმა (Inoue A., Yanagisawa M. et al., 1989) აჩვენა, რომ ენდოთელურ უჯრედებსა და რნმ-ში ენდოთელინ I-ის აქტივაცია შესაძლებელია განხორციელდეს ადრენალინის, თრომბინის,  $Ca^{2+}$ -იონოფორის A-23187-ის საშუალებით.

ენდოთელინ I-ის გამოთავისუფლების სტიმულაცია შესაძლებელია

აგრეთვე ისეთი ვაზოაქტიური მედიატორებით, როგორცაა ანგიოტენზინ II და არგინინ-ვაზოპრესინი. ციტოკინები, ინტერლეიკინ I და ზრდის სხვადასხვა ფაქტორები, მათ შორის ზრდის ტრანსფორმირებადი ფაქტორი და სხვა ფიზიკური სტიმულები (ჰიპოქსია, მწვავე სტრესი, თავისუფალი რადიკალები, ენდოტოქსინები), რომლებიც ზრდიან ET-I-ის წარმოქმნას და გამოთავისუფლებას (Haynes W.G., Webb D.I., 1994).

ვარაუდობენ, რომ გლუკოკორტიკოიდული ჰორმონების მასტიმულირებელი მოქმედება სისხლძარღვთა გლუკუნთოვან უჯრედებში ენდოთელინ I-ის წარმოქმნაზე დაკავშირებულია მათში აზოტის ჟანგის წარმოქმნის შემცირებით, ვინაიდან ცნობილია, რომ გლუკოკორტიკოიდები თრგუნავენ მის სინთეზს სისხლძარღვთა გლუკუნთოვან უჯრედებში. როგორც უკვე აღინიშნა, ენდოთელინ I-ის წარმოქმნა ითრგუნება აზოტის ჟანგით და წინაგულოვანი ნატრიურეზული პეპტიდით (Levin E.R., 1995), რომელთა მოქმედებას საფუძვლად უდევს ენდოთელურ უჯრედებში ციკლური გუანიზინმონოფოსფატის წარმოქმნა გუანილატციკლაზის აქტივაციის შედეგად (De Nucci G. et al., 1988). ციკლური გმფ-ის მნიშვნელოვანი როლი ენდოთელინ I-ის გამოთავისუფლებაში დასტურდება იმ ფაქტით, რომ გუანილატციკლაზას ინჰიბიტორი - მეთილენის ლურჯი - ზრდის ენდოთელინ I-ის წარმოქმნას (Resink T.I. et al., 1988).

ამგვარად, როგორც ირკვევა, ენდოთელინები *in vivo* სადღეისოდ ცნობილ ვაზოკონსტრიქტორებს შორის ყველაზე მძლავრ ვაზოკონსტრიქტორებად ითვლებიან. ისინი იწვევენ მსხვილი არტერიების ხანგრძლივ შეკუმშვას, მათ შეუძლიათ აგრეთვე

გამოიწვიონ ზოგიერთი ვენის შეკუმშვაც (Moncada S. et al., 1991). ეს ვაზოკონსტრიქციული მოქმედება ხორციელდება  $ET_A$  რეცეპტორების გზით.

ენდოთელინ I-ის გულ-სისხლძარღვთა ეფექტების გაძლიერება ან შესუსტება *in vitro* და *in vivo* შესაძლებელია სხვადასხვა ვაზოაქტიური ნივთიერების გავლენით. მაგ.: ენდოთელინის სინთეზის დართგუნვით, რომელიც სტიმულირდება ანგიოტენზინ II-ით, შესაძლებელია მიოკარდიუმის ჰიპერტროფიის თავიდან აცილება, რომელსაც ანგიოტენზინ II იწვევს. თავის მხრივ კი ენდოთელინ I-ს შეუძლია ანგიოტენზინ I-ის ანგიოტენზინ II-ში გადასვლის სტიმულირება და ალდოსტერონის ჰიპერსეკრეციის გამოწვევა (Ito H. et al., 1993).

წინაგულოვანი ნატრიურული პეპტიდი თრგუნავს როგორც ენდოთელინ I-ის ბაზალურ სეკრეციას, ასევე მის სტიმულაციურ მოქმედებას ანგიოტენზინ II-ის და თრომბინის სეკრეციაზე.

ვინაიდან აზოტის ოქსიდი, პროსტაციკლნი და წინაგულოვანი ნატრიურული პეპტიდი თრგუნავს ვაზოკონსტრიქციასა და მიტოგენეზს, საფიქრებელია, რომ ამ ვაზოაქტიური მედიატორების ეფექტები დაკავშირებულია ენდოთელინის აქტვობის დათრგუნვასთან (De Nucci, 1988; Gardiner S.M. et al., 1990; 1992).

ენდოთელინ-I-ს და ენოთელინ-III-ს შეუძლია პროსტაგლანდინების სინთეზის სტიმულირება. ენდოთელინებს პროსტაციკლინის მეშვეობით ძალუმს ვაზოდილატაციის გამოწვევა და თრომბოციტების აგრეგაციის დათრგუნვა, ხოლო თრომბოქსან  $A_2$ -ზე მოქმედებით ბრონქოკონსტრიქციის გამოწვევა (Douglas S.A. et al., 1990). აღნიშნული უკავშირდება იმ ფაქტს, რომ ენდოთელინ I სინთეზირდება როგორც ფილტვის

სისხლძარღვთა ენდოთელურ შრეში, ასევე ბრონქების ეპითელურ უჯრედებში. იგი იწვევს ბრონქების კედლის სუბეპითელურ შრეში ფიბროზის განვითარების სტიმულაციას და ლეიკოციტებისთვის ჰემოატრაქტანტის წარმოქმნას (Springall D.R. et al., 1991). საფიქრებელია, რომ ET-III მოქმედებს ET<sub>B</sub> რეცეპტორების გზით და ასტიმულირებს ენდოთელურ უჯრედებში NO-s გამოყოფას. სავარაუდოდ, ET-I არის პარა- და აუტოკრინული სისტემის კომპონენტი, რომელიც ვაზოაქტიური მედიატორების გამოთავისუფლებას არეგულირებს (აზოტის ოქსიდის, პროსტაციკლინის და თრობოქსინ A<sub>2</sub>-ის).

ამრიგად, ენდოთელინ I კორონარული სისხლძარღვების მძლავრი კონსტრიქტორია, რომელსაც გააჩნია ძლიერი დადებითი ქრონო- და ინოტროპული ეფექტები *in vivo*; დადებითი ინოტროპული ეფექტი ვლინდება ენდოთელინის უფრო დაბალი კონცენტრაციის დროს მაშინ, როდესაც კორონარული არტერიების შევიწროებისთვის მისი უფრო დიდი რაოდენობაა საჭირო. ენდოთელინ I თრგუნავს მარცხენა პარკუჭის რელაქსაციას დიასტოლის დროს (*in vitro*), რასაც მივყავართ გულის ავსების დარღვევამდე. ენდოთელინ-I-ის მაღალ კონცენტრაციებს შეუძლია მიგვიყვანოს გულის განდევნის დაქვეითებამდე (Morelli S. et al., 1995).

ენდოთელინის მოქმედება თირკმლის ჰემოდინამიკაზეც აისახება. *In vitro* ენდოთელინი ავიწროებს როგორც აფერენტულ, ასევე ეფერენტულ არტერიოლებს და ამ გზით ამცირებს თირკმლის სისხლისმიმოქცევას, ამცირებს გორგლოვანი ფილტრაციის სიჩქარეს. მიუხედავად ამისა, დაბალ დოზებში იგი ზრდის Na<sup>+</sup>-ის ექსკრეციას შარდით, რაც ხელს უწყობს წინაგულოვანი ნატრიურეზული პეპტიდის პროდუქციის

მომატებას.

ენდოთელინები მოქმედებენ როგორც მძლავრი მიტოგენური ფაქტორები სისხლძარღვთა გლუვკუნთოვანი უჯრედებისთვის, მეზანგიალური უჯრედებისთვის, ფიბრობლასტებისა და კარდიომიოციტებისთვის. მათი პროლიფერაციული ეფექტების მექანიზმი საბოლოოდ დადგენილი არ არის.

როგორც ჩანს, ენდოთელინ I თამაშობს აუტოკრინულ როლს ენდოთელური უჯრედების ზრდის რეგულაციაში, რადგანაც ანტიენდოთელური  $\gamma$  გლობულინი იწვევს ენდოთელური უჯრედების დნმ-ის სინთეზის ინჰიბირებას (Morelli S. et al., 1995).

ენდოთელინ I გამონთავისუფლდება კაროტიდულ ბიფურკაციასთან, სადაც მისი ადგილობრივი შეყვანა იწვევს ბარორეცეპტორების ინჰიბირებასა და ამ მონაკვეთში ჰემორეცეპტორების სტიმულაციას (Spyer K.M. et al., 1991) ენდოთელინ I-ის დაბალი დოზის პარკუჭშიდა შეყვანა იწვევს არტერიული წნევისა და გულისცემის სიხშირის მომატებას - ცენტრალური სიმპათიკური გავლენის სტიმულაციის გზით, რაც კიდევ ერთხელ ადასტურებს ენდოთელინების მნიშვნელობას გულ-სისხლძარღვთა სისტემისათვის.

ენდოთელინ I ზეგავლენას ახდენს raas-ის აქტივაციაზე, რაც ვლინდება: ცხოველებში (in vivo) რენინის აქტივობისა და სისხლის პლაზმაში ალდოსტერონისა და ადრენალინის შემცველობის მომატებით, რაც თირკმლის არტერიების ენდოთელდამოკიდებული კონსტრიქციით აიხსნება.

ენდოთელინ III-ის მცირე დოზით შეყვანას ვირთავგვის თავის ტვინში მოჰყვება ჰიპოთალამო-ჰიპოფიზარულ-თირკმელზედა ჯირკვ-

ლის სისტემის სტიმულაცია - დიდდება ადრენოკორტიკოტროპული ჰორმონისა და საბოლოოდ კორტიკოსტერონის სეკრეციის სტიმულაცია (Hirai M. et al., 1991).

თერაპიული მიზნებისთვის გამოყენებულ ენდოთელინის ანტაგონისტებს შეუძლია დათრგუნონ  $ET_A$  ან  $ET_B$  რეცეპტორები, ან ორივე ერთად. უმრავლეს ექსპერიმენტულ (Gardiner S.M. et al., 1996, Kaddoura S. et al., 1996; Mulder P. et al., 1997) და კლინიკურ გამოკვლევებში (Kiowski W., et al., 1995; Sutsch G. et al., 1998; Wenzel R.R. et al., 1998) რეცეპტორების ანტაგონისტების მოქმედებით ნაჩვენებია ორგანიზმის კარდიო-ვასკულარული ფუნქციისა და სტრუქტურის გაუმჯობესება, რაც მოწმობს იმას, რომ თერაპიული ეფექტი შესაძლებელია მიღებული იყოს ორივე ტიპის რეცეპტორთა ბლოკადით.

ენდოთელინის რეცეპტორთა ბლოკადა, ენდოთელინის პროდუქციის ინჰიბირება შესაძლებელია აგფ ინჰიბიტორებით (D'Uscio L.V. et al., 1998; Hernandez-Perera O. et al., 1998) და სტატინებით, უკანასკნელნი ამცირებენ ენდოთელინის გამოყოფას ლიპიდების შემცირების ეფექტის დამოუკიდებლად (Hernandez-Perera O. et al., 1998).

ენდოთელინების ანტაგონისტები ზრდიან სისხლის დინებას წინამხრის არტერიებში (Haynes W.G. et al., 1994), აუმჯობესებენ კანის მიკროცირკულაციას, რაც სავარაუდოდ, განპირობებული უნდა იყოს NO-ს გამოყოფის გაძლიერებით  $ET_A$  რეცეპტორების ბლოკადის ფონზე (Wenzel R.R. et al., 1994).

სადღეისოდ ცნობილი ენდოთელინის ბლოკატორებიდან შესაძლებელია დასახელდეს ბოსენტანი, ტენოზენტანი, რომლებიც ენდოთელინის ორივე რეცეპტორის ანტაგონისტია. ისინი აუმჯობესებენ

ცენტრალურ და პერიფერიულ ჰემოდინამიკასა და თრგუნავენ რემოდელირების პროცესებს.

ამგვარად, სადღეისოდ უკვე კარგად ცნობილი ვაზოკონსტრიქტორები - ენდოთელინები - აქტიურად მონაწილეობენ სისხლძარღვთა ტონუსის რეგულაციაში და მათი მრავლობითი ეფექტები დამოკიდებულია მათ ამა თუ იმ რეცეპტორთა აქტივაციაზე.

## თავი II

### მასალა და მეთოდები

#### 2.1. ჰემორაგიული შოკის მოდელირება

ექსპერიმენტები ჩატარებულია უჯიშო მამრობითი სქესის სქესობრივად მომწიფებულ თეთრ ვირთაგვებზე წონით 180-200 გ.

ჰემორაგიულ შოკს ვიწვევდით საძილე არტერიიდან უხვი სისხლკარგვით. სისხლის დანაკარგი სხეულის მასის 2-3%-ს შეადგენდა (არტერიული წნევის 60 mm Hg-მდე). შემდგომში 15 წუთის განმავლობაში ვაწარმოებდით დაკვირვებას არტერიული წნევის ცვლილებების დინამიკაზე ვერცხლისწყლის მონომეტრის საშუალებით, რომლის კანულა ფიქსირდებოდა ცხოველების საძილე არტერიაში.

ჰიპოვოლემიის განვითარების მექანიზმების დადგენის მიზნით ჩავატარეთ წნევის დინამიკის ფარმაკოლოგიური ანალიზი, რისთვისაც ჰემორაგიულ შოკს ვიწვევდით სხვადასხვა მოქმედების პრეპარატების ფონზე: კალციუმის ანტაგონისტის – იზოპტინის; NO-სინთაზას ინჰიბიტორის – L-NAME-ს ( $N^G$ -L-arginine metylesther (SIGMA)) და ანტიოქსიდანტის – პლაფერონ ლბ-ის. გამოყენებული პრეპარატები შეგვყავდა ჰემორაგიული შოკის გამოწვევამდე 15 წუთით ადრე.

ცხოველები გაყოფილი იყო ოთხ ჯგუფად:

- I. ჰემორაგიული შოკი;
  - II. იზოპტინი (დოზით 1,4 მგ/კგ) + ჰემორაგიული შოკი;
  - III. L-NAME (დოზით 0,5 მგ/კგ) (Molnar M., et al., 1994, Martinez-Orgado J., et al., 2003) + ჰემორაგიული შოკი;
  - IV. პლაფერონი ლბ (დოზით 8,0 მგ/კგ) + ჰემორაგიული შოკი.
- საკონტროლო ჯგუფს შეადგენდნენ ინტაქტური ცხოველები.



ექსპერიმენტის ბოლოს (ჰემორაგიული შოკის გამოწვევიდან 15 წუთის შემდეგ) ცხოველები ექვემდებარებოდნენ ევთანაზიას ზოგადი ანესთეზიის პირობებში (ნატრიუმის ეთამონალი დოზით 40 მგ/კგ).

ვირთაგვების სისხლში ვიკვლევდით თავისუფალი NO-ს, სუპერ-ოქსიდრადიკალების და ლიპოპეროქსიდების შემცველობას ელექტრონული პარამაგნიტური რეზონანსის (ეპრ) სპექტროსკოპული და სპინ-ხაფანგების მეთოდით; ენდოთელინის შემცველობას იმუნოფერმენტული მეთოდით; ვირთაგვების ფილტვის არტერიაში  $Ca^{2+}$  იონების შემცველობას ვსაზღვრავდით ალიანი ფოტომეტრიის მეთოდით. ვაწარმოებდით ღვიძლის ეპრ-სპექტროსკოპულ და ჰისტოლოგიურ კვლევას.

## 2.2. ლაბორატორული კვლევები.

*ელექტრონული პარამაგნიტური რეზონანსის (ეპრ) სპექტროსკოპული მეთოდი.*

ეპრ კვლევები ტარდებოდა რადიოსპექტრომეტრზე PЭ-1307 (რუსეთი), რომელიც ოპერირებს ზემადალი სიხშირის არეში 9.77 GHz მოდულა-ციის სიხშირით 50 kHz, თხევადი აზოტის ( $-196^{\circ}C$ ) ტემპერატურაზე..

ვსწავლობდით სისხლის და ღვიძლის ეპრ სპექტრებს. სპექტრების რეგისტრაცია ტარდებოდა მოდულაციის ამპლიტუდაზე 0,6 mT და მიკროტალღოვანი გამოსხივების სიმძლავრეზე 100 mVt.

სისხლში და ღვიძლში თავისუფალი აზოტის ჟანგის განსაზღვრის მიზნით ვიყენებდით სპინ-ხაფანგს, ნატრიუმის დიეთილდითიო-კარბამატი (DETC) (SIGMA). DETC (დოზით 500 მგ/კგ) და  $Fe^{2+}$ -ციტრატი (50 მგ $FeSO_{4+} \cdot 6H_2O + 250$  მგ ნატრიუმის ციტრატი კგ-1) შეგვყავდა

ინტრაპერიტონიალურად (Mikoyan V.D., et al., 1995). ცხოველებს ვკლავდით სპინხაფანგის შეყვანიდან 15 წუთის შემდეგ; NO-Fe<sup>2+</sup>-(DETC)<sub>2</sub> კომპლექსების ეპრ სპექტრები ისაზღვრებოდა თხევადი აზოტის ტემპერატურაზე მიკროტალღოვან სიმძლავრეზე 20 mVt (Галаган М.Е., и др., 1997).

სისხლში პეროქსილრადიკალების (LOO<sup>•</sup>) განსაზღვრის მიზნით ვიყენებდით სპინხაფანგს  $\alpha$ -ფენილ-*tert*ბუტილნიტრონ (PBN) (SIGMA), რომელიც შეგვყავდა ინტრაპერიტონიალურად (PBN-ის 150 mM/l-ზე Tris-ბუფერის 25mM/lkg (pH=7,4)) (Tabatabaie T., et al., 1997). ცხოველებს ვკლავდით სპინხაფანგის შეყვანიდან 15 წუთის შემდეგ. LOO<sup>•</sup>-ს ეპრ სპექტრებს ვსაზღვრავდით ოთახის ტემპერატურაზე მიკროტალღოვან სიმძლავრეზე 20 mBт.

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

### *იმუნოფემენტული მეთოდი.*

სისხლში ენდოთელინ-1-ის განსაზღვრას ვაწარმოებდით იმუნოფემენტული მეთოდით კიტ-ნაკრების (Endothelin-1 Enzyme Immunoassay Kit, Cayman Chemical) გამოყენებით.

### *სპექტროფოტომეტრული მეთოდი.*

*სისხლის შრატში ანტიოქსიდანტური ფერმენტის, კატალაზას აქტივობის განსაზღვრა*

ანტიოქსიდანტურ ფერმენტ კატალაზას აქტივობას ვსაზღვრავდით Aebi-ის მეთოდით (1984), რომელიც მოდიფიცირებულ იქნა M. A. Королюк, Л. И. Иванова-ს და სხვების მიერ (1988) სპექტროფოტომეტრი СФ-46 ЛОМО-ს გამოყენებით.

მეთოდის პრინციპი დამყარებულია წყალბადის ზეჟანგის უნარზე მოლიბდენის მარილებთან წარმოქმნას მყარი შეფერილი კომპლექსი. 0.1 მლ სისხლის შრატს ვუმატებდით 2.0 მლ 0.03% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-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 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-ის მაგივრად ვუმატებდით 2 მლ წყალს.

კატალაზას აქტივობას შრატში ვიკვლევდით შემდეგი ფორმულით:

$$E=(A_{\text{ცრუ}}-A_{\text{ცდა}})V_1(\text{მკატ/ლ-ზე})t$$

სადაც E არის კატალაზის აქტივობა (მკატ/ლ-ზე), A<sub>ცრუ</sub> და A<sub>ცდა</sub> – ცრუ და ცდის სინჯის ექსტინქციები; V შეტანილი სინჯის რაოდენობა (0,1მლ), t-ინკუბაციის დრო (10წთ), k – H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-ის მილიმოლარული ექსტინქციის კოეფიციენტი, 22,2\*10<sup>3</sup> მ<sup>-1</sup> სმ<sup>-1</sup>.

*სისხლის შრატში სუპეროქსიდდისმუტაზას (სოდ) აქტივობის განსაზღვრა.*

სუპეროქსიდდისმუტაზას (სოდ) აქტივობას ვსაზღვრავდით რიედ-

ის (1970) მეთოდით, რომელიც მოდიფიცირებული იყო E. B. Макаренко-ს მიერ (1988).

ერიტროციტებს ვრეცხავდით ფიზიოლოგიურ ხსნარში. 0.5 მლ ერიტროციტული მასის ჰემოლიზს ვახდენდით 0,5 mM ტრის- HCl-ით (pH=7,4). ჰემოგლობინის დალექვის მიზნით ჰემოლიზატს ვუმატებდით 0,25 მლ 96%-იან ეთანოლს 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 მ ნიტროლურჯ ტეტრაზოლს, 0.1 მლ -მეთილ-ფენაზონ-მეთილსულფატს და ვსაზღვრავდით ოპტიკურ სიმკვრივეს 540 ნმ ტალღის სიგრძეზე. შემდეგ სინჯს ვუმატებდით 0.1 მლ NADH-ს, ვტოვებდით 10 წთ სიბნელეში  $t=30^{\circ}C$  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.

### *ალბანი ფოტომეტრიის მეთოდი.*

ფილტვის არტერიის ქსოვილში  $Ca^{2+}$  კალციუმის იონების განსაზღვრის მიზნით ვაწარმოებდით არტერიის წინასწარ მინერალიზაციას. მინერალიზაციის პროდუქტს, მასით 100 მგ ვხსნიდით  $HNO_3$ -ში (1 მლ ქიმიურად სუფთა  $HNO_3$  + 9 მლ დისცილირებული წყალი). იონიზი-

რებულ ხსნარში კალციუმის იონების შემცველობას ვსაზღვრავდით ალიანი ფოტომეტრის (ფოტომეტრზე ПФМУ42) საშუალებით.

### *ჰისტოლოგიური კვლევები.*

ექსპერიმენტული ცხოველების ღვიძლის ქსოვილი 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.

## თავი III

### სააკუთარი კვლევის შედეგები

#### 3.1 ვირთაგვების არტერიული წნევის ცვლილებები ჰემორაგიული შოკის და სხვადასხვა პრეპარატების ზემოქმედების ფონზე

N1 ცხრილში და N1 სურათზე მოყვანილია მონაცემები ექსპერიმენტულ ვირთაგვებში არტერიული წნევის ცვლილებების შესახებ ჰემორაგიული შოკის დროს სხვადასხვა პრეპარატების ზემოქმედების ფონზე.

როგორც ცხრილში მოყვანილი მონაცემებიდან გამომდინარეობს, ჰემორაგიული შოკის განვითარებიდან (საწყისი არტერიული წნევა 60 mm Hg) 10 წუთის შემდეგ ვირთაგვების არტერიული წნევა არ იც-

ვლება საწყის მაჩვენებლებთან შედარებით, ხოლო შემდეგ იწყებს შემცირებას და დაკვირვების დაწყებიდან 15 წუთის შემდეგ უტოლდება 50 mm Hg.

ჰემორაგიული შოკის LNAME-ს ფონზე განვითარების დროს არტერიული წნევა დაკვირვების დაწყებიდან 5 წუთის შემდეგ მკვეთრად იმატებს (75 mm Hg) და შემდეგ აგრძელებს მონოტონურად ზრდას და დაკვირვების დაწყებიდან 15 წუთის შემდეგ შეადგენს 85 mm Hg.

იმ შემთხვევაში, როცა ჰემორაგიული შოკის განვითარებამდე 15 წუთით ადრე ვირთაგვებს უკეთებოდა იზოპტინის ინექციები, აგრეთვე გამოვლენილია არტერიული წნევის მონოტონური ზრდა, და დაკვირვების დაწყებიდან 15 წუთის შემდეგ მისი მაჩვენებელი ტოლია 80 mm Hg.

ჰემორაგიული შოკის განვითარებამდე 15 წუთით ადრე პლაფერონ ლბ-ს შეყვანის პირობებში არტერიული წნევა ნელ-ნელა იმატებს და დაკვირვებიდან 15 წუთის შემდეგ უტოლდება 80 mm Hg-ს.

მაშასადამე, მიღებული შედეგების ანალიზიდან გამომდინარეობს, რომ ჰემორაგიული შოკის განვითარების საწყის ვადებზე (15 წუთი) სხვადასხვა ჯგუფის პრეპარატების (NO-სინთაზას ბლოკატორის, LNAME-ს,  $Ca^{2+}$  -ის ანტაგონისტის, იზოპტინის, და პლაფერონ ლბ-ს) პრევენციული მოქმედება არტერიული წნევის მომატებას უწყობს ხელს.

ვირთაგვების არტერიული წნევის ცვლილებები ჰემორაგიული შოკის და სხვადასხვა პრეპარატების ზემოქმედების ფონზე

დრო (t წუთი)	კონტ- როლი	ჰემ. შოკი	ჰემ. შოკი+ LNAME	ჰემ. შოკი +იზოპტინი	ჰემ. შოკი+ პლზ
0	120,0±2,5	60,0±2,4 P <sub>1</sub> <0,001	60,0±1,9 P <sub>1</sub> <0,001 P <sub>2</sub> >0,1	60,0±2,3 P <sub>1</sub> <0,001 P <sub>2</sub> >0,1	60,0±1,3 P <sub>1</sub> <0,001 P <sub>2</sub> >0,1
5	123,0±1,3	60,0±2,5 P <sub>1</sub> <0,001	75,0±1,3 P <sub>1</sub> <0,001 P <sub>2</sub> <0,001	70,0±2,9 P <sub>1</sub> <0,001 P <sub>2</sub> <0,01	65,0±1,3 P <sub>1</sub> <0,001 P <sub>2</sub> >0,1
10	120,0±2,3	60,0±2,1 P <sub>1</sub> <0,001	80,0±2,0 P <sub>1</sub> <0,001 P <sub>2</sub> <0,01	80,0±2,3 P <sub>1</sub> <0,001 P <sub>2</sub> <0,01	70,0±2,3 P <sub>1</sub> <0,001 P <sub>2</sub> <0,05
15	123,0±2,8	50,0±2,1 P <sub>1</sub> <0,001	85,0±2,8 P <sub>1</sub> <0,001 P <sub>2</sub> <0,01	80,0±2,6 P <sub>1</sub> <0,001 P <sub>2</sub> <0,01	80,0±2,1 P <sub>1</sub> <0,001 P <sub>2</sub> <0,01

P<sub>1</sub> – სარწმუნოება კონტროლთან შედარებით

P<sub>2</sub>– სარწმუნოება ჰემორაგიულ შოკთან შედარებით

### 3.2 ვირთაგვების სისხლში თავისუფალი NO-ს შემცველობის ცვლილებები ჰემორაგიული შოკის და სხვადასხვა პრეპარატების ზემოქმედების ფონზე

ცხრილში 2 მოყვანილია მონაცემები ვირთაგვების სისხლში თავისუფალი NO-ს შემცველობის შესახებ ჰემორაგიული შოკის დროს სხვადასხვა პრეპარატების ზემოქმედების ფონზე.

როგორც ცხრილი 2-ში მოყვანილი მონაცემებიდან გამომდინარეობს, ჰემორაგიული შოკის განვითარებიდან 15 წუთის შემდეგ თავისუფალი აზოტის ჟანგის შემცველობა იზრდება 58%-ით.

NO-სინთაზას ინჰიბიტორის, LNAME-ს ფონზე ჰემორაგიული შოკის განვითარებიდან 15 წუთის შემდეგ თავისუფალი აზოტის ჟანგის ეპრ სიგნალი საერთოდ არ რეგისტრირდებოდა სისხლის სპექტრში რაც მის ძალიან დაბალ შემცველობაზე და, მაშასადამე წარმოქმნის ინტენსივობაზე მიუთითებს.

ჰემორაგიული შოკის იზოპტინის და პლაფერონ ლბ-ს ფონზე განვითარებისას ექსპერიმენტის დაწყებიდან 15 წუთის შემდეგ თავისუფალი NO-ს შემცველობა სტატისტიკურად სარწმუნოდ არ განსხვავდება საკონტროლო მაჩვენებლების დონისაგან.

მაშასადამე მიღებული შედეგების ანალიზიდან შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ იზოპტინის და პლაფერონ ლბ-ს ფონზე ვირთაგვების სისხლში NO-ს შემცველობა არ იცვლება საკონტროლო მაჩვენებლების დონისაგან განსხვავებით.





ვირთაგვების სისხლში თავისუფალი NO-ს შემცველობის ცვლილებები ჰემორაგიული შოკის და სხვადასხვა პრეპარატების ზემოქმედების ფონზე

	კონტროლი	ჰემ. შოკი	ჰემ. შოკი+ LNAME	ჰემ. შოკი +იზოპტინი	ჰემ. შოკი+ პლზ
NO (მმ/მგ)	11,0±1,5	18,2±2,8 P <sub>1</sub> <0,001	-	11,3±1,3 P <sub>1</sub> >0,1 P <sub>2</sub> <0,01	12,5±1,4 P <sub>1</sub> >0,1 P <sub>2</sub> <0,01

P<sub>1</sub> – სარწმუნოება კონტროლთან შედარებით

P<sub>2</sub>– სარწმუნოება ჰემორაგიულ შოკთან შედარებით

3.3 ვირთაგვების სისხლში სუპეროქსიდრადიკალების და ლიპოპეროქსიდების შემცველობის ცვლილებები ჰემორაგიული შოკის და სხვადასხვა პრეპარატების ზემოქმედების ფონზე

ცხრილში 3 მოყვანილია მონაცემები ვირთაგვების სისხლში სუპეროქსიდრადიკალების და ლიპოპეროქსიდების შემცველობის შესახებ ჰემორაგიული შოკის დროს სხვადასხვა პრეპარატების ზემოქმედების ფონზე.

როგორც ცხრილი 3–ში მოყვანილი მონაცემებიდან გამომდინარეობს, ჰემორაგიული შოკის განვითარებიდან 15 წუთის შემდეგ სისხლში ვლინდება სუპეროქსიდრადიკალების და ლიპოპეროქსიდების ინტენსიური ეპრ სიგნალები.

NO-სინთაზას ინჰიბიტორის, LNAME-ს ფონზე ჰემორაგიული შოკის

განვითარებიდან 15 წუთის შემდეგ სუპეროქსიდრადიკალების და ლიპოპეროქსიდების ეპრ სიგნალების ინტენსივობა მცირდება ჰემორაგიული შოკისათვის დამახასიათებელ მაჩვენებლებთან შედარებით 63% და 46%-ით, შესაბამისად.

ჰემორაგიული შოკის დროს იზოპტინის წინასწარი ზემოქმედების ფონზე შოკის განვითარებიდან 15 წუთის შემდეგ სუპეროქსიდრადიკალების და ლიპოპეროქსიდების შემცველობა მცირდება ჰემორაგიული შოკისათვის დამახასიათებელ მაჩვენებლებთან შედარებით 46% 33%-ით შესაბამისად.

ჰემორაგიული შოკის დროს პლაფერონ ლბ-ს წინასწარი ზემოქმედების ფონზე შოკის განვითარებიდან 15 წუთის შემდეგ სუპეროქსიდრადიკალების შემცველობა 78%-ით მცირდება ჰემორაგიული შოკისათვის დამახასიათებელ მაჩვენებლებთან შედარებით, ხოლო ლიპოპეროქსიდების ეპრ სიგნალი საერთოდ არ ვლინდება სისხლის სპექტრში.

მაშასადამე მიღებული შედეგების ანალიზიდან შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ LNAME-ს, იზოპტინის და პლაფერონ ლბ-ს წინასწარი ზემოქმედება ჰემორაგიული შოკის დროს ხელს უწყობს თავისუფალრადიკალური ჟანგვის პროცესების ინტენსივობის დაქვეითებას.

ვირთაგვების სისხლში სუპეროქსიდრადიკალების და ლიპოპეროქსიდების შემცველობის ცვლილებები ჰემორაგიული შოკის და სხვადასხვა პრეპარატების ზემოქმედების ფონზე

	კონტროლი	ჰემ. შოკი	ჰემ. შოკი+ LNAME	ჰემ. შოკი +იზოპტინი	ჰემ. შოკი+პლბ
O <sub>2</sub> <sup>-</sup> (მმ/მგ)	-	18,5±2,5	7,0±3,0 P<0,001	10,0±2,0 P<0,001	4,0±1,0 P<0,001
LOO <sup>·</sup> (მმ/მგ)	-	14,0±2,0	7,6±0,4 P<0,001	9,5±0,6 P<0,001	-

3.4 ვირთაგვების ფილტვის არტერიის ქსოვილში Ca<sup>2+</sup>-იონების შემცველობის ცვლილებები ჰემორაგიული შოკის და სხვადასხვა პრეპარატების ზემოქმედების ფონზე

ცხრილში 4 მოყვანილია მონაცემები ვირთაგვების ფილტვის არტერიის ქსოვილში Ca<sup>2+</sup>-იონების შემცველობის შესახებ ჰემორაგიული შოკის დროს სხვადასხვა პრეპარატების ზემოქმედების ფონზე.

როგორც ცხრილი 4-ში მოყვანილი მონაცემებიდან გამომდინარეობს, ჰემორაგიული შოკის განვითარებიდან 15 წუთის შემდეგ Ca<sup>2+</sup>-იონების შემცველობა იზრდება 100%-ით.

NO-სინთაზას ინჰიბიტორის, LNAME-ს, კალციუმის ანტაგონისტის, იზოპტინის და პლაფერონ ლბ-ს ზემოქმედების ფონზე ჰემორაგიული შოკის განვითარებიდან 15 წუთის შემდეგ ფილტვის არტერიის

ქსოვილში  $Ca^{2+}$ -იონების შემცველობა არ განსხვავდება საკონტროლო მაჩვენებლების დონისაგან.

მაშასადამე მიღებული შედეგების ანალიზიდან შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ LNAME, იზოპტინი და პლაფერონ ლბ უზრუნველყოფენ ფილტვის არტერიის ქსოვილში კალციუმის იონების ცვლის სტაბილიზაციას.

#### ცხრილი 4

ვირთაგვების ფილტვის არტერიის ქსოვილში  $Ca^{2+}$ -იონების შემცველობის ცვლილებები ჰემორაგიული შოკის და სხვადასხვა პრეპარატების ზემოქმედების ფონზე

	კონტროლი	ჰემ. შოკი	ჰემ. შოკი+ LNAME	ჰემ. შოკი +იზოპტინი	ჰემ. შოკი+ პლბ
$Ca^{2+}$ (mM/ml)	2,4±0,2	4,9±0,1 P <sub>1</sub> <0,001	2,5±0,2 P <sub>1</sub> >0,1 P <sub>2</sub> <0,01	2,5±0,1 P <sub>1</sub> >0,1 P <sub>2</sub> <0,01	2,8±0,2 P <sub>1</sub> >0,1 P <sub>2</sub> <0,01

P<sub>1</sub> – სარწმუნოობა კონტროლთან შედარებით

P<sub>2</sub>– სარწმუნოობა ჰემორაგიულ შოკთან შედარებით

### 3.5. ვირთაგვების სისხლში ენდოთელინის შემცველობის ცვლილებები ჰემორაგიული შოკის და სხვადასხვა პრეპარატების ზემოქმედების ფონზე

ცხრილში 5 მოყვანილია მონაცემები ვირთაგვების სისხლში ენდოთელინის შემცველობის შესახებ ჰემორაგიული შოკის დროს სხვადასხვა პრეპარატების ზემოქმედების ფონზე.

როგორც ცხრილი 5-ში მოყვანილი მონაცემებიდან გამომდინარეობს, ჰემორაგიული შოკის განვითარებიდან 15 წუთის შემდეგ ენდოთელინის შემცველობა იზრდება 18%-ით საწყის მაჩვენებლებთან შედარებით.

NO-სინთაზას ინჰიბიტორის, LNAME-ს და პლაფერონ ლბ-ს წინასწარი ზემოქმედების ფონზე ჰემორაგიული შოკის განვითარებიდან 15 წუთის შემდეგ ენდოთელინის შემცველობა მცირდება საკონტროლო მაჩვენებლების დონემდე.

ჰემორაგიული შოკის იზოპტინის წინასწარი მოქმედების ფონზე განვითარებისას ექსპერიმენტის დაწყებიდან 15 წუთის შემდეგ ენდოთელინის შემცველობა არ იცვლება ჰემორაგიული შოკისათვის დამახასიათებელ მაჩვენებლებთან შედარებით.

მაშასადამე, მიღებული შედეგების ანალიზიდან შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ LNAME და პლაფერონ ლბ ხელს უწყობენ ვირთაგვების სისხლში ენდოთელინის დონის შემცირებას.



ვირთაგვების სისხლში ენდოთელინის შემცველობის ცვლილებები  
 ჰემორაგიული შოკის და სხვადასხვა პრეპარატების  
 ზემოქმედების ფონზე

	კონტროლი	ჰემ. შოკი	ჰემ. შოკი+ LNAME	ჰემ. შოკი +იზოპტინი	ჰემ. შოკი+ პლზ
ენდოთელინ ო (პგ/მლ)	1,1±0,03	1,3±0,02 P <sub>1</sub> <0,01	1,0±1,02 P <sub>1</sub> >0,1 P <sub>2</sub> <0,01	1,3±1,02 P <sub>1</sub> <0,01 P <sub>2</sub> >0,1	1,1±1,01 P <sub>1</sub> >0,1 P <sub>2</sub> <0,01

P<sub>1</sub> – სარწმუნოობა კონტროლთან შედარებით

P<sub>2</sub>– სარწმუნოობა ჰემორაგიულ შოკთან შედარებით

3.6. ვირთაგვების ღვიძლში პარამაგნიტური ცენტრების  
 ცვლილებები ჰემორაგიული შოკის და სხვადასხვა პრეპარატების  
 ზემოქმედების ფონზე

ცხრილში 6 მოყვანილია მონაცემები ვირთაგვების ღვიძლში პარამაგნიტური ცენტრების ცვლილებების შესახებ ჰემორაგიული შოკის დროს სხვადასხვა პრეპარატების ზემოქმედების ფონზე.

როგორც ცხრილში მოყვანილი მონაცემებიდან გამომდინარეობს, ჰემორაგიული შოკის დროს ღვიძლში თავისუფალრადიკალური ეპრსიგნალის ინტენსივობა 20% იზრდება, ხოლო მისი ნახევარგანი (ΔH) 20%-ით მცირდება საკონტროლო მაჩვენებლებთან შედარებით, რაც ჰეპატოციტების მიტოქონდრიული ელექტრონების სატრანსპორტო ჯაჭვში უბისემიქინონების დაგროვებაზე მეტყველებს. ამ დროს ღვიძლის



მიტოქონდრიების ელექტრონული სატრანსპორტო ჯაჭვის NADH-დეჰიდროგენაზას FeS-ცენტრების ეპრ სიგნალის ინტენსივობა 57%-ით მცირდება საკონტროლო მაჩვენებლებთან შედარებით, 100%-ით იზრდება  $Mn^{2+}$  იონების ეპრ სიგნალის ინტენსივობა, ვლინება ლიპოპეროქსიდების (LOO $\cdot$ ) ინტენსიური ეპრ სიგნალი.

ღვიძლის ეპრ სპექტრში უბისემიქინონების დაგროვება და მიტოქონდრიების ელექტრონული სატრანსპორტო ჯაჭვის NADH-დეჰიდროგენაზას FeS-ცენტრების ეპრ სიგნალის ინტენსივობის დაქვეითება ჰეპატოციტების მიტოქონდრიული ელექტრონების ტრანსპორტის NADH-უბიქინონ-ოქსიდორედუქტაზულ უბანზე შეფერხების შესახებ მეტყველებს. სუმიუბისემიქინონების ჭარბი დაგროვება სუპეროქსიდრადიკალების გენერაციას უწყობს ხელს. ღვიძლის მიტოქონდრიებში რეაქციული ჟანგბადის გაძლიერებული წარმოქმნა თავისუფალრადიკალური ჟანგვის ინტენსიფიკაციას მემბრანული ლიპიდების პეროქსიდაციულ დაზიანებას და ანტიოქსიდანტური ფერმენტების ინაქტივაციას განაპირობებს. უკანასკნელი ღვიძლის ეპრ სპექტრში ლიპოპეროქსიდების (LOO $\cdot$ ) ინტენსიური ეპრ სიგნალის გამოჩენით და მიტოქონდრიული სოდ-იდან განთავისუფლებული  $Mn^{2+}$  იონების სიგნალის ინტენსივობის მკვეთრი მომატებით ვლინდება.

LNAME-ს, იზოპტინის და პლაფერონ ლბ-ს ზემოქმედების ფონზე ღვიძლის ეპრ სპექტრში ვლინდება მიტოქონდრიული სუნთქვითი ჯაჭვის ელექტრონული ტრანსპორტის აღდგენა, რაც შესაბამისი პარამეტრების (თავისუფალრადიკალური ეპრ სიგნალის ინტენსივობის და ნახევარგანის, FeS-ცენტრების ეპრ სიგნალის ინტენსივობის) ნორმალიზაციით ვლინდება. შესაბამისად მცირდება თავისუფალრადი-

კალური ჟანგვის მარკერების, ლიპოპეროქსიდების (LOO<sup>·</sup>) და Mn<sup>2+</sup> იონების ეპრ სიგნალების ინტენსივობა.

მაშასადამე, მიღებული შედეგების ანალიზიდან შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ LNAME, იზოპტინი და პლაფერონ ლბ ხელს უწყობენ ვირთაგვების ღვიძლის მიტოქონდრიული სუნთქვითი ჯაჭვის მუშაობის აღდგენას და თავისუფალრადიკალური ჟანგვის პროცესების ნორმა-ლიზაციას.

## ცხრილი 6

### ვირთაგვების ღვიძლში პარამაგნიტური ცენტრების ცვლილებები ჰემორაგიული შოკის და სხვადასხვა პრეპარატების ზემოქმედების ფონზე

		კონტროლი	ჰემ. შოკი	ჰემ. შოკი+ LNAME	ჰემ. შოკი +იზოპტინი	ჰემ. შოკი+ პლბ
ΔH		11,0±0,5	9,0±0,5 P <sub>1</sub> <0,01	10,0±0,7 P <sub>1</sub> >0,1 P <sub>2</sub> >0,1	10,2±0,5 P <sub>1</sub> >0,1 P <sub>2</sub> >0,1	10,7±0,5 P <sub>1</sub> >0,1 P <sub>1</sub> <0,01
	I	10,0±0,9	12,0±0,5 P <sub>1</sub> <0,01	11,9±0,7 P <sub>1</sub> <0,01 P <sub>2</sub> >0,1	10,9±0,7 P <sub>1</sub> >0,1 P <sub>2</sub> >0,1	10,2±0,7 P <sub>1</sub> >0,1 P <sub>2</sub> <0,05
FeS		12,9±0,7	5,0±0,6 P <sub>1</sub> <0,001	14,0±0,6 P <sub>1</sub> >0,1 P <sub>2</sub> <0,01	14,0±0,6 P <sub>1</sub> >0,1 P <sub>2</sub> <0,01	12,1±0,6 P <sub>1</sub> >0,1 P <sub>2</sub> <0,01
Mn <sup>2+</sup>		1,0±0,4	2,0±0,5 P <sub>1</sub> <0,05	1,4±0,3 P <sub>1</sub> >0,1 P <sub>2</sub> >0,1	1,3±0,3 P <sub>1</sub> >0,1 P <sub>2</sub> >0,1	1,3±0,3 P <sub>1</sub> >0,1 P <sub>2</sub> >0,1
LOO <sup>·</sup>		-	3,8±0,7	1,8±0,7 P <sub>2</sub> <0,01	1,5±0,7 P <sub>2</sub> <0,01	0,9±0,7 P <sub>2</sub> <0,001

P<sub>1</sub> – სარწმუნოება კონტროლთან შედარებით

P<sub>2</sub>– სარწმუნოება ჰემორაგიულ შოკთან შედარებით

### 3.7. ვირთაგვების ღვიძლში ჰისტოლოგიური ცვლილებები ჰემორაგიული შოკის და სხვადასხვა პრეპარატების ზემოქმედების ფონზე

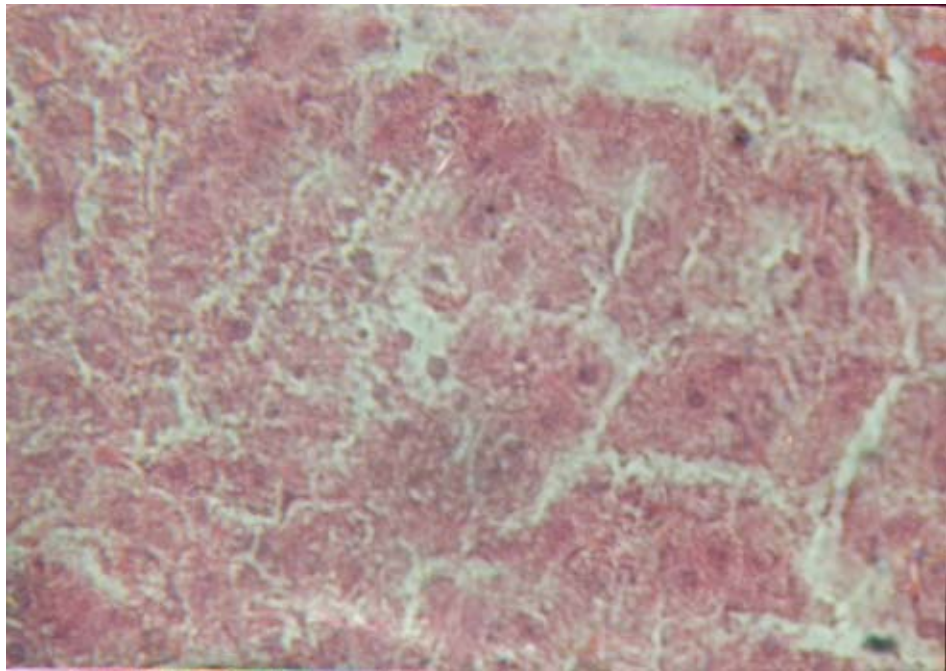
ჰემორაგიული შოკის დროს ღვიძლის ქსოვილში სლაჯის ფენომენი გამოვლინდა (სურ. 3); ცენტრალური ვენები, ისევე, როგორც ინტერლობულური ვენები, გაფართოებული იყო და ერითროციტების დიდ რაოდენობას შეიცავდა. ადგილი ჰქონდა პერიპორტულ ლიმფოიდურ ინფილტრაციას. ღვიძლის უმეტეს ნაწილში წილების საერთო სტრუქტურა დარღვეული იყო (სურ. 3). ღვიძლის წილებში მაღალი ეოზინოფილური პიკნოზური ბირთვის მქონე ჰეპატოციტების დიდი რაოდენობა გამოვლინდა, რაც უჯრედებში ნეკროზის განვითარებისთვისაა დამახასიათებელი. მორფოლოგიური ცვლილებები განსაკუთრებით ინტენსიური იყო პერიცენტრალურ ნაწილში, ცენტრალური ვენის ირგვლივ.

როგორც იზოპტინის, ასევე L-NAME-ს წინასწარი ზემოქმედების პირობებში მორფოლოგიური ცვლილებები ნაკლები ინტენსივობით ვლინდებოდა. იზოპტინის წინასწარი შეყვანის პირობებში ჰემორაგიული შოკის დროს განვითარებული სლაჯის ფენომენი არ გამოვლინდა. წილების არეში ადგილი ჰქონდა დეზორგანიზაციის უბნების ნორმალური სტრუქტურის მქონე უბნებით შენაცვლებას (სურ. 4).

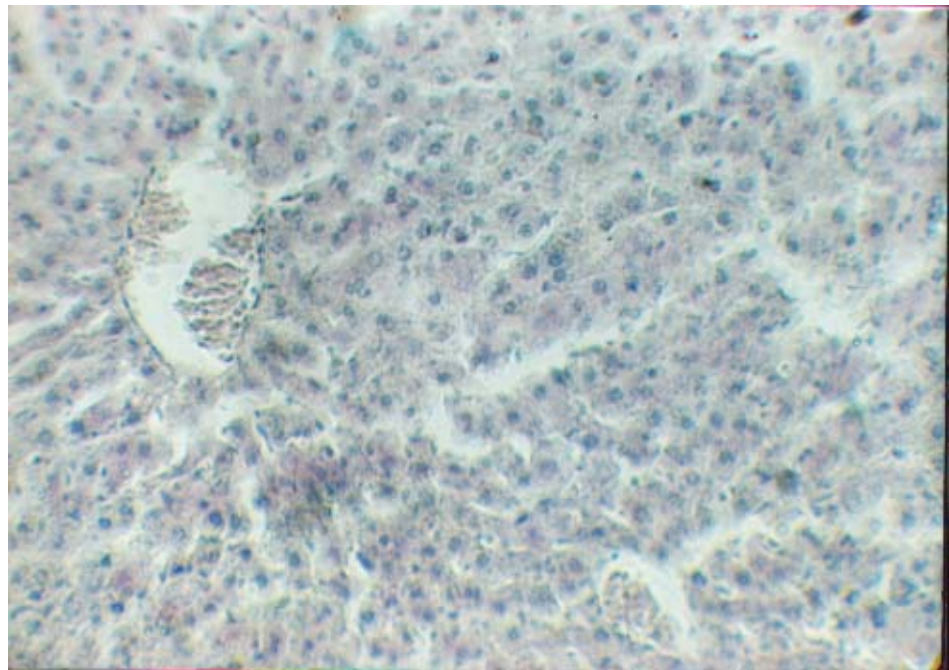
L-NAME-ს წინასწარი ზემოქმედების პირობებში სლაჯ-ფენომენი გამოვლინდა მხოლოდ რამდენიმე ცენტრალურ და ინტრალობურ ვენაში, ლიმფოიდური ინფილტრაცია საერთოდ არ ვლინდებოდა. დეზორგანიზაციის არე წილებში ჰემორაგიულ შოკთან შედარებით

გაცილებით ნაკლები იყო. მაღალი ეოზინოფილური ციტოპლაზმის და პიკნოზური ბირთვის შემცველი ჰეპატოციტები ვლინდებოდა ნაკლები ინტენსივობით (სურ. 5). ღვიძლის ჰისტოლოგიური კვლევებით დადგინდა, რომ პლაფერონ ლბ-ს ზემოქმედების პირობებში სლაჯ-ფენომენი და ლიმფოიდური ინფილტრაცია არ გამოვლინდა, შენარჩუნებულია ღვიძლის ქსოვილის ნორმალური სტრუქტურა. მაშასადამე, შეიძლება ითქვას, რომ ჰემორაგიული შოკის დროს პლაფერონ ლბ უზრუნველ-ყოფს ღვიძლის ქსოვილის დაცვას დაზიანებისაგან.

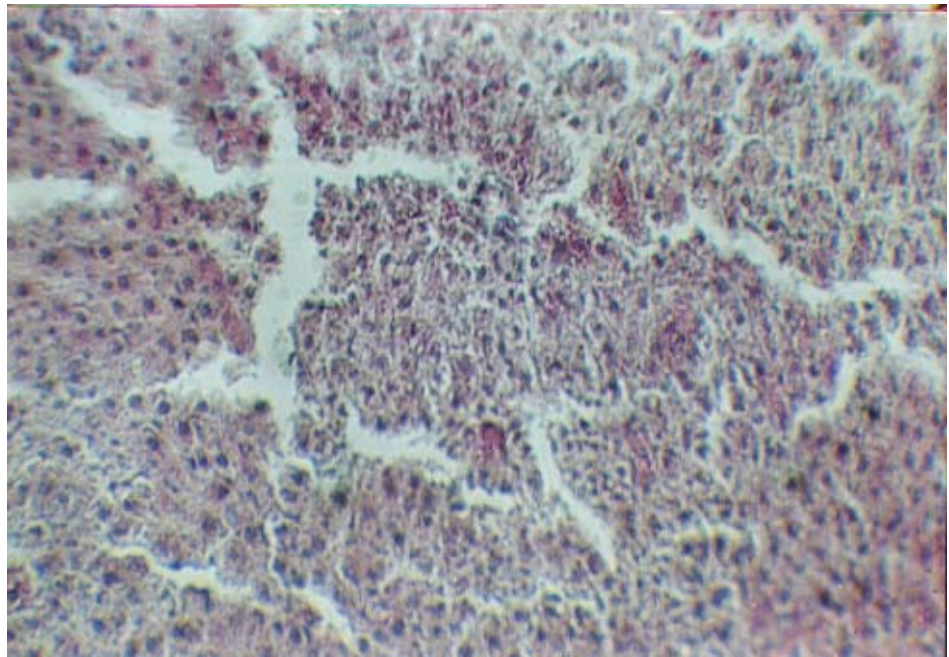
ღვიძლის ჰისტოლოგიური კვლევებით დადგინდა, რომ პლაფერონ ლბ-ს ზემოქმედების პირობებში სლაჯ-ფენომენი და ლიმფოიდური ინფილტრაცია არ გამოვლინდა, შენარჩუნებულია ღვიძლის ქსოვილის ნორმალური სტრუქტურა. მაშასადამე, შეიძლება ითქვას, რომ ჰემორაგიული შოკის დროს პლაფერონ ლბ უზრუნველყოფს ღვიძლის ქსოვილის დაცვას დაზიანებისაგან.



სურათი 3



სურათი 4



სურათი 5

## თავი IV

### მიღებული შედეგების განსჯა

ჰიპოვოლემიური შოკი ჰემორაგიული შოკის ერთ-ერთი სახეა. უხვი სისხლკარგვის (ჰემორაგიის) შედეგად მოცირკულირე სისხლის მოცულობა მცირდება, რაც საშუალო არტერიული წნევის დაქვეითებას, ვენური შევსების შემცირებას, გულის კუნთის შეკუმშვის ძალის დაქვეითებას და შოკის განვითარებას განაპირობებს. ჰემორაგიული შოკით ინდუცირებული ცირკულაციური ჰიპოტენზია მრავალი ფაქტორითაა განპირობებული. მათ შორის აღსანიშნავია არტერიების გლუვკუნთოვანი უჯრედების ჰიპომგრძობელობა კონსტრიქციული სტიმულების მიმართ, ქსოვილების ჟანგბადით არასაკმარისი მომარაგება და ვაზოდილატაციური მოქმედების მქონე ფაქტორების გააქტივება. ამ ფაქტორებს შორის ურთიერთდამოკიდებულება და ურთიერთქმედება ბოლომდე არ არის დადგენილი. ჩვენი კვლევის მიზანია ჰემორაგიული შოკის დროს ჰიპოვოლემიის განვითარების ზოგიერთი მოლეკულური მექანიზმის დადგენა, რისთვისაც შევისწავლეთ ჰიპოვოლემიის მიმდინარეობა სხვადასხვა მოქმედების მექანიზმების მქონე პრეპარატების (კალციუმის ანტაგონისტების (იზოპტინის (ვერაპამილის)), NO-სინთაზას ბლოკატორის (L-NAME) და ანტიოქსიდანტის (პლაფერონ ლბ-ს)) წინასწარი ზემოქმედების ფონზე.

ჩვენი კვლევის შედეგებით დადგინდა, რომ ჰემორაგიული შოკის (ა.წ. 60 mm Hg) განვითარებიდან 15 წუთის შემდეგ ვირთაგვების არტერიული წნევა (აწ) ქვეითდებოდა და აღწევდა 50 mm Hg-ს. იზოპტინის, L-NAME-ის და პლაფერონ ლბ-ის წინასწარი შეყვანის ფონზე 15 წუთის განმავლობაში ჰემორაგიული შოკის მდგომარეობაში

მყოფი ვირთაგვების არტერიული წნევა იზრდებოდა დაახლოებით 33%-ით (ცხრილი 1).

ჰემორაგიული შოკის დროს ჰიპოვოლემიის განვითარების ერთ-ერთი მიზეზი - მოცირკულირე სისხლის მასას და სისხლძარღვების მოცულობას შორის შეუსაბამობაა. უხვი სისხლკარგვის (ჰემორაგიის) შედეგად მცირდება მოცირკულირე სისხლის მოცულობა, რაც არტერიული წნევის დაქვეითებას, ვენური შევსების შემცირებას, გულის კუნთის შეკუმშვის ძალის დაქვეითებას და შოკის განვითარებას განაპირობებს.

ჰემორაგიული შოკით ინდუცირებული ცირკულაციური ჰიპოტენზია მრავალი ფაქტორითაა განპირობებული. მათ შორის აღსანიშნავია არტერიების გლუვკუნთოვანი უჯრედების სტრუქტურების ( $\alpha$ -ადრენორეცეპტორების) ჰიპომგრძობელობა კონსტრიქციული სტიმულების მიმართ (Kai L., et al., 2004), ქსოვილების ჟანგბადით არასაკმარისი მომარაგება და ვაზოდილატაციური მოქმედების მქონე ფაქტორების, აზოტის ჟანგის და TNF- $\alpha$ -ს, პროდუქციის გაძლიერება (Scott J.A., et al., 1999, Goren M.Z., et al., 2001).

ჩვენ დავინტერესდით, თუ როგორ იცვლება ჰიპოვოლემიური შოკის დროს (მის საწყის ეტაპებზე) სისხლში ანტაგონისტური მოქმედების მქონე ვაზოაქტიური ნაერთების (ვაზოდილატატორის, თავისუფალი აზოტის ჟანგის, და ვაზოკონსტრიქტორის, ენდოთელინის) შემცველობა. ჩვენი კვლევის შედეგად დადგინდა, რომ ჰემორაგიული შოკის განვითარებიდან 15 წუთის შემდეგ სისხლში მკვეთრად იზრდება (47%-ით) თავისუფალი აზოტის ჟანგის შემცველობა, პარალელურად ენდოთელინის რაოდენობის 18%-ით გაზრდით (ცხრილი 2).



ენდოთელინი – პოტენციური ხანგრძლივი მოქმედების ვაზოკონსტრიქტორია როგორც *in vitro*, ისე *in vivo* (Luscher T.F., et al., 1992, Kiowaski W. et al., 1991, Luscher T.F., et al., 1990). შინაგან ორგანოებსა და კორონარულ არტერიებში ენდოთელინ-1-ის დაბალი და ზღურბლოვანი კონცენტრაციები (რომლებიც არ ავლენენ მნიშვნელოვან კონსტრიქციულ ეფექტს) სხვა ვაზოკონსტრიქტორების მოქმედების პოტენცირებას უზრუნველყოფს (Yang Z., et al., 1990, Dohi Y., et al., 1992). გარდა ამისა, ენდოთელინს გააჩნია ენდოთელურ უჯრედებში რელაქსაციური ფაქტორების – პროსტაციკლინის და NO-ს გათავისუფლების აქტივაციის უნარი, რომელიც ხორციელდება მისი ET<sub>B</sub>-რეცეპტორებთან ურთიერთქმედებით (Arai H., et al., 1990, Sakurai T., et al., 1990). NO, თავის მხრივ, აინჰიბირებს ენდოთელინის სინთეზს (Boulanger C., Luscher T.F. 1990, 85, 587-590).

კომპენსაციური ჰემორაგიული შოკის დროს სისხლის მიმოქცევის ჰომეოსტაზის რეგულაციის მექანიზმები მიმართულია კარდიალური დებიტის და არტერიული წნევის ნორმალურ დონემდე აღდგენისკენ. არტერიული წნევის ჰომეოსტაზის რეგულაციის მექანიზმების მოშლის შემთხვევაში ადგილი აქვს შოკური მდგომარეობის პროგრესირებას. შოკის პროგრესირება სხვადასხვა ქსოვილში და სისტემაში ჰუმორული და მეტაბოლური (ვაზოაქტიური (ვაზოკონსტრიქტორების და ვაზოდilatატორების), ენდოკრინული, ფერმენტული) ფაქტორების შენაცვლებითი აქტივაციის და დეპრესიის, მანკიერი ციკლების მთელი კომპლექსის ჩამოყალიბების შედეგს წარმოადგენს. უხვი სისხლკარგვის შედეგად არტერიული წნევის მკვეთრი შემცირება კორონარული ნაკადის დაქვეითებას, მიოკარდიუმის კუმშვადობის და კარდიალური

დებიტის შემცირებას განაპირობებს. არტერიული წნევის და ქსოვილების პერფუზიის პროგრესული დაქვეითება და იშემიის განვითარება ვაზოდილატაციური აქტივობის მქონე ნაერთების აკუმულაციას და სისხლძარღვების რეზისტენტობის დაქვეითებას უწყობს ხელს. პერიფერიული სისხლძარღვების დილატაცია კაპილარების ჰიდროსტატიკური წნევის მომატებას განაპირობებს, რაც შემდგომში სითხის დაკარგვას და არტერიული წნევის ვარდნას უწყობს ხელს (Prasad K., Lee P., 2002).

ჰემორაგიული შოკის დროს აღიარებული ვაზოდილატატორის, NO-ს მკვეთრი მომატება ზემოთ აღწერილი ვაზოდილატაციური კომპენსაციური რეაქციის შედეგს წარმოადგენს. ამ დროს ვაზოკონსტრიქციული აქტივობის მქონე ენდოთელინის გამოყოფის სუსტ გაძლიერებას (18%-ით) აქვს ადგილი, რაც შეიძლება განპირობებული იყოს აქტივირებული ენდოთელური უჯრედების მიერ მისი სინთეზის გაძლიერებით ან სისხლის პლაზმაში ენდოთელინის კლირენსის დაქვეითებით (Voerman et al., 1992, Mitaka et al., 1998, Avontuur et al., 1999). ითვლება, რომ ექსტრემალურ პირობებში NO-ს და ენდოთელინის რეცეპტორებს შორის ურთიერთდამოკიდებულების მექანიზმები განსხვავდება ამ ვაზოაქტიურ ნაერთებს შორის ფიზიოლოგიურ პირობებში ბალანსის დამყარების მექანიზმისაგან (Wiley K. E., Davenport A.P., 2001). ჰემორაგიული შოკის დროს ეს ბალანსი მიმართულია NO-ს დილატაციური მოქმედებისკენ, რაც შეიძლება განპირობებული იყოს ჭარბი NO-ს მიერ ენდოთელინის რეცეპტორების ნიტროზილირებით (Wiley K. E., Davenport A.P., 2001). აღნიშნულის შედეგად არტერიული წნევა აგრძელებს კლებას, რაც ჩვენი კვლევის

შედეგებით მტკიცდება.

$Ca^{2+}$  - მნიშვნელოვანი მეორადი მესენჯერია, რომელიც გლუვი კუნთის კუმშვადობისა და სისხლძარღვების ტონუსის რეგულაციაში მონაწილეობს (Jian H., Stephens N.L., 1994, Sobol C.V., Nesterov V.P. 1997).

სისხლძარღვების გლუვი კუნთის კუმშვად აქტივობას მნიშვნელოვანი როლი ენიჭება არტერიული წნევის რეგულაციის პროცესში. უჯრედებში კალციუმის დაგროვება ხორციელდება პოტენციალდამოკიდებული კალციუმის არხებით, აგრეთვე, სარკოპლაზმური რეტიკულუმიდან და მიტოქონდრიებიდან (უჯრედშიდა კალციუმის 90%-ზე მეტია ლოკალიზებული ამ ორგანოებში) გათავისუფლების გზით. სისხლძარღვების გლუვი კუნთის უჯრედებში კალციუმის ნაკადის გაძლიერება უჯრედშიდა თავისუფალი კალციუმის დონეს მომატებას განაპირობებს.  $Ca^{2+}$  იონები კალმოდულინთან კომპლექსში იწვევენ მიოზინის მსუბუქი ჯაჭვების ფოსფორილირების მაინდუცირებელი კინაზას გააქტიურებას და სისხლძარღვების გლუვი კუნთის კონსტრიქციას უწყობენ ხელს.

ამის გარდა,  $Ca^{2+}$  იონები ააქტიურებენ ენდოთელური eNO-სინთაზას და ხელს უწყობენ NO-ს სინთეზის ინტენსიფიკაციას. აქვე აღსანიშნავია, რომ ენდოთელურ უჯრედებში უჯრედშიდა კალციუმის მომატება ასოცირებს ენდოთელინ-1-ის პროდუქციის გაძლიერებასთან (Boulangier C., Lucher T.F. 1990). ანუ,  $Ca^{2+}$  იონები სისხლძარღვებში ორმაგ როლს ასრულებენ – მონაწილეობენ გლუვი კუნთის კონსტრიქციის მექანიზმებში და უზრუნველყოფენ ვაზოდილატატორის NO-ს სინთეზის ინტენსიფიკაციას.

ჩვენი კვლევების შედეგად დადგინდა, რომ ჰემორაგიული შოკის

დროს ვირთაგვების ფილტვის არტერიის პრეპარატებში  $Ca^{2+}$  იონების შემცველობა საკონტროლო მაჩვენებლებთან შედარებით 2-ჯერ იზრდებოდა (ცხრილი 2).

ცნობილია, რომ მწვავე ჰემორაგიული შოკის დროს სისხლძარღვების გლუვი კუნთის უჯრედებში იზრდება  $Ca^{2+}$ - და ATP-დამოკიდებული  $K^+$ -არხების განვლადობა (Kai., et al., 2001, Szabo C., Salzman A.L., 1996).  $K^+$ -არხების აქტივაცია მემბრანული პოტენციალის სტაბილიზაციას უზრუნველყოფს, რაც უჯრედის აგზნებადობას და  $Ca^{2+}$ -ის ნაკადის შემცირებას უწყობს ხელს (Kai L., et al., 1997). მაშასადამე, მწვავე ჰემორაგიული შოკის დროს განვითარებული ჰიპოქსია/იშემიის პირობებში ვირთაგვების ფილტვის არტერიაში  $Ca^{2+}$ -ის იონების შემცველობის მომატება ძირითადად ამ იონების უჯრედშიდა დეპოებიდან (მიტოქონდრიებიდან და სარკოპლაზმური რეტიკულუმიდან) გათავისუფლებით უნდა იყოს განპირობებული. კალციუმის ჭარბი დაგროვება ენდოთელური eNOS აქტივაციას და NO-ს გაძლიერებულ წარმოქმნას უზრუნველყოფს. ამ დროს სისხლში NO-ს შემცველობა საკონტროლო მაჩვენებლებთან შედარებით 58%-ით იზრდებოდა. NO cGMP-დამოკიდებული მექანიზმით მიოზინ-დეფოსფატაზას გამააქტი-ვებელ კინაზას ააქტივებს და ამ გზით სისხლძარღვების გლუვი კუნთის კონსტრიქციას უშლის ხელს (Landry D.W., Oliver J.A., 2001).

არსებობს მრავალი ჰიპოთეზა NO-ს გლუვი კუნთის ტონუსის რეგულაციის მექანიზმებში მონაწილეობის შესახებ (Karaki H., et al., 1997). ითვლება, რომ NO მონაწილეობს cGMP- და  $Ca^{2+}$ -დამოკიდებული  $K^+$ -ის არხების აქტივაციაში და მემბრანის ჰიპერპოლარიზაციაში, რაც თავის

მხრივ, L-არხების საშუალებით კალციუმის უჯრედში შესვლას უშლის ხელს. არ არის გამორიცხული, აგრეთვე,  $K^+$ -ის არხების პირდაპირი ნიტროზილირება (Landry D.W., et al., 2001). ცნობილია, რომ აზოტის ჟანგი აჩქარებს სარკოპლაზმურ რეტიკულუმში კალციუმის იონების სეკვესტრაციას  $Ca^{2+}$ -ის ტუმბოს გააქტივებით (Cohen R.A., et al., 1999). ითვლება, აგრეთვე, რომ NO ხელს უწყობს სისხლძარღვების გლუვი კუნთის უჯრედებში  $Ca^{2+}$  დონის დაქვეითებას ამ იონების უჯრედული დეპოებიდან გათავისუფლების ინჰიბიციის საშუალებით (Hirata M., et al., 1990).

ზემოთქმულიდან გამომდინარე, ვვარაუდობთ, რომ ჰემორაგიული შოკის დროს (განვითარებიდან 15 წუთის შემდეგ) ენდოთელიუმის უჯრედებში ჭარბად წარმოქმნილი NO სისხლძარღვების გლუვი კუნთის უჯრედებში კალციუმის L-არხების განვლადობას აინჰიბირებს ( $Ca^{2+}$ -დამოკიდებული  $K^+$ -ის არხების ნიტროზილირების ან cGMP-დამოკიდებული აქტივაციის გზით), სარკოპლაზმური რეტიკულუმის  $Ca^{2+}$ -ის ტუმბოს გააქტივებას და კალციუმის იონების უჯრედულ დეპოებში დაგროვებას უზრუნველყოფს და ამ გზით თავისუფალი  $Ca^{2+}$ -იონების შემცველობის შემცირებასა და სისხლძარღვების ტონუსის დაქვეითებას უწყობს ხელს.

ჩვენი საკუთარი შედეგების და ლიტერატურის მონაცემების ანალიზის საფუძველზე შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ ექსპერიმენტული ჰემორაგიული შოკის დროს სისხლძარღვების ენდოთელიურ უჯრედებში ჰიპოქსია/იშემიის პირობებში ადგილი აქვს  $Ca^{2+}$  იონების დაგროვებას, კალციუმდამოკიდებული eNOS გააქტიურებას და ჭარბი NO-ს წარმოქმნას. ჭარბი NO-ს დაგროვების პირობებში NO-დამოკიდებული

რელაქსაციის მექანიზმები (მიოზინის მსუბუქი ჯაჭვების დეფოსფორილირება, მემბრანის ჰიპერპოლარიზაცია  $Ca^{2+}$ -დამოკიდებული  $K^+$ -ის არხების მონაწილეობით, უჯრედშიდა დეპოებიდან კალციუმის გათავისუფლების ინჰიბიცია და მისი სარკოპლაზმურ რეტიკულუმში სეკვესტრაციის ინტენსიფიკაცია) პრევალირებს  $Ca^{2+}$ -დამოკიდებული კონსტრიქციის პროცესებზე, რაც არტერიული წნევის მკვეთრ დაქვეითებას განაპირობებს. NO-დამოკიდებული ვაზოდilatაციის განვითარებას სისხლძარღვების კონსტრიქციული ენდოთელური  $ET_A$ -რეცეპტორების ნიტროზილირებას უწყობს ხელს.

ჩვენი ჰიპოთეზის შემოწმების მიზნით, ჰემორაგიული შოკის დროს გამოვიყენეთ კალციუმის ანტაგონისტი, იზოპტინი. ჩვენს ექსპერიმენტებში იზოპტინის ფონზე განვითარებული ჰემორაგიული შოკის დროს არტერიული წნევის მომატებასთან ერთად ვირთაგვების სისხლში თავისუფალი NO-ს შემცველობა საკონტროლო მაჩვენებლების დონემდე დაქვეითდა, შემცირდა აგრეთვე კალციუმის შემცველობა ფილტვის არტერიის ქსოვილში (ცხრილი 2).

კალციუმის ანტაგონისტი, იზოპტინი ეფექტურად აბლოკირებს პოტენციალ-დამოკიდებული კალციუმის ნელ არხებს (L ტიპი) და ამ გზით ხელს უშლის უჯრედში კალციუმის იონების შესვლას და სისხლძარღვების გლუვი კუნთის კონსტრიქციას. დადგენილია, რომ იზოპტინი ხელს უშლის, აგრეთვე, კალციუმის დაგროვებას ენდოთელურ უჯრედებში (Iozahe L., Devinck M.A., 1995) და eNOS მიერ NO-ს ჭარბ წარმოქმნას უზრუნველყოფს, რაც მისი დილაციური აქტივობის დაქვეითებას განაპირობებს (Lantoine. F., et al., 1998).

ზემოთქმულიდან გამომდინარე, შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ

ჰემორაგიული შოკის დროს კალციუმის ანტაგონისტის ჩვენს მიერ გამოვლენილი ჰიპერტენზიული მოქმედება წარმოადგენს ორი საწინააღმდეგოდ მიმართული პროცესის, ვაზოდილატაციის და ვაზოკონსტრიქციის შეჯამების შედეგს. შესაბამისად, არტერიული წნევის იზოპტინით განპირობებული ცვლილებები დამოკიდებულია სისხლძარღვების ტონუსის მარეგულირებელ კონსტრიქციულ და დილატაციურ მექანიზმებს შორის ბალანსზე. სხვადასხვა ავტორის აზრით (Ruschitzka F.T., e al., 1999), კალციუმის ანტაგონისტების ზემოქმედების საპასუხო არტერიული წნევის ცვლილებების ხასიათი ვაზოკონსტრიქციული და ვაზოდილატაციური მექანიზმების დისბალანსის საუკეთესო ინდიკატორს წარმოადგენს.

ჰემორაგიული შოკის დროს იზოპტინის პრევენციული ზემოქმედება სისხლძარღვების ენდოთელურ უჯრედებში კალციუმის დაგროვების ბლოკირებას, აზოტის ჟანგის კალციუმ-დამოკიდებული სინთეზის ინტენსიფიკაციის პრევენციას და NO-დამოკიდებული დილატაციური მექანიზმების მოშლას უზრუნველყოფს. ამ დროს ვლინდება ენდოთელინის კონსტრიქციული აქტივობა. ჩვენი კვლევებით გამოვლინდა, რომ იზოპტინის პრევენციული მოქმედების ფონზე განვითარებული ჰემორაგიული შოკის დროს ენდოთელინის შემცველობა 18%-ით აღემატებოდა საკონტროლო მაჩვენებლების დონეს (ცხრილი 2) და რჩებოდა ჰემორაგიული შოკისათვის დამახასიათებელ დონეზე. ჩვენი მონაცემები კორელირებენ ლიტერატურის მონაცემებთან იმის შესახებ, რომ უჯრედებში კალციუმის დაგროვების პრევენცია არ აინჰიბირებს ენდოთელინის გათავისუფლებას (Ruschitzka F.T., Noll G., Luscher T.F. 1999).

ენდოთელინი პოტენციალ-დამოკიდებული  $Ca^{2+}$ -არხების აქტივატორია (Yanagisawa M., 1988). კალციუმის ანტაგონისტების ზემოქმედების დროს ენდოთელინის ვაზოკონსტრიქციული ეფექტი არტერიის ტიპზეა დამოკიდებული: ზოგიერთ არტერიაში (ლორის აორტა, ადამიანის კორონალური არტერია) სისხლძარღვების გლუვი მუსკულატურის უჯრედების ენდოთელინის რეცეპტორი დაკავშირებულია პოტენციალ-დამოკიდებული  $Ca^{2+}$ -არხებთან G-პროტეინის საშუალებით (Goto K., et al., 1989, Godfraind T., 1989). ასეთ სისხლძარღვებში კალციუმის ანტაგონისტები ხელს უწყობენ ენდოთელინ-ინდუცირებული ვაზოკონსტრიქციის დაქვეითებას.

სხვა სისხლძარღვებში ენდოთელინ-ინდუცირებული კონსტრიქციული ეფექტები, ძირითადად, ხორციელდება  $Ca^{2+}$ -ის უჯრედშიდა დეპოებიდან გათავიუფლების გზით (ფოსფოლიპაზა C-ს აქტივაციის, ინოზიტოლ ტრიფოსფატის და გლიცეროლის წარმოქმნის შედეგად (Reink T.J., et al., 1988, Wallnofer A., Weir S., et al., 1989)). ასეთ სისხლძარღვებში  $Ca^{2+}$ -ანტაგონისტებს არ შეუძლიათ ენდოთელინ-ინდუცირებული კონსტრიქციის პრევენცია (Yang Z., et al., 1990).

შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ ჰემორაგიული შოკის დროს იზოპტინის მიერ არტერიული წნევის სტაბილიზაციას საფუძვლად უდევს NO-ს წარმოქმნის ინტენსივობის დაქვეითება და NO-დამოკიდებული დილატაციური მექანიზმების მოშლა. ეს კიდევ ერთხელ ადასტურებს ჩვენ მოსაზრებას ჰემორაგიული შოკის დროს ჰიპოვოლემიის განვითარების მექანიზმებში NO-ს მნიშვნელოვანი როლის შესახებ.

ჰემორაგიული შოკის განვითარებისას NO-სინთაზას ინჰიბიტორის,



LNAME-ს, პრევენციული გამოყენების დროს არტერიული წნევის მომატებასთან ერთად მცირდება  $Ca^{2+}$ -იონების შემცველობა ფილტვის არტერიების პრეპარატებში და ენდოთელინის შემცველობა სისხლში საკონტროლო მაჩვენებლების დონემდე, ხოლო თავისუფალი NO-ს ეპრ სიგნალი საერთოდ არ ვლინდება სისხლის ეპრ სპექტრში (ცხრილი 2), რაც სისხლში ამ ნაერთის ძალიან დაბალი შემცველობის შესახებ მეტყველებს. NO-სინთაზას ინჰიბიტორი, LNAME, სისხლძარღვების ენდოთელიუმში აზოტის ჟანგის წარმოქმნის დათრგუნვას უზრუნველყოფს, რაც სისხლში მისი შემცველობის მკვეთრ შემცირებას განაპირობებს. შესაბამისად, გლუვი კუნთის უჯრედებში ადგილი აქვს NO-დილატაციური მექანიზმების მოშლას.

LNAME-ს წინასწარი ზემოქმედების ფონზე ჰემორაგიული შოკის განვითარების დროს ენდოთელინის და  $Ca^{2+}$ -იონების შემცველობის სტაბილობა კიდევ ერთხელ ადასტურებს ჩვენი ჰიპოთეზის სისწორეს ჰემორაგიული შოკით ინდუცირებული ჰიპოვოლემიის განვითარებაში NO-ს საკვანძო როლის შესახებ.

ჟანგბადის რეაქციულ ნაერთებს მნიშვნელოვანი როლი ენიჭება მრავალი დაავადების პათოგენეზში. უდავოა, აგრეთვე, მისი როლი ჰემორაგიული შოკის დროს. მთელი რიგი ლიტერატურული მონაცემები მეტყველებენ ჰემორაგიული შოკის დროს ჟანგბადის რეაქციული ნაერთების გაძლიერებული წარმოქმნის შესახებ (Prazad K., et al., 2002, Chambers D.E., et al., 1985, Van den Bosh H., 1980). ჟანგბადის რეაქციული ნაერთები წარმოიქმნება ორგანიზმში უხვი სისხლკარგვის შემდეგ ქსოვილების ჟანგბადით არასაკმარისი მომარაგების და პროოქსიდაციური ფერმენტების (ქსანტინოქსიდაზას, უბიქინონების)

გააქტივების (Chambers D.E., et al., 1985), არაქიდონის მჟავას (Van den Bosh H., 1980), კომპლემენტის სისტემის (Fruchterman T.M., et al., 1998), ციტოკინ-სტიმულირებული მაკროფაგების (Nathan C.F., et al., 1986), ლეიკოციტების (Berton G., et al., 1986), კატექოლამინების აუტოოქსიდაციის (Misra H.P., et al., 1972, Mullano K.M., 1989) აქტივაციის შედეგად. ჰემორაგიული შოკის დროს ჟანგბადის რეაქციული ნაერთების გაძლიერებული წარმოქმნა ვლინდება ჩვენს ექსპერიმენტებში ვირთაგვების სისხლის ეპრ სპექტრში სუპეროქსიდრადიკალების და ლიპოპეროქსიდების ინტენსიური ეპრ სიგნალის გამოჩენით (ცხრილი 3), ანტიოქსიდანტური ფერმენტების (სოდ, კატალაზა) აქტივობის დაქვეითებით და ღვიძლში ლიპოპეროქსიდრადიკალების ინტენსიური ეპრ სიგნალის მაღალი ინტენსივობით.

ჟანგბადის თავისუფალი რადიკალები ზეგავლენას ახდენენ სხვადასხვა ქსოვილების ჰომეოსტაზზე, იწვევენ მათ დესტრუქციას. დადგენილია, რომ ჟანგბადის რეაქციული ნაერთები ვაზოაქტიურობით ხასიათდებიან; NO-ს მსგავსად მათ შეუძლიათ სისხლძარღვების გლუვი კუნთის ტონუსის რეგულაცია. ისინი მონაწილეობენ სარკოპლაზმური რეტკულუმის  $Ca^{2+}$ -იონების ტუმბოს ინაქტივაციაში (Grover A.K., et al., 1988), ასტიმულირებენ  $IP_3$ -ინდუცირებული  $Ca^{2+}$ -იონების გათავისუფლებას გლუვი კუნთის ენდოპლაზმური რეტკულუმიდან და, მაშასადამე, ვაზოკონსტრიქციის განვითარებას უწყობენ ხელს (Suzuki Y.J., Ford G.D. 1992). აღსანიშნავია, რომ თავისუფალი NO-ს სუპეროქსიდრადიკალებთან ურთიერთქმედებისა და პეროქსინიტრიტად ტრანსფორმაციის უნარი ამ ნაერთის ვაზოდilatაციური აქტივობის შეზღუდვას უწყობს ხელს. მაშასადამე, ოქსიდრადიკალები, ისევე როგორც ენდო-

თელინი, კალციუმი და NO მონაწილეობენ სისხლძარღვების ტონუსის რეგულაციაში და ხასიათდებიან ვაზოკონსტრიქციული მოქმედებით.

ამავე დროს ოქსიდაციური სტრესის პირობებში ადგილი აქვს ბირთვული ფაქტორის NFκB-ის აქტივაციასა და ინდუციბელური iNOS გაძლიერებულ ექსპრესიას, რომელიც წარმოქმნის NO-ს ნანომოლურ კონცენტრაციებში. ჭარბი NO კი მდგრადი ჰიპოვოლემიის განვითარებას უწყობს ხელს (Altavilla D., et al., 2001)..

ვაზოკონსტრიქციული და ვაზოდilatაციური ნივთიერებებისა და მექანიზმების რთული ურთიერთსაპირისპირო მოქმედება და მონაცვლეობა ჰემორაგიული შოკის პათოგენეზის სიმძიმესა და მკურნალობის დაბალ ეფექტურობას განაპირობებს.

ჰემორაგიული შოკის დროს შინაგანი ორგანოების არასაკმარისი პერფუზია ქსოვილების ოქსიდაციური დაზიანების მიზეზი ხდება. ამ დროს თვით დაზიანებული ქსოვილები გადაიქცევიან თავისუფალი ჟანგბადის რეაქციული ნაერთების, ან მათი გენერატორის წყაროდ, რაც ორგანიზმში ოქსიდაციური სტრესის გაღრმავებას უწყობს ხელს.

ჩვენს მიერ გამოვლენილ იქნა ჰემორაგიული შოკის დროს ღვიძლის ქსოვილში მიტოქონდრიული სუნთქვითი ჯაჭვის მუშაობის შეფერხება, რაც ღვიძლის ეპრ სპექტრში თავისუფალრადიკალური სიგნალების ნახევარგანის შემცირებით და სემიუბიქინონების მკვეთრი დაგროვებით ვლინდება. სემიუბიქინონები თავისუფალრადიკალური ჟანგვის მძლავრი პრომოტორები არიან. ისინი ხელს უწყობენ ჟანგბადის რეაქციული ნაერთების გაძლიერებულ წარმოქმნას და ღვიძლის ქსოვილის ოქსიდაციურ დაზიანებას, რაც ლიპოპეროქსიდული რადიკალების და  $Mn^{2+}$ -იონების დაგროვებით ვლინდება. ჰემორაგიული

შოკის დროს ღვიძლის ქსოვილის დაზიანება ჩვენს მიერ გამოვლენილ იქნა ჰისტოლოგიური კვლევით. ჰემორაგიული შოკის დროს ღვიძლის ქსოვილში სლაჯის ფენომენი გამოვლინდა; ცენტრალური ვენები, ისევე, როგორც ინტერლობულური ვენები, გაფართოებული იყო და ერითროციტების დიდ რაოდენობას შეიცავდა. ადგილი ჰქონდა პერიპორტულ ლიმფოიდურ ინფილტრაციას. ღვიძლის უმეტეს ნაწილში წილების საერთო სტრუქტურა დარღვეული იყო. ღვიძლის წილებში მაღალი ეოზინოფილური პიკნოზური ბირთვის მქონე ჰეპატოციტების დიდი რაოდენობა გამოვლინდა, რაც უჯრედებში ნეკროზის განვითარებისთვისაა დამახასიათებელი. მორფოლოგიური ცვლილებები განსაკუთრებით ინტენსიური იყო პერიცენტრალურ ნაწილში, ცენტრალური ვენის ირგვლივ.

როგორც იზოპტინის, ასევე L-NAME-ს წინასწარი ზემოქმედების პირობებში მორფოლოგიური ცვლილებები ნაკლები ინტენსივობით ვლინდებოდა. იზოპტინის წინასწარი შეყვანის პირობებში ჰემორაგიული შოკის დროს განვითარებული სლაჯის ფენომენი არ გამოვლინდა. წილების არეში ადგილი ჰქონდა დეზორგანიზაციის უბნების ნორმალური სტრუქტურის მქონე უბნებით შენაცვლებას.

L-NAME-ს წინასწარი ზემოქმედების პირობებში სლაჯ-ფენომენი გამოვლინდა მხოლოდ რამდენიმე ცენტრალურ და ინტრალობურ ვენაში, ლიმფოიდური ინფილტრაცია საერთოდ არ ვლინდებოდა. დეზორგანიზაციის არე წილებში ჰემორაგიულ შოკთან შედარებით გაცილებით ნაკლები იყო. მაღალი ეოზინოფილური ციტოპლაზმის და პიკნოზური ბირთვის შემცველი ჰეპატოციტები ვლინდებოდა ნაკლები ინტენსივობით.

ჰემორაგიული შოკის პათოგენეზში ჟანგვითი სტრესის და NO-ს მნიშვნელოვანი როლის გათვალისწინებით, ჩვენ შევისწავლეთ პლაფერონ ლბ-ს ზემოქმედება ჰემორაგიული შოკის განვითარებაზე. პლაფერონ ლბ, როგორც ცნობილია, ხასიათდება მკვეთრად გამოხატული ანტიოქსიდანტური, NO-მოდულაციური აქტივობით. როგორც ჩვენი კვლევებით დადგინდა, პლაფერონ ლბ-ს ფონზე განვითარებული ჰემორაგიული შოკის დროს არტერიული წნევის მომატება მიმდინარეობდა სისხლში ენდოთელინის, თავისუფალი NO-ს და ფილტვის არტერიების ქსოვილში  $Ca^{2+}$ -იონების შემცველობის საკონტროლო მაჩვენებლების დონემდე შემცირების ფონზე (ცხრილი 2).

ღვიძლის ჰისტოლოგიური კვლევებით დადგინდა, რომ პლაფერონ ლბ-ს ზემოქმედების პირობებში სლაჯ-ფენომენი და ლიმფოიდური ინფილტრაცია არ გამოვლინდა, შენარჩუნებულია ღვიძლის ქსოვილის ნორმალური სტრუქტურა. მაშასადამე, შეიძლება ითქვას, რომ ჰემორაგიული შოკის დროს პლაფერონ ლბ უზრუნველყოფს ღვიძლის ქსოვილის დაცვას დაზიანებისაგან.

მრავალრიცხოვანი კვლევები მოწმობენ პლაფერონ ლბ-ს ანტიოქსიდაციური, NO-მამოდულირებელი აქტივობის შესახებ. დადგენილია, რომ პლაფერონი ლბ არ ასრულებს ჟანგბადის თავისუფალი რადიკალების უშუალო სკავენჯერის როლს (C და E ვიტამინების, გლუტათიონთან შედარებით) და უზრუნველყოფს ორგანოებში და ქსოვილებში ადგილობრივი დარღვეული რედოქს-სტატუსის აღდგენას, რითაც ხელს უწყობს რედოქს-ჰომეოსტაზის აღდგენას მთელ ორგანიზმში, უზრუნველყოფს აზოტის ჟანგის რედოქს-დამოკიდებული ფიზიოლოგიური აქტივობის შენარჩუნებას და ამ გზით ხელს უწყობს

ქსოვილების პერფუზიის ნაწილობრივ ნორმალიზაციას, ორგანიზმში არტერიული წნევის სტაბილიზაციასა და ჰიპოქსიის შემცირებას.

როგორც ჩანს, პლაფერონ ლბ-ს პრევენციული ზემოქმედების ფონზეც NO-ს რედოქს-დამოკიდებული აქტივობის აღდგენა ხელს უწყობს არტერიული წნევის სტაბილიზაციას.

ჩვენი კვლევის შედეგების ანალიზის საფუძველზე შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ აზოტის ჟანგს წამყვანი როლი ეკისრება სისხლძარღვების ტონუსის რეგულაციაში კონსტრიქციულ და დილატაციურ მექანიზმებს შორის ბალანსის უზრუნველყოფისა და შენარჩუნების პროცესში.

## დასკვნები

1. ჰემორაგიული შოკის დროს პროგრესული ჰიპოვოლემიის განვითარების პათოგენეზში NO-ს საკვანძო როლი ეკისრება სისხლძარღვების ტონუსის რეგულაციაში კონსტრიქციულ და დილატაციურ მექანიზმებს შორის ბალანსის უზრუნველყოფისა და შენარჩუნების პროცესში.
2. ჰემორაგიული შოკის დროს სისხლძარღვების ქსოვილში ჰიპოქსია/იშემია-ინდუცირებული  $Ca^{2+}$ -იონების დაგროვება და კალციუმ-დამოკიდებულ eNOS-ს აქტივაცია NO-ს გაძლიერებულ წარმოქმნას, NO-დამოკიდებული რელაქსაციის მექანიზმების აქტივაციასა და

არტერიული წნევის მკვეთრ დაქვეითებას იწვევს.

3. ჰემორაგიული შოკის დროს კალციუმის ანტაგონისტის, იზოპტინის (ვერაპამილის) ჰიპერტენზიულ მოქმედებას საფუძვლად უდევს კალციუმის შემცველობის შემცირებით ენდოთელური eNOS-ს აქტივობის დაქვეითება და სისხლძარღვების გლუვი მუსკულატურის NO-დამოკიდებული დილატაციური მექანიზმების მოშლა.
4. ჰემორაგიული შოკის განვითარებისას LNAME-ს მიერ NO-სინთეზის ინჰიბირება NO-დამოკიდებული დილატაციის მექანიზმების მოშლას და არტერიული წნევას მომატებას განაპირობებს.
5. ჰემორაგიული შოკის დროს ანტიოქსიდანტური ბუნების პრეპარატი, პლაფერონ ლბ ოქსიდაციური ჰომეოსტაზის, რედოქს-დამოკიდებული NO-ს სინთეზის და არტერიული წნევის ნორმალიზაციას უზრუნველყოფს.

## პრაქტიკული რეკომენდაციები

1. სისხლძარღვების ტონუსის რეგულაციის კონსტრიქციული და დილატაციური მექანიზმების კონკურენტული აქტივობის და მისი ორგანიზმის რედოქს-სტატუსზე დამოკიდებულებით რეკომენდაციას ვუწევთ ჰიპოვოლემიის მკურნალობისას ორგანიზმის ანტიოქსიდანტური აქტივობის შეფასებას.
2. NO-ს დილატაციური აქტივობის რედოქს-დამოკიდებული ხასიათისა და არტერიული წნევის რეგულაციაში ამ მოლეკულის მნიშვნელოვანი როლის გათვალისწინებით, რეკომენდაციას ვუწევთ ჰემორაგიული შოკის დროს, არტერიული წნევის კორექციის მიზნით, ანტიოქსიდანტების გამოყენებას.



## ლიტერატურის სია

1. Ольбинская Л.И. Метаболический синдром у больных с хронической сердечной недостаточностью: подходы к лечению. Журнал "Сердечная недостаточность". т. 4, №2003. с. 12-15.
2. Патарая С.А., Преображенский, Сидоренко Б.А., Масенко В.П. Биохимия и физиология семейства эндотелинов. Кардиология 2000, 6, 78-85.
3. Беленков Ю.Н. Хроническая сердечная недостаточность в России - опыт 25 лет: где мы находимся и куда должны идти? Журнал Сердечная недостаточность. Том 4, №1, 2003, с. 9-12.
4. Галаган М.Е., Киладзе А.Ф., Биофизика., 1997, в.3(42), стр. 687-692.
5. Alberts G.F., Peifley K.A., Johns A. et al., Constitutive endothelin I overexpression promotes smooth muscle cell proliferation via an external autocrine loop. J. Biol. Chem. 1994; 269:10112-10118.
6. Archer SL, Huang JMC, Hampl V, Nelson DP, Shultz PJ, Weir EK. Nitric oxide and cGMP cause vasorelaxation by activation of a charybdotoxin-sensitive K channel by cGMP-dependent protein kinase. Proc Natl Acad Sci U S A 1994;91:7583-7.
7. Argenziano M., Choudhri A.F., Oz M.C., Rose E.A., Smith C.R., Landry D.W. A prospective randomized trial of arginine vasopressin in the treatment of vasodilatory shock after left ventricular assist device placement. Circulation., 1997, 96.
8. Arnalich F, Hernanz A, Jimenez M, et al. Relationship between circulating levels of calcitonin gene-related peptide, nitric oxide metabolites and hemodynamic changes in human septic shock. Regul Pept 1996;65:115-21.
9. Arnauld E, Czernichow P, Fumoux F, Vincent J-D. The effects of hypotension and hypovolaemia on the liberation of vasopressin during haemorrhage in the unanaesthetized monkey (*Macaca mulatta*). Pflugers Arch 1977;371:193-200.
10. Bachyniki B.N., Flynn J.T., Rodrigues M.M., et al., Hyperglycemic acidosis coma and death in Keams-Sayre syndrome. Ophthalmology 1986, 93, 391-396
11. Baker CH, Sutton ET, Zhou Z, Dietz JR. Microvascular vasopressin effects during endotoxin shock in the rat. Circ Shock 1990;30:81-95.
12. Bartelstone HJ, Nasmyth PA. Vasopressin potentiation of catecholamine

- actions in dog, rat, cat, and rat aortic strip. *Am J Physiol* 1965;208: 754-62.
13. Benedict CR, Rose JA. Arterial norepinephrine changes in patients with septic shock. *Circ Shock* 1992;38:165-72.
  14. Bernard GR, Wheeler AP, Russell JA, et al. The effects of ibuprofen on the physiology and survival of patients with sepsis. *N Engl J Med* 1997; 336:912-8.
  15. Billiar T.R., Curran R.D. et al. Kupffer cell-hepatocyte cocultures-release nitric oxide in response to bacterial endotoxin. *J. Surg. Res.* 48. c. 3490353. 1990.
  16. Bocka J.J. Overton D. T. Hauser A. Electromechanical dissociation in human beings : an echocardiographic evaluation. *Anaesth. Emerg. Med.*, 1988, 17, 450-452
  17. Bolotina VM, Najibi S, Palacino JJ, Pagano PJ, Cohen RA. Nitric oxide directly activates calcium-dependent potassium channels in vascular smooth muscle. *Nature* 1994;368:850-3.
  18. Born G., Rabelink T., Smith T. Endothelium and cardiovascular disease / Clinician's Manual On, Sciebee press, London 1998.
  19. Brackett DJ, Schaefer CF, Wilson MF. The role of vasopressin in the maintenance of cardiovascular function during early endotoxin shock. *Adv Shock Res* 1983;9:147-56.
  20. Bredt D.S., Snyder S.H. Isolation of nitric oxide synthase a celmodulin-requiring enzyme. *Proc. Natl. acad. Sci.*, 1990; v. 87, p. 682-686.
  21. Briedey J.B. Prior P.F., Calvedey J., Brown A.W. Cyanide intoxication in *Macaca mulatta*: [physiological and neuropathologic aspects. *J. Neurol. Sci.*, 1977, 31, 133-157.
  22. Byrne JJ. Shock. *N Engl J Med* 1966;275:543-6.
  23. Camming A.D., Driedger A., McDonald J.W.D. Landsay R.M., Solez K., Linton A.T. Vasoactive hormones in the renal response to systemic sepsis. *Am. J. Kidney Dis.*, 1988, 11, 363.
  24. Chen JM, Cullinane S, Spanier TB, et al. Vasopressin deficiency and pressor hypersensitivity in hemodynamically unstable organ donors. *Circulation* 1999;100:Suppl II:II-244–II-246.
  25. Chen S-J, Wu C-C, Yen M-H. Role of nitric oxide and K<sup>+</sup>-channels in vascular hyporeactivity induced by endotoxin. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*

- 1999;359:493-9.
26. Clozel M., Gray G., Breu V. et al., The Endothelin Etp receptor mediates vasoconstriction and vasodilatation in vivo. *Biochem Biophys Res Commun* 1992, 186, 867-873.
  27. Cobb JP. Use of nitric oxide synthase inhibitors to treat septic shock: the light has changed from yellow to red. *Crit Care Med* 1999;27:855-6.
  28. Cohen R.A., Weisbrod R.M., Gericke M., Yaghoubi M., Bierl C., Bolotina V.M. Mechanism of nitric oxide induced vasodilatation: refilling of intracellular stores by sarcoplasmic reticulum  $Ca^{2+}$  ATPase and inhibition of store operated  $Ca^{2+}$  influx. *Circ. Res.*, 1999, 84, 210-219.
  29. Cooke CR, Wall BM, Jones GV, Presley DN, Share L. Reversible vasopressin deficiency in severe hypernatremia. *Am J Kidney Dis* 1993;22:44- 52.
  30. Cowley AW Jr, Monos E, Guyton AC. Interaction of vasopressin and the baroreceptor reflex system in the regulation of arterial blood pressure in the dog. *Circ Res* 1974;34:505-14.
  31. Cumming AD, Driedger A, McDonald JWD, Lindsay RM, Solez K, Linton AL. Vasoactive hormones in the renal response to systemic sepsis. *Am J Kidney Dis* 1988;11:23-32. [Erratum, *Am J Kidney Dis* 1988;11: 363.
  32. Cyr C., Huebner K., Druck T., Kris R. Cloning and Chromosomal localisation of a human endothelin ETA receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 1991; 181: 184-190.
  33. Davies NW. Modulation of ATP-sensitive  $K^+$  channels in skeletal muscle by intracellular protons. *Nature* 1990;343:375-7.
  34. De Nucci G., Thomas R.D. Orleans-Yuste P. et al., Pressor effects of circulating endothelin are limited by its removal in the pulmonary circulation and by the release of prostacyclin and endothelin-derived relaxing factor. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 1988, 85; 9797-9780.
  35. De Nucci G., Thomas R.D. Orleans-Yuste P. et al., Pressor effects of circulating endothelin are limited by its removal in the pulmonary circulation and by the release of prostacyclin and endothelin-derived relaxing factor. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 1988, 85; 9797-9780.
  36. Deedwania P.C. Endothelin. The bad actor in play: a marker or cardiovascular disease. *J. Am Coll Cardiol.* 1999; 33; 939-942.

37. Deskh D.R., Ghole V.S. Maresou B Dedegn P Effect of endotoxinaemia on plasma and tissue levels of nitric oxide metabolites and guanidino compounds Arch. Physiol. Biochim 1997, 105. c. 32-37.
38. Douglas S.A., Hiley C.R. Endothelium-dependent vascular activities of endothelin-like peptides in the isolated superior mesenteric arterial bed of the rat. Br. J. Pharmacol. 1990; 101:81-88.
39. d'Uscio L.V., Shaw S., Barton M. et al., Lasartan but not verapamil inhibits angiotensin II anduced tissue endothelin increase: role of blood pressure and endothelial function. Hypertension 1998; 31: 1305-1310.
40. Ehrenreich H. Anderson R.W., Fow C.H. et al., Endothelins, peptides with potent vasoactive properties, are produced by human macrophages. J. Exp. Med. 1990; 172:1741-1748.
41. Epstein F.H. Mechanisms of diseadse. New Engl J. Med. 1995; 333: 356-363.
42. Epstein F.H. Mechanisms of diseadse. New Engl J. Med. 1995; 333: 356-363.
43. Errington ML, Rocha e Silva M Jr. Vasopressin clearance and secretion during haemorrhage in normal dogs and in dogs with experimental diabetes insipidus. Physiol 1972;227:395-418.
44. Farrell R.J., Blake D.R. et al. Moncada S Increased Concentration of nitrite in synovial fluid and serum samples suggest increased nitric oxide synthesis in rheumatic sease Ann Rheum Dia 1992, 51, c. 1219-1222.
45. Ferri C., Pittoni V., Piccoli A. et al., Insulin stimulates endothelin I secretion from human endothelial cells and modulates its circulating levels in vivo. J. Clin. Endocrinol Metab 1997; 82; 3445-3449.
46. Fink MP. Modulating the L-arginine-nitric oxide pathway in septic shock: choosing the proper point of attack. Crit Care Med 1999;27:2019-22.
47. Forstermann U., Schmidt H.H., Pollock J.S. et al. Isoforms of nitric oxide synthase characterization and purification from different cell types. Biochem. Pharmacol. V. 2, c. 1849-1857, 991.
48. Frajewicki V, Kahana L, Yechieli H, Brod V, Kohan R, Bitterman H. Effects of severe hemorrhage on plasma ANP and glomerular ANP receptors. Am J Physiol 1997;273:R1623-R1630.
49. Fujisaki H., Ito H., Hirata Y. et al., Natriuretic peptides inhibit angiotensin II-induced proliferation of rat cardiac fibroblasts by blocking endothelin I-gene

- expression. *J. Clin. Invest.* 1995; 96: 1059-1065.
50. Fukuchi M., Giaid A. Expression of endothelin-I and endothelin-converting-enzyme I mRNAs and proteins in failing human hearts. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1998; 31: S 421-S423.
  51. Furchgott R.F., Zawadzki J.V. The obligatory role of endothelial cells on relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980, V. 288, p. 373-376.
  52. Gardiner S.M., Compton A.M., Kemp P.A., Bennett I. Regional and cardiac haemodynamic responses to glyceryl trimtrate, acetylcholine, bradykinin and endothelin-I in conscious rats: effects of N<sup>G</sup>-nitro-L arginin methyl ester. *Br. J. Pharmacol* 1996: 101: 632-639.
  53. Gardiner S.M., Kemp P.A., Compton A.M., Bennett T. Coeliac haemodynamic effects of endothelin I, endothelin 3, proendothelin I and proendothelin 3 in conscious rats. *Br. J. Pharmacol.* 1992; 106: 483-488.
  54. Gardiner S.M., Kemp P.A., March I.E. et al., Effects of the non-peptide, non-selective endothelin antagonist, bosentan, on regional haemodynamic responses to NG-monomethyl L-arginine in conscious rats. *Br. J. Pharmacol.* 1996; 118: 352-354.
  55. Gardiner S.M., Kemp P.A., March I.E. et al., Effects of the non-peptide, non-selective endothelin antagonist, bosentan, on regional haemodynamic responses to NG-monomethyl L-arginine in conscious rats. *Br. J. Pharmacol.* 1996; 118: 352-354.
  56. Gardiner SM, Kemp PA, March JE, Bennett T. Regional haemodynamic responses to infusion of lipopolysaccharide in conscious rats: effects of pre- or post-treatment with glibenclamide. *Br J Pharmacol* 1999;128: 1772-8.
  57. Garrard CS, Kontoyannis DA, Piepoli M. Spectral analysis of heart rate variability in the sepsis syndrome. *Clin Auton Res* 1993;3:5-13.
  58. Geisen K, Vegh A, Krause E, Papp JG. Cardiovascular effects of conventional sulfonylureas and glimepiride. *Horm Metab Res* 1996;28:496- 507.
  59. Gillespie M.N., Owasoyo I.O., McMurtry I.F. et al., Sustained coronary vasoconstriction provoked by a peptidergic substance released from endothelial cells in culture. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1986; 236:339-343.
  60. Goto K., Kasuya Y., Matsuki N. et al., Endothelin activates the

- dihydropyridine-sensitive, voltage-dependent ( $\text{Ca}^{2+}$  channel in vascular smooth muscle. Proc Natl Acad Sci USA 1989; 86:3915-3918.
61. Gross S.S., Jaffe E., Levi R. et al. Cytokine-activated endothelial cells express in isotype of nitric synthase which is tetrahydrobioprotein dependent, calmodulin-independent and inhibited by organic analysis with a rank-order of potency characteristic of activated macrophages. Biochem. Biophys. Res. Commun. 178, 823-829, 1991.
  62. Hahn A.W., Resink T.Y., Scott-Burden T. et al., Stimulation of endothelin mRNA and secretion in rat vascular smooth muscle cells: a novel autocrine function. Cell Regul. 1990; 1:649-659.
  63. Hahn A.W., Resink T.Y., Scott-Burden T. et al., Stimulation of endothelin mRNA and secretion in rat vascular smooth muscle cells: a novel autocrine function. Cell Regul. 1990; 1:649-659.
  64. Hahn A.W., Resink T.Y., Scott-Burden T. et al., Stimulation of endothelin mRNA and secretion in rat vascular smooth muscle cells: a novel autocrine function. Cell Regul. 1990; 1:649-659.
  65. Harrison D.I. Endothelial dysfunction in atherosclerosis // Basic. Res. Cardiol. 1994. v. 86. (Suppl 1). p. 87-102.
  66. Harrison Y.J., Randrianisa A., Schoeffter P. Heterogeneity of endothelin-safarotoxin receptors mediating contraction of pig coronary artery. Br. J. Pharmacol. 1992; 105; 511-513.
  67. Haynes W.G., Webb D.I. Contribution of endogenous generation of endothelin-I to basal vascular tone. Lancet 1994. 344:852-854.
  68. Haynes W.G., Webb D.I. The endothelin family of peptides: local hormones with diverse roles in health and disease. Clin. Sci. 1993; 84: 485-500.
  69. Haynes W.G., Webb D.I. The endothelin family of peptides: local hormones with diverse roles in health and disease. Clin. Sci. 1993; 84: 485-500.
  70. Haynes W.G., Webb D.I., Zazza-Sudriez E. et al., Selective antagonism, of endothelin I induced vasoconstriction by the potassium channel opening agent cromakalin. J. Hypertens 1994: 104: 54 p.
  71. Hernandez-Perara O., Perez-sala D., Navarro-Antolin I. et al., Effect of the 3-hydroxy-3-methylglutaryl-I-CoA reductase inhibitors, atorvastatin and simvastatin, on the expression of endothelin I and endothelial nitric oxide

- synthase in Vascular endothelial cells. *J. Clin Invest* 1998, 101:2711-2719.
72. Hibbs J.B., Taintor P., Vavrin Z. et al. Nitric oxide: A cytotoxic activated macrophage effects molecule. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 157, 87-94, 1988. 37.
  73. Hickey K.A., Rubanyi G.M., Paul R.I., Highsmith R.F. Characterization of coronary vasoconstrictor produced by cultured endothelial cells. *Am. J. Physiol.* 1985; 248: 550-556.
  74. Hirai M., Mmiyabo S., Ooya E. et al., Endothelin-3 stimulates the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Life Sci* 1991; 48: 2359-2363.
  75. Hirata M., Kohse K.P., Chang C.H., Ikebe T., Murad F. Mechanisms of cyclic GMP inhibition of inositol phosphate formation in rat aorta segments and cultured bovine aortic smooth cells. *J. Biol. Chem.*, 1990, 265, 1268-1273.
  76. Hirata R., Kuroba R., Sakoda T. et al. Inhibition of endothelial nitric oxide synthase activity by proteinkinasa C. *Hypertension* 25:180-185, 1995.
  77. Hollenberg SM, Broussard M, Osman J, Parrillo JE. Increased microvascular reactivity and improved mortality in septic mice lacking inducible nitric oxide synthase. *Circ Res* 2000;86:774-8.
  78. Hollenberg SM, Cunnion RE, Zimmerberg J. Nitric oxide synthase inhibition reverses arteriolar hyporesponsiveness to catecholamines in septic rats. *Am J Physiol* 1993;264:H660-H663.
  79. Hollenberg SM, Piotrowski MJ, Parrillo JE. Nitric oxide synthase inhibition reverses arteriolar hyporesponsiveness to endothelin-1 in septic rats. *Am J Physiol* 1997;272:R969-R974.
  80. *Idem.* Blood pressure in acute and chronic vasopressin excess: studies of malignant hypertension and the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. *N Engl J Med* 1981;304:1067-70.
  81. Ikeda U, Kurosaki K, Ohya K, Shimada K. Adenosine stimulates nitric oxide synthesis in vascular smooth muscle cells. *Cardiovasc Res* 1997;35: 168-74.
  82. Inoue A., Yanagisawa M., Kimura S. et al., The human endothelin family: Three structurally and pharmacologically distinct isopeptides predicted by three separated genes. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 1989; 86; 2834-2867.
  83. Inoue A., Yanagisawa M., Kimura S. et al., The human endothelin family: Three structurally and pharmacologically distinct isopeptides predicted by

- three separated genes. Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 1989; 86; 2834-2867.
84. Inoue A., Yanagisawa M., Kimura S. et al., The human endothelin family: Three structurally and pharmacologically distinct isopeptides predicted by three separated genes. Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 1989; 86; 2834-2867.
  85. Inoue A., Yanagisawa M., Takuwa Y. et al., The human preproendothelin - I gene. J. Biol. Chem. 1989; 264: 14954-14959.
  86. Inoue A., Yanagisawa M., Takuwa Y. et al., The human preproendothelin - I gene. J. Biol. Chem. 1989; 264: 14954-14959.
  87. Iozalen L., Devinck M.A., David-Dufilno M. Isradipine affects histamine-induced cytosolic  $Ca^{2+}$  movements in human endothelial cells. Eur. J. Pharmacol., 1995, 289, 189-195.
  88. Ito H., Hirata Y., Adachi S. et al., Endothelin-I is an autocrine/paracrine factor in the mechanism of angiotensin II-induced rat cardiomyocyte hypertrophy in cultured rat cardiomyocytes. J. Clin. Invest 1993; 92: 398-403.
  89. Ito H., Hirata Y., Adachi S. et al., Endothelin-I is an autocrine/paracrine factor in the mechanism of angiotensin II-induced rat cardiomyocyte hypertrophy in cultured rat cardiomyocytes. J. Clin. Invest 1993; 92: 398-403.
  90. Jackson WF. Ion channels and vascular tone. Hypertension 2000;35: 173-8.
  91. Jaggar JH, Porter VA, Lederer WJ, Nelson MT. Calcium sparks in smooth muscle. Am J Physiol Cell Physiol 2000;278:C235-C256.
  92. Kaddoura S., Firth I.D., Boheler K.R. et al., Endothelin I is involved in norepinephrine-induced ventricular hypertrophy in vivo. Circulation, 1996; 93:2068-2079.
  93. Kakulia S.V., Antelava A.V., Antelava N.A., Gongadze M.T., Sanikidze T.,V. The role of nitric oxide in pathogenesis of haemorrhagic shock. XI-th International Conference “Magnetic Resonance in Chemistry and Biology” Russia, Zvenigorod, 2001.
  94. Karaki H., Ozaki H., Hori M., Mitsui-Saito M., Amano K., Harada K., Miyamoto S., Nakazawa H., Wom K.J., Sato K. Calcium movements, distribution and functions in smooth muscle. Pharmacol. Rev., 1997, 49, 157-230.
  95. Kaufmann H, Oribe E, Oliver JA. Plasma endothelin during upright tilt: relevance for orthostatic hypotension? Lancet 1991;338:1542-5.



96. Keung EC, Li Q. Lactate activates ATP-sensitive potassium channels in guinea pig ventricular myocytes. *J Clin Invest* 1991;88:1772-7.
97. Kilbourn R. Nitric oxide synthase inhibitors — a mechanism-based treatment of septic shock. *Crit Care Med* 1999;27:857-8.
98. Kimura S., Kasuya Y., Sawamya T. et al., Structure-activity relationships of endothelin: importance of the C-terminal moiety. *Biochem Biophys Res Commun.* 1988; 156: 1182-11-86.
99. Kiowski W., Sutsch G., Hunziker P. et al., Evidence for endothelin I-mediated vasoconstriction in severe chronic heart failure. *Lancet.* 1995; 346: 732-736.
100. Kobayashi T., Miyauchi T., Sakai S. et al., Endothelin converting enzyme (ECE) and angiotensin-converting enzyme in failing hearts of rats with myocardial infarction. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1998; 31: S 417-420.
101. Krämer B.K., Masashi Nishida, Kelly R.I., Smith T.W. Endothelins: Myocardial actions of a new class of cytokines. *Circulation* 1992; 85: 350-356.
102. Kunes J, Hijna S., ZKadlekova M., Dobesova Z., Raushova H., Vokurkova M., Loukotova J., Pechanova O., Zicha J. Altered Balance of Vasoactive System in Experimental Hypertension: the role of reactive NO deficiency. *Physiol. Res.*, 2004, 23-24.
103. Kurihara I., Kurihara H., Suzuki H. et al., Elevated blood pressure and craniofacial abnormalities in mice deficient in endothelin. *Nature* 1994; 368; 703-710.
104. Lahav R., Heffner G., Patterson P.H. An endothelin receptor B antagonist inhibits growth and induces cell death in human melanoma cells in vitro and in vivo. *Proc. Natl Acad Sci USA* 1999; 96:11496-11500
105. Lalau J.D., Lacroix C., Campagnon P., et al. Role of metformin accumulation in metformin associated lactic acidosis, *Diabetes Care.*, 1995, 18, 779-784
106. Landry D.W., Oliver J.A., The ATP-sensitive K<sup>+</sup> channel mediates hypotension in endotoxemia and hypoxic lactic acidosis in dog. *J. Clin Invest.*, 1992, 89, 2071-2074.
107. Landry D.W., Oliver J.A., The pathogenesis of vasodilatory shock. *The New England Journal of Medicine.*, 2001, 345, 8, 588-595.
108. Landry DW, Levin HR, Gallant EM, et al. Vasopressin deficiency contributes to the vasodilation of septic shock. *Circulation* 1997;95:1122-5.

109. Lantoin F., Iozalen L/, Devinck M.A., Millanvoue-Van Brussel E., David-Duflho M. Nitric oxide production in human endothelial cells stimulated by histamine requerws Ca<sup>2+</sup> influx. *Biochem. J.* 1998, 330, 695-699.
110. Laubach VE, Shesely EG, Smithies O, Sherman PA. Mice lacking inducible nitric oxide synthase are not resistant to lipopolysaccharideinduced death. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995;97:10688-92.
111. Levin E.R. Endothelins. *N. Engl. J. Med.* 1995; 333; 356-363.
112. Liew F.Y., Li Y. et al. TNF- $\alpha$  synergizy with IFNO-gamma inmediating killing of *Leishmania major* through the induction of nitric oxide. *J. Immunol.* 1994. 145. 4306-4510.
113. Lindner KH, Prengel AW, Brinkmann A, Strohmenger H-U, Lindner IM, Lurie KG. Vasopressin administration in refractory cardiac arrest. *Ann Intern Med* 1996;124:1061-4.
114. Luscher T.F. The endothelium in hypertension: bystander, target or mediator? *Hypertens* 1994; 12: Suppl. 10: S105-S116.
115. Luscher T.F., Barton M. Endothelins and Endothelin Receptor antagonists. *Circulation* 2000, 102, 2434, p. 1-25.
116. MacMicking JD, Nathan C, Hom G, et al. Altered responses to bacterial infection and endotoxic shock in mice lacking inducible nitric oxide synthase. *Cell* 1995;81:641-50. [Erratum, *Cell* 1995;81:1170.]
117. Maguire I.I., Johnson C.M., Mockridge I.W. et al., Endothelin converting enzyme (ECE) activity in human vascular smooth muscle. *Br. J. Pharmacol.* 1997; 122: 1647-1654
118. Marsden P.A., Heng H.H. et al. Structure and chromosomal licalization of the human constitutive endothelial nitric oxide synthase gene. *J. Biol. Chem.* 268, 17478-17488, 1993.
119. Martin C, Leone M, Vivian X, Ayem ML, Guieu R. High adenosine plasma concentration as a prognostic index for outcome in patients with septic shock. *Crit Care Med* 2000;28:3198-202.
120. Masaki T. The siccovery of endothelins. *cardiovasc. res.* 1998; 39: 530-533.
121. Mayer R.C., Spanglur E.L. et al. Ayc-associative memory impartment. Assasing the role of nitric oxide. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1998, v. 20, p. 307-317.

122. McMahon T.J., Moon R.E., Vuschinger B.A. et al. Nitric oxide in human respiratory cycle. *Nature Medicine* work. p. 711-717.
123. Middleton S. The effects of renin and angiotonin during hemorrhagic hypotension and shock. *Am J Physiol* 1944;141:132-7.
124. Mikoyan V.D., Voevodskaya N.V., Kubrina L.N., Malenkova I.V., Vanin A.F., *Biochimica et Biophysica Acta.*, 1995, v. 1269, p. 19-24.
125. Mills C.D. Molecular basis of "suppressor" macrophages. Arginine metabolism via the nitric oxide synthase pathway. *J. Immunol.* 146. 2719-2723. 1991.
126. Minamino T., Kurihara H., Takahashi M. et al., Endothelin-converting enzyme expression in the rat vascular injury model and human coronary atherosclerosis. *Circulation* 1997; 95: 221-230.
127. Moncada S., Higgs A., The L-Arginine-nitric oxide pathway, *New England J. of Med.* 1993, v. 329. p. 2002-2012.
128. Moncada S., Palmer R.M.J., Higgs E.A. Nitric oxide: Physiology, pathophysiology and pharmacology. *Pharmacol. Rev.*, 1991, v. 43. p. 109-142.
129. Morales D, Madigan J, Cullinane S, et al. Reversal by vasopressin of intractable hypotension in the late phase of hemorrhagic shock. *Circulation* 1999;100:226-9.
130. Morelli S., Ferri C., Bellini C. et al., Plasma endothelin-1 (levels), pulmonary hypertension and lung fibrosis in patients with systemic sclerosis. *Am. J. Med.* 1995; 99:3:255-260.
131. Morelli S., Ferri C., Bellini C. et al., Plasma endothelin-1 (levels), pulmonary hypertension and lung fibrosis in patients with systemic sclerosis. *Am. J. Med.* 1995; 99:3:255-260
132. Morelli S., Ferri C., Bellini C. et al., Plasma endothelin-1 (levels), pulmonary hypertension and lung fibrosis in patients with systemic sclerosis. *Am. J. Med.* 1995; 99:3:255-260
133. Mulder P. Richard V., Derumeaux G. et al., Role of endogenous endothelin in chronic heart failure. Effect of long-term treatment with an endothelin antagonist on survival, hemodynamics and cardiac remodeling. *Circulation*, 1997; 96: 1976-1982.
134. Murphy ME, Brayden JE. Nitric oxide hyperpolarizes rabbit mesenteric arteries via ATP-sensitive potassium channels. *J Physiol* 1995;486:47- 58.

135. Mycek M.J., Harvey R.J., Champe P.C. *Pharmacology.*, 2000
136. Nambi P, Whitman M, Gessner G, Aiyar N, Crooke ST. Vasopressin-mediated inhibition of atrial natriuretic factor-stimulated cGMP accumulation in an established smooth muscle cell line. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1986;83:8492-5.
137. Nathan C.F., Hibbs J.B. Role of nitric oxide synthase in macrophage antimicrobial activity *Curr. Opin. Immunol.* 3. 65-70. 1991.
138. Nathan C.F., Hibbs J.B. Role of nitric oxide synthase in macrophage antimicrobial activity *Curr. Opin. Immunol.* 3. 65-70. 1991.
139. Negro-Vilar A, Samson WK. Dehydration-induced changes in immunoreactive vasopressin levels in specific hypothalamic structures. *Brain Res* 1979;169:585-9.
140. Newly D.E., Wright R.A., Damson P. et al., L-arginine: Nitric oxide pathway contributes to the acute release of tissue plasminogen activator in vivo in man (abstract). *European Heart Journal* 1998, v. 19, P. 157.
141. O'Brien R.F., Robbins R.I., McMurtry I.F. Endothelial cells in culture produce a vasoconstrictor substance. *J. Cell Physiol.* 1987; 132: 263-270.
142. Ochoa J.B., Udeckwu A.O., Billiar T.R., et al., Nitrogen oxide level in patients after trauma during sepsis. *Ann. Surg.*, 1991, 214, 621-626.
143. Ochoa JB, Udeckwu AO, Billiar TR, et al. Nitrogen oxide levels in patients after trauma and during sepsis. *Ann Surg* 1991;214:621-6.
144. Ogawa Y., Nakao K., Arai H. et al., Molecular cloning of a nonisopeptide-selective human endothelin receptor. *Biochem. Biophys Res. commun* 1991; 178: 248-255.
145. Ohlstein E.H., Arleth A., Bryan H. et al., The selective endothelin ET A receptor antagonist BQ 123 antagonizes endothelin-I-mediated mitogenesis. *Eur. J. Pharmacol.* 1992; 225:347-350
146. Padfield PL, Brown JJ, Lever AF, Morton JJ, Robertson JIS. Changes of vasopressin in hypertension: cause or effect? *Lancet* 1976;1:1255-7.
147. Parrillo JE. Pathogenetic mechanisms of septic shock. *N Engl J Med* 1993;328:1471-7.
148. Petraglia F., Benedetto C., Florio P. et al. Effect of corticotrophin-releasing factor-binding protein on prostaglandin release from cultured maternal decidua

- and on contractile activity of human myometrium in vitro. *J. Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:3073-3076.
149. Pollock D.M., Keith T.L., Highsmith R.F. Endothelin receptors and calcium signaling. *FASEB. J.* 1995; 9: 1196-1204.
  150. Qiang M., Chen Y.C., Wang R. et al. Nitric oxide involved information of learning and memory in rats. *Behav. Pharmacol.*, 1997, v.8 (2-3), p. 183-187.
  151. Quayle JM, Nelson MT, Standen NB. ATP-sensitive and inwardly rectifying potassium channels in smooth muscle. *Physiol Rev* 1997;77:1165-232.
  152. Radomski M.W., Palmer R.M. et al. Glucocorticoids inhibit the expression of an inducible but not the constitutive nitric oxide synthase in vascular endothelial cells. *Proc. Acad. Sci. USA* 87, 10043-10047, 1990.
  153. Randall M.D., Douglas S.A., Hiley C.R. Vascular activities of endothelin I and some alanyl substituted analogues in resistance beds of the rat. *Br. J. Pharmacol.* 1989; 98; 685-699.
  154. Rathetford R.B., Trow R.S., The pathophysiology of irreversible hemorrhagic shock in monkeys. *J. Surg. Res.*, 1973, 14, 538-550.
  155. Remington R.B., Hamilton W.F., Caddel H.M., Boyd G.H., Hamolton W.F., Some circulatory responses to hemorrhage in the dogs. *Am. J. Physiol.*, 1950, 161, 106-15.
  156. Resink T.I., Scott-Burden T., Buhker F.R. Endothelin stimulates phospholipase C in cultures cascular smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Common* 1988; 157:1360-1368.
  157. Resink T.I., Scott-Burden T., Buhker F.R. Endothelin stimulates phospholipase C in cultures cascular smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Common* 1988; 157:1360-1368.
  158. Rioux F., St-Pierre M., Harvey N., Moisan S., Burhop K.E., Drapeau G. Nimodipine inhibits the pressor activity of diapirin-crosslinked hemoglobin (DCLHb) in rat. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 1998, 76(10-11), 983-988.
  159. Robinson L.J. and Mitchel T. Chromosomal ocalization and genomic organization of the human constitutive endothelial nitric oxide synthase gene. *Endothelium* 1:S. 25. 1993.
  160. Rockey D.C., Weisiger R.A. Endothelin induced contractility of stelate cells from normal cirrhotic rat liver implications for regulation of portal pressure

- and resistance. *Hepatology*. 1996; 24: 233-240.
161. Rossi G.P., Albertin G., Neri G. et al., Endothelin I stimulated steroid secretion of human adrenocortical cells ex vivo via both ETA and ETB receptors. *J. Clin Endocrinol. Metab.* 1997; 82: 3445-3449.
  162. Rossi G.P., Albertin G., Neri G. et al., Endothelin I stimulated steroid secretion of human adrenocortical cells ex vivo via both ETA and ETB receptors. *J. Clin Endocrinol. Metab.* 1997; 82: 3445-3449.
  163. Rossi G.P., Colonna S., Pavan E. et al., Endothelin I and its mRNA in the wall layers of human arteries ex vivo. *Circulation* 1999; 99: 1147-1155.
  164. Rossi G.P., Colonna S., Pavan E. et al., Endothelin I and its mRNA in the wall layers of human arteries ex vivo. *Circulation* 1999; 99: 1147-1155.
  165. Rubaniy G.M., Polokoff M.A. Endothelins: molecular biology, biochemistry, pharmacology, physiology and pathophysiology. *Pharmacol. Rev.* 1994;46:325-415.
  166. Rubanyi G.M., Vanhoutte P. Hypoxia release a vasoconstrictor substance from the canine vascular endothelium. *J. Physiol.* 1985; 364:45-46.
  167. Rubanyi G.M., Vanhoutte P. Hypoxia release a vasoconstrictor substance from the canine vascular endothelium. *J. Physiol.* 1985; 364:45-46.
  168. Ruschitzka F.T., Noll G., Luscher T.F. Calcium antagonists and endothelial function. *J. Clin. Basic Cardiol.*, 1999, 2, 175-180
  169. Saito Y., Maki M. et al. Gap junction formation in the human uterine muscle cell of the corpus and cervix during the menstrual cycle and pregnancy. *Acta Obstet. Gynecol. Jap.* 1987. v. 39, N1, 135-140.
  170. Sakurai T., Yanagisawa M., Fukawa Y. et al. Cloning of a cDNA encoding a nonisopeptide-selective subtype of the endothelin receptor. *Nature* 1990, v. 348, p. 732-735.
  171. Schneider F, Lutun PH, Couchot A, Bilbault P, Tempe JD. Plasma cyclic guanosine 3'-5' monophosphate concentrations and low vascular resistance in human septic shock. *Intensive Care Med* 1993;19:99-104.
  172. Schwartz J, Reid IA. Effect of vasopressin blockade on blood pressure regulation during hemorrhage in conscious dogs. *Endocrinology* 1981; 109:1778-80.
  173. Schweizer A., Valdermaire O., Nelbock P. et al., Human endothelin-converting

- enzyme (ECE-1): three isoforms with distinct subcellular localizations. *J. Biol. Chem* 1997; 328:29794-29798.
174. Sessa W.C. The nitric oxide synthase family of proteins. *J. Vasc. Res.* 1994; 31:131-143.
175. Sessa W.C., Kaw S., Hecker M. et al., The biosynthesis of endothelin-I by human polymorphonuclear leukocytes. *Biochem. Biophys. Res. Commun* 1991; 174:613-618.
176. Shichiri M., Kato M., Marumo F. et al., Endothelin I as an autocrine/paracrine apoptosis survival factor for endothelial cells. *Hypertension*, 1997; 30:1198-1203.
177. Simonson M.S. Endothelins: multifunctional renal peptides. *Physiol. Rev.* 1993; 73:375. III.
178. Smith H.J., Oriol A., Morch J., McGregor M. Hemodynamic studies in cardiogenic shock: treatment with isopreterenol and metaraminol. *Circulation.*, 1967, 35, 1084-1091.
179. Springall D.R., Howarth P.H., Counihan H. et al., Endothelin immunoreactivity of airway epithelium in astmatic patients. *Lancet* 1991; 377: 697-701.
180. Stuehr D.J., Griffith O.W. Mammalian nitric oxide synthesis *Adv. Enzymol. Relat. Areas. Mol. Biol.* 65:287-346, 1992.
181. Surks HK, Mochizuki N, Kasai Y, et al. Regulation of myosin phosphatase by a specific interaction with cGMP-dependent protein kinase Ia. *Science* 1999;286:1583-7.
182. Sutsch G., Kiowski W., Yan X.W. et al., Short-term oral endothelin-receptor antagonist therapy in conventionally treated patients with symptomatic severe chronic heart failure. *Circulation* 1998; 98: 2262-2268.
183. Sylvester J.T., Scharf S.M., Gilbert R.D., Fitzgerald R.S., Traystman R.J. Hypoxic and CO hypoxia in dogs: hemodynamics, carotid reflexes and catecholamines. *Am J. Physiol.*, 1979, 236, H22-H28.
184. Tamirisa P., Frishman W.H., Kumar A. Endothelin and endothelin antagonism; Role in cardiovascular health and disease, *Am. heart J.* 1995; 130: 601-609.
- 185d Taylor B.S. et al. Multiplet NF $\kappa$ B. Enhancer element regulate cytokine induction of the human iNOS gene. *J. viol. chem.* 1998, v. 223, p. 15148-

- 15156.
186. Taylor BS, Geller DA. Molecular regulation of the human inducible nitric oxide synthase (iNOS) gene. *Shock* 2000;13:413-24.
  187. Thiemerann C., Szabo C., Mitchel J.A., Vane J.R. Vascular hyporeactivity to vasoconstrictor agents and hemodynamic decompensation in hemorrhagic shock is mediated by nitric oxide. *Proc. Natl. Acad. Sci, USA.* 1993, 90, 267-271.
  188. Thiemermann C., Szabo C., Michell J.A., Vane J.R. Vascular hyporeactivity to vasocinstrictor agents and hemodynamic decompensation in hemorrhagic shock is mediated by nitric oxide. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.,* 1993, 90, 267-271.
  189. Thorup C, Jones CL, Gross SS, Moore LC, Goligorsky MS. Carbon monoxide induces vasodilation and nitric oxide release but suppresses endothelial NOS. *Am J Physiol* 1999;277:F882-F889.
  190. Titheradge MA. Nitric oxide in septic shock. *Biochim Biophys Acta* 1999;1411:437-55.
  191. Titherage M.A. Nitric oxide in sepsis shock. *Biochem. Biophys. Acta.,* 1999, 1411, 437-455.
  192. Uchida Y., Ninomiya H., Saotome M. et al., Endothelin, a novel vasoconstrictor peptide, as potent bronchoconstrictor. *Eur. J. Pharmacol.* 1998; 154: 227-228
  193. Umino T, Kusano E, Muto S, et al. AVP inhibits LPS- and IL-1 $\beta$ stimulated NO and cGMP via V1 receptor in cultured rat mesangial cells. *Am J Physiol* 1999;276:F433-F441.
  194. Vanhoutte P.M. Endothelial dysfunction and atherosclerosis. *Eur. heart. J.* 1997; 18. Suppl. E.E. 19.-E.29.
  195. Voshibayashi M., Nishioka K., Nakao K. et al., Plasma endothelin levels in healthy children: high values in early infancy. *J. Cardiovasc Pharmacol.* 1991: 17: S 404-S405.
  196. Wagner HN Jr, Braunwald E. The pressor effect of the antidiuretic principle of the posterior pituitary in orthostatic hypotension. *J Clin Invest* 1956;35:1412-8.
  197. Wakatsuki T, Nakaya Y, Inoue I. Vasopressin modulates K<sup>+</sup>-channel activities of cultured smooth muscle cells from porcine coronary artery. *Am J Physiol*



- 1992;263:H491-H496.
198. Walden P.D., Ittman M., Monaco M.E. et al., Endothelin-1-production and agonist activities in cultured prostate-derived cells: implication for regulation of endothelin bioactivity and bioavailability in prostatic hyperplasia. *Prostate*, 1998; 34; 241-250.
  199. Wallace I.L., Cirino G., De Nucci G. et al., Endothelin has potent ulcerogenic and vasoconstrictor actions in the stomach. *Am. J. Physiol.* 1989; 256: G661-G666.
  200. Warner T.D., Mitchell I.S.A., de Nucci G. et al., Endothelin I and endothelin-3 release EDRF from isolated perfused arterial vessels of the rat and rabbit. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1989, 13; S85-88.
  201. Wei X-Q, Charles IG, Smith A, et al. Altered immune responses in mice lacking inducible nitric oxide synthase. *Nature* 1995;375:408-11.
  202. Wenzel R.R., Fleisch M., Shaw S. et al., Hemodynamic and coronary effects of the endothelin antagonist bosentan in patients with coronary artery disease. *Circulation.* 1998; 98: 2235-2240.
  203. Wenzel R.R., Fleisch M., Shaw S. et al., Hemodynamic and coronary effects of the endothelin antagonist bosentan in patients with coronary artery disease. *Circulation.* 1998; 98: 2235-2240.
  204. Wenzel R.R., Noll G., Luscher T.F. Endothelin receptor antagonists inhibit endothelin in human skin microcirculation. *Hypertension.* 1994; 23: 581-586.
  205. Wenzel R.R., Noll G., Luscher T.F. Endothelin receptor antagonists inhibit endothelin in human skin microcirculation. *Hypertension.* 1994; 23: 581-586.
  206. Wilson MF, Brackett DJ, Tompkins P, Benjamin B, Archer LT, Hinshaw LB. Elevated plasma vasopressin concentrations during endotoxin and E. coli shock. *Adv Shock Res* 1981;6:15-26.
  207. Xu D., Emoto N., Giaid A. et al., ECE-1: a membrane-bound metalloprotease that catalyzes the proteolytic activation of big endothelin-I. *Cell.* 1994; 78: 473-485.
  208. Yanagisawa M., Inoue A., Ishikawa T. et al., Primary structure, synthesis and biological activity of rat endothelin an endothelium-derived vasoconstrictor peptide. *Proc Natl Acad. Sci USA.* - 1988. 85:6964-6967.
  209. Yanagisawa M., Inoue A., Ishikawa T. et al., Primary structure, synthesis and

- biological activity of rat endothelin an endothelium-derived vasoconstrictor peptide. Proc Natl Acad. Sci USA. - 1988. 85:6964-6967.
210. Yanagisawa M., Kurihara H., Kimura S. et al., A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. Nature 1988; 332; 411-415.
  211. Yanagisawa M., Kurihara H., Kimura S. et al., A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. Nature 1988; 332; 411-415.
  212. Yang Z., Bauer E., von Seegesser L. et al., Different mobilization of calcium in endothelin - I. induced contractions in human arteries and veins: effects of calcium antagonists. J. Cardiovasc. Pharmacol. 1990; 16: 654-660.
  213. Yougasaki M., Schirger I.A., Simary R.D. et al., Autoregulatory role of the endothelin-1 receptor in the secretion of adrenomedullin. Hypertension 1998; 32: 917-922.  
Cairns H.S., Rogerson M., Fairbanks L. et al., Endothelin and cyclosporin nephrotoxicity / Lancet 1988, v. 2, p. 1429-1497.
  214. Yu M, Levy MM, Smith P, Takiguchi SA, Miyasaka A, Myers SA. Effect of maximizing oxygen delivery on morbidity and mortality rates in critically ill patients: a prospective, randomized, controlled study. Crit Care Med 1993;21:830-8.
  215. Zerbe RL, Feurstein G, Kopin IJ. Effect of captopril on cardiovascular, sympathetic and vasopressin responses to hemorrhage. Eur J Pharmacol 1981;72:391-5.
  216. Zerbe RL, Henry DP, Robertson GL. Vasopressin response to orthostatic hypotension: etiologic and clinical implications. Am J Med 1983;74: 265-71.
  217. Zicha J., Kunes J/ Membrane defects and the development of hypertension. In: Development of Hypertensive Phenotype: Basic and Clinical Studies. R McCarty, Da Blizard, R.L. Chevalier (eds.). Elsevier, Amsterdam, 1996, p. 213-251.