

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი

ხელნაწერის უფლებით

ელენე ჯონდოს ასული ჟორჟოლაძე

**ჰუმორული ჰომეოსტაზის
ცვლილებები ანტიფოსფოლიპიდური სინდრომის დროს
ორსულთა პრეკლამფსიისას**

14.00.36 - ალერგოლოგია-იმუნოლოგია

მედიცინის მეცნიერებათა კანდიდატის სამეცნიერო ხარისხის
მოსაპოვებლად წარმოდგენილი
დ ი ს ე რ ტ ა ც ი ა

სამეცნიერო ხელმძღვანელები: ჯემალ მეტრეველი

მედ. მეც. დოქტორი, პროფესორი

თამარ სანიკიძე

ბიოლოგიის მეც. დოქტორი, პროფესორი

სარჩევი

დისერტაციაში გამოყენებული შემოკლებანი და აბრევიატურები -----	4
შესავალი -----	6
ნაშრომის მეცნიერული სიახლე -----	10
ნაშრომის პრაქტიკული ღირებულება -----	11
პრაქტიკაში დანერგვა -----	12
სადისერტაციო შრომის აპრობაცია -----	12
ნაშრომის ირგვლივ გამოქვეყნებული პუბლიკაციები -----	12
ნაშრომის სტრუქტურა და მოცულობა -----	13
საჯარო დაცვაზე გამოსატანი დებულებები -----	13
თავი 1. ლიტერატურის მიმოხილვა -----	14
1.1 ანტიფოსფოლიპიდური სინდრომი -----	14
1.2 იმუნური სისტემის როლი ორსულობის დროს -----	20
1.3 თავისუფალრადიკალური ჟანგვა და მისი როლი ორსულობის პათოგენეზში -----	35
თავი 2. კვლევის მასალა და მეთოდები -----	49
2.1 კლინიკური მასალის მიმოხილვა (პაციენტების შერჩევა) -----	49
2.2 ლაბორატორული კვლევები -----	50
2.2.1 სისხლის იმუნოლოგიური მაჩვენებლების განსაზღვრა -----	50
2.2.1.1 პერეფერიულ სისხლში ანტიფოსფოლიპიდური სხეულების შემცველობის განსაზღვრა -----	50
2.2.1.2 პერიფერიულ სისხლში CMV და HSV მიმართ ანტისხეულების შემცველობის განსაზღვრა -----	51
2.2.1.3 პერეფერიულ სისხლში სტეროიდული ჰორმონების შემცველობის განსაზღვრა -----	51
2.2.1.4 T- და B- ლიმფოციტების რაოდენობრივი განსაზღვრა -	51
2.2.1.5 ლეიკოციტების ინტერფერონული რეაქცია -----	51
2.2.1.6 პერიფერიული სისხლის ლიმფოციტული უჯრედების პარამეტრების განსაზღვრა -----	52
2.2.1.7 სისხლის ნეიტროფილების ფაგოციტური აქტივობის კვლევა -----	52

2.2.2 სისხლის ბიოქიმიური მაჩვენებლების განსაზღვრა	
რეზონანსის (ეპრ) სპექტროსკოპული მეთოდით -----	52
2.3 მასალის სტატისტიკური დამუშავება -----	54
თავი 3. გამოკვლევის შედეგები -----	55
3.1 ორსულთა პერეფერიულ სისხლში ანტიფოსფოლიპიდური სხეულების შემცველობა -----	55
3.2 ორსულთა პერეფერიულ სისხლში anti-CMV IgG და anti- HSV IgG შემცველობა -----	56
3.3 ორსულთა პლაცენტის პარამაგნიტური ცენტრების ცვლილებები ანტიფოსფოლიპიდური სხეულების თანაობისას	57
3.4 ორსულთა პერეფერიულ სისხლში სტეროიდული ჰორმონების შემცველობის ცვლილებები -----	62
3.5 ორსულთა პერეფერიულ სისხლში უანგბადის პარციალური წნევის (pO ₂) ცვლილებები -----	65
3.6 ორსულთა პერეფერიულ სისხლში თავისუფალი აზოტის უანგის შემცველობის ცვლილებები-----	66
3.7 ორსულთა პერეფერიულ სისხლში სუპეროქსიდ- და ლიპოპეროქსიდ რადიკალების შემცველობა -----	68
3.8 სისხლის იმუნოლოგიური მაჩვენებლების ცვლილებები -----	70
თავი 4. კვლევის შედეგების განხილვა (განსჯა) -----	74
დასკვნები -----	90
პრაქტიკული რეკომენდაციები -----	92
გამოყენებულული ლიტერატურა -----	93

დისერტაციაში გამოყენებული შემოკლებანი და აბრევიატურები

ADP -	ადენოზინდიფოსფატი
APG -	ანტიგენ პრეზენტირებულ უჯრედებთან
ATP -	ადენოზინტრიფოსფატი
ACA-	ანტიკარდიოლიპინური ანტისხეულები
APA-	ანტიფოსფატიდილსერინის ანტისხეულები
AAb-	ასიმეტრული ანტისხეულები
β 2GP1-	β 2-გლიკოპროტეინი-1
eNOS -	კონსტიტუციური NO სინთაზა
COX -	ციკლოქსიგენაზა
CTL-	ციტოტოქსიური T ლიმფოციტები
CMV-	ციტომეგალო ვირუსი
DETC-	დიეთილდითიოკარბომატი
ეპრ -	ელექტრონულპარამაგნიტური რეზონანსი
HLA -	ადამიანის აუტოანტიგენი
HO [•] -	ჰიდროქსილრადიკალი
HSV-	ჰერპეს ვირუსი
INF α	ინტერფერონ- α
IFN- γ -	ინტერფერონ- γ
Ig -	იმუნოგლობულინების ოჯახი
ი _o -	იმუნორეგულაციის ინდექსი
IL -	ინტერლეიკინების ოჯახი
INF -	ინტერფერონი
iNOS -	ინდუციბელური NO სინთაზა
LOO -	ლიპიდების პეროქსირადიკალები
Lupus index-	მგლურას ანტიკოაგულანტი
LIF-	ლეიკიმია მაინჰიბირებელი ფაქტორი
MAP -	მიტოგენ გამააქტივებელი პროტეინი
Me -	ცვალებადვალენტოვანი მეტალის იონი
HLA-	დაკავშირებული პოლიმორფული ანტიგენი

MIP-1 α –	მაკროფაგის ანთების პროტეინი-1 α
NK –	ნატურალური კილერი
N-	ტერმინალური კინაზა
nNOS -	ნეირონული NO სინთაზა
eNOS -	ენდოთელური NO სინთაზა
NO –	აზოტის ჟანგი
NOS -	NO სინთაზას ოჯახი
O ₂ ⁻ -	სუპეროქსიდი
ONOO ⁻	პეროქსინიტრიტი
P-53 –	უჯრედულ ციკლში ტრანსკრიფციის ფაქტორი
P-450-	ციტოქრომი
PAP-1-	პლაცენტის ანტიკოაგულანტური ანტიგენი
PKC -	პროტეინკინაზა C
RNS -	აზოტის რეაქციული ნაერთები
ROS –	ჟანგბადის რეაქტიული შენაერთები
SOD –	სუპეროქსიდისმუტაზა
TCR -	ანტიგენის გამოცნობაზე პასუხისმგებელი რეცეპტორები
TGF- α -	მატრანსფორმირებელი ზრდის ფაქტორი
Th -	T ჰელპერი
Ts -	T სუპრესორი
TIMP -	სპეციფიური ქსოვილოვანი ინჰიბიტორი
TNF- α -	სიმსივნის მანეკროზირებელი ფაქტორი
hCG-	ქორიონალური გონადოტროპინი

შ ე ს ა ვ ა ლ ი

პერინატალური სიკვდილიანობა, ორსულობის დრომდე მიუტანლობა და ნეონატალური განვითარების შეზღუდვის მაღალი მაჩვენებლები თანამედროვე მედიცინის აქტუალური პრობლემაა. ცნობილია, რომ ორსულობის გართულებების განვითარებაში მნიშვნელოვან როლს თამაშობს პლაცენტის ჰუმორული მეტაბოლიზმისა და ფეტოპლაცენტარული სისხლის მიმოქცევის დარღვევა.

მიჩნეულია, რომ ორსულთა პათოლოგიების განვითარებაში გენეტიკურ დარღვევებთან ერთად მნიშვნელოვანი როლი ენიჭება იმემიური პროცესების განვითარებას, ლიპიდურ მეტაბოლიზმის ცვლილებებს, აგრეთვე ორგანიზმის იმუნოდაპტაციური თვისებების დაქვეითებას [Cooper et al., 1993, Jauniaux E. et al 2000, Sugino N. et al 2000, Kankofer M. 2001, Haddan E,F. et al. 1997, Hung T. – H. et al. 2001, Chwalisz K. et al 1996., Huberl C.A. 1999].

ბოლო წლების კლინიკურმა კვლევებმა ცხადყო, რომ ორსულობის პათოლოგიურ მიმდინარეობას თან ახლავს უჯრედული და ჰუმორული იმუნიტეტის დისფუნქცია, ციტოკინებისა და სხვადასხვა აუტოანტიგენების მიმართ აუტოანტისხეულების გაძლიერებული წარმოქმნა [Taylor, 1997]. იმის მიუხედავად, რომ ჰუმორული დარღვევები არ წარმოადგენენ ამ სინდრომის ძირითად გამომწვევ ფაქტორს, არაადეკვატური პასუხის შემთხვევაში მათ შეუძლიათ ორსულობის მიმდინარეობაზე ზემოქმედება [Vinaiter et al., 1995].

ორსულობის გართულებების პათოგენეზში სხვადასხვა ფაქტორის როლის შესწავლის დროს განსაკუთრებულ

მნიშვნელობას იძენს აუტოიმუნური რეაქციების (ზოგიერთი საკუთარი ფოსფოლიპიდების მიმართ ანტისხეულების წარმოქმნის) ზემოქმედების შესწავლა იმპლანტაციის, ემბრიონის ზრდა-განვითარების პროცესებზე, აგრეთვე ორსულობის მიმდინარეობასა და მშობიარობის გამოსავალზე.

ვინაიდან ფოსფოლიპიდები უჯრედული და სუბუჯრედული მემბრანების უნივერსალური კომპონენტებია, ანტიფოსფოლიპიდური სინდრომის გამოვლინება სისტემურ ხასიათს ატარებს. ანტიფოსფოლიპიდური სინდრომი ორსულობის გართულებების პათოგენეზში (პრეეკლამფსია, პლაცენტარული უკმარისობა, ნაყოფის ჰიპოტროფია და ა. შ.) გვხვდება ორსული ქალების 27-45%-ში, ხოლო მკურნალობის ჩაუტარებლობისას ორსულთა 90-95%-ში ემბრიონის სიკვდილს განაპირობებს (Агаджанова А.А., 1999).

მიჩნეულია, რომ ანტიფოსფოლიპიდური ანტისხეულები წარმოადგენს იმუნო-ქიმიური სპეციფიურობით განსხვავებულ აუტოანტისხეულების ჰეტეროგენულ ჯგუფს. მათ მიეკუთვნება ანტისხეულები უჯრედულ მემბრანებზე ლოკალიზირებული სხვადასხვა ფოსფოლიპიდური ანტიგენების (ფოსფატიდილქოლინი, ფოსფატიდი-ლინოზიტოლამინი, ფოსფატიდილსერინი, ფოსფატიდილინოზიტოლი), G, A და M კლასების იმუნოგლობულინების (lupus კოაგულანტი), კარდიოლიპინის (დიფოსფატიდილგლიცეროლი) და სხვ. მიმართ.

ორსულობის დროს ანტიფოსფოლიპიდური ანტისხეულების არსებობა განაპირობებს თრომბოციტების ფუნქციური აქტივობის გაძლიერებას, თრომბების წარმოქმნას, პლაცენტაში ქრონიკულ უკმარისობასა და ჰიპოქსიას, პლაცენტის ცილის მასინთეზირებელი, ჰორმონმაპროდუცირებელი უნარის დაქვეითებას, დედის ორგანიზმში ჰიპერტენზიასა და შეშუპების განვითარებას. ამ დარღვევების

განვითარების მექანიზმები დღესდღეობით ბოლომდე დადგენილი არ არის.

არსებული მონაცემების თანახმად (Pratico D., et al., 1999, Vega-Ostertag, M., et al., 2005), აუტოანტიფოსფოლიპიდური ანტისხეულების წარმოქმნის ერთ-ერთი მიზეზია ლიპიდების თავისუფალრადიკალური ჟანგვის ინტენსიფიკაცია და ლიპოპეროქსიდული რადიკალების გაძლიერებული წარმოქმნა. ანტიფოსფოლიპიდური ანტისხეულები თავის მხრივ ჟანგბადის რეაქციული ნაერთების გენერატორების, მემბრანაშეკავშირებული ფერმენტების (Simoncini S., et al., 2005), MAP-კინაზების, მათ მიერ რეგულირებადი ტრანსკრიპციული ფაქტორების (Kyriakis J.M., Avruch J., 2001) საშუალებით ხელს უწყობენ პროანთებითი უჯრედების აქტივაციას და ამ უჯრედების მიერ ჟანგბადის და აზოტის რეაქციული ნაერთების თავისუფალრადიკალური ფორმების გენერაციას.

ანტიფოსფოლიპიდური სინდრომის დროს ორსულთა პლაცენტაში გამოვლენილია პროანთებითი უჯრედების და მაკროფაგების მაღალი შემცველობა (Stone S., 2005). პლაცენტაში აქტივირებული მაკროფაგების ინფილტრაცია და ანთების განვითარება მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ტროფობლასტების ინვაზიის, სპირალური არტერიების ტრანსფორმაციის დარღვევის, აპოპტოზის ინიციაციისა და პლაცენტის დისფუნქციის განვითარებაში (Mor G., Abrahams V.M., 2003). მაშასადამე, როგორც ჩანს, ანტიფოსფოლიპიდური სინდრომით გართულებული ორსულობის დროს პლაცენტა ახდენს ჟანგბადის რეაქციული ნაერთების დიდი რაოდენობით გენერაციას.

ანტიფოსფოლიპიდური სინდრომით გართულებული ორსულობისათვის დამახასიათებელი პლაცენტის ჟანგვითი მეტაბოლიზმის დარღვევას შეუძლია გამოიწვიოს იმუნური სისტემის

აქტივობის ცვლილებები, რაც, თავის მხრივ ზემოქმედებას ახდენს ორსულობის მიმდინარეობაზე და ხელს უწყობს სხვადასხვა გართულებების განვითარებას (პრეეკლამფსიის, ორსულობის დრომდე მიუტანლობის და ა.შ.).

ჩვენი კვლევის მიზანი იყო ანტიფოსფოლიპიდური სინდრომით გართულებული ორსულობის დროს ჰუმორული და ჟანგვითი ჰომეოსტაზის ცვლილებების შესწავლა და პრეეკლამფსიის განვითარებაში ამ ცვლილებების როლის დადგენა.

დასახული მიზნის მისაღწევად დავისახეთ შემდეგი ამოცანები:

საჭირო იყო ანტიფოსფოლიპიდური სინდრომის ფონზე მიმდინარე ორსულთა პრეეკლამფსიის დროს გამოგვეკვლია:

1. სისხლში ანტიფოსფოლიპიდური ანტისხეულები;
2. სისხლში ჟანგბადის პარციალური წნევა (pO_2);
3. ორსულთა პლაცენტაში ენერგო- და სტეროიდოგენეზში მონაწილე პარამაგნიტური ცენტრები;

4. სისხლის ჰორმონული სტატუსის შეფასების მიზნით სტეროიდული ჰორმონების, პროგესტერონის, ესტრადიოლის და ტესტოსტერონის შემცველობა.

5. რედოქს ჰომეოსტაზის შეფასების მიზნით:

– სისხლის პროოქსიდანტური სისტემის (სპინმონიშნული ჟანგბადის (O_2^-) და ლიპიდების (LOO \cdot) თავისუფალი რადიკალების) აქტივობა;

– პლაცენტის პროოქსიდანტური სისტემის (სპინმონიშნული ლიპიდების თავისუფალი რადიკალების (LOO \cdot), Mn^{2+} -იონების) შემცველობა;

– სისხლსა და პლაცენტაში თავისუფალი NO-ს შემცველობა;

6. ორგანიზმის იმუნოლოგიური რეზისტენტობის დონის შეფასების მიზნით პერიფერიული სისხლის ლიმფოციტური უჯრედების ფუნქციური და რაოდენობრივი ცვლილებების განსაზღვრა, კერძოდ:

- პერიფერიულ სისხლში B- და T- ლიმფოციტებისა და მათი სუბპოპულაციების (T - აქტიური, T- ჰელპერები, T- სუპრესორები) პროცენტული შემცველობა და იმუნორეგულაციის ინდექსი;

- სისხლის ნეიტროფილების ფაგოციტური აქტივობის მაჩვენებლები (ფაგოციტური რიცხვი და ინდექსი, მონელების პროცენტი);

- α და γ ინტერფერონების აქტივობა (სისხლის ლეიკოციტების მიერ მათი *in vitro* პროდუქციის მიხედვით).

ნაშრომის მეცნიერული სიახლე

ნაშრომში ანტიფოსფოლიპიდური სინდრომით გართულებული პრეეკლამფსიის კომპლექსური კვლევის შედეგად პირველად გამოვლენილია:

- დადებითი კორელაცია ორსულთა ორგანიზმში ანტიფოსფოლიპიდური ანტისხეულების გამოჩენას, ოქსიდაციური სტრესის ინტენსიფიკაციასა და პრეეკლამფსიის სინდრომის განვითარებას შორის;
- პლაცენტაში ოქსიდაციური სტრესი და NO-ინდუცირებული სტეროიდოგენეზის დარღვევა განაპირობებს დედის ორგანიზმში იმუნური ბალანსის დარღვევას, რაც თავის მხრივ კიდევ უფრო ადრმაგებს ჰორმონული სტატუსის ცვლილებებს (პროგესტერონის და ესტრადიოლს შემცველობის დაქვეითება);

- სისხლძარღვების ვაზომოტორული ფუნქციის დაქვეითებისა და ჰიპერტენზიის განვითარების მექანიზმებში თავისუფალი NO-სა და სტეროიდოგენების ინტენსივობის რედოქს-დამოკიდებული ცვლილებების მნიშვნელოვანი როლი;
- ორგანიზმის იმუნოლოგიური რეზისტენტობის დონის დაქვეითება (განპირობებული სისხლში ლიმფოციტური უჯრედების სუბპოპულაციის ფუნქციური აქტივობის შემცირებით, B-ლიმფოციტების რაოდენობის მკვეთრი დაქვეითებითა და T- ლიმფოციტების სუპრესორული პოპულაციის რაოდენობრივი ზრდით).

ნაშრომის პრაქტიკული ღირებულება

1. ნაშრომში დადგენილი პოზიტიური კორელაციური კავშირი ორსულთა ორგანიზმში ანტიფოსფოლიპიდური ანტისხეულების გამოჩენას, ოქსიდაციური სტრესის განვითარებასა და პრეეკლამფსიის სინდრომის განვითარებას შორის საშუალებას იძლევა პირველი ორი მაჩვენებელი პრეეკლამფსიის განვითარების რისკ-ფაქტორთა რიცხვს მივაკუთვნოთ, რაც, თავის მხრივ, დღის წესრიგში აყენებს სიმტომური მედიკამენტოზური მკურნალობის აუცილებლობას.
2. ანტიფოსფოლიპიდური სინდრომის ჩამოყალიბებისა და შემდგომ განვითარებული პრეეკლამფსიის დროს, თავისუფალრადიკალური ჟანგვის ინტენსიფიკაციის მნიშვნელოვანი როლის გამოვლინება ორსულ ქალებში ანტიფოსფოლიპიდური ანტისხეულების გამოჩენისას ანტიოქსიდანტური პრეპარატების გამოყენების აუცილებლობაზე მიუთითებს.

პრაქტიკაში დანერგვა

1. ანტიფოსფოლიპიდური სინდრომის გამოვლენის შემთხვევაში გართულებების თავიდან ასაცილებლად აუცილებელია პაციენტის მონიტორინგი 21-დან 36 კვ. ორსულობის ვადაზე; დოპლეროგრაფიული, ულტრაბგერითი გამოკვლევა, იმუნური და ჰომეოსტაზის სისტემის კონტროლი.
2. გესტაციის 21-დან 36 კვირა ანტიფოსფოლიპიდური სინდრომის გამოვლენის შემთხვევაში ორსულისათვის ითვლება კრიტიკულ პერიოდად. ამიტომ საჭიროა მედიკამენტური კორექცია, რაც გულისხმობს ანტიკოაგულანტურ მკურნალობას იმუნოპროტექტანტების ჩართვით.

სადისერტაციო ნაშრომის აპრობაცია

სადისერტაციო ნაშრომის აპრობაცია ჩატარდა თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის მეანობისა და გინეკოლოგიის №1 კათედრის გაფართოებულ სხდომაზე (6 აპრილი, 2006 წ., ოქმი №6ა).

ნაშრომის ირგვლივ გამოქვეყნებული პუბლიკაციები

სადისერტაციო ნაშრომის ირგვლივ გამოქვეყნებულია 4 სამეცნიერო ნაშრომი:

1. **”Успехи в лечении аутоиммунных нарушений у женщин с антифосфолипидным синдромом. Опыт применения ЭВЛТ в процессе подготовки к беременности”** INTERNATIONAL JOURNAL ON IMMUNOREHABILITATION (June,2001 v. 3, n. 3, p.161-163)
2. **”Диагностика и тактика регулирования иммунной системы при лечении внутриутробных инфекций TORH ”**

INTERNATIONAL JOURNAL ON IMMUNOREHABILITATION (June,2001
v. 3, n. 3, p. 163-164)

3. “Роль нарушения гормонального гомеостаза в патогенезе развития эндотелиальной дисфункции при прэклампсии”

Georgian Medical News, January 2006, N.3, (130) p.104-107

4. ”Антифосфолипидные антитела при прэклампсии”

ექსპერიმენტული და კლინიკური მედიცინა, 2006წ. №2 (27), გვ. 18-21

ნაშრომის სტრუქტურა და მოცულობა

ნაშრომი წარმოდგენილია ქართულ ენაზე, კომპიუტერზე ნაბეჭდი ტექსტის 115 გვერდზე. იგი შედგება შესავლის, ლიტერატურის მიმოხილვის, მასალისა და კვლევის მეთოდების აღწერის, საკუთარი კვლევის შედეგებისა და მათი განხილვის, დასკვნების, პრაქტიკული რეკომენდაციების და დისერტაციაში გამოყენებული აღნიშვნებისაგან. ბიბლიოგრაფიაში გამოყენებულია 211 ლიტერატურული წყარო. დისერტაცია ილუსტრირებულია 6 დიაგრამით, 8 ცხრილით და 5 იმუნოგრამით.

საჯარო დაცვაზე გამოსატანი დებულებები

1. ანტიფოსფოლიპიდური ანტისხეულების გამოჩენა ორსულთა ორგანიზმში ქმნის პრეეკლამფსიის სინდრომის განვითარების საშიშროებას.
2. ორსულთა ანტიფოსფოლიპიდური სინდრომით ინდუცირებული პრეეკლამფსიის პათოგენეზში თავისუფალრადიკალური ჟანგვის ინტენსიფიკაცია ერთ-ერთ საკვანძო რგოლს წარმოადგენს – ხელს უწყობს სტეროიდგენების დარღვევას, ჰუმორული ჰომეოსტაზის მოშლას, სისხლძარღვების ვაზორეაქტიულობის მომატებას და ჰიპერტენზიის განვითარებას.

თავი 1. ლიტერატურის მიმოხილვა

1.1. ანტიფოსფოლიპიდური სინდრომი

ორსულობის დრომდე მიუტანლობის პათოგენეზის იმუნოპათოლოგიური პროცესების შესწავლისას დიდი მნიშვნელობა ენიჭება აუტოიმუნური რეაქციების (ანტისხეულების წარმოქმნა საკუთარი ფოსფოლიპიდების მიმართ) ზემოქმედებას იმპლანტაციის, ემბრიონის ზრდისა და განვითარების პროცესებზე, ორსულობის მიმდინარეობაზე და მშობიარობის გამოსავალზე. ფოსფოლიპიდები – უჯრედული და სუბუჯრედული მემბრანების უნივერსალური კომპონენტია. მათი უნივერსალობა განაპირობებს ანტიფოსფოლიპიდური სინდრომის გამოვლინების სისტემურ ხაიათს.

ანტიფოსფოლიპიდური სინდრომი, რომელიც პირველად აღწერილ იქნა სისტემური მგლურას კოაგულანტის გამოვლინების დროს 1986 წელს Hughes G.R.V. და თანაავტორების მიერ, კლინიკური სიმპტომატიკის მრავალფეროვნობით, ხანგრძლივი პერსისტენტური მიმდინარეობით, დროული დიაგნოსტიკისა და განვითარებული დარღვევების კორექციის აუცილებლობით ხასიათდება.

დღეისათვის განასხვავებენ პირველად და მეორად ანტიფოსფოლიპიდურ სინდრომს. მეორადი ანტიფოსფოლიპიდური სინდრომის (APS) განვითარება ასოცირებს აუტოიმუნურ, ონკოლოგიურ, ინფექციურ დაავადებებთან და, აგრეთვე, სხვადასხვა სამკურნალო პრეპარატების და ტოქსიური ნივთიერებების ზემოქმედებასთან. პირველადი APS-ს ადგილი აქვს, როცა APS-ის ანტისხეულების წარმოქმნას არ ახლავს თან ზემოთ ჩამოთვლილი დაავადებების და მდგომარეობების განვითარება. APS-ის დიაგნოსტიკის საყოველთაოდ აღიარებულ კრიტერიუმებს მიეკუთვნება:

- ვენურ სისხლში მინიმუმ ორჯერ მაინც მგლურას კოაგულანტის გამოვლინება, 6-8 კვირის ინტერვალით;
- ახალგაზრდა ასაკში (45 წლამდე) ვენური ან არტერიული თრომბოზების (თავის ტვინის ინფარქტების, ინსულტების, სისხლის მიმოქცევის დარღვევების, ფილტვის არტერიის თრომბოემბოლიის, ბადურას სისხლძარღვების თრომბოზის) განვითარება;
- უსიმპტომო, ან კინიკურად გამოვლენილი თრომბოციტოპენია;
- ქალების ანამნეზში ორსულობის სხვადასხვა ვადებში (განსაკუთრებით 10 კვირსა და 10 კვირის ზემოთ ორს. ვადაზე, როდესაც ნაყოფის დაღუპვა გენეტიკური მიზეზების გამო ნაკლებად სავარაუდოა) ნაყოფის დაკარგვა.

APS-ის დამატებით კრიტერიუმებს მიეკუთვნება ნევროლოგიური გამოვლინებები (ქორეა, მიგრენი), კიდურების ქრონიკული წყლულები, ენდოკარდიტი.

ანტიფოსფოლიპიდური სინდრომი ქალებში გვხვება 2-5ჯერ უფრო ხშირად, ვიდრე მამაკაცებში. ამასთან, პირველადი APS-ის შემთხვევაში ეს შეფარდება 4:1 ტოლია, ხოლო დაავადების მეორადი ფორმის შემთხვევაში აღწევს 7:1, რაც განპირობებული უნდა იყოს ქალების მიდრეკილებით შემაერთებელი ქსოვილის სიტემური დაავადებების მიმართ. HLA (human leucocytes antigen) სისტემის ანტიგენების შესწავლამ გვიჩვენა, რომ APS-ით დაავადებულებში უფრო ხშირად, ვიდრე მთელ პოპულაციაში გვხვდება HLA (DR4, DR7, DRw53), რაც დაავადების მიმართ გენეტიკური მიდრეკილების შესაძლებლობაზე მეტყველებს.

ავტორების რიგი აღნიშნავს ე.წ. კატასტროფულ ანტიფოსფოლიპიდურ სინდრომს, რომელიც, როგორც წესი, ხასიათდება სწრაფად განვითარებადი პოლიორგანული უკმარისობით მაპროვოცირებელი ფაქტორების (ინფექციური დაავადებები,

ოპერაციული ჩარევები) საპასუხოდ და ვლინდება მწვავე რესპირაციული დისტრეს-სინდრომით, თავის ტვინის და კორონარული სისხლის მიმოქცევის მოშლით, სტუპორით, დეზორიენტაციით, მწვავე თირკმლისა და თირკმლეულზედა ჯირკვლის უკმარისობით, მსხვილი სისხლძარღვების ტრომბოზით. დროულად ჩატარებული მკურნალობის გარეშე ლეტალობა აღწევს 60%-ს.

დღეისათვის საყოველთაოდ აღიარებულია, რომ ანტიფოსფოლიპიდური ანტისხეულები წარმოადგენენ აუტოანტისხეულების გეტეროგენურ ჯგუფს, რომლებიც განსხვავდებიან იმუოქიმიური სპეციფიურობით. ეს გარემოება განპირობებულია, განსხვავებული სტრუქტურისა და იმუნოგენობის რამოდენიმე კლასის ანტისხეულების არსებობით. APS-ის მქონე პაციენტების სისხლის შრტში არსებული ანტისხეულები რეაგირებენ უჯრედულ მემბრანებზე ლოკალიზირებულ სხვადასხვა ფოსფოლიპიდურ ანტიგენებთან: ფოსფატიდილსერინთან, ფოსფატიდილქოლინთან, ფოსფატიდილეთანოლამინთან, ფოსფატიდილ-ინოზიტოლთან. ზოგიერთი ავტორის აზრით ანტიგენები წარმოადგენილია უარყოფითად დამუხტულ (ანიონურ) ფოსფოლიპიდებით - ფოსფატიდილსერინით, ფოსფატიდილ-გლიცეროლით და ნეიტრალური ფოსფოლიპიდით - ფოსფატიდილეთანოლამინით ჰექსონალურ ფაზაში.

APS-ის დროს გამოვლენილია აგრეთვე ანტისხეულები ფოსფატიდილინოზიტოლის, ფოსფატიდილქოლონის მიმართ. აუოანტისხეულის აღნიშნული სპექტრი წარმოდგენილია G, M და A კლასის იმუნოგლობულინების სახით, ცნობილი მგლურას კოაგულანტის სახელწოდებით, რომელიც in vitro პროთრომბინაქტივირებული კომპლექსის (პროთრომბინაზას)

წარმოქმნის დროს აგრძელებს ფოსფოლიპიდამოკიდებული კოაგულაციური რეაქციების ხანგრძლივობას პროთრომბინის Xa და Va ფაქტორებთან Ca^{2+} -დამოკიდებულ შეკავშირებაზე ზემოქმედებით.

ცალკე ჯგუფად გამოყოფილია ანტისხეულები მიტოქონდრიების შიგა მემბრანაში ასეულები კარდიოლიპინის (დიფოსფატიდიგლცეროლის) მიმართ.

ბოლო წლებში დადგენილ იქნა, რომ აუტოიმუნური პროცესის რეალიზაციისათვის ორგანიზმში აუცილებელია არა მხოლოდ ანტიფოსფოლიპიდური ანტისხეულების, არამედ ე.წ. კოფაქტორების არსებობა, რომლებიც ხელს უწყობენ ჭეშმარიტი ანტიგენ-ანტისხეულის კომპლექსების წარმოქმნას. კოფაქტორებს შორის კარგადაა შესწავლილი პლაზმური კომპონენტი $\beta 2$ -გლიკოპროტეინი-1 (აპოლიპოპროტეინი H). კოფაქტორებს აგრეთვე მიეკუთვნება პროთრომბინი, C და S პროტეინები, პლაცენტური ანტიკოაგულანტური პროტეინი (PAP-1).

ანტისხეულები ფოსფოლიპიდების მიმართ წარმოიქმნება სხვადასხვა ენდოგენური და ეგზოგენური სტიმულების ზემოქმედებით. ეგზოგენური სტიმულებით (ინფექციური აგენტებით) ინდუცირებული ანტისხეულების წარმოქმნა არ წარმოადგენს აუტოიმუნურ პროცესს, ატარებს გარდამავალ ხასიათს და არ მოითხოვს მედიკამენტოზურ ჩარევას. ენდოგენური სტიმულებით ინდუცირებული ანტისხეულების წარმოქმნა დაკავშირებულია ენდოთელური ჰომეოსტაზის დარღვევასთან. სისხლში ანტისხეულების მაღალი კონცენტრაციის შემთხვევაში ვლინდება პროტეინ-კოფაქტორების პათოგენური კავშირი APS-თან.

დადგენილია APS-ის როლი ისეთი პათოლოგიების განვითარების პროცესში, როგორცაა: პათოლოგიური ორსულობა, ორსულობის დრომდე მიუტანლობა, პრეეკლამფსია; აგრეთვე

განსაკუთრებით მძიმე ფორმის პლაცენტური უკმარისობის, ნაყოფის ჰიპოტროფიის, უცნობი ეტიოლოგიის თრომბოციტოპენიის, HELLP-სინდრომის (Carp H.J.A., 1994, Ruiz-Irasorza G., et al., 2002, Lockshin M.D., 1992). ყველა შემთხვევაში გართულებების განვითარებას წინ უსწრებს პლაცენტური უკმარისობა, პლაცენტის პროტეინ-მასინთეზირებელი და ჰორმონ-მაპროდუცირებელი ფუნქციის დაქვეითება, ჰიპოქსია და, ხშირ შემთხვევებში, ნაყოფის სიკვდილი პლაცენტის სისხლძარღვებში სისხლის მიმოქცევის მწვავე დარღვევის გამო.

ორსულობის I ტრიმესტრის განმავლობაში ტროფობლასტის ქსოვილზე ანტიფოსფოლიპიდური ანტისხეულების დამაზიანებელი ზემოქმედება სისხლძარღვანი ფაქტორების, თრომბომოდულინის წარმოქმნის ინჰიბიციას და პლაცენტის ფორმირების დარღვევას განაპირობებს. აღსანიშნავია, რომ APA-ის მაღალი შემცველობის ფონზე მიმდინარე ორსულობისას ორსულობის მთელი პერიოდის განმავლობაში ვითარდება დარღვევები ჰომეოსტაზის სისტემაში, რაც ვლინდება ჰიპერკოაგულაციით, თრომბოციტების ჰიპერაქტივაციით და სისხლის შედედების სისტემის გააქტივებით (Пономарева И.В., и др., 1999).

APS-ის დროული დიაგნოსტიკა და თერაპია, ორსულობის რაციონალური მომზადება და მართვა, მედიკამენტოზური თერაპიის ეფექტური გამოყენება, ამცირებს ორსულობის დროს გართულებების განვითარების რისკს და ხელს უწყობს მშობიარობის სასიკეთო გამოსავალს.

მრავალი კვლევა მოწმობს იმის შესახებ, რომ APS-ი ხშირად წარმოადგენს ორსულობის შეწყვეტის მოხეზს. ჯანმრთელ თაგვებში ანტიფოსფოლიპიდური ანტისხეულების მაღალი ტიტრის მქონე თაგვების სისხლის შრატის ინექციები იწვევდა რეციპიენტებში

ორსულობის მოშლას (Blank M., et al., 1991); BALB/c თაგვების ადამიანის პათოლოგიური მონოკლონარული ანტისხეულებით აქტიური იმუნიზაცია იწვევდა ანტიფოსფოლიპიდური სინდრომის მანიფესტაციას (Bakimer R., et al., 1992). ნაჩვენები იქნა, რომ APA-ს მქონე ქალების სისხლის შრატში ავლენს მკვეთრად გამოხატულ ტერატოგენულ ეფექტს ვირთაგვას ემბრიონების კულტურაზე და უარყოფითად მოქმედებს ემბრიონის ზრდაზე (Omoy A., et al., 2003). ანტიფოსფოლიპიდური სინდრომით დაავადებული ქალების სისხლის შრატიდან გამოყოფილი IgG-ს ფრაქცია იწვევდა ემბრიონის ზრდის შეზღუდვას (Omoy A., et al. 2003).

ცნობილია, რომ ფოსფოლიპიდური ანტისხეულების კოფაქტორი (აპოლიპოპროტეინი H ან β 2GP1 ასრულებს ანტიგენის როლს. ანტიგენ-ანტისხეულის დივალენტური კომპლექსები (IgG- β 2GP1) ხასიათდებიან მაღალი აფინობით მემბრანული ფოსფოლიპიდების მიმართ (Rand J.H., 2003). aPL- β 2GP1-კომპლექსების უჯრედულ მემბრანებთან, მათ შორის ტროფობლასტების მემბრანებთან შეერთება მათ დაზიანებას, ან გააქტივებას იწვევს. აქტივაცია შეიძლება მიმდინარეობდეს ციტოკინების მონაწილეობით. ცნობილია, რომ იმპლანტაციის პროცესში მონაწილე IL-3-ის შემცველობა მცირდება ანტიფოსფოლიპიდური სინდრომის დროს (Shoenfeld Y., et al., 1993), ამ დროს გამოვლენილია TNF- α -ს მკვეთრი მომატება (Bertolaccini M.L., et al., 2001).

ითვლება, რომ ანტიფოსფოლიპიდური ანტისხეულები იწვევენ თრომბოზების განვითარებას, ზემოქმედებას ახდენენ პროსტაციკლინ-თრომბოქსანულ ბალანსზე და თროფობლასტურ ელემენტებს შორის არსებულ ადგიურ მოლეკულებზე (Carp H.J.A., 1994).

ანტიფოსფოლიპიდური სინდრომის გამომწვევი ერთ-ერთი მექანიზმი - ინფექციებია. ადამიანებში ჩუტ-ყვავილა, “A”, “B”, “C” ჰეპატიტები ასოცირდება ანტიფოსფოლიპიდური (β 2GP1-დამოუკიდებელი ანტიკარდიოლიპინის) ანტისხეულების მომატებასთან (Guglielmone H., et al., 1989).

ანტიფოსფოლიპიდური ანტისხეულები გავრცელებულია პოპულაციაში და მცირე რაოდენობით გვხვდება ქალებში ორსულობის ნორმალური მიმდინარეობით (მგლურას კოაგულანტი – ქალების 0,2%-ში, ანტიკარდიოლიპინი-2% (Lockshin M., 1992, Lockwood C.J., et al., 2001, Harris E.N., Spinnato J.A., 1991).

ორსულობის დროს ანტიფოსფოლიპიდური სინდრომი ხშირად წარმოადგენს ორსულობის ნაადრევი შეწყვეტის, პლაცენტის დისფუნქციის და პრეეკლამფსიის განვითარების მიზეზს (Carp H.J.A., 1994).

1.2 იმუნური სისტემის როლი ორსულობის დროს

დედის ორგანიზმში ორსულობის შენარჩუნება განპირობებულია ფეტო-პლაცენტარული ბარიერის არსებობით, რომელიც ამცირებს ურთიერთქმედებას ნაყოფის ქსოვილსა და დედის ლიმფოციტებს შორის (Chaouat G., et al., 1983) და/ან უზრუნველყოფს დედის ორგანიზმში იმუნური სისტემის პასუხის ფუნქციურ ცვლილებას (Sargent I.L., 1993) მისი იმუნოკომპეტენტობის შენარჩუნებით ინფექციებისა და ტრანსპლანტანტების მიმართ (Falkoff R., 1998, Ferst M.R., et al., 1995). იმუნოტოლერანტობა ნაყოფის მიმართ განპირობებულია, ძირითადად, დედის იმუნური სისტემის შემდეგი ფაქტორებით:

- 1) HLA-G-ს ექსპრესია ტროფობლასტურ უჯრედებზე;
- 2) Th1/Th2 შეფარდების ცვლილება;
- 3) ციტოტოქსიური T ლიმფოციტების და ნატურალური კილერების (NK) უჯრედების დაუნ-რეგულაცია;
- 4) “პროტექტორული” ანტისხეულების სინთეზი (Abbas A.K., et al, 1994).

HLA I კლასი ანტიგენები იყოფა ორ ოჯახად, რომლებიც ხასიათდებიან განსხვავებული ჰომოლოგიურობით სეკვენციის დონეზე და გამოხატული მსგავსობით მეორად სტრუქტურაში (O’Callaghan C.A., Bell J.I., 1998). ეს ორი ოჯახი წარმოდგენილია “კლასიკური,” ფართოდ ექსპრესირებადი, მაღალი პოლიმორფიზმის მქონე Ia კლასის, HLA-A, -B, -C, და “არაკლასიკური” სელექტიურად ექსპრესირებადი, ძირითადად მონომორფული Ib კლასის, HLA-E, -F და -G, მოლეკულებით.

1987 წელს კლონირებულ იქნა ადამიანის ლეიკოციტების ანტიგენის (HLA) არაკლასიკური Ib კლასის გენი (Geraghty et al., 1987), გამოვლენილია HLA-G-ს ანტიგენის მემბრანაშეკავშირებული და ხსნადი ფორმები (Ishitani A., Geraghty D.E., 1992). HLA-G-ს მონომორფიზმი დამტკიცებულია სხვადასხვა პოპულაციებში ჩატარებული კვლევებით (Baibrige D., et al. 2001), თუმცა აფრიკულ-ამერიკულ პოპულაციაში გამოვლენილია HLA-G გენის მცირე პოლიმორფიზმი (van der Ven K., Ober C., 1994).

HLA-G არეგულირებს იმუნური უჯრედების ფუნქციას. დადგენილია, რომ HLA-G უზრუნველყოფს ტოლერანტობას ნაყოფის მიმართ NK უჯრედების აქტივობის დაქვეითების მეშვეობით (Moreau P., 1998, Chumbley et al., 1994). ციტოტოქსიური NK უჯრედების ბლოკირება ხორციელდება მათ ზედაპირზე განლაგებულ კილერ-უჯრედების

იმუნოგლობულინ-მსგავსი რეცეპტორთან (KIR) შეერთების (Carosella E.D., et al., 1999, Rouas Freiss N.I., et al., 1999), ან NKAT3 რეცეპტორებთან ურთიერთქმედების (Munz C., et al., 1997) გზით. აგრეთვე ნახვენებია, რომ HLA-G აინჰიბირებს NK უჯრედების ტრანს-ენდოთელურ მიგრაციას (Dorking A., et al., 2000).

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

თუ მხედველობაში მივიღებთ იმ გარემოებას, რომ T უჯრედები არ ვლინდება, ხოლო NK უჯრედები ჭარბადაა წარმოდგენილი ორსულების საშვილოსნოში, შეგვიძლია ვივარაუდოთ, რომ დედის NK უჯრედები მიიზიდებიან სემიალლოგენური ნაყოფის მიერ,

რომლის HLA Ia კლასის მიმართ უარყოფითი და HLA-G-ის მაექსპრესირებელი ქსოვილი (პლაცენტა) განიცდის ინვაზიას დედის ორგანიზმში (Ober C., 1998, Thellin O.B., et al., 2000). HLA-G პასუხს აგებს ამ ლოკალურად აკუმულირებული უჯრედების “ფუნქციურ” ინაქტივაციაზე და ორსულობის წარმატებულ დამთავრებაზე. შესაძლოა, რომ HLA-G-ს ხსნადი ფორმები უზრუნველყოფდნენ დედის ალორეაქციული სისტემური პასუხის დაუნ-რეგულაციას (დედის T უჯრედების განდევნა პლაცენტიდან) აქტივირებული CD8+ უჯრედების აპოპტოზის ინტენსიფიკაციის მეშვეობით (Le Bouteiller P., Soller C., 2001).

ნახვენებია, რომ HLA-G-ს მაექსპრესირებელი უჯრედები უზრუნველყოფენ მონოკლონურ უჯრედებში ინტერლეიკინების (IL-3, IL-1 β , IL-10) პროდუქციის ზრდას და TNF- α -ს წარმოქმნის შემცირებას. როგორც ცნობილია, IL-3 და IL-1 β ასტიმულირებენ პლაცენტის პროლიფერაციას, მაშინ როცა TNF- α ხელს უწყობენ აბორტის განვითარებას. ანუ HLA-G აინჰიბირებს CD8+ ანტიგენ-სპეციფიურ T უჯრედების ციტოტოქსიურობასა და ალოგენურ პროლიფერაციულ პასუხს, აინდუცირებს Th1/Th2 ცვლილებას, ამცირებს IFN- γ და TNF- α -ს ექსპრესიას (Bainbridge D., et al., 2001).

მაშასადამე, როგორც ჩანს, ტროფობლასტების მიერ ექსპრესირებულ HLA-G-ს დედის ორგანიზმის ლიმფოციტ-მაკროფაგებთან უშუალო ურთიერთქმედებას მნიშვნელოვანი როლი ენიჭება ორსულობის განვითარებაში. თუმცა, ბოლო წლებში აღწერილ ჯანმრთელ, კომოლოგიურ HLA-G-ს ნული ალელის მქონე ინდივიდებში ნორმალური მშობიარობის შემთხვევები ეჭვის ქვეშ დააყენეს HLA-G-ს ფეტო-პლაცენტური ტოლერანტობის განვითარებაში მონაწილეობის უნივერსალობა (Ober C., 1998, Castro

M.J., et al., 2000). ძნელი წარმოსადგენია HLA-G-ს მცირე რაოდენობით არსებულ იზოფორმების (HLA-E) მიერ HLA-G-ს სრული დუბლირების განხორციელების შესაძლებლობა, თუმცა დასაშვებია მათი წარმატებული მონაწილეობა გარემომცველი NK უჯრედების ექსპრესიის მოდულაციაში. HLA-G ექსპრესია ინტენსიურია განსაკუთრებით ორსულობის პირველი ტრიმესტრის განმავლობაში და მცირდება ორსულობის ვადის მატებასთან ერთად. აღსანიშნავია, რომ HLA-G-ს ექსპრესია მნიშვნელოვნად მცირდება ტროფობლასტებში პრეეკლამფსიის (სამიანო გართულება, გამოწვეული ენდოთელური დისფუნქციის განვითარებით) და სპონტანური აბორტების დროს (Carosella E.D., et al., 2001, Hara N., et al., 1996, Goldman-Wohl D.S., et al., 2001 Kapasi K., et al., 2000), რაც მეტყველებს პლაცენტის განვითარების რეგულაციაში HLA-G-ის მნიშვნელოვანი როლის შესახებ.

აღმოჩნდა, რომ HLA-G-ს (მის იზოფორმებს) სხვა არაიმუნური ფუნქციებიც გააჩნია; მაგალითად, ტროფობლასტების ინვაზიის მოდულაცია და ანგიოგენეზის რეგულაცია (Le Bouteiller P., Soller C., 2001). ორსულობის პირველი ტრიმესტრის განმავლობაში HLA-G ექსპრესირდება ფეტალური ქორიონის სისხლძარღვების ენდოთელურ უჯრედებზე (Iaschitz A., et al., 1997), სადაც მონაწილეობს ანგიოგენეზის რეგულაციაში ქორიონის ბუსუსებში.

აღსანიშნავია, რომ პრეეკლამფსიის დროს HLA-G პროტეინის ექსპრესია ექსტრაბუსუსოვან ტროფობლასტებზე საერთოდ არ ვლინდება (Hara N., et al., 1996). როგორც აღვნიშნეთ, ორსულობის დროს დედის იმუნური სისტემის როლი ფოკუსირდება ძირითადად, ინვაზირებული ტროფობლასტების და, მაშასადამე, ნაყოფის მიმართ იმუნური ტოლერანტობის ასპექტზე. ორსულობის დროს დეციდუაში მრავლდება სხვადასხვა ტიპის ლეიკოციტები (Mincheva-Nilsson L., et

al., 1994), თანდაყოლილი იმუნიტეტის სისტემის დომინირებით, მაშინ როცა ლიმფოციტების დონე შედარებით დაბალია (1-3%) (Lessin D.L., et al., 1988). იმპლანტაციის დროს ლეიკოციტების სიმრავლე წარმოდგენილია პერიფერიაზე არსებულთან შედარებით განსხვავებული ფენოტიპის NK უჯრედებით (Loke Y.W., King A., 2000). გესტაციის განვითარების პროცესში NK უჯრედების რიცხვი მცირდება, განსაკუთრებით, ორსულობის ბოლო ვადებში (Moffett-King A., 2002). იმპლანტაციის მხარეს მაკროფაგები შეადგენენ დეციდუალური ქსოვილის 20-30%-ს (Kabawar S.E., et al., 1985, Lessin D.L., et al., 1988, Bulmer J.N., et al., Uckan D., et al., 1997), მაგრამ NK უჯრედებთან განსხვავებით მათი რაოდენობა ორსულობის მთელი პერიოდის განმავლობაში რჩება მაღალ დონეზე (Lessin D.L., et al., 1988, Khong T.Y., 1987).

ეს მონაცემები მეტყველებენ იმის შესახებ, რომ თანდაყოლილი იმუნური სისტემა არ არის ინდიფერენტული ნაყოფის მიმართ და, მასპინძელი ორგანიზმის ინფექციებისაგან პროტექციის გარდა მნიშვნელოვან როლს ასრულებს დედის ორგანიზმში ნაყოფის მიმართ იმუნური ტოლერანტობის განვითარებაში. ფეტო-პლაცენტური საზღვრის ზედაპირზე ლოკალური გარემოცვლა დამოკიდებულია არა მარტო უჯრედების ტიპზე, არამედ მათ მიერ პროდუცირებულ ციტოკინებზე (Piccini M.-P., et al., 2000), რომლებსაც დიდი მნიშვნელობა ენიჭება ტროფობლასტების ზრდის, დიფერენციაციის და ინვაზიის პროცესების რეგულაციაში (Simon C., et al., 2000).

Th ლიმფოციტები, მათ მიერ სინთეზირებული ციტოკინების მიხედვით, იყოფა ორ ტიპად: Th1 ტიპის უჯრედები აპროდუცირებენ IL-2-ს IFN γ -ს და TNF- γ -ს, რომლებიც თავის მხრივ აინდუცირებენ სხვადასხვა ციტოკინების წარმოქმნას, ანთებითი რეაქციის

განვითარებას და მონაწილეობენ უჯრედ-დამოკიდებული პასუხის განვითარებაში (Mosmann T.R., Coffman R.I., 1989, Romagnani S., 1994, Mosmann T.R., Sad S., 1996). Th2 ტიპის უჯრედები ახორციელებენ IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 და IL-13-ს სეკრეციას და პასუხს აგებენ ჰუმორულ იმუნურ სისტემაზე. ამის გარდა, IFN- γ აინდუცირებს TNF- α -ს და IL-12-ის პროდუქციას მაკროფაგებში, რომლებიც შემდგომში ასტიმულირებენ Th1 და აინჰიბირებენ Th2 უჯრედების პროლიფერაციას. პირიქით, IL-10 პასუხს აგებს Th-1-ის ციტოკინების ინჰიბიციასზე. მრავალი კვლევიდან გამომდინარეობს, რომ ციტოკინების ბალანსი მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ასრულებს ორსულობის მიმდინარეობაში (Wegmann T.G., et al., 1993). ფიზიოლოგიური ორსულობის დროს ფეტოპლაცენტარული საზღვრის ზედაპირზე დომინირებენ ანტიანთებითი Th-2 ციტოკინები (Wegmann T.G., et al., 1993, Askenazi S., et al., 2000), ხოლო ციტოტოქსიური T უჯრედების რაოდენობა მცირდება, მაშინ როცა პერიფერიული $\gamma\delta$ T უჯრედების რაოდენობა რჩება თითქმის უცვლელი (Rukavina D., et al., 1997). დადგინდა, რომ პერიფერიული $\gamma\delta$ T ლიმფოციტები ექსპრესირებენ პროექსტერონის რეცეპტორებს, აინჰიბირებენ IL-10-ის და PIBF-ს მაპროდუცირებელ NK უჯრედების აქტივობას (Barakonyi A., et al., 1999) და T ლიმფოციტების იმუნურ პასუხს TGF- β -ს სეკრეციის მეშვეობით (Mincheva-Nilsson L., et al., 1992). სპონტანური აბორტების და გართულებული ორსულობის (პრეეკლამფსია) დროს იზრდება Th-1 და მცირდება Th2 ტიპის ციტოკინების შემცველობა (Marzi et al., 1996, Hill et al., 1995, Makhseed M., et al., 2001, Saito S., et al., 1999, Darmochwal-Kolarz D., et al., 1999, Zenclussen A.C., et al., 2004). ადგილი აქვს NK უჯრედების აქტივაციას პერიფერიაზე და საშვილოსნოში (Coulam C.B. et al., 1995).

ითვლება, რომ ტროფობლასტების დაზიანება NK უჯრედების და T ლიმფოციტების მიერ ხორციელდება ციტოკინების მეშვეობით (Baines M.G., et al., 1997). პროანთებითი ციტოკინების ზემოქმედებით NK უჯრედები გარდაიქმნებიან LAK (ლიმფოკინ-აქტივირებული კილერები) უჯრედებად, რომლებიც იწვევენ ტროფობლასტების ლიზისს. გამოვლენილია კორელაცია მოცირკულირე LAK-მსგავსი უჯრედების რაოდენობასა და აბორტების სიხშირეს შორის. ტროფობლასტების დაზიანება შეუძლია აგრეთვე დეციდუალურ მაკროფაგებს. დეციდუალური NK უჯრედები აპროდუცირებენ ციტოკინებს, რომლებიც შემდგომში იწვევენ დეციდუალურ მაკროფაგებში აზოტის ჟანგის და პროანთებითი ციტოკინების ჰიპერსეკრეციას (Baines M.G., et al., 1997). მაკროფაგების მიერ წარმოქმნილი NO-სა და TNF- α -ს ტოქსიური რაოდენობები (Haddad E.K., et al., 1997) იწვევენ განაყოფიერებული კვერცხუჯრედის დაზიანებას. Baines და თანაავტორებმა აჩვენეს, რომ დეციდუალური მაკროფაგების მიერ ციტოკინების პროდუქციის მატება წინ უსწრებს ადრეული აბორტების განვითარებას.

ზემოთ თქმულიდან გამომდინარეობს, რომ Th-1 ტიპის ციტოკინების მიერ აქტივირებულ NK უჯრედებს და მაკროფაგებს მნიშვნელოვანი როლი ენიჭება ნაადრევი აბორტების განვითარებაში. ამ თვალთახედვით Th-1 ციტოკინები უზრუნველყოფენ პლაცენტის დამაზიანებელი ეფექტორული უჯრედების აქტივაციას, მაშინ, როცა Th-2 ციტოკინების როლი მდგომარეობს Th1 - NK- მაკროფაგების სისტემის სუპრესიაში (Wegmann T.G., et al., 1993, Arck P., Dietl J., Clark D., 1999). ორსულობაზე Th-1 ტიპის ციტოკინების მავნე ზემოქმედების გათვალისწინებით და ორსულობის დროს უჯრედული იმუნიტეტის დაუნრ-ეგულაციის დამადასტურებელ დაკვირვებებზე (რაც ვლინდება შენელებული ტიპის ჰიპერმგრძნობელობის დაქვეითებით

(Holland et al., 1984), NK აქტივობის (Luft B.J., Remington, J.S., 1984) და შიდაუჯრედოვანი ინფექციების მიმართ რეზისტენტობის შესუსტებით (Wehmann T.G., et al., 1993)) დაყრდნობით გაკეთებულ იქნა დასკვნა გესტაციის პროცესში Th-1 და Th-2-ის ციტოკინების აქტივობის ცვლილებების შესახებ, Th-2-ის მიერ ინდუცირებული ჰუმორული იმუნური პასუხის სასარგებლოდ (Wegmann T.G., et al., 1993, Kishan L., et al., 1996, Hill J.A., et al., 1995, Guilbert L.J., 1996, Krishan L., et al., 1996, Marzi M., et al., 1996, Vince G.S., 1996, Ekerfelt C., et al., 1997, Haynes M.K., et al., 1996, Piccinni M.P., et al., 1995, Raghupathy R., 1997). სხვაობა Th-1 და Th-2-ის ციტოკინების შემცველობებს შორის განსაკუთრებით მკვეთრადაა გამოხატული ფეტო-პლაცენტური საზღვრის ზედაპირზე; აგრეთვე ვლინდება დედის ორგანიზმში მოცირკულირე სისხლშიც.

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

IL-4, IL-6, IL-10 მაპროდუცირებელი Th-2 ლიმფოციტები ასტიმულირებენ, აგრეთვე B უჯრედების დიფერენციაციას და, ნაწილობრივად, ზოგიერთი ტროფობლასტების მიერ პროტექტორული ანტისხეულების სინთეზს (IgG და R80K ანტისხეულები). Th-2 ლიმფოციტების მიერ პროდუცირებული IL-4 თრგუნავს NK უჯრედების მიერ ექსპრესირებული კილერების აქტივატორის

რეცეპტორის (KAR) ინჰიბიტორს. ეს რეცეპტორი (KAR) ტროფობლასტებზე ექსპრესირებულ HLA-G მოლეკულებთან კომპლექსის წარმოქმნის მეშვეობით უზრუნველყოფს NK ლიმფოციტების ტროფობლასტური უჯრედების მიმართ კილეურული აქტივობის ბლოკირებას. NK უჯრედების ინჰიბირება შესაძლებელია, აგრეთვე ანტი-R80K ანტისხეულების მიერ. ამავე დროს, IL-4 ასტიმულირებს KAR-ის მაექსპრესირებელ NK უჯრედებს. NK უჯრედები იწყებენ LIF-ის და MCSF-ის (მონოციტების ზრდის მასტიმულირებელი ფაქტორი) წარმოქმნას, რომლებიც არეგულირებენ ტროფობლასტური ქსოვილის ინვაზიას. პრეეკლამფსიის დროს პლაცენტის ტროფობლასტების ზედაპირზე მკვეთრად მცირდება IL-10-ის და IL-4-ის ექსპრესია (Hennessy A., et al., 2003).

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

ორსულობის დროს ორგანიზმის ჰორმონული სტატუსი რეგულირდება ფეტოპლაცენტარული კომპლექსის მიერ და დამოკიდებულია ურთიერთქმედებაზე დედასა და ნაყოფს შორის (Marzi M., et al., 1996). ტროფობლასტებში და სხვა იმუნურ უჯრედებში სინთეზირებული Th-1 და Th-2 ციტოკინები მონაწილეობენ დედის ორგანიზმის და თვით ტროფობლასტების ენდოკრინული ფუნქციის რეგულაციაში (Nishino E., et al., 1990, De Moraes Pinto M.L., et al., 1996, Roth I., et al., 1996, Saito S., et al., 1997). Th-2-ის ციტოკინები, IL-4, IL-6, IL-10 და LIF (ლეიკემია მაინჰიბირებელი ფაქტორი) ხელს უწყობენ ტროფობლასტებიდან hCG-ის (ადამიანის ქორიონული გონადოტროპინი) გამოყოფას (Nishino E., et al., 1990, Saito

S., et al., 1997, Sawai K., et al., 1995). ორსულობის ადრეულ ეტაპზე ტროფობლასტებში სეკრეტირებული hCG უზრუნველყოფს ფოლიკულების აპოპტოზის პრევენციას და ხელს უწყობს ორსულობის განვითარებას. hCG-ის გამოყოფა ზრდის ფოლიკულებში პროგესტერონის პროდუქციას.

პროგესტერონი ორსულობის შენარჩუნებისათვის აუცილებელი ჰორმონია. ოვულაციის შემდეგ ფოლიკულის განთავისუფლების დროს პროგესტერონი ამზადებს საშვილოსნოს განაყოფიერებული კვერცხუჯრედის მიღების და განვითარებისათვის, აინდუცირებს მიომეტრიუმის დიფერენციაციას პროლიფერაციულ და სეკრეტორულ ფაზამდე (Saito S., et al., 1999). გესტაციის პირველი 6-8 კვირის განმავლობაში პროგესტერონი სეკრეტირდება ყვითელი სხეულის მიერ, ხოლო შემდეგ წარმოიქმნება პლაცენტაში. ფიზიოლოგიური ორსულობის დროს სისხლში პროგესტერონის დონე 4-6 ჯერ მაღალია, ვიდრე არაორსული ქალების სისხლში. პროგესტერონი ორსულობის საწყისი პერიოდის ძირითადი ჰორმონი და სხვა ფეტალური ჰორმონების წინამორბედიც, მას გააჩნია მრავალი ფუნქცია, რომელთა ნაწილი დღემდე უცნობია. პროგესტერონის ერთ-ერთი მეტაბოლიტის, დეზოქსიკორტიკოსტერონის შემცველობა 100 ჯერ იზრდება ორსულობის დროს მაგრამ ამ ჰორმონის ფიზიოლოგიური როლი დადგენილი არ არის (Marzi M., et al., 1996).

პროგესტერონი ასტიმულირებს TH-0-ად Th-2 უჯრედების დიფერენციაციას. იგი აინდუცირებს, აგრეთვე “პროგესტერონ-ინდუცირებული მახლოკირებელი ფაქტორის” (PIBF) პროდუქციას (Szekeres-Bartho J., Wegmann T.G., 1996), რომელიც ასტიმულირებს IL-4-ის და IL-10-ის სეკრეციას აქტივირებული T უჯრედების მიერ, იწვევს Th1 ლიმფოციტების განვითარების სუპრესიას და აინჰიბირებს IFN- γ -ს პროდუქციას (Piccini M.P., et al., 1995). ითვლება, რომ ორსულობის

დროს პროგესტერონი არეგულირებს T ლიმფოციტების დიფერენციაციას ნაწილობრივად მათ ზედაპირზე განლაგებული პროგესტერონის რეცეპტორების მეშვეობით, თუმცა არ არის გამორიცხული არაპირდაპირი რეგულაციის მექანიზმი სხვა ტიპის უჯრედებზე არსებული რეცეპტორების მეშვეობით. არაპირდაპირი მექანიზმი მონაწილეობს საშვილოსნოს მუკოზაში NK უჯრედების აკუმულაციის და გადარჩენის რეგულაციაში, ვინაიდან ამ უჯრედების ზედაპირზე არ გამოვლინდა არც პროგესტერონის და არც ესტროგენების რეცეპტორების არსებობა. პროგესტერონის რეცეპტორები ნანახია თიმუსის რეტიკულოეპითელურ უჯრედებზე. ისინი აუცილებელია ნორმალური განაყოფიერებისათვის და პარაკრინული მექანიზმის საშუალებით ორსულობის დროს აბლოკირებენ T უჯრედების ლიმფოპოპოზს (Miyaura H., Iwata M., 2002). პროგესტერონს, აგრეთვე მნიშვნელოვანი როლი ენიჭება LIF (leukaemia inhibitory factor) ინდუქციაში, რომელიც აუცილებელია ნაყოფის ნორმალური იმპლანტაციისათვის (Miyaura H., Iwata M., 2002).

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

ორსულობის დროს აგრეთვე მნიშვნელოვნად (3-8 ჯერ) იზრდება ესტროგენების კონცენტრაცია (Marzi M., et al., 1996). ეს ზრდა განპირობებულია უნიკალური ურთიერთქმედებით დედასა და

ნაყოფს შორის. ნაყოფი იყენებს პლაცენტაში პროდუცირებულ პროგესტერონს ადრენალური დეჰიდროეპიანდროსტერონის და დეჰიდროეპიანდროსტერონ სულფატის წარმოქმნისათვის. ეს ჰორმონები თავის მხრივ გარდაიქმებიან პლაცენტაში ანდროსტენედიონად და ტესტოსტერონად. შემდეგ ხდება მათი სწრაფი კონვერცია ესტრონად და ესტრადიოლად, რომლებიც გამოიყოფა და დედის სისხლის მიმოქცევაში (Marzi M., et al., 1996). დეჰიდროეპიანდროსტერონის მეტაბოლიტის, 16 ჰიდროქსილატის, ესტრიოლად გარდაქმნა მიმდინარეობს ნაყოფის ღვიძლში.

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

ფიზიოლოგიურ კონცენტრაციებში პროგესტერონი ასტიმულირებს IL-4-ის (Th-2-ის ციტოკინი) სინთეზს, მაშინ როცა ესტერადიოლი ასტიმულირებს TNF- α -ს (Th-1-ის ციტოკინი) პროდუქციას. ორსულობის მეორე ნახევარში პროგესტერონი ფარმაკოლოგიურ დოზებში აინჰიბირებს TNF- α -ს სეკრეციას და ასტიმულირებს IL-10-ის პროდუქციას T ლიმფოციტების კლონის მიერ, რაც განაპირობებს ჰუმორული იმუნური პასუხის გაძლიერებას (Piccini M.P., et al., 1995, Cutolo M., et al., 1995).

ორსულობის დროს ესტრადიოლის დონის მომატების ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი გვერდითი ეფექტი მდგომარეობს დედის

ორგანიზმში (ღვიძლში) პროტეინების სინთეზის ინტენსიფიკაციაში, რაც განაპირობებს სისხლში ზოგიერთი პროტეინების კონცენტრაციის მომატებას (Marzi M., et al., 1996).

გამოვლენილია კოაგულაციის პროცესში მონაწილე ზოგიერთი პროტეინების შემცველობის ზრდა, რაც შესაძლოა პასუხს აგებს ორსულობისათვის დამახასიათებელ ჰიპერკოაგულაციურ მდგომარეობაზე.

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

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

მაშასადამე, შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ ორსულობის დროს სისხლში კორტიზოლის და სასეკო ჰორმონების (ესტროგენების და პროგესტერონის), დონის პროგრესული ზრდა, ზემოქმედებას ახდენს დედის ორგანიზმში იმუნური პასუხის განვითარებაზე, ხელს უწყობს

Th-2-ის პასუხის სტიმულაციას და პროანთებითი ციტოკინების (IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12, TNF- α , IFN- γ) ექსპრესიის ინჰიბიციას (Elenkov I.J., et al., 1997, Piccini M.P., et al., 2000).

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

ორსულობის და მშობიარობის მაგალითზე ნათლად ჩანს, რომ სტეროიდული ჰორმონების შემცველობის ცვლილებები უზრუნველყოფენ ქალში იმუნურ და ანთებით პასუხის, იმუნორეგულატორული მოლეკულების (ციტოკინების) კონცენტრაციის მოდიფიკაციას.

საშვილოსნოში ნაყოფის განვითარების და გადარჩენის პროცესში დიდი მნიშვნელობა ენიჭება პროტექტორულ ასიმეტრიულ ანტისხეულებს (AAb), (მაგალითად, IgG-ს (Malan Borel I., et al., 1991, Marfni R.A., Malan Borel I., 1999)), რომლებიც უზრუნველყოფენ იმუნური პასუხის დროს ფეტოპლაცენტარული კომპლექსში მამის ანტიგენების პროტექციას. თავისი მოლეკულური ასიმეტრიულობის გამო AAb-ს არ გააჩნია ანტიგენების საწინააღმდეგოდ მიმართული იმუნური რეაქციის გამოწვევის უნარი (Cgaoauat G., et al., 1990).

ორსულობის დროს გამოვლენილია მათი მომატება როგორც სისხლის შრატში, ასევე პლაცენტაში, სადაც ისინი უზრუნველყოფენ მამის ანტიგენების ბლოკირებას (Margni R.A., Malan Borel I., 1998).

ცნობილია, რომ AAb-ის სინთეზის რეგულაცია მიმდინარეობს IL-6-ს მონაწილეობით. ამასთან, IL-6-ის დაბალი შემცველობა ასოცირდება AAb-ის მაღალ დონესთან და ორსულობის ნორმალურ მიმდინარეობასთან, მაშინ როცა IL-6-ის მომატებას თან სდევს AAb-ის შემცველობის დაქვეითება და ორსულობის მოშლა (Zenclessen A.C., 2003).

1.3 თავისუფალრადიკალური ჟანგვა და მისი როლი ორსულობის პათოგენეზში

დღესდღეობით კარგადაა ცნობილი, რომ ფიზიოლოგიური პროცესებისა და მრავალი დაავადების პათოგენეზში თავისუფალრადიკალური ჟანგვის პროცესები უმნიშვნელოვანეს როლს ასრულებენ. (Haddan J.I., 2002; Allen R.G., Tresini I., 2000).

თავისუფალრადიკალური ჟანგვის ინტენსივობაზე დამოკიდებული ორგანიზმზე მისი პოზიტიური და ნეგატიური გავლენა. ძუძუმწოვრებში ჟანგბადის რეაქციული ნაერთების დაბალი კონცენტრაციების დადებითი მოქმედება დღეს-დღეობით აღარ არის პარადოქსული. ცნობილია, რომ წყალბადის ზეჟანგის მინიმალური კონცენტრაციები არ აზიანებენ გენომს. პირიქით, ააქტივებენ ანტიოქსიდანტური ფერმენტების გენების ექსპრესიას (Dempe D. et al., 1982). Bcl-2-ის ანტიოქსიდანტურ მოქმედებას საფუძვლად უდევს მისი პროოქსიდანტური აქტივობა, რომელიც ხელს უწყობს 13-ჯერ მეტად აქტიური კატალაზას გენის ექსპრესიას (Steiman H.M., 1995). წყალბადის ზეჟანგი მიტოქონდრიებში ატფ-ის სინთეზის აუცილებელი კომპონენტი (Кондрашова М.Н., Миронова Г.Д., 1971) და ნეიტროფილების ფაგოციტალური აქტივობის

სტიმულატორია (Gamaly L.A. et al., 1994; Klyubin J. et al., 1996). წყალბადის ზეჟანგი მიკრომოლარულ კონცენტრაციებში ასტიმულირებს სუპეროქსიდდისმუტაზას აქტივობას (Kosenko E.A. et al., 1997). რეაქციული ჟანგბადის ზემოქმედებით აქტიურდება აგრეთვე ისეთი ანტიოქსიდანტური ფერმენტების რედოქს-მგრძნობიარე გენების ექსპრესია, როგორცაა გლუტათიონპეროქსიდაზა, ქინონრედუქტაზა, თიორედოქსინი, თიორედოქსინრედუქტაზა, მეტალოთიონინი, ციკლო-ოქსიგენეზა-2 და გლუტამილცისტეინსინთაზა (Thannickal V.J. et al., 2000; Reiter J., 1995).

ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის პროდუქტები დაბალი კონცენტრაციისას ხელს უწყობენ მიტოქონდრიული სუნთქვითი ჯაჭვის ფუნქციონირებას, სტეროიდული და თიროიდული ჰორმონების, პროსტაგლანდინების, პროგესტერონის, პროთრომბინის, კოლაგენის ბიოსინთეზს (Лузиков В.М., 1980). წყალბადის ზეჟანგი მონაწილეობს ინსულინ-ინდუცირებული ღნმ-ის სინთეზის სტიმულაციაში, რიბოსომებში ცილის ფოსფორილირებაში (Larsson R. et al., 1988). ჟანგბადის აქტიური ფორმები უზრუნველყოფენ აგრეთვე მიკროორგანიზმების დეტოქსიკაციას, დესტრუქციას (Кондрашова М.Н., 1999), ანუ დაბალი ინტენსივობისას თავისუფალრადიკალური ჟანგვა უჯრედებში მიმდინარე პროცესებისა და მათი ნორმალური ფუნქციონირების აუცილებელი ეტაპია (Герасимов А.М., 1981).

ფიზიოლოგიურ პირობებში თავისუფალრადიკალური ჟანგვა უწყვეტად, დაბალი ინტენსივობით მიმდინარეობს ორგანიზმში. ჟანგბადი მონაწილეობს მიტოქონდრიების სუნთქვითი ჯაჭვის ფუნქციონირებაში, სადაც ასრულებს ელექტრონების საბოლოო აქცეპტორის როლს. ოქსიგენაზებისა და ოქსიდაზებისათვის კი იგი სუბსტრატის როლს ასრულებს.

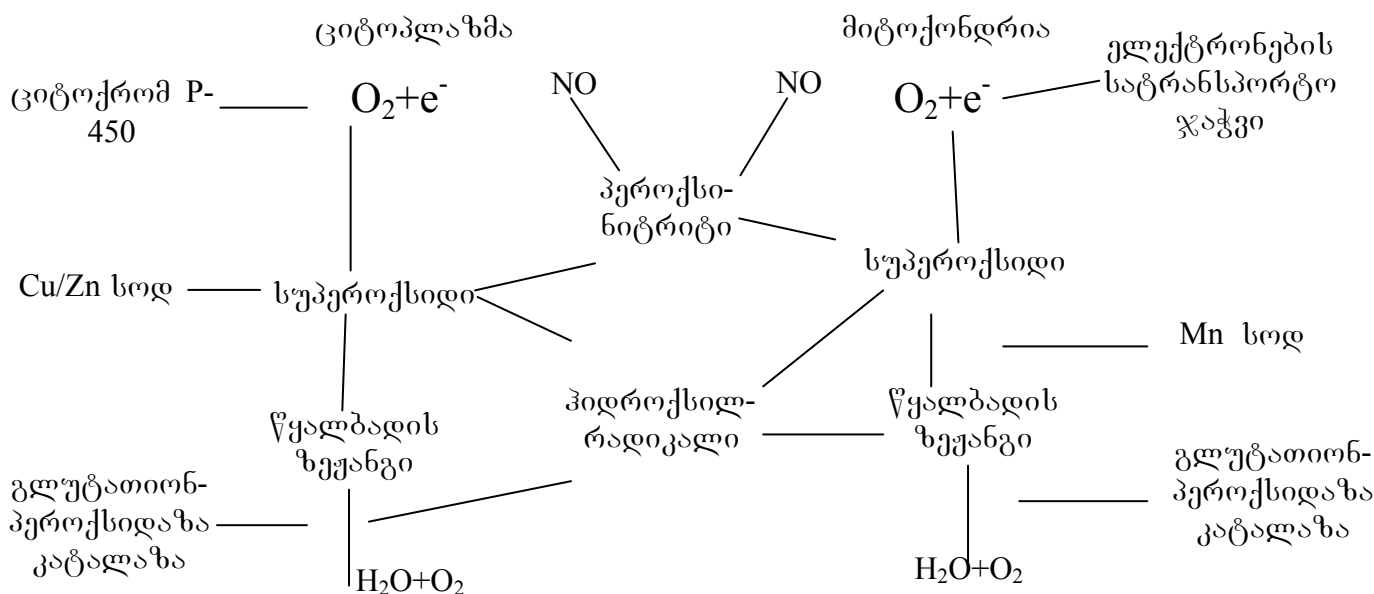
ცნობილია, რომ აერობული ორგანიზმების უჯრედებში

ჟანგბადის თითქმის 95% აღდგება მიტოქონდრიული ციტოქრომოქსიდაზების მიერ, ხოლო დანარჩენი - გადამუშავდება მრავალრიცხოვანი ოქსიდაზების და დეჰიდროგენაზების მონაწილეობით.

უჯრედში არსებობს ჟანგბადის გამოყენების ორი გზა: ოქსიდაზური და ოქსიგენაზური. ოქსიდაზურ რეაქციებში ადგილი აქვს ორგანული ნაერთების (ნახშირწყლების, ცხიმების) თანმიმდევრულ დეჰიდრირებას, შემდგომში მიტოქონდრიებში წყალბადის ატომის ტრანსპორტის საბოლოო ეტაპზე, ფერმენტ ციტოქრომ C ოქსიდაზაზე გადატანით და ჟანგბადის მოლეკულის ოთხელექტრონიანი აღდგენით და წყლის მოლეკულის წარმოქმნით. ჟანგბადის ოქსიდაზური დაჟანგვის შედეგად მიიღება უნივერსალური ბიოლოგიური ნაერთი ატფ და წყალი. ამ პროცესის დროს, რომელიც მუდმივად მიმდინარეობს უჯრედებში შესაძლებელია რეაქციული ჟანგბადის ინტერმედიანტების (ძალიან მცირე კონცენტრაციით - 1%) წარმოქმნა (Hakin J., Torres H., 1981). რეაქციული ჟანგბადის ნაერთები (სუპეროქსიდრადიკალები) წარმოიქმნებიან მიტოქონდრიებში ნახევრად აღდგენილი უბიქინონის არაფერმენტული დაჟანგვის დროს (Raha S. et al., 2000) (სურათი 1). მიტოქონდრიების გარდა რეაქციული ჟანგბადის წყაროს წარმოადგენს პლაზმურ მემბრანაზე განლაგებული NAD(P)H-ოქსიდაზა და 5-ლიპოოქსიგენაზა. NAD(P)H-ოქსიდაზას ექსპრესია დამახასიათებელია სისხლის ფაგოციტური რიგის (ნეიტროფილები, ეოზინოფილები, მაკროფაგების) და ენდოთელური უჯრედებისათვის (Ключин И.В. и др., 1997). 5-ლიპოოქსიგენაზას ექსპრესია დამახასიათებელია ლიმფოციტებისა და ასტროციტებისათვის (Bonizzi G. et al., 2000).

ოქსიგენაზური რეაქციები ძირითადად მიმდინარეობენ მიკროსომალურ სისტემაში ციტოქრომ P-450-ის მონაწილეობით.

ოქსიგენაზურ რეაქციებში ენდოგენური სუბსტრატის მოლეკულის დაჟანგვისას მოლეკულური ჟანგბადი პირდაპირ უერთდება ორგანულ ნაერთებს, რაც ჟანგბადის ერთელექტრონიან, არასრულ აღდენას და სუპეროქსიდრადიკალის წარმოქმნის შესაძლებლობას ქმნის (სურ. 1).



სქემა 4

უჯრედში ჟანგბადის რეაქციული ნაერთების წარმოქმნის სქემა

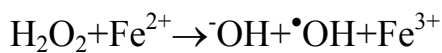
სუპეროქსიდრადიკალების ($O_2^{\bullet-}$) უდიდესი ნაწილი წარმოიქმნება ოქსიდაციურ რეაქციებში.

$O_2^{\bullet-}$ -ის წარმოქმნა შეაძლებელია აგრეთვე სხვადასხვა არაფერმენტულ რეაქციებში კატექოლამინების, ჰიდროქინონების, ლეიკოფლავენების, თიოლების, ტეტრაჰიდროპტერინების და ჰემოგლობინის დაჟანგვის დროს.

მოლეკულური ჟანგბადის ორ ელექტრონიანი დაჟანგვის შედეგად წარმოიქმნება წყალბადის ზეჟანგი (H_2O_2). ეს პროცესი აქტიურად მიმდინარეობს L-ამინომჟავების ოქსიდაზების, აღდგენილ-დეჰიდროგენაზების, NO-სინთაზების, მონოამინოოქსიდაზების, 5-

ლიპოქსიგენაზას, სუპეროქსიდისმუტაზას და მთელი რიგი სხვა ფერმენტების მონაწილეობით (Thannickal V.J. et al., 1998; Reiter R.J., 1995; Турпаев К.Т., 2002).

პეროქსიდრადიკალისაგან განსხვავებით წყალბადის ზეჟანგს უჯრედულ მემბრანებში შედწევისა და მისი სინთეზის ადგილიდან საკმაოდ დიდ მანძილზე გადაადგილებას და უჯრედულ კომპონენტებთან ურთიერთქმედების უნარი გააჩნია. რაც ამ ნაერთის შედარებით მაღალი სტაბილობით და მაღალი რეაქტიულობის უნართა არის განპირობებული. ცვალებადი ვალენტობის მქონე მეტალთა იონებთან (Fe^{2+} , Cu^+ , Mn^{2+}) H_2O_2 -ის ურთიერთქმედებისას (ფენტონის რეაქცია) წარმოიქმნება მაღალრეაქციული ჰიდროქსილრადიკალი HO^\bullet :



ჰიდროქსილრადიკალების წარმოქმნა შესაძლებელია აგრეთვე ჰაბერ-ვაისის რეაქციაშიც წყალბადის ზეჟანგის და სუპეროქსიდრადიკალის ურთიერთქმედების შედეგად, რომელიც კატალიზდება გარდამავალი ჯგუფის მეტალთა იონების მიერ:



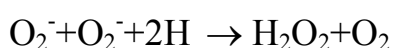
ჰიდროქსილრადიკალი (HO^\bullet) - ხანმოკლე სიცოცხლის მქონე ($\approx 10^{-9}$ წმ) რადიკალია, რომელიც ჟანგავს სხვადასხვა ბუნების ორგანულ ნაერთებს. იგი იწვევს ნუკლეინური მჟავების და ცილების შეუქცევად მოდიფიკაციას, უჯერი ცხიმოვანი მჟავების ზეჟანგური ჟანგვის ჯაჭვური რეაქციების ინიციაციას, DNA-ის დაზიანებას.

მაშასადამე, ჟანგბადის რეაქციული ნაერთები უჯრედების ცხოველქმედების (მიტოქონდრიული სუნთქვის, მიკროსომული ჟანგვის, ლეიკოფლავინების, კატექოლამინების, თიოლების და სხვ.) აუტოდაჟანგვის ჩვეულებრივ მეტაბოლიტებს წარმოადგენენ, ხოლო თავისუფალრადიკალური ჟანგვა - უჯრედის ცხოველქმედების

აუცილებელი კომპონენტია. მისი დონე ორგანიზმში ჩვეულებრივად რეგულირდება ანტიოქსიდანტური სისტემის მიერ (Журавлев А.И., 1982; Кричевская А.А. и др., 1985; Ермак И.С., 1990; Kozlov A.V. et al., 1993; Журавлев Ю.И. и др., 1996), რომელიც წარმოდგენილია ფერმენტული და არაფერმენტული ნაერთების დიდი ჯგუფით, ლოკალიზებული სხვადასხვა სუბუჯრედულ ორგანელებში და უჯრედთაშორისო სითხეში.

ანტიოქსიდანტურ ფერმენტულ სისტემას მიეკუთვნება: კატალაზა, სუპეროქსიდდისმუტაზა, გლუტათიონპეროქსიდაზა, ცერულოპლაზმინი (სურათი 1) (Косовер Н., Косовер Э., 1979; Шайдиев Д.Д., 1985; Ласкаржевская И.А. и соавт., 1990; Лебедева Е.С. и соавт., 1992; Иванов И.И., 1975; Маринов Б.С. и соавт., 1987; Журавлев А.И., 1982; Политова Л.Н. и соавт., 1992; Дурнев А.Ж. и соавт., 1996); ხოლო არაფერმენტულს: ტოკოფეროლი, სეროტონინი, თიროქსინი, სტეროიდული ჰორმონები, ასკორბინის მჟავა, კაროტინოიდები, ჰაპტოგლობინი, უბიქინონი (Владимирова Ю.А. и соавт., 1986; Иванов И.И., 1975; Ломоносов Е.Е. и соавт., 1994; Храпович Н.Г., 1982; Горбань Е.Н., 1989).

სუპეროქსიდდისმუტაზები (სოდ) არსებობს სამი ტიპის: Cu, Zn, სოდ ლოკალიზებული ციტოზოლში; ექსტრაცელულური სოდ, ლოკალიზებული სისხლის პლაზმაში და Mn-სოდ, ლოკალიზებული მიტოქონდრიულ მატრიქსში. სოდ აკატალიზებს სუპეროქსიდრადიკალების (O_2^-) აღდგენის რეაქციას წყალბადის ზეჟანგის წარმოქმნით.



სოდ განიხილება, როგორც ინტეგრალური ანტიოქსიდანტური ფერმენტი, ვინაიდან მისი სუბსტრატი, სუპეროქსიდრადიკალი, წარმოიქმნება არა მარტო მიტოქონდრიული და მიკროსომული

ელექტრონების გადამტან ჯაჭვებში, არამედ ბირთვებში, მიკროსომებში; აგრეთვე ენდოთელურ უჯრედებში ფაგოციტოზის დროს, სხვადასხვა წარმოშობის ქანგვითი სტრესის დროს, დაბალ-მოლეკულური მეტაბოლიტების (გლუტათიონის) აუტოდაქანგვის დროს (Winterbourn C.C., 1995; Вартањан П.С. и соавт., 2001).

დაცვითი ფერმენტების მეორე ჯგუფს მიეკუთვნება გლუტათიონდამოკიდებული ფერმენტები, რომლებიც მონაწილეობენ წყალბადის ზეჟანგის და ორგანული ჰიდროპეროქსიდების დეტოქსიკაციაში. გლუტათიონპეროქსიდაზები არსებობენ ციტოზოლში და მიტოქონდრიებში. გლუტათიონპეროქსიდაზა წყალბადის დონორის სახით იყენებს გლუტათიონს, რომელიც თვით ენდოგენურ ანტიოქსიდანტს წარმოადგენს (Chance B., Sies H., Bovers A., 1979; Ursini F., Bindoli A., 1987).

გლუტათიონპეროქსიდაზა აკატალიზებს რეაქციას ჰიდროგენპეროქსიდსა და ორგანულ პეროქსიდებს და გლუტათიონს შორის და ამ გზით აქვეითებს ლიპიდების პეროქსიდაციის ინტენსივობას (Madiipati K.B., Mernett L.J., 1987).

ანტიოქსიდანტურ ფერმენტულ სისტემას მიეკუთვნება აგრეთვე კატალაზა, რომელიც ურთიერთქმედებს წყალბადის ზეჟანგთან წყლის და მოლეკულური ჟანგბადის წარმოქმნით. გლუტათიონპეროქსიდაზას და კატალაზას გარდა წყალბადის ზეჟანგის დეტოქსიკაციაში მონაწილეობს თიორედოქსინპეროქსიდაზაც. გლუტათიონისა და თიორედოქსინის თიოლური ჯგუფების შემდგომი აღდგენა NADPH-ის მონაწილეობით ხორციელდება.

სისხლის შრატის ძირითადი ანტიოქსიდანტური ფერმენტი - ცერულოპლაზმინია. იგი სუპეროქსიდრადიკალური პეროქსიდაზული და ფეროქსიდაზული აქტივობით ხასიათდება. ფეროქსიდაზური

აქტივობის გამო ცერულოპლაზმინი ქანგავს Fe^{2+} იონებს Fe^{3+} -მდე და ხელს უწყობს მათ ჩართვას აპოტრანსფერინში და ამ გზით სისხლის შრატში თავისუფლდება რკინის იონებისაგან (Fe^{2+}), რომლებიც $\cdot OH$ რადიკალების წარმოქმნის და ლიპიდების ზეჟანგური ქანგვის უშუალო პრომოტორები არიან. უჯრედში $HO\cdot$ -რადიკალების წარმოქმნისაგან დაცვაში მონაწილეობენ აგრეთვე რკინის იონების ხელატორები - ფეროდოქსინი, მეტალოთიონინი, პიკოლინის მჟავა, ჰემოქსიგენაზა, რომლებიც რკინის იონების იმობილიზაციას და ლაბილური ჰემური ჯგუფების მოცილებას უზრუნველყოფენ (Reiter R.J., 1995; Platt J.L., Nath K.A., 1998).

თავისუფალი რადიკალების გენერაციას ხელს უშლის ქინონრედუქტაზა. უჯრედის მემბრანულ კომპონენტებში ლიპიდების პეროქსიდაციის ინიციაციისაგან დაცვაში მონაწილეობენ ასკორბინის მჟავა, ლიპოფილური ანტიოქსიდანტი - ტოკოფეროლი (E ვიტამინი), მელათიონინი და ბილირუბინი. ეს დაბალმოლეკულური ნაერთები ასრულებენ ელექტრონების დონორების როლს და მაღალაქტიური თიონილურ, ალკოქსილურ და პეროქსიდულ რადიკალთა დაუწყვილებელი ელექტრონების ნეიტრალიზაციას უზრუნველყოფენ და ქიმიურად ინერტულ თავისუფალრადიკალურ ნაერთებად გარდაქმნიებიან (Reiter R.J., 1995).

ანტიოქსიდანტური ფერმენტები წარმოქმნიან მეტაბოლურ ჯაჭვს, რომელშიც წინა რგოლის პროდუქტი მომდევნო რგოლის სუბსტრატს წარმოადგენს და ფიზიოლოგიურ პირობებში მკაცრ კონტროლს აწარმოებენ ქანგბადის რეაქციული ნაერთების პროდუქციის ინტენსივობაზე.

ქანგვითი მეტაბოლიზმი წარმოადგენს უმნიშვნელოვანეს ფიზიოლოგიურ ფაქტორს, რომელიც ზეგავლენას ახდენს პლაცენტაში პროლიფერაციის, დეციდუალური ინვაზიის,

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

ჟანგბადის შემცველობის ცვლილებები უზრუნველყოფს სხვადასხვა ტრანსკრიპციული ფაქტორებისა და ბიოლოგიურად აქტიური ნაერთების (VEGF (vascular endothelial growth factor), ლეპტინის, HIF-1 α (hypoxia inducible factor-1 α) და სხვ. ჟანგვითი მეტაბოლიზმის რეგულაციას; აგრეთვე გლიკოლიზის, გლუკოზის ტრანსპორტის, ერთროპოეზისა და ანგიოგენეზის რეგულაციას (Challier JC, Uzan S., 2003, Genbacev O, et al., .1997, Bunn H.F., Poyton R.O., 1996, Wegner R.H., Gassmann M., 1997). პლაცენტაში ჟანგბადის სენსორის როლს მიტოქონდრიები და/ან ჰემოპროტეიდები ასრულებენ (Huppertz B., 2003).

როგორც ზემოთ უკვე აღვნიშნეთ, თავისუფალრადიკალური ნაერთების გენერაციის ინტენსიფიკაცია განპირობებულია ძირითადად, მიტოქონდრიული ელექტრონების სატრანსპორტო ჯაჭვის NADH-უბიქინონ-ოქსიდორედუქტაზულ უბანსა და

ენდოპლაზმურ რეტიკულუმზე ელექტრონების ტრანსპორტის დარღვევით (Freeman B.A., Crapo J.D., 1981).

სუპეროქსიდრადიკალები გენერირდება აგრეთვე ფერმენტული გზით NO-სინთზის, ქსანთინოქიდაზის და NADPH-ოქსიდაზის მიერ (Myatt L., Cui X., 2004). დადგენილია, რომ გესტაციური ასაკის მომატებასთან ერთად იზრდება ანტიოქსიდანტური ფერმენტების აქტივობა და ექსპრესიის ინტენსივობა, ეს შესაძლოა, წარმოადგენს საპასუხო რეაქციას პლაცენტური სისხლის მიმოქცევის ცვლილებებით განპირობებული ჟანგვითი მეტაბოლიზმის აქტივაციაზე (Jauniaux E., 2000). თუ ჟანგბადის თავისუფალი რადიკალების გენერაციის ინტენსივობა აჭარბებს ანტიოქსიდანტური დაცვის სისტემის შესაძლებლობას, ვითარდება ოქსიდაციური სტრესი. ამ შემთხვევაში ადგილი აქვს პროტეინების, ლიპიდების და DNA მოლეკულების განუზღვეველ დაზიანებას და უჯრედის ფუნქციის დაკარგვას. ბოლო წლების შრომებში ნახვენებ იქნა, რომ პროტეინების ოქსიდაციური დაზიანება აინდუცირებს Hsps 70 (heat shock protein 70) ექსპრესიას (Freeman M.I., et al., 1999). Hsps ცილა მოქმედებს როგორც მოლეკულური რეგულატორი, რომელიც უზრუნველყოფს პროტეინების პროტეოლიზისისაგან პრევენციას და წარმოადგენს ადაპტაციურ რეაქციას მიმართულს უჯრედის ოქსიდაციური სტრესის საწინააღმდეგოდ (Su C.-Y., 1998).

ფიზიოლოგიური ორსულობის დროს პლაცენტაში დედისეული არტერიული ცირკულირების აქტივაცია ასოცირდება ჟანგვითი სტრესის ხანმოკლე განვითარებასთან, რომელიც განპირობებულია დისბალანსით სწრაფად მომატებულ ჟანგბადის დაძაბულობასა და ანტიოქსიდანტური სისტემის აქტივობას შორის. ჟანგვითი მეტაბოლიზმის აფეთქება პლაცენტის ნორმალური განვითარების დროს ატარებს მნიშვნელოვან ფიზიოლოგიურ დანიშნულებას,

რომელიც გამოიხატება დიფერენციაციის ინდუქციით (Sun Y., Oberley L.W., 1996, Arrigo A.-P., 1999). მაგალითად, მას შეუძლია ციტოტროფობლასტების გადართვა პროლიფერაციულიდან ინვაზიურ ფენოტიპზე და ამ გზით უზრუნველყოფს ექსტრაბუსუსოვანი ტროფობლასტების ენდომეტრიუმში მიგრაციის სტიმულაციას, სადაც ისინი მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ სპირალური არტერიების გარდაქმნის პროცესში (Genbacev O, et al., 1997, Canigga I., et al., 1996, Kam E.P., et al., 1999).

ჟანგვითი სტრესის პირობებში შესაძლებელია ფოსფოტიდლინოზიტოლ-3-ისა და მიტოგენაქტივირებულ პროტეინკინაზების (PI-3-K, MAPK) სპონტანური აქტივაცია. ფიზიოლოგიური ორსულობის მესამე ტრიმესტრის დროს, ტროფობლასტების კვდომის ინტენსიფიკაციაში, სწორედ ამ კინაზების აქტივაციას ენიჭება მნიშვნელოვანი როლი (Mackova M., 2003). ჟანგვითი სტრესი კოლაგენაზების MMP-2-ის და MMP-99-ის აქტივობაზე ზემოქმედების მეშვეობით არეგულირებს ტროფობლასტების ინვაზიას. ოქსიდაციური სტრესი ორსულობის გართულებების პოტენციურ მიზეზს წარმოადგენს.

ექსტრაბუსუსოვანი ციტოტროფობლასტების მიომეტრიუმში ინვაზიის დარღვევა პირველი ტრიმესტრის განმავლობაში ორსულობის გართულებების განვითარების ერთ-ერთ წინაპირობას წარმოადგენს (Drosens I., 1972). ორსულობის გართულების აღბათობა და გამოსავალი მნიშვნელოვნად დამოკიდებულია სპირალური არტერიების ეპითელიუმში ექსტრაბუსუსოვანი ციტოტროფობლასტების ინვაზიის ხარისხზე (Drosans I., et al., 1972, Takehara Y., et al., 1990). საშვილოსნოს სპირალურ არტერიებში სცინციტოტროფობლასტების ინვაზიის შეზღუდვა ციტოტროფობლასტებში ადგიური მოლეკულების, ინტეგრინების, ექსპრესიის დარღვევასა და

ინვაზირებული ციტოტროფობლასტების აპოპტოზის ინტენსიფიკაციას განაპირობებს (DiFderico E., et al., 1999, Genbasev O., et al., 1999). სპირალური არტერიების არასრული გარდაქმნის შედეგად ადგილი აქვს უტერო-პლაცენტური პერფუზიის დაქვეითებას (KhongT.Yet al., .1986) და იშემიის განვითარებას. პლაცენტის იშემია იწვევს მთელი რიგი მეტაბოლური პროცესების ცვლილებებისა და ოქსიდაციური სტრესის განვითარებას.

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

პლაცენტაში ოქსიდაციური სტრესის ინტენსიფიკაცია შეიძლება, აგრეთვე განპირობებული იყოს დედის ორგანიზმში სისტემური ანთების განვითარებით. გართულებული ორსულობის დროს პაციენტების სისხლის ლეიკოციტებში (Gervasi M.T., et al., 2001, Lee V.M., et al., 2003), ნეიტროფილებსა (Aly A.S., et al., 2004) და მაკროფაგებში (Conrad K.P., et al., 1998) გამოვლენილია რეაქციული ჟანგბადის კონსტიტუციური და ციტოკინ-ინდუცირებული ჰიპერგენერაცია.

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

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

ოქსიდაციური სტრესის ინტენსივობა დამოკიდებულია ინტრაბუსუსოვან არეში ჟანგბადის დაძაბულობის დონეზე და ანტიოქსიდანტური დაცვის სისტემის აქტივობაზე. სინციტიოტროფობლასტები ფრიად მგრძნობიარეა ოქსიდაციური სტრესის მიმართ, ვინაიდან ისინი განლაგებული არიან ბუსუსების ზედაპირზე და სხვა უჯრედებზე ადრე განიცდიან ინტრაბუსუსოვანი pO_2 -ის მავნე ზემოქმედებას. ამის გარდა,

სინციტიოტროფობლასტები სხვა ბუსუსოვან ქსოვილებთან შედარებით ხასიათდებიან ანტიოქსიდანტური ფერმენტების დაბალი შემცველობით (Watson A.L., et al., 1997). ინტრაბუსუსოვან არეში დედისეული სისხლის ნაადრევად, დიდი რაოდენობით შეღწევა, ხშირად ნაადრევი მშობიარობის და სპონტანური აბორტების ერთ-ერთ მიზეზს წარმოადგენს (Jauniaux E., et al., 1994).

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

მაშასადამე, შეიძლება ითქვას, რომ პრეეკლამპსია წარმოადგენს კომპლექსური დარღვევებით ინდუცირებულ მულტისისტემურ სინდრომს.

თავი 2. კვლევის მასალა და მეთოდები

2.1. კლინიკური მასალის მიმოხილვა

(პაციენტების შერჩევა)

კლინიკური დაკვირვებები და ლაბორატორიული კვლევები ჩატარდათ 100 ქალს. აქედან 15 პაციენტი რეპროდუქციული ასაკის ჯანმრთელი, არაორსული ქალია, 25 - ორსული ქალი ორსულობის ფიზიოლოგიური მიმდინარეობით, გესტაციის ვადით 21-36 კვირა (10 ორსული - გესტაციის ვადა 21-27 კვირა, 15 ორსული - გესტაციის ვადა 27-36 კვირა); 60 ორსული ქალი -პრეეკლამფსიით გართულებული ორსულობით, რომელთა სისხლში გამოვლინდა ანტიფოსფოლიპიდური ანტისხეულები (28 ორსული - გესტაციის ვადა 21-27 კვირა, 32 ორსული - გესტაციის ვადა 27-36 კვირა). პრეეკლამფსიის დიაგნოზი ისმებოდა თანამედროვე კლასიფიკაციის კრიტერიუმების (Gifford J.M., et al., 2000) საფუძველზე. კერძოდ, სისტოლური არტერიული წნევა გესტაციის მე-20 კვირის შემდეგ იყო > 140 Hg მმ, დიასტოლური - > 90 Hg მმ. ადგილი ჰქონდა პროტეინურიას, შეშუპებას.

გამოსაკვლევი პაციენტები შერჩეულ იქნენ ქ. თბილისის № 2 სამშობიარო სახლსა და ქალაქის სხვა სამშობიარო სახლებში.

შესწავლილ იქნა ორსულთა ანამნეზური მონაცემები. ორსულთა გამოკვლევების დროს ყურადღება ექცეოდა მემკვიდრეობით ფაქტორებს, ბავშვობაში გადატანილ დაავადებებს, სქესობრივი მომწიფებისა და რეპროდუქციული სისტემის ჩამოყალიბებას. ექსტრაგენიტალურ დაავადებებს, რომლებსაც შეეძლო გამოკვლევის შედეგებზე მოეხდინა გავლენა. მენსტრუალური ფუნქციის გამოკვლევისას ყურადღება გამახვილდა მენარხეს პერიოდზე, მენსტრუაციის

ხანგრძლივობაზე, მტკივნეულობაზე, დაკარგული სისხლის რაოდენობაზე.

სოციალური სტატუსის შესწავლისას მხედველობაში ვიდებდით საცხოვრებელ პირობებს, სტრესული ფაქტორების არსებობას.

ყველა ორსულს უტარდებოდა რუტინული გამოკვლევები: სისხლის საერთო ანალიზი, შარდის ანალიზი, კოაგულოგრამა, საშოს ფლორის ბაქტერიოლოგიური შესწავლა, სასქესო სისტემის ულტრაბგერითი გამოკვლევა, სისხლის ჯგუფის და რეზუს-ფაქტორის განსაზღვრა.

ჩატარებული გამოკვლევების თავისებურებების გათვალისწინებით, ორსულები, რომლებსაც აღენიშნებოდათ ინფექციური ან ექსტრაგენიტალური დაავადებები, განვითარების სხვადასხვა მანკები, გამოსაკვლევ ჯგუფში ჩართულნი არ ყოფილან.

პრეეკლამფსიის დიაგნოსტიკისათვის ყურადღება ექცეოდა ანამნეზს, ობიექტურ ჩივილებსა და კლინიკურ სიმპტომებს.

კვლევის მასალად შერჩეული იყო ორსულების ვენური სისხლი და პლაცენტა. კვლევები ჩატარდა თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის ბაზაზე.

2.2 ლაბორატორული კვლევები

2.2.1 სისხლის იმუნოლოგიური მაჩვენებლების განსაზღვრა

2.2.1.1 *პერიფერიულ სისხლში ანტიფოსფოლიპიდური ანტისხეულების შემცველობის განსაზღვრა*

პერიფერიული სისხლის შრატში ანტიფოსფოლიპიდურ ანტისხეულებს კარდიოლიპინის (ACA), ფოსფატიდილსერინის (APS)

და მგლურას ანტიკოაგულანტის (Lupus index) მიმართ ვსაზღვრავდით ELISA-ს მეთოდით, იმუნოფერმენტულ რიდერზე (რეაქტივი – M.B.S. - Medical Biologikal Servise scl. – მილანი – იტალია).

2.2.1.2 პერიფერიულ სისხლში CMV და HSV მიმართ ანტისხეულების შემცველობის განსაზღვრა

სისხლში CMV და HSV მიმართ ანტისხეულების შემცველობას ვსაზღვრავდით ELISA-ს მეთოდით, იმუნოფერმენტულ რიდერზე. სინჯები და კონტროლები გაიზომა 450 ნმ ფილტრზე, საკონტროლო ფოსოს 620-630 ნმ ფილტრის მნიშვნელობის მიმართ (რეაქტივი – M.B.S. - Medical Biologikal Servise scl. – მილანი – იტალია).

2.2.1.3 პერიფერიულ სისხლში სტეროიდული ჰორმონების შემცველობის განსაზღვრა

სისხლში სტეროიდული ჰორმონების, პროგესტერონის, ესტრადიოლის და ტესტოსტერონის შემცველობას ვსაზღვრავდით ELISA-ს მეთოდით (რეაქტივი – M.B.S. - Medical Biologikal Servise scl. – მილანი – იტალია).

2.2.1.4 T - და B- ლიმფოციტების რაოდენობრივი განსაზღვრა

გამოსაკვლევი ქალების პერიფერიულ სისხლში T- ლიმფოციტების რაოდენობრივი განსაზღვრა ხორციელდებოდა ცხერის ერთროციტებთან სპონტანური E-როზეტოწარმოქმნის მეთოდით, ხოლო B- ლიმფოციტების პროცენტული შემცველობა – ისაზღვრებოდა კომპლემენტური როზეტოწარმოქმნის მეთოდით (Jondal M., et al., 1965, Новиков Д.К., 1987).

2.2.1.5 ლეიკოციტების ინტერფერონული რეაქცია

სისხლის ლეიკოციტების მიერ ინტერფერონის *in vitro* პროდუცირების უნარი ფასდებოდა ვ. დ. სოლოვიოვისა და ტ. ა. ბეკტემიროვის მეთოდით (1991).

2.2.1.6 პერიფერიული სისხლის ლიმფოიდური უჯრედების მაჩვენებლების განსაზღვრა

გამოსაკვლავი ქალების იმუნური სტატუსის შეფასების მიზნით ვსაზღვრავდით შემდეგ პარამეტრებს: პერიფერიულ სისხლში T- და B-ლიმფოციტებსა და მათ სუბპოპულაციებს (T-აქტიური, T-ჰელპერები, T-სუპრესორები).

სისხლის ნეიტროფილების ფაგოციტური აქტივობა ფასდებოდა სამი მაჩვენებლით: ფაგოციტური რიცხვი, ინდექსი, მონელების პროცენტი.

α და γ ინტერფერონების აქტიურობა ფასდებოდა სისხლის ლეიკოციტების მიერ მათი პროდუქციის უნარის შეფასებით *in vitro*.

2.2.1.7 სისხლის ნეიტროფილების ფაგოციტური აქტივობის მაჩვენებლების განსაზღვრა

ფაგოციტოზის შეფასებისათვის ისაზღვრებოდა სამი მაჩვენებელი: ფაგოციტური რიცხვი (ფრ) – შთანთქმის უნარის მქონე ნეიტროფილების რაოდენობა უჯრედების 100 უჯრედზე); ფაგოციტური ინდექსი (ფი) – მიკრობების საშუალო რიცხვი 1 ნეიტროფილზე; ფაგოციტოზის დასრულება (ფდ) - მონელებული მიკრობების პროცენტი მიკრობების საერთო რაოდენობიდან (Кост Е.А., Степко М.Н., 1975, Мотавкина Н.С. и др., 1987).

2.2.2 სისხლის ბიოქიმიური მაჩვენებლების განსაზღვრა რეზონანსის (ეპრ) სპექტროსკოპული მეთოდით

პლაცენტაში და სისხლში უანგეითი ჰომეოსტაზის განსაზღვრის მიზნით ვიყენებდით ელექტრონული პარამაგნიტური რეზონანსის (ეპრ) მეთოდს) (Пулатова М.К., и

ძრ., 1989). ეპრ სპექტროსკოპული კვლევები ტარდებოდა რადიოსპექტრომეტრზე PΘ1307 (რუსეთი), რომელიც ოპერირებს ზემადალ სიხშირეზე 9.77 GHz მოდულაციის სიხშირით 50 kHz თხევადი აზოტის ტემპერატურაზე (-196°C).

სისხლში ვსაზღვრავდით ჟანგბადის (O_2^-), ლიპიდების (LOO^{\cdot}) და აზოტის ჟანგის (NO) თავისუფალრადიკალურ ფორმებს ეპრ სპექტროსკოპიის მეთოდის და შესაბამისი სპინ-ხაფანგების გამოყენებით. თავისუფალი აზოტის ჟანგის განსაზღვრის მიზნით ვიყენებდით სპინ-ხაფანგს ნატრიუმის დიეთილდითიოკარბონატს (DETC) (Sigma). ვაწარმოებდით სისხლის ინკუბაციას DETC-თან (0,34მგ/მლ) და Fe^{2+} -ციტრატთან (0,03 მგ $FeSO_4 \cdot 7H_2O$ + 3,7 მგ ნატრიუმის ციტრეტი ოთახის ტემპერატურაზე 10 წუთის განმავლობაში, რის შემდეგაც ვყინავდით თხევადი აზოტის ტემპერატურაზე. $NO-Fe^{2+}$ - (DETC)₂ – კომპლექსების ეპრ სპექტრების რეგისტრაციას ვახდენდით თხევადი აზოტის ტემპერატურაზე და მიკროტალღოვანი სიმძლავრის მნიშვნელობაზე 20 mVt (Галаган М.Е., и др., 1997).

სისხლში ჟანგბადის თავისუფალი რადიკალების (სუპეროქსიდრადიკალების) განსაზღვრის მიზნით ვიყენებდით სპინ-ხაფანგს 5,5 დიმეთილ-1-პიროლინ-IV-ოქსიდს (DMPO) (SIGMA). ვაწარმოებდით სისხლის ინკუბაციას DMPO-თან (დოზით 50 mM 1 მლ სისხლზე) 3 წუთის განმავლობაში ოთახის ტემპერატურაზე (Xia Y., Zweer J.L., 1997).

სისხლში ლიპიდების თავისუფალი რადიკალების (LOO^{\cdot}) განსაზღვრის მიზნით ვიყენებდით სპინ-ხაფანგს α -ფენილ-tert-ბუთილნიტრონ (PBN) (SIGMA) (SIGMA). ვაწარმოებდით სისხლის ინკუბაციას PBN -თან (დოზით 150 mM/ml PBN tris-HCl ბუფერის 2,5

mM/ml-ში (pH 7.4) (Stoker R., et al., 1987) 3 წუთის განმავლობაში ოთახის ტემპერატურაზე (Xia Y., Zweer J.L., 1997).

სუპეროქსიდრადიკალების (O_2^-) და ლიპოპეროქსიდების LOO^- -ს ეპრ სპექტრებს ვსაზღვრავდით ოთახის ტემპერატურაზე მიკროტალღოვან სიმძლავრეზე 20 mVt. (Kramer H.J., et al., 1994).

2.3. მასალის სტატისტიკური დამუშავება.

ეპრ სპექტროსკოპული მაჩვენებლების სტატისტიკურ ანალიზს ვაწარმოებდით სტანდარტული მეთოდის გამოყენებით, ხოლო სხვაობის სარწმუნო შეფასებას – ვაწარმოებდით სტიუდენტის t კრიტერიუმის გამოყენებით.

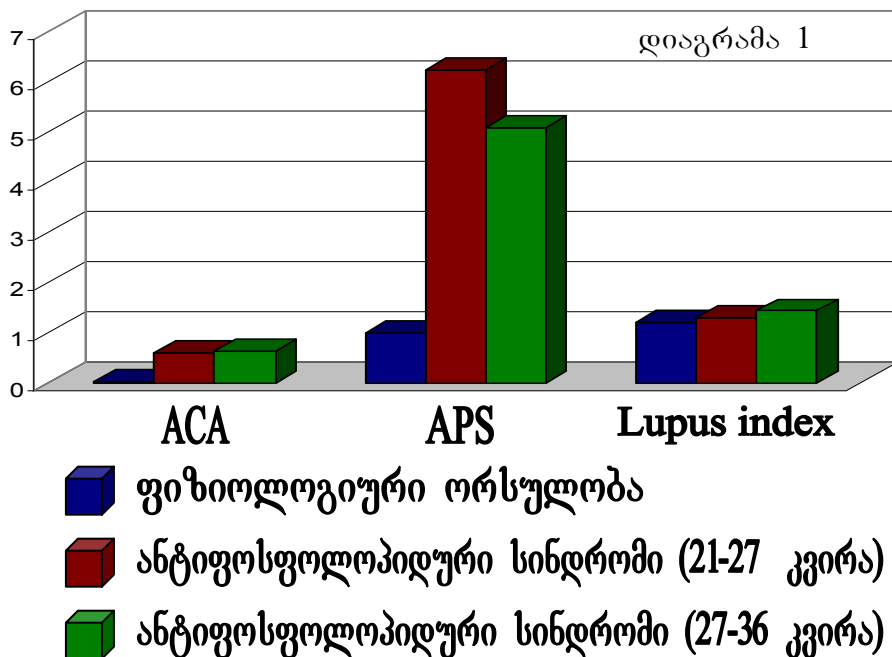
იმუნოლოგიური მაჩვენებლების სტატისტიკურ დამუშავებას ვახორციელებდით ფიშერის ფორმულისა და კომპიუტერული პროგრამების (ვერსიები Excel და SPSS) გამოყენებით.

თავი 3. გამოკვლევის შედეგები

3.1 ორსულთა პერეფერიულ სისხლში ანტიფოსფოლიპიდური ანტისხეულების შემცველობა

ცხრილში N 1 მოყვანილია პრეეკლამფსიით გართულებული ორსულობის დროს გესტაციის მესამე ტრიმესტრში პაციენტების სისხლში ანტიფოსფოლიპიდური სხეულების შემცველობის მაჩვენებლები.

ჩვენი კვლევების შედეგებით დადგინდა, რომ პრეეკლამფსიით გართულებული ორსულობის მიმდინარეობით გამოკვლეული 60 ორსული ქალიდან, 42 ქალს აღმოაჩნდა კარდიოლიპინის მიმართ ანტისხეულების მაღალი შემცველობა, (ანტიკარდიოლიპინური ანტისხეულები (ACA)), აქედან, 5 ქალში პარალელურად გამოვლინდა მგლურას ანტიკოაგულანტი (Lupus index), 10 ორსულ ქალს აღმოაჩნდა ანტიფოსფატიდილსერინის ანტისხეულები (APA), ხოლო 6 ქალს - მხოლოდ მგლურას ანტიკოაგულანტი (Lupus index) (ცხრილი 1, დიაგრამა 1).



ცხრილი 1 ორსული ქალების პერიფერიულ სისხლში ანტიფოსფოლიპიდური ანტისხეულების შემცველობა

	ACA (U/ml)	APS (U/ml)	Lupus index
ფიზიოლოგიური ორსულობა	< 0,030 Opt<0,150	<1,0	<1,2
ანტიფოსფოლიპიდური სინდრომით გართულებული ორსულობა (21-27 კვირა)	0,598±0,109 p<0,001	6,23±1,0 p<0,001	1,3±0,1 p>0,1
N	22	4	4
ანტიფოსფოლიპიდური სინდრომით გართულებული ორსულობა (27-36 კვირა)	0,617±0,118 p<0,001	5,08±1,1 p<0,001	1,43±0,1 p>0,1
N	20	6	7

3.2 ორსულთა პერეფერიულ სისხლში ანტი-CMV Ig და ანტი-HSV IgG შემცველობა

ცხრილში N 2 მოყვანილია პრეეკლამფსიით გართულებული ორსულობის დროს გესტაციის მესამე ტრიმესტრში პაციენტების სისხლში anti-CMV IgG და anti-HSV IgG შემცველობის მაჩვენებლები.

როგორც ცხრილში მოყვანილი მონაცემებიდან გამომდინარეობს, კვლევის შედეგად გამოვლინდა, რომ გამოკვლეული 60 ორსულიდან უმეტესობას აღმოაჩნდა CMV და HSV მიმართ ანტისხეულების შემცველობა (გესტაციის 21-27 კვირა: anti-CMV IgG – 20 ორსულს, anti-HSV IgG – 8 ორსულს; გესტაციის 27-36 კვირა anti-CMV IgG – 25 ორსულს, anti-HSV IgG – 14 ორსულს), რაც გესტაციის ამ ვადაზე იმუნოდეპრესიის გაღრმავებაზე მიუთითებს.

ცხრილი 2 ორსული ქალების პერიფერიულ სისხლში anti-CMV IgG და anti-HSV IgG შემცველობა

	anti-CMV IgG	anti-HSV IgG	anti-CMV IgG anti-HSV IgG
ფიზიოლოგიური ორსულობა (გესტაციის 21-27 კვირა) 1	4	1	-
ფიზიოლოგიური ორსულობა (გესტაციის 27-36 კვირა) 2	7	2	-
ანტიფოსფოლიპიდური სინდრომით გართულებული ორსულობა (გესტაციის 21-27 კვირა) 3	20	8	2
ანტიფოსფოლიპიდური სინდრომით გართულებული ორსულობა (გესტაციის 27-36 კვირა) 4	25	14	7

3.3 ორსულთა პლაცენტის პარამაგნიტური ცენტრების ცვლილებები ანტიფოსფოლიპიდური სხეულების თანაობისას

ცხრილში N3 და დიაგრამა 2 მოყვანილია პლაცენტის პარამაგნიტური ცენტრების მაჩვენებლები: ორსულობის ფიზიოლოგიური მიმდინარეობისა და ანტიფოსფოლიპიდური სხეულების გამოჩენის პირობებში.

როგორც ცხრილში მოყვანილი მონაცემებიდან გამომდინარეობს, ფიზიოლოგიური ორსულობის დროს პლაცენტის ეპრ სპექტრში ვლინდება FeS –ცენტრების, ციტოქრომ P-450-ის, Mn²⁺ და Fe²⁺ იონების და თავისუფალი აზოტის ჟანგის (NO).

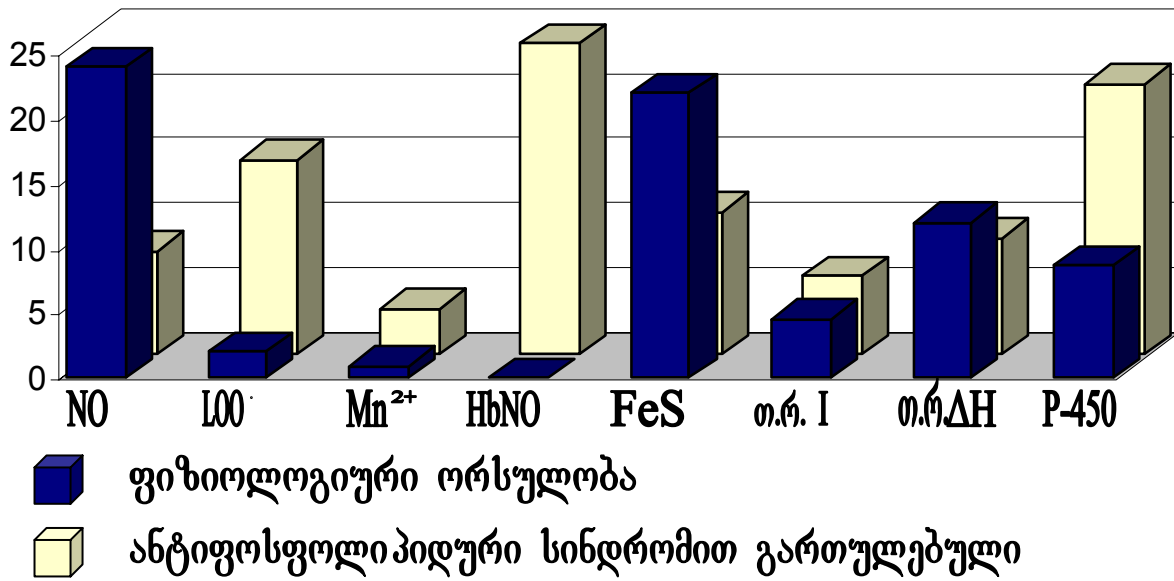
ცნობილია, რომ ადამიანის დროული პლაცენტის მიტოქონდრიებში არსებობს ელექტრონების სატრანსპორტო ჯაჭვის ორი

ტიპი – პირველი პასუხისგებელია ატფ-ის სინთეზზე, ხოლო მეორე მონაწილეობს სტეროიდოგენეზის პროცესებში (Klimek J., et al., 1998). თავისი დანიშნულების მიხედვით პლაცენტის მიტოქონდრიების ელექტრონების სატრანსპორტო ჯაჭვები შეიცავენ ციტოქრომებს სხვადასხვა ტიპებს (ციტოქრომ c-ს და ციტოქრომ P-450-ს), ხოლო ამ ჯაჭვებში მონაწილე FeS-შემცველი ცენტრები მიეკუთვნებიან სხვადასხვა ფერმენტებს (NADH-დეჰიდროგენაზას და ადრენოლექსინს). მიტოქონდრიების სატრანსპორტო ჯაჭვის NADH-დეჰიდროგენაზა მონაწილეობს ელექტრონების ფლავოპროტეიდებიდან ქინონებზე გადატანაში.

ცხრილი 3 პლაცენტის პარამაგნიტური ცენტრები მშობიარობის შემდგომ პლაცენტაში

	NO g _± =,01	LOO	Mn ²⁺	HbNO g _ც =2,01	FeS g =1,94	თ.რ.		ციტ. P-450 g _± =2,25
						I	ΔH	
ფიზიოლოგიური ორსულობა 1	24,0±0,9	2,0±0,8	0,9±1,5	-	22,0±1,9	4,5±0,9	12,0±0,5	8,7±0,9
ანტიფოსფო- ლიპიდური სინდრომით გართულებული ორსულობა 2	8,0±1,1 P ₁₂ <0,001	15,0±1,5 P ₁₂ <0,001	3,5±1,5 P ₁₂ <0,001	24,0±2,3	11,0±1,5 P ₁₂ <0,001	6,0±1,2 P ₁₂ <0,01	9,0±0,6 P ₁₂ <0,01	20,8±1,7 P ₁₂ < 0,001

დიაგრამა 2



ადრენოლოქსინი ასრულებს ელექტრონების დონორის როლს სტეროიდების 11β მდგომარეობაში ჰიდროქსილირების რეაქციაში. ადრენოლოქსინი აღდგება NADPH-დამოკიდებული ადრენოლოქსინრედუქტაზას მიერ და, თავის, მხრივ აძლევს ელექტრონებს ორ ციტოქრომ P-450-ს, რომლებიც 11β მდგომარეობაში სტეროიდების ჰიდროქსილირების და ქოლესტერინის პრეგნენალონამდე დაშლის რეაქციებს აკატალიზებენ. როგორც ცნობილია, (Strauss I.H., et al., 1995), ციტოქრომ P-450 პარამაგნიტურია დაუანგულ დაბალსპინურ მდგომარეობაში.

სტეროიდოგენეზის ინტენსიფიკაციის დროს ფერიციტოქრომ P-450-ის ეპრ სიგნალის ინტენსივობა ($g_1=2,42$; $g_2=2,25$; $g_3=1,92$) მცირდება, რაც განპირობებულია ან სუბსტრატის მიერთებით, და ფერმენტის მაღალსპინურ მდგომარეობაში გადასვლით ($g=8,0$), ან, სუბსტრატის თანაობისას, ერთელექტრონიანი აღდგენის შედეგად არაპარამაგნიტური კომპლექსების წარმოქმნით (Пулатова М.К., и др., 1989). ამ დროს აღდგენილი ადრენოლოქსინის FeS-ცენტრების ეპრ სიგნალის ინტენსივობა მცირდება.

ცხრილში მოყვანილი მონაცემებიდან გამომდინარეობს, რომ ანტიფოსფოლიპიდური სინდრომის დროს ადრენოლოქსინის FeS – შემცველი ცენტრების ეპრ სიგნალის ინტენსივობა 50%-ით მცირდება, ხოლო ციტოქრომ P-450-ის ეპრ სიგნალი 139%-ით იზრდება ფიზიოლოგიურად მიმდინარე ორსულობისათვის დამახასიათებელ მაჩვენებლებთან შედარებით.

ანტიფოსფოლიპიდური სინდრომით გართულებული ორსულობის დროს პლაცენტის ეპრ სპექტრში ვლინდება Mn^{2+} – შემცველი კომპლექსების სიგნალის ინტენსივობის მკვეთრი მომატება, რაც მემბრანული სტრუქტურების დაზიანებით და მიტოქონდრიული სუპეროქსიდდისმუტაზას ინაქტივაციით შეიძლება იყოს განპირობებული (Пулатова М.К., и др., 1989). Mn^{2+} იონების დაგროვება ხელს უწყობს ჟანგბადის რეაქციული ნაერთების (სუპეროქსიდრადიკალების) გაძლიერებულ წარმოქმნას, თავისუფალრადიკალური ჟანგვის პროცესების და მემბრანული ლიპიდების პეროქსიდაციის ინტენსიფიკაციას, რაც პლაცენტის ეპრ სპექტრში ლიპოპეროქსიდების (LOO) ეპრ სიგნალების გამოჩენით ვლინდება.

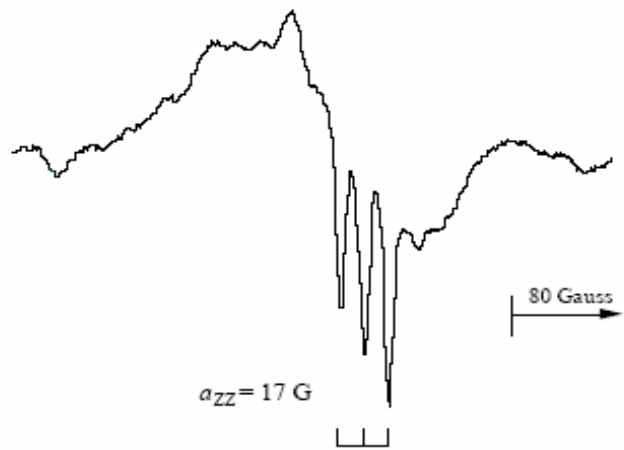
მემბრანული ლიპიდების პეროქსიდაციის პროცესების ინტენსიფიკაცია მემბრანების ფუნქციის დარღვევას, მემბრანული ფერმენტული და რეცეპტორული ცილოვანი კომპლექსების კერძოდ, ტრანსფერინის რეცეპტორის Fe^{3+} –ტრანსფერინის მიმართ მგრძობელობას დაქვეითებას განაპირობებს. უკანასკნელი კი პლაცენტაში ნაყოფის განვითარებისათვის აუცილებელ რკინის შემცველობის დაქვეითებას იწვევს, რაც თავისუფალი რკინის ეპრ სიგნალის ინტენსივობის დაქვეითებით ვლინდება (ცხრილი 3).

ინტერესს წარმოადგენს პლაცენტაში თავისუფალი აზოტის ჟანგის შემცველობის შემცირება ანტიფოსფოლიპიდური სინდრომით

გართულებული ორსულობის დროს (იხ. ცხრილი №6). თავისუფალი აზოტის ჟანგის შემცველობის შემცირებას თან ახლავს ჰემშემცველი ცილების (ციტოქრომ c ოქსიდაზას, GMP-ციკლაზა, ციტოქრომ P-450 და ა.შ.) ნიტროზილირება, რაც HbNO-ს კომპლექსების გამოჩენით ვლინდება).

პლაცენტას მიტოქონდრიული ცილების ნიტროზილირება ელექტრონული ტრანსპორტის შეფერხებას, ენერგოგენეზის და სტეროიდოგენეზის დარღვევას განაპირობებს.

ვვარაუდობთ, რომ აზოტის ჟანგის მიტოქონდრიულ ცილებთან ურთიერთქმედება და ჰემურ რკინასთან კომპლექსების წარმოქმნა პლაცენტაში აზოტის ჟანგის შემცველობის შემცირების ერთ-ერთ მიზეზს წარმოადგენს. არ არის გამორიცხული აგრეთვე არსებული ოქსიდაციური სტრესის პირობებში NO-ს პეროქსინიტრიტად ტრანსფორმაცია.



სურათი 1

HbNO კომპლექსების ეპრ სიგნალი პლაცენტაში ანტიფოსფოლიპიდური სინდრომით გართულებული ორსულობის დროს.

3. 4 ორსულთა პერიფერიულ სისხლში სტეროიდული ჰორმონების შემცველობის ცვლილებები

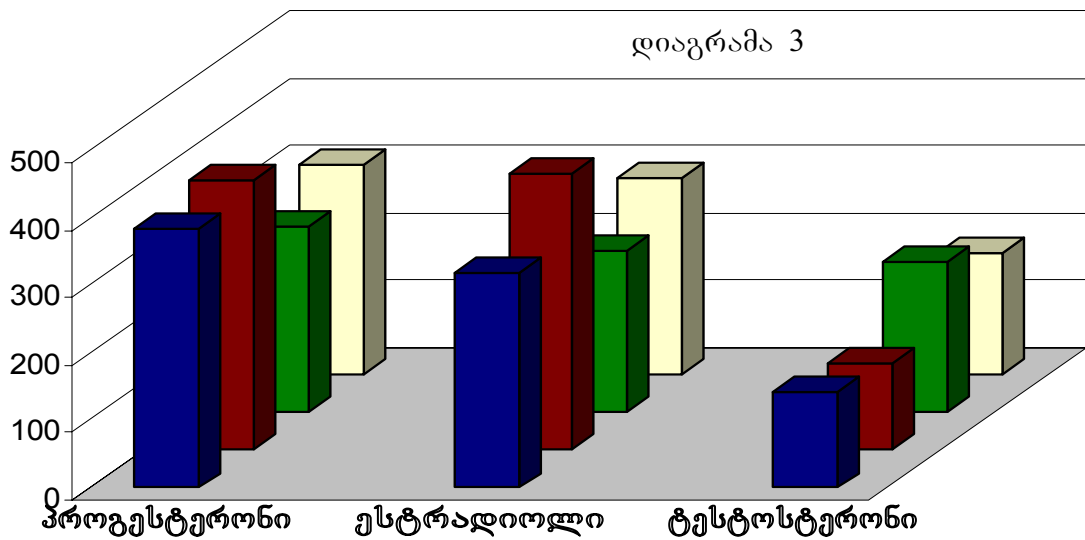
ცხრილში №4 და დიაგრამა №3 მოყვანილია გესტაციის მესამე ტრიმესტრში ორსული ქალების სისხლში სტეროიდული ჰორმონების, პროგესტერონის, ესტრადიოლის და ტესტოსტერონის შემცველობის ცვლილებები ფიზიოლოგიური ორსულობის და პრეეკლამფსიით გართულებული ორსულობის დროს.

ცხრილში მოყვანილი მონაცემებიდან გამომდინარეობს, პრეეკლამფსიით გართულებული ორსულობის დროს პროგესტერონის შემცველობა 32%-ით, ესტრადიოლის - 37%-ით მცირდება, ხოლო ტესტოსტერონის 51%-ით იზრდება ფიზიოლოგიური ორსულობისათვის დამახასიათებელ მაჩვენებლებთან შედარებით.

ცხრილი №4 ორსული ქალების პერიფერიულ სისხლში სტეროიდული ჰორმონების შემცველობა

	პროგესტერონი (ნგ/მლ)	ესტრადიოლი (პგ/მლ)	ტესტოსტერონი (ნგ/მლ)
ფიზიოლოგიური ორსულობა (გესტაციის 21-27 კვირა) 1	1550±78	319±65	142±36
ფიზიოლოგიური ორსულობა (გესტაციის 27-36 კვირა) 2	1610±77 P ₁₂ >0,1	410±48 P ₁₂ >0,1	130±36 P ₁₂ >0,1
ანტიფოსფოლიპიდური სინდრომით გართულებული ორსულობა (გესტაციის 21-27 კვირა) 3	1100±85 P ₁₃ <0,01	239±59 P ₁₃ >0,1	224±42 P ₁₃ >0,1
ანტიფოსფოლიპიდური სინდრომით გართულებული ორსულობა (გესტაციის 27-36 კვირა) 4	1250±83 P ₂₄ <0,01 P ₃₄ >0,1	290±77 P ₂₃ >0,1 P ₃₄ >0,1	180±40 P ₂₃ >0,1 P ₃₄ >0,1

დიაგრამა 3



- ფიზიოლოგიური ორსულობა (21-27 კვირა)
- ფიზიოლოგიური ორსულობა (27-36 კვირა)
- ანტიფოსფოლიპიდური სინდრომი (21-27 კვირა)
- ანტიფოსფოლიპიდური სინდრომი (27-36 კვირა)

როგორც ცნობილია, ფიზიოლოგიური ორსულობის დროს სისხლის პლაზმაში პროგესტერონის მაღალი შემცველობა K^+ იონების შემცველობის შენარჩუნებას და ამ გზით სისხლძარღვების მემბრანული პოტენციალის და რეაქციულობის რეგულაციას უზრუნველყოფს. პრეეკლამსიის დროს სისხლის პლაზმაში პროგესტერონის დონის შემცირება, შესაძლოა, K^+ -ის ჰომეოსტაზის დარღვევის, სისხლძარღვების გლუვი მუსკულატურის უჯრედებში მემბრანული პოტენციალის ცვლილებების, Ca^{2+} ნელი არხების გახსნის და არტერიული წნევის მომატების ერთ-ერთ მიზეზს წარმოადგენს (Losel R.M., et al., 2003).

I. Buhimschi (1995) თანაავტორებთან ერთად აჩვენეს, რომ პროტეინების ინექციები ხელს უწყობდნენ LNAME-ინდუცირებული ჰიპერტენზიის დაქვეითებას ექსპერიმენტულ მაკე ვირთაგვებში.

პრეკლამფსიით გართულებული ორსულობის დროს ჩვენს მიერ გამოვლენილი ტესტოსტერონის შემცველობის მომატება შეესაბამება ლიტერატურულ მონაცემებს (Jirecek S., et al., 2003, Steier J.A., et al., 2002). ამ ჰორმონის შემცველობის მომატება პრეკლამფსიის დროს განპირობებული შეიძლება იყოს პლაცენტაში ციტოქრომ-P-450-არომატაზას ინჰიბიციით ჭარბად სინთეზირებული NO-ს მიერ.

აღნიშნულის გამო მცირდება ესტროგენების შემცველობა პაციენტების სისხლში. მრავალრიცხოვანი კვლევები მოწმობენ ესტრადიოლის მნიშვნელოვანი როლის შესახებ არტერიული წნევის რეგულაციაში (Svedas E., et al., 2002). ითვლება, რომ ეს პროცესი ხორციელდება NO-დამოკიდებული მექანიზმით ესტრადიოლის რეცეპტორების მონაწილეობით, რომლებიც ზეგავლენას ახდენენ ენდოთელური NO-სინთაზას აქტივობაზე (eNOS) კომპლექსის PI3-კინაზა-სერინ-ტრიონინ Akt-კინაზა აქტივაციის გზით (Losel R.M., et al., 2003).

მაშასადამე, მიღებული შედეგებისა და საკუთარი მონაცემების ანალიზის საფუძველზე შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ ჩვენს მიერ გამოვლენილი ჰორმონული ჰომეოსტაზის დარღვევა პრეკლამფსიის დროს მნიშვნელოვან როლს ასრულებს პრეკლამფსიისათვის დამახასიათებელი ენდოთელური დიფუნქციის პათოგენეზში. ვაზოდilatაციური ჰორმონების (პროტეინების და ესტრადიოლის) შემცველობის შემცირება სისხლძარღვების რეაქციულობის მომატების და ჰიპერტენზიის განვითარების ერთ-ერთ მიზეზს წარმოადგენს.

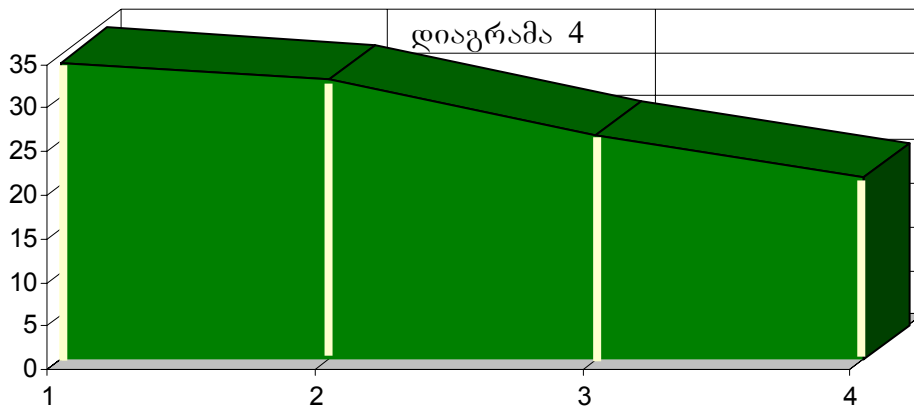
3.5 ორსულთა პერეფერიულ სისხლში ჟანგბადის პარციალური წნევის (pO₂) ცვლილებები

ცხრილში N5 და დიაგრამა №4 მოყვანილია მონაცემები ორსული ქალების სისხლში ჟანგბადის პარციალური წნევის (pO₂) ცვლილებები თაობაზე.

ჩვენი კვლევების შედეგად დადგინდა, რომ ორსული ქალების სისხლში პრეეკლამფსიით გართულებული ოქსულობის დროს სტატისტიკურად სარწმუნოდ მცირდება ჟანგბადის პარციალური წნევი (ფიზიოლოგიური pO₂= 34,0 2,8; პრეეკლამფსია - pO₂=25,6 3,0), რაც ჰიპოქსიის განვითარებაზე მიუთითებს.

ცხრილი 5 ორსული ქალების სისხლში ჟანგბადის პარციალური წნევა (pO₂)

		pO ₂
ფიზიოლოგიური ორსულობა (გესტაციის 21-27 კვირა)	1	34,0±2,8
ფიზიოლოგიური ორსულობა (გესტაციის 27-36 კვირა)	2	32,0±2,5 P ₁₂ >0,1
ანტიფოსფოლიპიდური სინდრომით გართულებული ორსულობა (გესტაციის 21-27 კვირა)	3	25,6±2,0 P ₁₃ <0,01
ანტიფოსფოლიპიდური სინდრომით გართულებული ორსულობა (გესტაციის 27-36 კვირა)	4	20,9±2,8 P ₂₄ <0,01 P ₃₄ <0,01



- 1 – ფიზიოლოგიური ორსულობა (გესტაციის 21-27 კვირა)
- 2 - ფიზიოლოგიური ორსულობა (გესტაციის 27-36 კვირა)
- 3 - ანტიფოსფოლიპიდური სინდრომი (გესტაციის 21-27 კვირა)
- 4 - ანტიფოსფოლიპიდური სინდრომი (გესტაციის 27-36 კვირა)

3.6 ორსულთა პერეგერულ სისხლში თავისუფალი აზოტის ჟანგის შემცველობის ცვლილებები

ცხრილში N6 და დიაგრამა №5 მოყვანილია მონაცემები ორსული ქალების სისხლში თავისუფალი აზოტის ჟანგის შემცველობის ცვლილებების შესახებ ფიზიოლოგიური და პრეეკლამფსიით გართულებული ორსულობის დროს.

როგორც ქვემოთ მოყვანილი მონაცემებიდან გამომდინარეობს, პრეეკლამფსიის დროს თავისუფალი ჟანგის შემცველობა 32%-ით მცირდება საკონტროლო მაჩვენებლებთან შედარებით. პრეეკლამფსიით გართულებული ორსულობის დროს ქალების სისხლში ვლინდება აზოტის ჟანგის ჰემურ რკინასთან კომპლექსების (HbNO) ინტენსიური ეპრ სიგნალი.

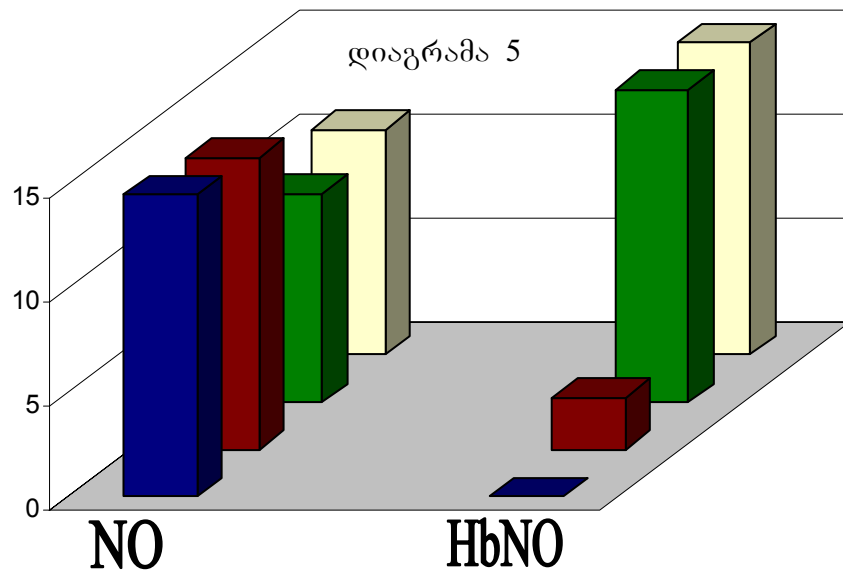
როგორც ცნობილია, ერთროციტების ჰემოგლობინი ხასიათდება აზოტის ჟანგის მიმართ გაცილებით მაღალი აფინობით, ვიდრე ჟანგბადის მიმართ (Jia L., et al., 1996). ფიზიოლოგიურ პირობებში სისხლში HbNO-კომპლექსების დაბალი კონცენტრაციები (აზოტის

ჟანგის ჟანგბადთან შედარებით დაბალი შემცველობის გამო) პრაქტიკულად არ დეტექტირდება ეპრ მეთოდით (Perutz M.F. 1996). მაგრამ, სხვადასხვა პათოლოგიური მდგომარეობების დროს ჰიპოქსიის პირობებში, NO-ს გაძლიერებული წარმოქმნისას შესაძლებელი ხდება HbNO-კომპლექსების წარმოქმნა. ეს კომპლექსები გამოვლენილ იქნა ჯერ კიდევ ადრინდელ ნაშრომებში ორსული ქალების სისხლში ძლიერი ტოქსიკოზის (Чхаидзе Т., и др., 2000?), ორსულობის ნაადრევი შეწყვეტის საშიშროებისა (Khugashvili R. et al., 2000) (Khugashvili N., et al., 2000) და სხვადასხვა გენეზის ინფექციური დაავადებების დროს (Хочава М., и др., 2002).

NO-ს ჰემოგლობინთან შეკავშირება მოცირკულირე სისხლში თავისუფალ NO-ს შემცველობის მკვეთრ შემცირებას განაპირობებს და აგრეთვე ხელს უწყობს ჰემოგლობინის ჟანგბადის სატრანსპორტო ფუნქციის შეზღუდვას, რაც ჰიპოქსიის ხარისხის ზრდასა და ოქსიდაციური სტრესის გაღრმავებას უწყობს ხელს.

ცხრილი N 6 ორსული ქალების პერიფერიულ სისხლში თავისუფალი აზოტის ჟანგის შემცველობა

	NO	HbNO
ფიზიოლოგიური ორსულობა (გესტაციის 21-27 კვირა) 1	14,5±0,7	-
ფიზიოლოგიური ორსულობა (გესტაციის 27-36 კვირა) 2	14,0±0,8 P ₁₂ >0,1	2,5±0,9
ანტიფოსფოლიპიდური სინდრომით გართულებული ორსულობა (გესტაციის 21-27 კვირა) 3	10,0±0,8 P ₁₃ <0,01	15,0±1,6 P ₂₃ <0,01
ანტიფოსფოლიპიდური სინდრომით გართულებული ორსულობა (გესტაციის 27-36 კვირა) 4	10,8±0,7 P ₁₄ <0,01 P ₃₄ >0,1	15,0±1,6 P ₂₄ <0,01 P ₃₄ >0,1



- ფიზიოლოგიური ორსულობა (21-27 კვირა)
- ფიზიოლოგიური ორსულობა (27-36 კვირა)
- ანტიფოსფოლიპიდური სინდრომი (21-27 კვირა)
- ანტიფოსფოლიპიდური სინდრომი (27-36 კვირა)

3.7 ორსულთა პერეფერიულ სისხლში სუპეროქსიდ- და ლიპოპეროქსიდ რადიკალების შემცველობა

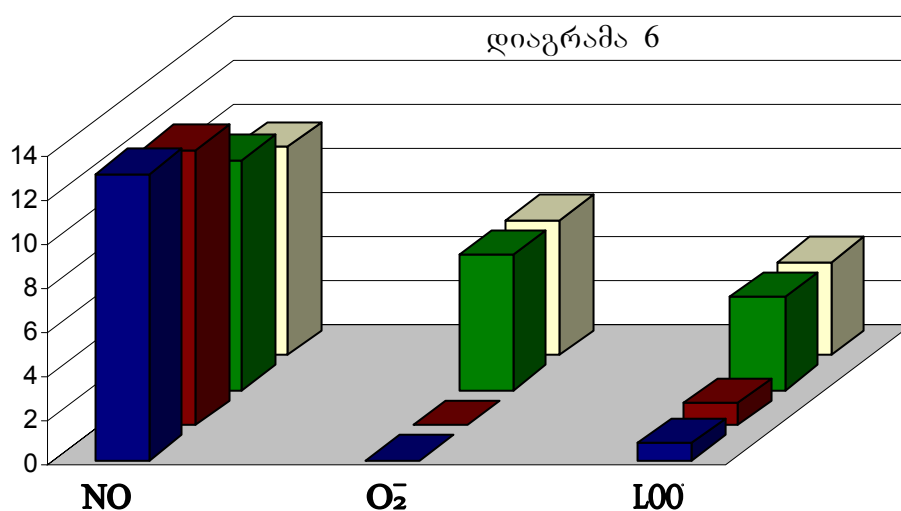
ცხრილში N7 და დიაგრამა №6 მოცემულია ჟანგბადის და ლიპიდების თავისუფალრადიკალური ნაერთების შემცველობის ცვლილებები ორსული ქალების სისხლში გესტაციის ვადით 21-36 კვირა პრეეკლამფსიით გართულებული ორსულობის დროს და სისხლში ანტიფოსფოლიპიდური ანტისხეულების თანაობისას.

ცხრილში მოცემული მონაცემებოდან გამომდინარეობს, რომ პრეეკლამფსიის დროს ორსულთა სისხლში მკვეთრად იზრდება ჟანგბადის და ლიპიდების თავისუფალრადიკალური ნაერთების

შემცველობა, რაც ოქსიდაციური სტრესის განვითარების შესახებ მეტყველებს.

ცხრილი 7 ორსული ქალების პერიფერიულ სისხლში სუპეროქსიდ- და ლიპოპეროქსიდ- რადიკალების შემცველობა

	NO g=2,03	O ₂ ⁻	LOO [·]
ფიზიოლოგიური ორსულობა (გესტაციის 21-27 კვირა) 1	25,9±0,1	-	0,8±0,1
ფიზიოლოგიური ორსულობა (გესტაციის 27-36 კვირა) 2	24,9±0,1	-	1,0±0,1
ანტიფოსფოლიპიდური სინდრომით გართულებული ორსულობა (გესტაციის 21-27 კვირა) 3	20,8±1,0 P ₁₃ <0,001	6,1±0,7	4,2±0,7 P ₁₃ <0,001
ანტიფოსფოლიპიდური სინდრომით გართულებული ორსულობა (გესტაციის 27-36 კვირა) 4	18,8±1,2 P ₁₃ <0,001 P ₄₃ >0,1	6,1±0,7 P ₄₃ >0,1	4,2±0,7 P ₂₄ <0,001 P ₄₃ >0,1



- ფიზიოლოგიური ორსულობა (21-27 კვირა)
- ფიზიოლოგიური ორსულობა (27-36 კვირა)
- ანტიფოსფოლიპიდური სინდრომი (21-27 კვირა)
- ანტიფოსფოლიპიდური სინდრომი (27-36 კვირა)

3.8 სისხლის იმუნოლოგიური მაჩვენებლების ცვლილებები

ანტიფოსფოლიპიდური სინდრომით გართულებული პრეეკლამფსიის დროს, ორგანიზმის იმუნოლოგიური რეზისტენტობის დონის შეფასების მიზნით, ჩვენ შევისწავლეთ პერიფერიული სისხლის ლიმფოციტური უჯრედების ფუნქციური და რაოდენობრივი ცვლილებები.

ანტიფოსფოლიპიდური სინდრომით გართულებული პრეეკლამფსიის დროს, ლიმფოციტური უჯრედების სუბპოპულაციის შესწავლისას, დაფიქსირდა ამ უჯრედების ფუნქციური აქტივობისა და ფენოტიპის გადანაწილების თავისებური ცვლილებები.

დადგენდა: T- ლიმფოციტების საერთო რაოდენობისა (50,4%-მდე) და მისი აქტიური ფრაქციის (26,5%-მდე) შემცირების ფაქტი. შემცირდა T- ლიმფოციტების ჰელპერების რაოდენობა (26%-მდე) და იმუნორეგულაციის ინდექსი (1,93-მდე) (ცხრილი 8).

თუ ფიზიოლოგიური ორსულობის III ტრიმესტრის ბოლოს B ლიმფოციტების შემცველობა პრაქტიკულად არ განსხვავდება არაორსული ქალებისათვის დამახასიათებელი ანალოგიური მაჩვენებლებისაგან (24,1% და 24,5%), ანტიფოსფოლიპიდური სინდრომით გართულებული პრეეკლამფსიის დროს ეს მაჩვენებელი სტატისტიკურად სარწმუნოდ მცირდება 20,7%-მდე ($p < 0,005$).

ანტიფოსფოლიპიდური სინდრომით გართულებული პრეეკლამფსიის დროს ნეიტროფილების ფაგოციტური აქტივობის მაჩვენებელი ($\varphi_n=67,3\%$, $\varphi_b=3,8\%$ $\varphi_1=58,1\%$) მცირდებოდა ფიზიოლოგიური ორსულობისათვის დამახასიათებელ ანალოგიურ მაჩვენებლებთან შედარებით ($\varphi_n=72,1\%$, $\varphi_b=5,5\%$, $\varphi_1=66,3\%$).

კვლევის შედეგად მიღებული მონაცემების ანალიზის საფუძველზე შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ ფიზიოლოგიური ორსულობის III ტრიმესტრის ბოლოს გარკვეული ხარისხის იმუნოდეპრესიაა დამახასიათებელი, რაც ვლინდება T - ჰელპერების უჯრედების შემცველობის შემცირებით (34,4%-მდე), T – სუპრესორების რაოდენობის მომატებით (19,3%-მდე) და იმუნორეგულაციის ინდექსის მკვეთრი დაქვეითებით (1,78-მდე) ჯანმრთელი არაორსული ქალებისათვის დამახასიათებელ მაჩვენებლებთან შედარებით.

გამოვლენილია აგრეთვე ნეიტროფილების ფაგოციტური აქტივობის ($\phi_n=68,4\%$, $\phi_b=4,6\%$, $\phi_1=57,6\%$ -მდე) შემცირება, ინტერფერონების (IFN α და IFN γ) დონის მკვეთრი დაქვეითება.

ორსულობის პათოლოგიური მიმდინარეობისას სისხლის იმუნოლოგიური მახასიათებლების ცვლილებები კიდევ უფრო ძლიერდება, რაც იმუნოდეფიციტის გაღრმავებაზე მიუთითებს. აღსანიშნავია, რომ იმუნოდეფიციტის ხარისხი კორელირებს ორსულობის ვადასთან.

ჩატარებული კვლევის შედეგების ანალიზის საფუძველზე შეიძლება დავასკვნათ: ანტიფოსფოლიპიდური სინდრომით გართულებული ორსულობის დროს სისხლის ლიმფოციტური უჯრედების სუბპოპულაციის შემადგენლობის შესწავლისას დაფიქსირებულია ამ უჯრედების ფუნქციური აქტივობისა და ფენოტიპის გადანაწილების თავისებური ცვლილება.

დადგინდა: სისხლში T - ლიმფოციტების საერთო რაოდენობისა და მათი აქტიური ფრაქციის (T $_a$), B-ლიმფოციტების რაოდენობის მკვეთრი შემცირება; გამოვლინდა T- ლიმფოციტების სუპრესორული პოპულაციის რაოდენობრივი ზრდა.

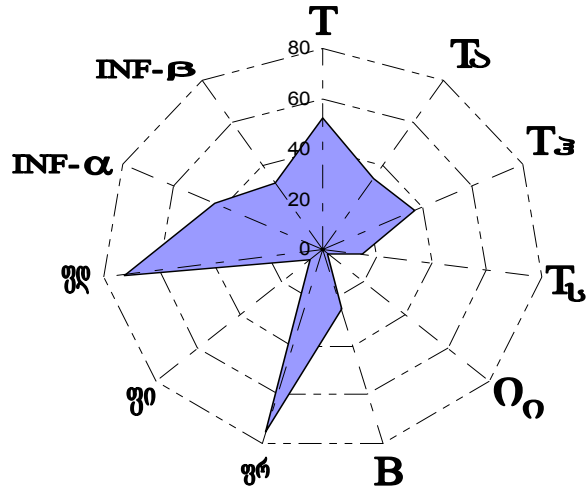
ცხრილი 8

ორსული ქალების პერიფერიული სისხლის იმუნოლოგიური მაჩვენებლები

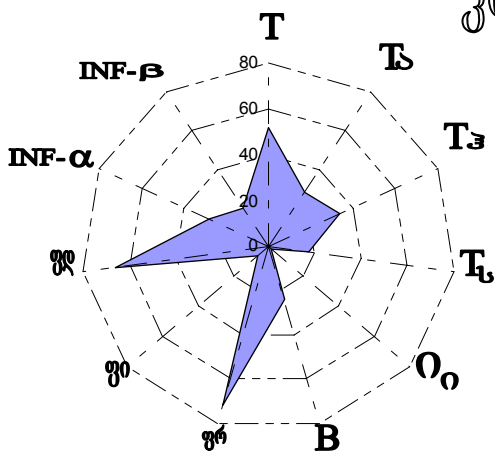
	T	T _s	T ₃	T _s	ო ₀	B	ფრ (Φ _h) (%)	ფი (Φ _b) (%)	ფდ (Φ _i) (%)	INFα (ერთ/მლ)	INFγ (ერთ/მლ)
კონტროლი	52,6± 0,3	33,4± 0,4	36,6 ±0,3	14,6 ±0,4	2,5± 0,3	24,5 ±0,4	75,5± 0,4	6,3±0,3	72,6± 0,5	43,4±0,6	31,8±0,7
ფიზიო- ლოგიური ორსულობა (21-27 კვირა)	51,7±0, 3	28,3± 0,3	33,9 ±0,4	17,3 ±0,5	1,78 ±0,2 *	24,1 ±0,3	72,1± 0,9 *	5,5±0,3	66,3± 0,3 *	28,3±0,5 *	20,4±0,6 *
ფიზიო- ლოგიური ორსულობა (27-36 კვირა)	53,8±0, 5	29,1± 0,4	34,4 ±0,3	19,3 ±0,4	1,78 ±0,5 *	23,1 ±0,5	68,4± 0,8 *	4,6±0,3 *	57,6± 0,3 *	26,3±0,3 *	18,5±0,5 *
AFA გართულებული პრეეკლამფსია(21-27 კვირა)	50,4±0, 4	26,5± 0,3	33,2 ±0,3	19,3 ±0,5 *	1,88 ±0,3 *	20,7 ±0,4 *	66,7± 0,9 *	3,8±0,3 * **	59,1± 0,4 *	23,2±05 *	15,3±0,3 * **
AFA გართულებული პრეე- კლამფსია (27-36 კვირა)	51,4±0, 3	27,0± 0,2	34,0 ±0,6	22,0 ±0,3 * **	1,90 ±0,3 *	21,0 ±0,3 * **	66,0± 0,8 *	3,6±0,3 *	60,1± 0,3 *	24,5±0,3 *	16,4±0,3 *

* - სარწმუნო ცვლილებები საკონტროლო მაჩვენებლებთან შედარებით.

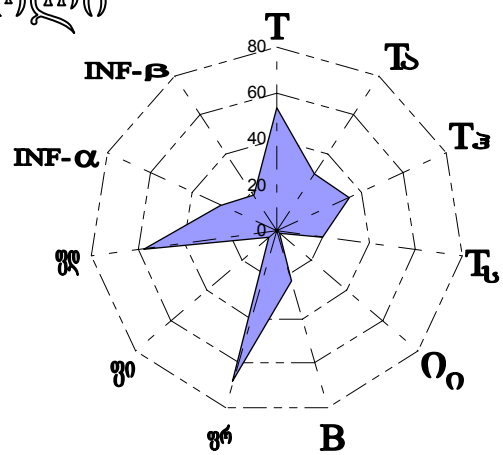
** - სარწმუნო ცვლილებები ფიზიოლოგიური ორსულობისათვის შესაბამის მაჩვენებლებთან შედარებით.



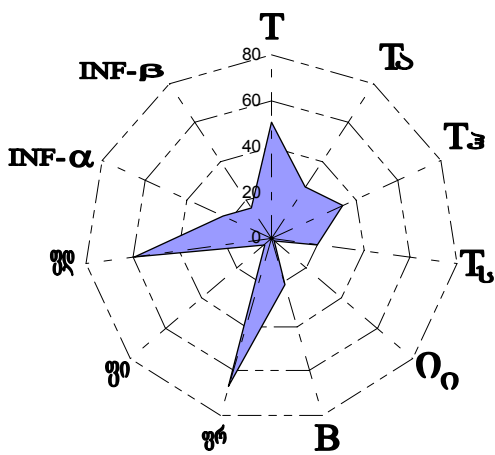
კონტროლი



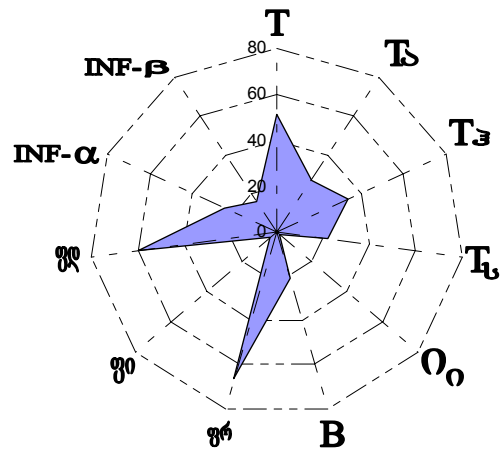
ფიზიოლოგიური ორსულობა
(21-27 კვირა)



ფიზიოლოგიური ორსულობა
(27-36 კვირა)



ანტიფოსფოლიპიდური სინდრომი
(21-27 კვირა)



ანტიფოსფოლიპიდური სინდრომი
(27-36 კვირა)

4. კვლევის შედეგების განხილვა (განსჯა)

ჩვენი კვლევების შედეგებით დადგინდა, რომ პრეეკლამფსიით გართულებული ორსულობის მიმდინარეობით გამოკვლეული 60 ორსული ქალიდან, 42 ქალს აღმოაჩნდა კარდიოლიპინის მიმართ ანტისხეულების მაღალი შემცველობა, (ანტიკარდიოლიპინური ანტისხეულები (ACA)), აქედან, 5 ქალში პარალელურად გამოვლინდა მგლურას ანტიკოაგულანტი (Lupus index), 10 ორსულ ქალს აღმოაჩნდა ანტიფოსფოტიდილსერინის ანტისხეულები (APA), ხოლო 6 ქალს - მხოლოდ მგლურას ანტიკოაგულანტი (Lupus index) (ცხრილი 1).

ცნობილია, რომ სისხლში აუტოიმუნური ანტიფოსფოლიპიდური ანტისხეულების გამოჩენა მნიშვნელოვან ზეგავლენას ახდენს ორგანიზმის ჰორმონულ და ოქსიდაციურ ჰომეოსტაზზე.

ლიტერატურული მონაცემები მოწმობენ, რომ აუტო-ანტიფოსფოლიპიდური ანტისხეულების წარმოქმნის ერთ-ერთი მიზეზია ლიპიდების თავისუფალრადიკალური ჟანგვის ინტენსიფიკაცია და ლიპოპეროქსიდული რადიკალების დაგროვება (Pratico D., et al., 1999). კარდიოლიპინის მიმართ ანტისხეულების წარმოქმნა (ACA) სისხლის პლაზმაში ლიპიდების პეროქსიდაციის ინტენსიფიკაციის აღიარებული მარკერის, F2-იზოპროსტანების შემცველობის მომატებასთან კორელირებს (Morrow J.D., Roberts L.J., 1996, Iuliano L., et al., 1997). თავის მხრივ, ანტიფოსფოლიპიდური ანტისხეულები ჟანგბადის რეაქციული ნაერთების გენერატორების, მემბრანოშეკავშირებული ფერმენტების, MAP-კინაზების (Simoncini S., et al., 2005), მათ მიერ რეგულირებადი ტრანსკრიპციული ფაქტორების (Kyriakis J.M., Avruch J., 2001) საშუალებით ხელს უწყობს პროანთებითი უჯრედების აქტივობას, ამ უჯრედების მიერ ჟანგბადისა და აზოტის რეაქციული ნაერთების თავისუფალრადიკალური ფორმების გენერაციას.

დადგენილია უარყოფითი კორელაცია ანტიფოსფოლიპიდური ანტისხეულების შემცველობას და HDL-დამოკიდებული ანტიოქსიდანტური ფერმენტის, პარაოქსანაზას აქტივობას შორის (Alves vJ., Grima B., 2003, Durrington P.N., et al., 2001).

არაორსულ ქალებში სისტემური მგლურას ანტიკოაგულანტის (lupus erythematosus) დროს გამოვლენილია IL-2-ის და IL-12-ის პროდუქციის შემცირება T- ლიმფოციტების, პერიფერიული სისხლის მონონუკლეალური უჯრედების (Horowitz D.A., et al., 1998, Liu T.F., Jones B.M., 1998) და B ლიმფოციტების (Liu T.F., et al., 1997) მიერ, რაც სხვადასხვა ფაქტორის ზემოქმედებითაა განპირობებული, Th2 ციტოკინების დამორგუნველი მოქმედების ჩათვლით. მგლურას ანტიკოაგულანტის გამოჩენისას გამოვლენილია Th2 ციტოკინის, IL-10-ის, პროდუქციის მნიშვნელოვანი ზრდა (Liorente L., et al., 1993, Llorente L., et al., 1994, Lauwerys B.R., et al., 2000). სისტემური მგლურას ანტიკოაგულანტის დროს პაციენტების სისხლის შრატში დადგენილია კორელაცია IL-10-ის მაღალ შემცველობას, დაავადების კლინიკურ და სეროლოგიურ აქტივობას და ანტი-დნმ-ის ანტისხეულების კონცენტრაციას შორის (Haussiau F.A., 1995, Park Y.B., et al., 1998, Grondal G., et al., 2000). დადგენილია, რომ IL-12 აინჰიბირებს IL-10-ის მიერ სპონტანურად სტიმულირებული იმუნოგლობულინების და ანტი-დნმ ანტისხეულების პროდუქციას (Houssiau F.A., et al., 1997).

აქედან გამომდინარე, IL-10/IL-12 ბალანსი მნიშვნელოვან როლს ასრულებს უჯრედების არაადეკვატური იმუნური პასუხის რეგულაციაში სისტემური მგლურას ანტიკოაგულანტის გამოჩენის დროს.

ჯანმრთელი ორსული ქალების ორგანიზმში იმუნორეგულაციის ცვლილებების ინდუცირება ხორციელდება ფეტო-პლაცენტარული ურთიერთქმედების დონეზე და არ ხასიათდება სისტემური ეფექტით.

სისტემური მგლურას ანტიკოაგულანტის გამოჩენისას ორსული ქალის იმუნური სისტემა განიცდის ცვლილებას და ზემოქმედებას ახდენს ორსულობის მიმდინარეობაზე. ამ თვალსაზრისით განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია პროგნოსტიკის და ესტროგენების მონაწილეობა Th1/Th2 ბალანსის რეგულაციაში, რომელიც ვლინება როგორც ფეტო-პლაცენტარულად, ასევე ზოგადად მთელს ორგანიზმში. ორსულობის დროს ესტროგენების და პროგნოსტიკის მაღალი კონცენტრაციები უჯრედული იმუნური პასუხის (Th1 ციტოკინები) ინჰიბიციას და Th2 ციტოკინების პროდუქციის ინდუქციას უზრუნველყოფენ. არსებული ლიტერატურის (Doria A., et al., 2002) და ჩვენი კვლევების მონაცემებიდან (ცხრილი 1) ნათლად ჩანს, რომ სისტემური მგლურას ანტიკოაგულანტის გამოჩენის დროს დედის ორგანიზმში ჰორმონული სტატუსი ცვლილებას განიცდის. კერძოდ, ორსულობის მეორე და მესამე ტრიმესტრში, როდესაც ჰორმონოპოეზი ძირითადად პლაცენტაში მიმდინარეობს, ხდება სისხლის პლაზმაში ესტრადიოლის და პროგნოსტიკის კონცენტრაციის შემცირება (ჯანმრთელი ორსული ქალებისათვის დამახასიათებელ შესაბამის მაჩვენებლებთან შედარებით), რაც განპირობებული შეიძლება იყოს პლაცენტის ჰორმონოპოეზული ფუნქციის დაქვეითებით. ეს უკანასკნელი ჰუმორული (Th2) პასუხის დაქვეითებას და პაციენტთა მდგომარეობის გაუარესებას განაპირობებს. (Houssiau F.A., et al., 1997).

მაშასადამე, სისტემური lupus erythematosus-ის დროს სტეროიდული ჰორმონების შემცველობის შემცირება Th2 ციტოკინების დაქვეითების მიზეზს წარმოადგენს. გესტაციის პერიოდში რეციდივების მაღალი სიხშირის გამო, სისტემური მგლურას ანტიკოაგულანტის გამოჩენისას, ორსულობა ყოველთვის დაკავშირებულია რისკთან როგორც დედის, ასევე ნაყოფის ორგანიზმისათვის.

ზემოთ მოყვანილი ლიტერატურული მონაცემების და ჩვენი კვლევის შედეგების ანალიზის საფუძველზე შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ ორსულ ქალებში ანტიფოსფოლიპიდური სინდრომით (კერძოდ, სისტემური მგლურას ანტიკოაგულანტით) გართულებული პრეეკლამსიის დროს იმუნური ბალანსის დარღვევისა და უჯრედული იმუნიტეტის (Th1) აქტივობის ძირითად მიზეზს წარმოადგენს ჰორმონული სტატუსის ცვლილებები (პროგესტერონის და ესტრადიოლის შემცველობის დაქვეითება).

როგორც უკვე აღვნიშნეთ, ანტიფოსფოლიპიდური ანტისხეულების გამოჩენა ორგანიზმში ოქსიდაციური სტრესის განვითარების შედეგს და, ამავე დროს, ფერმენტებისა და ტრანსკრიპციული ფაქტორების აქტივობაზე ზემოქმედების მეშვეობით, მისი ინტენსიფიკაციის მიზეზს წარმოადგენს.

ანტიფოსფოლიპიდური სინდრომით გართულებული პრეეკლამსიის დროს ჩვენს მიერ ორსული ქალების სისხლში გამოვლენილია ჟანგბადის (O_2^-) და ლიპიდების (LOO^{\cdot}) რეაქციული ნაერთების გაძლიერებული წარმოქმნა, რაც შესაბამისი ეპრ სიგნალების მაღალი ინტენსივობით ვლინდება (ცხრილი 7).

ანტიფოსფოლიპიდური სინდრომით გართულებული პრეეკლამსიის დროს ორსულთა პლაცენტაში გამოვლენილია პროანთებითი უჯრედების და მაკროფაგების მაღალი შემცველობა (Stone S., 2005), რომლებიც ახდენენ ჟანგბადის რეაქციული ნაერთების დიდი რაოდენობით გენერაციას, რაც ხელს უწყობს ოქსიდაციური სტრესის განვითარებას. პლაცენტაში აქტივირებული მაკროფაგების ინფილტრაცია და ანთების განვითარება მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ტროფობლასტების ინვაზიის, სპირალური არტერიების ტრანსფორმაციის დარღვევის, აპოპტოზის ინიციაციის და

პლაცენტის დისფუნქციის განვითარებაში (Mor G., Abrahams V.M., 2003).

მაშასადამე, ანტიფოსფოლიპიდური ანტისხეულები ორგანიზმში ოქსიდაციური სტრესის შედეგს და ამავე დროს მისი გაღრმავების და ქსოვილების ოქსიდაციური დაზიანების მიზეზს წარმოადგენენ.

პლაცენტა ორსულობის II და III ტრიმესტრში ორგანიზმის ძირითად ჰორმონმაპროდუცირებულ ორგანოს წარმოადგენს. მაშასადამე, ანტიფოსფოლიპიდური სინდრომით გართულებული პრეეკლამფსიის დროს ორსული ქალების ორგანიზმში ჩვენს მიერ გამოვლენილი ჰორმონული სტატუსის დარღვევა დაკავშირებული უნდა იყოს პლაცენტის მეტაბოლიზმის და ფუნქციების ცვლილებებთან. ფიზიოლოგიური ორსულობის დროს სტეროიდული ჰორმონების შემცველობის ცვლილებები უზრუნველყოფენ ორგანიზმში იმუნური, ანთებითი პასუხის და იმუნორეგულაციური მოლეკულების (ციტოკინების) კონცენტრაციის მოდიფიკაციას, ხელს უწყობენ დედის ორგანიზმში ნაყოფის მიმართ იმუნოტოლერანტობის განვითარებას და უზრუნველყოფენ ორსულობის შენარჩუნებას. აქედან გამომდინარე, ძალზე მნიშვნელოვანია ჰორმონული რეგულაციის დარღვევების მოლეკულური მექანიზმების შესწავლა ორსულობის გართულების დროს. ჩვენ გამოვიკვლიეთ მშობიარე ქალების პლაცენტის პარამაგნიტური ცენტრების ცვლილებები ფიზიოლოგიური ორსულობის და ანტიფოსფოლიპიდური სინდრომით გართულებული პრეეკლამფსიის დროს.

როგორც ცნობილია, დროული პლაცენტის მიტოქონდრიებში არსებობს ელექტრონების სატრანსპორტო ჯაჭვის ორი ტიპი – პირველი პასუხისგებელია ატფ-ის სინთეზზე, ხოლო მეორე მონაწილეობს სტეროიდოგენეზის პროცესებში (Klimek J., et al., 1998).

თავისი დანიშნულების მიხედვით პლაცენტის მიტოქონდრიების

ელექტრონების სატრანსპორტო ჯაჭვები შეიცავენ ციტოქრომების სხვადასხვა ტიპს (ციტოქრომ c-ს და ციტოქრომ P-450-ს), ხოლო ამ ჯაჭვებში მონაწილე FeS-შემცველი ცენტრები მიეკუთვნება სხვადასხვა ფერმენტს (NADH-დეჰიდროგენაზას და ადრენოლოქსინს).

მიტოქონდრიების სუნთქვითი ჯაჭვის NADH-დეჰიდროგენაზა მონაწილეობს ელექტრონების ფლავოპროტეიდებიდან ქინონებზე გადატანაში.

ადრენოლოქსინი **11β** სტეროიდების ჰიდროქსილირების რეაქციაში ასრულებს ელექტრონების დონორის როლს. ადრენოლოქსინი აღდგება NADPH-დამოკიდებული ადრენოლოქსინრედუქტაზას მიერ და შემდეგ გადასცემს ელექტრონებს ორ ციტოქრომ P-450-ს, რომლებიც 11β სტეროიდების ჰიდროქსილირების და ქოლესტეროლის პრეგნენალონამდე დაშლთ ახდენენ რეაქციების კატალიზებას.

ჩვენი კვლევის შედეგად დადგინდა, რომ ანტიფოსფოლიპიდური სინდრომით გართულებული პრეეკლამფსიის დროს ადრენოლოქსინის FeS – შემცველი ცენტრების ეპრ სიგნალის ინტენსივობა 50%-ით მცირდება, ხოლო ციტოქრომ P-450-ის ეპრ სიგნალი 39%-ით იზრდება ფიზიოლოგიურად მიმდინარე ორსულობისათვის დამახასიათებელ შესასაბამის მაჩვენებლებთან შედარებით (ცხრილი 3). როგორც ცნობილია, (Strauss I.H., et al., 1995), ციტოქრომ P-450 პარამაგნიტურია დაუანგულ დაბალსპინურ მდგომარეობაში. სტეროიდოგენეზის ინტენსიფიკაციის დროს ფერიციტოქრომ P-450-ის ეპრ სიგნალის ინტენსივობა ($g_1=2,42$; $g_2=2,25$; $g_3=1,92$) მცირდება, რაც განპირობებულია ან სუბსტრატის მიერთებით და ფერმენტის მაღალსპინურ მდგომარეობაში გადასვლით ($g=8,0$), ან მისი ერთელექტრონიანი აღდგენის შედეგად არაპარამაგნიტური კომპლექსების წარმოქმნით (Пулатова M.K., и др., 1989). ამ დროს

აღდგენილი ადრენოლოქსინის FeS-ცენტრების ეპრ სიგნალის ინტენსივობა მცირდება. მაშასადამე, ანტიფოსფოლიპიდური სინდრომით გართულებული პრეეკლამპსიის დროს ჩვენს მიერ გამოვლენილი FeS-ცენტრების და ციტოქრომ P-450-ის ეპრ სიგნალების ცვლილებები პლაცენტაში სტეროიდოგენეზის პროცესის (ქოლესტეროლი-პრეგნენალონი) დადრევეის შესახებ მეტყველებს, რაც ორსული ქალების სისხლის პლაზმაში პროგესტერონის შემცველობის შემცირებით ვლინდება (იხ. ცხრილი 4).

პროგესტერონის სინთეზის ბლოკირება პრეეკლამპსიის დროს უჯრედული იმუნური პასუხის დარღვევის ერთ-ერთ მიზეზს წარმოადგენს. პროანთებითი ციტოკინების ჰიპერპროდუქცია შემდგომში იცვლება ანტიანთებითი ციტოკინების IL-4, IL-10, TGF- β დონის მატებით. ეს ციტოკინები ახდენენ იმუნური პასუხის სუპრესიას – თრგუნავენ Th1 უჯრედულ პასუხს და იწვევენ მონოციტების დეაქტივაციას. ამიტომ პრეეკლამპსიის გვიან სტადიებზე ყალიბდება იმუნოტოლერანტობის, ანუ “იმუნოდამბლის” მდგომარეობა, რაც საკმაოდ საშიშია, ვინაიდან შესაძლებელია პოლიორგანული უკმარისობის სინდრომის გადრმავება.

ანტიფოსფოლიპიდური სინდრომით გართულებული პრეეკლამპსიის დროს პლაცენტის ეპრ სპექტრში თავისუფალრადიკალური ეპრ სიგნალის ნახევარგანის (ΔH) შემცირება (ცხრილი 3) მიტოქონდრიული სუნთქვის ჯაჭვის დარღვევის, ენერგოგენეზის პროცესის დაქვეითების, სუპეროქსიდრადიკალების გენერატორების, სემიუბიქინონების დაგროვების შესახებ მეტყველებს. მაშასადამე, ენერგიის უკმარისობის პირობებში პლაცენტაში ძლიერდება ჟანგბადის თავისუფალრადიკალური ფორმების გენერაცია.

ანტიფოსფოლიპიდური სინდრომით გართულებული პრეეკლამფსიის დროს პლაცენტის ეპრ სპექტრში ჩვენს მიერ გამოვლენილია Mn^{2+} -შემცველი კომპლექსების ინტენსიური ეპრ სიგნალი (ცხრილი 3), რაც მემბრანული სტრუქტურების დაზიანების და მიტოქონდრიული სუპეროქსიდდისმუტაზას ინაქტივაციაზე მიუთითებს (Пулатова М.К., и др., 1989). Mn^{2+} იონები ჟანგბადის რეაქციული ნაერთების (სუპეროქსიდრადიკალების) წარმოქმნის მძლავრი პრომოტორები არიან. სუპეროქსიდრადიკალების გაძლიერებულ გენერაციაში მონაწილეობს აგრეთვე, პლაცენტის მიტოქონდრიების ელექტრონული სატრანსპორტო ჯაჭვის ფერმენტები, ციტოქრომი C და ციტოქრომი P-450.

ჟანგბადის თავისუფალრადიკალური ფორმების გაძლიერებული გენერაციის პირობებში პლაცენტაში შესაძლებელია თავისუფალრადიკალური ჟანგვის პროცესების ინტენსიფიკაცია, რაც ცილების, ნუკლეინური მჟავების და ლიპიდების დაზიანებას უწყობს ხელს. უკანასკნელი პლაცენტის ეპრ სპექტრში ლიპოპეროქსიდების ($LOO\cdot$) ინტენსიური ეპრ სიგნალით ვლინდება (ცხრილი 3).

ლიტერატურული მონაცემები (Kauma S.W., et al., 1999, Huppertz B, 2003, Mackova M, et al., 2003) და ჩვენი კვლევის შედეგები მოწმობენ იმის შესახებ, რომ პლაცენტას ორსულთა პათოლოგიებისათვის დამახასიათებელი ოქსიდაციური სტრესის განვითარებაში მნიშვნელოვანი როლი ენიჭება. ჩვენი კვლევების შედეგად დადგინა, რომ ანტიფოსფოლიპიდური სინდრომით გართულებული პრეეკლამფსიის დროს პლაცენტაში გროვდება ჟანგბადის რეაქციული ნაერთების გენერატორების (დაჟანგული ციტოქრომი P-450, სემიუბიქინონები, Mn^{2+} იონები) ჭარბი რაოდენობა, რაც მემბრანული სტრუქტურების რღვევას ($LOO\cdot$ -ს დაგროვება), ფერმენტების და ფერმენტული კომპლექსების (ადრენოლოქსინი-

ციტოქრომ P-450, NADH-უბიქინონ-ოქსიდორედუქტაზა) ინაქტივაციას, სტეროიდოგენეზის დარღვევას უწყობს ხელს.

საინტერესოა პლაცენტაში თავისუფალი აზოტის ჟანგის შემცველობის შემცირება ანტიფოსფოლიპიდური სინდრომით გართულებული ორსულობის III ტრიმესტრის განმავლობაში (იხ. ცხრილი 6). თავისუფალი აზოტის ჟანგის შემცველობის შემცირებას თან ახლავს ჰემშემცველი ცილების (ციტოქრომ C ოქსიდაზა, ციტოქრომ P-450, ადრენოდოქსინი, NADH-დეჰიდროგენაზა, ციტოქრომ P-450-არომატაზა და ა.შ.) ნიტროზილირება, რაც ჰემშემცველი ცილების ნიტროზილური კომპლექსების გამოჩენით ვლინდება (ცხრილი 3).

როგორც ცნობილია, NO და მოლეკულური ჟანგბადი (O_2) მიტოქონდრიული ჰემშემცველი ცილების კონკურენტული სუბსტრატებია (Lamas S., et al., 1998). ფიზიოლოგიურ პირობებში ამ მოლეკულების მიტოქონდრიულ ცილებთან შექცევადი კონკურენტული ურთიერთქმედება ქსოვილებში ჟანგბადის მოხმარების რეგულაციას უზრუნველყოფს. NO-ს ხანგრძლივი, ჭარბი გამოყოფის და ჟანგბადის დაბალი პარციალური წნევის პირობებში აზოტის ჟანგს შეუძლია მიტოქონდრიული ცილების შეუქცევადი ინჰიბირება კრიტიკული თიოლების და ფერმენტული კომპლექსების ნიტროზილირების მეშვეობით (Clementi E., et al., 1997) და ეს ფენომენი წარმოდგენს მისი ფიზიოლოგიური მედიატორიდან პათოფიზიოლოგიურ ფაქტორად გარდაქმნის ერთ-ერთ მექანიზმს (Moncada S., et al., 1993). უკანასკნელი ჩვენი კვლევის შედეგებით მტკიცდებოდა: ანტიფოსფოლიპიდური სინდრომით გართულებული ორსულობის დროს პლაცენტას მიტოქონდრიული ცილების ნიტროზილირება (ცხრილი 4) ელექტრონული ტრანსპორტის

დარღვევას, ენერგოგენეზის და სტეროიდგენეზის ინტენსივობის დაქვეითებას გააპირობებს.

არსებობს მონაცემები, რომ აზოტის ჟანგი ადრენოლოქსინის და ციტოქრომ-P-450-არომატაზას ნიტროზილირების შედეგად პლაცენტაში სტეროიდგენეზის დათრგუნვას უზრუნველყოფს (Pate J.L., Keyes P.L., 2001, Van Voorhis B., et al., 1994). როგორც უკვე აღვნიშნეთ, ადრენოლოქსინი ახდენს ქოლესტეროლის პროგესტერონის წინამორბედათ – პრეგნენალონად გარდაქმნის კატალიზებას; ესტრადიოლი წარმოიქმნება ტესტოსტერონისაგან ფერმენტ ციტოქრომ-P-450-არომატაზას მონაწილეობით. ციტოქრომ-P-450-არომატაზას ინაქტივობა ორსული ქალების სისხლში ესტადიოლის დონის შემცირებას და ტესტოსტერონის მომატებას უწყობს ხელს. მაშასადამე, ანტიფოსფოლიპიდური სინდრომით გართულებული პრეეკლამფსიის დროს ორსული ქალების სისხლში პროგესტერონის, ესტრადიოლის და ტესტოსტერონის შემცველობის ცვლილებები პლაცენტის რედოქს-ჰომეოსტაზის და NO-ს შემცველობის ცვლილებებითაა განპირობებული.

ლიტერატურული მონაცემები მოწმობს პრეეკლამფსიის დროს პლაცენტაში აზოტის ჟანგის სინთეზის ინტენსიფიკაციის შესახებ. ზოგიერთი ავტორის მიერ გამოვლენილი აზოტის ჟანგის სინთეზის ინტენსიფიკაცია განპირობებული შეიძლება იყოს, როგორც ჟანგვითი სტრესით ინდუცირებული iNOS გაძლიერებული ექსპრესიით, ასევე პლაცენტის ქსოვილის დაბალი პერფუზიის, ჰიპოქსიის და სისხლძარღვების მომატებული რეზისტენტობის საპასუხო eNOS ექსპრესიის ადაპტაციური ინტენსიფიკაციით (Noddad E.K., et al., 1997).

T.H. Hung-ი და თანაავტორები მიიხნევენ (2001) (Hung T.H., et al., 2001), რომ პლაცენტაში აზოტის ჟანგის შემცველობის შემცირება

გამოწვეული შეიძლება იყოს პრეეკლამფსიისათვის დამახასიათებელი თავისუფალრადიკალური ჟანგვის პროცესების ინტენსიფიკაციით, NO-ს და სუპეროქსიდრადიკალებს (O_2^-) შორის ბალანსის დარღვევითა და აზოტის ჟანგის პეროქსინიტრიტად ტრანსფორმაციით.

ამ მოსაზრების სასარგებლოდ მეტყველებს მონაცემები პრეეკლამფსიის დროს პლაცენტაში ნიტროთიროზინის ნაშთების არსებობის შესახებ (Myatt L., et al., 1996). პეროქსინიტრიტი ძლიერი ტოქსიური ნაერთია, მონაწილეობს ბიოლოგიური მემბრანების პეროქსიდაციული დაჟანგვის, ცილების ამინომჟავური ნაშთების ნიტრირების პროცესებში, რაც განაპირობებს მემბრანების, მათზე განლაგებული ფერმენტული კომპლექსების სტრუქტურის და ფუნქციების შეცვლას. მიტოქონდრიებში ელექტრონების სატრანსპორტო ცილების ნიტროზილირება ხელს უწყობს ბუსუსოვანი ეპითელიუმის გლუვკუნთოვანი უჯრედების დესტრუქციას, სინციტიოტროფობლასტების აპოპტოზის და ნეკროზის ინტენსიფიკაციას, პლაცენტის პერფუზიის, ენერგო- და სტეროიდოგენეზის დარღვევას (Hung T.H., et al., 2001, Kossenjans W., et al., 2000, Ayuk, 2002). პეროქსინიტრიტი შემდგომში იწვევს ბირთვული ფაქტორის NFkB-ს ინჰიბიციას, iNOS ექსპრესიის დათრგუნვას (Alves J.D., et al., 2005) და ორგანიზმში NO-ს წარმოქმნის შემცირებას (ცხრილი 3, ცხრილი 6). ლიტერატურის და ჩვენი კვლევის შედეგებზე დაყრდნობით ვვარაუდობთ, რომ ანტიფოსფოლიპიდური სინდრომით გართულებული პრეეკლამფსიის დროს პლაცენტაში თავისუფალი აზოტის ჟანგის შემცველობის შემცირება მიტოქონდრიული სატრანსპორტო ცილების ნიტროზილირების და NO-ს პეროქსინიტრიტად ოქსიდაციური ტრანსფორმაციის შედეგს წარმოადგენს. სისხლში თავისუფალი NO-

ს დაბალი შემცველობა (ცხრილი 6) ორსულობის დროს NO-ინდუცირებული დილატაციის უკმარისობის, სისხლძარღვების რეაქციულობის მომატების და დედის ორგანიზმში ჰიპერტენზიის განვითარების ერთ-ერთ მიზეზს წარმოადგენს. პათოლოგიური ორსულობის პათოგენეზში NO-ს მნიშვნელოვანი როლის შესახებ მოწმობენ მონაცემები NO-სინთაზას ინჰიბიტორის, LNAME-ს (N^ω-L-arginine metylesther), ზემოქმედებით მაკე ცხოველებში პრეეკლამფსიისათვის დამახასიათებელი ნიშნების განვითარების შესახებ (Buhimschi I., et al., 1995).

სისხლძარღვების ტონუსის რეგულაციაში მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ აგრეთვე ვაზოაქტიური ჰორმონები პროგესტერონი და ესტრადიოლი. ორსულების სისხლში პროგესტერონის მაღალი შემცველობა სისხლის პლაზმაში K⁺ იონების შემცველობის შენარჩუნებას უზრუნველყოფს (Ehrlich E.N., Lindheimer M. D., 1972), რომლებიც თავის მხრივ ხელს უწყობენ მემბრანული პოტენციალის და სისხლძარღვების რეაქციულობის შენარჩუნებას (Furesta C., et al., 1993, Patrat C., 2000). ანტიფოსფოლიპიდური სინდრომით გართულებული პრეეკლამფსიის დროს ორსული ქალების სისხლში პროგესტერონის დონის შემცირება სისხლძარღვების გლუვი მუსკულატურის უჯრედებში K⁺-ის ჰომეოსტაზის დარღვევის, მემბრანული პოტენციალის ცვლილების, ნელი Ca²⁺ არხების გახსნის და არტერიული წნევის მომატების ერთ-ერთ მიზეზს წარმოადგენს (Barbagallo M., et al., 2001). Buhimschi (1995), Q. P. Liao (1996) და თანაავტორებმა აჩვენეს, რომ პროგესტერონის ინექციები ხელს უწყობს ვირთაგებში LNAME-ინდუცირებული ჰიპერტენზიის დაქვეითებას (Buhimschi I., et al., 1995, Liao Q.P., et al., 1996).

კვლევები მოწმობენ სისხლძარღვების ტონუსის და არტერიული წნევის რეგულაციაში ესტრადიოლის მნიშვნელოვანი როლის შესახებ

(Svedas E., et al., 2002). მიხნეულია, რომ ეს რეგულაცია ხორციელდება NO-დამოკიდებული მექანიზმით (MacRitchie A.N., et al., 1997) ესტრადიოლის რეცეპტორების მონაწილეობით, რომლებიც არეგულირებენ NO-სინთაზას (eNOS) აქტივობას (Shaul P.W., 1999, Darblade B., et al., 2002).

როგორც ცნობილია, ორგანიზმის რედოქს ჰომეოსტაზის ცვლილებები მნიშვნელოვან ზეგავლენას ახდენენ იმუნური სისტემის აქტივობაზე, რომელიც თავის მხრივ ორგანიზმის სხვადასხვა ფაქტორის (ინფექციური, დიეტური და ა. შ.) მიმართ ტოლერანტობას განსაზღვრავს. ანტიფოსფოლიპიდური სინდრომით გართულებული პრეეკლამფსიის დროს ორგანიზმის იმუნოლოგიური რეზისტენტობის დონის შეფასების მიზნით ჩვენ შევისწავლეთ პერიფერიული სისხლის ლიმფოციტური უჯრედების ფუნქციური და რაოდენობრივი ცვლილებები.

ანტიფოსფოლიპიდური სინდრომით გართულებული პრეეკლამფსიის დროს ლიმფოციტური უჯრედების სუბპოპულაციის შესწავლისას დაფიქსირდა ამ უჯრედების ფუნქციური აქტივობისა და ფენოტიპის გადანაწილების თავისებური ცვლილებები: დადგენდა T-ლიმფოციტების საერთო რაოდენობისა (50,4%-მდე) და მისი აქტიური ფრაქციის (26,5%-მდე) შემცირების ფაქტი. შემცირდა T-ლიმფოციტების ჰელპერების რაოდენობა (26%-მდე) და იმუნორეგულაციის ინდექსი (1,93-მდე) (ცხრილი 8).

თუ ფიზიოლოგიური ორსულობის III ტრიმესტრის ბოლოს B ლიმფოციტების შემცველობა პრაქტიკულად არ განსხვავდება არაორსული ქალებისათვის დამახასიათებელი ანალოგიური მაჩვენებლებისაგან (24,1% და 24,5%), ანტიფოსფოლიპიდური სინდრომით გართულებული პრეეკლამფსიის დროს ეს მაჩვენებელი სტატისტიკურად სარწმუნოდ მცირდება 20,7%-მდე ($p < 0,005$).

ანტიფოსფოლიპიდური სინდრომით გართულებული პრეეკლამფსიის დროს ნეიტროფილების ფაგოციტური აქტივობის მაჩვენებელი ($\varphi_h=67,3\%$, $\varphi_b=3,8\%$ $\varphi_1=58,1\%$) მცირდებოდა ფიზიოლოგიური ორსულობისათვის დამახასიათებელ ანალოგიურ მაჩვენებლებთან შედარებით ($\varphi_h=72,1\%$, $\varphi_b=5,5\%$, $\varphi_1=66,3\%$).

კვლევის შედეგად მიღებული მონაცემების ანალიზის საფუძველზე შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ ფიზიოლოგიური ორსულობის III ტრიმესტრის ბოლოს გარკვეული ხარისხის იმუნოდეპრესიაა დამახასიათებელი, რომელიც ვლინდება T - ჰელპერების უჯრედების შემცველობის შემცირებით (34მ4%-მდე), T - სუპრესორების რაოდენობის მომატებით (19,3%-მდე) და იმუნორეგულაციის ინდექსის მკვეთრი დაქვეითებით (1,78-მდე) ჯანმრთელი არაორსული ქალებისთვის დამახასიათებელ მაჩვენებლებთან შედარებით. გამოვლენილია აგრეთვე ნეიტროფილების ფაგოციტური აქტივობის ($\varphi_h=68,4\%$, $\varphi_b=4,6\%$, $\varphi_1=57,6\%$ -მდე) შემცირება, ინტერფერონების (IFN α და IFN γ) დონის მკვეთრი დაქვეითება.

ორსულობის პათოლოგიური მიმდინარეობისას სისხლის იმუნოლოგიური მახასიათებლების ცვლილებები კიდევ უფრო ძლიერდება, რაც იმუნოდეფიციტის გაღრმავებაზე მიუთითებს. აღსანიშნავია, რომ იმუნოდეფიციტის ხარისხი კორექტირებს ორსულობის ვადასთან.

ჩატარებული კვლევის შედეგების ანალიზის საფუძველზე შეიძლება დავასკვნათ: ანტიფოსფოლიპიდური სინდრომით გართულებული ორსულობის დროს სისხლის ლიმფოიდური უჯრედების სუბპოპულაციის შემადგენლობის შესწავლისას დაფიქსირებულია ამ უჯრედების ფუნქციური აქტივობისა და ფენოტიპის გადანაწილების თავისებური ცვლილება: დადგინდა

სისხლში T - ლიმფოციტების საერთო რაოდენობისა და მათი აქტიური ფრაქციის (T_a), B-ლიმფოციტების რაოდენობის მკვეთრი შემცირება; გამოვლინდა T- ლიმფოციტების სუპრესორული პოპულაციის რაოდენობრივი ზრდა.

მაშასადამე, ანტიფოსფოლიპიდური სინდრომით გართულებული ორსულობის დროს მცირდება ორგანიზმის იმუნოლოგიური რეზისტენტობის დონე.

კვლევის შედეგად გამოვლინდა, რომ გამოკვლეული 60 ორსულიდან უმეტესობას აღმოაჩნდა CMV და HSV მიმართ ანტისხეულების შემცველობა (გესტაციის 21-27 კვირა: anti-CMV IgG – 20 ორსულს, anti-HSV IgG – 8 ორსულს; გესტაციის 27-36 კვირა anti-CMV IgG – 25 ორსულს, anti-HSV IgG – 14 ორსულს), რაც გესტაციის ამ ვადაზე იმუნოდეპრესიის გადრმავებაზე მიუთითებს.

ჩვენი კვლევის შედეგების ანალიზის საფუძველზე შეგვიძლია დაავასკვნათ, რომ არსებობს მიზეზ-შედეგობრივი დამოკიდებულება ორსულთა ორგანიზმში ანტიფოსფოლიპიდური ანტისხეულების გამოჩენას, თავისუფალრადიკალური ჟანგვის პროცესების ინტენსიფიკაციასა და პრეეკლამფსიის განვითარებას შორის. გესტაციის ადრეულ ეტაპებზე სხვადასხვა ფაქტორის (გენეტიკური, ინფექციური, სტრესული, ეკოლოგიური და ა. შ.) ზემოქმედებით ტროფობლასტების ინვაზიისა და დიფერენციაციის დარღვევა პლაცენტაში იშემიის და ჟანგვითი სტრესის განვითარების მიზეზს წარმოადგენს. მემბრანული ფოსფოლიპიდების პეროქსიდაციული დაზიანების საპასუხოდ წარმოქმნილი აუტო-ანტიფოსფოლიპიდური ანტისხეულები ხელს უწყობს ოქსიდაციური სტრესის ინტენსიფიკაციას და პლაცენტის დისფუნქციის გადრმავებას, ენერგო- და სტეროიდოგენეზის დარღვევას. ოქსიდაციური სტრესის და ჰიპოქსიის პირობებში იზრდება აზოტის ჟანგის პეროქსინიტრიტად

(რომელიც iNOS ექსპრესიის დათრგუნვას განაპირობებს) ტრანსფორმაციის და ჰემშემცველი ცილების ნიტროზილირების ინტენსივობა, რაც თავისუფალი NO-ს შემცველობის შემცირებას უწყობს ხელს. თავისუფალი NO-ს და ვაზოაქტიური ჰორმონების (პროგესტერონის და ესტრადიოლის) უკმარისობა ხელს უწყობს ორსულების ორგანიზმში ენდოთელური დისფუნქციის განვითარებას, რაც თავის მხრივ განაპირობებს ჰიპერტენზიისა და ბოლოს – პრეეკლამფსიის ჩამოყალიბებას.

დასკვნები

1. არსებობს პოზიტიური კორელაციური კავშირი ორსულების სისხლში ანტიფოსფოლიპიდური ანტისხეულების გამოჩენას, თავისუფალრადიკალური ჟანგვის პროცესების ინტენსიფიკაციას და პრეეკლამფსიის განვითარებას შორის.
2. ორსულებში ანტიფოსფოლიპიდური სინდრომით გართულებული პრეეკლამფსიის დროს დედის ორგანიზმში იმუნური ბალანსის დარღვევას, უჯრედული იმუნიტეტის აქტივაციას, ჰორმონული სტატუსის ცვლილებებს (პროგესტერონის და ესტრადიოლის შემცველობის დაქვეითებას) მნიშვნელოვანი როლი ენიჭება.
3. ანტიფოსფოლიპიდური სინდრომით გართულებული პრეეკლამფსიის დროს ორგანიზმში ვითარდება ოქსიდაციური სტრესი, რაც მქდავანდება ორსული ქალების სისხლში ჟანგბადის (O_2^-) და ლიპიდების (LOO \cdot) რეაქციული ნაერთების გაჩენით.
4. ანტიფოსფოლიპიდური სინდრომით გართულებული პრეეკლამფსიის დროს პლაცენტაში ჟანგბადის რეაქციული ნაერთების გენერატორების (დაჟანგული ციტოქრომ P-450, სემიუბიქინონები, Mn^{2+} -იონები) დაგროვება ხელს უწყობს მემბრანული სტრუქტურების რღვევას (LOO \cdot , Mn^{2+} -იონები), აგრეთვე ფერმენტებისა და ფერმენტული კომპლექსების (ადრენოლოქსინი-ციტოქრომ P-450, NADH-უბიქინონ-ოქსიდორედუქტაზა) ინაქტივაციას და სტეროიდოგენეზის დარღვევას.
5. ანტიფოსფოლიპიდური სინდრომით გართულებული პრეეკლამფსიის დროს პლაცენტაში თავისუფალი აზოტის ჟანგის შემცველობის შემცირება NO-ს პეროქსინიტრიტად, ოქსიდაციური ტრანსფორმაციის და მიტოქონდრიების ჰემშემცველი ცილების

ნიტროზილირების შედეგს წარმოადგენს. პლაცენტის მიტოქონდრიული ცილების ნიტროზილირება განაპირობებს ელექტრონული ტრანსპორტის შეფერხებას, ენერგოგენეზისა და სტეროიდოგენეზის დარღვევას.

6. ანტიფოსფოლიპიდური სინდრომით გართულებული პრეეკლამფსიის დროს ორსული ქალების სისხლში ოქსიდაციური სტრესით და NO-ინდუცირებული ვაზოაქტიური ჰორმონების შემცველობის შემცირება სისხლძარღვების ვაზორეაქტიულობის დაქვეითების და ჰიპერტენზიის განვითარების მიზეზს წარმოადგენს.

7. ანტიფოსფოლიპიდური სინდრომით გართულებული ორსულობის დროს სისხლის ლიმფოციდური უჯრედების სუბპოპულაციის შემადგენლობის შესწავლისას დაფიქსირებულია ამ უჯრედების ფუნქციური აქტივობისა და ფენოტიპის გადანაწილების თავისებური ცვლილება: სისხლში T- ლიმფოციტების საერთო რაოდენობისა და მათი აქტიური ფრაქციის (T_a), B-ლიმფოციტების რაოდენობის მკვეთრი შემცირება; T- ლიმფოციტების სუპრესორული პოპულაციის რაოდენობრივი ზრდა. აღნიშნული ცვლილებები ორგანიზმის იმუნოლოგიური რეზისტენტობის დონის დაქვეითებაზე მიუთითებს.

8. ანტიფოსფოლიპიდური სინდრომით გართულებული ორსულობის დროს ყველა ორსულ ქალს აღმოაჩნდა CMV და HSV მიმართ ანტისხეულების შემცველობა, რაც უმეტესად იმატებს გესტაციის ვადის მომატებასთან ერთად; აქედან რამდენიმე ორსულს დაუდგინდა ანტისხეულების შემცველობა როგორც CMV, ასევე HSV მიმართ, რაც გესტაციის ამ ვადაზე იმუნოდეპრესიის გადრმავეებაზე მიუთითებს.

პრაქტიკული რეკომენდაციები

1. ანტიფოსფოლიპიდური სინდრომის გამოვლენის შემთხვევაში გართულებების თავიდან ასაცილებლად აუცილებელია პაციენტის მონიტორინგი 21-დან 36 კვ. ორსულობის ვადაზე; დოპლეროგრაფიული, ულტრაბგერითი გამოკვლევა, იმუნური და ჰომეოსტაზის სისტემის კონტროლი.
2. ანტიფოსფოლიპიდური სინდრომის გამოვლენის შემთხვევაში 21-დან 36 კვ. ორსულისათვის ითვლება კრიტიკულ პერიოდად. ამიტომ საჭიროა მედიკამენტური კორექცია, რაც გულისხმობს: ანტიკოაგულაციურ მკურნალობას იმუნოპროტექტორების ჩართვით.

გამოყენებული ლიტერატურა

1. Агаджанова А.А. Основные подходы к комплексной терапии антифосфолипидного синдрома в клинике невынашивания беременности. *Акушерство и гинекология.*, 1999, 5, стр. 6-8.
2. Вартанян Л.С., Гуревич С.М. и соавт. Дисбаланс в ферментной системе генерирования и утилизации активных форм кислорода в печени мышей линии АКР в процессе развития спонтанного лейкоза. *Биохимия* 2001, т. 66, в. 7, стр. 896-904.
3. Галаган М.Е., Киладзе Б.В., Ванин А.Ф., Реакция динитрозильных комплексов негемового железа с диэтилдитиокарбаматом в крови анестезированных крыс: ее специфическое проявление на физико-химическом и физиологическом уровнях. *Биофизика.*, 1997, в.3(42), стр. 687-692.
4. Герасимов А.М. Антиоксидантная ферментная система цитозоля животных. Автореф. дис. канд. М., 1981.
5. Горбань Е.И. Влияние антиоксиданта дибулона на функции коры надпочечников, щитовидной железы и аденогипофиза взрослых и старых крыс. *Бюлл. Успех. Биол. и Мед.* 1989, стр. 643-645.
6. Дурнев А.Д., Сазонова Т.Г., Гусева Н.В. Влияние диоксида и циклофосфата на ПОЛ и активность СОД и каталазы ц сышей линии с 57В1.6 и ВаLB/C/ *Бюлл. эксп. мед. и биологии*, 1996, №6, с. 528-532.
7. Ермак И.С. Роль мембранных нарушений при бронхолёгочных заболеваниях у детей / *Патология детского возраста.* 1990, ст. 8.
8. Журавлев Ю.И., Первухина Н.К. и соавт. Нарушение антирадикальной защиты и новые подходы к их коррекции при острых и хронических заболеваниях органов дыхания / *Материалы первого Российского конгресса по патофизи.*, 1996 г., с. 195.
9. Иванов И.И. *Биоантиокислители.* М. наука, 1975, с. 131-140

10. Кондрашова М.Н. Отрицательные аэроионы и активные формы кислорода. Биохимия, 1999, т.64, в.3, стр. 430-432.
11. Кондрашова М.Н., Миронова Г.Д. Биохимия, 1971, в. 36, стр. 864-866.
12. Косовер Н., Косовер Э. Глутатион-дисульфидная система / Свободные радикалы в биологии. М. Мир, 1979, т. 2. стр. 65-69.
13. Кричевская А.А., Шестернев К.Б. и соавт. Перекисное окисление липидов в плазме крови и микровязкость мембран эритроцитов крыс при ГБО. Гипербарическая медицина. тезисы симпозиума по ГБО. 1985. стр. 173-174.
14. Лаксаржевская И.А., Тищенко В.К., Осинская Л.Ф. Роль ионов цинка и цинк-медь-зависимой супероксиддисмутазы в патогенезе ХНЗ у детей. I всесоюзный конгресс по болезням органов дыхания. Киев, 1990, стр. 950
15. Лебедева Е.С., Данилов Л.Н., Таджиев Ф.С. Роль ионов Zn при окислительном повреждении легких / 3 нац. конгресс по болезням органов дыхания. Санкт-петербург. 1994, стр. 485.
16. Ломоносова Е.Е., Пикулев А.Т., Курченко В.П. Активность антиоксидантной системы печени крыс при БД интоксикации и введении экомеланина / Биохимия 1994, т. 58, в. 4. с. 1350-1355.
17. Лузиков В.Н. Регуляция формирования митохондрий. М. Наука 1980. стр. 318.
18. Маринов Б.С., Обиолин А.Б., Гуляева Н.В. Изменение активности супероксиддисмутазы под действием доноров и акцепторов электронов / Биохимия, 1987, т. 51, в. 5, стр. 846-850.
19. Политова Л.Н. Значение перекисного окисления липидов при экспериментальной вирусной инфекции и острой пневмонии у детей. Автореф. дис. канд. мед. наук. 1985, с. 24.
20. Пономарева И.В., Городничева Ж.А., Ванько Л.В., Ходова С.И., Юсупова Л.И., Мурашко Л.Е. Нарушения в системе гемостаза у

- беременных с патологическим уровнем антифосфолипидных антител при гестозе. Акушерство Гинекология., 1999, 20-22
21. Пулатова М.К., Рихирева Г.Т., Куроптьева З.В. ЭПР в радиобиологии. 1990.
 22. Турпаев К.Т. Активные формы кислорода и регуляция экспрессии генов. Биохимия, 2002, т. 67, 63, стр. 339-352.
 23. Шайдиев Д.Д., Кошиментов И.Б. Влияние аскорбиновой кислоты и преднизолона на активность процессов перекисного окисления липидов и антиокислительную активность плазмы у детей раннего возраста с острой пневмонией при неотложных состояниях. Вопр. охр. мат. и детства. 1989, №8, с. 128-130.
 24. Ahmed Z, Ravandi A, Maguire GF et al. Multiple substrates for paraoxonase-1 during oxidation of phosphatidylcholine by peroxynitrite. Biochem Biophys Res Commun 2002;290:391–6.
 25. Allaire A.D. Ballenger K.A., Alonso G., Jones M., Vintersten K., Panelli S et al., Essential role of p38alpha MAP kinase in placental but not embryonic cardiovascular development. Mol.Cell., 2000, 6, 109-116.
 26. Allen K.G., Tresini M. Oxidative stress and gene regulation. Free rad. Biology and Medicine, 2000, v. 28, N3. p. 463-499.
 27. Alves J.D., Mason L.J., Ames P.R.J., Chen P.P., Rauch J., Levine J.S., Subang R., Isenberg D.A. Antiphospholipid antibodies are associated with enhanced oxidative stress, decreased plasma nitric oxide and paraoxanase activity in an experimental mouse model., Rheumatology., 2005, 44, 1238-1244..
 28. Alves JD, Grima B. Oxidative stress in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome: a gateway to atherosclerosis. Curr Rheumatol Rep. 2003 Oct;5(5):383-90

29. Aly A.S., Khandelwal M., Zhao J., Mehmet A.H., Sammel M.D., Parry S. Neutrophils are stimulated by syncytiotrophoblast microvillous membranes to generate superoxide radicals in women with preeclampsia. *Am. J. Obstet Gynecol.*, 2004, 190, 252-268.
30. Ames PR, Nourooz-Zadeh J, Tommasino C, Alves J, Brancaccio V, Anggard EE. Oxidative stress in primary antiphospholipid syndrome. *Thromb Haemost* 1998;79:447.
31. Arrigo A.-P. Gene expression and the thiol redox state. *Free Radic., Biol. Med.* 1999, 27, 936-944.
32. Asherson RA, Cervera R, Piette JC *et al.* Catastrophic antiphospholipid syndrome: clues to the pathogenesis from a series of 80 patients. *Medicine (Baltimore)* 2001; **80**: 355–77.
33. Assreuy J, Cunha FQ, Liew FY, Moncada S. Feedback inhibition of nitric oxide synthase activity by nitric oxide. *Br J Pharmacol* 1993;108:833–7.
34. Ayuk PT, Theophanous D, D'Souza SW, Sibley CP, Glazier JD. L-arginine transport by the microvillous plasma membrane of the syncytiotrophoblast from human placenta in relation to nitric oxide production: effects of gestation, preeclampsia, and intrauterine growth restriction. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Feb;87(2):747-51.
35. Bakimer R, Fishman P, Blank M, et al. Induction of primary antiphospholipid syndrome in mice by immunization with a human monoclonal anticardiolipin antibody (H-3). *J Clin Invest* 1992; 89:1558–1563.
36. Bakimer R., Fishman P., Blank M., et al. Induction of primary antiphospholipid syndrome in mice by immunization with a human monoclonal anticardiolipin antibody (H-3). *J. Clin. Invest.*, 1992, 89, 1558-1563

37. Barbagallo M, Dominguez LJ, Licata G, Ruggero R, Lewanczuk RZ, Pang PK, Resnick LM. Effect of testosterone on intracellular Ca⁺⁺ in vascular smooth muscle cells. *Am J Hypertens*. 2001 Dec;14(12):1273-5.
38. Belmont HM, Levartovsky D, Goel A et al. Increased nitric oxide production accompanied by the up-regulation of inducible nitric oxide synthase in vascular endothelium from patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997;40:1810–6.
39. Bertolaccini M.L., Atsumi T., Lanchbury J.S., et al. Plasm TNF levels and the 23BA promoter polymorphism in patients with antiphospholipid syndrome. *Tromb. Haematol.*, 2001, 85, 198-203
40. Bertolaccini ML, Atsumi T, Escudero Contreras A, Khamashta MA, Hughes GR. The value of IgA antiphospholipid testing for diagnosis of antiphospholipid (Hughes) syndrome in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2001 Dec;28(12):2637-43.
41. Billiar T.R., Curran R.D. et al. Kupffer cell-hepatocyte cocultures-release nitric oxide in response to bacterial endotoxin. *J. Surg. Res*. 48. c. 3490353. 1990.
42. Blank M, Cohen J, Toder V, Shoenfeld Y. Induction of anti-phospholipid syndrome in naive mice with mouse lupus monoclonal and human polyclonal anti-cardiolipin antibodies. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991; 88:3069–307
43. Blank M., Cohen J., Toder V., Shoenfeld Y. Inuction of antiphospholipid syndrome in naïve mice with mouse lupus monoclonar and human polyclonal anti-cardiolipin antibodies. *Proc. Natl. Acad. Sci USA*, 1991, 88, 3069-3073
44. Bonizzi G., Biette J. et al. *Biochem. Pharmacol.*, 2000, v. 59, p. 7-11.
45. Buhimschi I., Yallampalli C., Chwalisz K., Garfield R. Preeclampsia like conditions produced by nitric oxide inhibition: effects of L-arginine, D-arginine and steroid hormones. *Human Reprod.*, 1995, 10, 2723-2730

46. Bunn H.F., Poyton R.O. Pxygrn sensing and molecular adaptation to hypoxia. *Physiol.Rev.*, 1996, 76, 839-885.
47. Canniggia I., Winter J., Lye S.J., Post M. Oxygen and placental development during the ferst trimester: implications for the pathophysiology of preeclampsia. *Placenta.*, 2000, 21, S25-S30.
48. Cardoso S.M., Pereira C. Oliveira C.R. Mitochondrial function is differentially affected upon oxidative stress. *Free Rad. Biol. Med.*, 1999, 26, 3-13.
49. Carp H.J.A., Antiphospholipid syndrome in pregnancy. *Current opinion in obstetrics and gynecology*, 2994, 16, 129-135.
50. Carp HJA, Toder V, Mashiach S, et al. Recurrent miscarriage: a review of current concepts, immune mechanisms and results of treatment. *Obstet Gynecol Surv* 1990; 45:657–669.
51. Carreras LO, Vermylen JG. ‘Lupus’ anticoagulant and thrombosis: possible role of inhibition of prostacyclin formation. *Thromb Haemost* 1982; 48:38–40.
52. CASTAGNETTA L., GRANATA O., TRAINA A., COCCIADIFERRO L., SAETTA A., et al. A Role for Sex Steroids in Autoimmune Diseases A Working Hypothesis and Supporting Data *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 966: 193–203 (2002). ©2002 New York Academy of Sciences.
53. Cester N., Staffolani R., Radini R.A., et al., Pregnancy induced hypertension: a role for peroxidation in microvillous plasma membranes. *Mol. Cell Biochem.*, 1994, 131, 151-155.
54. Challier JC, Uzan S. The human placenta and its pathologies: focus on oxygen. *Med. Sci. (Paris)*. 2003,19(11):1111-20.
55. Chance A., Sies H., Boveris A. Hydroperoxide Metabolism in mammalian organs. *Physiol. Rev.*, 1979, v. 59, p. 527-605.
56. Clementi E, Meldolesi J. The cross-talk between nitric oxide and Ca²⁺: a story with a complex past and a promising future.

- Trends Pharmacol Sci. 1997 Aug;18(8):266-9. Review. No abstract available.
57. Combes V, Simon AC, Grau GE, et al. In vitro generation of endothelial microparticles and possible prothrombotic activity in patients with lupus anticoagulant. *J Clin Invest* 1999; 104:93–102.
 58. Connelly L, Palacios-Callender M, Ameixa C, Moncada S, Hobbs AJ. Biphasic regulation of NF-kappa B activity underlies the pro- and anti-inflammatory actions of nitric oxide. *J Immunol* 2001;166:3873–81.
 59. Conrad K.P., Miles T.M., Benyo D.F. Circulating levels of immunoreactive cytokines in women with preeclampsia. *Am. J. Reprod. Immunol.*, 1998, 40, 102-111.
 60. Cooper DE, Deng XH, Burstein AL, Warren RF. The strength of the central third patellar tendon graft. A biomechanical study. *Am J Sports Med.* 1993 Nov-Dec;21(6):818-23; discussion 823-4.
 61. Damsky C.H., Lirach C., Lim K.H., Fitzgerald M.L., McMaster M.T., Janatpour M., Zhou Y., Logan S.K., Fisher S.J. *Development.*, 1994, 120, 3657-3666.
 62. Darblade B, Pendaries C, Krust A, Dupont S, Fouque MJ, Rami J, Chambon P, Bayard F, Arnal JF. Estradiol alters nitric oxide production in the mouse aorta through the alpha-, but not beta-, estrogen receptor. *Circ Res.* 2002 Mar 8;90(4):413-9.
 63. Darley-USmar VM, Hogg N, O’Leary VJ, Wilson MT, Moncada S. The simultaneous generation of superoxide and nitric oxide can initiate lipid peroxidation in human low density lipoprotein. *Free Radic Res Commun* 1992;17:9–20.
 64. Dechend R., Viedt C., Muller D.N., et al., ATI receptor agonistic antibodies from preeclamptic patients stimulate NADPH oxidase. *Circulation.*, 2003, 107, 1632-1639.

65. de-Groot PG, Horbach DA, Derksen RH. Protein C and other cofactors involved in the binding of antiphospholipid antibodies: relation to the pathogenesis of thrombosis. *Lupus* 1996; 5:488–493.
66. Del Papa N, Guidali L, Spatola L et al. Relationship between antiphospholipid and anti-endothelial cell antibodies III: beta 2 glycoprotein I mediates the antibody binding to endothelial membranes and induces the expression of adhesion molecules. *Clin Exp Rheumatol* 1995;13:179–85.
67. Demple D., Halbrook J. *Nature*, 1982, v. 304, p. 466-468.
68. Deskh D.R., Ghole V.S. Maresou B Dedegn P Effect of endotoxinaemia on plasma and tissue levels of nitric oxide metabolites and guanidino compounds *Arch. Physiol. Biochim* 1997, 105. c. 32-37.
69. DiFderico E., Genbacev O., Fisher S.J. Preeklampsia is associated with widespread apoptosis of placental cytotrophoblasts within the uterine wall. *Am. J. Pathol.*, 1999, 155, 293-301.
70. Doria AS, Huang C, Makitie O, Thorner P, Kooh SW, Sochett E, Daneman A. Neonatal, severe primary hyperparathyroidism: a 7-year clinical and radiological follow-up of one patient. *Pediatr Radiol*. 2002 Sep;32(9):684-9. Epub 2002 Jul 12.
71. Drakeley AJ, Quenby S, Farquharson RG. Mid-trimester loss-appraisal of a screening protocol. *Hum Reprod* 1998; 13:1975–1980.
72. Drosens I., Robertson W.D., Dosen H.G. The role of spiral arteries in the pathogenesis of preeclampsia. *Obstet Ginecol NN.*, 1972, 1, 177-191.
73. Du G., Mouithys-Mickalad A., Sluse F.E. Generation of superoxide anions and reoxygenation in vitro. *Free rad. Boil. Med.*, 1998, 25, 1066-1074.
74. Durrington PN, Mackness B, Mackness MI. Paraonase and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001 Apr;21(4):473-80. Review

75. Ehrlich EN, Lindheimer MD. Sodium metabolism, aldosterone and the hypertensive disorders of pregnancy. *J Reprod Med.* 1972 Mar;8(3):106-10. Review. No abstract available.
76. Erkan D, Asherson A, Espinosa G *et al.* Long term outcome of catastrophic antiphospholipid syndrome survivors. *Ann. Rheum. Dis.* 2003; **62**: 530–3.
77. Farrell R.J., Blake D.R. et al. Moncada S Increased Concentration of nitrite in synovial fluid and serum samples suggest increased nitric oxide synthesis in rheumatic sease *Ann Rheum Dia* 1992, 51, c. 1219-1222.
78. Fisher S.J., Damsky C.H. *Semin Cell Biol.*, 1993, 4, 183-188.
79. Foresta C, Rossato M, Di Virgilio F. Ion fluxes through the progesterone-activated channel of the sperm plasma membrane. *Biochem J.* 1993 Aug 15;294 (Pt 1):279-83.
80. Forstermann U., Schmidt H.H., Pollock J.S. et al. Isoforms of nitric oxide synthase characterization and purification from different cell types. *Biochem. Pharmacol.* V. 2, c. 1849-1857, 991.
81. Freeman B.A., Crapo J.D., Hiperoxia increases oxygen radical production in rat lungs and lung mitochondria. *J. Biol. Chem.*, 1981, 256, 10986-10992.
82. Freeman M.I., Borrelli M.J., Meredith M.J., Lepock J.R. On the path to the heat shock response destabilization and formation of partially folded protein intermediates a concequence of protein thiol modification. *Free rad. Biol. Reprod.*, 1999, 14, 2901-2904.
83. Gamaly L.A., Kirpichnikova K.M., Klyuibin J.V. *Cellular signalling*, 1994, v.6, p. 949-957.
84. Genbasev O, Zhou Y, Ludlow JW, Fisher SJ. Regulation of human placental development by oxygen tension *Science*.1997, 12;277(5332):1669-72.
85. Genbasev O., DiFderico E., McMaster M., Fisher S.J. Invasive cytotrophoblast apoptosis in preeclampsia. *Hum. Reprod.*, 1999, 14, 2, 59-66.

86. Gervasi M.T., Chaiworapongsa T., Pacora P., et al., Phenotypic and metabolic characteristics of monocytes and granulocytes in preeclampsia. *Am. J. Obstet Gynecol.*, 2001, 185, 792-797.
87. Gifford R.W., August P.A., Cunningham G., Green L.A., Lindheimer M.D., McNellis D., Roberts J.M., Sibai B.M., Taler S.J. *Am. J. Obstet. Gynecol.* , 2000, v. 183, p. S1-S22.
88. Grondal G, Gunnarsson I, Ronnelid J, Rogberg S, Klareskog L, Lundberg I. Cytokine production, serum levels and disease activity in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol.* 2000 Sep-Oct;18(5):565-70.
89. Gross S.S., Jaffe E., Levi R. et al. Cytokine-activated endothelial cells express an isotype of nitric synthase which is tetrahydrobiopterin dependent, calmodulin-independent and inhibited by organic anions with a rank-order of potency characteristic of activated macrophages. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 178, 823-829, 1991.
90. Guglielmone H., Vitozzi S., Elbarcha G., et al. Cofactor dependence and isotype distribution of anticardiolipin antibodies in a general obstetric population. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1989, 161, 369-373
91. HORRIGAN S., BINDER C. J., SHAW P. X., MI-KYUNG CHANG, GREGG SILVERMAN, WULF PALINSKI, and JOSEPH L. WITZTUM IMMUNOLOGICAL RESPONSES TO OXIDIZED LDL *Free Radical Biology & Medicine*, Vol. 28, No. 12, pp. 1771–1779, 2000
92. Haddad E.K., Duclos A.J., Lapp W.S., Baines M.G. Early embryo is associated with prior expression of macrophage activation markers in the decidua., *J. Immunol.*, 1997 158, 4886-4892.
93. Haddan J.J. Oxygen-sensing mechanisms and the regulation of redox-responsive transcription factor in development and pathophysiology. *Resp. Res.* 2002. N3. p. 1-27.

94. Harris E.N., Spinnato J.A., Should anticardiolipin tests be performed in otherwise healthy pregnant women? *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1991, 166, 1272-1277
95. Harris EN, Spinnato JA. Should anticardiolipin tests be performed in otherwise healthy pregnant women? *Am J Obstet Gynecol* 1991;165:1272–1277.
96. Hibbs J.B., Taintor P., Vavrin Z. et al. Nitric oxide: A cytotoxic activated macrophage effects molecule. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 157, 87-94, 1988. 37.
97. Hirata R., Kuroba R., Sakoda T. et al. Inhibition of endothelial nitric oxide synthase activity by proteinkinasa C *Hypertension* 25:180-185, 1995
98. Horowitz HW, Wormser GP. Doxycycline revisited: an old medicine for emerging diseases. *Arch Intern Med.* 1998 Jan 26;158(2):192-3.
99. Houssiau FA, Mascart-Lemone F, Stevens M, Libin M, Devogelaer JP, Goldman M, Renauld JC. IL-12 inhibits in vitro immunoglobulin production by human lupus peripheral blood mononuclear cells (PBMC). *Clin Exp Immunol.* 1997 May;108(2):375-80.
100. Huang W.M., Foulk R., Clauer K., Burlingame A., Gibson B.W., Fisher S.J. Functional proteomics examining the effects of hypoxia on the cytotrophoblast protein repertoire. *Biochemistry.*, 2001, 40, 4077-4086.
101. Huang W.M., Foulk R., Clauer K., Burlingame A., Gibson B.W., Fisher S.J. Functional proteomics examining the effects of hypoxia on the cytotrophoblast protein repertoire. *Biochemistry.*, 2001, 40, 4077-4086.
102. Hubel C.A., Oxidative Stress in the Pathogenesis of Preeclampsia. *Society of the Experimental Biology and medicine.*, 1999, v. 222, p. 222-235.
103. Hughes GRV, Harris EN, Gharavi AE. The anticardiolipin syndrome. *J Rheumatol* 1986;13:486–9.

104. Hung T.H., Skepper J.N., Granan J.B. In vitro ischemia - Reperfusion injury in term human placenta as a model for oxidative stress in pathological pregnancies. *Am. J. of Pathology*, 2001. v. 189, N3, p. 1031-1043.
105. Hung T.H., Skepper J.N., Granan J.B. In vitro ischemia - Reperfusion injury in term human placenta as a model for oxidative stress in pathological pregnancies. *Am. J. of Pathology*, 2001. v. 189, N3, p. 1031-1043.
106. Huppertz B., Kingdom J., Canigga I. Desoye G., Black S., Korr H., Kaufmann P. Hypoxia favours necrotic versus apoptotic shedding of placental syncytiotrophoblast into the maternal circulation. *Placenta*, 2003, 24, 181-190.
107. Huppertz B., Kingdom J., Canigga I. Desoye G., Black S., Korr H., Kaufmann P. Hypoxia favours necrotic versus apoptotic shedding of placental syncytiotrophoblast into the maternal circulation. *Placenta*, 2003, 24, 181-190.
108. Inoue H, Hisamatsu K, Ando K, Ajisaka R, Kumagai N. Determination of nitrotyrosine and related compounds in biological specimens by competitive enzyme immunoassay. *Nitric Oxide* 2002;7:11.
109. Irani K., Oxidant signaling in vascular cell growth, death and survival. A review of the roles of reactive oxygen species in smooth muscle and endothelial cell mitogenic and apoptotic signaling. *Circ. Res.*, 2000, 67, 179-183.
110. Iuliano L, Pratico D, Ferro D et al. Enhanced lipid peroxidation in patients positive for antiphospholipid antibodies. *Blood* 1997;90: 3931-5.
111. Iuliano L, Pratico D, Ferro D, Pittoni V, Valesini G, Lawson J, FitzGerald GA, Violi F. Enhanced lipid peroxidation in patients positive for antiphospholipid antibodies. *Blood*. 1997 Nov 15;90(10):3931-5.

112. Jaffe R., Jauniaux E., Hustin J. Maternal circulation in the first trimester human placenta – myth or reality? *Am. J. Obstet Gynecol.*, 1997, 176, 695-715.
113. Jauniaux E., Watson A.L., Hempstock J., Bao Y.-P., Skepper J., Burton G.J. Onset of maternal arterial Blood flow and placenta oxidative stress. *Am. J. Pathol.*, 2000, 157, 2111-2122.
114. Jauniaux E., Watson A.L., Hempstock J., Bao Y.-P., Skepper J., Burton G.J. Onset of maternal arterial Blood flow and placenta oxidative stress. *Am. J. Pathol.*, 2000, 157, 2111-2122.
115. Jauniaux E., Zaidi J., Jurkovic D., Campbell S., Hustin J. Comparison of colour Doppler features and pathologic findings in complicated early pregnancy. *Hum. Reprod.*, 1994, 9, 243-247.
116. Kam E.P., Gardner L., Loke Y.W., King A. The role of trophoblast in the physiological change of decidual spiral arteries. *Hum Reprod.*, 1999, 14, 2431-2438.
117. Kauma S.W., Bae-Jump V., Walsh S.W., *J. Clin. Endocrin. Metab.*, 1999, 84, 4092-4096.
118. Khalil R.A., Granger J.P. Vascular mechanisms of increased arterial pressure in preeclampsia: lessons from animal models. *Am. J. Physiol. Reg. Integr. Comp. Physiol.*, 2002, 283, R29-R45.
119. Khong T.Y., De woll F., Robertson W.B., Brosens I. Inadequate maternalvascular response to placentation in pregnancies complicated by preeclampsia and by small for gestation age infants. *Br. J. Obstet Gynecol.* 1986, 93, 1049-1052.
120. Klimek J, Wozniak M, Szymanska G, Zelewski L. Inhibitory effect of free radicals derived from organic hydroperoxide on progesterone synthesis in human term placental mitochondria. *Free Radic Biol Med.* 1998 May;24(7-8):1168-75.

121. Klyuibin J., Kirpichnikova K.M., Gameley J.A. Eur. J. Cell. Biol., 1996, v. 70, p. 347-351.
122. Kolls J., Xie J. et al. Rapid induction of messenger RNA for nitric oxide Synthase II in rat neutrophils in vivo by endotoxin and its suppression by prednisolone. Prev. Soc. Exp. Biol. Med. 205. 220-229. 1994.
123. Korebrits C., Yu D.H. et al. Antenatal glucocorticoid administration increases corticotropin-releasing hormone in maternal plasma. Br.J.Gynecol. Obstet. 105:556-561.
124. Kosenko E.A., Kaminsky Yu.G., Stavravskaya J.G. et al. FEBS Lett, 1977, v. 410, p. 309-312.
125. Kossenjans W, Eis A, Sahay R, Brockman D, Myatt L. Role of peroxynitrite in altered fetal-placental vascular reactivity in diabetes or preeclampsia.
Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2000 Apr;278(4):H1311-9.
126. Kowaltowski A.J., Vercesi A.E. Mitochondrial damage induced by conditions of oxidative stress. Free radic. Biol. Med., 1999, 26, 463-471.
127. Kramer H.J., Misik V., Weglicki W.B. (1994) in *Cellular Biochem. and Moll. Aspects of Reper. Inj.* (Dipak K.Das., ed.), The New York Academy of Sciences New York, New York , pp. 180-197.
128. Kyklund-Blomberg NB, Chatteringius S Preterm birth and maternal smoking: risks related to gestational age and onset of delivery. Am. J. Obstet. Gynecol. 1998; 179:1051.
129. Kyriakis JM, Avruch J. Mammalian mitogen-activated protein kinase signal transduction pathways activated by stress and inflammation. Physiol Rev. 2001 Apr;81(2):807-69. Review.
130. Lamas S, Perez-Sala D, Moncada S Nitric oxide: from discovery to the clinic. Trends Pharmacol Sci. 1998 Nov;19(11):436-8. No abstract available..
131. Larsson R., Cerutti P. J. Biol. Chem., 1988, v. 263, p. 17452-17458.

- 132.** Lauwerys BR, Garot N, Renauld JC, Houssiau FA. Interleukin-10 blockade corrects impaired in vitro cellular immune responses of systemic lupus erythematosus patients. *Arthritis Rheum.* 2000 Sep;43(9):1976-81.
- 133.** Lee V.M., Quinn P.A., Jennings S.C., Ng L.L. NADPH oxidase activity in preeclampsia with immortalized lymphoblasts used as a models. *Hypertension.*, 2003, 41, 925-931
- 134.** Lelamali K, Wang W, Gengaro P, Edelstein C, Schrier RW. Effects of nitric oxide and peroxynitrite on endotoxin-induced leukocyte adhesion to endothelium. *J Cell Physiol* 2001;188:337–42.
- 135.** Levine JS, Branch DW, Rauch J. The antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2002; 346;10:752–63.
- 136.** Liew F.Y., Li Y. et al. TNF- α synergizes with IFN- γ in mediating killing of *Leishmania major* through the induction of nitric oxide. *J. Immunol.* 1994. 145. 4306-4510.
- 137.** Liu TF, Paulson AF, Li HY, Atkinson MM, Johnson RG. Inhibitory effects of 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate on dye leakage from single Novikoff cells and on dye transfer between reaggregated cell pairs. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 1997 Nov;19(9):573-7.
- 138.** Llorente L, Richaud-Patin Y, Fior R, Alcocer-Varela J, Wijdenes J, Fourrier BM, Galanaud P, Emilie D. In vivo production of interleukin-10 by non-T cells in rheumatoid arthritis, Sjogren's syndrome, and systemic lupus erythematosus. A potential mechanism of B lymphocyte hyperactivity and autoimmunity. *Arthritis Rheum.* 1994 Nov;37(11):1647-55.
- 139.** Llorente L, Richaud-Patin Y, Wijdenes J, Alcocer-Varela J, Maillot MC, Durand-Gasselini I, Fourrier BM, Galanaud P, Emilie D. Spontaneous production of interleukin-10 by B lymphocytes and monocytes in systemic lupus erythematosus. *Eur Cytokine Netw.* 1993 Nov-Dec;4(6):421-7.

- 140.** Lockshin M.D. Antiphospholipid antibody syndrome. *JAMA*, 1992, 268, 1451-1453.
- 141.** Lockshin MD. Antiphospholipid antibody syndrome. *JAMA* 1992; 268:1451–1453.
- 142.** Lockwood CJ, Romero R, Feinberg RF, et al. The prevalence and biologic significance of lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in a general obstetric population. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161:369–373.
- LUIS R. LOPEZ,^a DANIEL F. SIMPSON,^a BETH L. HURLEY, EIJI MATSUURAb. OxLDL/_2GPI Complexes and Autoantibodies in Patients with Systemic Lupus Erythematosus, Systemic Sclerosis, and Antiphospholipid Syndrome Pathogenic Implications for Vascular Involvement *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1051: 313–322 (2005).
- 143.** Mackova M, Kilani RT, Davidge ST, Guilbert LJ., The effect of oxygen tension on intracellular survival signalling in primary villous trophoblasts *Placenta*. 2003, 24(6):627-37.
- 144.** MacRitchie AN, Jun SS, Chen Z, German Z, Yuhanna IS, Sherman TS, Shaul PW. Estrogen upregulates endothelial nitric oxide synthase gene expression in fetal pulmonary artery endothelium. *Circ Res*. 1997 Sep;81(3):355-62
- 145.** Matsuura E, Igarashi Y, Yasuda T, Triplett DA, Koike T. Anticardiolipin antibodies recognize beta 2-glycoprotein I structure altered by interacting with an oxygen modified solid phase surface. *J Exp Med* 1994;179:457–62.
- 146.** McIntyre JA, Wagenknecht DR, Sugi T. Phospholipid binding plasma proteins required for antiphospholipid antibody detection—an overview. *Am J Reprod Immunol* 1997;37:101–10.
- 147.** McMahon T.J., oon R.E., Vuschinger B.A. et al. Nitric oxide in human respiratory cycle. *Nature Medicine* wor. p. 711-717.
- 148.** McNeil HP, Simpson RJ, Chesterman CN, Krilis SA. Antiphospholipid antibodies are directed against a complex antigen that includes a lipid-

- binding inhibitor of coagulation: beta 2-glycoprotein I (apolipoprotein H). Proc Natl Acad Sci USA 1990;87:4120–4.
149. Meroni PL, Raschi E, Camera M, et al. Endothelial activation by aPL: a potential pathogenetic mechanism for the clinical manifestations of the syndrome. *J Autoimmun* 2000; 15:237–240.
 150. Michiels C., Raes M., Toussaint O., Remacle J. Importance of Se-glutathione reductase, catalase and Cu/Zn-SOD for cell survival against oxidative stress. *Free Radic. Biol. Med.*, 1994, 17, 235-248.
 151. Mills C.D. Molecular basis of "suppressor" macrophages. Arginine metabolism via the nitric oxide synthase pathway. *J. Immunol.* 146. 2719-2723. 1991.
 152. Moncada S. Significance of endogenous nitric oxide production for the effect of nitrates and in septic shock] *Schweiz Rundsch Med Prax.* 1993 Oct 19;82(42):1154-60. Review
 153. Mor G., Abrahams V.M. Potential role of macrophages as immunoregulators of pregnancy. *Reproductive biology and endocrinology.* 2003, 1, 119, 1-8.
 154. Morrow JD, Roberts LJ. The isoprostanes. Current knowledge and directions for future research. *Biochem Pharmacol* 1996;51:1–9.
 155. Myatt L., Cui X. Oxidative stress in the placenta. *Histochem. Cell Biol.*, 2004, 122, 369-382.
 156. Myatt L., Rosenfield R.B., Brockman D.E., et al., Nitrotyrosine residues in placenta. Evidence of peroxynitrite formation and action., *Hypertension.*, 1996, 28, 488-493.
 157. Nakamura N, BanT, Yamaji K, et al. Localization of the apoptosis-inducing activity of lupus anticoagulant in an annexin V-binding antibody subset. *J Clin Invest* 1998; 101:1951–1959.
 158. Nathan C.F., Hibbs J.B. Role of nitric oxide synthase in macrophage antimicrobial activity *Curr. Opin. Immunol.* 3. 65-70. 1991.

- 159.** Nonenzymatic free radical-catalyzed generation of thromboxane-like compounds (isothromboxanes) in vivo. *J Biol Chem.* 1996 Sep 20;271(38):23185-90.
- 160.** Oates JC, Christensen EF, Reilly CM, Self SE, Gilkeson GS. Prospective measure of serum 3-nitrotyrosine levels in systemic lupus erythematosus: correlation with disease activity. *Proc Assoc Am Physicians* 1999;111:611–21.
- 161.** Omoy A., Yacobi S., Tartakover Matalo S. et al. The effects of antiphospholipid antibodies obtained from women with SLE APS and associated pregnancy loss on rat embryous and placental explants in culture. *Lupus.*, 2003, 12, 573-578
- 162.** Ornoy A, Yacobi S, Avraham S, et al. The effect of sera from women with SLE and/or anti phospholipid syndrome on rat embryos in culture. *Reprd Toxicol* 1998; 12:185–191.
- 163.** Ornoy A, Yacobi S, Tartakover Matalon S, et al. The effects of antiphospholipid antibodies obtained from women with SLE APS and associated pregnancy loss on rat embryos 1998; 12:185–191.
- 164.** Out HJ, Kooijman CD, Bruinse HW, et al. Histo-pathological findings from patients with intrauterine fetal death and antiphospholipid antibodies. *Eur J Obstet Gynecol* 1991; 41:179–186.
- 165.** Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 1987;327:524–6.
- 166.** Park YB, Lee SK, Kim DS, Lee J, Lee CH, Song CH. Elevated interleukin-10 levels correlated with disease activity in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol.* 1998 May-Jun;16(3):283-8.
- 167.** Pate J.L., Keyes P.L. Immune cells in the corpus luteum: friends or foes? *Reproduction.*, 2001, 122, p. 665-676.

168. Petraglia F., Benedetto C., Florio P. et al. Effect of corticotrophin-releasing factor-binding protein on prostaglandin release from cultured maternal decidua and on contractile activity of human myometrium in vitro. *J. Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:3073-3076.
169. Pierangeli SS, Espinola RG, Liu X, et al. Thrombogenic effects of antiphospholipid antibodies are mediated by intercellular cell adhesion molecule-1, ascular cell adhesion molecule-1, and Pselectin. *Circ Res* 2001; 88:245–250.
170. Platt J.L., Nath K.A. *Nature Med.* 1998, v. 4, p. 1364-1365.
171. Prafico D., Ferro D., Iufiano I. et al., Ongoing protrombotic state in patient with antiphospholipid antibodies: a role for increased lipid peroxidation., *Blood.*, 1999, 93, 3401.
172. Radomski M.W., Palmer R.M. et al. Glucocorticoids inhibit the expression of an inducible but not the constitutive nitric oxide synthase in vascular endothelial cells. *Proc. Acad. Sci. USA* 87, 10043-10047, 1990.
173. Raha S., Robinson B.N. *Trend Biochem. Sci.* 2000, v. 25, p. 502-508.
174. Rai RS, Regan L, Clifford K, et al. Antiphospholipid antibodies and beta 2-glycoprotein-I in 500 women with recurrent miscarriage: results of a comprehensive screening approach. *Hum Reprod* 1995; 10:2001–2005.
175. Rampazzo P, Biasiolo A, Garin J et al. Some patients with antiphospholipid syndrome express hitherto undescribed antibodies to cardiolipin-binding proteins. *Thromb Haemost* 2001;85:57–62.
176. Rand J.H. The antiphospholipid syndrome. *Annu Rev Med.*, 2003, 54, 409-424.
177. Rand JH, Wu XX, Andree HAM, et al. Antiphospholipid antibodies accelerate plasma coagulation by inhibiting annexin-V binding to phospholipids: a ‘lupus procoagulant’ phenomenon. *Blood* 1998; 92:1652–1660.

178. Rand JH, Wu XX, Quinn AS, Chen PP, McCrae KR, Bovill EG, Taatjes DJ. Human monoclonal antiphospholipid antibodies disrupt the annexin A5 anticoagulant crystal shield on phospholipid bilayers: evidence from atomic force microscopy and functional assay. *Am J Pathol.* 2003 Sep;163(3):1193-200.
179. Rand JH. The antiphospholipid syndrome. *Annu Rev Med* 2003; 54:409–424.
180. Reiter R.J. *FASEB J.*, 1995, v.9, p. 526-533.
181. Robbins DL, Leung S, Miller-Blair DJ, et al. Effect of anticardiolipin/beta2-glycoprotein I complexes on production of thromboxane A2 by platelets from patients with the antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1998; 25:51–56.
182. Roberts J.M., Hubel C.A. Is oxidative stress the link in the two-stage model of preeclampsia? *Lancet* , 1999, 354, 788-789. aAQ
183. Romero1, MA Khamashta1* and GRV Hughes1 Lipoprotein(a) oxidation and autoantibodies: a new path in atherothrombosis. www.nature.com/lup
184. Ruiz-Iratorza G., Khamashta M.A., Hughes G.R.Y. Treatment of pregnancy loss in Hughes syndrome: a clinical update. *Autoim. Rev.*, 2002, 1, 298-304.
185. Ruiz-Iratorza G, Khamashta MA, Hughes GRV. Treatment of pregnancy loss in Hughes syndrome: a critical update. *Autoimmun Rev* 2002; 1:298–304.
186. Saito Y., Maki M. et al. Gap junction formation in the human uterine muscle cell of the corpus and cervix during the menstrual cycle and pregnancy. *Acta Obstet. Gynecol. Jap.* 1987. v. 39, N1, 135-140.
187. Sanmarco M, Soler C, Christides C, et al. Prevalence and clinical significance of IgG isotype anti-beta 2-glycoprotein I antibodies in antiphospholipid syndrome: a comparative study with anticardiolipin antibodies. *J Lab Clin Med* 1997; 129:499–506.

188. Shaul PW. Rapid activation of endothelial nitric oxide synthase by estrogen. *Steroids*. 1999 Jan-Feb;64(1-2):28-34.
189. Shoenfeld Y, Blank M. Effect of long-acting thromboxane receptor antagonist (BMS 180,291) on experimental antiphospholipid syndrome. *Lupus* 1994, 3:397–400.
190. Shoenfeld Y., Sherer Y., Fishan P. Interleukin -3 and pregnancy loss in antiphospholipid syndrome by in vivo administration of recombinant interleukin-3. *J. Clin. Invest.*, 1993, 91, 1834-1837
191. Simoncini S., Sapet C., Camoin-Jau L., Bardin N., Harle J.-R., Sampol J., Anfosso F. Role of reactive oxygen species and p38 MAPK in the induction of the pro-adhesive endothelial state mediated by IgG from patients with anti-phospholipid syndrome. *International Immunology.*, 2005, 17, 4, 489-500.
192. Steiman H.M. *J. Biol. Chem.*, 1995, v. 270, p. 3487-3490.
193. Stone S, Khamashta MA, Poston L. Placentation, antiphospholipid syndrome and pregnancy outcome. *Lupus* 2001; 10:67–74.
194. Stone S., Pijnenborg R., Vercruysse L., Poston R., Khamashta M.A. The placental bed in pregnancies complicated by primary antiphospholipid syndrome. *Placenta.*, 2005, (in press).
195. Strauss I.H., Grafzols J.F., King B.F. Placenta influences in endocrinology. In: Degroot L.J., ed. *Endocrinology*. v. 3. Philadelphia: W.B. Saunders, 1995, 2171-2206.
196. Stuehr D.J., Griffith O.W. Mammalian nitric oxide synthesis *Adv. Enzymol. Relat. Areas. Mol. Biol.* 65:287-346, 1992.
197. Swierkosz TA, Mitchell JA, Warner TD, Botting RM, Vane JR. Co-induction of nitric oxide synthase and cyclo-oxygenase: interactions between nitric oxide and prostanoids. *Br J Pharmacol* 1995;114:1335–42.
198. Taylor AA, Davison JM. Albumin excretion in normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1997 Dec;177(6):1559-60.

199. Thannickal V.J., Fahburg B.L. *Am. J. Physiol.*, 2000, v. 279, p. 1005-1008.
200. Ursini F., Bindoli A. The role of selenium peroxides in the protection against oxidative damage of membranes. *Chem. Phys. Lipids*, 1987, 44, p. 255-276.
201. Vallance P, Collier J, Bhagat K. Infection, inflammation, and infarction: does acute endothelial dysfunction provide a link? *Lancet* 1997;349:1391–2.
202. Van Voorhis B., Dunn M., Snyder G., et al., Nitric oxide: An autocrine regulator of human granulosa-luteal cell steroidogenesis *Endocrinology*, 1994, 135, 1799-1806.
203. Vane JR, Anggard EE, Botting RM. Regulatory functions of the vascular endothelium. *N Engl J Med* 1990;323:27–36.
204. Vega-Ostertag, M., Casper K., Swerlick R., Ferrara D., Harris E. N., Pierangeli S. S. Involvement of p38 MAPK in the Up-Regulation of Tissue Factor on Endothelial Cells by Antiphospholipid Antibodies *ARTHRITIS & RHEUMATISM* Vol. 52, No. 5, May 2005, pp 1545–1554
205. Vinatier D, Dufour P, Cosson M, et al. Antiphospholipid syndrome and recurrent miscarriages. *Eur J Obst Gynecol Reprod Biol* 2001; 96:37–50.
206. Vinatier D, Monnier JC. Pre-eclampsia: physiology and immunological aspects.
Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1995 Aug;61(2):85-97. Review.
207. Voges D, Berendes R, Burger A, et al. Three-dimensional structure of membrane-bound annexin V: a correlative electron microscopy-X-ray crystallography study. *J Mol Biol* 1994; 238:199–213.
208. Weinberg JB, Granger DL, Pisetsky DS et al. The role of nitric oxide in the pathogenesis of spontaneous murine autoimmune disease: increased nitric oxide production and nitric oxide synthase expression in MRL-lpr/lpr mice, and reduction of spontaneous glomerulonephritis and arthritis by orally administered NG-monomethyl-L-arginine. *J Exp Med* 1994;179:651–60.

209. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, et al. International consensus statement on preliminary classification for definite antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum* 1999; 42:1309–1311.
210. Winterbourn E.C. In the: *Oxygen Paradox* (Davies K.J.F and Ursini F. ed.). Cleup. university press. Padova, Italy 2001. pp 23-31.
211. Xia Y., Zwier J.L. Direct measurement of nitric oxide generation from nitric oxide synthase. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 1997, 94, 12705-12710.