

საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის სამედიცინო
ბიოტექნოლოგიის ინსტიტუტი

მარიამ მაისურაძე

აზოტის ჟანგისა და ჟანგბადის თავისუფალი რადიკალების როლი
სასუნთქი გზების ობსტრუქციით მიმდინარე მწვავე რესპირაციული
ინფექციების დროს

14.00.36.-ალერგოლოგია და იმუნოლოგია

მედიცინის მეცნიერებათა კანდიდატის სამეცნიერო ხარისხის
მოსაპოვებლად წარმოდგენილი

დ ი ს ე რ ტ ა ც ი ა

შრომის სამეცნიერო ხელმძღვანელი: ბიოლოგიის მეცნიერებათა
დოქტორი, პროფესორი თ. სანიკიძე

მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი,
პროფესორი მ. ხოჭავაძე

სარჩევი

შესავალი.

1. ლიტერატურული მიმოხილვა.

1.1. სასუნთქი ობსტრუქციის პათოგენეზის მოლეკულური ასპექტები.

1.2. აზოტის ჟანგისა და რეაქციული ჟანგბადის როლი სასუნთქი გზების ობსტრუქციით მიმდინარე რესპირაციული ინფექციების დროს.

1.3. ბრონქოობსტრუქციის მკურნალობის ზოგიერთი ასპექტები.

2. თავი II. კვლევის მასალა და მეთოდები.

2.1. რადიოლიგანდური მეთოდი.

2.2. ელექტროპარამაგნიტური რეზონანსის მეთოდი.

2.3. სპექტროფოტომეტრული მეთოდი.

3. თავი III. საკუთარი გამოკვლევების შედეგები.

4. მიღებული შედეგების განხილვა.

5. დასკვნა.

6. ლიტერატურა.

შესავალი

პრობლემის აქტუალობა: სასუნთქი გზების ობსტრუქციულ დაავადებებს თავისი არასპეციფიური მიმდინარეობისა და სიხშირის მზარდი ტენდენციის გამო, თანამედროვე მედიცინაში ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი ადგილი უჭირავს. ამ დაავადებების მკურნალობის სირთულე, და რაც მთავარია, ხშირ შემთხვევაში, პათოგენეზის ძირითადი საკითხების გაურკვევლობა აქტუალურს ხდის მედიცინის ამ ურთულესი პრობლემის საფუძვლიან შესწავლას, პათოგენეზის ახალი კონცეფციის ჩამოყალიბებას. მკვლევართა უმეტესობა პრობლემის გადაწყვეტაში უპირატესობას რესპირაციული ტრაქტის ქსოვილებში მეტაბოლურ ცვლილებებსა და ბიოლოგიურად აქტიური მედიატორების გამომუშავებას ანიჭებენ.

ბავშვთა ასაკში რესპირაციული ინფექციების ხშირი მიმდებლობა განაპირობებს ამ პრობლემის აქტუალობას პედიატრიაში. ხშირი, განმეორებითი დაავადებები მნიშვნელოვნად მოქმედებს ბავშვის განვითარებაზე; იწვევს ორგანიზმის დამცველობითი ძალების შესუსტებას, ხელს უწყობს ინფექციის ქრონიკული კერების წარმოქმნას და ორგანიზმის ალერგიზაციას. რიგ შემთხვევებში, ხშირი რესპირაციული ინფექციები პათოგენეზურად დაკავშირებულია ობსტრუქციულ ბრონქიტთან, ბრონქიალურ ასთმასთან, ცხვირ-ხახის ქრონიკულ დაავადებებთან [79;132;].

მწვავე რესპირაციული ვირუსული ინფექციები მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ სასუნთქი გზების ობსტრუქციის განვითარებაში. რესპირაციული ვირუსული ინფექციების ფონზე ბრონქული ობსტრუქციის განვითარებასთან დაკავშირებით აღსანიშნავია სამი ძირითადი ფაქტორი: გენეტიკური, გარემომცველი და ალერგიული. ბავშვთა ასაკში ზოგიერთი ვირუსის ზემოქმედების შედეგად ადგილი აქვს ასთმური სინდრომის განვითარებას. ამ თვალსაზრისით, განსაკუთრებით აღსანიშნავია რესპირაციულ-სინციტიური ვირუსული ინფექცია (RSV-ინფექცია) [169;164]. მაგრამ, ვირუსის ასეთი მაღალი მიმდებლობის მიუხედავად, არ შეიძლება მხედველობაში არ მივიღოთ, დამატებითი, გენეტიკური და გარემომცველი ფაქტორები, აუცილებელი ვირუსული ინფექციით ინიცირებული სასუნთქი გზების ობსტრუქციის განვითარებისათვის [90; 169; 164].

როგორც აღვნიშნეთ, პაციენტებში, ძირითადად კი ბავშვებში, სასუნთქი გზების ობსტრუქციით გამწვავება, ძირითადად, განპირობებულია სასუნთქი გზების ვირუსული დაავადებებით [79;115;114].

დაავადებების ამ ჯგუფს მიეკუთვნება: გრიპი, პარაგრიპი, ადენოვირუსული, რესპირაციულ-სინციტიური, რინოვირუსული და რეოვირუსული ინფექციები. ლიტერატურული მონაცემების მიხედვით, რესპირაციულ-სინციტიური ვირუსი პასუხს აგებს ბრონქიოლიტით დაავადების შემთხვევათა 1/3-ზე. ეს ვირუსი ითვლება ადრეული ასაკის ბავშვებში ბრონქიტებისა და პნევმონიის გამომწვევად. პარაგრიპის ვირუსი, ძირითადად, აზიანებს ხორხს და შედეგად იწვევს კრუპის სინდრომს, მაგრამ მას შეუძლია აგრეთვე, ბრონქიტისა და

ბრონქიოლიტის გამოწვევა, თუმცა ნაკლები ხარისხით [79;113]. სასუნთქი გზების ობსტრუქციის განვითარებაში რესპირაციული ვირუსული ინფექციების მონაწილეობის მზარდი ტენდენცია განპირობებულ შეიძლება იყოს, ნაწილობრივად, ალერგიული სენსიბილიზაციით, ალერგენის ზემოქმედებით, ალერგენსა და დაავადების გამომწვევს შორის ურთიერთქმედებით. ამასთან ეს უკანასკნელი მოქმედებს როგორც, კოფაქტორი სასუნთქი გზების ობსტრუქციის მწვავე ეპიზოდების ექსპოზიციაში [149].

სასუნთქი გზების მწვავე ინფექციის გამომწვევი შეიძლება იყოს *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, თუმცა მათ მიერ გამოწვეული ობსტრუქციის სიხშირე რამდენადმე დაბალია, ვიდრე რესპირაციული ვირუსული ინფექციების დროს .

დღესდღეობით, ჯანდაცვის საერთაშორისო ორგანიზაციის ექსპერტთა კომიტეტის განსაზღვრით, სასუნთქი გზების ობსტრუქცია განიხილება, როგორც სასუნთქი გზების შევიწროება ანუ ოკლუზია, რომელიც გამოწვეულია: 1. სასუნთქი გზების კედლის გასქელებით, შეშუპებით: მრავალი ეგზო- და ენდოგენურ ფაქტორთა სასუნთქ კედლებზე ზემოქმედების შედეგად ანთებითი ცვლილებების განვითარება, კედლის ინფილტრაცია, შეშუპება და, აქედან გამომდინარე სანათურის შევიწროება. 2. სასუნთქი გზების მუსკულატურის (ბრონქების) სპაზმით: სასუნთქი გზების გლუვი მუსკულატურის ბოჭკოების შევიწროება, რაც ნერვული სისტემის მიერ სინთეზირებული მთელი რიგი მედიატორებით რეგულირდება. 3. დისკრინიით: სასუნთქი გზების სანათურში ლორწოს ჰიპერსეკრეცია და ლორწოს ევაკუაციის შეფერხება, რაც თავის მხრივ იწვევს

ობსტრუქციასა და ობტურაციას. ანთების განვითარების პათოგენეზში, როგორც ვიცით, დიდი მნიშვნელობა ენიჭება აზოტისა და ჟანგბადის რეაქტიულ ნაერთებს.

მიუხედავად იმისა, რომ დღესდღეობით თავისუფალრადიკალური ჟანგვის პროცესების შესწავლას ეთმობა მეცნიერების დიდი ყურადღება, პედიატრიაში ოქსიდანტური და ანტიოქსიდანტური სისტემის როლი, სასუნთქი გზების დაავადებების დროს, ნაკლებად არის შესწავლილი. საკითხის შესწავლის აუცილებლობას გარდაუვალს ხდის ის ფაქტი, რომ ბრონქოობსტრუქციული დაავადებების გამომწვევ ფაქტორთა მრავალფეროვნების მიუხედავად, თავისუფალრადიკალური ჟანგვის ინტენსიფიკაციას (ნიტროგენ-ოქსიგენური სტრესის განვითარებას) წამყვანი ადგილი უკავია.

ყოველივე ზემოთაღნიშნულის გათვალისწინებით, ჩვენი ყურადღება მიიპყრო საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის ბიოტექნოლოგიის სამეცნიერო-კვლევითი ინსტიტუტის თანამშრომლების მიერ შექმნილმა პრეპარატმა პლაფერონი ლბ (აშშ-ს პატენტის ნომერი - **WO 02/12444 A2**), რომელიც ხასიათდება ანტიანთებითი, ანტიოქსიდანტური, ანტიჰიპოქსიური, იმუნომამოდულირებელი აქტივობით. პლაფერონ ლბ-ს გვერდითი მოვლენების პრაქტიკულად არარსებობისა და საკმაოდ მაღალი რენტაბელობის გამო, მნიშვნელოვანი უპირატესობა გააჩნია, რაზედაც ამ პრეპარატით სხვადასხვა დაავადებების მკურნალობის 22-წლიანი გამოცდილება მიგვითითებს.

შრომის მიზანი: სასუნთქი გზების ობსტრუქციით მიმდინარე მწვავე რესპირაციული ინფექციების დროს ორგანიზმის ჰომეოსტაზის

რეგულაციაში ჟანგვითი მეტაბოლიზმის (პრო-და ანტიოქსიდანტური სისტემების აქტივობის) ცვლილება, აზოტის ჟანგის როლის დადგენა და პრეპარატ პლაფერონ ლბ-ს ანტიოქსიდანტური მოქმედების ზოგიერთი მოლეკულური მექანიზმების შესწავლა.

აღნიშნული მიზნის მისაღწევად დასახულ იქნა შემდეგი ამოცანები: 1. ობსტრუქციით მიმდინარე (ობსტრუქციული ბრონქიტი, პნევმონია) სასუნთქი გზების მწვავე ინფექციების დროს:

ა) სისხლის ანტიოქსიდანტური სისტემის ფერმენტების (კატალაზას, სუპეროქსიდდისმუტაზას (სოდ), ცერულოპლაზმინის, Fe^{3+} -ტრანსფერინის) აქტივობის შესწავლა;

ბ) სისხლში თავისუფალრადიკალური ჟანგვის პრომოტორების Mn^{2+} და Fe^{2+} იონების შემცველობის შესწავლა.

გ) სისხლში რეაქტიული ჟანგბადისა და აზოტის შემცველობის, აზოტის ჟანგის ჰემურ და არაჰემურ რკინასთან კომპლექსების ($HbNO$, $FeSNO$) წარმოქმნის შესაძლებლობების განსაზღვრა.

დ) ერიტროციტების მემბრანაზე განლაგებული ადრენერგული სტრუქტურების აქტივობის შესწავლა.

2. პლაფერონ ლბ-ს ანტიოქსიდანტური მოქმედების ეფექტის შესწავლა სასუნთქი გზების ობსტრუქციით მიმდინარე მწვავე რესპირაციული ინფექციების დროს, რისთვისაც ჩატარებულ იქნა შემდეგი კვლევები:

1. სისხლის პრო- და ანტიოქსიდანტური სისტემის აქტივობის ცვლილების შესწავლა მკურნალობის კურსში პლაფერონ ლბ ჩართვის დროს.

2. სისხლში რეაქტიული ჟანგბადისა და აზოტის ნაერთების შემცველობის განსაზღვრა.

3. ჰისტამინის H₁ რეცეპტორების აქტივობაზე პლაფერონ ლბ-ს მოქმედების ეფექტურობა.

ნაშრომის სამეცნიერო სიახლე:

–პირველად კომპლექსურად შესწავლილი ჟანგვითი პროცესების ცვლილების ხასიათი და მექანიზმები სასუნთქი გზების ობსტრუქციით მიმდინარე მწვავე რესპირაციული ინფექციების დროს.

–ნაჩვენებია, რომ ამ დაავადებებისთვის დამახასიათებელია ორგანიზმში ჟანგვითი მეტაბოლიზმის ინტენსიფიკაცია და პრო- და ანტიოქსიდანტურ სისტემებს შორის დისბალანსის განვითარება. ადგილი აქვს, აგრეთვე, რეაქტიული ჟანგბადისა და აზოტის ნაერთების გაძლიერებულ გენერაციას, აზოტის ჟანგის ჰემურ და არაჰემურ რკინასთან კომპლექსების წარმოქმნას, რაც განაპირობებს ორგანიზმში ჟანგვითი პროცესების მოდიფიკაციას და ჰომეოსტაზის დარღვევას.

–ნაჩვენებია, რომ სასუნთქი გზების ობსტრუქციით მიმდინარე მწვავე რესპირაციული ინფექციების დროს ადგილი აქვს ადრენერგული სტრუქტურების ინაქტივაციას, რაც ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის პროცესებთან ერთად ბრონქების ინერვაციის დარღვევას და ორგანიზმში კომპენსატორულ-ადაპტაციური პროცესების მოშლას განაპირობებს.

–ნაჩვენებია, სასუნთქი გზების ობსტრუქციით მიმდინარე მწვავე რესპირაციული ინფექციების დროს პლაფერონ ლბ-ს სამკურნალო ეფექტის ზოგიერთი მოლეკულური მექანიზმები.

ზემოთხსენებული დაავადების მკურნალობის სქემაში პლაფერონ ლბ-ს ჩართვა ხელს უწყობს პრო- და ანტიოქსიდანტურ სისტემებს შორის ბალანსის აღდგენას, აზოტის ჟანგისა და რეაქტიული ჟანგბადის წარმოქმნის ინტენსივობის შემცირებასა და აზოტის ჟანგის მეტაბოლიზმის ნორმალიზებას.

–ნაჩვენებია პლაფერონ ლბ-ს ადრენერგული რეცეპტორების აქტივობაზე მაკორეგირებელი და ჰისტამინის H₁ რეცეპტორების აქტივობის შესაძლო შემზღუდველი მოქმედება.

1. ლიტერატურის მიმოხილვა

1. სასუნთქი გზების ობსტრუქციის პათოგენეზის მოლეკულური ასპექტები

რესპირაციული ტრაქტი წარმოადგენს სხვადასხვა აირების, მტვრის, ბაქტერიული და ვირუსული მიკროორგანიზმების შეღწევისათვის მეტად მნიშვნელოვან ორგანოს [61]. გამლიზიანებლების ზემოქმედებით, შესაძლებელია, რესპირაციული მუკოზის გაძლიერება, ცხვირ-ხახაში, ხორხში და ბრონქების ქსოვილებში ანთებითი ცვლილებების განვითარება.

რესპირაციული ვირუსული ინფექციები განიხილება, როგორც სასუნთქი გზების ობსტრუქციული გართულებების ერთ-ერთი უმნიშვნელოვანესი მიზეზი [61;113;]. რესპირაციული ვირუსებით ინდუცირებული ბრონქოობსტრუქციის განვითარების მექანიზმები შესწავლილ იქნა მოლეკულურ დონეზე ჯაჭვური პოლიმერიზაციის რეაქციის გამოყენებით. ამ უკანასკნელის გამოყენებით ვირუსების დეტექტირება ხერხდება შესწავლილ შემთხვევათა 85%-ში [113; 90]

სუნთქვა გულისხმობს ბრონქებით მოტანილი ჟანგბადის შეკავშირებას ჰემოგლობინთან, ტრანსპორტირებას სისხლის ნაკადით უჯრედებამდე და იქ ფერმენტული აპარატით მის უტილიზაციას.

ფილტვების ვენტილაციური აპარატი, რომელიც ბრონქული ხით არის წარმოდგენილი, სასუნთქ სისტემაში ჰაერის გამტარი ყველაზე დიდი რეზერვუარია. ალვეოლების დაცვაში ბრონქებს უდიდესი როლი

ენიჭება, რადგან ისინი ალვეოლებში ცვლიან ჰაერის ტემპერატურას, ტენიანობას და იცავენ მათ დაბინძურებისაგან.

ბრონქების კედელი შედგება ლორწოვანი და ხრტილოვან-ფიბროზული გარსისაგან, რომელშიც სისხლძარღვები და ნერვებია განლაგებული. ლორწოვანი გარსი შეიცავს ეპითელიუმს, ქორიონს, ელასტიურ წარმონაქმნებსა და ბრონქების კუნთებს. ბრონქების კედლის ყველა ელემენტი თავისებურ როლს ასრულებს ბრონქული ხის ნორმალური ფუნქციის განხორციელებაში, მაგალითად, ეპითელიუმი იცავს ტოქსიკური, მექანიკური და ინფექციური დაზიანებებისაგან. მტვერსა და მიკრობებს გარს ეკვრის ლორწო, რომელსაც, თავის მხრივ აქვს ბაქტერიოსტატური თვისებებიც. ეპითელიუმის წამწამები სპირალის მსგავსად მოძრაობს ხორხის მიმართულებით და თან მიაქვს მტვერი და ფაგოციტირებული მიკრობები. მათი მოქმედების აქტივობა შესამჩნევად იცვლება სხვადასხვა ქიმიური და ფიზიკური აგენტების ზემოქმედებით (ტემპერატურის ცვალებადობა, მტვერი, ტოქსინები). ბრონქების კუნთებს აქვს ტონუსი, რომელიც სუნთქვის ცენტრის მდგომარეობის ცვალებადობასთან დაკავშირებით თავისა და ზურგის ტვინიდან მომავალი იმპულსების ზეგავლენით იცვლება. ბრონქების კუნთები რეფლექსურ და პირდაპირ ქიმიურ ზემოქმედებას პასუხობს. ბრონქის კუნთების შეკუმშვა, მართალია მისი სანათურის შევიწროვებას იწვევს, მაგრამ მთლიანი დახშობისათვის აუცილებელია ბრონქის კედლის გასქელება. ბრონქის კედელი კი შესაძლებელია მაშინ გასქელდეს, როდესაც სუბმუკოზას ვენურ წნულში სისხლი დაგროვდება და ლორწოვანი გარსი შეშუპდება. აღნიშნული პროცესები ხშირად ბრონქის კუნთების სპაზმით არის გამოწვეული.

ხრტილი და პერიბრონქული ქსოვილი ბრონქის ჩონჩხს შეადგენს და მას ზეწოლისაგან იცავს. გარდა ამისა, პერიბრონქული ქსოვილი სისხლძარღვებისა და ნერვების გამავალი გზაა [78].

ბრონქული ხის ჯირკვლები ასრულებს ფიალისმაგვარი უჯრედების ფუნქციას ბრონქული სეკრეტის გამომუშავებაში. ბრონქული სეკრეტი ორი ფენისაგან შედგება: ა) ზედაპირულ-ლორწოვანი ფენისაგან, რომელიც მოციმციმე ეპითელიუმის ზევით მდებარეობს და ბ) ღრმაწყლიანი ფენისაგან, რომელიც არის ბრონქული ჯირკვლებისა და ფიალისმაგვარი უჯრედების პროდუქტი და რეცხავს მოციმციმე ეპითელიუმს. ფილტვების ვენტილაციის დარღვევის ერთერთი მიზეზია ბრონქის სანათურის ობსტრუქცია ბრონქული სეკრეტით.

ლორწოს სეკრეტი პარასიმპათიკური ნერვული სისტემის კონტროლის ქვეშაა. ჰიპერსეკრეცია სხვადასხვა გამლიზიანებლის საპასუხოდ დაკავშირებულია პარასიმპათიკური სისტემის აქტივაციასთან და ბრონქული ხის დაცვითი ფუნქციაა ირიტანტების, ინფექციისა და სხვა მავნე აგენტების მიმართ [3].

არსებობს ორი, გენეტიკურად დეტერმინირებული დაავადება, რომელთა პათოგენეზში წამყვანი როლი მუკოცილიარული კლირენსის დარღვევას მიეკუთვნება. მათ შორის ერთი მუკოვისციდოზია, რომლის დროს ორგანიზმის ყოველი ჯირკვლის სეკრეტს, მათ შორის ბრონქულ სეკრეტსაც, პათოლოგიური წებოვნება ახასიათებს. დაავადების მიზეზი, ალბათ, ფერმენტული სისტემის გენეტიკურად დეტერმინირებული დარღვევა უნდა იყოს. მეორე, კარტაგენერის დაავადებას -“წამწამების

უძრაობის სინდრომი” – ბრონქული ეპითელიუმის წამწამების თანდაყოლილი უძრაობა ახასიათებს.

გენეტიკურად დეტერმინირებული დაავადებების გარდა, ბრონქულ სისტემაში ხანგრძლივად მომქმედი სხვადასხვა ფიზიკური და ქიმიური ბუნების ნივთიერებები და ხშირად განმეორებადი სასუნთქი გზების ინფექციები, ასევე, იწვევს ცილინდრული ეპითელიუმის ატროფიას, ბრტყელუჯრედოვანი მეტაპლაზიური პროცესების განვითარებას. ასეთ შემთხვევაში უარესდება მუკოცილიარული ტრანსპორტი, რაც ბრონქებში ნახველის შეჩერებას უწყობს ხელს. ყოველივე ეს ვენტილაციური მოშლილობის მიზეზი ხდება, რადგანაც ბრონქული დრენაჟის მოშლა, ერთის მხრივ, პირობადებულია მექანიკური ობსტრუქციით, ხოლო მეორე მხრივ კი რეფლექსური სპაზმით. სასუნთქი ეპითელიუმის 80 მ ფართობი დღე-ღამეში 10000 ლ ჩასუნთქულ ჰაერს ეხება. ამიტომ ატმოსფეროში მოხვედრილი მიკრობებისა და ნივთიერებების სასუნთქ გზებში მოხვედრის შანსი დიდია. მაგრამ აღსანიშნავია, რომ ჯანმრთელ ადამიანებში ხორხიდან ქვემოთ სასუნთქი გზები სტერილურია. აღნიშნული გზების სისუფთავეს მთელი რიგი ფაქტორები განაპირობებს, მათ შორის აღსანიშნავია: სასუნთქი სისტემის აეროდინამიკა, იმუნური ანტისხეულების, კომპლემენტის, ადგილობრივი არასპეციფიური დაცვის, ალვეოლური მაკროფაგების, უჯრედული იმუნიტეტის სისტემები.

ადამიანის ორგანიზმის დაცვა მიკრობებისა და მათი ტოქსინებისაგან განპირობებულია, ერთის მხრივ, ბუნებრივი რეზისტენტობით ანუ დაცვის არასპეციფიური ფაქტორებით, მეორეს

მხრივ, სპეციფიური იმუნოლოგიური ფაქტორებით-ჰუმორული და უჯრედული იმუნიტეტით. ჰუმორულ იმუნიტეტში წამყვან როლს ასრულებენ ანტისხეულები, რომლებიც შესატყვის მიკრობებთან ქმნიან იმუნურ კომპლექსებს. ეს უკანასკნელნი იწვევენ კომპლემენტის სისტემის გააქტივებას რის შედეგადაც მიკრობები განიცდიან ლიზისს.

ცხვირის ღრუ, ცხვირ-ხახა, ხორხი, ტრაქეა-ბრონქებით აპირობებენ ჰაერის ნაკადის მოძრაობის თავისებურ დინამიურობას, რის გამოც ჰაერი ხან ტურბულენტურად, ხან ლამინარულად მოძრაობს სასუნთქი სისტემის გზებში.

ჰაერის ლამინარული მოძრაობის დროს ჰაერში მოხვედრილი უცხო ნაწილაკები სასუნთქი გზების კედელზე ილექებიან, რომლებიც ცემინებისა და ხველის დროს ჰაერის ტურბულენტური მოძრაობის გამო გამოიდევენებიან. რეფლექტორულად გამოწვეული სუნთქვის შეჩერება, ხორხსარქველის დახურვა, ბრონქების სპაზმი ხელს უშლის სასუნთქ გზებში უცხო სხეულების შეჭრას [3].

სასუნთქი სისტემის ეპითელიუმისადმი ტროპიზმის მქონე მიკროორგანიზმები აღწევენ მასში, მრავლდებიან და იწვევენ, ერთი მხრივ, სასუნთქი გზების ეპითელიუმის დაზიანებას (რაც მიკროორგანიზმის სახეობის მიხედვით სპეციფიურობით გამოირჩევა) და, მეორე მხრივ, ლორწოვან გარსში ანთებით ცვლილებებს. იმისდა მიხედვით, თუ სად ხდება ანთებითი პროცესის ლოკალიზება ვითარდება რინიტი, ლარინგიტი, ბრონქიტები, პნევმონია.

მწვავე ბრონქიტი, ძირითადად რესპირაციული ვირუსული ინფექციის გამოვლინებაა. ვირუსები აღწევენ სასუნთქი გზების ეპითელიუმის უჯრედებში და იწვევენ ეპითელიუმის დისტროფიულ,

ზოგ შემთხვევაში კი- ნეკროზულ ცვლილებებს. ბრონქის ლორწოვან გარსში შესაბამისად ვითარდება კატარალური და ინფილტრაციული ცვლილებები, რის შედეგადაც ლორწოვანი გარსი შეშუპდება და სქელდება. ლორწოვანი გარსის ფიალისებრი უჯრედები და ბრონქული ჯირკვლები იწყებს დიდი რაოდენობით ლორწოს გამოყოფას, რომლებიც მაკროფაგებსა და ლეიკოციტებს შეიცავს. იშვიათ შემთხვევაში, შეიძლება დაზიანდეს ლორწქვეშა შრეც, სადაც ვითარდება სისხლსავსეობა პოლი- და მონონუკლეარული ინფილტრაციით. ბრონქების ლორწოვანი გარსის მნიშვნელოვანი შეშუპება, ლორწოს ჰიპერსეკრეცია, წამწამოვანი ეპითელიუმის მნიშვნელოვანი დაზიანება და ამის გამო ბრონქის სანათურიდან პათოლოგიური სეკრეტის ევაკუაციის მკვეთრი დაქვეითება, ზოგ შემთხვევაში ბრონქის ნაწილობრივი სპაზმი იწვევს სასუნთქი გზების გამოხატულ ობსტრუქციას (ობსტრუქციული ბრონქიტი), რაც აფერხებს ჰაერის გატარებას და აქედან გამომდინარე, იწვევს ფილტვის ვენტილაციის შეფერხებას [49 ;152].

ზემოთაღნიშნულის გამო, როგორც კომპენსატორული პროცესი, სუნთქვა ხშირდება. ობტურირებულ ბრონქში ჰაერის გამტარობის შეფერხება იწვევს სპეციფიურ ფენომენს- მსტვენავ ხიხინს. ექსპირაციის გამძლეების გამო ფილტვის ქსოვილში ჰაერის ზედმეტი მოცულობით დაგროვების პირობები იქმნება, ვლინდება ფილტვის შებერვის ფენომენი, რაც უფრო აქვეითებს ფილტვის ვენტილაციას. ბრონქული ობსტრუქციის სინდრომი ვითარდება თანდათანობით, მწვავე რესპირაციული ინფექციის დაწყებიდან მე-2-3 დღეს და არა შეტევისებურად, როგორც ბრონქული ასთმის დროს. კლინიკურად

გამოხატულია სუნთქვის გახშირება. დამახასიათებელია გახანგრძლივებული, ხმაურიანი, მსტვენავი ხასიათის ამოსუნთქვა, რომელიც მანძილზე ისმის. აუსკულტაციით მის ფონზე ისმის მრავლობითი მშრალი, მსტვინავი ხიხინი, იშვიათად – საშუალო- და მსხვილბუმტუკოვანი, ძალზე იშვიათად-წვრილბუმტუკოვანი სველი ხიხინი.

რენტგენოლოგიურად აღინიშნება ფილტვის ქსოვილის გამჭვირვალობის მომატება, დიაფრაგმის დაბლა დგომა, სისხლძარღვოვანი სურათის გაძლიერება.

ჯანდაცვის საერთაშორისო ორგანიზაციის აზრით, რენტგენოლოგიური ნიშანთვისებების არსებობა წარმოადგენს დიაგნოსტიკის „ოქროს სტანდარტს“, რადგანაც საშუალებას გვაძლევს არ მივაკუთვნოთ პნევმონიას ქვემო სასუნთქი გზების ვირუსული დაზიანებები (ბრონქიტი, ბრონქიოლიტი), რომლებიც არ საჭიროებენ ანტიბაქტერიულ მკურნალობას. პნევმონია არის ფილტვის პარენქიმის ანთება, გამოწვეული ინფექციური აგენტით, დიაგნოსტიკდება სუნთქვის დარღვევის ნიშნებით ან სასუნთქი სისტემის ფიზიკალური მონაცემებით, აგრეთვე ინფილტრაციული ცვლილებებით რენტგენოგრამაზე. დაავადებათა X გადახედვაში (1992 წ.) პნევმონიის რუბრიკიდან ამოღებულია ფილტვის ისეთი დაზიანება, რომელიც გაპირობებულია ფიზიკური და ქიმიური ფაქტორებით, აგრეთვე ალერგიული და სისხლძარღვოვანი გენეზის დარღვევები.

დაავადების პათოგენეზში წამყვანი როლი ენიჭება ინფექციის გავრცელების ბრონქოგენულ გზას. რესპირაციული ინფექცია იწვევს მოციმციმე ეპითელიუმის ბლოკადას, ბრონქის კედლების

სეკრეტორული და მოტორული ფუნქციის მოშლას, რაც იცავს ბაქტერიას ბაქტერიოციდული სუბსტანციისაგან, შესაბამისად მნიშვნელოვანი ხელშემწყობი ფაქტორია ფილტვის ქსოვილში ბაქტერიული ინვაზიისათვის. ინფექციური აგენტი ეწეება რესპირატორული ტრაქტის ეპითელურ უჯრედებს და შეიჭრება მათში. იწვევს ეპითელის კოლონიზაციას. ეპითელური უჯრედების დაშლის შედეგად დაზიანების კერაში ხდება მონოციტებისა და პოლიმორფულბირთვიანი ლეიკოციტების მიგრაცია, აქტიურდება კომპლემენტის კასკადი, ვითარდება ანთების რეაქცია [105].

ფილტვის ქსოვილის დაზიანების კანონზომიერი შედეგია სუნთქვის უკმარისობა და ჰიპოქსია. გარეგანი სუნთქვის დარღვევას საფუძვლად უდევს ვენტილაციისა და დიფუზია-განაწილების პროცესების მოშლა. ვენტილაციის დარღვევა შეიძლება გამოწვეულ იყოს: ა)ობსტრუქციული მექანიზმით, რომელიც განპირობებულია სასუნთქ გზებში ჰაერის გამავლობის დარღვევით, ბ) რესტრიქციული მექანიზმით, რომლის დროსაც შეზღუდულია ფილტვის ნორმალური ექსკურსია ანთებითი პროცესების ფონზე მისი ელასტიურობის დარღვევის, პლევრალური ცვლილებების, ნეკნების მოძრაობის შეზღუდვის (ტრავმა, დიაფრაგმის ან ნეკნთაშუა კუნთების დამბლა, მიოტონია), გ) შერეული ანუ კომბინირებული-ორივე ზემოთხსენებული მექანიზმის არსებობით. რაც შეეხება გაზთა ცვლას, აღსანიშნავია ალვეოლებში ჰაერის განაწილების არათანაბრობა, დაზიანებულ ალვეოლებში დიფუზიის სიძნელე და არტერიულ- ვენური შუნტების გახსნა [10; 44; 49]. ვენტილაციური უკმარისობის დროს, ვინაიდან სისხლი გადის ფილტვის ქსოვილის ნაკლებად ვენტილირებულ ან არავენტილირებულ უბნებში, ვითარდება

ჰიპერკაპნია და ჰიპოქსემია. ჰიპერკაპნია იწვევს სუნთქვის ცენტრის აგზნებას, რასაც სუნთქვის გახშირება და გაღრმავება მოსდევს. კლინიკურად ვლინდება ქოშინი, ტაქიპნოე, ციანოზი: ჰიპერკაპნიისათვის დამახასიათებელი ნიშნები: აგზნებადობა, ოფლიანობა, ჰიპერთერმია, არტერიული წნევის მომატება. გარეგანი სუნთქვის ფუნქციის მხრივ აღინიშნება ფილტვის სასიცოცხლო ტევადობის შემცირება, ტიფნოს კოეფიციენტის დაქვეითება, სუნთქვის წუთმოცულობის გაზრდა [10; 49].

როგორც აღვნიშნეთ, სასუნთქი გზების ობსტრუქციას საფუძვლად უდევს ანთებითი პროცესების განვითარება, კერძოდ, ანთების მედიატორების გამოთავისუფლება სასუნთქი გზების მთელი რიგი უჯრედების (პოხიერი, უჯრედული მაკროფაგების, სასუნთქი გზების ეპითელიუმის) და მიგრირებული ანთებითი უჯრედების (ეოზინოფილების, ლიმფოციტების, ნეიტროფილების, ბაზოფილებისა და შესაძლებელია, თრომბოციტების) მიერ.

პოხიერი უჯრედები გამოყოფენ მთელ რიგ მედიატორებს, როგორცაა ჰისტამინი, ცისტეინური ლეიკოტრეინები (LTC₄, LTD₄, LTE₄), პროსტაგლანდინები და თრომბოციტთა გამააქტივებელი ფაქტორები, რომლებიც ურთიერთქმედებენ, ძირითადად, ბრონქების გლუვი მუსკულატურის უჯრედებთან. ეს მედიატორები იწვევენ სასუნთქი გზების ქსოვილებში პათოლოგიური ცვლილებების ჩამოყალიბებასა და ანთებითი პასუხის განვითარებას. ამ პროცესში მონაწილე: must უჯრედები, ბაზოფილები, ენდოთელური და ეპითელური უჯრედები გამოყოფენ ქემოკინებს და ციტოკინებს (IL-4, IL-5, IL-13), რომლებიც ვრცელდებიან სისხლით სხვადასხვა

ქსოვილებში და იწვევენ ეოზინოფილებისა და სხვა ლეიკოციტების მიგრაციას. must უჯრედების მიერ გამოყოფილი IL-4 და IL-13 განაპირობებენ Th-2 უჯრედების აქტივაციას, რომლებიც თავის მხრივ დამატებით აგენერირებენ ინტერლეიკინებს IL-4, IL-13 და IL-5.

IL-5 მონაწილეობს ეოზინოფილების ინაქტივაციაში და ამზადებს მათ ეოტოქსინისა და ქემოკინების მოქმედებისათვის. ციტოკინები, IL-4 IL-13, აგრეთვე, აძლიერებენ სისხლძარღვთა კედლებზე ადგეზიის მოლეკულების (ICAM-1) ექსპრესიას, რომლებიც ურთიერთქმედებენ ინტეგრინებთან ეოზინოფილებისა და ბაზოფილების ზედაპირზე.

1.2 აზოტის ჟანგისა და რეაქციული ჟანგბადის როლი სასუნთქი გზების ობსტრუქციით მიმდინარე მწვავე რესპირაციული ინფექციების დროს (პათოგენეზში)

ორგანიზმის ბიოლოგიურად აქტიური ნივთიერებები, რომლებიც ამავე დროს, პირველადი და მეორადი მესენჯერული სისტემის წარმომადგენლები არიან, აქტიურად მონაწილეობენ ანთების პათოგენეზში და ბრონქების გლუვი მუსკულატურის ტონუსის რეგულაციაში. ამ შემთხვევაში, საუბარია ჟანგბადის რეაქტიულ ნაერთებზე და მეორადი მესენჯერული სისტემის რეტროგრადულ მესენჯერზე-აზოტის ჟანგზე (NO).

უკანასკნელ წლებში დადგენილ იქნა სასუნთქი გზების ქსოვილებში აზოტის ჟანგის გამომუშავების უნარი. იგი პროდუცირდება ეპითელურ უჯრედებში, სასუნთქი გზების ნერვულ

დაბოლოებებში (ნერვებში), ანთებით უჯრედებში, ვასკულარულ ენდოთელურ უჯრედებში. NO-ს მაპროვოცირებელი უჯრედების ფართო სპექტრის გათვალისწინებით ძნელია მისი ფიზიოლოგიური აქტივობის განსაზღვრა.

აზოტის ჟანგი მოლეკულური ჟანგბადისა და ამინომჟავა არგინინისაგან წარმოიქმნება რეაქციაში, რომელიც კატალიზდება ფერმენტ NO-სინთაზას მიერ მრავალი თანაფაქტორის მონაწილეობით.

არსებობს NO-ს სინთეზის სამი ტიპი: NOS I ნეირონალური, NOS II (ინდუციბელური) NOS III (ენდოთელური), რომლებიც კოდირებულია სხვადასხვა გენებით და განსხვავდებიან NO-ს რაოდენობრივი წარმოქმნის უნარით, მგრძობელობით სხვადასხვა ფაქტორების (ანთებითი, Ca^{2+} და ა.შ.) მიმართ და ქსოვილებში შემცველობით [124].

ფილტვებში NOS-I (ნეირონული) ექსპრესირდება ძირითადად სასუნთქი გზების ნერვულ დაბოლოებებში და აგრეთვე, სასუნთქი გზების გლუვ მუსკულატურაში. NOS-III, NO-სინთაზას ენდოთელიარული იზოფორმაა. იგი განისაზღვრება ფილტვებისა და ბრონქების სისხლძარღვების ენდოთელიურ უჯრედებში. nNOS და eNOS კონსტიტუციურად ექსპრესირდება ქსოვილებში და ფიზიოლოგიურ პირობებში აქტიურდებიან სტრესორული მედიატორების მიერ. განსხვავებით nNOS-ისა და eNOS-ისაგან, ინდუციბელური iNOS აქტივობა რეგულირდება, ძირითადად, ტრანსკრიფციულად და ინდუცირდება ბაქტერიული პროდუქტებით, და პროანთებითი ციტოკინებით. iNOS აქტივაცია წარმოადგენს NO-ს სინთეზის გაძლიერების უმნიშვნელოვანეს მექანიზმს, ვინაიდან iNOS

აკატალიზებს NO-ს წარმოქმნას გაცილებით დიდი რაოდენობით, ვიდრე eNOS და nNOS.

ნეირონული NOS მნიშვნელოვანი როლი ენიჭება ბრონქოობსტრუქციის პათოგენეზში, ვინაიდან იგი ასრულებს ნეიროტრანსმიტერის როლს და არეგულირებს სასუნთქი გზების გლუვი მუსკულატურის ტონუსს [69;96]. eNOS, რომელიც არეგულირებს სისხლძარღვების გლუვი მუსკულატურის ტონუსს და შესაბამისად, არტერიულ სისხლის წნევას, არ ძალუძს მიიღოს აქტიური მონაწილეობა ბრონქების ობსტრუქციის განვითარებაში. მაგალითად, თაგვებში nNOS ქვედა სასუნთქი გზებში აპროდუცირებს წარმოქმნილი აზოტის ჟანგის 40%-ს. ამის გამო ნეირონული NOS-ის უკმარისობა, ამ სახეობის ცხოველებში, ასოცირდება ბრონქული ჰიპერრეაქტიულობის ზრდასთან [69]. ამის მსგავსად, ადამიანებში, სასუნთქი გზებში ალერგიული პასუხის განვითარების შედეგად, nNOS უკმარისობა ამცირებს ანტიგენის საპასუხოდ ბრონქული რეაქტიულობის ზრდის ხარისხს [70]. ამ თვალსაზრისით, ინტერესს წარმოადგენს გენეტიკურად გამოვლენილი კორელაცია nNOS გენის სტრუქტურულ ვარიაციებსა და ასთმის გამოვლინებებს შორის [186]. არსებობს, აგრეთვე, მონაცემები ნეირონული NOS-ის სასუნთქი გზების ობსტრუქციის ხარისხზე მნიშვნელოვანი ზემოქმედების შესახებ, ასთმით დაავადებულებში, რომლებიც მკურნალობენ ინჰალაციური კორტიკოსტეროიდებით [165].

იმის მიუხედავად, რომ iNOS ძირითადად ექსპრესირდება იმუნოკომპეტენტური უჯრედების მიერ, ანთების განვითარების დროს, ზოგიერთ ქსოვილში ინდუციბელური NO წარმოიქმნება ფიზიოლოგიურ პირობებშიც. ამ თვალსაზრისით ინტერესს წარმოადგენს სასუნთქი

გზების ეპითელური უჯრედები, რომლებშიც ექსპრესირებენ iNOS და მაშასადამე, წარმოადგენენ სასუნთქი გზების მიერ აზოტის ჟანგის პროდუქციების უმნიშვნელოვანეს წყაროს [129]. ბრონქოლბსტრუქციის დროს ანუ ანთების პროცესში ადგილი აქვს iNOS მნიშვნელოვან აქტივაციას, განსაკუთრებით ეპითელურ უჯრედებში, სხვადასხვა ანთების მედიატორების ზემოქმედებით [156].

მრავალ შრომაში, ნაჩვენებია იქნა, რომ iNOS პროდუქციის გაძლიერება კორელირებს ჰიპერეოზინოფილიასთან და სასუნთქი გზების ანთებითი პასუხის სხვა გამოვლინებებთან [75]. ასთმით დაავადებულების ბიოფსიურ მასალაში ნაჩვენებია iNOS mRNA-ის და პროტეინის შემცველობის მომატება სასუნთქი გზების ეპითელურ უჯრედებში, მაკროფაგებში და სხვა ანთებით უჯრედებში [156].

კორტიკოსტეროიდებით მკურნალობისას მცირდება iNOS ექსპრესია ანთების მარკერებსა და ბრონქულ რეაქტიულობასთან [156].

ზემოთქმულიდან გამომდინარე, ექვს არ იწვევს, რომ სასუნთქი გზების ობსტრუქციის განვითარებაში NOS სხვა იზოფორმებთან ერთად iNO- სინთაზას უმნიშვნელოვანეს როლი ენიჭება. მაგალითად, iNOS გენს მოკლებულ თაგვებში მცირდება გრიპის ვირუსის ინტრანაზალური აცრით გამოწვეული ლეტალობის ხარისხი, ქვეითდება ტოქსინის ადმინისტრაციის შემდგომი ფილტვის დაზიანება, ალერგიული ეოზინოფილია [143;180;188], მაგრამ მეორეს მხრივ, iNOS გენს მოკლებულ თაგვებში გამოვლენილია ტოქსინემიის შემდგომი ნეიტროფილების სეკვესტრაციის მომატება და NO-ს უკმარისობით გამოწვეული მათი ადჰეზია პოსტკაპილარულ და პოსტსინუსოიდურ ვენულებში [180]. ზემოთქმულიდან გამომდინარე, ჩანს, რომ სასუნთქი

გზების ობსტრუქციით მიმდინარე რესპირაციული ინფექციების დროს, iNOS-ს როგორც დამზიანებელი, ასევე პროტექტორული ეფექტი ენიჭება, რაც აძნელებს მისი პოტენციური როლის შეფასებას ბრონქოპულმონური დაავადების პათოგენეზში [121]. iNOS ფარმაკოლოგიური ინჰიბირება ამცირებს ფილტვების ჟანგვითი დაზიანების ხარისხს, ფილტვების დაავადებების ისეთ მოდელებში, როგორცაა იშემია-რეპერფუზია, რადიაცია, ენდოტოქსემია და ა.შ. [52;109;179]. მაგრამ ზოგიერთ შემთხვევაში iNOS ინჰიბირება ამძიმებს ფილტვების დაზიანებას, რაც NO-ს ანტიანთებით, პროტექტორულ როლზე მიუთითებს [178].

რესპირაციული ტრაქტის დაავადებების პათოგენეზში NO-ს როლის

განსაზღვრის მიზნით, განვიხილოთ მისი ფუნქციები სასუნთქ გზებში მიმდინარე ფიზიოლოგიურ პროცესებში.

ფილტვებში NO არეგულირებს ციკლური გუანილატმონოფოსფატის (cGMP) გენერაციას და ამ გზით სასუნთქი გზების გლუვი მუსკულატურის რელაქსაციას განაპირობებს; აზოტის ჟანგი პოტენციურად მონაწილეობს სასუნთქი გზების ტონუსის და ბრონქების რეაქტიულობის რეგულაციაში. NO-ს შეუძლია, აგრეთვე, ანტიოქსიდანტ გლუტათიონთან ერთად S-ნიტროზოგლუტათიონის წარმოქმნა, რომელიც თავის მხრივ დამოუკიდებელი ბიოლოგიური აქტივობით ხასიათდება. როგორც ცნობილია, გლუტათიონი, და შესაძლებელია, ნიტროზილგლუტათიონიც, მაღალი კონცენტრაციებით არსებობს სასუნთქი გზების სითხეში და უზრუნველყოფს NO-სთვის დამახასიათებელი ბიოლოგიური აქტივობის რეგულაციას.

NO წარმოადგენს ოქსიდაციური სტრესის ერთ-ერთ უმნიშვნელოვანეს კომპონენტს. ფაგოციტების მიერ გენერირებული რეაქციული ჟანგბადის (სუპეროქსიდრადიკალის) თანაობისას NO აპროდუცირებს მთელ რიგ პოტენციურად დამაზიანებელ აზოტის რეაქტიულ ნაერთებს (RNS) პეროქსინიტრიტის (ONOO) და ნიტროგენდიოქსიდის (NO_2^-) ჩათვლით, რომლებიც იწვევენ ცილების, ლიპიდების და DNA-ის ჟანგვით დაზიანებას და ამ გზით მონაწილეობენ ფილტვების ანთებითი დაავადებების განვითარებაში [57;58;88].

NO-ს პრო- და ანტიანთებითი მოქმედების ასპექტების ინტენსიური კვლევის მიუხედავად, დღესდღეობით არ არის საბოლოოდ განსაზღვრული NO-ს როლი ფილტვების ანთებითი დაავადებების პათოგენეზში. როგორც ჩანს, მისი მოქმედების ხასიათი მრავალ ფაქტორზეა დამოკიდებული, როგორცაა: NO-ს პროდუქციის ადგილი, დრო და ინტენსივობა, ლოკალური რედოქს სტატუსი და იმუნური პასუხის ხარისხი.

- სასუნთქი გზების ობსტრუქციის პათოგენეზში NO მონაწილეობას იღებს, როგორც, მინიმუმ სამი ძირითადი გზის მეშვეობით [132]:
 - NO-ს შეუძლია სასუნთქი გზების გლუვი მუსკულატურის ტონუსის რეგულაცია.
 - NO მონაწილეობს ანთებითი პასუხის განვითარებაში.
 - NO პოტენციურად მონაწილეობს ქსოვილის დაზიანებაში ოქსიდანტებთან ურთიერთქმედების მეშვეობით [86].
 - NO სისხლძარღვების გლუვი მუსკულატურის მნიშვნელოვანი რელაქსანტია [141].

ეს თვისებები განაპირობებენ მის გამოყენებას პულმონარული ჰიპერტენზიის და პოსტოპერაციული პერიოდის დროს, გულის და ფილტვის ტრანსპლანტანტების მქონე პაციენტებში. ადრე, აზოტის ჟანგის ფუნქცია ბრონქებში განიხილებოდა, როგორც ბრონქოდილატატორული, რომელიც ამცირებს ბრონქული რეაქტიულობას გლუვი მუსკულატურის რელაქსაციის მეშვეობით. მოგვიანებით კვლევებში დადგინდა, რომ ბრონქოობსტრუქციის დამძიმებასთან ერთად იზრდება როგორც, ბრონქების რეაქტიულობა, ასევე აზოტის ჟანგის პროდუქცია. ამის მიუხედავად, არსებობს საფუძველი, ვივარაუდოთ, რომ ნეიროგენული NOS მიერ წარმოებული NO-ს შეუძლია ბრონქების რეაქტიულობასა და სასუნთქი გზების ტონუსზე ზეგავლენის მოხდენა. და ეს ეფექტი სრულიად განსხვავებულია NO-ს მოქმედებისაგან, რომელიც წარმოიქმნება ინდუციბელური NOS მიერ.

სასუნთქი გზების ქსოვილებში NO ასრულებს, აგრეთვე ანთებითი პასუხის მედიატორის როლს. სასუნთქი გზების ობსტრუქციის დროს ანთებით უჯრედებს გააჩნია NO-ს გაძლიერებული წარმოქმნის უნარი, რაც მიუთითებს იმაზე, რომ ეს მოლეკულა ასრულებს უჯრედთაშორისი კომუნიკატორის როლს. აზოტის ჟანგი, აგრეთვე, მონაწილეობს უჯრედების პროგრამული სიკვდილის (აპოპტოზი) რეგულაციაში, რომელიც, განსაკუთრებით, დამახასიათებელია მწვავე რესპირაციული უკმარისობის სინდრომისათვის.

აზოტის ჟანგი, უზრუნველყოფს ქემოკინების პროდუქციის რეგულაციას ეოზინოფილების მიერ, რაც მეტყველებს იმაზე, რომ აზოტის ჟანგი დადებითი უკუკავშირის მექანიზმში ასრულებს

მნიშვნელოვან ფუნქციას და ანთებითი უჯრედების მიერ პროდუცირებული NO შემდგომში არეგულირებს მათ გამრავლებას ქემოკინების მეშვეობით [177].

როგორც ჩანს, სასუნთქი გზების დაავადებების დროს NO-ს ანტი-და პრო-ანთებითი როლი მრავალ ფაქტორზეა დამოკიდებული, რომელთა შორის აზოტის ჟანგის წარმოქმნის წყაროს, ინტენსივობას, გარემომცველ არეს, pH მნიშვნელობას და ლოკალური გარემომცველი არეს რედოქს სტატუს გადამწყვეტი როლი ენიჭება [106].

აზოტის ჟანგის, როგორც დამზიანებლის მოქმედება, ბრონქოლსტრუქციის დროს, ძირითადად ხორციელდება მისი მეტაბოლიტების, პეროქსინიტრიტისა (ONOO) და ნიტროგენდიოქსიდის (NO_2) მეშვეობით. ვინაიდან ზემო სასუნთქი გზებისა და ფილტვების პარენქიმა, ძირითადად ფუნქციონირებს ჟანგბადის მაღალი კონცენტრაციის პირობებში, არსებობს ამ ქსოვილების ჟანგვითი დაზიანების განსაზღვრული რისკი. ამასთან დაკავშირებით, ფრიად მნიშვნელოვანია რესპირაციული ტრაქტის ანტიოქსიდანტური ფერმენტების აქტივობის განსაზღვრა.

ორგანიზმის ქსოვილებში განუწყვეტლივ მიმდინარეობს თავისუფალი რადიკალებისა და ზეჟანგური ნაერთების წარმოქმნა, რომლებიც მონაწილეობენ მრავალ ბიოქიმიურ პროცესების მიმდინარეობაში. მემბრანების თავისუფალრადიკალური დაზიანების ძირითადი სუბსტრატი უჯერი ლიპიდებია. ლიპიდების თავისუფალრადიკალური დაჟანგვის ჯაჭვური რეაქციის შედეგს ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის პროდუქტების მატება, მემბრანების ლიპიდებისა და ცილების დაზიანება, ფერმენტთა ინაქტივაცია,

მოლეკულების სტრუქტურების, უჯრედული ორგანელებისა და უჯრედის მთლიანობის დარღვევა წარმოადგენს [11;12].

ამასთან დაკავშირებით ბრონქოპულმონური დაავადებების დროს უფრო და უფრო მეტი მნიშვნელობა ენიჭება ჰიპოქსიის ფონზე მიმდინარე რეაქციული ჟანგბადის ნაერთების ცვლილებების კვლევას, რომლებიც სხვადასხვაგვარ როლს თამაშობენ ფიზიოლოგიური და პათოლოგიური მდგომარეობების დროს [19;26;28;136].

ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგის პროცესების აქტივობის გაძლიერებას ადგილი აქვს სასუნთქი სისტემის სხვადასხვა პათოლოგიის, კერძოდ, მწვავე რესპირაციული ვირუსული ინფექციებისა და მათ ფონზე განვითარებული ბრონქიტების [14]. პნევმონიის, ბრონქული ასთმის, მწვავე ჩირქოვანი დესტრუქციული პნევმონიის [36]. ქრონიკული პნევმონიის გამწვავების დროს [42].

რიგ გამოკვლევებში [12] შესწავლილია ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგის ინტენსივობა და ანტიოქსიდანტური სისტემის აქტივობის რაოდენობრივი მახასიათებლები,. ავტორები აღნიშნავენ, რომ მწვავე ბრონქოპნევმონიის მიმდინარეობის პროცესში, ვლინდება E ვიტამინის დეფიციტი [15;31], რაც კიდევ უფრო მეტად ძლიერდება გამოჯანმრთელების პერიოდში. მეცნიერებმა აჩვენეს, რომ ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგის აქტივობის მომატებისას ადგილი აქვს სუპეროქსიდდისმუტაზის კომპენსატორულ მატებას [35;37;43].

არ შეიძლება არ აღინიშნოს, სუპეროქსიდდისმუტაზის განსაკუთრებული როლი ფილტვის არასპეციფიური დაავადებების პათოგენეზში. ზოგიერთი ავტორის აზრით, [153]. სწორედ სუპეროქსიდდისმუტაზა განსაზღვრავს ფილტვების ტოლერანტობას

ოქსიდაციური სტრესის მიმართ. უკანასკნელი განპირობებულია სუპეროქსიდრადიკალების (O_2) უნართი დათრგუნოს კატალაზასა და გლუტათიონპეროქსიდაზის აქტივობა. O_2 და HCl-ის ურთიერთქმედებისას, ცვალებადვალენტოვან მეტალთა იონების თანაობისას, ჰაბერვეისის რეაქციაში წარმოიქმნება მაღალაქტიური ჰიდროქლორრადიკალი, რომელიც წარმოადგენს ფილტვის ქსოვილის დაზიანების ძირითად აგენტს. მაედასა და აკაიკეს მიერ (1999) ნაჩვენები იქნა, რომ ფილტვის ვირუსული დაზიანებისას სოდ-ის დაქვეითების პირობებში, ადგილი აქვს პეროქსინიტრიტის წარმოქმნას. სოდ-ის მატება აუმჯობესებს ცხოველების ფიზიოლოგიურ მდგომარეობას.

სოდ-ის ინაქტივაციის პირობებში, სუპეროქსიდრადიკალის წარმოქმნისას, აზოტის ჟანგი ურთიერთქმედებს სუპეროქსიდრადიკალთან პეროქსიდინიტრიტისა და ჰიდროქსილრადიკალის წარმოქმნით [5286]. პეროქსინიტრიტი ააქტიურებს ციკლოოქსიგენაზასა და პროსტაგლანდინების სინთეზს [128], ხასიათდება ვაზოკონსტრიქციული მოქმედებით [146], რაც კიდევ უფრო აძნელებს ბრონქოსპაზმის მოხსნას ბრონქიტების მკურნალობას. ზოგიერთი ავტორის აზრით, [198], ვირუსული პნევმონიის პათოგენეზი უფრო მეტად დაკავშირებულია ორგანიზმში NO-თი და მისი მეტაბოლიტებით გამოწვეულ ანთებით რეაქციასთან, ვიდრე, თვით ვირუსის რეპლიკაციასთან. როგორც უკვე ითქვა, პეროქსინიტრიტის (ან სხვა აზოტის რეაქციული ნაერთების) წარმოქმნა განპირობებულია NO-ს ჭარბი შემცველობით. ამავე დროს, NO-ს პროანთებითი მოქმედება, პეროქსინიტრიტის წარმოქმნის გარდა ციტოკინების ან

ციკლოოქსიგენაზას ექსპრესიით და ONOO-ს დამოუკიდებელი მექანიზმებით ვლინდება [108;185]. NO-ს შემცველობის დაქვეითება ამ რეაქციების მინიმიზაციას უზრუნველყოფს. აღსანიშნავია, რომ ONOO-ს ციტოტოქსიური თვისებები ქვეითდება CO₂-ის თანაობისას [57].

მაშასადამე, ზემოთქმულიდან გამომდინარე, NO-ს ბიოლოგიური ეფექტი ვლინდება, როგორც უშუალოდ აზოტის ქანგის, ასევე მისი მეორადი რეაქციული ნაერთების მრავალმხრივი აქტივობით, მათი მრავალ ბიოლოგიურ სამიზნეებთან ურთიერთქმედების შედეგად.

რკინის ან სხვა გარდამავალი ჯგუფის მეტალთა იონებთან ურთიერთქმედების დროს ვლინდება NO-ს მრავალ სასიგნალო თვისებები. NO უზრუნველყოფს ფერმენტ გუანილატციკლაზას ჰემის აქტივაციას და cGMP-ს წარმოქმნას, რომელიც იწვევს გლუვი მუსკულატურის რელაქსაციას, არეგულირებს მთელი რიგი ტრანსკრიფციული ფაქტორების, პრო- და ანტიანთებითი გენების ციტოკინების ექსპრესიას და რესპირაციული მუკოზის პროდუქციას [185;108;100;73;168;151;191;92;190;117;106;187].

NO-ს სასიგნალო თვისებები განპირობებულია აგრეთვე, მისი მეორადი რეაქციული ნაერთების მოქმედებით, რომლებსაც გააჩნიათ მრავალ სამიზნეებთან ურთიერთქმედების უნარი, ზოგიერთ შემთხვევაში, ნიტროზო ან ნიტრო-ადუქტების წარმოქმნით.

NO-ზე დამოკიდებულ მოლეკულურ სასიგნალო სისტემას მიეკუთვნება ცილების ნიტროთიროზინის შემცველი ნაერთები, ცილების ცისტეინის შექცევადი S-ნიტროზილირების პროდუქტები და ა.შ.. ეს სასიგნალო სისტემა მოქმედებს რედოქს მგრძნობიარე მექანიზმებით, მაგალითად, P21^{ras} აქტივაციის ან პროტეინის თიროზინ

ფოსფატაზების ინჰიბიციის გზით [63;127]. ტრანსკრიპციული ფაქტორების, მაგალითად, ბირთვული ფაქტორის NF—B-ს ან კასპაზების რეაქციული ცისტეინის ნაშთების მსგავსი მოდიფიკაცია, გენების ექსპრესიის და აპოპტოზის რეგულაციას უზრუნველყოფს [137;134].

NO-ს მეტაბოლიზმის ცვლილებები ფილტვებში ანთებითი პროცესების მიმდინარეობისას, უდავოდ, NO-ზე დამოკიდებულ სასიგნალო სისტემის ცვლილებებს განაპირობებს. მაგალითად, S-ნიტროზილირება განაპირობებს ფერმენტების - თიორედოქსინის ან გლუტათიონის, და სხვადასხვა ნაერთების (მეტალების, ოქსიდანტების) შექცევად მოდიფიკაციას, და, კიდევ ერთხელ, ამტკიცებს ჟანგვითი პროცესების ინტენსივობაზე დამოკიდებული რეგულაციური მექანიზმების მოქმედების სიმრავლეს [87;90]. სხვადასხვა გენების ბრონქოპულმონალური დაავადებების დროს. NO-სა და NO-ზე დამოკიდებული ოქსიდანტების გაძლიერებული წარმოქმნის შესახებ მრავალი მონაცემის მიუხედავად, საკითხი, თუ რა გზით მონაწილეობს აზოტის ჟანგი და მისი მეტაბოლიტები ფილტვებში ანთებითი პროცესების განვითარებაში, დღესდღეობით ბოლომდე არ არის დადგენილი. არსებობს მოსაზრება, რომ რესპირაციული ტრაქტის ანთებითი პროცესების განვითარების სხვადასხვა სტადიებზე NO-ს სრულიად განსხვავებული როლი ენიჭება: პროანთებითი-დამაზიანებელი, მწვავე ანთების დროს, და, შესაძლებელია, კომპენსატორული შედარებით სტაბილური ანტიანთებითი პროცესების დროს. ინტერესს წარმოსდგენს, შეიძლება თუ არა, NOS-ის რომელიმე იზოფორმა გამოყენებულ იყოს სასუნთქი გზების ობსტრუქციით

მიმდინარე მწვავე ინფექციების დროს ფარმაკოლოგიურ სამიზნის როლში. NO-ს როლის რესპირაციული ტრაქტის დაავადებებში დაზუსტების მიზნით აუცილებელია აზოტის რეაქციული ნაერთების წარმოქმნის ინტენსივობისა და შემცველობის ზედმიწევნით ზუსტი შესწავლა ამ დაავადებების განვითარების სხვადასხვა სტადიებზე.

1.3. ბრონქოლსტრუქციის მკურნალობის ზოგიერთი ასპექტები

ბრონქოლსტრუქციული დაავადებების მკურნალობა მიმდინარეობს შემდეგი მიმართულებებით - აეროზოლთერაპია, ამოსახველებელი საშუალებები, ბრონქოდილატატორები.

სასუნთქი გზების დამატენიანებელი საშუალებები: ჰიპერტონული ხსნარი (0,5% ნატრიუმის ქლორიდი), რომელიც ადვილად აღწევს ალვეოლებამდე და იწვევს წვრილი სასუნთქი გზების დატენიანებას. ნატრიუმის ქლორიდის ჰიპერტონული ხსნარი ილექება ზემო სასუნთქ გზებში, ასტიმულირებს ხველას. გლიცერინს (2-3%) გააჩნია სურფაქტანტშემანარჩუნებელი თვისება, იწვევს სასუნთქი გზების ლორწოვანის დატენიანებას, აუმჯობესებს მუკოცილიარულ ტრანსპორტს. ნატრიუმის ჰიდროკარბონატი (1-2 % სოლის ხსნარი) სასუნთქ გზებში ქმნის ზომიერ ტუტე რეაქციას, ამცირებს ნახველის შეჭიდულობის ძალას სასუნთქი გზების ლორწოვანთან. ნახველის სიბლანტეს განაპირობებს წყალში უხსნადი მუკოპოლისაქარიდეები. ამიტომ, თუ ბრონქული საცობი უკვე განვითარებულია, მხოლოდ დატენიანება საკმარისი არ არის და საჭირო ხდება მის დასაშლელად მუკოლიზური ფერმენტებით ინჰალაცია: - აცეტილცისტეინი

(მუკოსოლოჯინი) შლის ნახველის მჟავე მუკოპოლისაქარიდების დისულფიდურ ბმებს, ამით იწვევს მუკოპროტეიდების დეპოლარიზაციას და ნახველის გათხევადებას. ტრიფსინი, ქემოტრიფსინი, ქიმოპსინი - 0,5% ხსნარები ინჰალაციისათვის, შლიან პურულენტურ ნახველს. იმის გამო, რომ მუკოლიზური პრეპარატები ჰიპეროსმილარული ხსნარებია, ისინი აღიზიანებენ სასუნთქი გზების ლორწოვანს და იწვევენ მოციმციმე ეპითელის დაღუპვას, ამიტომ მათი ხმარება რეკომენდირებულია არა უმეტეს 2-3 დღეში ერთხელ [2;4;49].

პირველი რიგის ბრონქოდილატატორებად დღესდღეობით მიჩნეულია სელექტიური მოქმედების ადრენომიმეტიკები: ალუპერტი, იზადრინი, სალბუტამოლი, ტერბუტალინი. ადრენომიმეტიკები, ადრენორეცეპტორების აგზნების მეშვეობით, ხელს უწყობენ ადენილციკლაზას აქტივაციასა და ცამფის დაგროვებას, რომელიც წარმოადგენს მეორად მესენჯერს და ბრონქების გლუვი მუსკულატურის რელაქსაციის ხელშემწყობ ფაქტორს. ადრენომიმეტიკები გლუვი მუსკულატურის სიმპატიკური პასუხის რეალიზაციის გარდა ზემოქმედებენ პოხიერი უჯრედების მემბრანაზე და იწვევენ ჰისტამინის, ლეიკოტრეინებისა და ანთების სხვა მედიატორების გამოყოფის შემცირებას.

მიუხედავად, იმისა, რომ პარასიმპათიკური ნერვული სისტემა სასუნთქი გზების ობსტრუქციის განვითარებისას მეორე ხარისხოვან როლს თამაშობს, რიგ შემთხვევაში, ბრონქოსპაზმი გამოწვეულია ამ ბრონქების მაინერვირებელი ცდომილი ნერვის სტიმულაციით, ამ შემთხვევებს მიეკუთვნება ვირუსული ეტიოლოგიის, შეტევიითი ხველით მიმდინარე ობსტრუქციული ბრონქიტი და ბრონქული ასთმა.

ასეთ შემთხვევებში, M-ქოლინოლიზური პრეპარატები გამოხატულ ბრონქოლიზურ ეფექტს იწვევს. ამ პრეპარატებს მიეკუთვნება ატროპინის ჯგუფის პრეპარატები. ქოლინომაბლოკირებელი პრეპარატები, მათი M₃- ქოლინორეცეპტორების მიმართ სპეციფიურობის გამო, უპირატესად მსხვილი კალიბრის ბრონქებზე მოქმედებენ ფოსფონოზიტოლიური გზის ბლოკირების მეშვეობით. ეს პრეპარატები ბრონქოდილატატორული ეფექტით ჩამოუვარდებიან ადრენომიმეტიკურ საშუალებებს, მაგრამ კომბინაციაში აძლიერებენ მათი მოქმედების ეფექტს.

გლუკოკორტიკოსტეროიდები წარმოადგენენ ძლიერ ბრონქოლიზურ საშუალებას. მაღალი ეფექტურობა განპირობებულია არა მარტო ანტიანთეზადი და ანტიალერგიული, არამედ ანტიოქსიდანტური მოქმედებით, რომელიც ხელს უწყობს β-რეცეპტორების, კატექოლამინების მიმართ მგრძნობელობის აღდგენას. აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ გლუკოკორტიკოსტეროიდები იწვევენ იმუნიტეტის დათრგუნვას და ამ გზით ინფექციური აგენტების მიმართ ორგანიზმის რეზისტენტობის დაქვეითებას განაპირობებენ. ამ თვალსაზრისით ინტერესს იწვევს სამამულო წარმოების პრეპარატი-პლაფერონი ლბ.

დღეისათვის, ჩვენ ხელთ არსებული ლიტერატურული მონაცემები უფლებას გვაძლევს დავასკვნათ, რომ ადამიანის ექსტრაემბრიონული ქსოვილები წარმოადგენს სხვადასხვა მოქმედების ბიოლოგიურად აქტიური ნივთიერებების მდიდარ წყაროს და ამდენად, პერსპექტიულია ფარმაკოლოგიური თვალსაზრისით.

პლაფერონი ლბ ადამიანის პლაცენტის ამნიონური გარსიდან მიღებული ცილა-პეპტიდური პრეპარატია. იგი შეიცავს ენდოგენური წარმოშობის ბიოლოგიურად აქტიურ ნივთიერებებს, რომლებიც განაპირობებენ მის მრავალმხრივ ფარმაკოლოგიურ მოქმედებას. პლაფერონი ლბ არ შეიცავს პლაცენტისა და ნაყოფისათვის დამახასიათებელ ზოგიერთ ცილას: ფეტოპროტეინს, ქორიონულ გონატროპინს, ტროფობლასტურ გლობულინს. ცილებიდან მაჟორულია ალბუმინი.

პრეპარატის ფარმაკოლოგიური თვისებებიდან, უპირველეს ყოვლისა ყურადღებას იმსახურებს მისი იმუნომამოდულირებელი მოქმედება.

პლაფერონი ლბ სხვადასხვა ეტიოლოგიის იმუნოდეპრესიის პირობებში ზრდის ადამიანის პერიფერიული სისხლის T-ლიმფოციტების საერთო რაოდენობას და აღადგენს T-ჰელპერებისა და სუპრესორების დარღვეულ ბალანსს.

ადამიანის მონონუკლეურ უჯრედებსა და თაგვის სპლენოციტებზე პლაფერონი ლბ ახდენს დოზადამოკიდებულ ანტიპროლიფერაციულ ეფექტს ბლასტრანსფორმაციის რეაქციაში. ანტიპროლიფერაციული აქტიურობა ყველაზე მეტად უჯრედის G1 და G2 ფაზაში გადასვლის დროს ვლინდება. ამ ეფექტის მოლეკულური მექანიზმი პროტეინკინაზა C-ს ინჰიბირებაში მდგომარეობს. პროტეინკინაზა C-ს აქტიურობის დათრგუნვის უნარი განაპირობებს პლაფერონი ლბ-ს ანთების საწინააღმდეგო მოქმედებას. პლაფერონი ლბ თრგუნავს მიტოგენით სტიმულირებული ადგეზიური უჯრედების მიერ

IL-1-ს სინთეზს, ამასთანავე იგი არ მოქმედებს ლიმფოციტების მიერ ინტერლეიკინ -2-ს პროდუქციაზე [12].

ადამიანის პერიფერიული სისხლის მონონუკლეურ უჯრედებში პლაფერონი ლბ არეგულირებს ც-ამფ-ის მეტაბოლიზმს. ციკლურინუკლეოტიდების დარღვეული მეტაბოლიზმის აღდგენა პრეპარატის ზეგავლენით პირველად მწვავე ვირუსული ჰეპატიტის დროს იქნა შენიშნული [25].

იმუნომამოდიულირებელი მოქმედების გარდა პლაფერონ ლბ-ს ანტიჰიპოქსიური, დეზინტოქსიკაციური, ანტიოქსიდანტური თვისებებიც აღმოაჩნდა [13;21;4].

მიოკარდიუმის ინფარქტის ლეტალური მოდელის გამოყენებით თავდაპირველად დადგენილი იქნა წინამდებარე პრეპარატის – პლაფერონის ანტიჰიპოქსიური მოქმედება. გავრცობილი ტრანსმიერული ეფექტის მიუხედავად, პრეპარატის ერთჯერადი შეყვანის შემდეგ 27 ძალიდან 26 გადარჩა. გამოკვლევებმა აჩვენა, რომ პლაფერონი უზრუნველყოფს კარდიოგენური შოკის, ფატალური არითმიისა და დისემინირებული მიკროინფარქტების განვითარების თავიდან აცილებას, რაც ძირითადად “დაუზიანებელი პატარა არტერიების” რეფლექსური სპაზმითაა გამოწვეული [23]. მოგვიანებით დადგინდა, რომ პრეპარატის ასეთი მოქმედება საფუძვლად უდევს მიოკარდიუმის ქსოვილში თავისუფალი NO-ს შემცველობის მომატება, რაც რეფლექტორული სპაზმისაგან დაცვას უზრუნველყოფს და მიოკარდიუმში ჟანგვითი პროცესების სტაბილობას განაპირობებს, რის შედეგადაც მცირდება კარდიომიოციტების დესტრუქციის ხარისხი [22].

მოგვიანებით, ვირთაგვებში გულის ადრენალური დაზიანების შემთხვევაში პლაფერონ ლბ-ს გამოყენებამ უზრუნველყო ჰიპოქსიისაგან ენდოთელიოციტებისა და კარდიომიოციტების დაცვა [19].

ლ. დადიანის მიერ 1993 წელში დადგენილ იქნა პრეპარატის ანტიჰიპოქსიური მოქმედება ღვიძლის უკმარისობის ექსპერიმენტულ მოდელზე. აღნიშნული ეფექტი გამოვლინდა აგრეთვე ობსტრუქციული ნეფროპათიისა და თირკმლის სითბური იშემიის პირობებშიც [42].

ექსპერიმენტში შესწავლილ იქნა პლაფერონ ლბ-ს მოქმედება თავის ტვინში ცირკულაციური ჰიპოქსიით გამოწვეულ მიკროცირკულაციურ, მეტაბოლურ და ულტრასტრუქტურულ ძვრებზე. აღმოჩნდა, რომ პრეპარატის წინასწარი შეყვანა აძლიერებს ნერვული და გლიური უჯრედების, ასევე კაპილარების ფუნქციურ აქტივობას, აფერხებს იშემიისათვის დამახასიათებელი დესტრუქციული ცვლილებების განვითარებას.

თავის ტვინის ფოკალური იშემიის არაინვაზიური მოდელის პირობებში (ტვინის სისხლძარღვთა ფოტოქიმიური თრომბოზი) პლაფერონი ლბ-ს წინასწარი შეყვანა ინფარქტით დაზიანებული ზონის დაახლოებით 85%-ით შემცირებას უზრუნველყოფს, ნარჩენი დაზიანების ზონაში კი თრომბირებულ სისხლძარღვთა სიმკვრივე კონტროლთან შედარებით 20%-ითაა შემცირებული [3].

მწვავე ვირუსული B ჰეპატიტის დროს პრეპარატის მოქმედების გამოკვლევამ მისი ჰეპატოპროტექტური, ანტიტოქსიური და იმუნომამოდულირებელი მოქმედება დაადასტურა.

მწვავე ვირუსული B ჰეპატიტის დროს ავადმყოფთა სისხლის შრატში მიკროგლობულინების შემცველობა (რაც ღვიძლის პარენქიმის

დაზიანების მაჩვენებელია) პროგრესულად კლებულობდა ავადმყოფთა იმ ჯგუფში, სადაც ტრადიციული მეთოდებით მკურნალობის ფონზე გამოიყენებოდა პლაფერონი ლბ. ამრიგად, პრეპარატის გამოყენება უზრუნველყოფდა ღვიძლის პარენქიმის დაზიანებული ფართობის შემცირებას [25].

პლაფერონ ლბ-ს პოზიტიური კლინიკური ეფექტი გამოვლინდა, აგრეთვე ღვიძლის ქრონიკული დაავადებების დროსაც. აღინიშნებოდა სასქესო ჰორმონების დისბალანსის ნორმალიზება, ელექტროლიტური დარღვევების თავიდან აცილება, ღვიძლის ფუნქციური მდგომარეობის ბიოქიმიური მაჩვენებლების გაუმჯობესება [3].

პლაფერონ ლბ-ს ჰეპატოპროტექტური ეფექტი შესწავლილია, აგრეთვე მწვავე ექსპერიმენტული ჰიპო- და ჰიპერთირეოზის დროს. პრეპარატი უზრუნველყოფს უჯრედების ანტიოქსიდანტური უნარის შენარჩუნებას, თავისუფალი რადიკალების გენერატორების წარმოების შეფერხებას და ლიპიდების ზეჟანგვითი ჟანგვის ნორმალიზებას. ეს ეფექტი გამოხატულებას ჰპოვებს მემბრანების სტაბილიზაციის, უჯრედებში დესტრუქციული ცვლილებების შემცირების, ქსოვილის ნორმალური სტრუქტურის შენარჩუნების სახით. აღდგენით პერიოდში კი პრეპარატი აჩქარებს ეპრ-სიგნალების მაჩვენებლების ნორმაში მოყვანას (რუხაძე რ.გ. 1999), სტრუქტურული ცვლილებების უკუგანვითარებას და ხელს უწყობს რეგენერაციის პროცესის მიმდინარეობას.

პრეპარატის ანტიტოქსიური მოქმედების შესწავლისას დადგინდა, რომ ორგანული შხამით CC14 –ით მოწამლულ ვირთაგვებში პრეპარატი აბრკოლებს ჰეპატოციტების მიტოქონდრიების მემბრანებიდან CC14–ის

გავლენით ციტოქრომ C-ს ერთ-ერთი გადამტანის გამორეცხვას. CC14 ოთხდღიანი ინექციის შედეგად ვირთაგვების მიტოქონდრიათა სუნთქვითი კონტროლის კოეფიციენტი მინიმალურ დონემდე მცირდება, რაც ატფ-ს სინთეზის შეწყვეტის მაუწყებელია. პლაფერონ ლბ-ს გამოყენების შემთხვევაში კი სუნთქვის კონტროლის კოეფიციენტი საკონტროლო მაჩვენებელთან შედარებით მხოლოდ 80%-მდე ქვეითდება; ე.ი პრეპარატის გამოყენება ატფ-ის სინთეზის შენარჩუნებას უზრუნველყოფს.

ექსპერიმენტული ქოლესტაზის დროს პლაფერონ ლბ-ს გამოყენებით დადგინდა, რომ ჰეპატოციტების მიტოქონდრიების სუნთქვით ჯაჭვში პრეპარატი ასწორებს ელექტრონთა ტრანსპორტს NADH უბიქინონ-ოქსირედუქტაზულ უბანზე, სტაბილურს ხდის უჯრედში ენერგეტიკულ პროცესებს და აძლიერებს ანტიოქსიდანტური და დეტოქსიკაციური სისტემების ფუნქციურ აქტივობას.

პლაფერონ ლბ-ს ორგანიზმში ნახშირწყლოვანი ცვლის რეგულაციის უნარი აქვს. ძაღლებში და ვირთაგვებში ალოქსანური დიაბეტის დროს ადგილი ჰქონდა სრულ შესაბამისობას პრეპარატის შეყვანასა და სისხლის შაქრის შემცველობის დაქვეითებას შორის [18]. ჰეპატოციტებსა და კარდიომიოციტებში პრეპარატის გავლენით გლიკოგენის შემცველობის ნორმალიზება აღნიშნული უჯრედების ფუნქციური აქტიურობის აღდგენაზე მეტყველებს [194].

in vitro ექსპერიმენტებით ნაჩვენები იქნა, რომ გლიკოლიზის გააქტივების გზით პლაფერონი ლბ აძლიერებს უჯრედებში მიმდინარე ენერგეტიკულ პროცესებს. პრეპარატის თანაობისას უჯრედი ენერგიას იღებს ორი წყაროდან – ჟანგვითი და სუბსტრატული

ფოსფორილირებით. ამის გარდა პრეპარატი გავლენას ახდენს გლუკოზის ტრანსპორტის სისტემაზეც. გამოუფიტავ უჯრედებში იგი იწვევს გლუკოზის სწრაფ შთანთქმას და აბლოკირებს მის გადასვლას არეში. პრეპარატის ეფექტი დამოკიდებულია უჯრედების ფუნქციურ მდგომარეობაზე [44].

აღმოჩნდა, რომ პრეპარატი დოზადამოკიდებულად აინჰიბირებს Na, K -ატფ-აზას აქტიურობას, რაც შესაძლოა მასში ენდოგენური დიგოქსინის მაგვარი ფაქტორების არსებობაზე მიუთითებდეს.

უჯრედთა რეცეპტორულ აპარატზე პლაფერონი ლბ-ს გავლენის შესწავლის შედეგად დადგინდა, რომ ეს უკანასკნელი ნერვულ უჯრედებში აქვეითებს ადრენორეცეპტორების, H₁-ჰისტამინისა და M-ქოლინორეცეპტორების რაოდენობას და ზრდის ალფა-2 და ბეტა ადრენორეცეპტორების აქტიურობას. პრეპარატი შეიცავს სინაფსური მემბრანის სიგმა რეცეპტორებზე მოქმედ ნივთიერებას. საინტერესოა, რომ პლაფერონი ლბ ზემოქმედებს ჰალოპერიდოლმგრძნობიარე სუბტიპზე ანუ NMDA-გლუტამინის რეცეპტორთან დაკავშირებულ ცილაზე [22].

ნერვული, ზოგიერთი სისხლძარღვოვანი, ინფექციური და აუტოგენური დაავადებების დროს პლაფერონი ლბ-ს გამოყენებამ აჩვენა, რომ იგი დადებით გავლენას ახდენს ნევროლოგიურ სიმპტომატიკაზე.

პლაფერონ ლბ-ს გამოყენებამ ნეიროქირურგიული პროფილის პაციენტებში გართულებით მიმდინარე პოსტოპერაციულ პერიოდში გამოავლინა შემდეგი თვისებები:

1. პრეპარატი ავლენს მეტაბოლიტურ ეფექტს, რაც ტვინში ნივთიერებათა ცვლის პროცესების ოპტიმიზაციით გამოიხატება;
2. მიიღება ე.წ. “გამოღვიძების ეფექტი”, რაც შეიძლება აიხსნას ოპიოიდური პეპტიდის–ენდორფინის კონცენტრაციის შემცირებით; აგრეთვე, პრეპარატის გავლენით მეტაბოლურ პროცესებზე.
3. გამოვლენილია ბიოქიმიური ცვლილებები; აგრეთვე ნეირო- და პერიფერიული ჰორმონების კონცენტრაციების ცვლილებები, რაც პრეპარატის სისტემური და ნეიროტროპული მოქმედების მაჩვენებელია [38].

პლაფერონ ლბ NO-ს სინთეზზე მამოძლავებელი მოქმედება გააჩნია. პლაფერონ ლბ-ს წინასწარი ზემოქმედების შედეგად მცირება აზოტის ჟანგის შემცველობა ჰემორაგიული შოკის [110], თირკმლის ლიტოტრიპსიის [61], ექსპერიმენტული ინსულტის [156].

ტრავმული შოკის დროს პლაფერონ ლბ აზოტის ჟანგის სინთეზის მოდულაციას უზრუნველყოფს [31] და შესაბამისად ფერმენტების ნიტროზილირების შემცირებას უზრუნველყოფს, რაც მათი ფუნქციური აქტივობის აღდგენით, ჟანგბადის მოხმარების გაუმჯობესებით და ორგანიზმის რედოქს სტატუსის კორექციით ვლინდება. ამავდროულად, სისხლში აღდგება ანტიოქსიდანტური ფერმენტების (სუპეროქსიდდისმუტაზას, კატალაზას, გლუტათიონრედუქტაზას, ცერულოპლაზმინის, Fe^{3+} -ტრანსფერინის) აქტივობა.

ექსპერიმენტული ვიტრეორექტინოპათიის მოდელზე პლაფერონ ლბ ხელს უწყობს როგორც აზოტის ჟანგისა, ასევე რეაქციული ჟანგბადის ჭარბი წარმოქმნის შემცირებას [63].

დამტკიცებულია პლაფერონ ლბ-ს LPS-ინდუცირებული NON-ს სინთეზის დათრგუნვის უნარი *in vitro* და *in vivo* [88]. აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ, პლაფერონ ლბ-ს დაცვითი ეფექტი უფრო ძლიერია, ვიდრე ჰიდროკორტიზონის. უკანასკნელი კორელირებს ადრინდელი კვლევების მონაცემებთან პლაფერონ ლბ ჰიდროკორტიზონთან შედარებით NO-ს და რეაქტიული ჟანგბადის სინთეზზე [63;88].

არსებობს მონაცემები პლაფერონ ლბ-ს მიტოქონდრიების ელექტრონების სატრანსპორტო ჯაჭვის მუშაობის აღდგენის უნარის შესახებ (გამოუქვეყნებელი მონაცემები). პლაფერონ ლბ-ს მემბრანომასტაბილიზირებელი მოქმედება კი მიტოქონდრიებში ენერგოწარმომქნელ პროცესების ნორმალიზაციას უზრუნველყოფს, რასაც თან მოჰყვება მიტოქონდრიების ტრანსმემბრანული პოტენციალის აღდგენა და ციტოზოლში აპოპტოზის ინიციაციის მიტოქონდრიული ფაქტორების (cyt-c, AIF, cas-3) განთავისუფლების შემცირება. უკანასკნელი კი პრეპარატის ანტი-აპოპტოზურ მოქმედებას უდევს საფუძვლად [50].

ის გარემოება, რომ პლაფერონ ლბ-ს შენარჩუნებული აქვს ამნიონის უნიკალური თვისება დააინჰიბიროს უჯრედის პროგრამული სიკვდილი (აპოპტოზი) და გააძლიეროს უჯრედთა პროლიფერაცია ამ პრეპარატის ფართო გამოყენების პრესპექტივას განაპირობებს.

ამრიგად, დღემდე წარმოებული კლინიკურ-ექსპერიმენტული კვლევის საფუძველზე შეიძლება ითქვას, რომ პლაფერონი ლბ მრავალმხრივი მოქმედების პრეპარატია. მას ახასიათებს იმუნომარეგულირებელი, ანტიტოქსიური, ანტიჰიპოქსიური, ანტიოქსიდანტური მოქმედება; იგი აუმჯობესებს ტვინის, გულის,

თირკმელებისა და ღვიძლის მიკროცირკულაციას; აღადგენს იშემიისა და ინტოქსიკაციის შედეგად დარღვეულ უჯრედულ ენერგოწარმოქმნელ და ანტიოქსიდანტურ ფუნქციას, უზრუნველყოფს ორგანიზმში ოქსიგენ-ნიტროგენული სტრესის შემცირებას.

II თავი

კვლევის მასალა და მეთოდები

კვლევები ჩატარდა სასუნთქი გზების ობსტრუქციით მიმდინარე მწვავე რესპირაციული ინფექციებით (ობსტრუქციული ბრონქიტი, ბრონქოპნევმონია) დაავადებულ 1-დან 5-წლამდე ასკის 70 ბავშვზე, რომლებსაც უტარდებოდა მკურნალობა ქ. თბილისის ბავშვთა ინფექციურ-კლინიკურ საავადმყოფოში.

კვლევაში ჩართული იყო 70 პაციენტი. დიაგნოზი დასმულ იქნა კლინიკური მონაცემების საფუძველზე. მათგან ობსტრუქციული ბრონქიტი აღენიშნებოდა 31 პაციენტს. პნევმონია-39-ს. სტაციონარში პაციენტებს უტარდებოდათ საყოველთაოდ მიღებული მკურნალობა. ობსტრუქციული ბრონქიტის დროს გამოყენებულ იქნა β_2 -ადრენომიმეტიკები, ძირითადად, სალბუტამოლი, სასუნთქი გზების დამატენიანებელი და ნახველის გამათხევადებელი საშუალებები, ანტიჰისტამინური პრეპარატები; პნევმონიის დროს ვიყენებდით ანტიბიოტიკებს, ძირითადად, მე-3 თაობის ცეფალოსპორინებს.

სტაციონარში, ზემოთაღნიშნულ მკურნალობასთან ერთად, გამოყენებულ იქნა, აგრეთვე, სამამულო წარმოების პრეპარატი პლაფერონ ლბ, რომელიც ხასიათდება მაღალი ანტიოქსიდანტური, მემბრანომასტაბილიზებელი, იმუნომამოდულირებელი თვისებებით. შესაბამისად, მკურნალობის მიხედვით გამოიყო ორი ჯგუფი: I (შედარების) ჯგუფში (36 ბავშვი), გაერთიანებულ ბავშვებს უტარდებოდათ ტრადიციული მკურნალობა. II (ძირითადი) ჯგუფის

ბავშვებს (34 პაციენტი) ზემოთაღნიშნულ მკურნალობასთან ერთად ეძლეოდათ პლაფერონი ლბ, დოზით 1 ამპულა (2 NU-1,6მგ ცილა). ორგანიზმში თავისუფალრადიკალური ჟანგვის პროცესების ინტენსივობის შესახებ ვმსჯელობდით სისხლის პრო- (Mn^{2+} და Fe^{2+} იონების, მეთჰემოგლობინის, თავისუფალი აზოტის ჟანგის (NO), სუპეროქსიდრადიკალების (O_2^-) და ანტიოქსიდანტური სისტემის ფერმენტების (კატალაზას, სუპეროქსიდდისმუტაზას, ცერულოპლაზმინის და Fe^{3+} -ტრანსფერინის) შემცველობისა და აქტივობის მიხედვით.

კვლევები ტარდებოდა ელექტრონული პარამაგნიტური რეზონანსის (ეპრ) და სპექტროფოტომეტრული მეთოდის მეშვეობით. აღნიშნული კვლევები ჩატარდა გამოსაკვლევ კონტიგენტის ნაწილს, კერძოდ 50 ბავშვს. I ანუ შედარების ჯგუფიდან 26 პაციენტს, II-ძირითადი ჯგუფიდან 24-ს. საკონტროლო ჯგუფს შეადგენდა, იგივე ასაკის, 20 პრაქტიკულად ჯანმრთელი ბავშვი, რომლებსაც სისხლის ანალიზი უკეთდებოდათ პროფილაქტიკური ვიზიტის დროს.

ბრონქიტების, განსაკუთრებით ობსტრუქციული სინდრომით მიმდინარე ბრონქიტის გენეზში დიდ მნიშვნელობას ანიჭებენ ალერგიულ ფაქტორს. დღეისათვის ცნობილია, რომ ალერგია წარმოადგენს ორგანიზმის იმუნური სისტემის აქტივაციის შედეგს, რაც დაკავშირებულია მასში ალერგენის მოხვედრასთან. იმისათვის, რომ ალერგიული რეაქცია წარმოიქმნას, საჭიროა მედიატორის, ჰისტამინისა და H_1 -რეცეპტორების ურთიერთქმედება. ჩვენ შევისწავლეთ ჰისტამინის H_1 -რეცეპტორებზე პლაფერონ ლბ-ს მაინჰიბირებელი მოქმედება რადიოიმუნური მეთოდით.

2.1 რადიოლიგანდური მეთოდი

კვლევისათვის აღებულ იქნა ვირთაგვების თავის ტვინის ქერქი. პლაფერონ ლბ-ს მიერ H_1 -რეცეპტორების ბლოკირების ხარისხი ფასდებოდა [3H]-პირილამინის გამოდევნით ამ პრეპარატისა და H_1 -რეცეპტორების შენაერთიდან. ამისათვის აღებულ იქნა ვირთაგვების თავის ტვინის ქერქი, რომელსაც დავუმატეთ 13,22 მლ საქაროზა და მოხდა ჰომოგენიზაცია. შემდეგ ცენტრიფუგირება K24-ზე 10 წუთის განმავლობაში 5000 ბ/წთ-ში. შემდეგ ვიღებთ სუპერნატატს და ვახდენთ ხელმეორედ ცენტრიფუგირებას K24 30წთ-ის განმავლობაში 1500 ბ/წთ-ში. მეორე ცენტრიფუგირების შემდეგ ვიღებთ ნალექს და ვუმატებთ 50 mM HCl- pH-7,4 და კეთდება ჰომოგენიზაცია. სინჯარაში ისხმება კომპონენტები შემდეგი თანმიმდევრობით: რადიაქტიული ნივთიერება, არარადიაქტიური პირილამინი, ბუფერი, წყალი, პეპტიდი, ჩვენს შემთხვევაში პლაფერონი ლბ, ცილა (ვირთაგვების თავის ტვინის ქერქი). თითოეული სინჯარიდან გადმოიტანება ფილტრზე. ირეცხება ბუფერით-ტრის HCl-ით და ფილტრები შრება. კონტეინერში ისხმება სინცილიატორი-ტოლუოლი, შემდეგ თავსდება ფილტრი. პლაფერონ ლბ-ს მიერ H_1 -რეცეპტორების ბლოკირების ხარისხი ფასდებოდა სცინცილაციური აფეთქებების რაოდენობის მიხედვით რადიოსპექტრულად.

2.2 ელექტრონული პარამაგნიტური რეზონანსის (ეპრ) მეთოდი

ეპრ მეთოდს საფუძვლად უდევს გარკვეული დამახულობისმაგნიტურ ველში მოთავსებული ნივთიერების (კერძო შემთხვევაში სისხლის) მაღალი სიხშირის დიაპაზონის რადიოტალღური ენერჯის შთამთქმა.

ელექტრონულ-პარამაგნიტური რეზონანსული კვლევისათვის ნიმუშების ეპრ სპექტრები იზომება რადიოსპექტომეტრ RP31307-ზე (რუსეთი), რომელიც ოპერირებს ზემალაღი სიხშირის არეში 9.77 GHz მოდულაციის სიხშირით 50 kHz , თხევადი აზოტის (-196°C) ტემპერატურაზე.

სისხლში ისაზღვრებოდა პროოქსიდანტური (ცვალებადი ვალენტობის მქონე იონების (Mn^{2+} ($g_1=2,14$), Fe^{2+} ($g=2,37$, $\Delta H=350Gc$), მეთემოგლობინის (MetHb) $g=6,0$) და ანტიოქსიდანტური (ცერულოპლაზმინის ($g=2,05$), Fe^{3+} -ტრანსფერინის ($g=4,3$) სისტემების ეპრ სიგნალები (Пулатова М.К., и др., 1989.). სპექტრების რეგისტრაცია ტარდებოდა მოდულაციის ამპლიტუდაზე 0,6mT დამიკროტალლოვანი გამოსხივების სიმძლავრეზე 100 mBT.

ეპრ სპექტროსკოპული კვლევებისათვის სისხლს ვათავსებდით პოლიეთილენის მილებში (სიგრძით 2 სმ დიამეტრით 0,5 სმ) და ვყინავდით თხევად აზოტში (-196°C). სისხლის ნიმუშების ეპრ-სპექტრები ისაზღვრებოდა თხევადი აზოტის ტემპერატურაზე კვარცის დიუარის გამოყენებით.

სისხლში თავისუფალი NO-ს განსაზღვრის მიზნით ვიყენებდით სპინ-ხაფანგს - ნატრიუმის დიეთილდითიოკარბამატს (SIGMA) დოზით 0,35 მგ 200 მკლ სისხლზე. სისხლში ჟანგბადის რეაქტიული ფორმების განსაზღვრის მიზნით ვიყენებდით სპინ-ხაფანგს DMPO (SIGMA) 1,17 მგ 200 მკლ სისხლზე. NO- Fe^{2+} - (DETC)₂ კომპლექსების ეპრ სპექტრები ისაზღვრებოდა თხევადი აზოტის ტემპერატურაზე მიკროტალლოვან სიმძლავრეზე 20 mBT (Галаган М.Е., Киладзе А.Ф., 1997)

2.3 სპექტროფოტომეტრული მეთოდი

სისხლის ანტიოქსიდანტური ფერმენტების, კატალაზას და სუპეროქსიდდისმუტაზას (სოდ), აქტივობას ვსაზღვრავდით სპექტროფოტომეტრული მეთოდით.

კატალაზას აქტივობის განსაზღვრა

ანტიოქსიდანტურ ფერმენტ კატალაზას აქტივობას ვსაზღვრავდით ლბი-ის მეთოდით (1984), რომელიც მოდიფიცირებული იქნა Королюк М.А.-ის, Л.И.Иванова-სა და სხვების მიერ (1988) (Королюк М.А., и др., 1988) მეთოდის პრინციპი დამყარებულია წყალბადის ზეჟანგის უნარზე მოლიბდენის მარილებთან წარმოქმნას მყარად შეფერილი კომპლექსი. 0,1 მლ სისხლის შრატს ვუმატებდით 2,0 მლ 0,03% H₂O₂-ის ხსნარს. ცრუ სინჯში შრატის ნაცვლად ვიღებდით 0,1 მლ დისტილირებულ წყალს. რეაქციას ვაჩერებდით 10 წთ-ის შემდეგ 1,0 მლ 4%-იანი ამონიუმის მოლიბდატით. წარმოქმნილი შეფერილობის ინტენსივობას ვსაზღვრავდით 410 ნმ ტალღის სიგრძეზე სპექტროფოტომეტრ СФ-46 ЛОМО-ზე საკონტროლო სინჯის მიმართ, რომელიც H₂O₂-ის მაგივრად ვუმატებდით 2 მლ წყალს. კატალაზას აქტივობას შრატში ვიკვლევდით შემდეგი ფორმულით: $E = (A_{\text{ცრუ}} - A_{\text{ცდა}}) V t k$ (მკატ/ლ-ზე), სადაც E არის კატალაზას აქტივობა (მკატ/ლ-ზე) $A_{\text{ცრუ}}$ და $A_{\text{ცდა}}$ - ცრუ და ცდის სინჯის ექსტიქციები; V შეტანილი სინჯის რაოდენობა (0,1 მლ), t - ინკუბაციის დროს (10 წთ), k - H₂O₂-ის მილიმოლარული ექსტინქციის კოეფიციენტი, $22,2 \cdot 10^3 \text{ მმ}^{-1} \text{ სმ}^{-1}$.

სუპეროქსიდდისმუტაზას აქტივობის განსაზღვრა

სუპეროქსიდდისმუტაზას (სოდ) აქტივობას ვსაზღვრავდით რიედის (1975) მეთოდით, რომელიც მოდიფიცირებული იყო E. B. Макаренко-ს მიერ (1988) (Макаренко E. B., 1988).

ერიტროციტებს ვრეცხავდით ფიზიოლოგიურ ხსნარში. 0,5 მლ ერიტროციტულ მასის ჰემოლიზს ვახდენდით 0,5 მM ტრის- HCl-ით (pH=7,4). ჰემოგლობინის დალექვის მიზნით ჰემოლიზატს ვუმატებდით 0,25 მლ 96%-იან ეთანოლს და 0,15 მლ ქლოროფორმს; ვრეცხავდით 5 წთ-ის განმავლობაში სიცივეზე და ვაცენტრიფუგებდით 10 წთ 5000გ-ზე.

სოდ-ის განსაზღვრისათვის 0,02 მლ სუპერნატანტს ვუმატებდით საინკუბაციო არეს, რომელიც შეიცავდა 2,7 მლ ბუფერს (0,05MM K_2HPO_4 და 0,1 mMM EDTA-ს), 0,1 მლ 1,5 მ ნიტროლურჯ ტეტრაზოლს, 0,1 მლ N-მეთილ-ფენაზონ-მეთილსულფატს. 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 ნიტროლური ტეტრაზოლის აღდგენის რეაქციის დამუხრუჭების 50%-ს. ფერმენტის აქტივობას გამოვხატავდით 1 მლ ერიტროციტებზე.

2.4 მიღებული შედეგების სტატისტიკური დამუშავება.

მიღებული შედეგების სტატისტიკური ანალიზი ჩატარდა კომპიუტერული პროგრამების SPSS (ვერსია 6.1) და Excel პროგრამული პაკეტით. შედეგები მიიღებოდა საშუალო და საშუალო სიდიდეების სტანდარტული ცდომილების სახით. ჯგუფებს შორის სხვაობა

ანალიზდებოდა ფრი უსკალ-ვოსისის (ANOVA) მეთოდით, ხოლო სხვაობა ჯგუფებს შორის ფასდებოდა student + კრიტერიუმით. ყველა შემთხვევაში სტატისტიკური სარწმუნოება განისაზღვრებოდა $P < 0,05$ -ით.

თავი III

საკუთარი გამოკვლევების შედეგები

3.1 კლინიკური დახასიათება

კლინიკური დაკვირვება ტარდებოდა სასუნთქი გზების ობსტრუქციით მიმდინარე მწვავე რესპირაციული ინფექციებით დაავადებულ 1-5 წლამდე ასაკის 70 ბავშვზე, რომლებსაც უტარდებოდათ მკურნალობა ქ. თბილისის ბავშვთა ინფექციურ-კლინიკურ საავადმყოფოში.

დაკვირვებაზე მყოფი ავადმყოფებიდან ვაჟთა რიცხვა შეადგენდა 38, რაც პაციენტთა საერთო რაოდენობის 53,9% იყო. 32 პაციენტი იყო გოგონა, რაც შესაბამისად შეადგენდა საერთო რაოდენობის 46,1%-ს. 1-3 წლამდე პაციენტთა რიცხვა შეადგინა საერთო რაოდენობის 52,5% (37 პაციენტი), აქედან 24 ავადმყოფი (35,4%) იყო ვაჟი, ხოლო 12 პაციენტი გოგონა (17,1%). 3-5 წლამდე ასაკის ავადმყოფთა რაოდენობა შესაბამისად გაუტოლდა 33-ს, რამაც საერთო რაოდენობის 47,5%-ი შეადგინა. ამ შემთხვევაში გოგონათა რიცხვი იყო 14 (20%), ვაჟთა რიცხვი კი 19 (27,5%).

ზემოთ მოყვანილი ციფრებიდან ჩანს, რომ მწვავე რესპირაციული ინფექციებით უფრო ხშირად ავადობენ ვაჟები, ვიდრე გოგონები, როგორც წინასკოლამდელი ანუ 1-3 წლამდე ასაკის, ისე 3-5 წლამდე ასაკის ბავშვებში.

დაავადების ნოზოლოგიური კლასიფიკაცია მოხდა დაავადებათა საერთაშორისო კლასიფიკაციის (ICD) მე-X გადახედვის მიხედვით.

ანამნეზური და კლინიკური მონაცემების საფუძველზე ობსტრუქციული ბრონქიტის დიაგნოზი დაუდგინდა 31 პაციენტს,

რამაც საერთო რაოდენობის 44,2% შეადგინა. პნევმონია 39–ს. ავადმყოფთა ეს რაოდენობა უტოლდებოდა საერთო რაოდენობის 55,8%-ს. დაავადებულნი სტაციონარში ხვდებოდნენ მწვავე პერიოდში. დაავადების დაწყებიდან პირველი სამი დღის განმავლობაში 38,7% (27 ბავშვი); დაავადების დაწყებიდან 3-დან 7-დღემდე 56,3% (39 ბავშვი); მე-7 დღესა და ზევით 5% (4 ბავშვი). სტაციონარში ობსტრუქციული ბრონქიტის მკურნალობის დროს გამოყენებულ იქნა სიმპატიკომიმეტიკები – სელექტიური მოქმედების β_2 -ადრენომიმეტიკები, ძირითადად, სალბუტამოლი, დოზით 2მგ მიღებაზე 3-ჯერ დღეში. აეროზოლთერაპია-სასუნთქი გზების დამატენიანებელი და ნახველის გამათხევადებელი საშუალებები, ანტიჰისტამინური პრეპერატები. პნევმონიების დროს ვიყენებდით ანტიბიოტიკებს, ძირითადად, მე-3 თაობის ცეფალოსპორინებს.

ვინაიდან, რესპირაციული ინფექციების, კერძოდ, ობსტრუქციული ბრონქიტისა და პნევმონიის დროს ხშირად და მძიმედ გამოხატულია ჰიპოქსია, ანტიოქსიდანტური ფერმენტების ინაქტივაცია, ამიტომ სტაციონარში ზემოაღნიშნულ მკურნალობასთან ერთად გამოყენებულ იქნა სამამულო წარმოების პრეპარატი პლაფერონ-ლბ, რომელიც ხასიათდება მაღალი ანტიოქსიდანტური, მემბრანომასტაბილიზებელი, იმუნომამოდულირებელი თვისებებით.

შესაბამისად, მკურნალობის მიხედვით, მარტივი რანდომიზაციის მათოდით, გამოიყო ორი ჯგუფი: I (შედარების) ჯგუფში გაერთიანებულ ბავშვებს უტარდებოდათ საყოველთაოდ მიღებული მკურნალობა. ამ ჯგუფში გაერთიანდა 36 პაციენტი. აქედან, ობსტრუქციული ბრონქიტი აღენიშნებოდა 16 ბავშვს, პნევმონია 20-ს. II

(ძირითადი) ჯგუფში გაერთიანდა 34 ბავშვი, აქედან 15 ბავშვს აღენიშნებოდა ობსტრუქციული ბრონქიტი, 19-ს პნევმონია. ამ ჯგუფის პაციენტები ზემოაღნიშნულ მკურნალობასთან ერთად იღებდნენ პლაფერონ ლბ-ს, 1 ამპულა, 2 NU (1NU – 0,8 მგ ცილა), დღის განმავლობაში, ხანგრძლივობით: ობსტრუქციული ბრონქიტის დროს 5 დღე, პნევმონიის დროს 7 დღე.

ობიექტური მონაცემების მიხედვით I და II მეორე ჯგუფში გაერთიანებულ ავადმყოფებში კლინიკურ სიმპტომოკომპლექსებიდან ყურადღებას იქცევდა შემდეგი ნიშნები: ციანოზი, სუნთქვის აქტიუ და მხმარე კუნთების მონაწილეობა, ქოშინი. გარდა მაგისა: ხველა, ტემპერატურა–სუბფებრილური ტემპერატურა, ფებრილური ტემპერატურა. ფილტვებში დიფუზური ხასიათის ცვლილებები, მშრალი, მსტვინავი ხიხინი, სველი მსხვილბუმტუკოვანი ხიხინი, წვრილბუმტუკოვანი ხიხინი, კრეპიტაცია. გულის ტონების აუსკულტაციური მონაცემები: მოყრუებული გულის ტონები, სისტოლური შუილი.

ობსტრუქციული ბრონქიტით დაავადებულ პაციენტებს შორის 37,5⁰ ტემპერატურა აღენიშნებოდა–42,9%, 37,5⁰-38,5⁰–36,7%, 38,5⁰-39,5⁰-21,4%-ს. ხველა აღენიშნებოდა ყველა ავადმყოფს-100%, მშრალი 71,5%, პროდუქტიული 28,5%-ში, ციანოზი (ცხვირ-ტუჩის არეში)-33,2%, ქოშინი-53,3%, სუნთქვის პროცესში დამხმარე კუნთების მონაწილეობა 47,5%, ცხვირიდან სეროზული გამონადენი შემთხვევათა 80%-ში აღინიშნებოდა, მშრალი მსტვინავი ხიხინი 95%, სველი, საშუალობუმტუკოვანი ხიხინი-14%, გულის ტონების მოყრუება 30,8% .

პნევმონით დაავადებულ ავადმყოფთა შორის გამოხატული იყო შემდეგი სიმპტომატიკა: ტემპერატურა $37,5^0$ - $38,5^0$ აღენიშნებოდა ავადმყოფთა 52,7%-ს, ტემპერატურა- $38,5^0$ - $39,5^0$ -მდე 41,4%-ს, ტემპერატურა $39,5^0$ და მეტი 6,9%-ს. ხველა აღინიშნებოდა 100%-ში, აქედან მშრალი ხველა 69,0%-ს, პროდუქტიული 31,0%. ციანოზი გამოხატული ჰქონდა 24,1%-ს, ქოშინი აღენიშნებოდა ავადმყოფთა 52,1%-ს, სუნთქვის აქტში დამხმარე კუნთების მონაწილეობა 47,8%, მშრალი ხიხინი 69,0%, სველი ხიხინი 65,5%, სველი წვრილბუმტუკოვანი ხიხინი-35,7%, სველი საშუალობუმტუკოვანი ხიხინი 29,8%-ში, კრეპიტაცია 80%, ცხვირიდან გამონადენი 50,4%, ხახის ჰიპერემია 53,9%, ტონზილებზე ჩირქოვანი ნადები 6,9%, გულის ტონების მოყრუება გამოხატული იყო დაავადებულთა 55,2%, ნაზი სისტოლური შუილი 3,4%-ში (ცხრილი 1)

პერიფერიული სისხლის ანალიზის მხრივ ობსტრუქციული ბრონქიტით დაავადებულ ბავშვებს შორის აღინიშნებოდა შემდეგი მაჩვენებლები: ერითროციტების რაოდენობა- $3,4\pm 0,2$, ლეიკოციტების რაოდენობა- $9,2\pm 1,0$; ეოზინოფილების- $7,0\pm 2,6$, ედს- $6,6\pm 2,1$. პნევმონით დაავადებულ ბავშვთა შორის ერითროციტების რაოდენობა უტოლდებოდა $3,0\pm 1,2$, ლეიკოციტი- $13,8\pm 1,4$, ეოზინოფილი- $4,0\pm 2,6$, ედს- $11,2\pm 5,9$ (ცხრილი 2)

პერიფერიული სისხლის ანალიზის მაჩვენებლები დაავადების კლინიკური ფორმების მიხედვით.

კლინიკური ფორმა	ერთროციტების რაოდენობა	ლეიკოციტების რაოდენობა	ეოზინოფილები	ედს-ი
ობსტრუქციული ბრონქიტი	3,4±0,2	9,2±1,0	7,0±2,6	6,6±2,1
პლევმონია	3,0±1,2	13,8±1,4	4,0±2,6	11,2±5,9

გულმკერდის რენტგენოლოგიური გამოკვლევები ჩაუტარდათ პაციენტთა უმეტეს ნაწილს. ობსტრუქციული ბრონქიტით დაავადებულთაგან 22 ბავშვს (71%). აღინიშნა საყურადღებო ცვლილებები, როგორც ფილტვის ქსოვილის გამჭვირვალობის მომატების, ისე სისხლძარღვოვანი სურათის გაძლიერების მხრივ. გულმკერდის რენტგენოლოგიური კვლევები ჩაუტარდა, აგრეთვე პნევმონიით დაავადებულ ბავშვთა უმრავლესობას-29 პაციენტს (74%), სადაც დადასტურდა კიდევ, რენტგენოლოგიურად, პნევმონიის დიაგნოზი.

თანაარსებული დაავადებებიდან ყველაზე ხშირად გამოხატული იყო ანემია (15%), სხვადასხვა ხარისხით. შემდეგ ცნს-ის დაზიანება-7,5%, დიათეზი- 5%, ოტოტი-2,5%, რაქიტი-2,5%.

კლინიკურმა დაკვირვებებმა გვიჩვენა, რომ ორივე ჯგუფში გაერთიანებულ პაციენტთა დაავადების ნიშნები და კლინიკური მაჩვენებლები ერთმანეთისაგან არ განსხვავდებოდა. ყველა ავადმყოფი

სტაციონარში ხვდებოდა დაავადების საშუალო სიმძიმით მიმდინარეობის დროს. კლინიკური სიმპტომების გამოვლინების ხანგრძლივობის ანალიზის მიხედვით, ჯგუფში, სადაც საყოველთაოდ მიღებულ მკურნალობასთან ერთად გამოყენებულ იქნა პლაფერონი ლბ, ობსტრუქციული ბრონქიტისათვის დამახასიათებელი ყველა კლინიკური სიმპტომის, გარდა ქოშინისა, გამოვლინების ხანგრძლივობა (დღეებში) სტატისტიკურად ხანმოკლეა, ვიდრე ჯგუფში, სადაც გამოყენებულ იქნა მხოლოდ ტრადიციული მკურნალობა (ცხრილი 3)

ცხრილი 3

კლინიკური სიმპტომების გამოვლინების ხანგრძლივობა (დღეებში)
1-5 წლამდე ბავშვებში ობსტრუქციული ბრონქიტის დროს
ჩატარებული მკურნალობის მიხედვით

სიმპტომები	მკურნალობა ტრადიციული მეთოდით(n=16)	მკურნალობა ტრადიციული მეთოდი+ პლაფერონი ლბ (n=15)	<0,05
ციანოზი	2,95 ±0,25	2,22 ±0,2	<0,05
ქოშინი	4,0±0,35	3,1 ± 0,58	>0,1
სუნთქვაში დამხმარე კუნთების მონაწილეობა	3,0 ± 0,19	2,12 ± 0,11	<0,002
მსტვინავი სუნთქვა	3,9 ± 0,20	2,6 ± 0,13	<0,001

აგრეთვე, სტატისტიკურად ხანმოკლეა პნევმონიისთვის დამახასიათებელი ყველა კლინიკური სიმპტომის გამოვლინების ხანგრძლივობა (დღეებში) იმ ჯგუფში, სადაც გამოყენებულ იქნა პლაფერონი ლბ, შედარებით ჯგუფთან, სადაც მხოლოდ ტრადიციული მკურნალობა ტარდებოდა (ცხრილი 4).

კლინიკური სიმპტომების გამოვლინების ხანგრძლივობა (დღეებში)
1-5 წლამდე ბავშვებში პნევმონიის დროს
ჩატარებული მკურნალობის მიხედვით

სიმპტომები	მკურნალობა ტრადიციული მეთოდით(n=20)	მკურნალობა ტრადიციული მეთოდი+ პლაფერონი ლბ (n=19)	<0,05
ციანოზი	4,1 ±0,20	3,0 ±0,30	<0,01
ქოშინი	4,85±0,20	3,7 ± 0,12	<0,001
სუნთქვაში დამხმარე კუნთების მონაწილეობა	4,8 ± 0,37	3,01 ± 0,27	<0,002
ტემპერატურა	3,45 ± 0,06	3,25 ± 0,05	<0,02

3.2 სისხლის პარამაგნიტური ცენტრების ცვლილებები 1-დან 5 წლამდე ასაკის ბავშვებში სასუნთქი გზების ობსტრუქციით მიმდინარე მწვავე რესპირაციული ინფექციების დროს

ცხრილში 5 და დიაგრამაზე 1 მოყვანილია სისხლის პარამაგნიტური ცენტრების ცვლილებები 1-დან 5 წლამდე ასაკის ბავშვებში სასუნთქი გზების ობსტრუქციით მიმდინარე მწვავე რესპირაციული ინფექციების დროს როგორც ცხრილიდან ჩანს, ჯანმრთელი ბავშვების სისხლში რეგისტრირდება დაჟანგული ცერულოპლაზმინისა და Fe^{3+} ტრანსფერინის ეპრ სიგნალები. მწვავე რესპირაციული ინფექციებით გამოწვეული სასუნთქი გზების ობსტრუქციის დროს, სისხლში დაჟანგული ცერულოპლაზმინის ეპრ სიგნალის ინტენსივობა 13,7%-ით იზრდება საკონტროლო მაჩვენებლებთან შედარებით ($p<0,001$) Fe^{3+} ტრანსფერინის ეპრ სიგნალის ინტენსივობა კი კონტროლთან შედარებით მცირდება 30%-ით ($p<0,001$) სასუნთქი გზების ობსტრუქციით მიმდინარე მწვავე რესპირაციული ინფექციების დროს ბავშვების სისხლში ვლინდება,

აგრეთვე, Mn^{2+} –შემცველი დაბალ მოლეკულური კომპლექსების, აზოტის ჟანგის არაჰემურ რკინასთან კომპლექსების (FeSNO) , მეტჰემოგლობინისა და სისხლის ფორმიანი ელემენტების (ერიტროციტებისა და ლიმფოციტების), თავისუფალი რკინის იონების Fe^{2+} სისხლის ფორმიანი ელემენტების (ერიტროციტებისა და ლეიკოციტების) მემბრანებზე განლაგებულ ადრენორეცეპტორების ინაქტივირებული მდგომარეობისთვის დამახასიათებელი ეპრ სიგნალები.

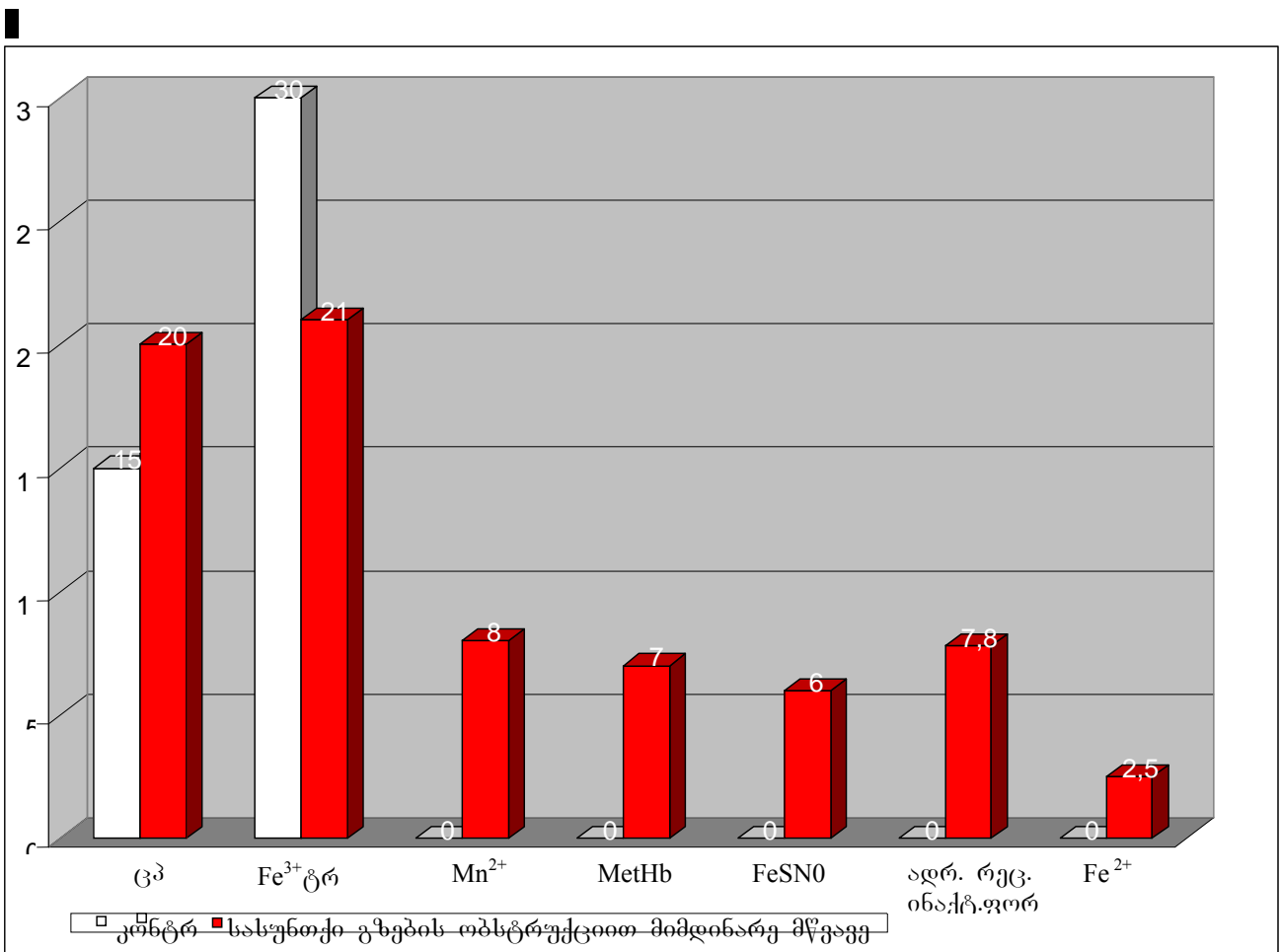
ცხრილი 5

სისხლის პარამაგნიტური ცენტრების ცვლილება 1-5 წლამდე ასაკის ბავშვებში სასუნთქი გზების ობსტრუქციით მიმდინარე მწვავე რესპირაციული ინფექციების დროს

	N	ცვ g=2.56	Fe^{3+} ტრ g=4.2	Mn^{2+} g=2.14	MetHb g=6.0	FeSNO g=2.03	ადრ.რეც ინაქტ. ფორმა g=2.01	Fe^{2+} g=2.01
კონტოლი	20	15.0±1.0	30.0±0.8	-	-	-	-	-
მწვავე რესპირა. ინფექციებით გამოწვეული სას. გზების ობსტრუქცია	50	20.0±1.18	21.0±1.3	8.0±1.5	7.0±1.0	6.0±1.2	7.8±0.8	2.5±5.0

ყველა შემთხვევაში $P < 0,001$

სისხლის პარამაგნიტური ცენტრების ცვლილება 1-5 წლის ასაკის ბავშვებში სასუნთქი გზების ობსტრუქციით მიმდინარე მწვავე რესპირაციული ინფექციები დროს



განხილვა

როგორც ცნობილია, ცერულოპლაზმინისა და Fe^{3+} ტრანსფერინის ეპრ სიგნალების ინტენსივობა სისხლის ანტიოქსიდანტური თვისებების მაჩვენებელია. ჩვენი მონაცემების ანალიზიდან გამომდინარეობს, რომ მწვავე რესპირაციულ ინფექციებთან ასოცირებული სასუნთქი გზების ობსტრუქციის დროს, აღინიშნება ცერულოპლაზმინის ეპრ სიგნალის ინტენსივობის მკვეთრი მომატება, რაც ცერულოპლაზმინის ინაქტივაციაზე და ორგანიზმში თავისუფალრადიკალური ჟანგვის ინტენსიფიკაციაზე მეტყველებს. ცერულოპლაზმინი – სისხლის შრატის მრავალფუნქციური ფერმენტია [83]. ანტიოქსიდანტური აქტივობის გარდა, მას გააჩნია ფეროქსიდაზული აქტივობაც [98; 135], რომელიც სისხლის შრატიდან ორვალენტანი რკინის იონების მოცილებასა და მათი აპოტრანსფერინთან მიერთებას უზრუნველყოფს. უკანასკნელი, Fe^{3+} – ტრანსფერინის ანტიოქსიდანტურ უნარიანობას განაპირობებს (ვინაიდან Fe^{3+} - იონები ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის მძლავრი პრომოტორები არიან). ამის გარდა, Fe^{3+} - ტრანსფერინი რკინის გადამტანი ცილაა. იგი ამარაგებს ქსოვილებს რკინით და ამ გზით მათი პროლიფერაციული პროცესების, ერითრო- და ჰემოპოეზის, მიმდინარეობას უზრუნველყოფს. ჩვენი მონაცემების თანახმად, Fe^{3+} - ტრანსფერინის ეპრ სიგნალის ინტენსივობის შემცირება ბრონქული ობსტრუქციის დროს, სისხლში რკინის იონების დაგროვებასა და ორგანიზმში ჰემოპოეზის პროცესის ინტენსივობის დაქვეითებაზე მეტყველებს. რკინის იონების სისხლში დაგროვება კი, თავის მხრივ

თავისუფალრადიკალური ჟანგვის ინტენსიფიკაციასა და მემბრანული სტრუქტურების დაზიანების საშიშროებას ქმნის.

მაშასადამე, შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ სასუნთქი გზების ობსტრუქციით მიმდინარე მწვავე რესპირაციული ინფექციების დროს მცირდება სისხლის ანტიოქსიდანტური უნარი, იქმნება თავისუფალრადიკალური ჟანგვის პროცესების ინტენსიფიკაციის საშიშროება, ქვეითდება ჰემოპოეზის ინტენსივობა.

სასუნთქი გზების მწვავე ინფექციებთან დაკავშირებული რესპირაციული ტრაქტის ობსტრუქციის დროს, მემბრანულ სტრუქტურებში ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის ინტენსიფიკაციაზე მიუთითებს, აგრეთვე, Mn^{2+} -შემცველი დაბალმოლეკულური კომპლექსების ეპრ სიგნალის გამოჩენა, რაც მემბრანული სტრუქტურის რღვევისა და Mn^{2+} - შემცველი მიტოქონდრიული სუპეროქსიდდისმუტაზის ინაქტივაციის მაუწყებელია. სოდ-ის ინაქტივაცია თავის მხრივ ორგანიზმში სუპეროქსიდრადიკალების დაგროვებასა და თავისუფალრადიკალური ჟანგვის შემდგომ ინტენსიფიკაციას განაპირობებს. თავისუფალრადიკალური ჟანგვის ინტენსიფიკაციის შედეგად, ადგილი აქვს, აგრეთვე, ერითროციტების დაზიანებას, რაც პირველ რიგში, მათი ჰემოლიზითა და მეტჰემოგლობინის გამოჩენით ვლინდება. მეტჰემოგლობინემია ჰემოპოეზის ინტენსივობის დაქვეითების ფონზე, ორგანიზმში ჰიპოქსიისა და იშემიის განვითარებას განაპირობებს. როგორც ჩვენი მონაცემებიდან გამომდინარეობს, სასუნთქი გზების ობსტრუქციით მიმდინარე მწვავე რესპირაციული ინფექციების დროს, სისხლის ეპრ სპექტრში რეგისტრირდება სისხლის ფორმიანი ელემენტების

(ერიტროციტებისა და ლეიკოციტების) მემბრანაზე განლაგებული ადრენორეცეპტორების ინაქტივირებული მდგომარეობისათვის დამახასიათებელი ეპრ სიგნალი, ($g=2,01$). ადრენერგული სტრუქტურების ინაქტივაცია ორგანიზმში კომპენსატორულ-ადაპტაციური რეაქციების აქტივობის დაქვეითებას განაპირობებს. ჩვენს მიერ გამოვლენილი სისხლის ფორმიანი უჯრედების ადრენორეცეპტორების ინაქტივაცია განპირობებული შეიძლება იყოს, ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის პირობებში რეცეპტორული კომპლექსების დაზიანებით. სისხლში Mn^{2+} იონების შემცველობის მომატება ასევე წარმოადგენს ადრენორეცეპტორების ინაქტივაციის ერთ-ერთ მიზეზს. ადრენორეცეპტორების ცამფ-დან გათიშვასა და მათ ინაქტივაციას უზრუნველობს.. ამავე დროს, არ შეიძლება არ აღვნიშნოთ, ადრენერგული სტრუქტურების აუტოანტისხეულების როლი ამ რეცეპტორების ინაქტივაციის მექანიზმებში [104;182].

სისხლის ეპრ სპექტრში სასუნთქი გზების ობსტრუქციის დროს, ჩვენ მიერ გამოვლენილია, აგრეთვე არაჰემურ რკინასთან ნიტროლიზური კომპლექსების ეპრ სიგნალი.

ლიტერატურაში არსებობს მონაცემები, რომ სასუნთქი გზების ობსტრუქციის დროს ადგილი აქვს, როგორც კონსტიტუციური, ასევე ინდუციბელური NO-სინთაზას აქტივაციას [70].

NO-ს სინთეზის ინტენსიფიკაცია გარკვეულწილად ორგანიზმის კომპენსატორული რეაქციის გამოვლინებაა. ეს უკანასკნელი იწვევს ბრონქების დილატაციას; ამცირებს სისხლის ფორმიანი ელემენტების ადჰეზიასა და აგრეგაციას, თრომბების წარმოქმნის საშიროებას სუპეროქსიდრადიკალების დაგროვების და სოდ-ის ინაქტივაციის

პირობებში NO-ს შეუძლია სუპეროქსიდრადიკალებთან ურთიერთქმედება, პეროქსინიტრიტისა და ჰიდროქსილრადიკალების წარმოქმნით, რომლებიც ხასიათდებიან მაღალი თავისუფალრადიკალური აქტივობით. უნდა აღინიშნოს, რომ პეროქსინიტრიტის დიდი რაოდენობა, მისი ვაზოკონსტრიქციული თვისებების გამო, კიდევ უფრო აღრმავებს რესპირაციული ტრაქტის ობსტრუქციის განვითარებას და აძნელებს ბრონქოსპაზმის მოხსნას [146;157].

ცნობილია, აგრეთვე, რომ პეროქსინიტრიტი ასტიმულირებს ნეიტროფილების პროკოლაგენაზის აქტივაციას, რაც ძალზე მნიშვნელოვანია სასუნთქი გზების ქსოვილების დესტრუქციული დაზიანების მექანიზმში ინფექციური აგენტებით განპირობებული ანთებითი პროცესების დროს [136]. გარდა ამისა, პეროქსინიტრიტი ააქტივებს პროტეაზებს (ნეიტროფილების ელასტაზას) და ციკლოოქსიგენაზას, რითაც ხელს უწყობს პროსტაგლანდინების სინთეზის ინტენსიფიკაციას.

ამგვარად, პეროქსინიტრიტი აჩქარებს სასუნთქი გზების ქსოვილების დესტრუქციასა და მათში პათოლოგიური პროცესების განვითარებას. ხ. მაედას, ტ. აგაიკეს მიერ (1999) ნაჩვენები იქნა, რომ ფილტვების ვირუსული დაზიანება სოდ-ის აქტივობის დაქვეითების პირობებში პეროქსინიტრიტის წარმოქმნას განაპირობებს. სოდ-ის აქტივობის მომატება აუმჯობესებს ცხოველების ფიზიოლოგიურ მდგომარეობას. ზოგიერთი ავტორის აზრით, ვირუსული პნევმონიის პათოგენეზი, უფრო მეტად, დაკავშირებულია ორგანიზმში NO-დამოკიდებული ანთების განვითარებასთან, ვიდრე თვით ვირუსის რეპლიკაციასთან

[136]. მიღებული შედეგების ანალიზიდან შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ მწვავე რესპირაციულ ინფექციებთან დაკავშირებული სასუნთქი გზების ობსტრუქციის დროს 1-დან 5-წლამდე ასაკის ბავშვებში ადგილი აქვს:

- თავისუფალრადიკალური ჟანგვის პრომოტორების Fe^{2+} და Mn^{2+} იონების დაგროვებას;
- სისხლის ანტიოქსიდანტური უნარის (ცერულოპლაზმინის Fe^{3+} ტრანსფერინის) დაქვეითებას;
- პეროქსიდაციური პროცესების ინტენსიფიკაციას, რაც სისხლის ფორმიანი ელემენტების მემბრანული სტრუქტურების დაზიანებით (მეტჰემოგლობინის წარმოქმნით და ადრენერგული სტრუქტურების დაზიანებით) გამოვლინდება.

3.3 სისხლის ანტიოქსიდანტური ფერმენტების აქტივობის ცვლილება 1-დან 5-წლამდე ასაკის ბავშვებში სასუნთქი გზების ობსტრუქციით მიმდინარე მწვავე რესპირაციული ინფექციების დროს

მე-6 ცხრილში მოყვანილია სისხლის ანტიოქსიდანტური ფერმენტების აქტივობის ცვლილებები ინფექციური აგენტით გამოწვეული სასუნთქი გზების ობსტრუქციით მიმდინარე დაავადებების დროს.

ცხრილში 6 და დიაგრამებზე 2 და 3 მოყვანილი მონაცემებიდან გამომდინარეობს, რომ სასუნთქი გზების ობსტრუქციით მიმდინარე მწვავე რესპირაციული ინფექციების დროს კატალაზას აქტივობა მცირდება და შეადგენს საკონტროლო მაჩვენებლების 83%-ს. სოდ-ის აქტივობა ამ დროს, აგრეთვე მცირდება საკონტროლო მაჩვენებელთან შედარებით. ჩვენს მიერ გამოვლენილი კატალაზისა და სოდის აქტივობის მკვეთრი შემცირება ორგანიზმის ანტიოქსიდანტური დაცვის უკმარისობაზე მეტყველებს.

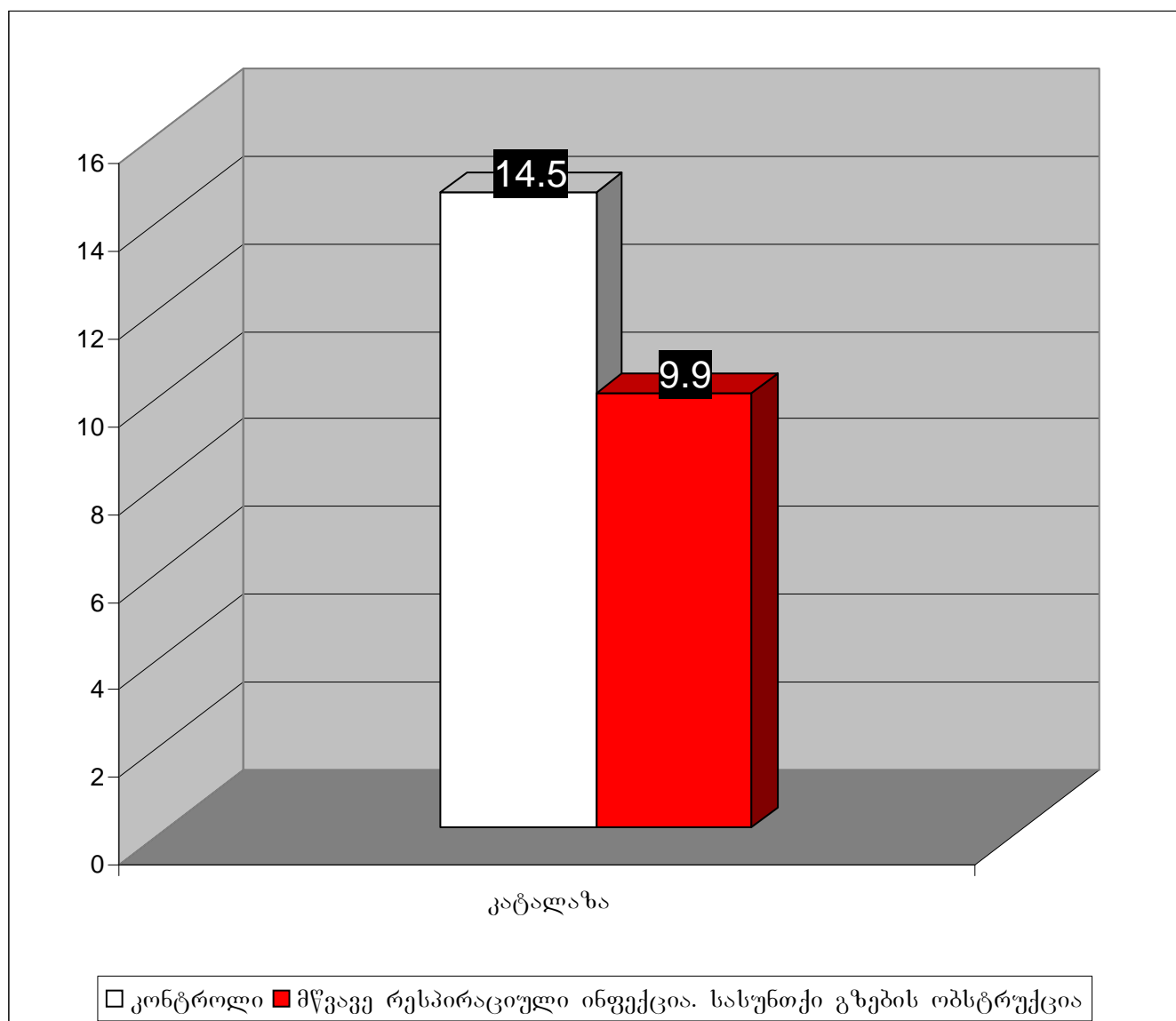
ცხრილი 6

სისხლის ანტიოქსიდანტური ფერმენტების აქტივობის ცვლილება 1-5 წლამდე ასაკის ბავშვებში სასუნთქი გზების ობსტრუქციით მიმდინარე მწვავე რესპირაციული ინფექციების დროს

	N	კატალაზა მკატ/ლ	სოდ ერთ/ერთრ1მლ
კონტროლი	20	14.5±0.5	323.0±1.2
მწვავე რესპირაციული ინფექცია.სასუნთ.გზების ობსტრუქცია	50	9.9±1.2	166.0±18

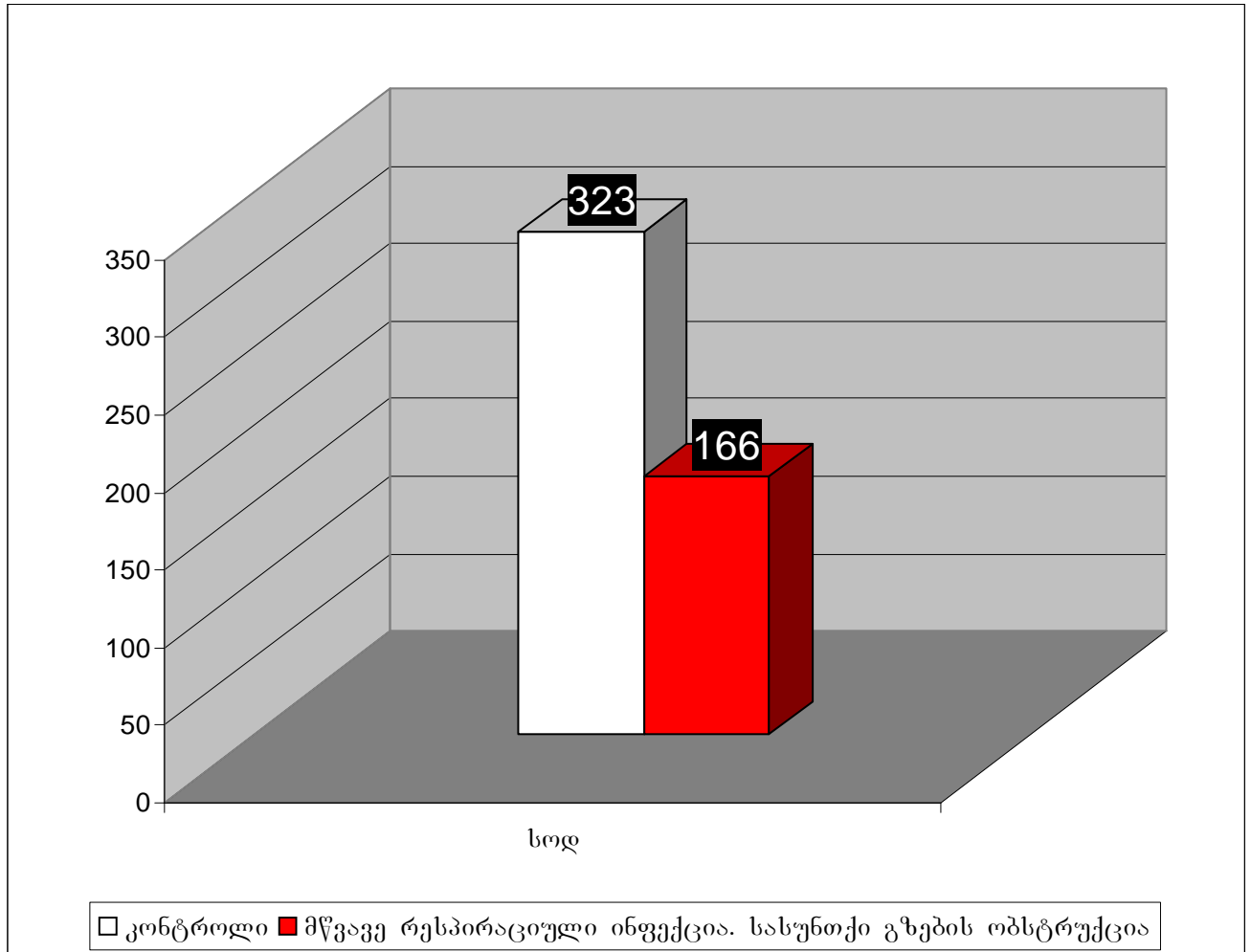
P <0,05

ანტიოქსიდანტური ფერმენტების აქტივობის ცვლილება 1-5 წლამდე ასაკის ბავშვებში სასუნთქი გზების ობსტრუქციით მიმდინარე მწვავე რესპირაციული ინფექციების დროს



დიაგრამა 3

ანტიოქსიდანტური ფერმენტების აქტივობის ცვლილება 1-5 წლამდე ასაკის ბავშვებში სასუნთქი გზების ობსტრუქციით მიმდინარე მწვავე რესპირაციული ინფექციების დროს



3.4 სისხლში აზოტისა და ჟანგბადის რეაქციული ნაერთების

შემცველობის ცვლილება 1-დან 5-წლამდე ასაკის ბავშვებში სასუნთქი გზების ობსტრუქციით მიმდინარე მწვავე რესპირაციული ინფექციების დროს.

ცხრილში 7 და დიაგრამაზე 4 მოყვანილია აზოტის თავისუფალი ჟანგისა და რეაქციული ჟანგბადის (სუპეროქსიდრადიკალების) შემცველობის ცვლილებები 1-დან 5-წლამდე ასაკის ბავშვებში რესპირაციული ინფექციებით გამოწვეული სასუნთქი გზების ობსტრუქციის დროს.

როგორც ცხრილში მოყვანილი მონაცემებიდან გამომდინარეობს, სასუნთქი გზების ობსტრუქციით მიმდინარე მწვავე რესპირაციული ინფექციების დროს სისხლის ეპრ სპექტრში თავისუფალი აზოტის ჟანგის შემცველობა 58%-ით იზრდება საკონტროლო მაჩვენებლებთან შედარებით. ამ დროს სისხლში გროვდება ჟანგბადის რეაქტიული ფორმები, რაზედაც სპინმონიშნული სუპეროქსიდრადიკალების (DMPO-OOH-ადექტის) კვარტეტული ეპრ სიგნალის გამოჩენა მეტყველებს. მწვავე რესპირაციული ინფექციების ფონზე განვითარებული სასუნთქი გზების (ობსტრუქციული ბრონქიტი, პნევმონია) ობსტრუქციის დროს სისხლის ეპრ სპექტრში ვლინდება, აგრეთვე, ნიტროზილირებული ჰემოგლობინის (HbNO) ეპრ სიგნალი. ჩვენი კვლევის შედეგებიდან გამომდინარეობს, რომ რესპირაციულ ინფექციებთან ასოცირებული სასუნთქი გზების ობსტრუქციის დროს, ბავშვების ორგანიზმში მიმდინარეობს რეაქციული ჟანგბადისა და აზოტის ჟანგის გაძლიერებული წარმოქმნა, რაც ანტიოქსიდანტური ფერმენტების კატალაზისა და სოდ-ის) ინაქტივაციის პირობებში ოქსიგენური და

ნიტროგენური სტრესის განვითარებას განაპირობებს. უკანასკნელისათვის კი დამახასიათებელია პეროქსინიტრიტის გაძლიერებული პროდუქცია, რომელიც თავისი მაღალი თავისუფალრადიკალური აქტივობის გამო, ხელს უწყობს ორგანიზმში დესტრუქციული პროცესების ინტენსიფიკაციას, სურფანქტანტის დაზიანებით და ელასტაზის რესინთეზის დარღვევით, რაც ხელს უწყობს სასუნთქი გზების ქსოვილის ელასტიური კარკასის დარღვევას, ემფიზემის ფორმირებას, ბრონქებში სკლეროზული ცვლილებების განვითარებას. ეს პროცესები, თავის მხრივ, იწვევენ ბრონქოსპაზმური რეაქციის გაძლიერებას. აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ ბრონქული ობსტრუქციის პროგრესირება ორგანიზმში ჰიპოქსიის განვითარებასა და დეზოქსიჰემოგლობინის დაგროვებას უწყობს ხელს. ეს უკანასკნელი კი ჭარბი NO-ს არსებობისას ხელს უწყობს HbNO კომპლექსების წარმოქმნას, რომლებიც დაფიქსირებულ იქნა, ჩვენს მიერ, დაავადებული ბავშვების სისხლის ეპრ სპექტრში. ნიტროზოჰემოგლობინის დაგროვება სისხლში, თავის მხრივ, ჰემოგლობინის მიერ ჟანგბადის სატრანსპორტო ფუნქციის დაქვეითებასა და ქსოვილოვან ჰიპოქსიის განვითარებას განაპირობებს ანუ იკვრება მანკიერი წრე.

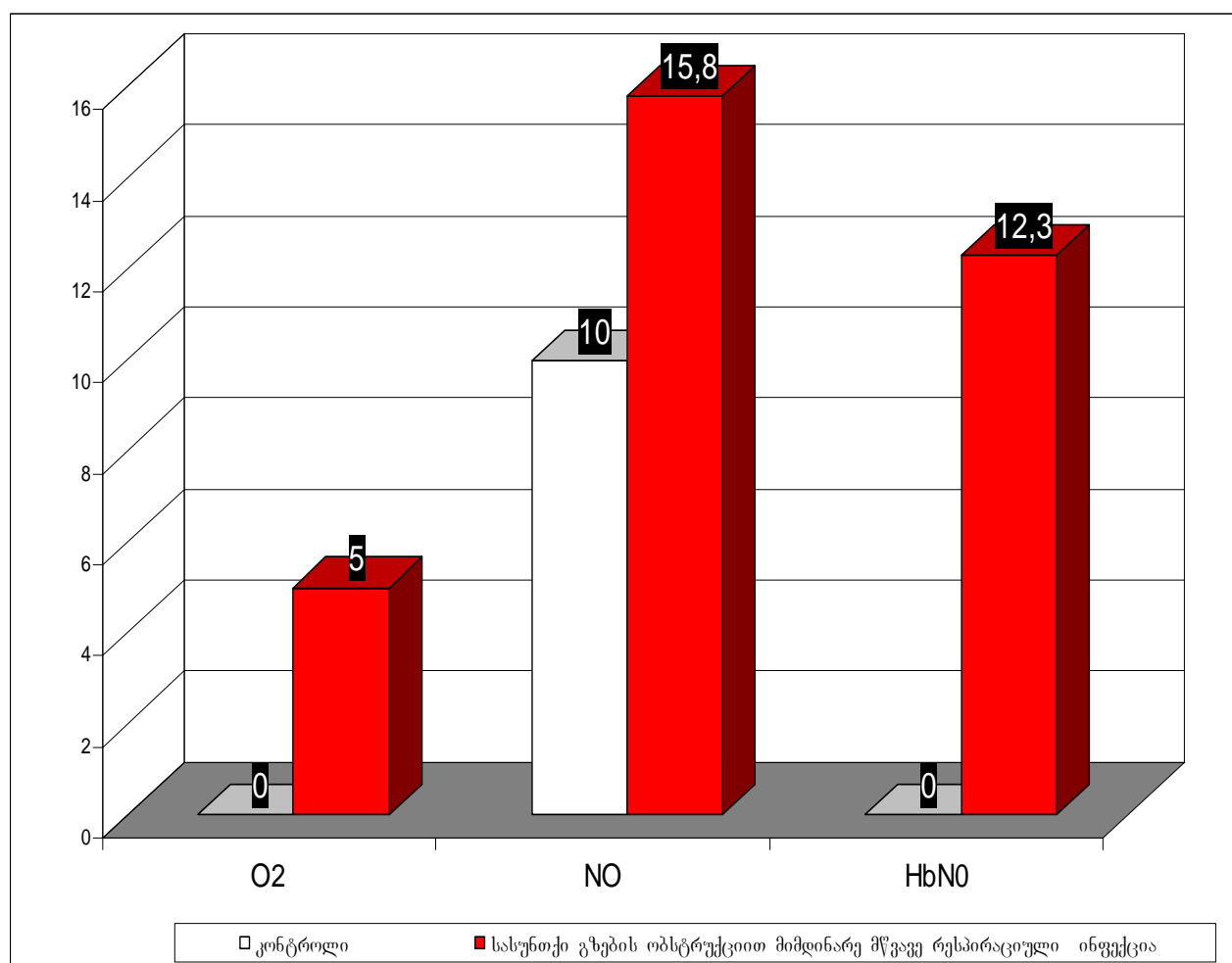
ცხრილი 7

სისხლში აზოტის ჟანგისა და სუპეროქსიდრადიკალის (O₂)
 შემცველობის ცვლილება 1-5 წლამდე ასაკის ბავშვებში სასუნთქი
 გზების ობსტრუქციით მიმდინარე მწვავე რესპირაციული ინფექციების
 დროს

	N	O ₂	NO	HbNO
კონტროლი	20	-	10.0±0.9	-
მწ.რესპირაციული ინფექცია.სასუნთ.გზების ობსტრუქცია	50	5.0±1.0	15.8±1.1	12.3±1.3

დიაგრამა 4

სისხლში აზოტის ჟანგისა და სუპეროქსიდრადიკალის (O_2) შემცველობის ცვლილება 1-5 წლამდე ასაკის ბავშვებში სასუნთქი გზების ობსტრუქციით მიმდინარე მწვავე რესპირაციული ინფექციების დროს



3.5. სისხლის პარამაგნიტური ცენტრების ცვლილებები 1-დან 5-წლამდე ასაკის ბავშვებში სასუნთქი გზების ობსტრუქციით მიმდინარე მწვავე რესპირაციული ინფექციების პლაფერონ ლბ-ით მკურნალობის დროს

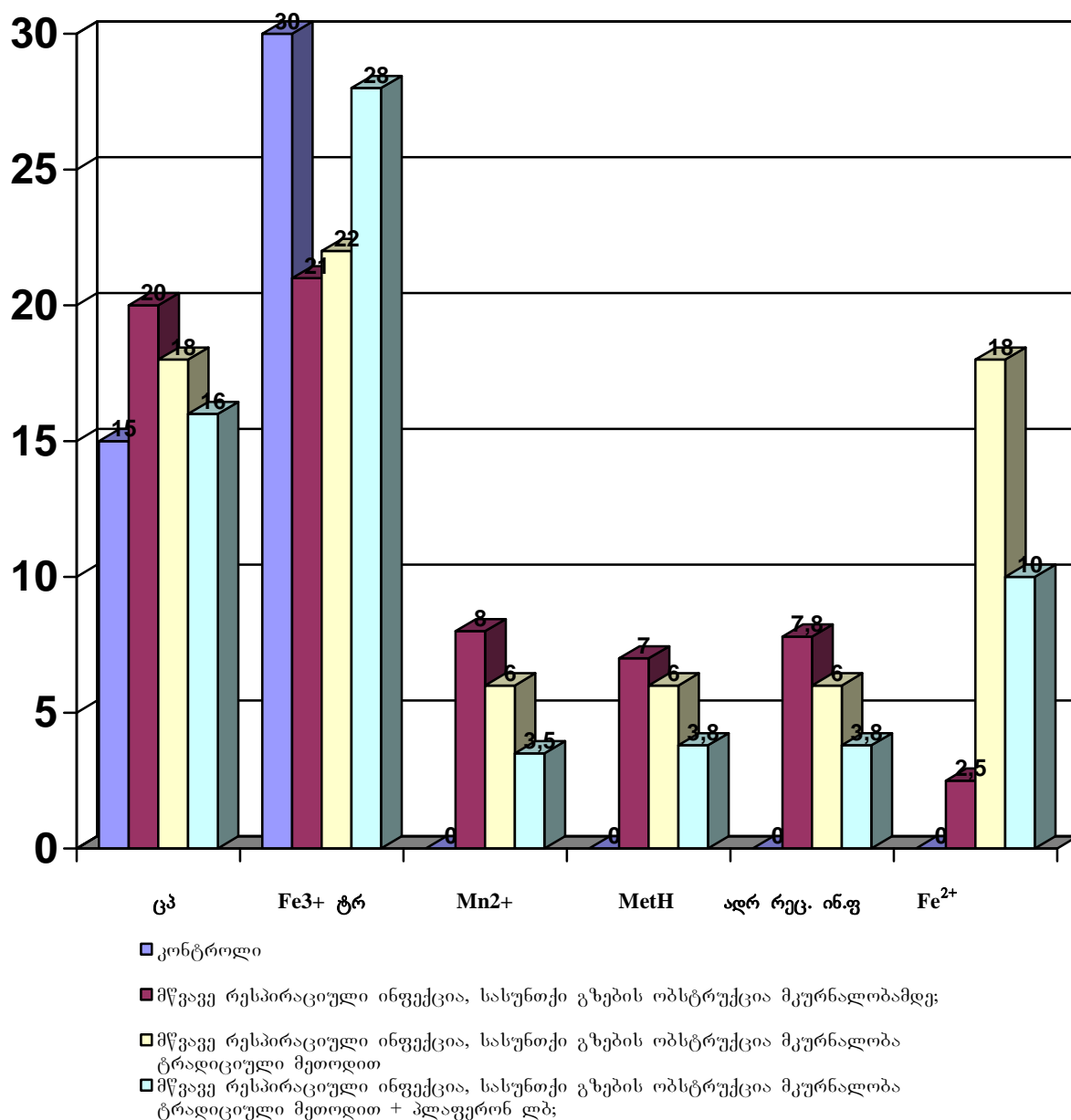
მერვე ცხრილსა და დიაგრამაზე 5 მოყვანილია სისხლის პარამაგნიტური ცენტრების ცვლილებები რესპირაციულ ინფექციებთან ასოცირებული სასუნთქი გზების ობსტრუქციის ტრადიციული სქემით მკურნალობისას და მკურნალობაში პლაფერონ ლბ-ს ჩართვის შემდეგ. როგორც, ცხრილში მოყვანილი მონაცემებიდან ჩანს, მწვავე რესპირაციული ინფექციებით გამოწვეული სასუნთქი გზების ობსტრუქციის ტრადიციული მკურნალობის დროს სისხლის ეპრ სპექტრში დაჟანგული ცელულოპლაზმინის ეპრ სიგნალის ინტენსივობა მცირდება მხოლოდ 10%-ით საწყისს მაჩვენებლებთან შედარებით და შეადგენს საკონტროლო მაჩვენებლის 120%-ს. ამ დროს Fe^{3+} - ტრანსფერინის ეპრ სიგნალის ინტენსივობა თითქმის არ იცვლება საწყის მაჩვენებლებთან შედარებით. ტრადიციული მკურნალობის ფონზე Mn^{2+} დაბალმოლეკულური კომპლექსების შემცველი ეპრ სიგნალი 25%-ით, ხოლო Fe^{2+} იონების ამსახველი სიგნალი 28%-ით მცირდება საწყისს მაჩვენებლებთან შედარებით.

ცხრილი 8

სისხლის პარამაგნიტური ცენტრების ცვლილებები 1-5 წლამდე ასაკის ბავშვებში სასუნთქი გზების ობსტრუქციით მიმდინარე მწვავე რესპირაციული ინფექციების დროს პლაფერონ ლბ- თი მკურნალობის ფონზე

	1	ცკ	Fe ³⁺ ტრ	Mn ²⁺	MetHb გ=6.0	ად. რეც. ინაქტ. ფორმა გ=2.01	Fe ²⁺	
კონტროლი	20	15.0±1.0	30.0±0.8	-	-	-	-	
რესპირაციული ინფექციით გამოწვეული სასუნთ.გზების ობსტრუქცია	50	20.0 ± 1.8	21.0 ± 1.3	8.0 ± 1.5	7.0 ± 1.0	7.8 ± 0.8	2.5 ± 5.0	
რესპირაციული ინფექციით გამოწვეული სასუნთ.გზების ობსტრუქცია	მკურნალობა ტრადიციული მეთოდით	26	18.0 ± 1.8	22.0 ± 1.5	6.0 ± 1.2	5.0 ± 1.0	6.0 ± 1.0	18.0 ± 3.0
	ტრადიციული მეთოდით+ პლაფერონ ლბ	24	16.0 ± 1.2	28.0 ± 1.8	4.5 ± 1.0	3.5 ± 1.0	3.8 ± 1.8	10.0 ± 1.1

სისხლის პარამაგნიტური ცენტრების ცვლილებები 1-5 წლამდე ასაკის ბავშვებში სასუნთქი გზების ობსტრუქციით მიმდინარე მწვავე რესპირაციული ინფექციების დროს პლაფერონ ლბ- თი მკურნალობის ფონზე



სასუნთქი გზების ინფექციებით გამოწვეული რესპირაციული ტრაქტის ობსტრუქციის ტრადიციული მეთოდებით მკურნალობისას სისხლის ეპრ სპექტრში მეტჰემოგლობინის 29%-ით, ხოლო ადრენორეცეპტორების ინაქტივირებული ფორმისათვის დამახასიათებელი ეპრ სიგნალის ინტენსივობა 23%-ით მცირდება საწყის მაჩვენებლებთან შედარებით.

მწვავე რესპირაციულ ინფექციებთან დაკავშირებულ სასუნთქი გზების ობსტრუქციის ტრადიციული მკურნალობის სქემაში პლაფერონ ლბ-ს ჩართვისას დაჟანგული ცერულოპლაზმინის ეპრ სიგნალი 20%-ით მცირდება, ხოლო Fe^{3+} ტრანსფერინის ეპრ სიგნალის ინტენსივობა 33%-ით იზრდება საწყის მაჩვენებლებთან შედარებით და უახლოვდება საკონტროლო მაჩვენებლების დონეს. ამ დროს სისხლის ეპრ სპექტრში Mn^{2+} და Fe^{2+} იონების ამსახველი ეპრ სიგნალების ინტენსივობა საწყის მაჩვენებლებთან შედარებით მცირდება შესაბამისად 42% და 60%-ით.

მწვავე რესპირაციული ინფექციებით გამოწვეული სასუნთქი გზების ობსტრუქციის ტრადიციული მკურნალობის სქემაში პლაფერონ ლბ-ს ჩართვის დროს მეტჰემოგლობინის ეპრ სიგნალი 50%-ით მცირდება საწყის მაჩვენებლებთან შედარებით, ხოლო ადრენორეცეპტორების ინაქტივირებული მდგომარეობისათვის დამახასიათებელი ეპრ სიგნალის ინტენსივობა შეადგენს საწყისი მაჩვენებლების 40%-ს

3.6. სისხლის ანტიოქსიდანტური ფერმენტების აქტივობის ცვლილება 1-5 წლის ასაკის ბავშვებში სასუნთქი გზების ობსტრუქციით მიმდინარე მწვავე რესპირაციული ინფექციების პლაფერონ ლბ-თი მკურნალობის დროს

მე-9 ცხრილსა და დიაგრამებში 6; 7; მოყვანილია სისხლის ანტიოქსიდანტური ფერმენტების აქტივობის ცვლილება სასუნთქი გზების ობსტრუქციით მიმდინარე მწვავე რესპირაციული ინფექციების ტრადიციული სქემით მკურნალობისა და მკურნალობის ტრადიციულ სქემაში პლაფერონ ლბ-ს ჩართვის შემდეგ.

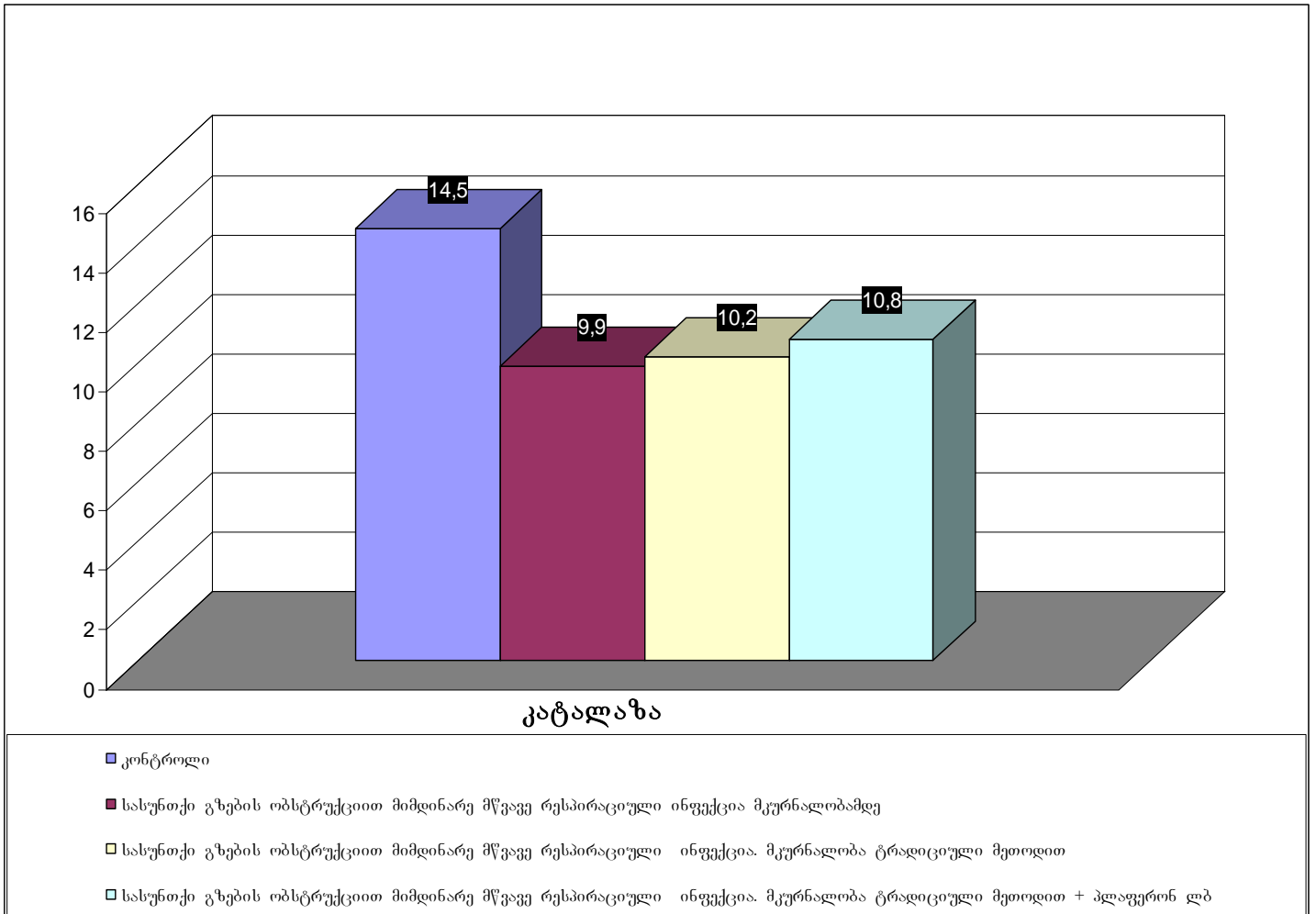
ცხრილი N9

სისხლის ანტიოქსიდანტური ფერმენტების აქტივობის ცვლილება 1-5 წლამდე ასაკის ბავშვებში სასუნთქი გზების ობსტრუქციით მიმდინარე მწვავე რესპირაციული ინფექციის პლაფერონ ლბ-თი მკურნალობის დროს

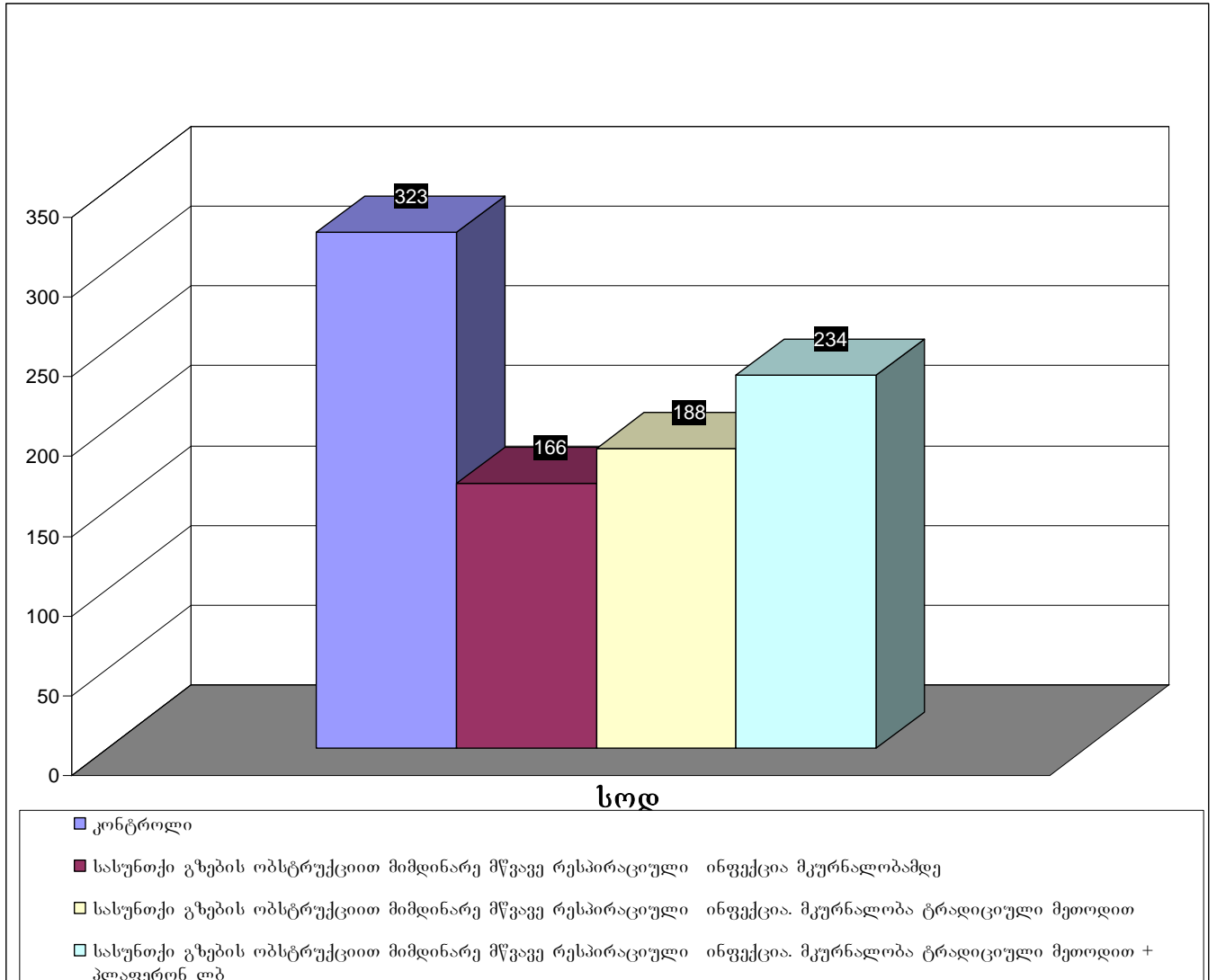
	N	კატალაზა მკატ/ლ	სოდ ერთ/ერთორციტ 1მლ	
კონტროლი	20	14.5±0.5	323.0±1.2	
მწ.რეს. ინფექ. არსებული სასუნთ. სისტ. ობსტრუქცია მკურნალობამდე	50	9.9±1.2 P<0.001	166.6±18.2 P<0.01	
რესპ.ინფექციებთან ასოცირებული სასუნთ. სისტ. ობსტრუქცია	მკურნალობის ტრადიციული მეთოდი	26	10.2±1.1	188.2±18.2
	ტრადიციული მეთოდი + პლაფერონი ლბ	24	10.8±1.1	234.2±20.1

დიაგრამა 6

სისხლის ანტიოქსიდანტური ფერმენტების აქტივობის ცვლილება 1-5 წლის ასაკის ბავშვებში სასუნთქი გზების ობსტრუქციით მიმდინარე მწვავე რესპირაციული ინფექციების პლაფერონ ლბ-თი მკურნალობის ფონზე



დიაგრამა 7



ცხრილში მოყვანილი მონაცემებიდან გამომდინარეობს მწვავე ინფექციებით გამოწვეული სასუნთქი გზების ობსტრუქციის ტრადიციული მეთოდებით მკურნალობისას კატალაზას აქტივობა არ იცვლება საწყის მაჩვენებლებთან შედარებით, ხოლო სოდ-ის აქტივობა 12%-ით იზრდება საწყის მაჩვენებლებთან შედარებით. კატალაზას აქტივობა, აგრეთვე არ იცვლება მკურნალობის პროცესში პლაფერონ ლბ-ს ჩართვისას. ამ დროს სოდ-ის აქტივობა 41%-ით იზრდება საწყის მაჩვენებლებთან შედარებით და შეადგენს საკონტროლო მაჩვენებლების 72%-ს.

3.7. სისხლში აზოტისა და ჟანგბადის რეაქციული ნაერთების შემცველობის ცვლილება 1-5 წლამდე ასაკის ბავშვებში მწვავე რესპირაციული ინფექციებით გამოწვეული სასუნთქი გზების ობსტრუქციის პლაფერონ ლბ-თი მკურნალობის ფონზე.

მე-10 ცხრილსა და მე-8 დიაგრამაზე მოყვანილია სისხლში რეაქციული აზოტისა და ჟანგბადის შემცველობის ცვლილებები მწვავე რესპირაციული ინფექციებით გამოწვეული სასუნთქი გზების ობსტრუქციის ტრადიციული სქემით მკურნალობისა და მკურნალობის ტრადიციულ სქემაში პლაფერონ ლბ-ს ჩართვის შემდეგ. ცხრილში მოყვანილი მონაცემებიდან გამომდინარეობს, რომ რესპირაციული ინფექციებით გამოწვეული სასუნთქი გზების ობსტრუქციის დროს, ტრადიციული მეთოდებით მკურნალობისას, სისხლში თავისუფალი აზოტის ჟანგის შემცველობა სტატისტიკურად სარწმუნოდ არ იცვლება საწყის მაჩვენებლებთან შედარებით. ხოლო ნიტროლიზირებული

ჰემოგლობინის ეპრ სიგნალი არ ვლინდება პაციენტების სისხლის ეპრ სპექტრში. ტრადიციული მკურნალობის ჩატარების შემდეგ სისხლში სუპეროქსიდრადიკალების შემცველობა მცირდება და შეადგენს საწყისი მაჩვენებლების 60%. ტრადიციულ მკურნალობის სქემაში პლაფერონ ლბ-ს ჩართვისას სისხლის ეპრ სპექტრში თავისუფალი აზოტის ჟანგის შემცველობა მკვეთრად მცირდება და უახლოვდება საკონტროლო მაჩვენებლების დონეს, ნიტროლიზირებული ჰემოგლობინის ეპრ სიგნალი საერთოდ არ ვლინდება, ხოლო რეაქციული ჟანგბადის (სუპეროქსიდრადიკალების O₂) შემცველობა მკვეთრად მცირდება. მაშასადამე, მიღებული შედეგების საფუძველზე შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ სასუნთქი გზების ინფექციებთან დაკავშირებული რესპირაციული ტრაქტის ობსტრუქციის ტრადიციული მეთოდით მკურნალობისას ნიტროლიზირებული ჰემოგლობინის შემცველობის მკვეთრი შემცირება (გაქრობა), სისხლის ეპრ სპექტრში თავისუფალი აზოტის ჟანგის შემცველობის უცვლელობის ფონზე, ამ ნაერთის წარმოქმნის საერთო ინტენსივობის დაქვეითებაზე, დეზოქსიჰემოგლობინის შემცველობის შემცირებასა და ორგანიზმში ჰიპოქსიის დაქვეითებაზე მეტყველებს. ამავე დროს, ორგანიზმში, მაინც, ინტენსურად მიმდინარეობს თავისუფალრადიკალური ჟანგვითი პროცესები, რაზედაც სუპეროქსიდრადიკალების ეპრ სიგნალის წარმოქმნა მიუთითებს. თუმცა, გაცილებით დაბალი ინტენსივობით, ვიდრე მკურნალობის დაწყებამდე. ეს უკანასკნელი კი დაავადების შეუქცევადობისა და ავადმყოფთა მდგომარეობის დამძიმების მუდმივ საშიშროებას განაპირობებს. ჩვენი კვლევებიდან გამომდინარე, მკურნალობის სქემაში პლაფერონ ლბ-ს ჩართვისას სისხლის ეპრ სპექტრში

ნიტროლიზირებული ჰემოგლობინის ეკრ სიგნალის გაქრობასთან ერთად მკვეთრად მცირდება თავისუფალი აზოტის ჟანგის შემცველობა და უახლოვდება ჯანმრთელი ბავშვებისათვის დამახასიათებელ დონეს. ამ დროს სუპეროქსიდრადიკალების შემცველობა, აგრეთვე, მნიშვნელოვნად მცირდება.

კვლევის მიღებული შედეგების საფუძველზე შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ პლაფერონ ლბ-თი მკურნალობის ფონზე ავადმყოფი ბავშვების ორგანიზმში მნიშვნელოვნად მცირდება რეაქციული ჟანგბადისა და აზოტის წარმოქმნის ინტენსივობა, რაც ორგანიზმის რედოქს სტატუსის სტაბილიზაციას უზრუნველყოფს და ხელს უწყობს პაციენტების საბოლოო გაჯანსაღებას.

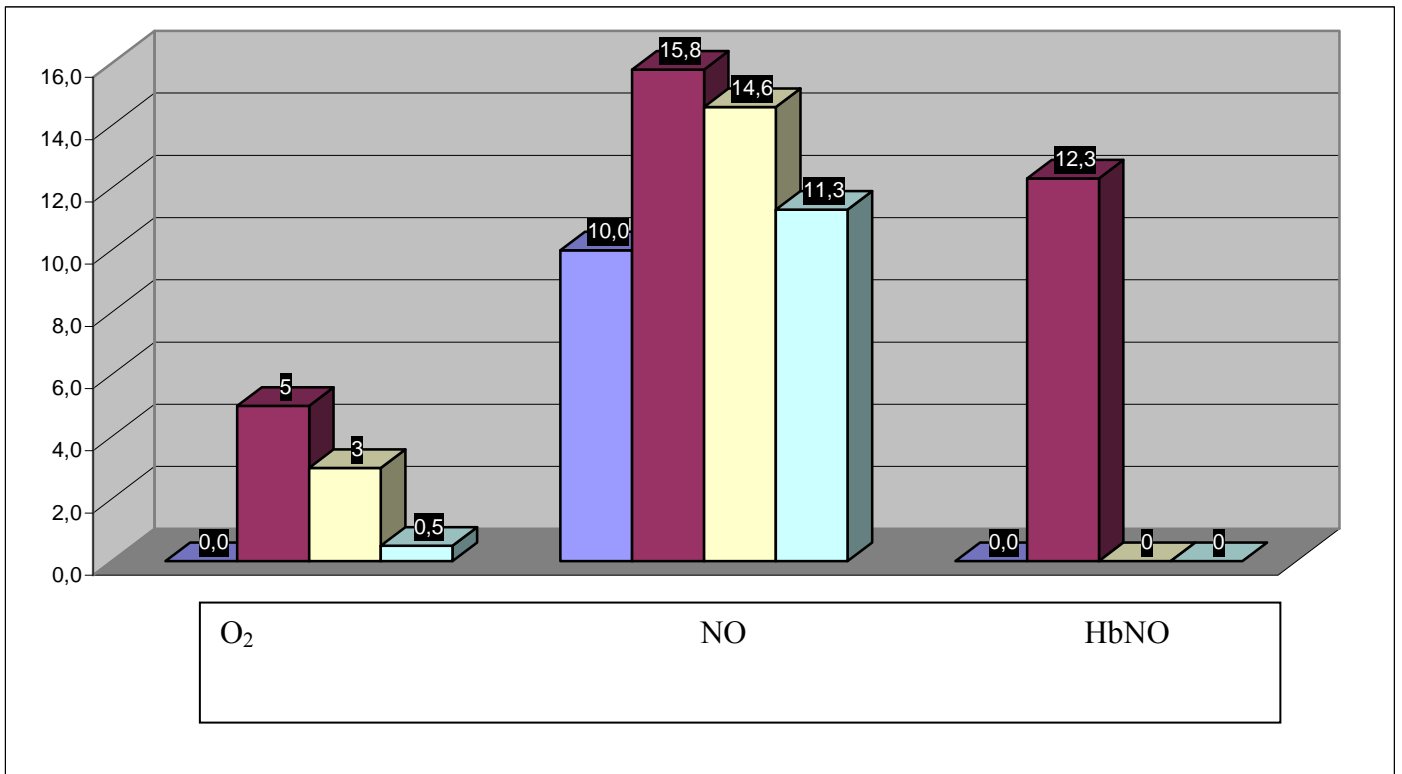
ცხრილი 9

სისხლში აზოტისა და ჟანგბადის რეაქტიული ნაერთების შემცველობის ცვლილება 1-5 წლამდე ასაკის ბავშვებში სასუნთქი გზების ობსტრუქციით მიმდინარე მწვავე რესპირაციული ინფექციების პლაფერონ ლბ-თი მკურნალობის ფონზე

		N	O ₂	N0	HbNO
კონტროლი		20	-	10.0±0.9	-
მწვავე რესპ. ინფექ. გამოწვეული სასუნთ. სისტ. ობსტრუქცია მკურნალობამდე		50	5.0±1.0	15.8±1.1	12.3±1.3
მწვავე რესპ. ინფექციით გამოწვეული სასუნთ. სისტ. ობსტრუქცია	მკურნალობის ტრადიციული მეთოდი	26	3.0±1.0	14.6±1.2	-
	მკურნალობის ტრადიციული მეთოდი + პლაფერონ ლბ	24	0.5±1.0	11.3±1.1	-

დიაგრამა 8

სისხლში აზოტისა და ჟანგბადის რეაქტიული ნაერთების შემცველობის ცვლილება 1-5 წლამდე ასაკის ბავშვებში სასუნთქი გზების ობსტრუქციით მიმდინარე მწვავე რესპირაციული ინფექციების პლაფერონ ლბ-თი მკურნალობის ფონზე



- კონტროლი;
- მწვავე რესპირაციული ინფექცია სასუნთქი გზების ობსტრუქცია მკურნალობამდე;
- მწვავე რესპირაციული ინფექცია სასუნთქი გზების ობსტრუქცია მკურნალობა ტრადიციული მეთოდით;
- მწვავე რესპირაციული ინფექცია სასუნთქი გზების ობსტრუქცია მკურნალობა ტრადიციული მეთოდით + პლაფერონ ლბ;

მაშასადამე, 3.2-3.7 თავებში მიღებული შედეგებიდან გამომდინარეობს, რომ სასუნთქი გზების ობსტრუქციით მიმდინარე მწვავე რესპირაციული ინფექციების მკურნალობის სქემაში პლაფერონ ლბ-ს ჩართვა ხელს უწყობს სისხლის პროოქსიდანტური სისტემის აქტივობის მნიშვნელოვან დაქვეითებას და ანტიოქსიდანტური ფერმენტების გააქტივებას.

3.8. პლაფერონ ლბ-ს ჰისტამინის H₁ რეცეპტორების აქტივობაზე ზემოქმედების შესწავლა.

რადიოლიგანდური კვლევების შედეგად დადგინდა, რომ პლაფერონ ლბ-ს გააჩნია ჰისტამინის რეცეპტორების აქტივობაზე შესაძლო მოქმედების უნარი. კვლევები ჩატარებულ იქნა პლაფერონ ლბ-ს სხვადასხვა სერიებზე. შევაჯამეთ რა სხვადასხვა ექსპერიმენტების შედეგები შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ პლაფერონ ლბ 47±12%-ით აინჰიბირებს ჰისტამინის რეცეპტორების აქტივობას.

ცხრილი 10

პლაფერონ ლბ-ს მოქმედება ვირთაგვების
თავის ტვინის ქერქის ჰისტამინი H₁ რეცეპტორებზე

	ინჰიბირების %
Plaferonum N01-001 Ser:02.02.99.	62
Plaferonum2MH LOT:01.04.2001.	29
Plaferonum pro injectionibar Ser:01.06.96.	41

განხილვა

ბრონქოობსტრუქციული დაავადებების მატების ტენდენციასთან დაკავშირებით ამ დაავადების მწვავე და ქრონიკულ ფორმების პათოგენეზის საფუძვლების განსაზღვრა თანამედროვე მედიცინის ერთ-ერთ აქტუალურ პრობლემას წარმოადგენს. სასუნთქი გზების ობსტრუქციით მიმდინარე დაავადებების განვითარებასა და მიმდინარეობაში დიდი მნიშვნელობა ენიჭება ანთებით ცვლილებებს. უკანასკნელი განაპირობებს სასუნთქი გზების ჰიპერრეაქტიულობის განვითარებას და კორელირებს დაავადების სიმძიმესთან [51]. აქედან გამომდინარე, ბრონქოობსტრუქციული დაავადებების მენეჯმენტის საკვანძო კონცეფცია სასუნთქი გზების ანთებითი ცვლილებების მარკერების გამოვლინებაზე ფოკუსირდება. ბრონქოობსტრუქციული დაავადებების დროს ანთებითი პროცესების განვითარება და ანთების უჯრედების აქტივაცია იწვევს რესპირაციულ აფეთქებას, ჟანგბადისა და აზოტის რეაქციული ნაერთების გამლიერებული წარმოქმნით. აქედან გამომდინარე, სასუნთქი გზების ობსტრუქციით მიმდინარე მწვავე რესპირაციული ინფექციების დროს (ობსტრუქციული ბრონქიტი, პნევმონია) მეტად საყურადღებოა ჟანგბადისა და აზოტის თავისუფალი რადიკალების მეტაბოლიზმისა და ორგანიზმის რედოქს სტატუსის ცვლილებების შესწავლა.

ჩვენს მიერ დადგენილ იქნა, რომ მწვავე რესპირაციული ინფექციების ფონზე განვითარებული სასუნთქი გზების ობსტრუქციის

დროს ორგანიზმში ადგილი აქვს თავისუფალრადიკალური ჟანგვის ინტენსიფიკაციას, რაც ვლინდება პაციენტთა სისხლში რეაქციული ჟანგბადის (O_2) ნაერთებისა და თავისუფალრადიკალური ჟანგვის პრომოტორების Mn^{2+} და Fe^{2+} იონების გამოჩენით. სისხლის პროოქსიდანტური სისტემის გააქტივება მიმდინარეობს ანტიოქსიდანტური დაცვის სისტემის ფერმენტების ინაქტივაციის ფონზე. მწვავე რესპირაციული ინფექციების ფონზე განვითარებული სასუნთქი გზების მწვავე ობსტრუქციების დროს ადგილი აქვს სისხლის კატალაზისა და სუპეროქსიდდისმუტაზის აქტივობის დაქვეითებას, ცერულოპლაზმინის ინაქტივაციას, რაც მისი დაჟანგული ფორმის ეპრ სიგნალის ინტენსივობის მომატებით ვლინდება. სუპეროქსიდდისმუტაზას (სოდ) მნიშვნელოვანი როლი ენიჭება ბრონქოპულმონარული დაავადებების პათოგენეზში. ზოგიერთი ავტორის აზრით, სწორედ სოდ – განსაზღვრავს სასუნთქი გზების ქსოვილების ტოლერანტობას ოქსიდაციური სტრესის მიმართ. უკანასკნელი განპირობებულია წყალბადის ზეჟანგის გამანეიტრალებელ ფერმენტებზე, კატალაზასა და გლუტათიონპეროქსიდაზაზე, სუპეროქსიდრადიკალების (O_2) დამთრგუნველი მოქმედებით [153].

ცელუროპლაზმინი ანტიოქსიდანტური აქტივობის გარდა ფეროქსიდაზული აქტივობითაც ხასიათდება, რის გამოც სისხლის შრატიდან რკინის იონების მოცილებასა და მათ აპოტრანსფერინთან მიერთებას უზრუნველყოფს. აპოტრანსფერინის მიერ Fe^{2+} იონების მიერთების უნარი ამ სატრანსპორტო ცილის ანტიოქსიდანტურ მოქმედებას განაპირობებს. როგორც ჩანს, სასუნთქი გზების ინფექციებთან დაკავშირებული, ბრონქული ობსტრუქციების

განვითარებისას ანტიოქსიდანტურ აქტივობასთან ერთად ქვეითდება ცერულოპლაზმინის ფეროქსიდაზული აქტივობაც, რაც სისხლში Fe^{2+} იონების დაგროვებით და Fe^{3+} -ტრანსფერინის შემცველობის შემცირებით ვლინდება [98; 135].

ორგანიზმში არსებობს თავისუფალი რკინის იონების (Fe^{2+}) წარმოქმნის რამოდენიმე წყარო: I – FeS-შემცველი ცილები, II- ჰემოლიზური ერითროციტების ჰემოგლობინი; III- ფერიტინი, IV- Fe^{3+} -ტრანსფერინის აღდგენითი გარდაქმნა (Fe^{3+} -ტრანსფერინი \rightleftharpoons Fe^{2+} + აპოტრანსფერინი). რკინის იონები ჟანგბადის რეაქციული ნაერთების წარმომქმნელი ფენტონისა და ჰაბერ-ვეისის რეაქციების აუცილებელი თანამონაწილენი არიან. მათი დაგროვება სისხლში ორგანიზმის თავისუფალრადიკალური ჟანგვის პროცესების ინტენსიფიკაციის მუდმივ საშიშროებას წარმოადგენს.

Fe^{3+} -ტრანსფერინი – რკინის გადამტანი ცილაა. იგი ამარაგებს ქსოვილებს რკინით და განსაზღვრავს პროლიფერაციული პროცესების, მათ შორის ერითრო- და პემოპოეზის, ინტენსივობას. მწვავე რესპირაციული ინფექციების ფონზე მიმდინარე სასუნთქი გზების ობსტრუქციების დროს ჩვენს მიერ მიღებული Fe^{3+} -ტრანსფერინის ეპრ სიგნალის ინტენსივობის მკვეთრი შემცირება განპირობებული უნდა იყოს ცერულოპლაზმინის ფეროქსიდაზული აქტივობის შემცირებით, რაც პროლიფერაციული პროცესების, ჰემო- და ერითროპოეზის, ინტენსივობის დაქვეითებას განაპირობებს და ორგანიზმში ჰიპოქსიის განვითარების ერთ-ერთ ხელშემწყობ ფაქტორს წარმოადგენს.

მწვავე რესპირაციული ინფექციების ფონზე განვითარებული სასუნთქი გზების ობსტრუქციის დროს სისხლის ეპრ სპექტრში

ვლინდება, აგრეთვე, Mn^{2+} იონების ინტენსიური ეპრ სიგნალი. Mn^{2+} იონების ძირითად წყაროს დაზიანებული უჯრედული მემბრანები წარმოადგენდნენ; ამ იონების გათავისუფლება შესაძლებელია, აგრეთვე მიტოქონდრიული Mn^{2+} -სოდ-ის ინაქტივაციის დროს. Mn^{2+} იონები სხვა ცვალებადვალენტოვანი იონების მსგავსად თავისუფალ რადიკალური ჟანგვის მძლავრი პრომოტორები არიან.

მაშასადამე, მიღებული შედეგების ანალიზის საფუძველზე შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ მწვავე რესპირაციულ ინფექციებთან დაკავშირებული სასუნთქი გზების ობსტრუქციის დროს ორგანიზმში ვითარდება დისბალანსი პრო- და ანტიოქსიდანტურ სისტემებს შორის, რაც ვლინდება ჟანგბადის რეაქციული ნაერთების (O_2^-) წარმოქმნით და სისხლის ანტიოქსიდანტური ფერმენტების (სოდ-ის, კატალაზას, ცერელოპლაზმინის, Fe^{3+} -ტრანსფერინის) აქტივობის შემცირებით.

პრო- და ანტიოქსიდანტურ სისტემებს შორის დისბალანსის განვითარება ხელს უწყობს თავისუფალრადიკალური ჟანგვის პროცესების ინტენსიფიკაციას, უჯრედული მემბრანების პეროქსიდაციული დაზიანების გაძლიერებას. ეს უკანასკნელი, უჯრედების დესტრუქციას განაპირობებს და პირველ რიგში ერითროციტების ჰემოლიზით, მეთემოგლობინის დაგროვებით და ორგანიზმში ჰიპოქსიის გაღრმავებით ვლინდება. დაზიანებულ უჯრედებიდან განთავისუფლებული ცვალებადვალენტოვანი იონები (Mn^{2+} , Fe^{2+}) კი რეაქციული ჟანგბადის გენერაციის, თავისუფალრადიკალური ჟანგვის ჯაჭვური რეაქციების ინიციაციის და ინტენსიფიკაციის მუდმივ საშიშროებას ქმნიან. რესპირაციული ინფექციების ფონზე განვითარებული სასუნთქი გზების ობსტრუქციის

დროს დისბალანსი პრო- და ანტიოქსიდანტურ სისტემებს შორის, ჰიპოქსიის გაღრმავება და რეაქციული ჟანგბადის გენერაციის პრომოტორების სიჭარბე განაპირობებენ ორგანიზმში რედოქს ჰომეოსტაზის შეცვლას და ოქსიდაციური სტრესის განვითარებას.

დღესდღეობით, ექვს არ იწვევს NO-ს მნიშვნელოვანი როლი სასუნთქი გზების ფუნქციონირებაში. აზოტის ჟანგი ასრულებს ნეიროტრანსმიტერის როლს, მონაწილეობს სასუნთქი გზების გლუვი მუსკულატურის ტონუსის რეგულაციაში, განსაზღვრავს სისხლძარღვების რეაქტიულობასა და სისხლის წნევის ცვლილებებს, არეგულირებს აირთა ცვლის და სისხლის მიმოქცევის ინტენსივობას სასუნთქი გზების ქსოვილებში, მუკოცილიარულ ტრანსპორტს, ანუ წარმოადგენს ანთების ერთ-ერთ უმნიშვნელოვანეს მედიატორს [51; 129; 177].

მრავალი კვლევები მიეძღვნა NO-ს კლინიკური მნიშვნელობისა და როლის შესწავლას რესპირაციული ტრაქტის ფიზიოლოგიურ და პათოფიზიოლოგიურ მექანიზმებში [52; 121; 126; 179; 180; 188].

რესპირაციული ტრაქტის ობსტრუქციით მიმდინარე სასუნთქი გზების მწვავე ინფექციების დროს ჩვენს მიერ გამოვლენილ იქნა სისხლში აზოტის ჟანგის შემცველობის მკვეთრი მომატება. ლიტერატურული მონაცემების თანახმად, ბრონქოპულმონური დაავადებების დროს აზოტის ჟანგის გაძლიერებული წარმოქმნა შეიძლება განპირობებულ იყოს, როგორც კონსტიტუციური (cNOS), ასევე ინდუციბელური (iNOS) NO-სინთეზას მიერ [132; 180].

კონსტიტუციური NO-სინთეზას ნეირონალური იზოფორმა (nNOS) ასრულებს ნეიროტრანსმიტერის როლს და არეგულირებს სასუნთქი გზების გლუვი მუსკულატურის ტონუსს, რის გამოც მას

მნიშვნელოვანი როლი ენიჭება ბრონქოპულმონური დაავადებების პათოგენეზში. ენდოთელური NO-სინთაზა (eNOS) არეგულირებს სისხლძარღვების გლუვი მუსკულატურის ტონუსს და, შესაბამისად, არტერიულ სისხლის წნევას; მას არ შეუძლია მნიშვნელოვანი ზეგავლენა მოახდინოს ბრონქების ობსტრუქციის განვითარებაზე. თუმცა, ენდოთელურ უჯრედებში eNOS მიერ წარმოქმნილ NO-ს ჰეპარინისა და ჰეპარინსულფატის გამოყოფის დათრგუნვის უნარი განაპირობებს ამ ნაერთების მიერ კომპლემენტის აქტივაციის და ბაზოფილების დეგრანულაციის შეზღუდვას და, მაშასადამე, ხელს უშლის ქსოვილების დაზიანებას პროანთებითი ფაქტორების მონაწილეობით.

iNOS, რომელიც ძირითადად ექსპრესირდება ანთებითი პროცესების განვითარების დროს იმუნოკომპეტენტური უჯრედების მიერ, ზოგიერთ ქსოვილში წარმოიქმნება ფიზიოლოგიურ პირობებშიც. ამ თვალსაზრისით ინტერესს წარმოადგენს სასუნთქი გზების ეპითელური უჯრედები, რომლებიც მუდმივად ექსპრესირებენ iNOS და, მაშასადამე, წარმოადგანენ სასუნთქ გზებში აზოტის ჟანგის პროდუქციების უმნიშვნელოვანეს წყაროს. ბრონქოპულმონური დროს ანთების სხვადასხვა მედიატორები იწვევენ iNOS აქტივაციას, რაც მნიშვნელოვნად ზრდის NO-ს ლოკალურ პროდუქციას [129].

NO დაბალ კონცენტრაციებში უზრუნველყოფს ბრონქების გლუვი მუსკულატურის რელაქსაციას, გუანილატციკლაზას აქტივაციას, ცგმფ-ის შემცველობის მომატებას, ცგმფ-დამოკიდებული პროტეინკინაზების აქტივაციას ინოზიტოლ ფოსფატის ჰიდროლიზის და სარკოპლაზმური რეტკულუმიდან კალციუმის გამოდევნის გზით.

NO-ს გააჩნია ატოპიისათვის დამახასიათებელი IgE-ინდუცირებული თრომბოციტების აგრეგაციის ცემფ-დამოკიდებული ინჰიბიციის უნარი, რაც ამცირებს ამ უჯრედების მიერ სეროტონინის და თრომბოქსან A₂-ის გამოყოფის ინტენსივობას და ხელს უწყობს ბრონქების კონსტრიქციის დაქვეითებას [131].

სასუნთქი გზების ობსტრუქციით მიმდინარე მწვავე რესპირაციული ინფექციების დროს NO-ს წარმოქმნის ინტენსიფიკაცია გარკვეულ წილად წარმოადგენს ორგანიზმის კომპენსატორული რეაქციის გამოვლინებას, რომელიც მიმართულია ბრონქოლბსტრუქციის გამომწვევი მიკროორგანიზმების და მათი მავნებელი მოქმედების გამოვლინებების (სისხლის ფორმიანი ელემენტების ადჰეზიის და აგრეგაციის, ბრონქების და სასუნთქი გზების სისხლძარღვების კონსტრიქციის) საწინააღმდეგოდ [150; 183; 189].

NO მაღალ კონცენტრაციებში (რომლებიც წარმოიქმნება ძირითადად iNOS პროანთერბითი აქტივაციის შედეგად), პირიქით, ავლენს ციტოტოქსიურობას, ხელს უწყობს სასუნთქ გზებში ანთების გაღრმავებას.

მაშასადამე, ბრონქოლბსტრუქციული დაავადებების განვითარებისას თავს იჩენს NO-ს მოქმედების დუალური, დაცვითი და დამაზიანებელი ხასიათი, განპირობებული, ერთის მხრივ, NO-ს ანტაგონიზმიტ ჰისტამინ-ინდუცირებულ ბრონქოკონსტრიქციის მიმართ და, მეორეს მხრივ, NO ინდუცირებული სასუნთქი გზების ანთებითა და ეპითელიუმის დაზიანებით.

NO-ს ციტოტოქსიური მოქმედების გამოვლინება ძირითადად დამოკიდებულია, არა მარტო NO-ს შემცველობაზე, არამედ

გარემომცველი არის რედოქს ჰომეოსტაზზე. სასუნთქი გზების ობსტრუქციით მიმდინარე მწვავე რესპირაციული ინფექციებისათვის დამახასიათებელი ოქსიდაციური სტრესის პირობებში აზოტის ჟანგის ციტოტოქსიური პეროქსინიტრიტად ტრანსფორმაციის ალბათობა საკმაოდ მაღალია. პეროქსინიტრიტი პოტენციური ოქსიდანტია. ხელს უწყობს ანთებითი უჯრედების პასუხის გაძლიერებას, ააქტივებს ციკლოოქსიგენაზას და პროსტაგლანდინების სინთეზს, აზიანებს სურფაქტანტს და ხასიათდება ვაზოკონსტრიქტორული მოქმედებით [157; 159; 155; 91].

მაედას და აკაიკეს მიერ (1999) ნაჩვენები იქნა, რომ ფილტვის ვირუსული დაზიანება სოდ-ის აქტივობის დაქვეითების პირობებში იწვევს პეროქსინიტრიტის წარმოქმნას; სოდ-ის აქტივაცია ხელს უწყობს ცხოველების ფიზიოლოგიური მდგომარეობის გაუმჯობესებას. ზოგიერთი ავტორის აზრით, ვირუსული პნევმონიის პათოგენეზი უფრო მეტად დაკავშირებულია NO-თი გამოწვეული ორგანიზმის ანთებით რეაქციასთან, ვიდრე თვით ვირუსის რეპლიკაციასთან.

მაშასადამე, სასუნთქი გზების ობსტრუქციით მიმდინარე მწვავე რესპირაციული ინფექციების დროს ჩვენს მიერ გამოვლენილი სისხლში თავისუფალი აზოტის ჟანგის შემცველობის მკვეთრი მომატება ძირითადათ განპირობებული უნდა იყოს პროანთებითი ფაქტორების მიერ iNOS გაძლიერებული ექსპრესიით. ამ დაავადებისათვის დამახასიათებელი ოქსიდაციური სტრესი ზღუდავს ამ მოლეკულის კომპენსატორულ, პროტექტორულ აქტივობას, ხელს უწყობს მისი ციტოტოქსიური პეროქსინიტრიტად და ნიტროგენ-მონოოქსიდად ტრანსფორმაციას და ბრონქოობსტრუქციის პროგრესირებას.

აქვე უნდა აღვნიშნოთ, რომ სასუნთქი გზების ობსტრუქციით მიდინარე მწვავე რესპირაციული ინფექციების დროს, ჩვენს მიერ გამოკვლეული პაციენტების სისხლში გამოვლინდა აზოტის ჟანგის ჰემურ (HbNO) და არაჰემურ რკინასთან (FeSNO) კომპლექსების ინტენსიური ეპრ სიგნალები. როგორც ცნობილია, HbNO კომპლექსები წარმოიქმნება სისხლში ჰიპოქსის პირობებში დეზოქსიჰემოგლობინის ნიტროზილირების შედეგად [94]. რაც, თუმცა უზრუნველყოფს ჭარბი NO-ს ციტოტოქსიურობის შეზღუდვას, მაგარამ განაპირობებს ჰემოგლობინის ჟანგბადის სატრანსპორტო ფუნქციის დაქვეითებას, რაც ერითროპოეზის დათრგუნვის (Fe^{3+} -ტრანსფერინის შემცირების) ფონზე ხელს უწყობს ორგანიზმში ჰიპოქსიის გაღრმავებას. სისხლში FeSNO კომპლექსების წარმოქმნა მიმდინარეობს ჭარბი NO-ს, Fe^{2+} იონების დაგროვებისა და აციდოზის განვითარების პირობებში SH-ჯგუფის შემცველი ცილების (ალბუმინის) და სხვა თიოლების (გლუტათიონის, ცისტეინის, ჰომოცისტეინის და სხვ.) ნიტროლიზირების შედეგად [142].

აღსანიშნავია, რომ ცილების SH-ჯგუფების ნიტროზილირება მნიშვნელოვნად დამოკიდებულია მათი ცისტეინური ჯგუფების რედოქს მდგომარეობაზე და ზეგავლენას ახდენს ცილის სხვადასხვა ლიგანდებთან (ორგანული ანიონები, თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავები და ფენოლსულფოფთალეინი) და მძიმე მეტალებთან ურთიერთქმედებაზე, განაპირობებს ორგანული ანიონებისა და მძიმე მეტალების ალბუმინდამოკიდებელი ტრანსპორტის ცვლილებებს და ორგანიზმის ჰომეოსტაზის მოშლას [119].

ზემოთქმულიდან გამომდინარე, შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ სასუნთქი გზების ობსტრუქციით მიმდინარე მწვავე რესპირაციული ინფექციების დროს ორგანიზმში ოქსიდაციური სტრესის განვითარების, ჰიპოქსიის გაღრმავების და რედოქს-ჰომეოსტაზის ცვლილების პირობებში აზოტის ჟანგი კომპენსატორული აგენტიდან დამზიანებელ ფაქტორად გარდაიქმნება.

მაშასადამე, ოქსიდაციური სტრესი წარმოადგენს მწვავე რესპირაციული ინფექციებისას განვითარებული სასუნთქი გზების ობსტრუქციის პათოგენეზის მნიშვნელოვან რგოლს, და, თუ დაავადების დასაწყისში ჟანგბადისა და აზოტის რეაქტიულ ნაერთებს მნიშვნელოვანი როლი ენიჭება ორგანიზმის ანტივირუსული, ანტიმიკრობული დაცვის მობილიზაციაში, მიკრობის რეპლიკაციის შემზღვეველი ეს მეტაბოლიტები, დაავადების გვიან სტადიაზე აზიანებენ მასპინძელ ორგანიზმს.

ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის აქტივაციის და მემბრანაში ლიპოზეჟანგების დაგროვების შედეგად ძლიერდება Ca^{2+} -ის აქტიური ტრანსპორტი, რაც აჩქარებს ბაზოფილებისა და პოხიერი ურედების დეგრანულაციის პროცესს. დეგრანულირებული ბაზოფილები და პოხიერი უჯრედები გამოყოფენ ანთებით მედიატორებს (ჰისტამინი, სეროტონინი, ცისტეინური პროტეაზები, ლეიკოტრენები და სხვა). პოხიერი უჯრედების გააქტივებისას პროანთებით მედიატორებთან ერთად ანთების კერაში წარმოიქმნება სუპეროქსიდანიონრადიკალები (O_2^-), რომლებიც მონაწილეობენ არა მარტო ვირუსული აგენტის შიდაუჯრედოვანი ინაქტივაციის პროცესში არამედ, ასრულებენ ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის ინიციატორის როლს. მაშასადამე,

რესპირაციული ინფექციების დროს ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვა წარმოადგენს იმ ძირითად ბიოქიმიურ პროცესს, რომელიც, სხვა პროანთებით მედიატორებთან ერთად იწვევს ბრონქების ჰიპერრეაქტიულობის განვითარებას. თავისუფალრადიკალური ჟანგვის პროდუქტების (ჟანგბადის და აზოტის რეაქციული ნაერთების) აგრესიული მოქმედების შედეგად ირღვევა ელასტაზას რესინთეზის პროცესი, რაც ხელს უწყობს ფილტვის ელასტიური კარკასის დარღვევას, ემფიზემის ფორმირებას, ბრონქებში სკლეროზული ცვლილებების განვითარებას. ეს პროცესი თავის მხრივ იწვევს ბრონქორეაქტიულობის გაზრდას, კონსტრიქციის გაძლიერებას, სანოგენეზის მექანიზმების რღვევასა და თავისუფალრადიკალური ჟანგვის ჯაჭვური რეაქციების ინტენსიფიკაციას. ამრიგად, იკვრება ქრონიკული პროცესების პათოლოგიური ჯაჭვი შეუქცევადი ბრონქული ობსტრუქციის ფორმირებით და პროგრესირებით.

სასუნთქი გზების ანთების ერთ-ერთ უმნიშვნელოვანეს გამოვლინებას β -ადრენერგული რეცეფციის გენერალიზებული დარღვევა წარმოადგენს. ბრონქული ობსტრუქციის პათოგენეზში β -ადრენერგული რეცეპტორების ბლოკადის მნიშვნელოვანი როლი განპირობებულია მათი მონაწილეობით სასუნთქი სისტემის მართვის ძირითად მექანიზმებში. β -ადრენერგული რე-ცეპტორები აკონტროლებენ პროანთებით მედიატორების (ჰისტამინი, O_2^-) გამოყოფას პოხიერი უჯრედების მიერ, მუკოცილიალურ კლირენსს, ნატრიუმის და წყლის ტრანსპორტს, ლორწოს გამოყოფას, ბრონქების გლუვი მუსკულატურის უჯრედების ტონუსს, ფილტვების სისხლძარღვების განვლადობას. β -ადრენორეცეფციის დარღვევა ბრონქულ ობსტრუქციის დროს ხშირად

კორელირებს კლინიკური მდგომარეობის დამძიმებასთან და ორგანიზმში კომპენსატორულ-ადაპტაციური რეაქციების დაბალ აქტივობას განაპირობებს.

ჩვენს მიერ ჩატარებული გამოკვლევების შედეგად რესპირაციული ინფექციებით გამოწვეული ბრონქოლბსტრუქციების დროს სისხლის ეპრ სპექტრში გამოვლენილ იქნა ადრენორეცეპტორების ინაქტივირებული ფორმისათვის დამახასიათებელი ეპრ სიგნალი ($g=2.01$). ადრენორეცეპტორის ინაქტივაცია განპირობებული შეიძლება იყოს ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის აქტივაციის პირობებში მემბრანული სტრუქტურებისა და მათზე განლაგებული რეცეპტორების დაზიანებით, Mn^{2+} -იონების მიერ ინდუცირებული ადრენორეცეპტორების ადენილატციკლაზური სისტემისაგან გათიშვით.

β -ადრენერგული რეგულაციის დაქვეითების პირობებში მცირდება ორგანიზმის ჰომეოსტაზის კონტროლი, იზრდება იმუნური სისტემის მგრძობელობა სხვადასხვა გამლიზიანებელი ფაქტორების მიმართ და იქმნება ადაპტაციური მექანიზმების უკმარისობა. ანუ სხვადასხვა გენეზის (მათ შორის ვირუსული) ბრონქოლბსტრუქციის განვითარების ერთ-ერთ საკვანძო რგოლს წარმოადგენს ადრენერგული რეგულაციის ხარჯზე მიმდინარე ადაპტაციურ-კომპენსატორული რეაქციების დიაპაზონის შეზღუდვა.

ყოველივე ზემოთქმულიდან გასაგები ხდება სასუნთქი გზების ეპითელიუმის დესტრუქციისა ზრდის მასტიმულირებელი რესპირაციული ინფექციების როლი ბრონქული ოლბსტრუქციისას. ამ დროს ბრონქების რეაქციულობის ფორმირებაში ცხადად ჩანს, როგორც ზედა სასუნთქი გზებისათვის დამახასიათებელი ვაგუსის

რეფლექტორული რკალის როლი, ასევე ადრენერგული სისტემის ინაქტივაციის მნიშვნელობა დისტალურ ბრონქებში, სადაც არ არსებობს ვაგუსის ინერვაცია.

ბრონქული ობსტრუქციის ჰომეოსტაზის თავისებურებებში საყურადღებოა ორი დამოუკიდებელი ფაქტორის გამოყოფა: ორგანიზმის შეგუება ჰიპოქსიისადმი და ბრონქოობსტრუქციისათვის დამახასიათებელი ჰომეოსტაზის თავისებურებანი. ბრონქოპულმონური დაავადებებისათვის, მათ შორის ობსტრუქციული ბრონქიტისათვის, დამახასიათებელ ჰიპოქსიაზე ორგანიზმის ფიზიოლოგიური პასუხი ვლინდება O_2 -ის კონცენტრაციაზე დამოკიდებული გენთა ექსპრესიის ცვლილებებით, რომლებიც კონტროლირდება HIF-1 α -ს (ჰიპოქსია ინდუცირებული ფაქტორი) მიერ. ჰიპოქსია-ინდუცირებული გენები შეიცავენ HIF-1 α -ს შემაკავშირებელ საიტებს, აკოდირებენ ერითროპოეტინს, ტრანსფერინს, VEGF-ს (ვასკულარულ ენდოთელიუმის ზრდის ფაქტორი), VEG -რეცეპტორს; iNOS-სინთაზას, ჰემოქსიგენაზას და ენდოთელინს (ET).

ჰიპოქსიური ფილტვების ბრონქულ და ალვეოლურ ეპითელიუმში და სისხლძარღვების კედლებში იმუნოჰისტოქიმიურად გამოვლენილ იქნა HIF-1 α პროტეინის დონის მომატება [50].

ცნობილია, აგრეთვე, რომ ოქსიდაციური სტრესი იწვევს HIF-1 α -ს დეგრადაციას და მასზე დამოკიდებული გენთა ტრანსკრიფციის რეპრესიას. ზემოთქმულიდან გამომდინარე, გასაგები ხდება, რომ სასუნთქი გზების ობსტრუქციისათვის დამახასიათებელი ოქსიდაციური სტრესის პირობებში შესაძლებელია HIF-1 α დამოკიდებული გენთა (ერითროპოეტინისა და ტრანსფერინის)

ექსპრესიის შეზღუდვა, რაც თავის მხრივ, განაპირობებს ორგანიზმში ანტიჰიპოქსიური პროცესების დათრგუნვას და ვლინდება ჩვენს კვლევებში Fe^{3+} -ტრანსფერინის შემცველობის შემცირებით.

ზემოთთქმულიდან გამომდინარეობს, რომ ბრონქოლბსტრუქციისათვის დამახასიათებელი ჰიპერრეაქციულობა, განვითარებული სხვადასხვა ანთებითი უჯრედებისა და მათ მიერ წარმოქმნილი პროანთებითი მედიატორების რთული ურთიერთქმედების პროცესში, და ამ დაავადებისათვის დამახასიათებელი ჰიპოქსია წარმოადგენენ ოქსიდაციური სტრესის განვითარების შედეგს, რომელსაც ბრონქოლბსტრუქციის პათოგენეზში წამყვანი როლი ენიჭება.

ზემოთთქმულიდან გამომდინარე, მართებულად მიგვაჩნია მწვავე რესპირაციული ინფექციებით განპირობებული სასუნთქი გზების ობსტრუქციის მკურნალობის სქემაში პრეპარატ პლაფერონ ლბ-ს ჩართვა, რომელიც ხასიათდება ანტიანთებითი, ანტიოქსიდაციური, ანტიჰიპოქსიური, იმუნომამოძღვრებელი თვისებებით.

სასუნთქი გზების ობსტრუქციით მიმდინარე მწვავე რესპირაციული ინფექციების დროს მკურნალობის სქემაში პლაფერონ ლბ-ს ჩართვა ხელს უწყობდა პაციენტების კლინიკური მდგომარეობის გაუმჯობესობას.

ბრონქოლბსტრუქციის პათოგენეზში ანთების მედიატორების, ვაზოაქტიური ამინების (ჰისტამინი) მნიშვნელობის გათვალისწინებით, ჩვენ პირველ რიგში შევისწავლეთ პლაფერონ ლბ-ს ზემოქმედება ჰისტამინის H_1 რეცეპტორების აქტივობაზე ექსპერიმენტში.

ჰისტამინი აკუმულირდება ადამიანის პოხიერ უჯრედებში და ბაზოფილებში ჰეპარინის ანიონურ პროტეინებთან და ქონდროიტინ-4-სულფატთან კომპლექსების სახით. შემაკავშირებელი კომპლექსებიდან ჰისტამინი თავისუფლდება ამ უჯრედების დეგრანულაციის დროს სხვადასხვა იმუნოლოგიური (IgE, ან ციტოკინები) და არაიმუნოლოგიური (სუბსტანცია 48/80, კალციუმის იონოფორი, მასტოპარინი, სუბსტანცია P, ოპიოიდები, ან ჰიპო-ოსმოსური ხსნარები) სტიმულების ზემოქმედებით, საჭირო ენერჯისა და კალციუმის იონების თანაობისაა. ჩვეულებრივ პირობებში ორგანიზმში ჰისტამინის მხოლოდ მცირე რაოდენობა (2-3%) რჩება უცვლელი, დანარჩენი გარდაიქმნება ჰისტამინ-N-მეთილტრანსფერაზას (HMT) (50-80%) და დიამინ ოქსიდაზას მიერ და გამოიყოფა შარდით. HMT, რომელიც ექსპრესირდება სასუნთქი გზების ეპითელიური უჯრედების მიერ, სასუნთქ გზებში ჰისტამინის დეგრადაციაზე პასუხისმგებელი უმნიშვნელოვანესი ფერმენტია. ამ ფერმენტის ბლოკირება იწვევს ჰისტამინით-ინდუცირებულ ბრონქოკონსტრიქციის გაძლიერებას *in vitro* და *in vivo*. ექსპერიმენტული ვირუსული ინფექციების დროს HMT-ს შემცირებული აქტივობა ასოცირდება ჩასუნთქული ჰისტამინის მიმართ ჰიპერმგრძობელობის განვითარებასთან.

ჰისტამინის მოქმედება რეალიზდება H_1 , H_2 , H_3 და H_4 ჰისტამინური რეცეპტორების მეშვეობით, რომლებიც მიეკუთვნებიან G-პროტეინთან შეუღლებული რეცეპტორების ოჯახს. ჰისტამინის პროანთებითი ეფექტების უმრავლესობა ხორციელდება H_1 რეცეპტორების საშუალებით, ხოლო ანტიანთებითი- H_2 , H_3 და H_4 რეცეპტორების მონაწილეობით. ჰისტამინური H_1 რეცეპტორების სუბტიპი ექსპრესირდება თავის ტვინში

გლუვი მუსკულატურის უჯრედებში, ენდოთელიურ უჯრედებში თირკმელზედა ჯირკვლებში და გულში. ეს რეცეპტორები მონაწილეობენ სასუნთქი გზების გლუვი მუსკულატურის და ენდოთელიუმის ტონუსის, აზოტის ჟანგის წარმოქმნის რეგულაციაში, იწვევენ სისხლძარღვების განვლადობის მომატებას, პროსტაგლანდინების წარმოქმნის გაძლიერებას. ჰისტამინი აინდუცირებს ინოზიტოლ ფოსფატების წარმოქმნას მთელ რიგ ქსოვილებში (თავის ტვინი, სასუნთქი გზები, ინტენსტინული და სისხლძარღვების გლუვი მუსკულატურა). სასუნთქი გზების გლუვი მუსკულატურაში ჰისტამინი იწვევს ინოზიტოლ ფოსფატის ჰიდროლიზს, ფოსფოინოზიტიდ-სპეციფიურ ფოსფოლიპაზა C-ს აქტივაციას, პროტეინკინაზა C-ს ტრანსლოკაციას, ინოზიტოლ-1,4,5-ტრიპოსფატის (IP₃) კონცენტრაციის მომატებას, შიგაუჯრედოვანი კალციუმის კონცენტრაციის ზრდას, NO-სინთაზას აქტივობის სტიმულაციას და NO-დამოკიდებული cGMP-ის პროდუქციის გაძლიერებას. ჰისტამინის კონსტრიქციული მოქმედების გაძლიერება NOS ინჰიბიტორების ზემოქმედებით ჰისტამინ-ინდუცირებული NO-ს გამოყოფას და სასუნთქი გზების გლუვი მუსკულატურაზე H₁ რეცეპტორის პირდაპირი ბრონქოკონსტრიქტორული აქტივობას შორის ურთიერთდაპირისპირებაზე მიუთითებს. *in vitro* ჰისტამინი დაბალ კონცენტრაციებში იწვევენ ადამიანის ბრონქული სისხლძარღვების რელაქსაციას, ხოლო მაღალ კონცენტრაციებში – კონსტრიქციას. როგორც ჩანს, ვაზოდილატატორული ეფექტი განპირობებულია ენდოთელიური უჯრედებიდან NO-ს განთავისუფლებით, ხოლო ვაზოკონსტრიქციულ ეფექტს იწვევს ჰისტამინის უშუალო მოქმედება

სისხლძარღვების გლუვი მუსკულატურის H_1 რეცეპტორებზე. ჰისტამინი აინდუცირებს სასუნთქი გზების კულტივირებული გლუვი მუსკულატურის პროლიფერაციას, რაც ასოცირდება *c-fos*-ის გაძლიერებულ ექსპრესიასთან და ინდუცირდება H_1 რეცეპტორის მეშვეობით. ჰისტამინი იწვევს სასუნთქ გზებში სისხლის მიმოქცევის გაძლიერებას, ბრონქულ ცირკულაციაში პოსტკაპილარულ ვენულებიდან პლაზმის გამოჟონვას. სასუნთქი გზების სხვადასხვა ქსოვილებში ჰისტამინი ასტიმულირებს IgA და ლაქტოფერინის სეკრეციას, ქლორის იონების ტრანსპორტს, ხელს უწყობს კალციუმის კონცენტრაციის მომატებას და სხვადასხვა მედიატორების განთავისუფლებას, IL-6-ის და ფიბრონექტინის ჩათვლით, ზრდის შიგაუჯრედოვანი ადჰეზიის მოლეკულების-1-ის (ICAM-1) და ექსპრესიას. ყველა ეს ეფექტი ხორციელდება ჰისტამინის H_1 -რეცეპტორების მეშვეობით. დადგენილია, რომ ენდოტოქსემიის დროს მკვეთრად იზრდება ჰისტამინის H_1 -რეცეპტორების მრნმ-ის და პროტეინის ექსპრესია. რაც, ვირუსინდუცირებული HMT-ს ინაქტივაციასთან ერთად ხელს უწყობს ჰისტამინური ეფექტების გამოვლინების გაძლიერებას და, სავარაუდოდ, წარმოადგენს ინფექციებთან ასოცირებული სასუნთქი გზების ობსტრუქციის განვითარების ერთ-ერთ ძირითად მიზეზს. აქედან გამომდინარე ეჭვს არ იწვევს, რომ ჰისტამინის H_1 -რეცეპტორების მახლოვნილებელი თვისებების მქონე პრეპარატების გამოყენება წარმატებული იქნება სასუნთქი გზების ობსტრუქციის მკურნალობის დროს [139].

ჩვენი კვლევების შედეგებიდან შეიძლება ვივარაუდოთ, რომ პლაფერონ ლბ $47 \pm 12\%$ -ში იწვევს ვირთაგვების თავის ტვინის ქერქში

ჰისტამინის H₁-რეცეპტორების ინაქტივაციას, თუმცა, ჩვენი აზრით, ამ მიმართულებით კვლევები ჯერ კიდევ გასაგრძელებელია, საბოლოო შედეგების მიღებამდე.

პლაფერონ ლბ-ს ზემოქმედებით სისხლში მცირდება რეაქციული ჟანგბადის ნაერთების (სუპეროქსიდრადიკალების) შემცველობა, იზრდება ანტიოქსიდანტური ფერმენტების (კატალაზას, სუპეროქსიდდისმუტაზას, ცერულოპლაზმინის) აქტივობა, Fe³⁺-ტრანსფერინის შემცველობა, მცირდება მეტჰემოგლობინის კონცენტრაცია, რაც განაპირობებს ოქსიდაციური სტრესის დაქვეითებას, ჰემოპოეზის გაძლიერებას, ჰემოგლობინის დონის მომატებას და ორგანიზმში ჰიპოქსიის შემცირებას. პლაფერონ ლბ-ს ანტიოქსიდანტური აქტივობის ერთ-ერთ მიზეზს, შესაძლოა, ფოსფოლიპაზა A₂-ის აქტივობის დათრგუნვა [17] უდევს საფუძვლად, რაც ხელს უწყობს ლიპიდური ზეჟანგური ჟანგვის პროცესების დაქვეითებას.

სისხლის პრო- და ანტიოქსიდანტურ სისტემებს შორის ბალანსის ნორმალიზაცია და ოქსიდაციური სტრესის ინტენსივობის შემცირება განაპირობებს ენდოთელური NO-სინთაზას NO-მასინთეზირებელი აქტივობის ნორმალიზაციას [133], iNOS ექსპრესიის შემცირებას და თავისუფალი აზოტის ჟანგის წარმოქმნის ფიზიოლოგიური აქტივობის აღდგენას, რაც პაციენტების სისხლის ეკრ სპექტრში NO-ს ეკრ სიგნალის ინტენსივობის ნორმალიზაციით ვლინდება. ორგანიზმის აღდგენილი ჟანგვითი ჰომეოსტაზის პირობებში აზოტის ჟანგის ჰემურ (HbNO) და არაჰემურ რკინასთან (FeSNO) კომპლექსების წარმოქმნის შემცირება, აგრეთვე NO-ს მეტაბოლიზმის ნორმალიზაციაზე

მიუთითებს, რაც, ლიტერატურული მონაცემების თანახმად კორელირებს ბრონქებში ანთებითი ცვლილებების დაქვეითებასთან და კლინიკური მდგომარეობის გაუმჯობესებასთან. რესპირაციულ ინფექციებთან ასოცირებული სასუნთქი გზების ობსტრუქციის დროს პლაფერონ ლბ-ს პროანთებით ციტოკინებზე (IL- 1) და NO-ს სინთეზზე მაინჰიბერებელი მოქმედება დამტკიცებული იყო ადრეც, სხვა ავტორების მიერ [35; 9].

დ. მიქელაძესა და თანაავტორების მიერ გამოვლენილი იქნა, რომ პლაფერონ ლბ-ს ახასიათებს ადენილატიკლაზური სიტემის მასტიმულირებელი აქტივობა, პრეპარატი იწვევდა β -ადრენერგული რეცეპტორების და ცამფ-ის რაოდენობის მომატებას ლიმფოციტებში [30]. ეს მონაცემები კორელირებს ჩვენი კვლევის შედეგებთან პლაფერონ ლბ-ს მკურნალობის ფონზე სისხლის ფორმიანი ელემენტების ადრენერგული სტრუქტურების აქტივობის ნორმალიზაციის შესახებ (რაც ადრენორეცეპტორების ინაქტივირებული მდგომარეობისათვის დამახასიათებელი ეპრ სიგნალის $g=2,01$ ინტენსივობის მკვეთრი შემცირებით ვლინდება). სავარაუდოა, სისხლის უჯრედების β -ადრენერგული სტრუქტურების ფუნქციონირების აღდგენა განპირობებული უნდა იყოს მათი ადენილატიკლაზურ სისტემასთან შეუღლებით და პეროქსიდაციული პროცესების ინტენსივობის დაქვეითებით.

β -ადრენორეცეპტორების აქტივობის აღდგენა ხელს უწყობს ორგანიზმის β -ადრენერგული რეგულაციის ადაპტაციურ-კომპენსატორული რეაქციების აღდგენას.

ცნობილია, რომ ციკლიური ადენოზინმონოფოსფატი (cAMP), აგრეთვე არეგულირებს ანთებითი და იმუნოლოგიური რეაქციების გამოვლინებას. შეგაუჯრედოვანი cAMP-ის მომატება თრგუნავს T ლიმფოციტების აქტივაციას, აინჰიბირებს IL-1-ს და TNF- α -ს განთავისუფლებას მაკროფაგებიდან, აქვეითებს ადჰეზიური მოლეკულების ექსპრესიას ენდოთელიურ უჯრედებში. აღმოჩნდა, რომ cAMP-ს გააჩნია iNOS ექსპრესიის მოდულაციის უნარი ტრანსკრიპციული ფაქტორების, CREB, NF-kB, C/EBP მეშვეობით [60; 125; 124].

ალბათ, პლაფერონი ლბ-ს cAMP-ზე მასტიმულირებელი მოქმედება ციტოკინების (IL-1) სინთეზის და β -ადრენორეცეპტორების აქტივობის ნორმალიზაციასთან ერთად უზრუნველყოფს iNOS ექსპრესიის მოდულაციას და ორგანიზმში NO-ს შემცველობის რეგულაციას.

მაშასადამე, ლიტერატურული და ჩვენი კვლევის მონაცემების საფუძველზე შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ სასუნთქი გზების ობსტრუქციით მიმდინარე მწვავე რესპირაციული ინფექციების დროს პლაფერონ ლბ-ს ჰისტამინის H_1 -რეცეპტორების შესაძლო შემზღვეველი, ანტიოქსიდანტური, β -ადრენორეცეპტორების მასტიმულირებელი მოქმედება იწვევს NO-მესენჯერული სისტემის ექსპრესიის შეზღუდვას და ხელს უწყობს NO-ს ბრონქოობსტრუქციის მიმართ პროტექტორული, კომპენსატორული ანტაგონიზმის გამოვლინებას. ჩვენი აზრით, სასუნთქი გზების ობსტრუქციით მიმდინარე მწვავე რესპირაციული ინფექციების დროს პლაფერონ ლბ-ს მოქმედების ეფექტურობა განპირობებულია პრეპარატის რედოქს-ჰომეოსტაზის მოდულაციის უნარით, რაც უზრუნველყოფს ოქსიგენ-

ნიტროგენული სტრესის ორგანიზმის ანტივირუსული, ანტიმიკრობული დაცვისათვის აუცილებელ დონემდე შეზღუდვას და ბრონქორეაქციულობის პროგრესირების შეჩერებას. პლაფერონ ლბ-ს ამგვარი მოქმედების მოლეკულური მექანიზმები დამატებით კვლევას საჭიროებენ.

დასკვნა

1. სასუნთქი გზების ობსტრუქციით მიმდინარე მწვავე რესპირაციული ინფექციების დროს ადგილი აქვს პრო- და ანტიოქსიდანტურ სისტემებს შორის დისბალანსის განვითარებას, რაც სისხლში რეაქციული ჟანგბადის წარმოქმნის პრომოტორების, Mn^{2+} და Fe^{2+} იონების, სუპეროქსიდრადიკალების (O_2) დაგროვებით და ანტიოქსიდანტური ფერმენტების (სოდ-ის, კატალაზას, ცერელოპლაზმინის, Fe^{3+} -ტრანსფერინის) ინაქტივაციით ვლინდება. ეს პროცესები განაპირობებენ ორგანიზმში რედოქს ჰომეოსტაზის შეცვლას და ოქსიდაციური სტრესის განვითარებას.

2. სასუნთქი გზების ობსტრუქციით მიმდინარე მწვავე რესპირაციული ინფექციების დროს ადგილი აქვს აზოტის ჟანგის გაძლიერებულ წარმოქმნას, რაც სისხლში მისი თავისუფალი ფორმის (NO) შემცველობის მომატებით და ჰემურ (HbNO) და არაჰემურ რკინასთან (FeSNO)კომპლექსების გაჩენით ვლინდება. ორგანიზმში ოქსიდაციური სტრესის განვითარების და ჰიპოქსიის პირობებში აზოტის ჟანგი კომპენსატორული აგენტიდან დამზიანებულ ფაქტორად გარდაიქმნება.

3. მწვავე რესპირაციული ინფექციების დროს სასუნთქი გზების ობსტრუქციის პათოგენეზის ერთ-ერთ საკვანძო რგოლს წარმოადგენს ადრენერგული რეცეპციის დარღვევა, რაც სისხლში შესაბამისი ეპრ სიგნალის გაჩენით ($g=2,01$) ვლინდება.

4. სასუნთქი გზების ობსტრუქციით მიმდინარე მწვავე რესპირაციული ინფექციების პათოგენეზში ოქსიდანტური სტრესის

განვითარებას წამყვანი როლი უკავია და განაპირობებს სასუნთქი გზების ჰომეოსტაზის საკვანძო რგოლების, ადრენერგულ რეგულაციას, და აზოტის ჟანგის მეტაბოლიზმის დარღვევას, ჰიპოქსიის და ბრონქების ჰიპერრეაქტიულობის გარღმავებას.

5. პრეპარატ პლაფერონ ლბ-ს სასუნთქი გზების ობსტრუქციით მიმდინარე მწვავე რესპირაციული ინფექციების მკურნალობის სქემაში ჩართვა უზრუნველყოფს ამ ავადმყოფთა კლინიკური მაჩვენებლების გაუმჯობესებას, რაც განპირობებულია ჰისტამინის H₁ რეცეპტორების აქტივობის ნაწილობრივი შეზღუდვით, β-ადრენერგული რეცეპტორების აღდგენით, ოქსიდაციური სტრესის ინტენსივობის დაქვეითებით, NO-ს ფიზიოლოგიური აქტივობის აღდგენით.

ლიტერატურა

1. აზიკური გ.შ. პლაფერონ ლბ-ს ცერებროპროტექტორული მოქმედება თავის ტვინის ქერქის ლოკალური ინფარქტით გამოწვეულ ქცევით დარღვევებზე. სადისერტაციო მაცნე ბიოლოგიურ მეცნიერებათა კანდიდატის სამეცნიერო ხარისხის მოსაპოვებლად, თბილისი 1997 წელი.
2. აბდუშელიშვილი ნ.მ. კრიტიკული მდგომარეობები ბავშვთა ასაკში. შბილისი 1999 წელი, გვ.74-102
3. ზაქარიაძე თ. ლინკური პულმონოლოგია. თბილისი 2002 წელი გვ. 9-22.
4. კვაჭაძე ი. გელოვანი მ. ბავშვთაკ დავადებები 1995 წელი გვ. 47-183.
5. კუკულაძე ნ.მ. ახალი სამედიცინო პრეპარატის პლაფერონ ლბ-ს იმუნოლოგიური მოქმედების ზოგიერთი მექანიზმი. სადისერტაციო მაცნეოლოგიის მეცნიერებათა კანდიდატის სამეცნიერო ხარისხის მოსაპოვებლად, თბილისი 1993 წელი, 23 გვ.
6. ნანავა ვ.ი. პლაფერონ ლბ-ს იმუნომამუდილირებელი მოქმედება პერიფერიული პოლინეიროპათიით გართულებული შაქრიანი დიაბეტის დროს. სადისერტაციო მაცნე მედიცინის მეცნიერებათა კანდიდატის სამეცნიერო ხარისხის მოსაპოვებლად, თბილისი 1994 წელი, 24 გვ.
7. ქაცარავა ზ.რ. პლაფერონ ლბ-ს გავლენა ფოტოქიმიური თრომბოზის მეთოდით გამოწვეული ცერებრული იშემიური კერის ჩამოყალიბებაზე ექსპერიმენტის პირობებში. სადისერტაციო მაცნე მედიცინის მეცნიერებათა კანდიდატის სამეცნიერო ხარისხის მოსაპოვებლად, თბილისი 1995 წელი, 25 გვ.

8. რუხაძე რ.გ. ფარისებრი ჯირკვლისა და ზოგიერთი ორგანოს სტრუქტურულ-ფუნქციური თავისებურებანი ჰიპერ- და ჰიპოთირეოზის დროს. სადისერტაციო მაცნე მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორის სამეცნიერო ხარისხის მოსაპოვებლად, თბილისი 1999 წელი, 93 გვ.
9. ჩიქოვანი თ.ი. პლაფერონ ლბ-ს იმუნოფარმაკოლოგია. სადისერტაციო მაცნე მედ მეცნ. დოქ. სამეცნიერო ხარისხის მოსაპოვებლად, თბილისი 1997 წელი 90 გვ.
10. ხერხეულიძე მ. ბავშვთა დაავადებების პროპედევტიკა. თბილისი 2004 წელი, გვ. 199-251.
11. Адамия Э. Г. Изменение плаферона при хронических заболеваниях печени. Плаферон- Сборник трудов, Изд-во « Мецниереба», 1995, с. 54-57.
12. Алиева А.Э. Аненко А.А., Дайхин Е.И., Клиническое значение показателей перекисного окисления липидов плазмы крови и эритроцитов при острой пневмонии у детей раннего возраста. Азерб. Мед. Журнал., 1989, №1, с.28-33.
13. Ананенко А. А. и др 1981, Бирюков В. С. 1985 Бородин А. Б. Верещагина В.М., Состояние мембран эритроцитов у детей больных острой пневмонией., Вопр. озр., мат. и детства., 1984, т. 29, №7, с. 29-34.
14. Ананенко А. А., Пуховская Н.В., Спектор Е.Б., и др., Значение липидов и особенности их обмена в норме и при патологии у детей. Сб. научн. трудов. Моск. НИИ педиатрии и детской хирургии., 1977, в.5, с. 83-99.
15. Анапенко А. Р. Малиновская В. В., Пеерцева Н.Г., Состояние системы антиоксидантной защиты при острой респираторной вирусной инфекции у детей и принципы патогенетической терапии., Педиатрия, 1089, №1, с. 27-30.
16. Бабай И. А. Опыт применения витамина Е в комплексном лечении токсической пневмонии у детей 1-го года жизни. Вопросы охраны материнства и детства., 1984, №7, с. 34-38.
17. Бахуташвили А. В. Иммуномодулирующее действие препарата плаферон в эксперименте и клинике. Автореф. дисс. докт. мед.наук, 1991, с. 38.

18. Бахуташвили В. И., Анджапаридзе О. Г., Кузнецов В. П. изучение физико-химических и биологических свойств плацентарного амниотического интерферона (плаферона). Материалы конф. «Интерферон-85», Тбилиси, 1985, с. 110-111.
19. Бирюков В. С. Перекисное окисление липидов и антиоксидантная защита эритроцитов и плазмы крови при острой пневмонии у детей раннего возраста. *Вопр. охр. мат. и детства.*, 1985, №2, с. 31-39.
20. Бирюков В.С. Активность процессов пероксидации липидов как показатель тяжести метаболических расстройств при пневмониях у детей раннего возраста., *Рукоп. депон. во ВНИИМ.*, 1983, с. 11.
21. Бородин А. Б. Верещагина В.М., Состояние мембран эритроцитов у детей больных острой пневмонией., *Вопр. озр., мат. и детства.*, 1984, т. 29, №7, с. 29-34.
22. Галаган М.Е., Киладзе А.Ф., Реакция динитрозильных комплексов негемового железа с диэтилдитиокарбаматом в крови анестезированных крыс : ее специфическое проявление ea физико-химическом и физиологическом уровнях. *Биофизика.*, 1997, в.3(42), с. 687-692.
23. Гамкрелидзе М., Датунашвили В.Т., Папава М.Б., Саникидзе Т В., Бахуташвили В.И., Коррекция окислительного стресса при алоксановом диобете с помощью Плаферона ЛБ., *GMN*, 2004.
24. Гибрадзе Т. А., Бахуташвили В. И., Лорткипанидзе Т. Г. Воздействие плаферона на миокард и его кровеносные сосуды при адреналиновом повреждении сердца. *Кардиология*, 1994, стр. 34, №. 3-4, с., 42-43.
25. Говорка Е. Плацента человекаю Варшава, 1970, 470стр
26. Гогиташвили К. В. Влияние препарата плаферон на некоторые иммунологические показатели при псориазе. *Автореф. дисс.докт.биол.наук*, Тбилиси, 1992, с. 26.
27. Готуа Т.А., Клиника и некоторые показатели липидного обмена при стафилококковом сепсисе новорожденных., *Дис канд. мед. наук.*, Тбилиси, 1985, с. 180.

28. Джавахишвили Н. А., Цагарели З.Г., Бахуташвили А. В, Бахуташвили В. И. Влияние плаферона на инфаркт миокарда в эксперименте. Всем. сем. «Актуальные проблемы сердечной недостаточности», Тбилиси, 1989, с. 115-116.
29. Жарагханова Р. С. Перекисное окисление липидов и ферменты антиоксидантной системы при острой пневмонии в эксперименте., дис. канд. мед наук, Алма-Ата, 1988.
30. Квитаишвили Г.И. Влияние плаферона на некоторые клинические, биохимические и иммунологические показатели при остром вирусном гепатите В. Автореф. дисс.докт. мед.наук, Тбилиси, 1991, 22-стр.
31. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г. Определение активности каталазы. Лабораторное дело, 1988, N1, с. 16-192.
- 32 Макаренко Е.В. Определение активности супероксиддисмутазы. Лабораторное дело, 1988, N11, с. 48-50.
33. Мерабишвили Д., Автореф. дисс.докт. биол.наук, Тбилиси, 1988.
34. Микеладзе Д. Д., Джанашия Н. Н., Джанашвили Ц. А., Бахуташвили В. И., Картозиа Л. Б. Действие Плаферона на основные возбуждающие и тормозные нейротрансмитерные системы мозга. Плаферон-Сборник трудов, Изд-во «Мецниереба », 1995, с. 137-140.
35. Накашидзе И., Чиковани Т., Саникидзе Т., Бахуташвили В. Проявление состояния стресса и его коррекция при травматическом шоке Анестезиология и реаниматология., 2003, № 5, с. 22-25.
36. Олексеенко Л. Л. Нарушение обмена липидов и сурфактанта легких при бронхиальной астме у детей и влиянте на них санитарно-курортного лечения., 1990.
37. Политова Л. Н. Значение перекисного окисления липидоа при экспериментальной вирусной инфекции и острой пневмонии у детей. Автор . дис. канд. мед. наук., Москва, 1985.

38. Прищепова Н.Ф., Арков Ю. А., Значение исследования коэффициента накопления МДА в эритроцитах для диагностики мембранных нарушений у недоношенных детей. Педиатрия., 1986, с. 22-26.
39. Пулатова М.К., Рихирева Г.Т., Куроптьева З.В., Электронный парамагнитный резонанс в биологии и медицине. Москва, 1989.
40. Савельева Г.М. и др. Плацентарная недостаточность. Москва, Медицина 1991, с. 270.
41. Синицкая В. А. Клиническое значение структурно-функционального состояния клеточных мембран у детей с заболеваниями органов дыхания., Педиатрия, 1990, с. 40-43.
42. Сировский Э.Б., Амчелавский В. Г., Инаури Г. Н., Дадиани Л. Н., Пагава К. И., Бахуташвили В. И. (Применение плаферона у нейрохирургических больных в условиях раннего послеоперационного периода) Плаферон., Сборник трудов, Изд-во «Мецниереба », 1995, с.110-127.
43. Спекор И., Ананенко А.А., Гранова Л.В., Политова Л.Н. Перекисное окисление липидов плазмы крови при острой гнойной деструктивной пневмонии у детей. Заболевания органов дыхания пищеварения и аллергии у детей. Тез. Док., Минск, 1981, с. 79-80.
44. Таточенко В.К. Острые пневмонии детей 1999. с. 333.
45. Тюрин В. А. Каган В.Е. Сербинова Е.А. Взаимодействие албфа-токоферола с фосфолипидными липосомами: отсутствие трансбислойной подвижности. Бюл. эксп. биол. и мед.ю 1986, №12, с. 690-691.
46. Федорова М.В., Калашникова Е.П. Плацента и ее роль при беременности. Москва, Медицина, 1986, с. 253.
47. Хвадиани Г.Г. Защитный эффект плаферона при острой тепловой ишемии почек. Автореф. дисс. канд. мед. наук, 1990, с. 21.
48. Чучалин А. Г. Бронхиальная астма, 1997.
49. Шабалов Н.Т. Детские болезни 2000 ст. 199-260.

50. Ягужинский Л. С., Имедидзе Э.А., Дадвани Л. Н., Бахуташвили В. И. Действие препарата плаферон на энергетику митохондрии. В кн. Плаферон, 1995.
51. Aimee Y., et al., Impaired physiological responses to chronic hypoxia in mice partially deficient for hypoxia-induced factor 1. *J. of Clin. Invest.*, 1999, v. 103, N5, p. 433-455.
52. Aizawa H., Takata S., Inoue H., Matsumoto K., Hara N. Role of nitric oxide released from iNANC neurons in airway responsiveness in cats. *Europ. Resp. J.*, 1999, 13, p.775-780.
53. Akaike T., Noguchi Y., Ijiri S., Setogushi K., Suga M., Zheeng Y.M., et al. Pathogenesis of influenza virus-induced pneumonia: involvement of both nitric oxide and oxygen radicals. *Proc. Natl. Acad. Sci USA.*, 1996, 93, 2448-2453.
54. Anthony F. W., Wheeler T., Elcock C.L., Pickett M., Thomas E.J. Identification of a specific pattern of vascular endothelial growth factor mRNA expression in human placenta and cultured placental fibroblasts // *Placenta* 1994 Jun;15(5):557-61.
55. Assreuy J., et al. 1993 *Brit J Pharmacology*, 108, 833-837.
56. Bakhutashvili A.V., Jaguzinsky L.S., Bakhutashvili I.V., Kadagidze Z.G., Baryshnikov A.Yu., Sokolovskaya A.A., Zabortina T.N., Bakhutashvili V.I. Amnion apoptosis modulator. *International Journal on Immunorehabilitation*, 2001, v. 3, N 2, p.17-23.
57. Banks R.E., Forbes M.A., Serles J., Pappin D., Canas B., Rahman D., Kaufmann S., Walters C.E., Jackson A., Eves P., Linton G., Keen J., Walker J.J and Selby P.J. Evidence for the existence of a novel pregnancy associated soluble variant of the vascular endothelial growth factor receptor, Flt-1 // *Molecular Human Reproduction*, Vol. 4, 377-386, 1998.
58. Beckman J.S., Koppenol W.H. Nitric oxide, superoxide and peroxynitrite: the good, the bad, and the ugly. *Am. J. Physiol.*, 1996, 271, C1424-C1434.
59. Beckman J., Beckman T., Chen J. et al. Apparent hydroxyl radical production by peroxynitrite: Implications for endothelial injury from nitric oxide and superoxide. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1990, v. 87, p. 1620-1624.

60. Berkowitz R., et al. Effects of activated leukocytes on the growth of malignant trophoblast cells in vitro. *Am J Obstetric and Gynecologic.*, 1988, 158, 199-203.
61. Birch R.E., Polmar S.H. Pharmacological modification of immunomodulatory T lymphocytes. Effect of adenosine, H1 and H2 histamine agonists upon T lymphocyte regulation of B lymphocyte differentiation in vitro. *Clin Exp. Immunol.*, 1982, 48, 218-230.
62. Blanet P., D., Eisner M., D., Isiael L., Yelin E., H. The association between occupation and asthma in general practice. *Chest.* 1999, 115, p 1259- 1264.
63. Carsten U., et al. Immunolocation of interleukin-4 and interleukin-4 receptor in placenta and fetal membranes in association with preterm labour and preeclampsia. *Gynecologic and Obstetric Investigation*, 46:3:1998, 172-177
64. Caseli A., Camici G., et al., Nitric oxide causes inactivation of the low molecular weight [phosphotyrosine protein phosphatase. *J. Biol. Chem.*, 1994, 269, 24878-24882
65. Chabot C. et al., *Brain Res Dev* 1996(5) 31 63:b1-2 70-5
66. Chatkin J. M. Ansarin K., Silkoff P.E., et al., Inhaled nitric oxide as a noninvasive assessment of chronic cough., *Am. J. of Respir., and Crit. Care Med.*, 1999, 159, 1810-1830.
67. Chavchanidze D., Sanikidze T., Bakhutashvili V. Protective effects of Plaferon-LB during ESWL *BYU INTERNATIONAL* 2000, Vol. 86, Suppl 3, p. 213.
68. Cheung CY Vascular endothelial growth factor: possible role in fetal development and placental function(*J Soc Gynecol investing* 1997 Jul-Aug;4:169-77).
69. Chichua G., Sanikidze T., Bakhutashvili V. "Correction of the induction of the synthesis of the nitric oxide and free radical reactions in the experimental model of proliferate vitreoretinopathy by means of the preparation Plaferon LB" *Alergology and Immunology* 2000.

70. De Sanctis G.T., Mehta S., Kobzik L., et al., Contribution of type I NOS to expired gas NO and bronchial responsiveness in mice. *Am. J. Physiol.*, 1997, 273, L993-L999.
71. De Sanctis G. T. McLean J.A., Hamada K., Mehta S., et al., Contribution of nitric oxide synthase 1, 2 and 3 to airway hyperresponsiveness and inflammation in a murine model of asthma. *J. of Exp. Med.*, 1999, p. 1621-1630.
72. Doershuk C.F. Lough M. D. Pulmonary function testing and interpretation in Pediatric Respiratory Therapy; Eds M. D. Long, C. F. DoerShuk, R. C. Stern. Chicago, YearBook Medical Publishers 1989 y.
73. Dupont L. J. Rochette F., Demedts M.G., Varleden G.M. Exhaled NO correlates with airway hyperresponsiveness in steroid-naïve patients with mild asthma. *Am. J. Respir. Care Med.*, 1998, 157. 894-898.
74. Eiserich J.P., Eistewez A.G. Bamberg T.V., Ye Y.Z., et al., Microtubule dysfunction by posttranslational nitrosylation of alpha-tubulin: a nitric oxide-dependent mechanism of cellular injury. *Procl. Natl. Sci. USA*, 1999, 96, 6365-6370.
75. Faxen M., Nasiell J., Blanck A., Nissel H., Lunell N.O. Altered mRNA expression pattern of placental epidermal growth factor receptor(EGFR) in pregnancies complicated by preclampsia and/or intrauterine growth retardation. *AM J Perinato* 1998 Jan; 15:9-11
76. Feder L. S. Stelts D., Chapman R.W., et al., Role of nitric oxide on eosinophilic lung inflammation in allergic mice., *Am. J. Respir., Cell. Mol. Biol.*, 1997, 17, 436-442.
77. Finkel T. Oxygen radicals and signaling., *Curr. Opin. Cell Biol.*, 1998, 10, 248-253.
78. Fisher P., et al., Effects of interferons on differentiation of normal and tumor cells. *Pharmacology and Therapeutics*, 27, 143 -166.
79. Florio p., Lombardo M, ., Gallo R., Dicarolo C., Sutton S., Geenazzani A.R., Patraglia F. Activin A, corticotrophin-releasing factor and prostaglandin F2 alpha increase immunoreactive oxytocin release from cultured human placental cells. *placenta* 1996 Jul-Aug. 17:307-11.

80. Folkerts G., Busse W. W., Nijkamp F. P., Sorkness R., Gern J. E., Virus-induced airway hyperresponsiveness asthma. *Am.J. Respir. Crit. Care Med.* 1998, v157, p1708-1720.
81. Folkerts G., Busse W. W., Nijkamp F. P., Sorkness R., Gern J. E., Virus-induced airway hyperresponsiveness asthma. *Am.J. Respir. Crit. Care Med.* 1998, v157, p1708-1720.
82. Fraser C.M. Venter I.C., Autoantibodies to betaadrenergic formation on the rabbit by adrenergic antagonist. *Ant. Aro., Alergy.*, 1979, v. 59, N1, p. 121-129.
83. Freed K.A. et al. Differential expression of type 2,4 and cytosolic PLA2 messenger RNA in human intrauterine tissues at term. *Mol Hum Rep*, 1998, 4,377-386.
84. Frieden E., Ceruloplasmin a multifunctional metalloprotein of vertebrate plasma // *Metal ions in biological system* / 1981, p. 117-142.
85. Galea E., Feinstein D.L. Regulation of the expression of the inflammatory nitric oxide synthase (NOS2) by cyclic AMP. *FASEB J.*, 1999, 13, 2125-2137.
86. Ganas K, Loukides S., Papatheodorou G., Panagou P., et al., Total nitrite/nitrate in expired breath condensate of patients with asthma., *Respir. Med.*, 2001, 95, p. 649-654.
87. Gaston B. Nitric oxide and thiol groups. *Biochem Biophys Acta.*, 1999, 1411, 323-333.
88. Gaston B., Sears S., Woods J., et al., Bronchodilator S-nitrosothiol deficiency in asthmatic respiratory failure., *Lancet.*, 1998, 351, 1317-1319.
89. Gaston B. Drazen J.M., Loscalzo J., Stamler J.S. The biology of nitrogen oxides in the airways. *Am. J. Respir. Crit Care Med.*, 1994, 149, 538-551.
90. Georges G., Bartselon B.B., Martin R.A., Silkoff P.E. Circadian variation in exhaled nitric oxide in nocturnal asthma. *J. of Asthma.*, 1999, 36(5), 467-573.
91. Gern R., M., Custovie A., Saiderson G., et al Synergism bitviin allergens end viruses and risk of hospital admission with asthma: case- control stady. *BMJ* 2002, v324, p 763.

92. Gleich G.J., Flavahan N.A., Fujisawa T., Vanhoutte P.M. The eosinophil as a mediator of damage to respiratory epithelium: a model for bronchial hyperreactivity. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1988, 81, 776-781.
93. Gole M.D., Souza J.M., Choi I., Hertkom C., Malkolm S., Foust R.F. et al., Plasma proteins modified by tyrosine nitration in acute respiratory diseases syndrome. *Am. J. Physiol.*, 2000, 278, L961-L967.
94. Gongadze M, Chikovani T., Sanikidze T, Bakhtashvili V. Correction of LPS-induced Nitric Oxide Synthesis Bulletin of Georgian Academy of sciences. 2002., 311-314.
95. Gow A.J., Stamber J.S. Reaction between nitric oxide and haemoglobin under physiological conditions. *Nature* 1998, v. 391, p. 169-172.
96. Grasemann H., Gaston B., et al., Decreased levels of nitrosothiols in the lower airways of patients with cystic fibrosis and normal pulmonary function., *J. Pediatr.*, 1999, 135, 770-772.
97. Grasemann H., Yandava C.N. et al., A neuronal NO synthase (NOS) gene polymorphism is associated with asthma. *Biochem. Biophys. Comm.*, 2000, 272, 391-394.
98. Grisham M.B., Jourdain D., Wink D.A. Nitric oxide I. Physiological chemistry of nitric oxide and its metabolites: implications in inflammation. *Am. J. Physiol.* 1999, 276, G315-G321.
99. Gutteridge J.M.C. Antioxidant properties of ceruloplasmin towards iron- and copper dependent oxygen radical formation // *FEBS LETT*, 1983, v. 157, N1, p. 37-46.
100. Hanazawa H. Kharitonov S.A., Barnes P.J. Increased nitrotyrosine in exhaled breath condensate of patients with asthma. *Am. J. Resp. Crit. Care. Med.*, 2000, 162, p. 1273-1276.
101. Hansen P. R. Swendes U. G., Olsen P.S., Andersen C.B. Apoptosis and formation of peroxynitrite in the lungs of patients with obliterative bronchiolitis. *J. Geart Lung Transpl.*, 2000,19, 160-166.

102. Hashimoto S., Kabayashi A., Kooguchi K., et al., Upregulation of ewo death pathway of perforin/granzyme and FasL/Fas in septic acute respiratory distress syndrome., *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2000, 161, 237-243.
103. Hayashi M., Numaguchi M., Watabe H., Yaoi Y. High blood levels of macrophage colony-stimulating factor in preclampsia. *Blood* 1996, Dec. 15;88. 4426-4428.
104. Heller H. Von Hanefeld M., Iuross W. Changes of kipid balance., *Medicine.*, 1997, p. 335
105. Hendricson K. J.:Viral pneumonia in children. *Seminar in Pediatrik infection Diseases* 9. 217-233, 1998.
106. Homer J. T. Cain A. Enhancement of IgE antibody formation on the rabbit by adrenergic antagonist. *Int. Aren. Allergy.*, 1979, v. 59, N1, p. 121-129.
107. Hunt J.F., Fang K., Malik R. Endogenous airway acidification. Implicatios for asthma pathophysiology. *Am. J., Respir. Crit. Care Med.*, 2000, 161, 694-699.
108. Hunt J.F., Fang K., Snyder A., et al., Endogenous airway acidification Implications for ashma pathophysiology. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.*, 2000, 161, 694-699.
109. Idriss S. D. Gudi T., Castell D.E., et al., Nitric oxide regulation of gene transcription via soluble guanylate cyclase and type I cGMP-dependent protein kinase. *J. Biol.Chem.*, 1999, 274, 9489-9403.
110. Ischiropoulos H., Al-Mehdi A.B., Fisher A.B. Reactive species in ischemic rat lung injury: contribution of peroxinitrite. *Am. J. Physiol.*, 1995, 269, L158-L164,
111. Jane E., et al. Prostaglandin endoperoxid H synthase mRNA expression in the human amnion and deciduas during and in the amnion at preterm labour. *Mol Hum Rep*,1999, 5(2), 182-187.
112. Jatakanon A., Lim S., Kharitonov S.A., et al., Correlation between exhaled nitric oxide, sputum eosinophils and methacholine responsiveness in patients with midl asthma. *Thorax*. 1998, 53, 91-95.

113. Jia L., Bonaventura C., Bonaventura Y., Stamler Y.S. S-nitrosohaemoglobin: a dynamic activity of blood involved in vascular control. *Nature* 1996; 380; 221-226.
114. Johnson S., L., Pattemore P., K., Sanderson G., Smith S, Lampe F., Josephs I., et al Communiti stady of role of viral infections in exaerbations of asthma in 9-11 year old children *B. M. J*1995, v310 p1225-1229
115. Johnston S. I. Pattemore P. R., Sanderson G., Smith S., Campbell M., J., Joseps L., Ket al The relationship between uper respiratory infections and hospital admissiopns for asthma: *Care Med.* 1996, v 154, p 654-660
116. Johnston S., L., Pattmore P., K., Sanderson G., Smiths S, Lampe F., Josephas L., et al , Role of virus infections in children 1993, v45,897-899
117. Kakulia S., Antelava A., Antelava N., Gongadze M., Sanikidze T. "The role of nitric oxide in pathogenesis of haemorrhagic shock." XI-Th international conference "Magnetic resonance in chemistry and biology" Chernogolovka 2001, Russia, p. 175.
118. Kamisaki V. , Wada K., Bian K., t al., An activity in rat tissues that modifaies nitrothirosine-containing proteins. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1998, 95, 11584-11589
119. Kanazava R. Badzio T., et al, Lipoproteidy w zapaleniah pluc u dzelei., *Po. Tug. Lek.*, 1978, 33, 997-999.,
120. Kashiba-Iwatsuki M., Milyamoto M., Inoue M. Effect of Nitric Oxide on Ligand-Binding Activity of Albumin. *Archives of Biochem and Biophys*, 1997. v. 345, N2, p. 237-242. Kelly F. J. Gluthatione: in defence of the lung., *Food Chem. Toxicol.*, 1999, 37, 963-966.
121. Keley T, A, Drumm H.L. Inducible metric oxide synthase expression is reduced in cyclic fibrosis murine and human airway epithelial cells. *J. Clin. Invest.*, 1998, 102, 1200-1207.
122. Kelly F. J. Gluthatione: in defence of the lung., *Food Chem. Toxicol.*, 1999, 37, 963-966.

123. Kenton P., Jonson P. M. Growth factor-induced release of placental alkaline phosphatase from human syncytiotrophoblast membranes. *reprod fertile* 1994 Jan. 100:71-76.
124. Khauma S., Huff T., Krystal G., Ryan J., Tacacs P., Turner T. The expression of stem cell factor and its receptor c-kit in human endometrium and placental tissues during pregnancy. *Clin Endocrinol metab*, 1996, Mar; 81:1261-6.
125. Kinkel S.L., Spengler M., May M.A., Spengler R., Larrick J., Remick D. Prostaglandin E2 regulates macrophage derived tumor necrosis factor gene expression. *J. Biol Chem.*, 1988, 263, 5380-5384.
126. Knudsen P.J., Dinarello C.A., Strom T.b. Prostaglandins posttranscriptionally inhibit monocyte expression of interleukin 1 activity by increasing cyclic adenosine monophosphate. *J. Immunol.*, 1986, 137, 3189-3194.
127. Kristof A. S. Goldberf P., Laubach V., Hussian SNA. Role of inducible nitric oxide synthase in endotoxin-induced acute lung injury. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1998, 158, 1883-1889.
128. Lander H.M., Mibank A.J., et al., Redox regulation of cell signaling. *Nature.*, 1996, 381, 380-381.
129. Landino L. M. Crews B.C., Timmons M.D., Morrow A.D., Mannel I. *Proc. Natl. Acad. Sci USA.*, 1996, v. 93, p. 15069-15074.
130. Landry S., Feidelman D. Nitric Oxide, Oxidants, and Asthma. RT International., 2001, 19-24
131. Langry J. S. Eidelman D. 2001, Airzawa H., et al., 2000, Barnes P., Belvisi M.G., Nitric oxide and lung disease. *Thorax.*, 1993, 48, 1034-1043.
132. Lee T. C., Lenihan D.j., Maline B., et al., Increased biosynthesis of platelet-activating factor in activated human eosinophiles. *J. Biol., Chem.*, 1984, 259, 5526-5530.
133. Lemanske R. F. , Lemen R., J, Gern J. E., Infections in childhood. In: Rannss P., J., Gunstein H., M., Left A., R., et al editors. *Asthma*. Philadelphia. Pa: Lippincott. Raven Publishers 1997, p1207-1216.

134. Li H., Burkhardt C., Heinrich U-R., Brausch I., Xia N., Forstermann U. Histamine Upregulates Gene expression of endothelial nitric oxide synthase in human vascular endothelial cells. *Circulation* , 2003, 107, 2348-2354.
135. Li J. Billiar T.R. The role of nitric oxide in apoptosis. *Semin. Perinat.*, 2000, 24, 46-50, Mannick J.B. et al., Fas-induced caspase denitrosylation. *Science.*, 1999, 284, 651-654.
136. Lovstad R.A. The protective action of ceruloplasmin in Fe^{2+} stimulated lysis of rat erythrocytes. *Ant. J. Biochem.*, 1981, v. 13, p. 221-224.
137. Maeda X., Akaike T., et al., Free radicals during infections. *Biochemistry.*, 1998, v. 7, p. 1006-10.
138. Marshall H.E., Stamler J.S. Exhaled nitric oxide, NO synthase activity, and regulation of nuclear factor NF-kappa B. *Am. J. Resp. Cell. Med. Biol.*, 1999, 21, 296-297.
139. Masuyama H., Hiramatsu Y., Kudo T. Effects of epidermal growth factor on placental amino acid transport and regulation of epidermal growth factor receptor expression of hepatocyte in rats. *Perinat med* 1996;24:213-20.
140. Matsuda N., Hattori Y., Zhang X., Fukui H., Kemmotsu O., Gando S. Contraction to histamine in pulmonary and mesenteric arteries from endotoxemic rabbits: modulation by vascular expressions of inducible nitric-oxide synthase and histamine H_1 -receptors. *JPET*, 2003, 307
141. Morrow D., et al. Hematopoietic placental protein 14 an immunosuppressive factor in cells of megakaryocytic lineage. *Biol Reprod* 1994(12), 51:1206-12.
142. Muhlauer J et al. Immunohistochemistry of carbonic anhydrase in human placenta and fetal membranes. *Histochemistry*. 1994. 101[2]: 91-98.
143. Muller B., Kleschjov A., Alencar K.J. et al., Nitric oxide Transport and storage in the Cardiovascular system. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 2002, v. 962, p. 131-139.
144. Nathan C., Inducible nitric oxide synthase: when difference does it make? *J. Clin. Invest.*, 1997, 100, 2417-2423.

145. Nijkamp F.P., Folnest G, Nitric oxide and bronchial hyperresponsiveness. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.*, 1995, 329, 81-96.
146. Nogami H., Shoji S., Nishima S. Exhale nitric oxide as a simple assessment of airway hyperresponsiveness in bronchial asthma and chronic cough patients. *J. Asthma.*, 2003, 40, 653-659.
147. O'Sullivan S. On the role of PGD2 metabolites as markers of mast cell activation in asthma. *Acta Physiologica Scandinavica.*, 1999.
148. Obata N., Dittrick M., Chan-Yenny M. Spiltum eosinophils and exhalent nitric oxide during late astmatic reaction in patients with western red cedar asthma. *Eur. Resp. J.*, 1999, 13, 3, p. 489-495.
149. Patel H.J., Belvisi M.G., Donnelly L.E., Yacoub M.H., Chung K.F., Mitchell J.A. Constitutive expression of the type I NOS in human smooth muscle cells: evidence for an antiproliferative role. *FASEB J.*, 1999, 13, 1810-1816.
150. Rakes G. P., Arruda E., Ingrem J., M., Hoover G., E., Zanbrano J., C., Hayden F., G. et al Rhinovirus and respiratory syncytial virus in wheezing children requiring emergency care: IgE and eosinophil analyses. *Am J. Respir. Crit. Care*
151. Rapoport R. M. Muzad F., Endothelium-dependent and nitrovasodilator induced relaxation of vascular smooth muscle: role of cyclic GMP. *J. Cyclic Nucleotides Prot. Phot. Res.*, 1983, 281-296.
152. Richard E. Behrman, Victor C. Vaughan *Pediatrics* 1993 p. 8-251
153. Roberts E.S. Lin H.I., Growley J.R., et al., Peroxynitrite-mediated nitration of tyrosine and inactivation of the catalytic activity of cytochrome P4502B1. *Cgem. Res. Toxicol.*, 1998, 11, 1067-1074.
154. Rodney J., Folz A.M., Hagir B., Extracellular superoxide dismutase in the airways of transgenic mice reduced inflammation and attenuates lung toxicity following hyperoxia. *J. of Clin. Invest.*, 1999, v. 103, N7.
155. Rostikos A., Patatheodorou G., Ganas K., Psathakis K., Panagou P., Loukides S. pH and expired breath condensate of patients with inflammatory airway diseases. *Am. J. Resp. Crit. Care Med.*, 2002, 165, p. 1349-1350.

156. Sadeghi Hashjin G., Folkerts G., Henricks P.A., Verheyen A.K., van der Linde H.J., van Ark I., Coene A Nijkamp F.P. Peroxynitrite induces airway hyperresponsiveness in guinea pigs in vitro and in vivo. *Am. J. Crit. Care Med.*, 1996, 153, 1697-1701.
157. Saleh D., Ernst P., Lim S., Barnes P.J., Giaid A. Increased formation of the potent oxidant peroxynitrite in the airways of asthmatic patients is associated with induction of nitric oxide synthase: effect of inhaled glucocorticoids. *FASEB J.*, 1998, 12, 929-937.
158. Sato E. Simpson K.L., Grisham M.B., Koyama S., Robbins R.A., Effects of reactive oxygen and nitrogen metabolites on RANTES and IL5 induced eosinophil chemotactic activity in vitro., *Am. J., of Pathology.*, 1999, 155(2), p. 591-598.
159. Scatena C.D., Adler S. Trans-acting factors dictate the species-specific placental expression of corticotrophin-releasing factor genes in choriocarcinoma cell line // *Endocrinology* 1996 Jul: 137(7): 3000-8.
160. Schuiling M., Meurs H., Zuidhof A.B., Venema N., Zaagsma J. Dual action of iNOS-derived nitric oxide in allergen-induced airway hyperreactivity in conscious, unretrained guinea pigs, *Am. J. Respir. Crit Care Med.*, 1998, 158, p. 1442-1448.
161. Schwarz P., Diem R. et al., Endogenous and exogenous nitric oxide inhibits norepinephrine release from rat heart sympathetic nerves. *Circulat. Res.*, 1995, v. 77, p. 841-848.
162. Seppala M., Akhiro Moryiama, Noboru Matsutaki, Isao Ogata, Masayasy Kyama, Chiniro Azuma human placental cells show enhanced production on interleukin (LL)-8 in response to lipopolysaccharide(LPS), IL-1 and tumor necrosis factor (TNF), but not to IL-6. *Molecular Human Reproduction*, Vol 5, 182-187, February 1999.
163. Shakarashvili R., Sanikidze T., Mitagvaria N., Beridze M., Mikeladze D., Bakhutashvili V., The Role of Oxygen and Nitrogen Reactive Species in Pathogenesis of Ischemic Stroke. *NATO Science Series*. 2003 Editor T, Kekelidze, D Horeman., 2003, v. 342, p. 171-182. IOSPRESS, Netherlands.

164. Shimoya K., Akhiro Moriama, Noboru Matsutaki, Isao Ogata, Masayasy Kyama, ChiniroAzuma human placental cells show enhanced production on interleukin (LL)-8 in response to lipopolysaccharide(LPS), IL-1 and tumor necrosis factor (TNF), but not to IL-6. *Molecular Human Reproduction*, Vol 5, 183-187, February 1999.
165. Sigurs N., sigurbergasson k. Icmán B. Respiratory syneytial virus bronchiolitis in intency. is an important risk factor for asthma and allerJyat aje 7.. *Am.J. Respir. Crit. Cure Med.* 2000 v161, p1501-1507.
166. Silkoft P. F., Sylvester J.T., Zamel N., Permutt S. Airway nitric oxide diffusion in asthma: role in pulmonary function and bronchial responsiveness. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2000, 161, 1218-12228.
167. Simons F E R Allergic rhinobronchitis: The asthma allergic rhinitis link. *J allergy Clin Immunol* 1999, v104, p 534-540.
168. Simpson A., Custovic A., Pipis S., et al., Exhalent nitric oxide, sinsitization and exposure to allergens in patiients with asthma, who are not take inhaled steroids., *Am. J. of respiratory and Clin. Care Medicine.*, 1999, 160, 45-49.
169. Souza J.M., Daikin E., et al., Facrors determing the selectivity of protein tyrosine nitration. *Arch. Biocgem. Biophys.*, 1999, 371, 169-178.
170. Stein R. T., Sherrill D., Morgan W., J., Holbery Cc., D., Halonen M., Taussing M.et al Respiratory syneytial virus in earli life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Laneet.* 1999, v354, p541-545.
171. Steinborn A., von Gall C., Hildenbrand R., Stutte HJ., kaufmann M. Identification of placental cytokine-producing cells in term and preterm labor. *Obstet Gynecol.*1998, May 91:329-335.
172. Stewart f. Roles of mesenchymal-epithelial ineractions and hepatocyte growth factor –scatter factor (HGF-SF) in placental development. *Rev reprod* 1996 Sep, 1:144-8.

173. Takahashi Y., Kobaushi H., Tanaka N., et al., Worsening of hypoxemia with nitric oxide inhalation during bronchospasm in humans. *Respir. Physiol.*, 1998, 112, 113-119.
174. Telfer J.F., et al. Expression of superoxide dismutase gene. *J Biol Chem*, 1998, 273, 15148-15156.
175. ten Hacken N.H., Timans W., van der Mark T.W., et al., Nitric oxide and asthma. *Ned. Tijdschr. Geneesk.*, 1999, 143, 1606-1611.
176. ten Heiken N.H., Postma D.S., Drok G et al., Increased vascular expression of iNOS at day but not at night in asthmatic subjects with increased nocturnal airway obstruction *Eur. Resp. J.* 2000, 16, p. 445-451,.
177. Thebaud B. Arnal J., Mercier J., Dinn Xuan A.T. Inhaled exhaled nitric oxide Cellular and molecular life science., 1999, 55, 1103-1112.
178. Trifilieff A. Role of inducible form of nitric oxide synthase in lung inflammation. *Europ. Resp. Res.*, 2000, 10, p. 246-248
179. Trifilieta A., Fujitani Y., Mentz F., Dugas B., Fuentes M., Bertrand C. Inducible nitric oxide synthase inhibitors suppress airway inflammation in mice through downregulation of chemokine expression. *J. Immunol.*, 2000, 165, 1526-1533.
180. Tsuji C. Shioya Y., Hirota Y., et al., Increased production of nitrotyrosine in lung tissue of rats with radiation-induced acute lung injury. *Am. J. Physiol.*, 2000, 278, L710-L725.
181. van der Vliet A., Eiserich J.P., Cross C.E. Nitric oxide: a pro-inflammatory mediator in lung disease?, *Resp. Res.*, 2000, 1, p. 67-72
182. van der Vliet A., Eiserich J.P., Shigenaga M.K., Cross C.E.. Reactive nitrogen species and tyrosine nitration in the respiratory tract. Epiphenomena or a pathobiologic mechanism of disease? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1999, 160, 1-9.
183. Van Renson E. F., Strathof K.C., et al., Effect of inhaled steroids on airway hyperresponsiveness, spectrum eosinophils and exhaled nitric oxide levels in patients with asthma. 1999, 54, 403-408.

184. Waldman S.A Rapoport R.M., Murad F. Desensitization to nitroglycerin in vascular smooth muscle from rat and human. *Biochem. Pharmacol.*, 1986, 35, 3525-3531.
185. Wang G.L., Jiang B.H., Plet E.A., Semeza G.L. (1995) Hypoxia inducible factor I is a basic-helix-loop-helix-PAS heterodimer regulated by cellular O₂ tension. *Proc. Natl. Acad. Sci USA*, 92, 561-5614.
186. Watkins D. N., Grlepp M.J., Thompson P.J. Regulation of the inducible cyclooxygenase pathway in human cultured airway epithelial (A549) cells by nitric oxide. *Br. J. Pharmacol.*, 1997, 121, 1482-1488.
187. Wechsler H. E. Grassemann H., Deykin A., et al., Exhaled nitric oxide in patients with asthma. Association with nos1 genotype. *Am. J. Respirat. Crit. Med.*, 2000, 162, 2043-2047.
188. Wright D. T., Fescher B.M., Li C., et al., Oxidant stress stimulates mucin secretion and PLC in airway epithelium via a nitric oxide –dependent mechanism. *Am. J. Physiol.* 1996, 271, L854-L861.
189. Xion Y. Karupiah G., Hogan S.P., Ramsay A.J., Inhibition of allergic airway inflammation in mice lacking nitric oxide synthase 2. *J. Immunol.*, 1999, 162, 445-452.
190. Yao S.K., Ober., J.C., et al., Endogenous nitric oxide protects against platelet aggregation and cyclic flow variations in stenosed and endothelium injured arteries. *Circulation*, 1992, 86, 1032-1309.
191. Yi D, Ingelse B.A., Duncan M.W., Smythe G.A., Quantification of 3-nitrotyrosine in biological tissues and fluids: generating valid results by eliminating artifactual formation. *J. Am. Sci. Mass. Spectro.*, 2000, 11, 578-586.
192. Zou M.H., Leist M., Ullrich V. Selective nitration of prostacyclin synthase and defective vasorelaxation in atherosclerotic bovine coronary arteries. *Am. J. Pathol.*, 1999, 154, 1359-1365.