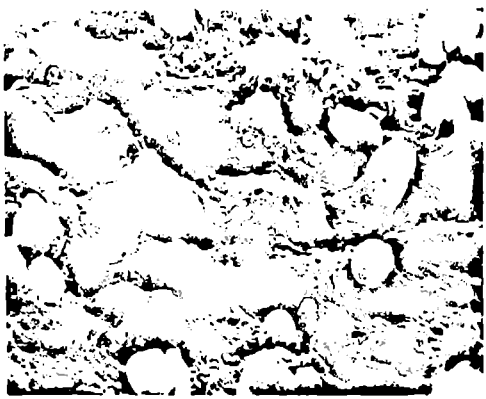
გ. აბზიანიძე, ი. მიქაძე

ენდოთელური უჯრედების კულტივირების საფუძვლები და სისხლძარღვთა პროთეზების ხელოვნური ენდოთელიზაცია



გამომცემლობა "ცის ნამი"

თბილისი 2002

გ.აბზიანიძისა და ი.მიქაძის მონოგრაფიაში – „ენდოთელური უჯრედების კულტივირების საფუძვლები და სისხლძარღვთა პროთეზების ხელოვნური ენდოთელიზაცია“ ასახულია ავტორების დიდი გამოცდილება ენდოთელური უჯრედების მიღების, გამრავლებისა და სისხლძარღვთა პროთეზების აუტოენდოთელური უჯრედებით ამოფენის საქმეში.

აღნიშნული პროცესები ფრიად რთული განსახორციელებელია, მაგრამ უდავოა ათრომბოგენული უჯრედებით ამოფენილი სისხლძარღვთა პროთეზების უპირატესობა და დადებითი ზემოქმედება ჩანერგვა-მიხორცების მსვლელობაზე.

ენდოთელიოციტების კულტივირება არ არის ადვილი, განსაკუთრებით, ტექნიკურად. ამ მხრივ, აღნიშნული მონოგრაფია დაინტერესებულ სპეციალისტებს მნიშვნელოვნად გაუადვილებს ენდოთელიოციტების და საერთოდ, ქსოვილთა უჯრედების კულტივირების ტექნიკის სრულყოფილად დაუფლებას.

ავტორები პირადი გამოცდილების გაზიარებას სთავაზობენ მსურველებს, რაც უაღრესად საგულისხმო და მისასალმებელია.

აკადემიკოსი ნინო ჯავახიშვილი

© გ. აბზიანიძე, ი. მიქაძე
ISBN 99928-63-50-1

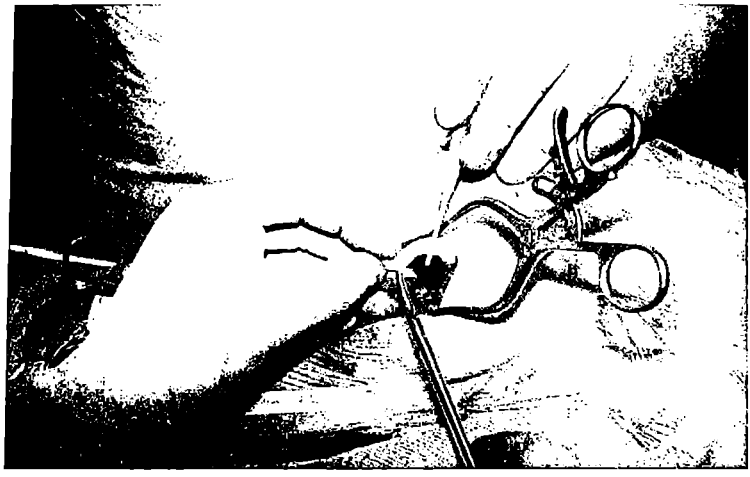
დაიბეჭდა გამომცემლობა “ცის ნამის” სტამბაში

გიორგი (გია) აბზიანიძე მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი, პროფესორი. დაიბადა 1950 წლის 31 მაისს ქ. თბილისში. 1973 წელს დაამთავრა ქ. თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო ინსტიტუტის სამკურნალო ფაკულტეტი. არის საქართველოს რეინიგზის ანგიოლოგია ანგიოქირურგიის სამკურნალო-კვლევითი ცენტრის დირექტორი, ქირურგიის ინსტიტუტის სისხლძარღვთა ტრანსპლანტაციის ლაბორატორიის ხელმძღვანელი, რესპუბლიკური და თბილისის ქირურგიულ სახოგადოებათა და საქართველოს ათეროსკლეროზის სახოგადოების წევრი, საქართველოს ანგიოლოგთა და სისხლძარღვთა ქირურგების ასოციაციის გამგეობისა და ქირურგთა საერთაშორისო კოლეგიის წევრი, საქართველოს კომკავშირის პრემიის ლაურეატი (1984წ.); დაჯილდოებულია დირსების ორდენით (2001 წ.). გამოქვეყნებული აქვს 91 სამეცნიერო ნაშრომი; მიღებული აქვს 4 საავტორო მოწმობა. მისი ხელმძღვანელობით შესრულებულია 4 საკანდიდატო და 2 სადოქტორო დისერტაცია. 1994 წელს დაიცვა სადოქტორო დისერტაცია თემაზე: "ათეროსკლეროზით დაზიანებული აორტის ტერმინალური ნაწილის და ქვემო კიდურების მაგისტრალური არტერიების ქირურგიული მკურნალობის ოპტიმიზაციის გზები".

ალბერ მიქაძე მედიცინის მეცნიერებათა კანდიდატი. დაიბადა 1956 წლის 27 მარტს ქ. გორლოფკაში. 1980 წელს დაამთავრა ქ. თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო ინსტიტუტის სამკურნალო ფაკულტეტი. მუშაობს საქართველოს რეინიგზის ანგიოლოგია ანგიოქირურგიის სამკურნალო-კვლევითი ცენტრის ებოლოგია-ანგიოლოგიის განყოფილების ხელმძღვანელად და ქირურგიის ინსტიტუტის სისხლძარღვთა ტრანსპლანტაციის ლაბორატორიის წამყვან მეცნიერ მუშაკად; არის საქართველოს რეინიგზის სამედიცინო სამსახურის მთავარი სპეციალისტი-ანგიოქირურგი; საქართველოს ანგიოლოგთა და სისხლძარღვთა ქირურგების ასოციაციის სისხლძარღვოვან დაავადებათა სტანდარტიზაციის, ნომენკლატურების, სტატისტიკის კომისიის და საქართველოს ათეროსკლეროზის სახოგადოების წევრი. გამოქვეყნებული აქვს 60- ზე მეტი სამეცნიერო ნაშრომი, არის ორი საავტორო მოწმობის და ორი პატენტის მფლობელი. საკანდიდატო დისერტაცია დაიცვა თემაზე: - "ენდოთელიზებული ბიოლოგიური სისხლძარღვთა შემცვლელები არტერიების პლასტიკისათვის".

სისხლძარღვთა ტრანსპლანტაციის ლაბორატორია (1987 წ.).
მარცხნიდან მარჯვნივ
დგანან: დ. ფარღალაია, ი. მიქაძე, ვ. ინაიშვილი,
სხედან: თ. მოხვეიშვილი, თ. ლაბაძე, გ. აბზიანიძე, ი. კანდელაკი.

სისხლძარღვთა ტრანსპლანტაციის ლაბორატორია (1989 წ.).
მარცხნიდან მარჯვნივ
დგანან: ზ. გვახარია, დ. ფარდალავა, დ. პეტრიაშვილი, გ. აბზიანიძე,
ვ. ინაიშვილი, თ. ლაბაძე, ი. მიქაძე.
სხედან: მ. გვახარია, ო. ნიანინა, ი. კანდელაკი, ნ. სარჩიმელია.



ოპერაცია ბარძაყ-მუხლქვეშა შუნტირება პოლიტეტრაფტორეთილენის პროთეზით.

მარცხნიდან მარჯვნივ: იგორ მიქაძე, გიორგი აბზიანიძე, ბერლინის სისხლძარღვთა ქირურგიის ცენტრის ხელმძღვანელი პროფესორი პანს შოლცი, გურამ უბილავა.

შესავალი

1972-1986 წლების ქართული ანგიოლოგიის წარმატებანი – საფუძველი მიღწევებისა სისხლძარღვთა ტრანსპლანტაციაში.

მოკლე ისტორიული მიმოხილვა

საქართველოში ანგიოლოგიური სამსახურის ჩამოყალიბება და განვითარება ჩვენი ისტორიული თვალთახედვით იწყება 1971 წლიდან, ქ. თბილისის პირველი კლინიკური საავადმყოფოს მე-2 ქირურგიული განყოფილების ბაზაზე განთავსებული სისხლძარღვთა ქირურგიის კურსზე მოღვაწეობით, რომელსაც პროფ. გ. ნაცვლიშვილი ხელმძღვანელობდა. მას მხარს უმშვენებდნენ ახალგაზრდა ასისტენტები: მ. თვალაძე და ჯ. ჩუბინიძე; ექიმები: მ. ჯანაშვილი, რ. მაჭარაშვილი, თ. ბუაჩიძე, ზოგადქირურგიული განყოფილების გამგე ავთ. იაკობაშვილი; ექიმები: ა. მანველიძე, ა. ჟორჟოლიანი, ბ. ბოკუჩავა, ვ. ღებრიშვილი, თ. მეძველია, ბ. თოფაძე, ს. კაზაზიანი.

პროფესორმა გ. ნაცვლიშვილმა მოსკოვში გაიარა აკადემიკოს ბ. პეტროვსკის სკოლა, მის ერთ-ერთ პირველ მოსწავლედ და თანამოაზრედ ითვლებოდა; მან უარი თქვა რუსეთში დარჩენაზე და 1960 წლიდან საქართველოში უდიდესი მისია იკისრა, მისია ახალი დარგის – სისხლძარღვთა ქირურგიის და ანგიოლოგიის დაფუძნების და განვითარებისა. ანგიოგრაფია, ენდოვასკულური ქირურგია, გულმკერდისა და გულის ქირურგია, ანგიოლოგია, სისხლძარღვთა ქირურგიული ოპერაციები აორტაზე, მის ტოტებზე, მაგისტრალურ სისხლძარღვებზე, ემბოლექტომიები ფოგერტის ზონდით და, რაც მთავარია, ქართველ პაციენტთა ცნობიერებაში სისხლძარღვთა ქირურგიის, ანგიოლოგიის დანერგვა და ამ სამსახურის ორგანიზაციული, მეცნიერული და კადრობრივი ჩამოყალიბება – აი ის ჩამონათვალი, რითაც ჩვენ თავს უფლებას ვაძლევთ დავახასიათოთ საქართველოს სისხლძარღვთა ქირურგებისა და ანგიოლოგთა ასოციაციის პირველი პრეზიდენტი, მისივე კლინიკის საპატიო პროფესორი ბატონი გიორგი არჩილის ძე ნაცვლიშვილი, რომელიც 2001 წელს გარდაიცვალა.

მოხსენიებული კლინიკის პარალელურად საქ. ჯანდაცვის ექსპერიმენტული და კლინიკური ქირურგიის ინსტიტუტის სისხლ-

ძარღვთა ქირურგიის განყოფილებაში მოღვაწეობდა პროფ. ჯ. კანდელაკი და მისი თანამშრომლები: ამჟამად მედ. მეცნ. დოქტორი ბ. წიწუაშვილი და მედ. მეცნ. კანდიდატი ვ. ბუჯიაშვილი, ექიმები: მ. ჩიკვაიძე, ეთ. კაპანაძე, ბ. ღოღელიანი, ჟ. სირბილაძე, დ. ეხისკელაშვილი. განყოფილებამ და მისმა ხელმძღვანელმა უდავოდ მნიშვნელოვანი წვლილი შეიტანეს ქართული სისხლძარღვთა ქირურგიის პრაქტიკულ და მეცნიერულ განვითარებაში.

როგორც ქირურგიის ინსტიტუტის დირექტორმა, სისხლძარღვთა ქირურგიის განვითარების საქმეში ბევრი გააკეთა აკად. გიორგი იოსელიანმა. მას უდიდესი ღვაწლი მიუძღვის ანგიოქირურგთა, ქირურგთა, გულის ქირურგთა და ბევრ სხვათა პროფესიულ დაოსტატებაში. სწორედ გ. იოსელიანმა გაუხსნა მიკროქირურგიის ლაბორატორია 1976 წ. მედ. მეცნ. კანდიდატს ნოდარ ბოხუას, რომელიც 2-3 წლით ადრე მოსკოვიდან, „პეტროვსკის ინსტიტუტიდან" ჩამოიყვანა პროფ. გ. ნაცვლიშვილმა. ჯერ კიდევ ახალგაზრდა ნოდარ ბოხუა ერთ-ერთი უძლიერესი საბჭოთა სისხლძარღვთა ქირურგის მარატ კნიაზევის მოწაფედ ითვლებოდა.

პროფ. გ. ნაცვლიშვილის კლინიკაში მუშაობის პერიოდში, მიუხედავად იმისა, რომ ცდილობდა ყველა თავისი შესაძლებლობანი არ გამოემზეურებინა, ნ. ბოხუამ მაინც მიიპყრო საზოგადოების ყურადღება თავისი ნიჭიერებით და მაღალი პროფესიონალიზმით. იგი ემზადებოდა განსაკუთრებული ნახტომისათვის, დამოუკიდებელი მოღვაწეობისათვის და სწორედ ეს მოხდა 1976 წელს, როცა სათავეში ჩაუდგა საქ. ჯანდაცვის ექსპერიმენტული და კლინიკური ქირურგიის ინსტიტუტის სისხლძარღვთა მიკროქირურგიის სამეცნიერო ლაბორატორიას, გარშემო შემოიკრიბა ახალგაზრდული კოლექტივი (გ. აბზიანიძე, ნ. ჭიჭინაძე, ა. ჩომახიძე, ნ. გოგინაშვილი, მ. ბუკია, მ. ანდრონიკაშვილი). ამ კოლექტივის წევრებმა უშრეტი ენერგიით დამუხტული ხელმძღვანელის მეთაურობით ძალიან მცირე ძალებით დაიწყეთ მუშაობა ექსპერიმენტში სისხლძარღვთა ტრანსპლანტატების გაუმჯობესების მცდელობის მიმართულებით (კლინიკაში პროფ. ჯ. კანდელაკის განყოფილებაში გამოგვიყვეს 4 საწოლი).

ბატონი ნოდარი არნახული ენთუზიაზმით აკეთებდა წარმატებულ ოპერაციებს თირკმლის არტერიაზე, აორტის ბიფურკაციაზე, ბარძაყ-მუხლქვეშა-ტიბიალურ ზონაში, რეკონსტრუქციულ ოპერაციებს ქვემო ღრუ ვენასა და ქვემო კიდურის ვენებზე. ჩვენს ლაბორატორიაში მალე დაგვიბრუნდა ბატონი ნოდარის ერთ-ერთი

პირველი მოწაფე კ. მარკოიშვილი, მოვიდნენ ახალი თანამშრომლები: გ. მგალობლიშვილი, დ. ფარღალავა, გ. წილოსანი, მოგვიანებით მედ. მეცნ. კანდიდატი ი. კუსანოვი, ი. მიქაძე, ასპირანტი მ. კილაძე.

თავდაუსოგავად ვმუშაობდით ჩვენ მიერ შემუშავებული ტექნოლოგიით მიღებული სისხლძარღვოა ქსენოტრანსპლანტატებისა და ჭიპლარის ვენის სრულყოფაზე. ამ თემატიკის ირგვლივ დაიცვეს საკანდიდატო დისერტაციები გ. აბზიანიძემ (1980 წ.), ნ. ჭიჭინაძემ (1980 წ.), ა. ჩომახიძემ (1982 წ.), ნ. გოგინაშვილმა (1984 წ.). იგივე შემაჯამებელი მასალა დაედო საფუძვლად ნოდარ ბოხუას სადოქტორო დისერტაციას ერთ-ერთი მიმართულებით (1981 წ.).

ი. კუსანოვი მალე წავიდა ჩვენი ლაბორატორიიდან. ამ პერიოდიდან ფორსირებული მუშაობა წარიმართა ლაბორატორიაში მიკროქირურგიული ტექნიკის დახვეწის, მიკროსისხლძარღვთა ტრანსპლანტების შექმნისა და მათი აპრობაციის მიმართულებით. პირველად მსოფლიოში ჩვენ შევქმენით სისხლძარღვთა მიკროქსენოტრანსპლანტატი, რომელიც ძაღლის კუდის არტერიებიდან ჩვენ მიერ შემუშავებული მეთოდით მზადდებოდა.

პირველად რესპუბლიკაში ჩვენს ლაბორატორიაში ბატონმა ნოდარ ბოხუამ შეასრულა ადამიანზე მოკვეთილი მტევნის, თითის რეპლანტაცია. პირველად მის მიერვე გადაინერგა კანის ნაფლეთი არტერიო-ვენურ ფეხზე.

1980 წელს ნ. ბოხუას ლაბორატორიას შეუქმნეს საკუთარი კლინიკური ბაზა (30 საწოლით), რომელიც ძალიან მალე კეთილმოეწყო და თანამედროვე დონეზე აღიჭურვა. ტარდებოდა სისხლძარღვთა თითქმის ყველა სახის ოპერაციული ჩარევა, მეტწილად მიკროქირურგიული ტექნიკის გამოყენებით. სწორედ ამ პერიოდში, პროფ. ნ. ბოხუამ პირველმა შეასრულა ლავიწქვეშა – ორ ბარძაყ არტერიათა შორის მაშუნტირებელი ოპერაცია, ენდარტექტომიები შიგნითა საძილე არტერიიდან, ლიმფო-ვენური ანასტომოზები და სხვ. ის კიდევ ბევრს გააკეთებდა ქვეყნისა და ხალხის სასარგებლოდ, მაგრამ მუხანათურმა ტრაგიკულმა შემთხვევამ სამსახურებრივი მოვალეობის შესრულებისას შეწყვიტა მისი სიცოცხლე.

თითქმის 14 წელიწადი, მათ შორის ბოლო 10 წელი მისი დამოუკიდებელი საქმიანობისას, ბატონ ნოდარის მოადგილე გახლდათ ექიმი გ. აბზიანიძე.

ნოდარ ბოხუაზე კიდევ ბევრი დაიწერება, დღეს კი ჩვენს პირველ მონოგრაფიას ვაქვეყნებთ და არ შეგვეძლო არ გაგვეხსენებინა ჩვენი ყოფილი ხელმძღვანელი და მასწავლებელი,

ტრაგიკული ბედის გენიალური ქირურგი, წინააღმდეგობებით აღსავსე მისი მებრძოლი სული. ამ მოკლე ისტორიული ნარკვევით გვინდოდა ხაზი გაგვესვა იმისთვის, რომ წინამდებარე მონოგრაფიაში ასახული შრომა დაფუძნებულია იმ ნოყიერ ნიადაგზე, რომლითაც სისხლძარღვთა ქირურგია და, კერძოდ, სისხლძარღვთა ტრანსპლანტაცია საქართველოში მაღალგანვითარებული ქვეყნების დონეს უტოლდებოდა. ტარდებოდა შეკრებები და მონაწილეობას ვღებულობდით კონფერენციებში, ვეცნობოდით ლიტერატურულ მონაცემებს სისხლძარღვთა ტრანსპლანტაციის მიმდინარე საკითხებზე.

მაგრამ სისხლძარღვთა ტრანსპლანტაციის საკითხზე მიზანდასახული მეცნიერული ძიება დაიწყო მას შემდეგ, რაც 1986 წელს ჩვენი თაოსნობით და აკად. გ. იოსელიანის ინიციატივით ყოფილ საბჭოთა კავშირში პირველად შეიქმნა **საქ. ჯანდაცვის სამინისტროს ექსპრიმენტული და კლინიკური ქირურგიის ინსტიტუტის სისხლძარღვთა ტრანსპლანტაციის ლაბორატორია (ხელმძღვანელი პროფ. გ. აბზიანიძე) კლინიკური ბაზით:**

1986 – 1994 წლებში ამიერკავკასიის სამხედრო ოლქის თბილისის 367-ე სამხედრო საოლქო ჰოსპიტლის სისხლძარღვთა ქირურგიის განყოფილებაში;

1995 – 1998 წლებში – საქ. რკინიგზის ცკ საავადმყოფოს ფლებოლოგია-ანგიოლოგიის განყოფილებაში;

1998 – 2000 წლებში – საქ. რკინიგზის სახაზინო საწარმო ფლებოლოგია-ანგიოლოგიის განყოფილებაში;

2000 წლიდან დღემდე – შპს რკინიგზის ანგიოლოგია-ანგიოქირურგიის სამკურნალო-კვლევით ცენტრში (დირექტორი პროფ. გ. აბზიანიძე).

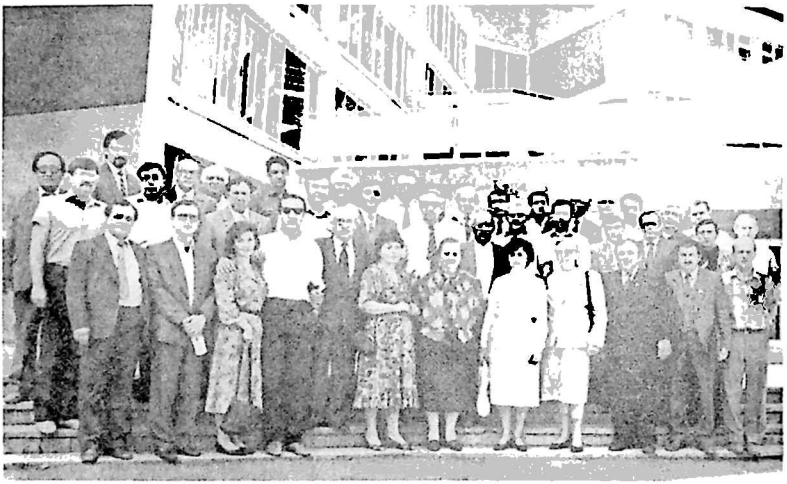
ამ წლების განმავლობაში ლაბორატორიის თანამშრომლების მიერ თემატიკის ირგვლივ გამოქვეყნებულია 50-მდე შრომა, მიღებულია 2 საავტორო მოწმობა და საქართველოს რესპუბლიკის ორი პატენტი.

მონაწილეობა მივიღეთ სხვადასხვა კონფერეციების მუშაობაში:

– *საქართველოს ახალგაზრდა მეცნიერი მედიკოსების XVI რესპუბლიკური კონფერენცია მიძღვნილი დიდი ოქტომბრის რევოლუციის 70-ე წლისადმი. თბილისი, 1987.*

- საქართველოს ახალგაზრდა მედიკოსების XVII რესპუბლიკური სამეცნიერო კონფერენცია. თბილისი, 1988, გვ. 292-293.
- ა. ნ. ნათიშვილის სახელობის ექსპერიმენტული მორფოლოგიის ინსტიტუტის IV კონფერენცია თემაზე: „ორგანოების და ქსოვილების პათოლოგიის ულტრასტრუქტურული საფუძვლები". თბილისი, 1989.
- ანგიოლოგების სრულიად საკავშირო კონფერენცია – „ანგიოლოგიის აქტუალური პრობლემები". როსტოვი-დონზე, 1989.
- ანგიოლოგთა გაერთიანებული სრულიად საკავშირო კონფერენცია – „სისხლძარღვთა ტრანსპლანტოლოგიის პრობლემები". თბილისი, 31 მაისი – 2 ივნისი, 1990.
- 39th Congress of the European Society for Cardiovascular Surgery. 9-12 september. 1990. Budapest. Hungary.
- International symposium of angiology. Essen. Germany. 1991
- 1 International symposium on reconstructive and plastic surgery. BSEC, Tbilisi, Georgia, 1997
- American College of Angiology 44th annual world assembly. 1997. Las Vegas, Nevada. USA.
- 1 Caucasian conference of transplantologist 7-9 May, 1999, Tbilisi, Georgia.
- ამიერკავკასიის სახელმწიფოების ქირურგთა XII კონფერენცია. თბილისი, საქართველო, 26-29 ოქტომბერი, 1999.
- XII th international Symposium on Atherosclerosos 2000. Stockholm, Sweden.

კონფერენციის საპატიო სტუმრები აკადემიკოსები ნ. ჯაფარიშვილი, გ. იოსელიანი, გ. ტატიშვილი.



თბილისში 1990 წლის 31 მაისი-2 ივნისს მონოგრაფიის ავტორთა ინიციატივით ჩატარებული ანგიოლოგთა გაერთიანებული საკავშირო კონ-ფერენციის მონაწილეთა ერთი ჯგუფი.

I
თავი

სისხლძარღვთა ტრანსპლანტაციის ლაბორატორია კლინიკით

მომავალ მკვლევარებს!

— ხელმისაწვდომი და საინტერესო გაეცანით "ენდოთელური კულტურა".

— სირთულეებითა და წინააღმდეგობებით სავსე გზა გვიარეთ, რათა თქვენ გაგიადვილდეთ მისი გაგრძელება.

— გასაკეთებელი ბევრად უფრო მეტი გაქვთ.

სისხლძარღვთა შემცვლელების გაუმჯობესების მიზნით აუტოენდოთელური უჯრედების გამოყენება ახალი ერაა სრულყოფილ სისხლძარღვთა შემცვლელების ძიებაში. ეს მოხდა 1978 წელს, როდესაც M. Hering-მა პირველმა აწარმოა ძაღლის ენდოთელური უჯრედების დასმა სისხლძარღვთა პროთეზზე.

მსოფლიოს წამყვანი რამდენიმე უნივერსიტეტის რიგმა ლაბორატორიებმა აიტაცეს ეს იდეა და ამ მიმართულებით აქტიური მუშაობა წარიმართა.

ამ ინფორმაციამ საქართველომდე გვიან მოაღწია, მაგრამ სწორედ ეს გახდა ჩვენი მეცნიერული საქმიანობის ორიენტირი და იდეით გამსჭვალულები სათავეში ჩავუდექით ქირურგიის ინსტიტუტში სისხლძარღვთა ტრანსპლანტაციის ლაბორატორიას; მის კლინიკურ ბაზად გამოვიყენეთ ამიერკავკასიის სამხედრო ოლქის თბილისის 367-ე სამხედრო ჰოსპიტლის სისხლძარღვთა ქირურგიის განყოფილება.

მედიცინასა და ბიოლოგიაში დასაქმებული მკვლევარები ბოლო ორი ათეული წელი დაინტერესებული იყვნენ ენდოთელური კულტურის მიღებით, მისი გამოყენებით და კლონირებით. მაგრამ რატომღაც, საქართველოში რეალურად ამ საკითხით პირველად სისხლძარღვთა ქირურგები დაინტერესდნენ. მათ შეისწავლეს პრობლემა, აღჭურვეს და ააწყვეს სათანადო ლაბორატორია, ყოფილ საბჭოთა კავშირში პირველებმა შეიმუშავეს ენდოთელური უჯრედების კულტივირება სისხლძარღვთა შემცვლელების გაუმჯობესების მიზნით.

80-იან წლებში ამ მეტად სერიოზული და რთული პრობლემით სწორედ სისხლძარღვთა ქირურგების დაინტერესებას ავხსნიდით საქართველოში სისხლძარღვთა ქირურგიის შედარებითი აღზევებით, მეცნიერული და ექსპერიმენტული ანგიოლოგიის და განსაკუთრებით, სისხლძარღვთა შემცვლელების გაუმჯობესების მიზნით მიმართული კვლევების წარმატებით. საქართველოს ანგიოლოგიაში ამ პერიოდს თამამად შეიძლება ეწოდოს ნოდარ ბოხუას პერიოდი, რაშიც დიდი წვლილი მიუძღვის აკად. გ. იოსელიანსა და მის ახალგაზრდულ კოლექტივს.

ძალიან მალე დავრწმუნდით, რომ სურვილი ერთია, მაგრამ საქართველოს პირობებში მისი განხორციელება პრაქტიკულად თითქმის შეუძლებელი იყო. უკან დასახევი გზა აღარ გექონდა. სულ ცოტა ხანში დავადგინეთ, რომ ენდოთელური უჯრედების მიღების ტექნოლოგია საბჭოთა კავშირში მხოლოდ მოსკოვის კარდიოცენტრის ექსპერიმენტული მედიცინის ინსტიტუტში იყო ათვისებული ამერიკელი კოლეგების დახმარებით. ამ ინსტიტუტის დირექტორთან დაკავშირება დიდი ძალისხმევითა და მოხერხებულობით შეძლო ახალი ლაბორატორიის ხელმძღვანელმა, მედ. მეცნ. კანდიდატმა გ. აბზიანიძემ.

საკავშირი მედიცინის მეცნიერებათა აკადემიის აკადემიკოსი, პროფ. ი. სმირნოვი დიდი ენთუზიაზმით არ შეხვდა ჩვენს გადაწყვეტილებას თბილისში კულტურალური ბოქსის მოწყობის თაობაზე. თუმცა, ის კი თქვა: ქართველები მიზანდასახული და ნიჭიერები ხართო. მისი ხელშეწყობით შევხვდით კულტურალური ლაბორატორიის ხელმძღვანელის მოადგილეს, უფროს მეცნ. თანამშრომელს გ. დანილოვს, მომავალში ჩვენს დიდ მეგობარსა და მოამაგეს. გ. დანილოვმა ძალიან კეთილი განწყობით მარტივად მოგვიჭრა: „როცა შეიძენთ ლამინარულ კარადას, ნახშირორჟანგის ინკუბატორს და ინვერტირებულ მიკროსკოპს, მხოლოდ მერე შეიძლება ლაპარაკი კულტურალური ბოქსის მოწყობაზე“: დაგვპირდა, რომ შემდგომში ყოველგვარ დახმარებას გაგვიწევდა, მხოლოდ 5-6 თვით

მათთან სამუშაოდ აუცილებლად უნდა გაგვეგზავნა საქმით დაინტერესებული ნიჭიერი ახალგაზრდა მეცნიერი. სულ მალე ეს მისია აღასრულა ი. მიქაძემ.

ჩვენ რომ აღვწეროთ, თუ რა გზებით შევიძინეთ საზღვარგარეთ დამზადებული ამ სამი პოზიციის აპარატურა და ბევრი რამ, რაც შედარებით ადვილად საშოვი პრეპარატები და ლაბორატორიული მოწყობილობანი იყო, ჩვენი მონოგრაფია მხატვრულ ნაწარმოებად იქცეოდა.

წარმოგიდგენთ კულტურალური ბოქსისა და უჯრედთა კულტივირებისთვის აუცილებელი აპარატურის ზოგად დახასიათებას.

კულტურალური ბოქსის სათავსი შედგება წინაბოქსისა და საკუთრივ ბოქსისაგან (სურ. 1).

ა. წინაბოქსი
   1. მაგიდა.

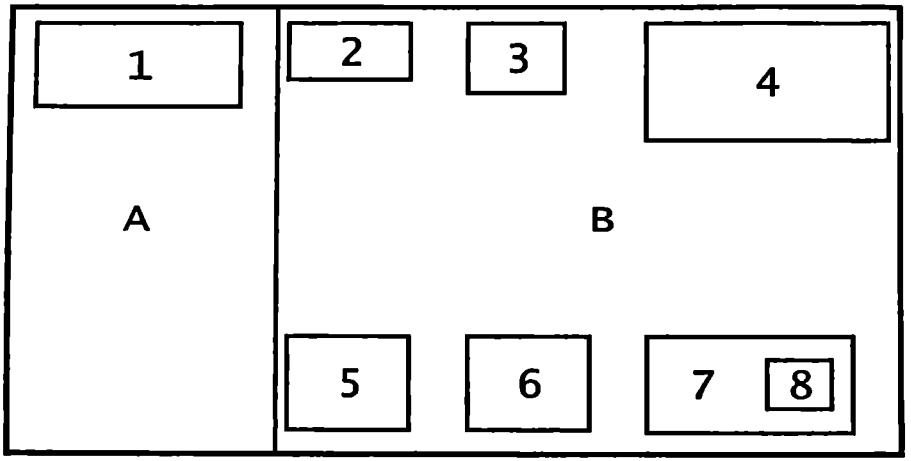
ბ. ბოქსი
   2. ჭურჭლის კარადა;
   3. ცენტრიფუგა;
   4. ლამინარი;
   5. მაცივარი;
   6. ინკუბატორი;
   7. მაგიდა;
   8. ინვერტირებული მიკროსკოპი.

მთელი აპარატურა ბოქსშია მოთავსებული, წინაბოქსში კი მკვლევარი იცვლის ტანსაცმელს და აკეთებს ჩანაწერებს ექსპერიმენტის თაობაზე. ამ მოთხოვნების შესაბამისად შეირჩევა ოთახების ზომებიც. ბოქსი საკმაოდ დიდი უნდა იყოს, რათა სამუშაოს მიმდინარეობას ხელი არ შეეშალოს; ამასთან, იგი არც ძალიან დიდი უნდა იყოს, რათა ზედმეტი ფართობი მტვრისა და ჭუჭყის კოლექტორად არ იქცეს.

ბოქსში მკვლევარი უნდა იყოს სუფთა ხალათით, ქუდითა და მარლის პირბადით. სამუშაო ტანსაცმელი მოთავსებულია წინაბოქსში, რომელიც ულტრაიისფერი სინათლის ნათურებითაა აღჭურვილი.

კულტურალურ ბოქსში შემდეგი აპარატურაა: CO_2-ინკუბატორი, მაცივარი, ლამინარი, მაგიდა მიკროსკოპებით (სინათლის და ინვერტირებული სინათლის), მაგიდა კულტურალური ჭურჭლით.

ბოქსში მნიშვნელოვანი ნაწილი ლამინარს უჭირავს. ლამინარი — ეს ის ადგილია, სადაც ტარდება ყველა მანიპულაცია უჯრედებზე ანუ ეს არის ექსპერიმენტატორის სამუშაო ადგილი. თანამედროვე ლამინარულ კარადებს აქვს დღის სინათლის ნათურა, ულ-



სურ. 1. კულტურალური ბოქსის სქემატური გამოსახულება.

ტრაიისფერი ნათურა, სტერილური ჰაერის ნაკადის სიჩქარის რეგულატორები, ფილტრები, რომელშიც გაელით მიეწოდება სტერილური ჰაერი.

ლამინარის მაგიდა უჟანგავი ფოლადის ზედაპირს წარმოადგენს. მუშაობის დაწყების წინ მაგიდის ზედაპირს წყლითა და სარეცხი ხსნარით კარგად რეცხავენ და სპირტში დასველებული ბამბით ამუშავებენ.

მაგიდაზე მკელეევარი ათავსებს აუცილებელ ნივთებს (ჭიქა პინცეტებისათვის, მაკრატლისა და სხვა ინსტრუმენტებისათვის), ავტომატური პინცეტების შტატივს, უჯრედებთან მუშაობისათვის საჭირო ხელსაწყოებს (საცმები, საცობები, ფილტრები). მაგიდის ცენტრთან ახლოს მოთავსებულია გაზქურა და კერამიკის ხუფით დახურული სპირტქურა. მუშაობის პროცესში ყველა ოპერაცია ანთებულ ქურასთან უშუალოდ ახლოს უნდა შესრულდეს, რათა ხსნარები მაქსიმალურად იყოს დაცული ინფიცირებისაგან. ხელები მოთავსებული უნდა იყოს ქურასა და ლამინარის უკანა კედელს შორის.

ლამინარში მუშაობის დაწყების წინ ხელები სპირტში დასველებული ბამბით უნდა დამუშავდეს და ამის შემდეგ იგი ლამინარის ფარგლებს არ უნდა გასცდეს. თუკი ეს მოხდა, საჭიროა ხელახალი დამუშავება, რათა სტერილურ ზონაში მიკროორგანიზმების მოხვედრა გამოირიცხოს.

ასეთი დამუშავებისათვის სასურველია მოძრავ მაგიდაზე იყოს 70%-იანი სპირტის გამფრქვევი ბალონი.

რეზინის ხელთათმანების გამოყენება საშიშია, ვინაიდან ანთებული ბამბით ჭურჭლის დამუშავებისას ან მაგიდის სპირტით დამუშავებისას შეიძლება რეზინის ხელთათმანები დაზიანდეს.

ლამინარის გვერდით, ჩვეულებრივ, მოთავსებულია ბორბლებიანი მაგიდა, რომელზეც სამუშაოსათვის საჭირო ნივთებია დალაგებული. მასზე შეიძლება აგრეთვე სამუშაოს დროს წარმოქმნილი ნარჩენები და ნაგავი მოთავსდეს.

ლამინართან ახლოს მიკროსკოპებიანი მაგიდა უნდა განლაგდეს. ის ისე უნდა მოთავსდეს, რომ ლამინარში მუშაობის დროს მოსახერხებელი იყოს მიკროსკოპის ქვეშ უჯრედთა კულტურის დათვალიერება.

ინვერტირებული სინათლის მიკროსკოპით შესაძლებელია ობიექტის დათვალიერება ქვევიდან, რაც საკმაოდ მოსახერხებელია, ვინაიდან უჯრედები კულტურალური ჭურჭლის ფსკერს ეკვრის. სინათლის წყარო კი ზევიდანაა მოთავსებული.

პეტრის ფინჯნებისა და პლასტმასის პლანშეტების ტიპის ჭურჭელში უჯრედების გამოზრდისთვის აუცილებელია 5%-იანი CO_2-ინკუბატორი.

CO_2 – ინკუბატორს შეუძლია შეინარჩუნოს გარკვეული ტემპერატურა, რომელიც, ექსპერიმენტის პირობებიდან გამომდინარე, წინასწარ იქნება დადგენილი. მაგალითად, უჯრედთა კულტურის ზრდისა და განვითარებისათვის აუცილებელ პირობას წარმოადგენს 37°C ტემპერატურა.

CO_2 – ინკუბატორი აღჭურვილია ორმაგი კარით, CO_2-ის მიწოდების მართვის პანელით, მრავალფუნქციური ციფრული ტაბლოთი, გადამრთველით, ტემპერატურის მართვის პანელით; მასთან CO_2-იანი ბალონის მილია მიერთებული.

CO_2 – ინკუბატორის გვერდით მოთავსებულია მაცივარი რეაგენტებით, ხსნარებით და ა. შ. მარცხნივ მოთავსებულია კარადა, რომელშიც ინახება სტერილური ჭურჭელი, რეზინის საცობები, ერთჯერადი საცმები, ფილტრები, სხვადასხვა მოცულობის ცარიელი ფლაკონები საკვები გარემოსათვის, პიპეტები და საცმები, ჭურჭელი უჯრედების გასაზრდელად (პეტრის ფინჯნები, პლანშეტები და სხვ.), სპირტი, სტერილურ ბოქსში მოთავსებული ბამბა.

სტერილიზაციის წინ მინის ჭურჭლის ყველა ხვრელი (ბოთლის, ფლაკონების ყელი) კილიტის ორმაგი ფენით იფარება. ამასთან, კილიტის გარეთა ფენა შიგნითაზე გრძელი უნდა იყოს. ეს ჭურჭლის შიდა გარემოს დამატებით დაცვას უზრუნველყოფს.

ხსნარები და საკვები გარემოები მაციეარში ინახება. უჯრედების კულტურასთან სამუშაოდ გამოსაყენებელ ხსნარებს განეკუთვნება: საკვები გარემოები, შრატი, საღებრები, ანტიბიოტიკები, ტრიპსინი და სხვ.

გამოყენების წინ საკვებ გარემოებს განსაზღვრული რაოდენობის შრატი ემატება (ემბრიონული, მსხვილი რქოსანი საქონლის და ა. შ.). საკვები გარემოს შემადგენლობაში შეჰყავთ ზრდის სხვადასხვა ფაქტორები (ეპიდერმული ზრდის ფაქტორები – EGF, ფიბრობლასტების ზრდის ფაქტორები – FGF, ერითროპოეტინი, ინტერლეიკინი-3 – IL-3). მდიდარი მრავალკომპონენტიანი გარემოს მაგალითია გარემო 199.

ჩვენ ვიყენებდით ანტიბიოტიკებს – პენიცილინს, გენტამიცინს, სტრეპტომიცინს და სოკოს. საწინააღმდეგო პრეპარატებს – ნისტატინსა და ფუნგიზონს.

ტრიპსინი და ვერსენი გამოიყენება უჯრედთა მონოშრის დეზაგრეგაციისათვის კულტურის გადარგვისას და ქსოვილებიდან უჯრედების გამოსაყოფად პირველადი კულტურის მიღებისას.

გადათესვისას ჩვეულებრივ იყენებენ ტრიპსინ-ვერსენის ხსნარს 1:1 შეფარდებით. ეს მსა ხსნარი სამრეწველო წესით მსადდება.

საკვები გარემოებისა და ხსნარების სტერილიზაციისათვის ფილტრაციას იყენებენ. საფილტრაციო მოწყობილობა შედგება პლასტმასის ან ლითონის ფილტრდამჭერისა და თავად ფილტრისაგან. ამჟამად არსებობს როგორც ერთჯერადი სტერილური, ისე არასტერილური ფილტრები. არასტერილური ფილტრები გროვდება ფილტრდამჭერში და ავტოკლავში სტერილდება.

გადათესვის პროცესში, ტრიპსინიზაციის შემდეგ, შეიძლება უჯრედული კულტურის მდგომარეობის შეფასება ანუ უჯრედთა საერთო რაოდენობის დათვლა, აგრეთვე მათ შორის მკვდარი და ცოცხალი უჯრედების გამოვლენა. გამოკვლევის სხვა ობიექტებთან შედარებით უჯრედთა კულტურის ერთ-ერთი უპირატესობაა უჯრედთა ცხოველმოქმედებაზე, უჯრედთა ცალკეული ორგანელების მდგომარეობაზე, უჯრედებში მიმდინარე პროცესებზე ხანგრძლივი დაკვირვების, რაოდენობრივი და თვისებრივი პარამეტრების გათვალისწინებით უჯრედთა მდგომარეობის დაფიქსირება (როგორც სიცოცხლის განმავლობაში, ისე ფიქსაციის შემდეგ) და ფოტოგრაფირება.

უჯრედთა კულტურებთან მუშაობის, აგრეთვე ენდოთელური უჯრედების კულტივირებისა და იდენტიფიკაციის მეთოდების დაწვრილებით აღწერას შემდეგ თავებში შეხვდებით.

II
თავი

ლიტერატურის მიმოხილვა

2.1. სისხლძარღვთა ტრანსპლანტალოგიის, როგორც მეცნიერების ჩამოყალიბების მოკლე ისტორიული ექსკურსი

სისხლის ძირითადი ფუნქცია – ქსოვილების ჟანგბადით მომარაგება, ჯერ კიდევ ექსპერიმენტული მედიცინის მამამთავრის გალენის მიერ იქნა აღიარებული. სისხლის მიმოქცევის სფეროში მისმა დადგენილმა დოგმებმა 15 საუკუნეს გაუძლო; მაგალითად, გალენმა პირველად აღწერა არტერიის სამი გარსი. პარაცელსის მიერ შემოღებული ისეთი ცნება, როგორიცაა გალენური პრეპარატები, დღემდე არსებობს.

ამასთან, გალენი ამტკიცებდა, რომ სისხლი წარმოიქმნება ღვიძლში, საიდანაც გულში ხვდება; სისხლის მიმოქცევა კი მას ერთიან დახშულ სისტემად არ წარმოედგინა.

სისხლის მიმოქცევის სისტემას, სისხლძარღვების მეცნიერულ შესწავლას მე-17 საუკუნის დასაწყისში ჩაუყარა საფუძველი ინგლისელმა ექიმმა უ.ჰარვეიმ, რომელიც სისხლის მიმოქცევას დახურულ სისტემად მიიჩნევდა. მიკროსკოპის გამოგონებამ შესაძლებელი გახადა არტერიებსა და ვენებს შორის კავშირის – კაპილარების – აღმოჩენა, რამაც ჰარვეის მოძღვრებას დასრულებული და ლოგიკურად დასაბუთებული სახე მისცა. ჰარვეიმ გაზომა სისხლის საერთო რაოდენობა, სისტოლური მოცულობის სიდიდე, გულის შეკუმშვათა რაოდენობა დროის ერთეულში და უარყო გალენის დოგმები იმის შესახებ, რომ სისხლის ახალი წილი გულს მიეწოდება ღვიძლიდან და მის ქვეშ მდებარე ორგანოებიდან.

1733 წელს შ.ალესმა პირველმა მოახდინა სისხლის წნევის გაზომვა არტერიებსა და ვენებში. მე-19 საუკუნის ბოლოს შემუშავდა არტერიული წნევის გაზომვის უსისხლო მეთოდები — რიეა-როჩი, 1896 წელი.

სისხლის მიმოქცევის სიჩქარის გაზომვის კვლევის კლინიკური მეთოდების შემუშავებაში დიდი წვლილი მიუძღვის J. M. Poiseuille-ს, რომელმაც პრაქტიკულად საფუძველი ჩაუყარა ჰემოდინამიკის შესწავლას. ამ დროისათვის უკვე აღმოჩენილი იყო ნიუტონის კანონები, განსაზღვრული იყო ისეთი ცნებები, როგორიცაა წნევა, სითხის სიბლანტე. თუმცა, ვინაიდან სისხლი არ არის ნიუტონისეული სითხე და სისხლძარღვების წარმოდგენა არ შეიძლება უბრალო მილებად, შემდგომში ჰემოდინამიკის შესწავლა წარიმართა სისხლძარღვების ისეთი თვისებების გათვალისწინებით, როგორიცაა ჭიმვადობა, ელასტიკურობა, კუმშვადობა. აუცილებელი გახდა სისხლის ფორმიანი ელემენტების თვისებათა გათვალისწინება.

სისხლის თხევადი მდგომარეობა და მისი შედედების უნარი ის ძირითადი ნიშნები იყო, რომელთაც ექიმები წინათ იყენებდნენ. მე-20 საუკუნის ბოლოს (შმიდტი ა., 1961) გამოჩნდა პირველი ნაშრომები, რომლებიც სისხლის შედედების ფერმენტულ თეორიას ეძღვნებოდა. შემდგომში სისხლის შედედებისა და ანტიშედედების შესწავლამ შესაძლებელი გახადა სისხლის შედედებისა და შედედების საწინააღმდეგო სისტემების არსებობის შესახებ იდეის წამოყენება (მაჩაბელი მ. ს., 1970; კუდრიაშოვი ბ. ა., 1975). სისხლის აგრეგატული მდგომარეობა განაპირობებს მის ისეთ თვისებებს, როგორიცაა სიბლანტე, დენადობა. სისხლის შედედებისა და შედედების საწინააღმდეგო სისტემების შესწავლაში დღეისათვის მიღწეული წარმატებების შედეგად შესაძლებელი გახდა თრომბოზისწინა მდგომარეობისა და თრომბოზების საშიშროების პროგნოზირება. სისხლძარღვის კედლის, სისხლის შედედების სისტემის სისხლძარღვოვან-თრომბოციტული და პლაზმური კომპონენტების მდგომარეობა, სისხლის რეოლოგიური თვისებები, ჰუმორული ფაქტორები (ანტითრომბინი III, ჰეპარინი), ჰემოდინამიკის მდგომარეობა — ეს ფაქტორთა კომპლექსია, რომელიც ზემოქმედებას ახდენს სისხლძარღვთა გამავლობაზე, თრომბწარმოქმნასა და ემბოლიებზე. რასაკვირველია, ეს უმნიშვნელოვანესი ფაქტორებია ათეროსკლეროზით დაზიანებული სისხლძარღვების მქონე პაციენტის მდგომარეობის შესასწავლად. შეუძლებელია

სისხლძარღვთა ქირურგიის წარმოდგენა სისხლის შედედებისა და შედედების საწინააღმდეგო სისტემების შესახებ ზუსტი ცოდნის გარეშე.

მისხალ-მისხალ გროვდებოდა გამოცდილება და ცოდნა ადამიანის ორგანიზმის შესწავლის სფეროში. შეუძლებელია პატივისცემით არ მოიხსენიო ისეთი მეცნიერების ღვაწლი, როგორებიც არიან: ი. მ. სეჩენოვი, ი. რ. თარხნიშვილი, ი. ვ. პავლოვი, ვ. მ. ბეხტერევი; არ აღნიშნო მათი ღვაწლი სისხლის მიმოქცევის, სუნოქვასა და ცენტრალურ ნერვულ სისტემასთან მისი კავშირის შესწავლაში, სისხლის მიმოქცევის სისტემის გამოკვლევის კლინიკური მეთოდების (სისხლის მიმოქცევის სიჩქარის გაზომვა, მანომეტრია სხვადასხვა სისხლძარღვებში, ელექტროკარდიოგრაფია და სხვ.) შემუშავებაში.

გამოკვლევის ახალმა მეთოდებმა შესაძლებელი გახადა სისხლძარღვების ფუნქციისა და მთლიანად სისხლის მიმოქცევის უფრო ღრმად შესწავლა.

"ვირხოვის ტრიადამ" — სისხლის ნაკადის შენელება, სისხლძარღვის შიდა ზედაპირის მთლიანობის დარღვევა, სისხლის თვისებების ცვლილება, — ახსნა თრომბწარმოქმნის მიზეზები, საფუძველი ჩაუყარა თრომბოზებისა და ემბოლიების მკურნალობას.

სისხლის ჯგუფობრიობის აღმოჩენამ კ. ლანდშტაინერის მიერ 1900 წელს და რეზუს-ფაქტორის აღმოჩენამ 1940 წელს, წარმოშვა ახალი შესაძლებლობები ორგანოებისა და ქსოვილების ტრანსპლანტაციაში, დიდი სისხლის დანაკარგით მიმდინარე ოპერაციების ჩატარებაში.

ოცდაათიან წლებში ცხვრის წინამდებარე ჯირკვალში გლუვი კუნთების შეკუმშვის მასტიმულირებელი და არტერიული წნევის დამაქვეითებელი ნივთიერების აღმოჩენამ დიდი ზეგავლენა მოახდინა მედიცინის მრავალი დარგის განვითარებაზე. ბიოლოგიურ ნივთიერებას პროსტაგლანდინი ეწოდა, ქიმიური ბუნებით იგი მჟავე ლიპიდი გამოდგა. პროსტაგლანდინები უჯრედული მეტაბოლიზმის რეგულატორების როლს ასრულებს. პროსტაგლანდინების შესახებ სწავლებამ მნიშვნელოვანწილად განაპირობა თრომბოზების წარმოქმნის, რეგიონული და ცენტრალური ჰემოდინამიკის დარღვევების, ანთების, სისხლძარღვების ათეროსკლეროზული ცვლილებების ბუნების ახსნა.

ენდოთელურ უჯრედებში არაქიდონის მჟავისაგან სინთეზირებული პროსტაციკლინი წარმოადგენს თრომბოციტების აგრეგაცი-

ის უძლიერეს ენდოგენურ ინჰიბიტორს. სისხლძარღვთა ქირურგიაში ფართო გამოყენება პოვა PGE_1 შემცველმა პრეპარატმა, როგორც მძლავრმა ვაზოდილატატორმა და ლიპიდების დონის შემამცირებელმა, თრომბოციტების ადჰეზიისა და აგრეგაციის ინჰიბიტორმა (Schror K. and Hecker G. 1986; Rudofsky G. 1986; Heidrich H. et al, 1986).

სისხლძარღვის ქირურგიის, როგორც მეცნიერების ჩამოყალიბების პროცესში გარკვეულმა წინაპირობებმა სისხლის მიმოქცევის ფიზიოლოგიის შესწავლაში, შესაძლებელი გახადა "სისხლძარღვთა ქირურგიის" დამოუკიდებელ ცნებად გამოყოფა.

სუფთა სამედიცინო მიღწევების გარდა, მეცნიერების განვითარებაში დიდ როლს ასრულებს მატერიალურ-ტექნიკური ბაზა დროის სხვადასხვა პერიოდში. თუმცა ჩვენ შევჩერდებით მრეწველობისა და მედიცინის, კერძოდ კი, სისხლძარღვთა ქირურგიის ცალკეულ თანხვედრილ ცნებებზე. რაც შეეხება სამედიცინო ცნებებს, უნდა გამოვყოთ ის მიღწევები, რომელთა გარეშე, ჩვენი აზრით, სისხლძარღვთა ქირურგია ვერ ჩამოყალიბდებოდა და რომლებმაც მნიშვნელოვანი ზეგავლენა მოახდინა სისხლძარღვთა ქირურგიის შემდგომ განვითარებაზე. ამასთან დაკავშირებით, აუცილებლად მიგვაჩნია სისხლძარღვთა ქირურგიის განვითარებაში სამი ეტაპის გამოყოფა.

სისხლძარღვთა ქირურგიის განვითარების პირველი ეტაპი — გულსისხლძარღვთა სისტემის შესწავლაში ცოდნისა და გამოცდილების დაგროვება.

რატომ ვთვლით აუცილებლად ამ ეტაპის გამოყოფას ზოგადად მედიცინის, კონკრეტულად კი სისხლძარღვთა ქირურგიის განვითარებაში? რა თქმა უნდა, მედიცინის ყოველი დარგის განვითარებას წინ უძღოდა თვისებრივი მახასიათებლების დაგროვების ეტაპი იმისათვის, რომ განვითარების ახალ სპირალზე გადასვლისას რაოდენობრივად ასახულიყო ახალი თვისებრივი ცვლილებების შეძენაზე. მაგრამ, ყოველ ცალკეულ შემთხვევაში ამ პროცესის შესწავლის გარეშე შეგვიძლია ბრმად მივყვეთ მოვლენათა მსვლელობას, არ ვეცადოთ მომხდარი ცვლილებების ლოგიკური ჯაჭვის შემეცნებას და ფაქტიურად მეცნიერებისაგან დაშორებული აღმოვჩნდეთ. რაც მეტ ინფორმაციას ფლობს მკვლევარი, ჭეშმარიტების პოვნის მით მეტი საშუალება აქვს მას. ცალკეული თვისებრივი ცვლილებების რაოდენობრივში გადასვლის კავშირის

განსაზღვრის გარეშე ხომ შეუძლებელია მიმდინარე მოვლენების კანონზომიერებაში გარკვევა.

ამრიგად, ჩვენ მიგვაჩნია, რომ სისხლის მიმოქცევის სისტემის შესწავლაში აუცილებელია იმ ძირითადი მიღწევების გამოყოფა, რომლებმაც ზეგავლენა მოახდინა მთლიანად ანგიოლოგიის განვითარებაზე.

ამ თვალსაზრისით უპირველესია ჰარვეის მტკიცება, რომ სისხლი წრეზე მოძრაობს. ამ დროიდან მოყოლებული, სისხლის მიმოქცევის სისტემა მედიკოსების, ექიმების, მეცნიერების ცნობიერებაში დამკვიდრდა, როგორც ერთიანი, მთლიანი სისტემა.

სისხლის წნევის, როგორც სისხლძარღვებში ჰიდროდინამიკური წნევისა და წამყვანი ფაქტორის – გულის მუშაობისა და სისხლძარღვთა წინაღობის განსაზღვრამ პირველად გახადა შესაძლებელი, რომ სისხლძარღვები განხილულიყო არა როგორც უბრალო მილები, არამედ როგორც მნიშვნელოვანი ორგანო, რომელიც განსაკუთრებულ როლს ასრულებს სისხლის მიმოქცევის სისტემაში.

მე-19 საუკუნის ბოლო და მე-20 საუკუნის დასაწყისი აღინიშნა სისხლძარღვებზე სიმპათიკური და პარასიმპათიკური სისტემების ზემოქმედების აღმოჩენებით (Bauliss W. M., 1923). აღმოჩენილი იქნა ქერქისა და ქერქქვეშა მიდამოს ცალკეული უბნების ზემოქმედება, აგრეთვე აღწერილი იქნა მოგრძო ტვინის სისხლძარღვთა მამოძრავებელი ცენტრი (ოვსიანიკოვი ფ. ბ., 1871).

კარელის მიერ სისხლძარღვოვანი ნაკერის პრინციპების შემუშავებამ ფაქტიურად საფუძველი ჩაუყარა პრაქტიკულ სისხლძარღვთა ქირურგიას.

ჩატარებული ზოგიერთი წარმატებული ოპერაციის მიუხედავად, სისხლძარღვთა ქირურგიის განვითარების მეორე ეტაპს, შეიძლება ექსპერიმენტული ეწოდოს. მრავალი ქირურგი (Hallowel, 1759; Schede M. 1882; Brian E., Jaboulay M. 1896; Murphy J.B. 1897) აწარმოებდა არტერიების, ვენების გაკერვას, სხვადასხვა მასალით არტერიების პროთეზირების პირველ მცდელობებს, მაგრამ სისხლძარღვთა ქირურგიას, როგორც მედიცინის ცალკე სფეროს, რასაკვირველია, საფუძველი ჩაუყარა ალექსის კარელმა – ფრანგმა ქირურგმა და პათფიზიოლოგმა. მან შეიმუშავა სისხლძარღვოვანი ნაკერი "პირი-პირში", შეისწავლა სისხლძარღვების მიკერების მეთოდები, შეიმუშავა ორგანოებისა და ქსოვილების გადანერგვის და მათი კულტივირების მეთოდები. დღეს არსებული სისხლძარღვო-

ვანი ნაკერების უმრავლესობა არსებითად კარელის ნაკერის მოდიფიკაციას წარმოადგენს. ამ უკანასკნელის ძირითადი პრინციპებია:

1) მისაკერებელი სისხლძარღვების დიამეტრის თანხვედრა;
2) ჰერმეტულობა;
3) ძაფის გატარება სისხლძარღვის სამივე შრეში;
4) მინიმალური ტრავმირება;
5) მიკერება ერთმანეთისაკენ მიქცეული შიდა კიდეებით;
6) გასაკერი სისხლძარღვის შევიწროების თავიდან აცილება.

ჩვენ კიდევ არაერთხელ დავუბრუნდებით ამ პრინციპებს.

აუცილებლად უნდა მივაქციოთ ყურადღება იმას, რომ კარელი, გარდა სისხლძარღვების პროთეზირებისა, აგრეთვე აწარმოებდა ქსოვილებისა და ორგანოების გადანერგვას; მანვე შეიმუშავა ქსოვილებისა და უჯრედული კულტურების კულტივირების მეთოდები.

რასაკვირველია, უნდა აღინიშნოს საუკუნის დასაწყისში Lexer-ის წარმატებული მცდელობა — მოეხდინა დიდი საჩინო ვენით ლავიწქვეშა არტერიის რეკონსტრუქცია ანევრიზმის ამოკვეთის შემდეგ (აუტოტრანსპლანტაცია). იგი ალბათ ვერც წარმოიდგენდა, რომ მის მიერ გამოყენებული ტრანსპლანტატი საუკეთესო გამოდგებოდა ერთი საუკუნის მანძილზე. დღესდღეობით პრაქტიკულად ყველა ავტორი აუტოვენას საუკეთესო სისხლძარღვოვან ტრანსპლანტატად აღიარებს.

ექსპერიმენტული კვლევისა და სისხლძარღვოვანი პროეთეზების ძიების პერიოდი გრძელდებოდა 1952 წლამდე, როდესაც A. B. Voorhees-მა თანაავტორებთან ერთად წარმატებით გამოიყენა სინთეზური მასალისაგან — Vinyon "N" დამზადებული არაბიოლოგიური სისხლძარღვოვანი პროთეზი. 1954 წელს A. H. Blakemore-მ და A. B. Voorhees-მა გააკეთეს მოხსენება მუცლის აორტაზე ჩატარებული 17 წარმატებული რეკონსტრუქციული ოპერაციის შესახებ.

ორმოცდაათიანი წლები ფაქტიურად მესამე ეტაპის — სისხლძარღვთა ქირურგიის კლინიკური განვითარების დასაწყისი გახდა. ორმოცდაათიანი წლების მეორე ნახევარი სხვადასხვა სინთეზური მასალისაგან დამზადებული პროთეზების მიხორცებისა და დამზადების ხერხების შესწავლით აღინიშნა. ძირითადად გამოიყენებოდა სისხლძარღვთა პროთეზების კონსტრუქციის სამი სახე: ნაბეჭი, დაწნული და ნაქსოვი. მასალა სხვადასხვაგვარი იყო:

ვინიონი "N", ოპლონი, დაკრონი, ტეფლონი და სხვ. სისხლძარღვთა პროთეზების დამზადებისას გამოიყენეს გოფრირება, რითაც პროთეზს "ელასტიკური" თვისებები მიენიჭა. დამაიმედებელმა შედეგებმა ქირურგებს სინთეზური პროთეზების კლინიკურ პრაქტიკაში გამოყენების შესაძლებლობა მისცა.

.1953 წელს შ. შელდინგერის მიერ სელექტიური არტერიოგრაფიისათვის შემოთავაზებულმა არტერიის პუნქციურმა კათეტერიზაციამ მნიშვნელოვანი როლი შეასრულა სისხლძარღვთა პათოლოგიის დიაგნოსტიკაში.

1962 წელს S. Wesolowski-მ შემოიღო ისეთი ცნება, როგორიცაა ბიოლოგიური და ქირურგიული ფოროვნობა და პრაქტიკულად წინ წამოსწია სისხლძარღვთა სინთეზური შემცველელების უმნიშვნელოვანესი საკითხი. უპირატესობა ენიჭებოდა პროთეზებს მაღალი ფოროვნობით; ამასთანავე, სისხლის დაკარგვის თავიდან ასაცილებლად პროთეზებში ჩართული იყო მაადსორბირებელი ნივთიერებები. მაღალი ფოროვნობის არსი გახლდათ პროთეზის სწრაფი მიხორცება და მისი ახალი კედლების ფორმირება საკუთარი უჯრედული ელემენტებისაგან, პირველ რიგში, ფიბრობლასტებისა და გლუვკუნთოვანი უჯრედებისაგან.

მაღალი ფოროვნობის მქონე პროთეზების შექმნის იდეას მრავალი ავტორი მიემხრო. იქმნებოდა პროთეზები კოლაგენთან, ალბუმინთან, ელატინთან კომბინაციაში (G. Jordan et al., 1963; F. William, Bernhard et al., 1980; W. M. Abbot et al., 1997; Al-Khaffaf H. et al., 1996). მუცლის აორტის მიდამოში იმპლანტირებული, ალბუმინით დამუშავებული პროთეზები გამავლობას 95-98%-ის დონეზე ინარჩუნებდა იმპლანტაციიდან 5 წლის განმავლობაში (Al-Khaffaf et al., 1996). იმ ნაქსოვი პროთეზების გამოყენებამ, რომელთაც ნაბეჭ და ნაქსოვ პროთეზებთან შედარებით მაღალი ფოროვნობა ახასიათებს, გვიჩვენა მათი მაღალი ეფექტურობა. მიუხედავად იმისა, რომ ამ ტიპის პროთეზებზე არ ხდებოდა სანათურის მხრივ ზედაპირზე ენდოთელური შრის წარმოქმნა, მათ უფრო ნაკლები მიდრეკილება ჰქონდათ თრომბოემბოლური გართულებებისკენ, ვიდრე ნაქსოვ პროთეზებს (G. D. Smellie 1982). სისხლძარღვის პროთეზირებისას ოპტიმალური დიამეტრის შერჩევა საშუალებას იძლევა შემცირდეს ნეოინტიმის ჰიპერპლაზიისა და ტრანსპლანტატის თრომბოზის რისკი (R. L. Binns et al., 1989).

ამრიგად, ორმოცდაათიანი წლები გახდა კლინიკურ პრაქტიკაში სხვადასხვა სახის პროთეზების ინტენსიური გამოყენების

დასაწყისი. გამოჩნდა პირველი კლინიკური შედეგები და ტარდებოდა სისხლძარღვთა პროთეზების ხარისხის სერიოზული კვლევები. როგორც ჩანს, ეს არის ანგიოლოგიის და, კერძოდ, სისხლძარღვთა პროთეზირების კლინიკური განვითარების პერიოდი.

ზემოთქმულიდან გამომდინარე, შეეძელით სისხლძარღვთა ქირურგიის განვითარების შემდეგი პერიოდების გამოყოფა სისხლძარღვთა პროთეზირებასთან მიმართებაში:

პირველი ეტაპი — ცოდნისა და გამოცდილების დაგროვება სისხლის მიმოქცევის სისტემის მეცნიერულ შემეცნებაში.

მეორე ეტაპი — ექსპერიმენტული კვლევების ეტაპი, როდესაც არსებითად საფუძველი ჩაეყარა კლინიკურ ანგიოლოგიას, რომლის დასაწყისიც ა. კარელის სახელთანაა დაკავშირებული.

მესამე ეტაპი — ანგიოლოგიის კლინიკური განვითარება, რომელიც ორმოცდაათიან წლებში იწყება და დღემდე გრძელდება.

სინთეზური პროთეზების, ქსენოტრანსპლანტატების, ალოტრანსპლანტატების გამოყენების პირველმა კლინიკურმა შედეგებმა გააცრუა ქირურგების იმედები. როგორც წესი, პროთეზები ითრომბებოდა. ყველა სახის პროთეზის კლინიკური გამოყენება პრაქტიკულად შეწყდა ან უაღრესად დაბალ დონემდე შემცირდა. მაგრამ სინთეზური პროთეზების გამოყენების შეჩერება უკვე შეუძლებელი იყო. ვითარდებოდა ქიმიური და საფეიქრო მრეწველობა, შესაძლებელი გახდა სხვადასხვა სახის სინთეზური ბოჭკოსაგან დიდი რაოდენობით ხელოვნური პროთეზების წარმოება. სინთეზური პროთეზების დამზადების ტექნოლოგიურობამ, მათმა უფრო წარმატებულმა გამოყენებამ მნიშვნელოვანწილად განაპირობა შემდგომ წლებში სისხლძარღვთა პროთეზირების განვითარება. კვლევებში ძირითადი აქცენტი გაკეთდა სინთეზური პროთეზების წარმოებაზე ანუ მათი დამზადების ტექნიკურ მხარეზე და, აგრეთვე, პროთეზირების მიზნებისათვის ყველაზე შესაფერისი მასალის ძიებაზე.

იმ მრავალი კრიტერიუმიდან, რომელთა მიხედვითაც სისხლძარღვთა შემცვლელები ფასდება, უნდა გამოიყოს ბიოლოგიური თავსებადობა, ფიზიკური თვისებები, ათრომბოგენულობა, ინფექციებისადმი მდგრადობა, ალერგიული რეაქციების არარსებობა. სწორედ ამ მიმართულებით მიმდინარეობდა ძიება სისხლძარღვთა შემცვლელების სფეროში. სისხლძარღვთა სინთეზური შემცვლელებისათვის უნდა გავითვალისწინოთ ისეთი თვისებები, როგორიცაა ბიოლოგიური და ქირურგიული ფოროვნობა, ელასტიკურობა;

პროთეზი არ უნდა იძენიძებოდეს, უნდა იყოს მტკიცე, თხელკედლიანი, ადვილად უნდა იკერებოდეს.

ცდილობდნენ სისხლძარღვთა პროთეზებისათვის ყველა ამ თვისების ერთდროულად მინიჭებას. ათრომბოგენულობის მისაღწევად იყენებდნენ ჰეპარინს (Dryjski M. et al., 1986); ინფექციებისადმი მდგრადობას ანიჭებდნენ პროთეზის ქსოვილის ანტიბიოტიკებით იმბიბირებით; იმუნური თვალსაზრისით, ინტაქტური მასალები არ იძლეოდა ალერგიულ რეაქციას.

იმავე მიმართულებით მიმდინარეობდა მუშაობა ბიოლოგიური პროთეზების შექმნისა და შესწავლის სფეროში. შემოთავაზებული იქნა სისხლძარღვთა ქსენოტრანსპლანტატების დამზადების ხერხების რამდენიმე მოდიფიკაცია (გ. ა. აბზიანიძე 1979; ნ. კ. ბოხუა 1979; ა. ფ. დრონოვი და სხვ. 1983; გ. ფ. ლიოსკაია და სხვ., 1985; Weyman A. et al., 1975; Kaplan S. et al., 1985), რომელთა არსიც მიმართული იყო ანტიგენურობის შემცირებისაკენ, ელასტიკურობის შენარჩუნებისა და თრომბორეზისტენტული თვისებების გაუმჯობესებისაკენ. თუმცა, მათმა გამოყენებამ ოპერაციული გართულებების — თრომბოზის, ანევრიზმის მაღალი პროცენტი აჩვენა (ე. ნ. მეშალკინი, 1962; ვ. ვ. კუნგურცევი, 1981; ბ. ნ. ზირიანოვი და სხვ., 1983; Keshishian J. M. et al., 1971; Weyman A. K. et al., 1975; Kaplan S., 1985; Broyn T. et al., 1986).

ორგანიზმში მათი იმპლანტაციის შემდეგ, კონსერვირებული ბიოლოგიური პროთეზებიდან გლუტარალდეჰიდის გამოყოფა ხელს უწყობს ნეოანგიოგენეზის დამუხრუჭებას, მისი უკმარისობა კი კოლაგენური ბოჭკოების არამყარი ჯვარედინი კავშირის მიზეზი ხდება, რაც ბიოლოგიური პროთეზის ანევრიზმის წარმოქმნას იწვევს (Weibe D. et al., 1988).

ოთხმოციან წლებში შვეიცარიულ კომპნია Solco-ში დამზადდა ქსენოპროთეზი "Solcograft-P", რომელიც, მის წინამორბედებზე უფრო ხარისხიანი ჩანდა, თუმცა, კლინიკურმა გამოყენებამ გამოავლინა მისი მიდრეკილება თრომბოზებისა და ანევრიზმული გაგანიერებისაკენ (Somogyi E. et al., 1982; Erasmi H. E. et al., 1983; Nemes A. et al., 1985; Broyn T. et al., 1986).

იგივე ბედი ეწია ალოტრანსპლანტატებს, რომელთა შორის ყველაზე პოპულარულია ადამიანის ჭიპის ვენისაგან დამზადებული პროთეზი.

ალოპროთეზების გამოყენების პირველი მცდელობები ჩაატარეს გერმანელმა ქირურგებმა პირველი მსოფლიო ომის დროს

(Callow A. D., 1996). XX საუკუნის შუა წლებში კვლავ გაჩნდა ინტერესი ალოპროთეზების მიმართ, რაც, პირველ რიგში, სისხლძარღვთა ადეკვატური შემცველელების არარსებობასთან იყო დაკავშირებული (Debakey M. E. et al., 1954; Szilagyi D. E. et al., 1955; Oudot J., Beaconsfield P., 1953; Dempster W. J. 1951; 1985; Harker L. A. et al., 1977; Hirko M. K. et al., 1987; Abbott W. M. et al., 1997; Clagett G. P. et al., 1997; Williams G. M. et al., 1976; Shi Qun et al., 1997).

ალოპროთეზების სტერილიზაციას, კონსერვირებასა და დამუშავებას აწარმოებდნენ ფორმალინის გამოყენებით (Pierce E. C. et al., 1949), გლიცერინით (Visalli F., Natellis F., 1950), გაყინვით (Creech O. et al., 1954).

ცალკეული შედეგების ანალიზმა ბარძაყპროქსიმალური-მუხლქვეშა შუნტირების ოპერაციებისათვის პირველ პლასტიკურ მასალად სისხლძარღვთა ბიოლოგიური პროთეზების გამოყენების უპირატესობა გამოავლინა (კრიკოვცევი ა. ს. და სხვ. 1998).

დიდი საჩინო ვენის ალოტრანსპლანტატების კვლევებმა აჩვენა, რომ სანათურისმხრივი ზედაპირი პრაქტიკულად განადგურებული ენდოთელური შრისაგან შედგებოდა. ენდოთელიუმი მთლიანად ქრება იმპლანტაციიდან პირველ 11-28 დღეში (Williams G. M. et al., 1976).

ძაღლებში ვენური აუტო და ალოტრანსპლანტატების გამოკვლევებმა აჩვენა, რომ აუტოტრანსპლანტატებში ნორმალური ენდოთელური უჯრედები შენარჩუნდება იმპლანტაციის შემდგომი მთელი პერიოდის განმავლობაში. ალოტრანსპლანტატებში კი შეიმჩნეოდა ენდოთელიუმის დაკარგვა 1-2 კვირაში, 10-12 კვირის შემდეგ თანდათანობითი აღდგენით (Henderson V. S. et al., 1986).

1976 წელს H. Darick-ის მიერ შემოთავაზებული იქნა სისხლძარღვოვან ტრანსპლანტატად ადამიანის ჭიპის ვენის გამოყენება (Meadox Medicals, Inc., USA). კონსერვაციისათვის გლუტარალდეჰიდის გამოყენება განიეი კოლაგენური კავშირების წარმოქმნის ხარჯზე ზრდის ვენის სიმტკიცეს, აგრეთვე – ჭიპლარის სრულიად ანტიგენურ თვისებებს.

დამუშავებული არტერიული ქსენოტრანსპლანტატების, ჭიპლარის ვენის ბიოქიმიურმა და ბიომექანიკურმა კვლევებმა დაადასტურა, რომ არ არსებობს საიმედო მონაცემები მათი დრეკადდეფორმაციული თვისებების მიხედვით განსხვავებისა და ამ უკანასკნელის შენარჩუნების თაობაზე (ნ. კ. ბოხუა, 1980; ა. ვ. პოკროვს-

კი და სხვ., 1981; ა. ე. ჩომახიძე, 1983). ამდენად, არაა გასაკვირი, რომ ჭიპლარის ვენასაც გაუჩნდა ანევრიზმა და დაითრომბა ისევე, როგორც ქსენოპროთეზები (ე. ნ. დანილოვი, 1980; Kershishian J. M. et al., 1971; Dardik H. et al., 1984; Layer G. T. et al., 1984; Rauthel D., et al., 1984). იმ არაარსებით ცვლილებებს, რომლებსაც ავტორები იყენებდნენ (პროტეოლიზური ფერმენტის ან კონსერვანტის შეცვლა), არ შეეძლო მნიშვნელოვნად შეეცვალა ტრანსპლანტატის თვისებები.

აუტოვენის წარმატება განპირობებულია იმით, რომ მას აქვს პრაქტიკულად ყველა ის თვისება, რომელიც პროთეზს უნდა ჰქონდეს.

ასეა თუ ისე, 1952-მა წელმა, როდესაც გაკეთდა პირველი შეტყობინება "Vin-ion-"N""-საგან დამზადებული სინთეზური პროთეზების წარმატებული გამოყენების შესახებ, მრავალწილად განაპირობა სისხლძარღვთა პროთეზირების განვითარება ტრანსპლანტატებისათვის, სისხლძარღვთა პროთეზებისათვის წაყენებული ყველა პირობის დამაკმაყოფილებელი და იდეალურად შესაფერისი მასალის ძიების მიმართულებით.

მას შემდეგ, რაც ასეთი მასალები "ნაპოვნი" იქნა, პრაქტიკით დადასტურდა, რომ სისხლძარღვების, განსაკუთრებით კი, საშუალო და მცირე დიამეტრის სისხლძარღვების პროთეზირება არ იძლევა სასურველ შედეგებს. ე. ი. პროთეზები ითრომბება ოპერაციის შემდეგ პირველ დღეებში თუ არა, უახლოეს ოპერაციის — შემდგომ პერიოდში მაინც (ნ. კ. ბოხუა, 1979; ი. ი. ზატევახინი და სხვ., 1987; ბ. ნ. ზირიანოვი, 1981; მ. ნ. კუზინი და სხვ., 1980; ვ. ვ. კუნგურცევი და სხვ., 1990; ბ. ვ. პეტროვსკი, 1988; ა. ვ. პოკროვსკი და სხვ., 1989; ა. ა. სპირიდონოვი და სხვ., 1990; Burkel W. E. 1988-1989; Poole-Warren Laura A. et al., 1996; Toursarkissian B. et al., 1997). ავადმყოფთა 49%-ის შემთხვევაში, ოპერაციის შემდეგ პირველი თვის განმავლობაში ადგილი აქვს ბარძაყმუხლქვეშა ზონის შუნტის ოკლუზიას (ი. მ. გუძი, 1996).

თუკი პირობითად დავყოფთ სისხლძარღვთა ქირურგიის განვითარების მესამე ეტაპს, მივიღებთ შემდეგ სურათს: 1952-1960-იანი წლები — კლინიკურ პრაქტიკაში სინთეზური მასალების ინტენსიური გამოყენება და სისხლძარღვთა ადეკვატური შემცვლელის ძიება; 1960-1970-იანი წლები — დროებითი ჩაწყნარება კლინიკურ პრაქტიკაში; სამოცდაათიანი წლების ბოლო და ოთხმოციანის და-

საწყისი – დაკრონისაგან, PTFE-საგან დამზადებული პროთეზების ფართო კლინიკური გამოყენება.

ველიურის დაკრონის პროთეზებს აქვს შესანიშნავი ფიზიკური მახასიათებლები და გამოსაყენებლადაც იოლია. ველიურისათვის დამახასიათებელია ელასტიკურობა, სირბილე, დრეკადობა, ის ადვილად იღებს საჭირო ფორმას და მოსახერხებელია ნაკერის დასადებად, არ იხევა ნემსის ჩხვლეტის ადგილებში და არ უწევს ზედმეტ წინააღმდეგობას ნემსის ჩხვლეტას (Hall C. W. et al., 1968).

ველიურის დაკრონის პროთეზები ძირითადად გამოიყენება აორტა-ბარძაყის მიდამოს რეკონსტრუქციისათვის (Lindenauer S. M., 1984). თუმცა, არ არის გამორიცხული მისი გამოყენება ნებისმიერი სხვა ზონის რეკონსტრუქციისას. მას წარმატებით იყენებენ აგრეთვე ჰემოდიალიზისათვის არტერია-ვენური ფისტულების შესაქმნელად (Lindenauer S. M., 1981).

დღესდღეობით მსოფლიოში ყველაზე პოპულარულია პოლიტეტრაფტორეთილენის პროთეზები. სიმტკიცის, ჰიდროფობურობისა და აბსოლუტური ინერტულობის გამო; ტეფლონს წამყვანი ადგილი უკავია სხვა სინთეზურ მასალათა შორის. სამოცდაათიან წლებში დაიწყო პროთეზების წარმოება გაფართოებული პოლიტეტრაფტორეთილენისაგან, რომელიც აღიარებული იქნა საუკეთესოდ ყველა არსებულ პროთეზს შორის და თავიდან დიდი აჟიოტაჟი გამოიწვია. ამ ტიპის პროთეზების შემუშავებას აწარმოებდნენ აშშ-ში კომპანიები GORE და IM-PRA. მოგვიანებით გაჩნდა უფრო მაღალი ფოროვნობის მქონე პროთეზები e-PTFE, რომლებიც დღეს ყველაზე ფართოდ გამოიყენება. კარგი შედეგებია მიღებული 5-8 მმ დიამეტრის პროთეზების ბარძაყმუხლქვეშა მიდამოში გამოყენებისას, დისტალური ანასტომოზის მუხლს ზევით დადებისას (Abbott W. M., et al., 1997; Gupta A. K. et al., 1997). ამასთან, კუმულაციურმა გამავლობამ ოპერაციის შემდგომ 3-5 წლის განმავლობაში, კოლაგენით. დაკრონის დამუშავებული პროთეზებისათვის 62%±14,4% შეადგინა, PTFE პროთეზებისათვის კი – 57%±15,5%.

e-PTFE პროთეზებით იღლიაბარძაყის შუნტირების შედეგებმა გვიჩვენა, რომ ამ ტიპის პროთეზების გამოყენება ქვედა კიდურების იშემიის სამკურნალოდ მიღებული მეთოდების – აორტა-ბარძაყის შუნტირების, ბალონური ანგიოპლასტიკისა და ინფრაინგვინალური შუნტების ეკვივალენტურია (Taylor L. M. et al., 1994).

ბარძაყმუხლქვეშა ზონაში შორს წასული იშემიის შემთხვევაში PTFE შუნტების გამავლობის საშუალო დრომ 15,6 თვე შეად-

გინა, დისტალური შუნტის სახით მისი გამოყენებისას კი – 10 თვე. ვენურშუნტიანი ავადმყოფების მთელ ჯგუფში გამაელობა უფრო მაღალი იყო, ვიდრე PTFE-პროთეზებიან ავადმყოფებში (Bennion R. S. et al., 1985).

აორტის რკალის ტოტების, საძილე არტერიების, მუცლის აორტისა და კიდურების მაგისტრალური სისხლძარღვების ერთდროული პათოლოგია, რომელიც ქირურგიულ კორექციას მოითხოვს, ათეროსკლეროზიანი ავადმყოფების არანაკლებ 50%-ს შეადგენს (რუდუში ვ. ე., 1988).

ოპერაციული ჩარევის მაღალი რისკის პაციენტებისათვის, როგორიც არიან პაციენტები უნიფერსალური ათეროსკლეროზით, მძიმე ზოგადი მდგომარეობით, აორტა-ბარძაყის შუნტირების ალტერნატივის სახით ხშირად ნაჩვენებია ლავიწქვეშა-ბარძაყის, იღლია-ბარძაყის შუნტირება 6-10 მმ დიამეტრის გრძელი პროთეზების გამოყენებით (Passman Marc A. et al., 1997).

ადამიანისათვის იმპლანტირებული პროთეზების სანათურშიდა ზედაპირის შესწავლამ აჩვენა, რომ ენდოთელიუმი არსებობს მხოლოდ ანასტომოზების მიდამოში (Clowes A. W. et al., 1985; Shi Qun et al., 1997). იდენტიფიკაციას ახდენდნენ VIII/vWF ფაქტორის განსაზღვრით.

მუხლს ქვევით პროთეზირებისას პოლიტეტრაფტორეთილენის პროთეზების გამაელობის შედარებითმა ანალიზმა აჩვენა, რომ 12 თვის შემდეგ გამაელობამ შეადგინა 80%, ხოლო 65-52% – ორი წლის შემდეგ (Dasling M. C. et al., 1995; Stonebridge P. A., 1997; Ealgeton M. J. et al., 1997; Robinson K. D. et al., 1997). ზოგი ავტორი აღნიშნავს, რომ ორი წლის შემდეგ პოლიტეტრაფტორეთილენის პროთეზების გამაელობა 26%-ის ფარგლებშია (Calligaro Keith et al., 1997), პოლიტეტრაფტორეთილენის პროთეზები კი მხოლოდ ადეკვატური ვენის არარსებობის შემთხვევაში წარმოადგენს რეალურ ალტერნატივას (Wolferth Ch. C. et al., 1983).

საშუალო და მცირე დიამეტრის არტერიებში სისხლის მიმოქცევის კორექტირებისას პროთეზების გამოყენების კლინიკური შედეგებით დაუკმაყოფილებლობამ ახალი გზები წარმოაჩინა ადეკვატური სისხლძარღვოვანი შემცველის ძიებისას.

2.2. ბიოტექნოლოგიის მეთოდები სისხლძარღვთა შემცველელების სრულყოფილი მიხორცებისათვის

ცნებები – სისხლძარღვთა შემცველელები და ტრანსპლანტატები პრაქტიკულად იდენტურია. თუმცა, გაუგებრობის თავიდან აცილებისა და ზოგად ტრანსპლანტალოგიასა და, შესაბამისად, სისხლძარღვთა ქირურგიაში მიღებულ ცნებათა დაკონკრეტების მიზნით, მოგვყავს ტრანსპლანტატების ის ძირითადი განსაზღვრებები, რომლებიც დღეს მსოფლიო პრაქტიკაში გამოიყენება. კლასიფიკაცია 1967 წელს მიიღეს საერთაშორისო სიმპოზიუმზე ვენაში. ამ კლასიფიკაციის მიხედვით არსებობს შემდეგი სახის ტრანსპლანტატები:

აუტოლოგიური – დონორი და რეციპიენტი ერთი და იგივე ორგანიზმია;
იზოგენური – დონორი და რეციპიენტი ერთი და იგივე გენეტიკური ინფორმაციის მატარებელი ორგანიზმია;
ალოგენური – დონორი და რეციპიენტი ერთი და იმავე სახეობის ორგანიზმია;
ქსენოგენური – დონორი და რეციპიენტი სხვადასხვა სახეობის ორგანიზმია.

ქსოვილები შეიძლება აღებული იქნეს: თავად ავადმყოფისაგან, უტილირებული ქსოვილები (ოპერაციის შედეგად მიღებული დონორების, გვამების ქსოვილები და ორგანოები). მაგალითად, ენდოთელური უჯრედების მისაღებად ვიყენებდით უტილირებულ ქსოვილებს ანუ ვარიკოზულად გაგანიერებული ვენების ამოკვეთის შედეგად მიღებულ ვენებს (И.Ш. Микадзе, Г.А. Абзианидзе, 1988).

ზემოთქმულიდან გამომდინარე, უნდა ვიხმაროთ შემდეგი ტერმინები: აუტოტრანსპლანტაცია, იზოტრანსპლანტაცია, ალოტრანსპლანტაცია, ქსენოტრანსპლანტაცია. კლინიკურ პრაქტიკაში იზოტრანსპლანტაციის შესაძლებლობები შეზღუდულია, ამიტომ უმეტესწილად აუტო-, ალო- და ქსენოტრანსპლანტაციას მივმართავთ.

სისხლძარღვთა ხელოვნურ, არაბიოლოგიურ შემცველელებს – სისხლძარღვოვან პროთეზებს, ეწოდება ექსპლანტატები, ხოლო მათ გამოყენებას – ექსპლანტაცია.

ჩვენ განზრახ არ მოგვყავს ძველი დასახელებები, რათა თავიდან ავიცილოთ არეულობა, რომელიც დღესაც არსებობს ტრანსპლანტატების განსაზღვრებებში.

ვინაიდან სისხლძარღვთა ქირურგიის საფუძვლები, რომლებიც დღემდეა შემორჩენილი, ფაქტიურად, კარელის დროს არის შექმნილი, გვინდა განვსაზღვროთ სისხლძარღვთა ქირურგიის ოპერაციათა ისეთი ძირითადი ტიპები, როგორიცაა პროთეზირება და შუნტირება. ეს არის სისხლის მიმოქცევის მაკორეგირებელი ძირითადი ოპერაციები, რომელთაც ჩვენ ხშირად მივმართავთ და გვინდა, რომ ზუსტად წარმოვადგინოთ მათი არსი.

სისხლძარღვების პროთეზირება გულისხმობს სისხლძარღვის ამოკვეთას და მის შეცვლას სისხლის მიმოქცევის აღდგენით მის ანატომიურ კალაპოტში.

შუნტირება გულისხმობს სისხლძარღვის შეცვლას სისხლის მიმოქცევის დაზიანებული სეგმენტის გვერდის ავლით, აღდგენით და ახალი არაანატომიური კალაპოტის შექმნით.

შეიძლება ითქვას, რომ 1978 წელი არის სისხლძარღვთა პროთეზირებაში უჯრედებისა და ქსოვილთა კულტურების ბიოტექნოლოგიის გამოყენების დასაწყისი. ჩვენ ვთვლით, რომ ეს ჭეშმარიტად რევოლუციური საწყისია, რომელსაც შეუძლია მოგვცეს გასაღები სისხლძარღვთა შემცვლელების პრობლემის გადასაწყვეტად. ზემოთ აღვნიშნეთ, რომ კარელმა, როდესაც სისხლძარღვოვან ნაკერს ამუშავებდა, გამოიყენა იგი გადანერგილი ორგანოს სისხლძარღვების მისაკერებლად და ერთ-ერთმა პირველმა დიდი ყურადღება დაუთმო ორგანოების კონსერვირებას, უჯრედებისა და ქსოვილების კულტურებს. იმ დროს რომ ყოფილიყო ტექნიკური შესაძლებლობები, საკმაო გამოცდილება და ცოდნა უჯრედებისა და ქსოვილების კულტურების სფეროში, შესაძლოა, დღეს ჩვენს წინაშე არ მდგარიყო სინთეზური შემცვლელების პრობლემა. 1978 წელს M. Herring-მა თანაავტორებთან ერთად, პირველად განაცხადა ძაღლებში მუცლის აორტის პროთეზირებისას ენდოთელური უჯრედების კულტურის გამოყენების შესახებ. როგორი იყო წანამძღვრები ამგვარი გადაწყვეტილებისათვის?

პირველი და, რა თქმა უნდა, ყველაზე არსებითი იყო ენდოთელური უჯრედების მიღებისა და კულტივირების შესაძლებლობა. თუკი დავუბრუნდებით ეხერის შრომებს, გავიხსენებთ, რომ პირველად გამოყენებულმა ვენურმა ტრანსპლანტატმა თავი წარმოაჩინა, როგორც საუკეთესო სისხლძარღვოვანმა ტრანსპლანტატმა. აუტოვენური ტრანსპლანტატი აკმაყოფილებს ყველა იმ მოთხოვნას, რომელიც პროთეზს წაეყენება. მისი ძირითადი ღირსებებია — ქსოვილოვანი შეუთავსებლობის არარსებობა, ათრომბოგენულობა, რაც განპირობებულია ცოცხალი, მოფუნქციონირე ენდოთელური საფარველის არსებობით.

აუტოვენა მიჩნეულია საუკეთესო ტრანსპლანტატად საშუალო და მცირე კალიბრის სისხლძარღვების პროთეზირებისათვის, თუმცა იგი თრომბდება ოპერაციიდან 5 წლის განმავლობაში, შემთხვევათა 30-70%-ში (Idu M., Buth J., 1997).

რა თქმა უნდა, ძალიან მიმზიდველი იყო ცოცხალი ენდოთელით დაფარული პროთეზის მიღების იდეა. ერთ-ერთი ძირითადი პრინციპი, რომელიც კარელმა სისხლძარღვოვანი ნაკერის შემუშავებისას გამოიყენა, იყო ის, რომ მისაკერებელი სისხლძარღვები ერთმანეთს უნდა შეხებოდა შიგნითა პრიალა ზედაპირით, ესე იგი ენდოთელიუმით დაფარული სისხლძარღვოვანი ინტიმით.

მეორე პრინციპი – მისაკერებელი სისხლძარღვების მცირე ტრავმატიზაცია. ახლა ჩვენ იოლად შეგვიძლია აეხსნათ, რომ სისხლძარღვთა ტრავმირებით ნადგურდება ათრომბოგენული ენდოთელური შრე და სუბენდოთელური სტრუქტურები.

თრომბორეზისტენტობის შენარჩუნება ენდოთელიუმის ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი ფუნქციაა. უდავოდ დიდ ყურადღებას იმსახურებს მოსაზრება, რომ თრომბოციტების აგრეგაცია არ ხდება ჯანმრთელ ენდოთელიუმზე (Drijski M. et al., 1985; Maruyama Y. et al., 1986; Buchanan M. R. et al., 1987; Chang J. B. et al., 1997; Gupta A. K. et al., 1997; Anastasiou N. et al., 1997). ერთადერთ რეალურ ათრომბოგენულ ზედაპირს ნორმალური სისხლძარღვოვანი ენდოთელიუმი წარმოადგენს (Drijski M. et al., 1985). მისი თრომბორეზისტენტობა განისაზღვრება რამდენიმე ფაქტორით, რომლებიც ხელს უშლის პლაზმის შედედებას და ფერმენტების ბიოლოგიურად ან კატალიზურად არააქტიური ფორმების აქტიურ ფორმებად გადაქცევას.

დაზიანებულმა ენდოთელურმა უჯრედებმა შეიძლება დაკარგოს თავისი ანტიკოაგულაციური ფუნქცია, რაც უჯრედის ზედაპირზე თრომბინის აქტივაციას ან სუბენდოთელური სტრუქტურების გაშიშვლებით უჯრედის მოშორებას იწვევს (Б. Н. Зырянов и др., 1983; Dilley R. S., Herring M. B. 1984; Drijski M. et al., 1985; Buchanan M. R. et al., 1987; Gillis-H?gerstrand Caroline et al., 1996; Jordan W. D. et al., 1997). ამასთან დაკავშირებით, შეიძლება აიხსნას ის დიდი ყურადღება, რომელიც დღეს ენდოთელური შრის სტრუქტურული ელემენტების პროლიფერაციას, ანგიოგენეზის პროცესებს, სისხლძარღვთა სინთეზური პროთეზებისა და ბიოტრანსპლანტატების ზედაპირის ენდოთელიზაციას ექცევა. არაადეკვატური ოპერაციული ტექნიკა ვენის აღებისას, მისი ზომაზე მეტად გაჭიმვა, სისხლძარღვის სპაზმი, ოთახის ტემპერატურაზე ფიზიოლოგიურ ხსნარში შენახვა უარყოფითად მოქმედებს ენდოთე-

ლური შრის მთლიანობაზე, რამაც შეიძლება მისი გადანერგვისას წარუმატებლობა განაპირობოს (Berengeer F. P. et al., 1987; Drijski IM. et al., 1985; Harker L. A. et al., 1997; Hirko M. K. et al., 1987; Gentile Andrew T et al., 1996; Clagett G. P. et al., 1997; Harvey R. et al., 1997; Gillis-H?gerstrand Caroline et al., 1996; Graham L. M. et al., 1989; Michael B et al., 1996; Anastasiou N. et al., 1997). აღსანიშნავია, რომ ერთ-ერთ აუცილებელ პირობად სისხლძარღვოვანი ნაკერის შემუშავებისას კარელი მისაკერებელი სისხლძარღვის მცირე ტრავმატიზაციასაც მიიჩნევდა. დღეს ჩვენ მეცნიერული თვალსაზრისით შეგვიძლია ავხსნათ ეს მნიშვნელოვანი ფენომენი.

ამრიგად, იმ დროისათვის, როდესაც 1978 წელს სისხლძარღვთა ხელოვნური პროთეზების ხელოვნური ენდოთელიზაციისათვის ენდოთელური უჯრედების სუსპენზიის გამოყენების შესახებ პირველი შრომა გამოქვეყნდა, ნიადაგი მომზადებული იყო. მით უმეტეს, რომ ამ დროისათვის უკვე მიღწეული იყო მნიშვნელოვანი წარმატებები ენდოთელური უჯრედების კულტივირებაში, რამაც ენდოთელიუმის ფუნქციის დეტალურად შესწავლა გახადა შესაძლებელი.

1963 წელს Y. Maruyama-მ ადამიანის ჭიპლარის ვენის ტრიპსინით დამუშავებისას მიიღო მორფოლოგიურად მრავალგვარი უჯრედის კულტურა, რომელიც მან ენდოთელურად მიიჩნია. უჯრედები კულტურაში 14-21 დღე ცოცხლობდნენ, მაგრამ არ მრავლდებოდნენ. განსაზღვრული მორფოლოგიური კრიტერიუმების არარსებობის გამო ვერ მოხერხდა მიღებული კულტურის ბუნების ზუსტად დადგენა. კულტივირებული ენდოთელიუმის იდენტიფიკაციის დასაწყისს წარმოადგენს 1964 წელს ვაიბელ-პალადის სპეციფიკური გრანულების აღმოჩენა (Weibel E., Palade G.).

E. Jaffe-მ თანააეტორებთან ერთად 1973 წელს და M. Gimbrone-მ თანააეტორებთან ერთად 1974 წელს, ენდოთელური უჯრედების გამოსაყოფად გამოიყენეს ვიწროდ სპეციფიკური ფერმენტი კოლაგენაზა, რამაც შესაძლებელი გახადა უჯრედების ფერმენტთან ურთიერთობის დროის შემცირება 45-დან 15 წუთამდე. ამის შედეგად მიიღეს უჯრედთა ჰომოგენური კულტურა. უჯრედები შეიცავდა ვაიბელ-პალადის სხეულაკებს, ჰქონდა გამრავლების უნარი და კულტურაში რამდენიმე თვის განმავლობაში იზრდებოდა.

ადამიანის ენდოთელური უჯრედების კულტივირების ისტორიაში გარკვეული წვლილი შეიტანა ენდოთელური უჯრედების ზრდის ფაქტორის (ECGF) მიღებამ მხარის ტვინიდან, რომლის მოლეკულური მასა 14000-18000 დალტონია და ენდოთელური უჯრედებისა და ფიბრობლასტების დეტერმინირებულ ზრდას იწვევს

(Maciag T. et al., 1982), რამაც შესაძლებელი გახადა ენდოთელური უჯრედების პოპულაციის გაორმაგების დროის შემცირება 24-დან 17 საათამდე (Allikmets E., Danilov S., 1986). ხარის ტვინიდან მიღებული ზრდის ფაქტორი პროტეინული მიტოგენია და კულტურაში ძლიერ მოქმედ სისხლძარღვოვან-ენდოთელურ უჯრედოვან მიტოგენს (Maciag T. et al., 1982; Gi-moner-Galero G. et al., 1985) და in vivo ანგიოგენეზის მასტიმულირებელ ნივთიერებას წარმოადგენს.

კულტივირების თანამედროვე მეთოდებით შესაძლებელია ადამიანისა და ცხოველების უჯრედების კულტურა მივიღოთ და მათი ზრდა ხანგრძლივი დროის განმავლობაში შევინარჩუნოთ (Booyse F. et al., 1975; Eskin S. et al., 1978; Macarak E. et al., 1977; Schwarts S. et al., 1978; Haudenschild Ch. et al., 1981; Sharefkin J. et al., 1986; Gillis-Hжgerstrand Caroline et al., 1996). საქართველოში ენდოთელური უჯრედების კულტურა პირველად 1987-89 წლებში იქნა მიღებული (ი. შ. მიქაძე და სხვ., გ. ა. აბზიანიძე და სხვ., ქირურგიის ინსტიტუტის სისხლძარღვთა ტრანსპლანტაციის ლაბორატორიაში.

ენდოთელური უჯრედების კულტივირებამ მათი იდენტიფიკაციის უბრალო, საიმედო მეთოდების განვითარება მოითხოვა. ვაიბელ-პალადის სპეციფიკური სხეულაკები აღმოჩენილია სომატური ტიპის ყველა ენდოთელიოციტში (И. П. Бобрик и др., 1986; Г. А. Абзианидзе и др., 1988). მათში სისხლის შედედების VIII ფაქტორის არსებობამ შესაძლებელი გახადა ამ ანტიგენის გამოსავლენად იმუნოფლუორესცენციის მეთოდის წარმატებით გამოყენება (Booyse F. et al., 1975; Dilley R. et al., 1979; Graham L., et al., 1980; Shi Qun et al., 1997).

უჯრედთა საზღვრების ვერცხლის ნიტრატით შეღებვა კულტურის ერთშრიანობას ადასტურებს (Booyse F. et al., 1975).

მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ენდოთელური უჯრედების მზარდი კულტურის მორფოლოგიური შეფასება. თავდაპირველად კულტურაში უჯრედები განლაგებულია 5-8-12-უჯრედიან კლასტერებად და ცალკეულ უჯრედებად. კლასტერების შიგნით უჯრედები პოლიგონურ ფორმას ინარჩუნებს, მის კიდეზე განლაგებულ და ცალკეულ უჯრედებს უფრო მეტად წაგრძელებული ფორმა აქვს. ადამიანის ენდოთელური უჯრედების მონოშრე წარმოადგენს მჭიდროდ ჩალაგებულ პოლიგონურ უჯრედებს (ზომით 30×30 მკმ), რომელთაც გარკვეული მიმართულება არ გააჩნია და ერთმანეთზე არ გადადის (А. С. Антонов и др., 1980; И. Ш. Микадзе и др., 1988; Г. А. Абзианидзе и др., 1989; Jaffe E. et al., 1973; Booyse F. et al., 1975; Ryan U. et al., 1986).

კულტურალურ გარემოში 7,4-ის ტოლი pH-ის შენარჩუნება უჯრედთა კულტურის ნახშირორჟანგის 5%-იან ატმოსფეროში შენახვით ან ორგანული ბუფერის HEPES გამოყენებით ხდება. კარგი შედეგი იქნა მიღებული HEPES ბუფერის ნახშირორჟანგთან ერთად გამოყენებისას (А. С. Антонов и др., 1980; Г. А. Абзианидзе и др., 1989; Graham L. et al., 1980;Vaccaro P. et al., 1987).

ენდოთელური უჯრედების კულტივირებისათვის იყენებენ McCoy-ის (Eskin S. et al., 1987), Waymon-ის (Schwarts S. et al., 1978), იგლის (Ford J. et al., 1981), გარემო 199-ს, რომელმაც დღეისათვის წამყვანი ადგილი დაიკავა ადამიანისა და ცხოველების ენდოთელური უჯრედების კულტივირებაში (А. С. Антонов и др., 1980; Г. А. Абзианидзе и др., 1989; Allikmets E., Danilov 1986; Graham L. et al., 1982; Herring M. et al., 1984; Watkins M. et al., 1984; Hirko M. et al., 1987).

კულტურალურ გარემოში აუცილებელ დანამატებად ყველა ავტორი მიიჩნევს შრატს, ანტიბიოტიკებს, გლუტამინს, ენდოთელური უჯრედების ზრდის ფაქტორს (Г. А. Абзианидзе и др., 1989; И. Ш. Микадзе и др., 1988; Watkins M. et al., 1984; Allikmets E., Danilov 1986; Hirko M. et al., 1987).

ადამიანის მასალის მიღება გარკვეულ სიძნელეებთან არის დაკავშირებული, ამიტომ ენდოთელურ უჯრედებს იღებდნენ ქირურგიული ოპერაციების დროს ამოკვეთილი ვარიკოზულად გაგანიერებული ვენებიდან (И. Ш. Микадзе, Г. А. Абзианидзе, 1988; Ryan U., Olazabal B., 1986).

კულტურაში ენდოთელიუმის იდენტიფიკაციის ერთ-ერთ უმთავრეს კრიტერიუმს ანგიოტენზინის გარდამქმნელი ფერმენტი (აგფ) წარმოადგენს. აგფ სისხლძარღვების ენდოთელური უჯრედებით სინთეზირდება და შეიძლება მის მარკერს წარმოადგენდეს (Я. Л. Караганов., 1986; Graham L. et al., 1982; Powell J.S. et al., 1989; Sadovnikova E. et al., 1990).

ამრიგად, უჯრედებისა და ქსოვილების კულტურების ბიოტექნოლოგიის დანერგვისათვის მომწიფდა რეალური აუცილებლობა. ეს მიმართულება შენარჩუნებული იქნა პროთეზის შიგნითა ზედაპირზე, მასზე კულტივირებული ენდოთელიუმის ან ე.წ. ნულოვანი პასაჟის ენდოთელიუმის ხელოვნურად მოთავსებით, ათრომბოგენური თვისებების მინიჭების თვალსაზრისით. ამ გამოკვლევის მიზანი იყო პროთეზის მიხორცების პირველი დღიდანვე მიეღოთ მთლიანი ათრომბოგენური ენდოთელური შრე პროთეზის ლუმინარულ ზედაპირზე. ლაბორატორიების საკმაოდ დიდი რაოდენობა მუშაობდა

ამ პრობლემაზე და უნდა ვაღიაროთ, რომ იდეა ძალიან მიმზიდველი გახლდათ.

როგორც უკვე აღვნიშნეთ, სისხლძარღვთა პროთეზების ხელოვნური ენდოთელიზაციის პირველი მცდელობა 1978 წელს ექსპერიმენტულად განახორციელა M. Herring-მა თანაავტორებთან ერთად. ამ მეთოდის თანახმად, ძაღლის კანქვეშა აუტოვენის სეგმენტი იხსნებოდა სიგრძივი განაკვეთით და ინტიმის ზედაპირი ფოლადის მავთულის ტამპონით იფხიკებოდა. უჯრედებს ტამპონიდან ჩამორეცხავდნენ და უმატებდნენ აუტოსისხლს, რომელსაც პროთეზის წინასწარი დალბობისათვის იყენებდნენ. მიღებული იქნა დამაიმედებელი შედეგები. პროთეზის სანათურისმხრივი ზედაპირი იფარებოდა ენდოთელიუმით იმპლანტაციის შემდგომ პირველ ორ კვირაში. ნეოინტიმა თხელი იყო და პრაქტიკულად არ შეიცავდა კედლისმიერ თრომბებს.

ენდოთელური უჯრედების კულტივირების მეთოდების განვითარებასთან ერთად M. Herring-ის მიერ შემოთავაზებული ხერხი სრულყოფილ იქნა. სისხლძარღვოვანი პროთეზების ხელოვნური ენდოთელიზაციისათვის გამოიყენეს 14-დღიანი კულტივირების შედეგად მიღებული ენდოთელური უჯრედები (Burkel W. et al., 1981; Ford J. et al., 1981; Graham L. et al., 1982; Kent K. et al., 1988). ექსპერიმენტულ პროთეზებში ლუმინარულ ზედაპირზე უკვე მეოთხე დღეს აღინიშნებოდა ენდოთელიზაციის კუნძულაკები და 4 კვირის შემდეგ პროთეზის 80% ენდოთელიუმით იყო დაფარული. მიუხედავად იმისა, რომ ენდოთელური უჯრედების კულტურა, ახლად გამოყვანილი უჯრედებისაგან განსხვავებით, არ შეიცავდა სხვა უჯრედების მინარევს, მნიშვნელოვანი განსხვავება ახლადგამოყვანილი და კულტივირებული უჯრედების გამოყენების შედეგებს შორის ნაპოვნი არ ყოფილა.

M. Herring-ისა და თანაავტორების მიერ შემოთავაზებული მეთოდი (1978) მოდიფიცირებული უჯრედების ფერმენტული შეკრებით და კულტივირებული უჯრედების გამოყენებით აპრობირებული იქნა ექსპერიმენტში თორაკოაბდომინური შუნტირებისას (Graham L. et al., 1982; Burkel W. et al., 1981; Stanley J. et al., 1985), ილეოფემორული შუნტირებისას (Stanley J. et al., 1985), ინფრარენალური აორტის პოზიციაში (Herring M. et al., 1978-1984), აგრეთვე ძაღლებისა და ბაბუინების საძილე არტერიების პოზიციაში (Shepard A. et al., 1984; Rosenman J. et al., 1985).

აღნიშნულია სარწმუნო განსხვავება ექსპერიმენტულ, ხელოვნურად ენდოთელიზებულ და საკონტროლო არაენდოთელიზებულ პროთეზებში ანგიოგენეზისა და ენდოთელური ფენის ფორმირების

პროცესებს შორის. ყველა ექსპერიმენტული პროთეზი შესწავლილი იქნა 4-6 კვირაში იმპლანტაციიდან. მათ ჰქონდათ ნეოინტიმის კარგი უჯრედოვანი ორგანიზაცია და ენდოთელური საფარველი, რომელიც საშუალოდ ზედაპირის 64-91%-ს შეადგენდა (Graham L. et al., 1982; Graham L.M. et al., 1989; Wang Z.U. et al., 1989). საკონტროლო პროთეზებში ენდოთელური საფარველი შემოიფარგლებოდა 2,5 მმ-ით პროქსიმალური ანასტომოზიდან და 2,0 მმ-ით – დისტალურიდან (Barkel W. et al., 1981; Graham L. et al., 1982; Shepard A.D. et al., 1984; Poole-Warren Laura A. et al., 1996).

აუცილებელია აღინიშნოს, რომ სისხლძარღვთა შემცველელების სპონტანური ენდოთელიზაცია შეიძლება სამი გზით მოხდეს: ენდოთელიუმის ჩაზრდა არტერიის კედლებიდან ანასტომოზის ადგილებში (Graham L. et al., 1982; Herring M. et al., 1984; Jarrel B. et al., 1987; Nordestgaard A.G. et al., 1988; Poole-Warren Laura A. et al., 1996; Lewis D. A. et al., 1997), ჩაზრდა ინტერსტიციუმიდან მიკროსისხლძარღვოვანი ენდოთელური უჯრედების საშუალებით (Cloves A. et al., 1985; Rosenfeld S. et al, 1981; Jarrel B. et al., 1987; Nordestgaard A.G. et al., 1988; Oko-shi T. et al., 1989), სისხლით ტრანსპორტირებადი პოლიპოტენტური უჯრედების მიგრაციით პროთეზის ზედაპირზე (Dilley R.S., Herring M B. 1984; Cloves A. et al., 1987; Herring M. et al., 1984).

ენდოთელიუმის ჩაზრდა არტერიის კედლიდან მთავრდება გარკვეული დონის მიღწევის შემდეგ. აუცილებელია აღინიშნოს, რომ ამგვარი ზრდის ტემპები განსხვავებულია ცხოველთა სხვადასხვა სახეობებსა და ადამიანებში. ძაღლებში ენდოთელიუმი 1 სმ-ით იზრდება წლის განმავლობაში, ბაბუინებში – 5 სმ-მდე; ადამიანებში ენდოთელიუმის ზრდის მაქსიმუმი 2 სმ-ით შემოიფარგლება (Г. А. Абзианидзе, 1979; Н. К. Бохуа, 1979; Г. С. Беришвили, 1985; Graham L. et al., 1982; Dilley R.S., Greisler H.P. et al., 1988; Herring M B. 1984; Herring M. et al., 1984; Jarrel B. et al., 1987; Isogai N. et al., 1988).

ინტერსტიციუმიდან მიკროსისხლძარღვოვანი ენდოთელური უჯრედების საშუალებით მხოლოდ სისხლძარღვოვანი პროთეზების გამოყენებისას ხდება ენდოთელიუმის ჩაზრდა (Р. Марцинкявичус, А. Судикас, 1983; С. Н. Ушаков, 1983; Rosenfeld S. et al, 1981; Cloves A. et al., 1985; Jarrel B. et al., 1986; Radomski J.S. et al 1989).

ცხოველთა ზოგიერთ სახეობაში, მაგალითად, ძაღლებში, ფოროვანი პროთეზები შუა ნაწილში შეიძლება ენდოთელიუმით დაიფაროს მანამ, სანამ ეს უბანი ანასტომოზიდან წამოსული ენდოთელიუმით დაიფარება. ეს ფენომენი არასდროს ყოფილა შენიშნული

ადამიანებში ფოროვანი პროთეზების გამოყენებისას (Camilleri J-P. et al., 1985; Jarrel B. et al., 1987; Isogai N. et al., 1988; Yang Y. et al., 1988).

ენდოთელური უჯრედები ისევე, როგორც სისხლის უჯრედები, მეზოდერმული გენეზის ჰემოანგიობლასტებისაგან წარმოიშობა (Clarke J.M.F. et al., 1984; Jarrell B. et al., 1987). სისხლძარღვთა პროთეზების ენდოთელიზაციის შესაძლებლობა სისხლში მოცირკულირე ჰემოანგიობლასტების ლუმინარულ ზედაპირზე მიგრაციით თეორიულად საფუძვლიანი გვეჩვენება, თუმცა პრაქტიკულად ჯერ არ დადასტურებულა.

უდავოა, რომ ახალი პროთეზის ფორმირებაში ენდოთელიზაცია მნიშვნელოვან ფაქტორს წარმოადგენს, თუმცა, როგორც მოგვიანებით გაირკვა, მხოლოდ ენდოთელური შრე არ არის განმსაზღვრელი პროთეზების სრულყოფილ მიხორცებაში. ხელოვნურად რომ დავყოთ იმპლანტირებული პროთეზის შრეები, შეიძლება გამოვყოთ: ნეოადვენტიცია – პროთეზთან მჭიდროდ მიხორცებული ქსოვილები, რომლებიც პროთეზის გარეთა ზედაპირის მხრიდანაა ფორმირებული; ნეომედია – ქსოვილი, რომელიც ჩაზრდილია პროთეზის კედლის სისქეში; ნეოინტიმა – ახლად წარმოქმნილი ქსოვილი, რომელიც პროთეზის შიგნითა ლუმინარულ ზედაპირზეა განლაგებული და სისხლს ესაზღვრება. ასეთ დაყოფას რეალური საფუძველი აქვს, რადგან იმპლანტირებული ტრანსპლანტატების მორფოლოგიური შესწავლა გვიჩვენებს გარკვეულ კანონზომიერებას ტრანსპლანტატების მიხორცებაში. თუმცა, პროთეზი არსებითად უცხო სხეულს წარმოადგენს, ამიტომ მისი მიხორცება არ შეიძლება განვიხილოთ, როგორც უცხო სხეულის ჩვეულებრივი ინკაფსულაცია. მით უმეტეს, უკვე აღვნიშნეთ, რომ სისხლძარღვები სისხლის მიმოქცევის სისტემის სრულყოფილ ორგანოს წარმოადგენს და არ არის მხოლოდ უბრალო მილი, რომელშიც სისხლი მიედინება. სისხლძარღვის ტრანსპლანტატით შეცვლის შემთხვევაში, ამ უკანასკნელმა მისი ფუნქციები თავის თავზე უნდა აიღოს. ცხადია, ისეთი ფუნქციების შესაძენად, როგორიცაა ათრომბოგენურობა, PG-I_2-ის, რელაქსაციის ფაქტორის, სისხლის შედედების ფაქტორების პროდუქცია და ა. შ., პროთეზმა გარკვეული ტრანსფორმაცია უნდა განიცადოს; რაც, ჩვენი აზრით, პროთეზის გარშემო იმ შრეების ფორმირებაში მდგომარეობს, რომელთა შესახებაც ზემოთ ვლაპარაკობდით, რა თქმა უნდა, თუ საჭიროა სისხლძარღვის სრულყოფილად შეცვლა და არა დროებითი შუნტირება.

ამასთან დაკავშირებით მიზანშეწონილად მიგვაჩნია, რომ ტრანსპლანტატების მიხორცებას ნეოანგიოგენეზი ვუწოდოთ, პრო-

თეზის მიხორცების მარეგულირებელ ან ამ პროცესსე მოქმედ მეთოდებს კი — რეგულირებადი ნეოანგიოგენეზის მეთოდები.

ახლა გავიხსენოთ, როგორ, რომელი ფაქტორების ზემოქმედებით, რომელი მედიკამენტების ან რეაქტივების გამოყენებით, ფიზიკური ზემოქმედებით და ა.შ. ცდილობდნენ ავტორები გავლენა მოეხდინათ ტრანსპლანტატის მიხორცებაზე, ე.ი. რეგულირება გაეწიათ ნეოანგიოგენეზისათვის.

იმისათვის, რომ მომავალში ერთ ენაზე ვილაპარაკოთ, აუცილებელია ერთი და იგივე ცნებები გამოვიყენოთ, რომელთაც მკაცრად განსაზღვრული შინაარსი აქვს. ამიტომ, ვინაიდან ლიტერატურაში გვხვდება ისეთი ცნებები, როგორიცაა "ნეოინტიმა", თამამად შეგვიძლია ვიხმაროთ "ნეომედია" და "ნეოადვენტიცია". პროთეზის გარშემო ამ შრეების წარმოქმნა ნეოანგიოგენეზია, მისი განვითარების გარკვეულ კალაპოტში მიმართვა კი — ნეოანგიოგენეზის რეგულირება.

ამას ჩვენ უმნიშვნელოვანეს მომენტად ვთვლით ახალი ტიპის პროთეზების შექმნაში ან უკვე არსებულთა თვისებების გაუმჯობესებაში.

დავუბრუნდეთ, ჩვენი აზრით, სისხლძარღვთა პროთეზების სრულყოფის ყველაზე პროგრესულ მეთოდს, რომელიც პირველად 1978 წელს M. Herring-მა გამოიყენა. სისხლძარღვთა პროთეზების ათრომბოგენული საფარველის მიღება უპირველეს ყოვლისა, in vivo იმპლანტაციიდან პირველ დღეებში არსებითად ათრომბოგენული ნეოინტიმის წარმოქმნას ითვალისწინებდა ახალი სისხლძარღვის კედლის დანარჩენი ორი შრის განვითარების გათვალისწინების გარეშე, ამ შრეების წარმოქმნაზე, როგორც მომხდარ ფაქტზე ყურადღების გამახვილებით. სისხლძარღვთა ტრანსპლანტატების სრულყოფისა და მთლიანად პროთეზების მიხორცების პრობლემასთან ფუნდამენტური მიდგომის არარსებობამ გავლენა იქონია ამ გამოკვლევის სხვადასხვა სფეროში ძიებათა განვითარებაზე.

ხერხები, რომლებიც ნეოანგიოგენეზს აუმჯობესებს ან რაღაცნაირად ზემოქმედებს მასზე, შემდეგ ექვს ჯგუფად დაეყავით:

1. ისეთი პროთეზების შექმნა, რომლებიც გამორიცხავს ნეოანგიოგენეზს იმპლანტაციისას, ე.ი. პროთეზების შექმნა მასალისაგან, რომელსაც აბსოლუტურად ინტაქტური ზედაპირები ექნებოდა და კონტაქტში არ შეეიდოდა ორგანიზმის ქსოვილებთან. შესაძლებელია თუ არა ეს? ალბათ შესაძლებელია, თუკი წარმოვიდგენთ დროებით შუნტს სილიკონის მასალისაგან, როგორც

ყველაზე მარტივ ვარიანტს. რამდენად წარმატებულია ეს გადაწყვეტა? სწორედ ამ კითხვას გვინდა გავცეთ პასუხი;
2. სისხლძარღვთან მიახლოებული მექანიკური თვისებების მინიჭება.
როგორც უკვე აღვნიშნეთ, 1952 წლიდან პროთეზები მრავალჯერ შეიცვალა მათთვის ელასტიკურობის, სიმტკიცის მინიჭების მიმართულებით, რისი მაგალითიც პროთეზების გოფრირებაა (Л. В. Лебедев и др. 1981);
3. პროთეზებისათვის მაღალი ბიოლოგიური ფოროვნობის მინიჭება სხვადასხვა ბიოლოგიური კომპონენტების, კოლაგენის გამოყენებით (William F, Bernhard et al., 1980);
4. სხვადასხვა მედიკამენტებითა და რეაგენტებით, აგრეთვე მექანიკური ზემოქმედებით პროთეზისათვის აუცილებელი თვისებების მინიჭება მისი ფუნქციონირების მიზნით;
5. უჯრედებისა და ქსოვილების ბიოტექნოლოგიის გამოყენება, როგორც პროთეზის განვითარების ბუნებრივი გზა იმ თვისებების უზრუნველსაყოფად, რომელთა შეცვლაც ჩვენ გვინდა;
6. ბუნებრივი მიტოგენების გამოყენება სისხლძარღვის კედლის ბუნებრივი სტრუქტურის ზრდის სტიმულირებისათვის.

70-იანი წლების ბოლო და 80-იანი წლები სისხლძარღვთა შემცვლელების ხელოვნური ენდოთელიზაციის შესწავლის მკვეთრი გაზრდით აღინიშნა და, ჩვენი აზრით, წარმოადგენს სისხლძარღვთა ქირურგიის განვითარების ახალ ეტაპს, რომლის ძირითადი ელემენტებია ბიოტექნოლოგიის, როგორც პრაქტიკულად ახალი ტიპის პროთეზების შესაქმნელი მეთოდები. და ბოლოს, მკვლევარებისათვის აუცილებელია მთლიანი ორგანოს ან მისი გარკვეული ნაწილების ზრდაზე მასტიმულირებელი გავლენის გამოყენება. ეს ფაქტიურად, მედიცინის ახალი მიმართულების განვითარებაა, რომელიც საშუალებას მოგვცემს ცოცხალ ორგანიზმებში ორგანოებისა და ქსოვილების ზრდას შექმნილი აუცილებლობის მიხედვით მივაღწიოთ.

მომავლის მიმართ ოპტიმისტური დამოკიდებულება იმედს გვაძლევს, რომ გენური ინჟინერიით ზრდის ფაქტორების მიღების ტექნოლოგიის განვითარება საშუალებას მოგვცემს, ორგანიზმში ორგანოებისა და ქსოვილების დეტერმინირებული ზრდა გამოვიწვიოთ. დაზიანებულ მიოკარდიუმში კოლატერალური ქსელის ზრდის დეტერმინირებული სტიმულაციისათვის βFGF-ის (basic fibroblast growth factor) და VEGF-ის (Vascular EndoThelial Growth Factor) გამოყენების პირველმა მცდელობებმა კარგი შედეგები მოგვცა (Roland Fasol 1999).

III
თავი

ზოგადი წარმოდგენა ენდოთელურ ქსოვილსა და ენდოთელურ უჯრედებზე

3.1. ზოგადი დახასიათება

ტერმინი ენდოთელიუმი (ბერძ. endon – შიგნით + thele - დერილი) 1865 წელს შემოგვთავაზა W. Hales-მა, როგორც დამატება ტერმინისა – ეპითელიუმი. XX საუკუნის 30-იან წლებამდე ამ ტერმინით აღნიშნავდნენ გულის, სისხლძარღვებისა და ლიმფური ძარღვების, სეროზული, სინოვიური და ტვინის გარსების, თვალის უკანა კამერის, რესპირატორული გზების გამომფენ ქსოვილს. დღეისათვის ტერმინი – ენდოთელიუმი (სინონიმი – სისხლძარღვთა ენდოთელიუმი) გამოიყენება სისხლძარღვთა და ლიმფური კალაპოტის შიდა უჯრედული ამონაფენის აღსანიშნავად. არ შეიძლება კორექტულად ჩაითვალოს მისი გამოყენება სხვა სტრუქტურების აღსანიშნავად (რქოვანას ენდოთელიუმი, სინოვიური ენდოთელიუმი), რაც გვხვდება ზოგჯერ სამედიცინო ლიტერატურაში.

მოზრდილი ადამიანის ორგანიზმში 10^{12}–10^{13} ენდოთელიოციტია, საერთო მასით 1-2 კგ. სისხლძარღვების ამონაფენის საერთო ფართობია 700-1000 m^2. ლიტერატურაში გამოთქმულია სხვადასხვა მოსაზრება ქსოვილთა სისტემაში ენდოთელიუმის ადგილის შესახებ: მას აკუთვნებენ ან ეპითელიუმს, ან განიხილავენ, როგორც შემაერთებელი ქსოვილის უჯრედული ორგანიზაციის ერთ-ერთ ფორმას. ენდოთელიუმს ისევე, როგორც ტიპურ ეპითელიუმს, ახასიათებს საზღვრული მდებარეობა, უჯრედშორისი ნივთიერების არარსებობა, აგებულებით მსგავსი ბაზალური მემბრანის არსებო-

ბა (შეიცავს IV ტიპის კოლაგენსა და ლამილინ-ალფა-4-ს), უჯრედების აგებულების პოლარობა, უჯრედშორისი კონტაქტების არსებობა, რაც განაპირობებს უწყვეტი უჯრედოვანი შრის წარმოქმნას, კულტურაში და რეპარაციული რეგენერაციისას ზრდის მექანიზმების მსგავსება. სპეციფიკური უჯრედული მარკერების საშუალებით ნაჩვენებია, რომ სისხლძარღვოვანი ენდოთელიუმის ისევე, როგორც მეზოთელიუმის განვითარების თავდაპირველ წყაროს წარმოადგენს სპლანქნოტომის ფურცლების მეზოდერმის უჯრედული ელემენტები.

3.2. სისხლძარღვთა ენდოთელიუმის ჰისტოგენეზი

დღეისათვის აღიარებულია სისხლძარღვის ენდოთელიუმის, არაჩანასახოვანი და ჩანასახოვანი სისხლის კუნძულაკების მეზენქიმიდან წარმოშობის თეორია.

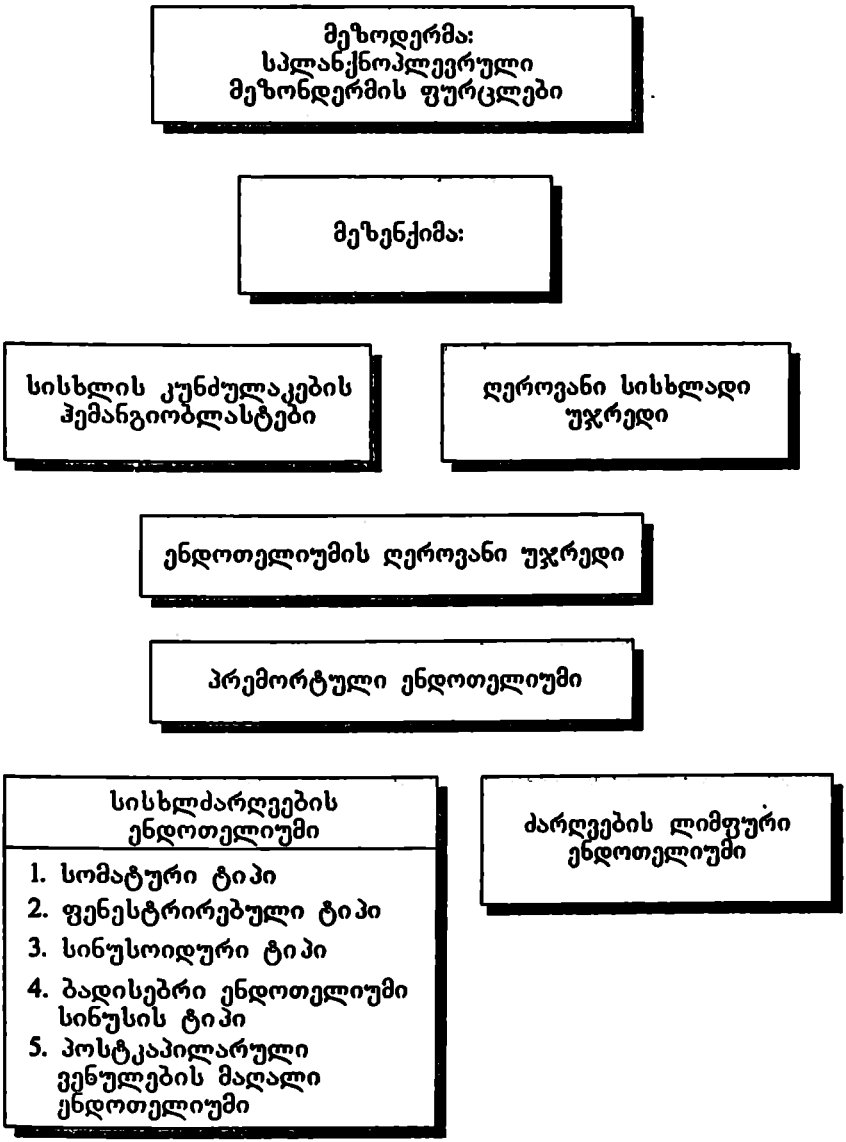
ხერხემლიანთა ემბრიონული განვითარებისას სისხლი პირველად ადრეულ სტადიაში, უშუალოდ ჩანასახოვანი ფურცლების ფორმირებისას და მეზენქიმის წარმოქმნასთან ერთად ჩნდება (Rckert e Mollier, 1906). როგორც ირკვევა, სისხლის პირველი ელემენტები, თავისუფალი, სითხეში შეტივტიეებული უჯრედები სისხლძარღვებისა და გულის მილების სახით ჩნდება ჩასახვასთან ერთად, რომლებიც დასაწყისში მხოლოდ ენდოთელიუმის ერთი თხელი შრითაა წარმოდგენილი და თან ორივე შემთხვევაში, როგორც სისხლის უჯრედების, ისე ენდოთელიუმის წარმოქმნის წყარო ერთია – უშუალოდ მეზენქიმა.

სისხლძარღვთა სისტემა ჩნდება ჩანასახოვან ფურცლებს შორის და არა ერთ რომელიმე მკვეთრად შემოსაზღვრულ მონაკვეთში, რათა შემდეგ ყველა მიმართულებით გავრცელდეს, არამედ ყოველთვის დამოუკიდებლად, ერთბაშად ან თანამიმდევრობით მრავალ ადგილას.

ემბრიოლოგიურმა გამოკვლევებმა სპეციფიკური უჯრედოვანი მარკერების გამოყენებით აჩვენა, რომ ჰემოანგიობლასტური პოტენციალის მქონე მეზენქიმური უჯრედები სპლანქნოტომის მეზოდერმიდან გამოთავისუფლების შედეგად ვითარდება (უპირატესად, სომატოპლევრული მეზოდერმიდან).

მათი განვითარების ინიციაციის პროგრამაში მნიშვნელოვან როლს ექტოდერმისა და ენტოდერმის ინდუქციური გავლენა ასრულებს. სისხლის კუნძულაკების პერიფერიული ნაწილის უჯრედე-

სურ. 2. სისხლძარღვთა ენდოთელიუმის ჰისტოგენეზის ძირითადი ეტაპები.



ბი დასაბამს აძლევს ენდოთელურ, ცენტრალურ და ჰემოპოეზურ დიფერონებს.

ღეროვანი ენდოთელური უჯრედები (ენდოთელიობლასტები) ურთიერთკონტაქტების საშუალებით შემოსაზღვრავს უჯრედშორის არხებსა და ნაპრალებს, რომლებშიც ინტერსტიციული სითხე გადაადგილდება. ენდოთელიობლასტების პრემორტულ ენდოთელიუმში დიფერენცირების პროცესი უჯრედების მნიშვნელოვანი გაბრტყელებით, განვითარებადი პროტოკაპილარის ღერძის გასწვრივ მათი გაჭიმვით და უჯრედშორისი კონტაქტების სისტემის ფორმირებით ხასიათდება. ასეთი ენდოთელიოციტების ციტოპლაზმა ღარიბია ორგანელებით, შეიცავს მცირერიცხოვან მიკროპინოციტოზურ ბუშტულებს, ბაზალური მემბრანა არ არსებობს. ამ პროცესის მსვლელობისას ადგილი აქვს გენების თანამიმდევრობით ექსპრესიას, რაც ციტოლემის ენდოთელიოციტებზე სპეციალური ცილა-მარკერების გამოვლენას იწვევს.

როდესაც სისხლძარღვებისა და სისხლის განვითარება იწყება, ეს ელემენტები დიდი და მცირე ზომის კომპაქტურ ჯგუფებად ერთიანდება. შიგნიდან უჯრედები მრგვალდება, მჭიდროდ ერთიანდება, პერიფერიაზე კი სიგრძეში მნიშვნელოვნად წაგრძელებული რჩება და მეზობლად მდებარე უჯრედთა ჯგუფებს აკავშირებს ერთმანეთთან. ხშირად, სწორედ ასე წარმოიქმნება ქსოვილის ბადისებრი განლაგება. აღწერილი უჯრედების ჯგუფები სისხლის კუნძულაკების სახელწოდებითაა ცნობილი. მათ პერიფერიასა და განტოტებებში მოთავსებული უჯრედები, რომლებიც ცალკეულ კუნძულაკებს აკავშირებს ერთმანეთთან, მალე სქელდება, ერთიანდება კიდეებით, გარს ერტყმის მრგვალ უჯრედებს და ენდოთელიუმის წინამორბედი თხელკედლიანი სისხლძარღვოვანი მილების ბადეს ქმნის. სისხლის კუნძულაკების სიღრმეში განლაგებული მრგვალი უჯრედები კი თავისუფლდება და მათ შორის სითხე გროვდება – ჩნდება სისხლი, სისხლძარღვოვანი მილების შიგთავსი.

თავიდანვე ეს სისხლძარღვები ყოველი მხრიდან იფარება მეზენქიმით. მომავალი სისხლძარღვების ზოგი უბანი ერთმანეთთან მრავალ ადგილას ბადისებრ დაკავშირებული უჯრედებისაგან შემდგარ უკვე მზა მეზენქიმაში გამოჩნდება ზოგიერთი უჯრედშორისი სივრცის გაფართოებისა და საბოლოოდ გარშემომყოფი უჯრედების გასქელების გზით (H. von W. Schulte, 1914).

ტერმინი – ვასკულოგენეზი ფილოგენეზსა და ემბრიონულ ონტოგენეზში წინამორბედი უჯრედებისაგან სისხლძარღვთა წარმოქმნის პროცესის განსასაზღვრად იხმარება.

ტერმინი – ანგიოგენეზი უკვე ფორმირებულ ემბრიონულ, პოსტემბრიონულ ონტოგენეზში და პათოლოგიური პროცესებისას, მათ შორის, რეგენერაციის, სიმსივნური ზრდის, სისხლძარღვთა ტრანსფორმაციისას მიმდინარე სისხლძარღვთა განვითარების პროცესების განსასაზღვრად იხმარება.

წარმოქმნილ იზოლირებულ ექტოდერმაში მეზოდერმული ქსოვილის სახე ეგრეთ წოდებულ ვეგეტალიზებული ფაქტორების კონცენტრაციაზეა დამოკიდებული. მისი მაღალი კონცენტრაციისას წარმოიქმნება კუნთები და ქორდა, დაბალი კონცენტრაციისას კი – სისხლის კუნძულაკები, სისხლმბადი ღეროვანი უჯრედები და ენდოთელიუმი. მაინდუცირებელ პოტენციალს ფლობენ ფიბრობლასტების ზრდის ტუტე და მჟავე ფაქტორები (ფზფ), აგრეთვე ტრანსფორმირებული ბეტა-1 და ბეტა-2 ფაქტორები (Knochel W. et al., Blut. 1989).

ენდოთელიოციტების დიფერენცირებისა და სისხლძარღვოვანი სისტემის ინიციაციის პროგრამაში სისხლძარღვთა ენდოთელიუმის ზრდის ფაქტორის მიმართ (VEGF) თიროზინკინაზების ლკ-1 და ლტ-1, აგრეთვე უჯრედშორისი კონტაქტების უზრუნველმყოფი სპეციფიკური ადჰეზიური მოლეკულების (VE-cadherin) მაღალსპეციფიკური რეცეპტორების გამოვლენა უმთავრეს როლს ასრულებს.

ამ დროს ენდოთელიოციტებში ფორმირდება უჯრედშიდა სასიგნალო გზები, რომელთა საშუალებითაც ხდება ენდოთელიუმზე მიკროგარემოცვის ფაქტორების ზეგავლენის რეალიზაცია და საფარველს შიგნით უჯრედშიდა ურთიერთქმედება.

პროტოკაპილარების ზრდასა და ინტერსტიციული ნაპრალების დაგრძელებას უზრუნველყოფს პრიმორდული ენდოთელიოციტების მიგრაცია და მიტოგენური გამრავლება.

პროტოკაპილარების პირველადი ქსელის შემდგომი დიფერენცირების მიმდინარეობისას ორგანოსპეციფიკური და ჰემოცირკულაციური დინების ნაწილზე ხდება ენდოთელიოციტების შემდგომი ციტოდიფერენცირება (მეორეული ანგიოგენეზი), რომლის შედეგად ჩნდება სპეციალიზებული სისხლძარღვოვანი ენდოთელიუმი (სომატური, ფენესტრირებული, სინუსოიდური ტიპის, სინუსური ტიპის უჯრედული ენდოთელიუმი, პოსტკაპილარული ვენუ-

ლების მაღალი ენდოთელიუმი). ეს ფორმები გენეტიკურად დეტერმინირებული არ არის: სხვადასხვა ფაქტორების ზემოქმედების შედეგად ენდოთელიუმის ტიპი შეიძლება ლოკალურად შეიცვალოს, კულტურაში აღინიშნოს ენდოთელიოციტების სპეციფიკური თავისებურებების დაკარგვისადმი ტენდენცია.

სისხლძარღვების წარმოშობა და განვითარება მჭიდრო კავშირშია ლიმფური სისტემის ფორმირებასთან. მისი განვითარების ყველაზე კარგი მექანიზმი ისაა, რომ უჯრედშორისი ნაპრალები და სივრცე, რომელიც გარშემორტყმულია პრიმორდიული ენდოთელიუმით და ჰემოცირკულატორული დინების ირგვლივ ფორმირებული ვენური ელემენტებით, ამ უკანასკნელთან ქმნის ანასტომოზებს და დასაბამს აძლევს ლიმფური სისხლძარღვების განვითარებას.

სისხლძარღვებისაგან ლიმფური ძარღვების ენდოთელიოციტები გამოირჩევა ულტრასტრუქტურული თავისებურებებით, მათ ზედაპირზე სხვადასხვა სახის რეცეპტორების — თიროკინაზის არსებობით. მათი განვითარების კონტროლს სხვადასხვა მოლეკულური ფორმულის მქონე VEGF ახდენს. ამასთან, სისხლძარღვოვანი ენდოთელიუმის ეს ტიპი გენეტიკურად დეტერმინირებული არ არის.

ამრიგად, დიფერონული ორგანიზაციის წარმოდგენილი პოზიციიდან სისხლძარღვოვანი ენდოთელიუმის ქსოვილი მონოდიფერენციული ტიპისაა.

სისხლძარღვოვანი ენდოთელიუმის ჰისტოგენეზზე თანამედროვე შეხედულებები შემდეგი სქემითაა წარმოდგენილი.

სისხლძარღვთა სისტემის ემბრიოგენეზის შესწავლის მონაცემები სისხლისა და სისხლძარღვის კედლის ელემენტების წარმოშობის ერთიანობას გვიჩვენებს. სისხლი და სისხლძარღვი ერთსა და იმავე წყაროდან — მეზენქიმიდან ერთდროულად წარმოშობილი ორი ჩანასახია, რომლებიც შემდგომ სხვადასხვა მიმართულებით დიფერენცირდება. თუმცა, მათ შორის კავშირი შენარჩუნებულია ორგანიზმის მთელი სიცოცხლის მანძილზე. დიფერენცირების პროცესში მეზენქიმის ორივე ჩანასახი სხვადასხვა ხარისხით კარგავს ამოსავალი ქსოვილის თვისებებს. განვითარების პროცესში უჯრედების ნაწილი იძენს ახალ მორფოლოგიურ თვისებებს და ამასთან ერთად, კარგავს უკუმეტამორფოზის უნარს.

3.3. ენდოთელიუმის სპეციალიზებული ფორმები

ენდოთელიუმის სპეციალიზებული ფორმები აგებულების შემდეგი თავისებურებებით ხასიათდება:

- **სომატური (დახურული)** ტიპის ენდოთელიოციტები შეკავშირებულია მჭიდრო, ნაპრალოვანი კონტაქტებით, იშვიათად დესმოსომებით. ენდოთელიოციტების პერიფერიული უბნების სისქე 0,1-0,8 მიკრომეტრია, შეიცავს მრავალრიცხოვან მიკროპინოციტოზურ ვეზიკულებს, ბაზალური მემბრანა უწყვეტია; ლოკალიზებულია გარეგანი სეკრეციის ჯირკვლების, ცენტრალური ნერვული სისტემის, გულის, ფილტვების, თიმუსის, ელენთის მიკროცირკულატორულ კალაპოტში, აგრეთვე მაგისტრალურ სისხლძარღვებში;

- **ფენესტრირებული** (პერფორირებული, ფოროვანი, ვისცერული) ტიპის ენდოთელიუმი ხასიათდება გამჭოლი, დიაფრაგმირებული ფორების მქონე, თხელი (80 ნმ) ენდოთელიოციტებით, მიკროპინოციტოზური ვეზიკულების დაბალი სიმჭიდროეთი; ამოფენს თირკმლის გორგლების, ენდოკრინული ჯირკვლების, საჭმლის მომნელებელი ტრაქტის ლორწოვანი გარსის, ტვინის სისხლძარღვოვანი წნულების კაპილარებს;

- **ენდოთელიუმის სინუსოიდური** (დიდი ფოროვანი, მსხვილსარკმლოვანი, ღვიძლისმიერი) ტიპი განსხვავდება 0,5-3,0 მკმ-მდე ზომის მსხვილი უჯრედშორისი და ტრანსცელულური არხებით, ბაზალური მემბრანა წყვეტილია ან საერთოდ არ არის; დამახასიათებელია ძვლის ტვინის (უზრუნველყოფს სისხლის ფორმიანი ელემენტების მიგრაციას), ღვიძლისა და თირკმელზედა ჯირკვლების ქერქის სისხლძარღვებისათვის;

- **ენდოთელიუმის მესრისებრი** (უჯრედშორისი ნაპრალოვანი, სინუსური) ტიპი დამახასიათებელია ელენთის წითელი პულპის ვენური სინუსებისათვის, წარმოდგენილია ჩხირისებრი (თითისტარისებრი) უჯრედებით, რომლებიც უმნიშვნელო ნაწილზეა გარშემორტყმული ბაზალური მემბრანით და საკონტაქტო გეერდითი მიკროგამონაზარდებით, მათ შორის არსებულ ვიწრო შუალედებში (1-3 მკმ) ხდება სისხლის უჯრედთა მიგრაცია;

- **პოსტკაპილარული ვენულების** მაღალი ენდოთელიუმი (რეტიკულური, ვარსკვლავისებრი ტიპის) სპეციფიკურია ლიმფოიდური ორგანოებისათვის და შედგება მაღალი (10-12 მკმ) ვარსკვლავისებრი უჯრედებისაგან, რომელთაც აქვთ გადახლართული

ცილინდრული ბაზოლატერალური გამონაზარდები, რომლებიც დეტერმინირებულია ლიმფოციტების უჯრედებს შორის ან ტრანსცელულურ მიგრაციას უსრუნველყოფს;

– **ლიმფური კალაპოტის ენდოთელიუმს** სისხლძარღვთა ენდოთელიუმთან შედარებით აქვს თხელი უჯრედები, რომლებიც ლიზოსომებისა და ვეზიკულების გაზრდილ რაოდენობას შეიცავს, ბაზალური მემბრანა წყვეტილია ან საერთოდ არ არის, ენდოთელიოციტები ფიქსირებულია ქვემდებარე სტრუქტურებთან ღუსისებრი (სტროპული) ფილამენტებით.

3.4. მორფოლოგია

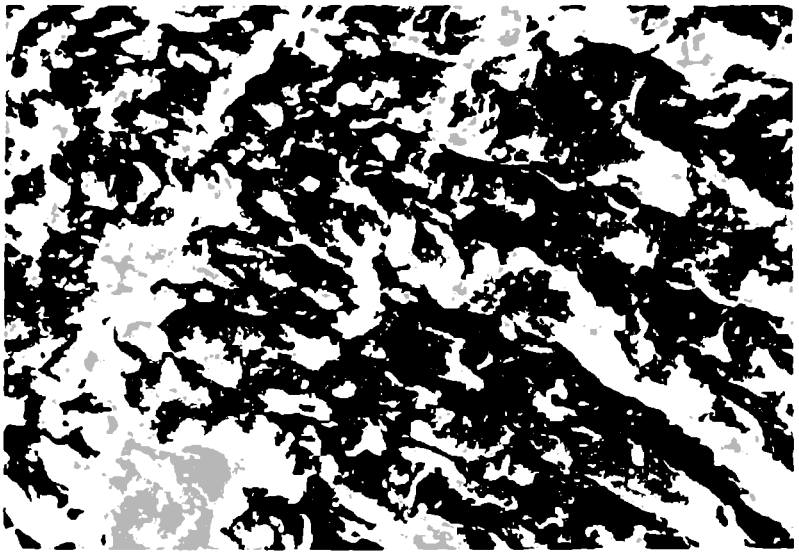
ენდოთელიუმი წარმოადგენს 20-150 მკმ სიგრძისა და 10-20 მკმ სიგანის პოლიგონალური, გაბრტყელებული უჯრედების ერთშრიან ფენას. ეს უჯრედები, როგორც წესი, ერთ- ან ორბირთვიანია (დიპლოიდური ფორმების წილი ძუძუმწოვრებში 0,2-დან 5%-მდე მერყეობს). მათი სისქე ბირთვის არეში 3-5, პერიფერიაზე კი – 0,1-0,4 მკმ-ია. ენდოთელიოციტებს შორის კონტაქტების რაოდენობა (შეკავშირებულობის ხარისხი) 3-დან 12-მდე ვარირებს, დიფერენცირებულ შრეში ეს მაჩვენებელი 6-ს უახლოვდება. სისხლძარღვთა სისტემის სხვადასხვა უბანში ენდოთელიოციტები ჰემოდინამიკისა და მეტაბოლიზმის განსხვავებულ პირობებში იმყოფება, რის შედეგადაც ისინი განსხვავდებიან ერთმანეთისაგან სისხლძარღვის ღერძის მიმართ ორიენტაციით, ფორმითა და ზომებით (სურ. 3). ენდოთელიუმის ამ თვისებას პოლიმორფიზმი ეწოდება.

ელექტრონული მიკროსკოპის საშუალებით ყოველ ენდოთელიოციტში გამოყოფენ ოთხ სტრუქტურულ-ფუნქციურ ზონას:

1. **ბირთვულს;**
2. **ორგანელების;**
3. **პერიფერიულს;**
4. **საკონტაქტოს.**

აგრეთვე გამოყოფენ ზედაპირის სამ მხარეს:

1. **ლუმინარულს;**
2. **აბლუმინარულს;**

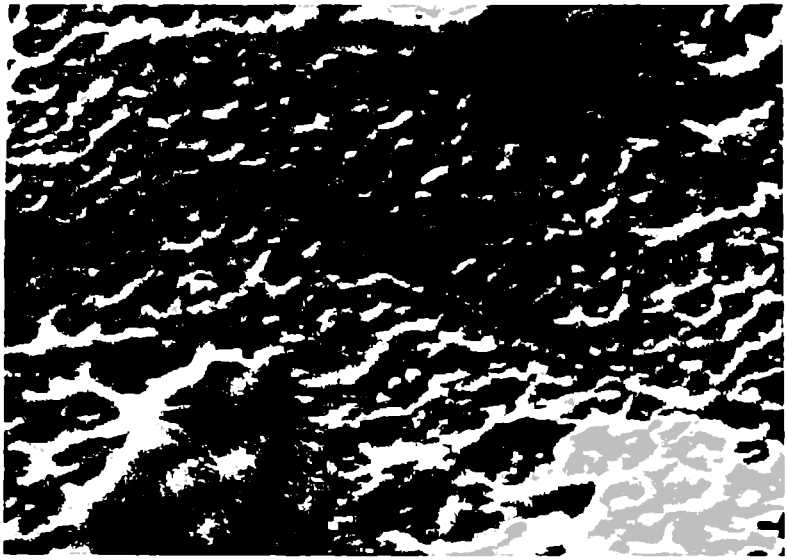


სურ. 3. ძაღლის აორტის სისხლძარღვოვანი ენდოთელიუმის პოლიმორფიზმი. მემ. გად. 800.

3. საკონტაქტოს.

ბირთვი მდებარეობს ცენტრალურ ბირთვულ ზონაში და, როგორც წესი, შეიცავს ერთ ან ორ ბირთვაკს (სურ. 4). ბირთვების ფორმა ოვალური ან ფრთისებრია კარიოლემის მრავალრიცხოვანი ინვაგინაციებით სისხლძარღვის კედლის გაჭიმვის მიხედვით. ფირფიტოვანი კომპლექსი განლაგებულია ბირთვის ზევით, შედგება გაბრტყელებული ტომსიკებისა და ცისტერნების, მსხვილი ვაკუოლებისა და წვრილი ვეზიკულებისაგან; მის გვერდით უჯრედის ცენტრია მოთავსებული (სურ. 4, 5ა).

კარგად ჩანს ბირთვული ზონა, ფენესტრირებული ციტოპლაზმა (ორგანელების ზონა), პერიფერიული ზონა ციტოპლაზმის გამონაზარდებით, უჯრედული კონტაქტები (საკონტაქტო ზონა). ორგანელების ზონაში კონცენტრირებულია გრანულური და ენდოპლაზმური ქსელის ელემენტები, მიტოქონდრიები ნათელი მატრიცითა და კრისტების მცირე რაოდენობით, პირველადი ლიზოსომები (სურ. 5ა,5ბ).



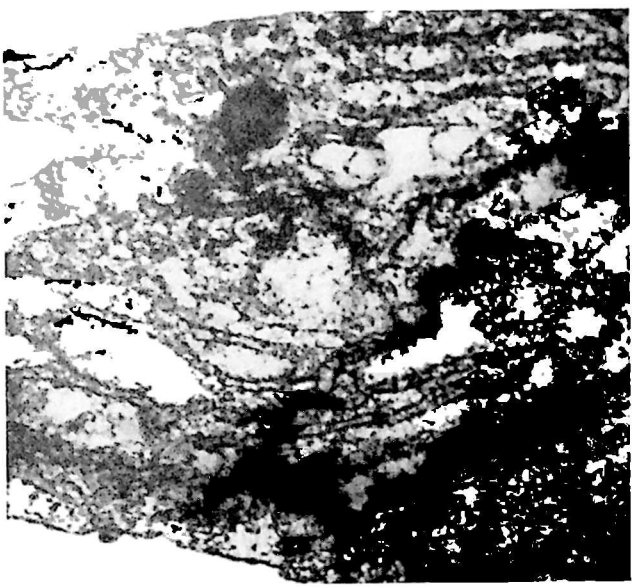
სურ. 4. ადამიანის ჭიპის ვენის ენდოთელური უჯრედების კულტურა. უჯრედული კონტაქტები. მემ. გად. 2500.

ზოგიერთი ენდოთელიოციტი შეიცავს ოსმოფილურ ჰეტეროგენულ სტრუქტურებს – ვეიბელ-პალადის სპეციფიკურ სხეულაკებს.

პერიფერიულ ზონაში ძირითადად ლოკალიზებულია სპეციალიზებული სატრანსპორტო სტრუქტურები, მიკროპინოციტოზური ვეზიკულები, ტრანსენდოთელური არხები, ფენესტრები, ფორალუკები.

მიკროპინოციტოზური ვეზიკულები, რომელთაც ციტოპლაზმის მოცულობის 30-40% უკავია, ენდოთელიოციტების ყველაზე დამახასიათებელი სტრუქტურაა (სურ. 6, 7).

70% გვხვდება ერთშრიანი დიაფრაგმით დახურული მიმაგრებული მიკროპინოციტოზური ვეზიკულები, იშვიათად – პლაზმოლემის ღია ინვაგინაციები და თავისუფალი ვეზიკულები. შემოფარგლული ბუშტუკები უზრუნველყოფს ენდოთელიოციტების ზედაპირთან რეცეპტორულად შეკავშირებული ნივთიერებების ტრანსპორტს, შემოუფარგლავი ვეზიკულები სპეციალიზდება ანიონური ცილების გადატანაზე. რამდენიმე მიკროპინოციტოზური ვეზიკულის შერწყმისას შეიძლება წარმოიქმნას ტრანსენდოთელური არხები.



ბ.

სურ. 5. ადამიანის დიდი კანქვეშა ვენის ენდოთელური უჯრედი. ტემ. გად. 5000.

ა. ოვალური ბირთვი ინვაგინაციებით;

ბ. მარცვლოვანი ენდოპლაზმური ბადე.

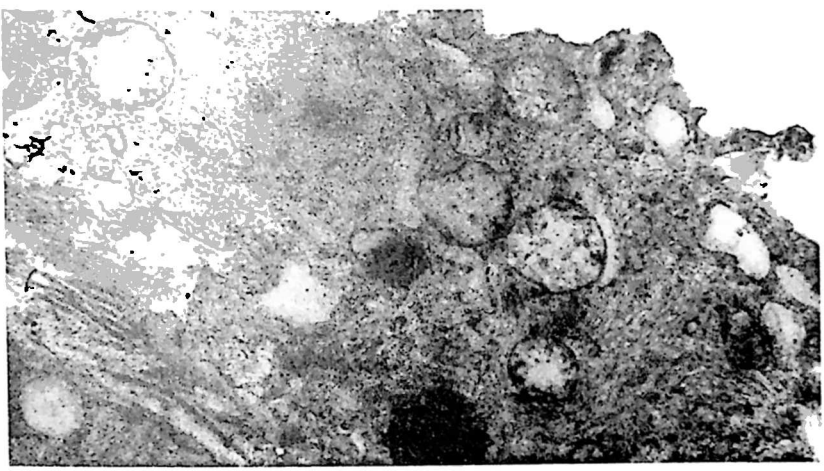
ფენესტრებსა და ფორებს ერთმანეთთან აახლოებს ნივთიერებების ტრანსენდოთელურ გადატანაზე სპეციალიზება. ფენესტრები (სურ. 4) ერთშრიანი დიაფრაგმით დახურული რედუცირებული ტრანსენდოთელური არხებია, 30-დან 80 მკმ-მდე დიამეტრით.

ფორები წარმოადგენს ენდოთელიოციტების გათხელებული უბნების გამჭოლ ხვრელებს, რომლებიც სისხლძარღვის სანათურს უშუალოდ აერთებს პერიენდოთელურ სივრცესთან. მათი ზომები უზრუნველყოფს მიკრო- და მაკრომოლეკულების შემცველი სსნარებისა და სისხლის უჯრედების გატარებას.

ენდოთელიოციტების უჯრედის ჩონჩხი წარმოდგენილია მექანიკური ცილების (ტუბულინი, აქტინი, ვიმენტინი და სხვ.) კომპლექსით, რომელიც უჯრედის ფორმის შენარჩუნებას, მის მოძრაობას და კონტაქტურ დამუხრუჭებას უზრუნველყოფს. იგი შედგება მიკრომილაკების, მიკროფილამენტების, ღეზა ფილამენტებისგან, რომლებიც ციტოპლაზმის ფიბრილურ ელემენტებს აკავშირებს ციტოლემასა და ბირთვის გარსთან, სხვადასხვა თანაფარდობით გვხვდება და სხვადასხვაგვარი ორიენტაცია აქვთ.

ლუმინარული ზედაპირი მოიცავს სამ შრეს: პარაპლაზმოლემურს (გლიკოკალიქსი), პლაზმოლემასა და მემბრანქვეშას (კორტიკულს); უზრუნველყოფს გადასატანი შენაერთების რეცეპციასა და სელექციას, ენდოთელიოციტების ტრანსპორტული თვისებების რეგულაციას, განსაზღვრავს უჯრედის ზედაპირის კონფიგურაციის ცვლილებას; წარმოქმნის მიკროგამონაზარდებს, ნაოჭებსა და მიკროხაოებს, რომლებიც შეიძლება დაკავშირებული იყოს სისხლძარღვის სანათურიდან მასალის დაჭერასთან და რეაქტიული ხასიათი ჰქონდეს.

ენდოთელიოციტების ლატერალური ზედაპირი (საკონტაქტო ზონა) შევსებულია პარაპლაზმოლემური შრის მაცემენტირებელი ნივთიერებით და შეიცავს სპეციალიზებულ უჯრედშორის კონტაქტებს (სურ. 4) – ფოროვანს, რთულს (ინტერდიგიტაციულ), მკვრივს და ნაპრალისებრს, რომლებზეც უჯრედული შრის მოცულობის 10% მოდის. იგი წარმოადგენს ენდოთელიოციტების მონოშრის ქსოვილად ინტეგრაციის სტრუქტურებს, უზრუნველყოფს სისხლის ან ლიმფის მოძრაობის მიმართ შრის მდგრადობასა და ნივთიერებათა ტრანსპორტის შესაძლებლობას. კონტაქტები დინამიკური სტრუქტურებია, რომლებიც უჯრედის ჩონჩხის რემოდელირების გზით წუთის განმავლობაში იცვლიან უჯრედშორისი ნაპრალების ზომას.



ბ.

სურ. 6. ულტრასტრუქტურული კომპონენტები:
ა. ვეიბელ-პალადეს სხეულაკი, უჯრედის ჩონჩხის ელემენტები. ტემ. გად. 30 000.
ბ. მიკროპინოციტოზური ვეზიკულები, ლიზოსომები. ტემ. გად. 20 000.

ენდოთელიოციტების აბლუმინარული ზედაპირი ქმნის კონტაქტებს პერიციტებთან, გლუვ მიოციტებსა და შემაერთებელი ქსოვილის ფიბრილურ სტრუქტურებთან.

ბაზალური მემბრანა წარმოადგენს ელექტრონულად მკვრივი ფიბრილური მასალის უწყვეტ შრეს (სისქით 30-300 ნმ); აგებულებით იგი ერთშრიანი ეპითელიუმის ბაზალური მემბრანის მსგავსია. აქვს პენტა ან ჰექსაგონალური ფორმის ფორებიანი ქსელის სახე, წარმოქმნილია კოლაგენის (უპირატესად IV ტიპის), გლიკოპროტეინების (ფიბრონექტინი და ლამინინი), ჰეპარინსულფატის შემცველი პროტეოგლიკანამინებისაგან. ბაზალური მემბრანა ნახევრად გამტარი ბარიერის, აგრეთვე სტატიკური ფილტრის ფუნქციას მოლეკულების მუხტის შესაბამისად ასრულებს; წარმოადგენს ენდოთელიოციტების ფორმის, ურთიერთგანლაგებისა და მორფოგენეტიკური რეაქციის (აქტიური მიმაგრება, მოძრაობის კონტაქტური დამუხრუჭება, სტაბილიზაციის რეაქცია) განმსაზღვრელ წამყვან ფაქტორს.

3.5. ენდოთელიუმის ფუნქციები

ენდოთელიუმის მდებარეობა სისხლისა (ლიმფის) და ორგანოების ელემენტებს შორის განაპირობებს სამი ძირითადი ამოცანის შესრულებას:

სისხლძარღვის ლუმინარული ზედაპირის თრომბორეზისტენტობის შენარჩუნება;

ნივთიერებათა ცვლის უწყვეტობის უზრუნველყოფა;

ბიოლოგიურად აქტიური ნივთიერებების სინთეზი და მეტაბოლიზმში მონაწილეობა.

მიკროცირკულატორული კალაპოტის ენდოთელიუმში ჭარბობს ცვლის ფუნქცია, მაგისტრალური სისხლძარღვებისაში კი – მეტაბოლური და სინთეზური.

ლუმინარული ზედაპირის თრომბორეზისტენტობა განპირობებულია ენდოთელიუმის მიერ როგორც პროკოაგულანტების (სისხლის შედედების VI ფაქტორის კომპონენტები, ვილებრანდის ფაქტორი – სისხლის შედედების VIII R ფაქტორი, პლაზმინოგენის ინჰიბიტორი, თრომბოქსანი B_2), ისე ანტიკოაგულანტებისა და ფიბრინოლიზური ნივთიერებების (პროსტაციკლინი, პლაზმინოგენის

აქტივატორი, ანტითრომბინი III) ბალანსირებული პროდუქციით, რომლის საშუალებითაც ხდება პლაზმის კედლისმიერი შრის აგრეგატული მდგომარეობის რეგულირება.

ცელის ფუნქცია რეალიზდება ტრანსენდოთელური ტრანსპორტის საშუალებით. იგი ხორციელდება როგორც ინტერცელულურად – უჯრედშორისი კონტაქტების (ტრანსპორტირებადი ნაწილაკების ზომაა 10 ნმ) ან უჯრედშორისი ნაპრალების (გადასატანი ნაწილაკების ზომა 100 ნმ) გაელით, ისე ტრანსცელულურად (აირები, იონები, ლიპიდები, წყალი) მიკროპინოციტოზური ვეზიკულებისა და ტრანსენდოთელური არხების (ნაწილაკების ზომა 100 ნმ), აგრეთვე ფენესტრებისა და ფორების საშუალებით.

სინთეზური და მეტაბოლური ფუნქციები მოიცავს:

ვაზოაქტიური ნივთიერებების (ენდოთელინები, პროსტაგლანდინები E_{ss} და F_4, ენდოთელიუმის მიერ გამოთავისუფლებული ვაზოდილატაციის ფაქტორი – აზოტის ოქსიდი) სინთეზსა და მეტაბოლიზმს;

აცეტილქოლინის, კატექოლამინების, ბრადიკინინის, სეროტონინის, ჰისტამინის, ჰეპარინის ჩაჭერასა და ინაქტივაციას;

სტიმულატორების – სისხლძარღვთა ენდოთელიუმის ზრდის ფაქტორი, ფიბრობლასტების ზრდის ტუტე ფაქტორი, თრომბოციტების ზრდის ფაქტორი, ინსულინისებრი ზრდის ფაქტორი და უჯრედული პროლიფერაციის – ანგიოგენეზის ციტოლოგიური მექანიზმის ინჰიბიტორების;

მატრანსფორმირებელი ზრდის ფაქტორს, ინტერლეიკინი-1-ის გამომუშავებას;

T- და B-ლიმფოციტების წარმოქმნის, პროლიფერაციისა და დიფერენცირების მარეგულირებელი ციტოკინების სეკრეციას;
ბაზალური მემბრანის კომპონენტების სინთეზს.

3.6. ენდოთელიუმის ზრდისა და დაბერების მექანიზმები

ენდოთელიუმის პოსტნატალური ზრდა და რეგენერაცია ხდება დიპლოიდური უჯრედების მიტოზური გაყოფით.

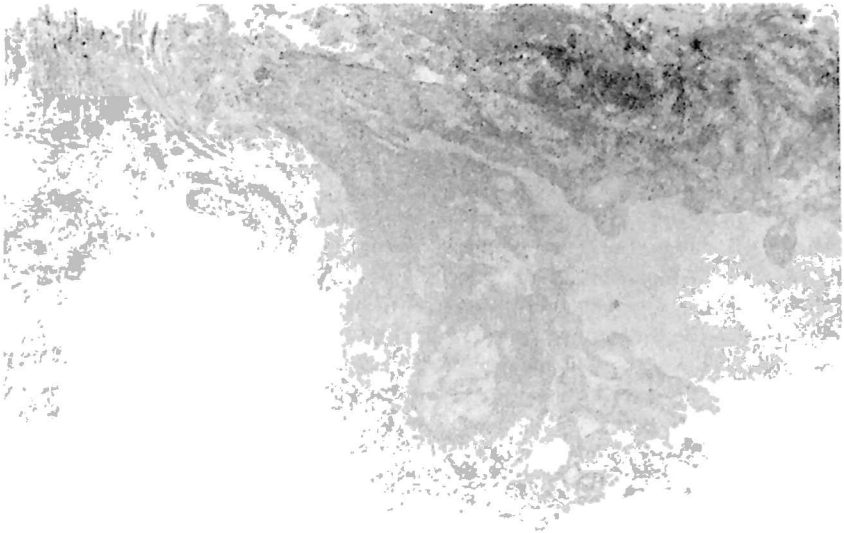
უჯრედული ჰიპერტროფია, როგორც ენდოთელური შრის ზრდის ფაქტორი, არსებით როლს ასრულებს მხოლოდ ადრეულ

პოსტნატალურ პერიოდში: ვირთაგვას აორტის ინტიმაში სიცოცხლის პირველი თვის განმავლობაში იგი წარმოადგენს ინტიმის ფართობის ნამატის 40-50%-ს.

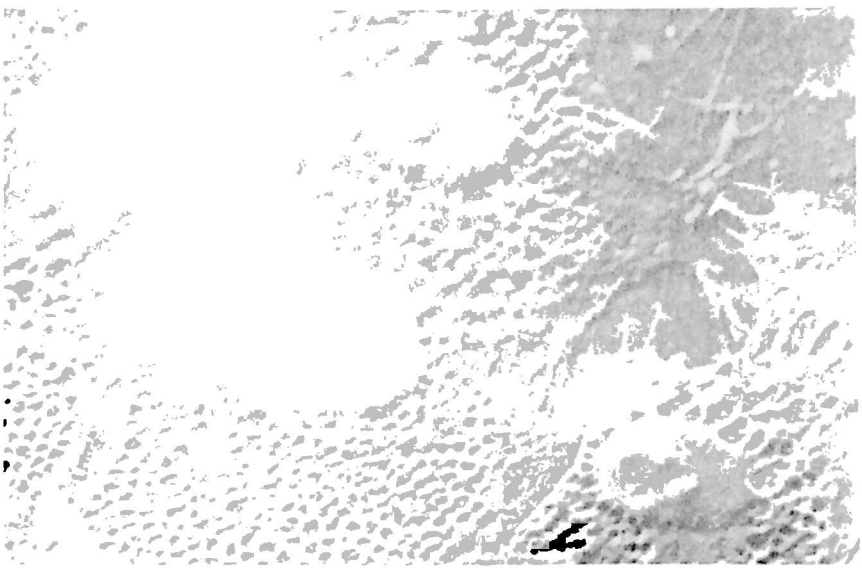
უჯრედების ზომის ზრდას თან არ ახლავს მათი გენომის შეცვლა, ე. ი. არამიტოზურ ხასიათს ატარებს. უჯრედული პოლიპლოიდია, რომელიც ორბირთვიანი უჯრედების ფარდობითი რაოდენობის ზრდით გამოვლინდება, აშკარადაა გამოხატული მხოლოდ ახალდაბადებულ და ბებერ ცხოველებში. ერთუჯრედიანი უჯრედების უპირატესი გამრავლება პირველი თვის განმავლობაში ორბირთვიანი უჯრედების წილის 1-2%-მდე შემცირებას იწვევს, რაც შენარჩუნებულია მთელი სიცოცხლის განმავლობაში. ვინაიდან ამ დროს ენდოთელური საფარველის ფართობი პრაქტიკულად არ იზრდება, დაკვირვებული ონტოგენეზური პოლიპლოიდია არ შეიძლება ენდოთელური შრის ზრდის ფაქტორად ჩაითვალოს. სიბერეში ძუძუმწოვრებისა და, მათ შორის, ადამიანის სისხლძარღვთა ენდოთელიუმში ორ- და მრავალბირთვიანი უჯრედების წილის ზრდა, სავარაუდოდ, შრეში ინვოლუციური პროცესების განვითარებას და ამ უჯრედების მიტოზური ფუნქციების თანდათანობით რედუქციას ასახავს.

ორბირთვიანი (სურ. 8) ენდოთელიოციტები, როგორც პოლიპლოიდური უჯრედების ნაირსახეობა, მუდმივად გვხვდება მცირე რაოდენობით (1,0-2,0%) ადამიანისა და სხვა ძუძუმწოვრების მაგისტრალური სისხლძარღვების შიდა შრეში. მათი პროცენტი არსებითად იზრდება სიბერეში, აგრეთვე ექსპერიმენტული ზემოქმედების შედეგად რეგენერაციის, სტრესის და ჰიპოდინამიის დროს მაიონიზებელი გამოსხივების გავლენით, უჯრედთა კულტურაში. წინათ მიაჩნდათ, რომ მათი წარმოშობა შესაძლებელია ამიტოზის ან უჯრედთა შერწყმის შედეგად. თუმცა, ვირთაგვების აორტის ენდოთელიუმის რეგენერაციის მოდელზე ჩატარებული სპეციალური რაოდენობრივი გამოკვლევისას H_3-თიმიდინის მრავალჯერადი შეყვანით ნაჩვენები იქნა, რომ ორბირთვიანი ენდოთელიოციტები ისევე, როგორც სხვა მაღალსპეციალიზებული დიფერონების უჯრედები (კარდიომიოციტები, ჰეპატოციტები) აციტოკინეზური მიტოზის შედეგად წარმოიქმნება.

ახალშობილთა ენდოთელიუმი პროლიფერაციითა და მცირე ზომებით ხასიათდება. ენდოთელიოციტების ციტოპლაზმაში ინტენსიურადაა განვითარებული მარცვლოვანი ენდოპლაზმური ქსელი, ფირფიტოვანი კომპლექსი, მიკროპინოციტოზური ვეზიკულები კი მცირე რაოდენობითაა. ასეთი უმწიფარი ენდოთელური უჯრედები სინთეზურ ფენოტიპს განეკუთვნება და სუბენდოთელიუმის, საკუ-



სურ. 7. ადამიანის ჯიპის ვენის კულტივირებული ენდოთელური უჯრედი. მემ. გად. 20000 გლიკოკალიქსით დაფარული ლუმინარული ხედაპირზე ნანის მიკროგამოსახულებები.



სურ. 8. ადამიანის ჯიპის ვენის კულტივირებული ენდოთელური უჯრედები, მე-5 პასაჟი. მემ. გადიდება 2000. ორბირთვიანი ენდოთელიოციტები.

თარი სტრუქტურული და ფიბრილური ცილების სინთეზს უზრუნველყოფს. ცხოველების განვითარების ადრეულ პოსტნატალურ პერიოდში ენდოთელიუმში გამოხატულია უჯრედთა ჰიპერტროფიის პროცესები, რომლებიც მათი დეფინიციური ზომების ჩამოყალიბებასა და შრის ოპტიმალური ქსოვილოვანი ორგანიზაციის ფორმირებას იწვევს.

ენდოთელიუმის დაბერების თავისებურებებს წარმოადგენს პოლიმორფიზმის გახშირება და პოლიპლოიდური ენდოთელური (მრავალბირთვიანი) უჯრედების რაოდენობის ზრდა. მაგალითად, ადამიანის აორტაში 35-40 წლისათვის პოლიპლოიდური ენდოთელიოციტების შემცველობა შეიძლება 30%-ს აღწევდეს. სავარაუდოა, რომ ეს ენდოთელიუმის დაყოფის უნარის რედუქციას ასახავს, რაც ქსოვილის გენეტიკურად დეტერმინირებული პროლიფერაციული პოტენციალის (კულტურაში რეპროდუქციის დაახლოებით 80 ციკლი) მნიშვნელოვანი ნაწილის რეალიზაციასთანაა დაკავშირებული. ენდოთელიოციტების ლუმინარულ ზედაპირზე იზრდება კრატერისებრი სტრუქტურებისა და სისხლის ფორმიანი ელემენტების რაოდენობა.

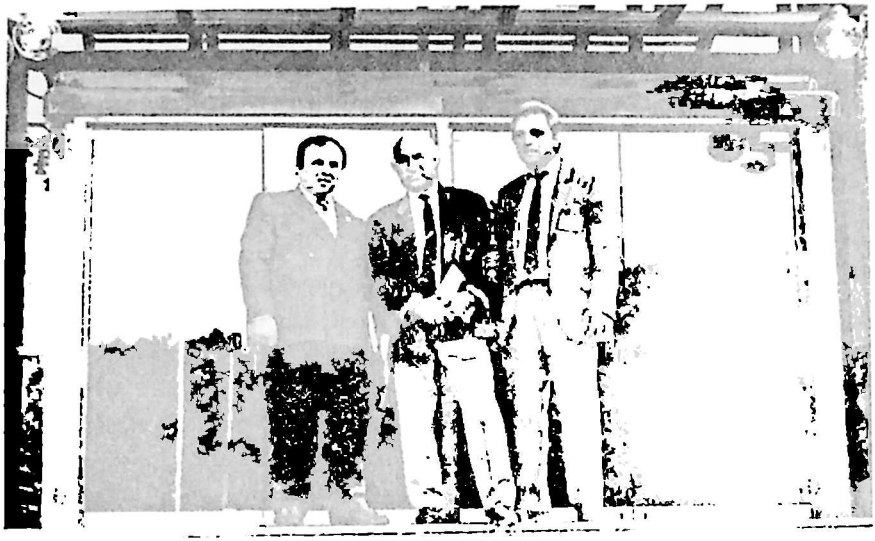
ენდოთელური უჯრედების მკვეთრი გათხელების ფონზე, აბლუმინარულ ზედაპირზე ჩნდება ბაზალური გამონაზარდები, ბირთვები იღებს ფესტონურ სახეს, ფართოვდება პერინუკლეური სივრცე. ციტოპლაზმაში იზრდება ლიზოსომებისა და მიელინისებრი სტრუქტურების რიცხვი, ეცემა შეკავშირებულობის ხარისხი, ძლიერდება უჯრედთა სიკვდილი, რაც შრის მთლიანობის კეროობრივ დარღვევას იწვევს. ენდოთელიუმის ბაზალური მემბრანა სქელდება და შრეობრივი ხდება.

3.7. ენდოთელიუმის რეგენერაციული შესაძლებლობები

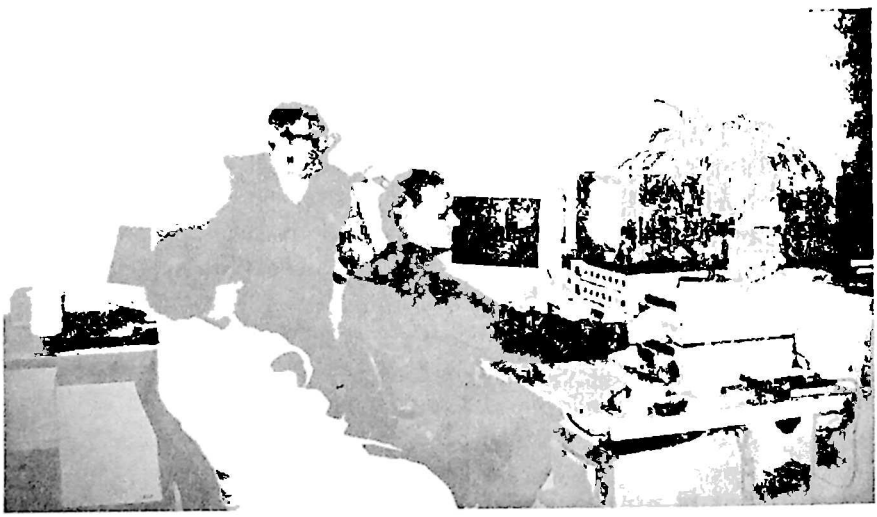
ფიზიოლოგიური რეგენერაცია. ენდოთელიოციტები წარმოადგენს შექცევად პოსტმიტოზურ უჯრედებს, რომლებიც უჯრედული ციკლის G_0/G_1 პერიოდში იმყოფება და გარკვეულ პირობებში ძლიერ მრავლდება. შრის შემადგენლობაში დაბალდიფერენცირებული კამბიალური უჯრედები არ გამოვლინდა. პროლიფერირებადი ენდოთელიოციტების რაოდენობა დამოკიდებულია სისხლძარღვის ტიპზე: დღეღამური პროლიფერაციული პული მოზრდილი ვირთაგვებისთვის მაგისტრალურ სისხლძარღვებში 0,5-1%-ს შეადგენს, არტერიოლებსა და ვენულებში — 3-4%-ს, კაპილარებში — 7-8%-ს. ფიზიოლოგიური კვდომა, რასაც კონტროლს უწევს უჯრედშიდა მექანიზმი, ჰემოდინამიკისა და მეტაბოლიზმის პირობები, სუსტადაა

გამოხატული (ყველა ენდოთელიოციტის 0,3-0,9%). გაძლიერებული კვდომა აღინიშნება სისხლძარღვების განტოტების ადგილებში, რომლებიც ყველაზე მეტად განიცდის ჰემოდინამიკური ფაქტორების დამზიანებელ ზეგავლენას. გაყოფადი უჯრედები ენდოთელურ შრეში დიფუზურადაა განაწილებული. ენდოთელიოციტების პროლიფერაცია ყველაზე მეტად საღამოსა და ღამის საათებშია გამოხატული.

ენდოთელიუმის რეპარაციული რეგენერაცია შრის შემადგენლობაში ენდოთელური უჯრედების მიგრაციისა და პროლიფერაციის გზით ხორციელდება. მცირე დეფექტები, რომლებიც რამდენიმე ენდოთელიოციტს მოიცავს, მხოლოდ უჯრედების გართხმის შედეგად 48 საათის განმავლობაში იხურება. უფრო დიდი ზომის დაზიანების შემთხვევაში ენდოთელიოციტების შრის გადაცოცება ჭრილობის კიდეზე, უპირველეს ყოვლისა, მათი პროლიფერაციის გაძლიერებითაა განპირობებული. ამასთან, იზრდება ორბირთვიანი უჯრედების შემცველობა და ენდოთელური შრის პოლიმორფიზმი. ენდოთელიოციტები იყოფა არა მარტო ჭრილობის კიდესთან, არამედ (ნაკლები ინტენსივობით) მისგან მოშორებითაც. რეგენერაციის პროცესების ვადები და გამოხატულება სხვადასხვაგვარია სხვადასხვა მექანიზმით, მოცულობითა და დღე-ღამის სხვადასხვა დროს მიყენებული დაზიანების, ჰემოდინამიკის პირობებისა და სისხლძარღვის ტიპის მიხედვით. მაგალითად, რეენდოთელიზაციის ტემპები მნიშვნელოვნად მაღალია სისხლძარღვის გასწვრივი, ვიდრე განივი მიმართულებით, შრის წარმოქმნის სიჩქარე მეტია ვენებში (1 მმ-მდე დღე-ღამეში), ვიდრე არტერიებში (0,5 მმ დღე-ღამეში). ენდოთელიუმის რეგენერაციის პროცესები ირღვევა ჰიპერქოლესტერინემიის, ჰიპერტენზიის, დაბერებისა და განმეორებითი დაზიანებებისას.



ევროპის გულსისხლძარღვთა საზოგადოების 39 კონგრესი. 1990. ბუდაპეშტი, უნგრეთი.
მარცხნიდან მარჯვნივ: გიორგი აბზიანიძე, ბუდაპეშტის სისხლძარღვთა ცენ-ტრის პროფესორი გიორგი დამენია, იგორ მიქაძე.



ბერლინის სისხლძარღვთა ქირურგიის ცენტრის სისხლძარღვთა ლაბორატორიაში. დგას გიორგი აბზიანიძე, სხედან მზია მაისურაძე, იგორ მიქაძე.

IV
თავი

უჯრედთა კულტივირების ძირითადი ცნებები

უჯრედების, ქსოვილებისა და ორგანოების კულტივირების მეთოდი დღეისათვის საყოველთაოდაა ცნობილი და ფართოდ გამოიყენება.

უჯრედთა კულტურა არის ქსოვილებისა და ორგანოების იზოლირებული უჯრედების გაზრდა *in vitro* ხელოვნურ საკვებ გარემოზე ასეპტიკურ პირობებში.

უჯრედთა კულტურა წარმოადგენს გენეტიკურად იმ ერთგვაროვანი უჯრედების ჰომოგენურ პოპულაციას, რომელიც იზრდება და მრავლდება მუდმივ პირობებში. არსებობს უჯრედების სუსპენზიური და მიმაგრებული ანუ ერთშრიანი კულტურა.

ქსოვილის კულტურა ეწოდება მთლიანი მრავალუჯრედიანი ორგანიზმიდან გამოყოფილ ნაწილს, მოთავსებულს საკვებ გარემოში, რომელშიც შესაძლებელია უჯრედების სიცოცხლისათვის ზრდა და გამრავლებისათვის აუცილებელი ყველა პირობის შენარჩუნება.

ბიოტექნოლოგია არის მეცნიერებისა და წარმოების დარგი, რომელშიც ბიოლოგიური სისტემებით და პროცესებით მიღებულია ეკონომიკურად მნიშვნელოვანი ნივთიერებები და პროდუქტები. ამისათვის გამოყენებულია მიკროორგანიზმები, მცენარეებისა და ცხოველების კულტივირებული უჯრედები, ფერმენტული სისტემები, უჯრედული და გენური ინჟინერიის მეთოდებით შექმნილი სიცოცხლის ხელოვნური ფორმები. ეკონომიკურად მნიშვნელოვანი ნივთიერებების მაპროდუცირებელი უჯრედებისა და ქსოვილების საწარმოო გაზრდა ბიოტექნოლოგიის ახალ მიმართულებას წარ-

მოადგენს. თუკი ტრადიციული ბიოტექნოლოგია ბიოლოგიურად აქტიური ნივთიერებების მისაღებად იყენებდა მთლიან ორგანიზმებს – მიკროორგანიზმებს, ცხოველებს, თანამედროვე ბიოტექნოლოგია მიმართულია უჯრედოვანი ტექნოლოგიებისაკენ, რომლებიც თავისუფალი და იმობილიზებული უჯრედების კულტივირებაზეა დაფუძნებული.

ორგანიზმის გარეშე უჯრედებისა და ქსოვილების კულტივირების ტექნიკის განვითარების შედეგად დადგა საკითხი *in vitro* ანგიოგენეზის მოდელირების შესახებ. თავდაპირველად მოხერხდა ქსოვილოვანი კულტურის სახით მსხვილი სისხლძარღვების ენდოთელური და გლუვკუნთოვანი უჯრედების გაზრდა. შემდგომში მიკროსისხლძარღვებიდან გამოყვეს ენდოთელური უჯრედები, პერიციტები და სისხლძარღვოვანი კალაპოტის სხვა უჯრედოვანი კომპონენტები. შემუშავებულია სისხლძარღვთა სისტემის მკაცრად განსაზღვრული სეგმენტებიდან ენდოთელიოციტების გამოყოფის მეთოდები სისხლძარღვების შესასწავლი ჰემოცირკულაციის დონის შესაბამისი დიამეტრის მინის ბურთულებით ანტერეტროგრადული პერფუზიით.

ენდოთელური უჯრედების ორგანიზმის გარეშე კულტივირება მკვლევარს უნიკალურ შესაძლებლობას აძლევს შეისწავლოს მათი "ქცევა" ყველაზე უფრო "სუფთა" მდგომარეობაში, *in situ* ექსპერიმენტში ძნელად გასათვალისწინებელი ჰემოდინამიკური და ნეიროჰუმორული ფაქტორების გავლენის გარეშე, გამორიცხავს რა (ან მოდელირებას გაუკეთებს) ენდოთელიოციტებსა და სხვა ტიპის უჯრედებს შორის ურთიერთქმედებას. ენდოთელური უჯრედების კულტურა წარმოადგენს უნიკალურ მოდელურ სისტემას ანგიოგენეზის მექანიზმების შესასწავლად.

პირველად ანგიოგენეზის *in vitro* ფენომენი უჯრედულ სისტემაზე კვლავწარმოებულ იქნა 1980 წელს (Folkman J., Haudenschild C., Nature, 1980, v. 288, p. 275-288): ადამიანის კანის მიკროსისხლძარღვების ენდოთელიოციტები ქმნიდნენ მილაკოვან კონსტრუქციებს სიმსივნური უჯრედებით კონდიცირებულ და აორტის ენდოთელური უჯრედების მიერ კლონირებულ გარემოში. დათესვიდან 20-40 დღეში კოლონიის ცენტრისა და პერიფერიის საზღვარზე ნიმუშების 50%-ში წარმოიქმნა კაპილარისებრი მილაკები. უჯრედებს ჰქონდა კაპილარული ენდოთელიუმის ყველა მახასიათებელი და იზრდებოდა სხვა უჯრედების (ფიბრობლასტები, პოხიერი უჯრედები) არარსებობის პირობებში, რომლებიც, როგორც

წესი, აუცილებელია *in situ* ანგიოგენეზისათვის. თავიდან ენდოთელიოციტში წარმოიქმნებოდა ცილინდრული ვაკუოლი, შემდეგ ერთმანეთს ერწყმებოდა მეზობელი უჯრედების ვაკუოლები და იქმნებოდა მილაკები, რომლებიც ერთმანეთთან აკავშირებდა ამ ენდოთელიოციტებს. მას შემდეგ, რაც ერთდებოდა 4-5 ენდოთელიოციტი, ჩნდებოდა კაპილარისებრი მილაკების მჭიდრო ქსელი. მილაკები ამოვსებული იყო ნაწილობრივ ფიბრილარული, ნაწილობრივ მემბრანული, ნაწილობრივ კი – ამორფული მასალით, რომელიც შემდგომ ხშირ შემთხვევაში შეიწოვებოდა. გამჭოლი ელექტრონული მიკროსკოპით დადგინდა, რომ მილაკი ენდოთელიოციტის ციტოპლაზმით იყო გარშემორტყმული.

აღმოჩნდა, რომ თუ ადამიანის ჭიპის ბაგირაკის ენდოთელურ უჯრედებს გავზრდით ადამიანის ფიბრონექტინით დაფარულ სუბსტრატზე კულტივირების გარემოში ჰიპოთალამური ზრდის ფაქტორის დამატებით, შემდგომ პასაჟებში კი სპეციფიკური დანამატების შეტანას შევწყვეტთ, 4-6 კვირაში ენდოთელიოციტები შექმნიან მილაკებს, რომლებიც ერთი ბოლოთი სუბსტრატზეა მიმაგრებული; მეორეული ტიპის ზრდის გამოვლინება დროში ჩვეულებრივ ემთხვევა ენდოთელური უჯრედების მიერ პროსტაციკლინის გამომუშავების გაძლიერებას (Maciag T. et al., 1983).

in vitro შესაძლებელი გახდა კუნთოვანი და ცხიმოვანი ქსოვილის მიკროსისხლძარღვების ენდოთელიოციტებისაგან შემდგარი სისხლძარღვისებრი მილაკების სამგანზომილებიანი ქსელის შექმნა. ამ მიზნით, კუნთოვანი ან ცხიმოვანი ქსოვილის ნაჭერი თავსდება ფიბრინის ან კოლაგენის გელში. ერთი დღის შემდეგ ჩნდება მოკლე ენდოთელური ჭიმები, რომლებიც ქსოვილიდან იწყება და სწრაფად გრძელდება. მე-5-6 დღეს გელში წარმოიქმნება ანასტომოზირებადი უჯრედული სამგანზომილებიანი ქსელი. აღნიშნულ წანაზარდებში შეიმჩნევა სანათურის არსებობა. ენდოთელური მილაკები უწყვეტია. ბაზალურ ზედაპირზე გამოვლინდა ნიეთიერება, რომელიც აგებულებით ბაზალური მემბრანის მსგავსი იყო (Montesano R. et al., J. 1985; Montesano R. et al., 1987).

უჯრედების კულტურებთან სამუშაოდ აუცილებელია, მუშაობის დროს გამოყენებული ძირითადი ცნებების გარკვევა. მაგალითად, ცხოველისაგან მიღებულ და კულტურაში შენარჩუნებულ უჯრედებს პირველადი უჯრედები ეწოდება, სანამ არ მოხდება მათი სუბკულტივირება. ჩვეულებრივ, ასეთ უჯრედებს ნულოვან პასაჟს უწოდებენ და ენდოთელიუმის შემთხვევაში აღნიშნავენ 0-

ით. სრული მონოშრის მიღების შემდეგ, პირველად კულტურას გადარგავენ ორ ან მეტ პეტრის ფინჯანსე, ან ფლაკონსე. უჯრედების გადარგვისას (სუბკულტივირება) ყოველი შემდგომი პასაჟი აღინიშნება E_1, E_2, E_3 და ა.შ.

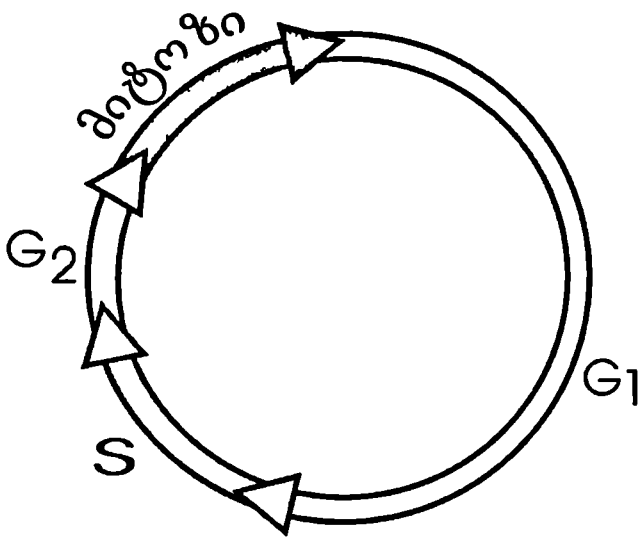
ისეთი უჯრედოვანი კულტურები, როგორიც ენდოთელურია, ერთმანეთთან მჭიდრო კავშირის მიღწევისას შეაჩერებენ თავის ზრდას და დაყოფას. როდესაც ორი უჯრედი ერთმანეთს უახლოვდება, კონტაქტის ზონაში წყდება უჯრედის მემბრანის სპეციფიკური მოძრაობა, უჯრედებს არ შეუძლია გადაფარონ ერთმანეთი და ქმნიან ერთუჯრედოვან მონოშრეს. ამ ფენომენს კონტაქტური დამუხრუჭება ეწოდება.

ახალ ფინჯნებში ან ფლაკონებში გადარგვისას უჯრედების ზრდა კელავ განახლდება ლაგ-ფაზად წოდებული ადაპტაციური პერიოდის გაელის შემდეგ. ლაგ-ფაზა შეიძლება მაქსიმალურად იქნას შემცირებული, თუ გადარგვისას თავიდან ავიცილებთ უჯრედების დაზიანებას. ზრდის სისწრაფის შემცირებას აგრეთვე ხელს უწყობს უჯრედების დაბალი სიმჭიდროვე გადარგვისას. თავდაპირველად უჯრედები ადაპტირებას ახდენენ ახალ გარემო პირობებთან და კონდიცირებას უკეთებენ საკვებ გარემოს.

მზარდი უჯრედები ხასიათდება მოვლენათა თანამიმდევრობით, რასაც მათ გაორმაგებამდე მიეყავართ. გაჩენიდან დაყოფამდე უჯრედი გადის ე.წ. უჯრედულ ციკლს, რომელიც შემდეგი პერიოდებისგან შედგება – G_1, S, G_2 და M (სურ. 9). უჯრედის წარმოშობასა და შვილეულ უჯრედებად დაყოფას შორის მიმდინარე მოვლენათა თანამიმდევრობას უჯრედული ციკლი ეწოდება. ციკლი შედგება სამი ძირითადი სტადიისაგან – ინტერფაზა, მიტოზი, ციტოკინეზი.

ინტერფაზა არის სინთეზისა და ზრდის პერიოდი. უჯრედში მიმდინარეობს მისთვის დამახასიათებელი ყველა ფუნქციის განხორციელებისათვის აუცილებელი მრავალი ნივთიერების ბიოსინთეზი.

G_1 პერიოდი – პერესინთეზური, ხასიათდება მიტოქონდრიების, ქლოროპლასტების (მცენარეებში), ენდოპლაზმური ბადის, ლიზოსომების, გოლჯის აპარატის, ვაკუოლებისა და ბუშტუკების გაჩენით. ბირთვაკი გამოიმუშავებს რ-რნმ, ი-რნმ, ტ-რნმ; წარმოიქმნება რიბოსომები; უჯრედი ახდენს სტრუქტურული და ფუნქციური უჯრედების სინთეზს. მიმდინარეობს ინტენსიური ნივთიერებათა ცვლა, რომელსაც ფერმენტები არეგულირებს. უჯრედი იზრდება.



სურ. 9. უჯრედული ციკლის სქემატური გამოსახულება.

უჯრედები, რომლებიც დიდი ხნის განმავლობაში რჩება G_1 ფაზაში, კარგავს დნმ-ს სინთეზთან დაკავშირებულ ზოგიერთ ფერმენტს. ასეთ უჯრედებზე ამბობენ, რომ ისინი ციკლის გარეშე ან G_0 ფაზაში არიან. G_0 ფაზიდან გამოსასვლელად უჯრედს სჭირდება გარკვეული მასტიმულირებელი ფაქტორის მოქმედება.

S პერიოდი არის ბირთვში დნმ-ს რედუპლიკაციის პერიოდი. მიმდინარეობს ჰისტონებად წოდებული ცილების იმ მოლეკულების სინთეზი, რომლებსაც უკავშირდება დნმ-ს ყოველი ძაფი. ყოველი ქრომოსომა გადაიქცევა ორ ქრომატიდად, ე.ი. ორ ჰომოლოგიურ ქრომოსომაში ოთხი ქრომატიდია.

G_2 პოსტსინთეზური პერიოდი – მიმდინარეობს ინტენსიური ბიოსინთეზის პროცესები. იყოფა მიტოქონდრიები და ქრომოპლასტები. იზრდება ენერგეტიკული მარაგი, გროვდება ატფ. ხდება ცენტრიოლების რედუპლიკაცია და იწყება გაყოფის თითისტარის წარმოქმნა.

უჯრედების კულტურასა და ორგანიზმში G_2, M და S პერიოდების ხანგრძლივობა ერთნაირია და განსხვავდება G_1-ს ხანგრძლივობისაგან.

M მიტოზი (კარიოკინეზი) არის ბირთვის არაპირდაპირი დაყოფა, რომლის დროსაც ქრომატიდები სცილდება ერთმანეთს და ქრომოსომების სახით ორ შვილეულ უჯრედს შორის ნაწილდება. უჯრედების მიტოზური დაყოფის შედეგად იზრდება მათი რიცხვი, იგი უზრუნველყოფს ყველა უმაღლეს ცხოველსა და მცენარეში უჯრედების ზრდას, რეგენერაციასა და ჩანაცვლებას. ერთუჯრედიან ორგანიზმებში მიტოზი უსქესო გამრავლების მექანიზმის როლს ასრულებს, რის შედეგადაც იზრდება მათი რაოდენობა. მიტოზი უწყვეტი პროცესია, რომელიც პირობითად შემდეგ ოთხ ფაზადაა დაყოფილი:

პროფაზა უჯრედის დაყოფის ყველაზე ხანგრძლივი ფაზაა. სპირალიზაციისა და კონდენსაციის შედეგად ქრომოსომების ქრომატიდები მოკლდება და სქელდება, მოცემული სახეობისათვის დამახასიათებელ ფორმას ღებულობს, მკვრივი და მოკლე ხდება. თითოეული ქრომოსომა შედგება ორი დაგრეხილი ქრომატიდისაგან, რომლებიც შეერთებულია ცენტრომერის რაიონში. პროფაზის ბოლოს იწყება ბირთვის გარსის დაშლა და ბირთვაკი ქრება.

მეტაფაზა. ქრომოსომები განლაგდება უჯრედის ეკვატორზე ერთ სიბრტყეში და წარმოქმნის მეტაფაზურ (ეკვატორულ) ფირფიტას. ყოველი ქრომოსომის ცენტრომერა განლაგდება მკაცრად უჯრედის ეკვატორის სიბრტყეში, ქრომოსომების მხრები კი მიმართულია თითისტარის ძაფების პარალელურად. მეტაფაზაში კარგად ჩანს ყოველი ქრომოსომის მორფოლოგიური აგებულება და ზომა. მიკრომილაკებისაგან წარმოქმნილი დაყოფის თითისტარის ძაფები მაგრდება ქრომატიდების ცენტრომერებსა და ცენტრიოლებზე.

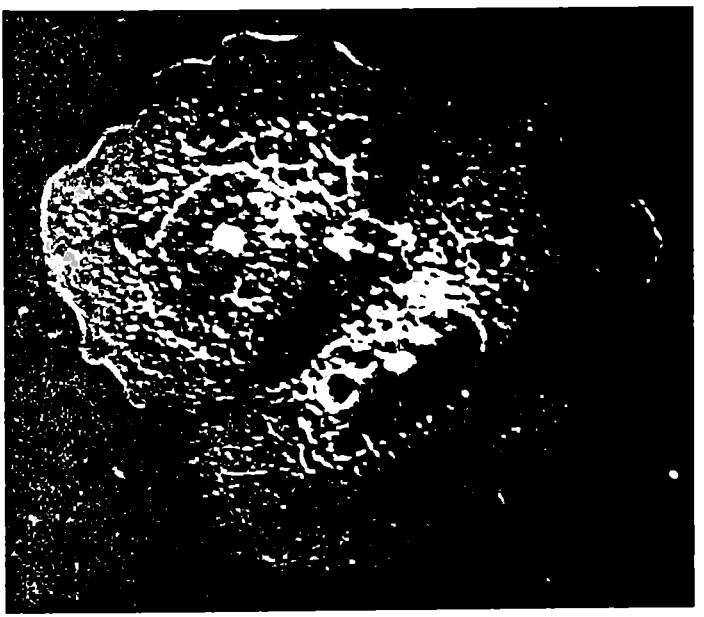
ანაფაზა ძალიან ხანმოკლე სტადიაა. ყოველი ცენტრომერა იხლიჩება ორად და თითისტარის ძაფები შვილეულ ცენტრომერებს საპირისპირო პოლუსებისაკენ ექაჩება. ცენტრომერები ექაჩება ერთმანეთისაგან გამოყოფილ ქრომატიდებს, რომელთაც ახლა ქრომოსომები ეწოდება.

ტელოფაზა. ქრომოსომები აღწევს უჯრედის პოლუსებს, დესპირალიზდება, გრძელდება და მათი მკაფიოდ გარჩევა უკვე შეუძლებელია. თითისტარის ძაფები იშლება და ცენტრიოლები რეპლიცირდება. ქრომოსომების გარშემო ყოველ პოლუსზე წარმოიქმნება ბირთვის გარსი. ხელახლა ჩნდება ბირთვაკი. ტელო-

ფაზას შეიძლება მაშინვე მოსდევდეს ციტოკინეზი (მთელი უჯრედის ორად გაყოფა).

ციტოკინეზი არის შვილეულ უჯრედებს შორის ციტოპლაზმის გაყოფის პროცესი. ცხოველურ უჯრედებში ეკვატორის სიბრტყეზე ნიდება ღარი, რომელიც თანდათანობით ღრმავდება და ციტოპლაზმას ორ ნახევრად – შვილეულ უჯრედებად ყოფს. მცენარეებში თითისტარის ეკვატორულ რაიონში წარმოიქმნება უჯრედოვანი ტიხარი, რომელიც იზრდება ყველა მიმართულებით და უჯრედის კედელს აღწევს.

მიტოზის დასაწყისში უჯრედი ბურთის ფორმას იღებს, ბირთვი კი სახეს იცვლის. ამ დროს უჯრედი სუსტადაა მიმაგრებული სუბსტრატს და მოცილება ადვილია უბრალო შენჯღრევით ან მსუბუქი ტრიპსინიზაციით. ამრიგად, შესაძლებელია მიტოზური უჯრედების შეგროვება.



სურ. 10. ადამიანის ჭიპის ვენის ენდოთელური უჯრედები ჟელატინით დამუშავებული კულტურალური პლასტმასის ზედაპირზე. დასრულებული მიტოზი. მემ. გადიდება 2000.

გენერაციის დრო ყველა უჯრედისათვის ერთნაირი არ არის და ამიტომ პოპულაციის გაორმაგების დრო ნაკლებია ცალკე აღებული უჯრედის გენერაციის დროზე. უმრავლეს უჯრედულ პოპულაციაში ყველა უჯრედი არ მრაველდება – უჯრედების გარკვეული ნაწილი არ განიცდის პროლიფერაციას.

მზარდი უჯრედების ფრაქციის ანუ პროლიფერაციული პულის სიდიდე განისაზღვრება შემდეგი შეფარდებით:

პროლიფერირებადი უჯრედების რაოდენობა

უჯრედების საერთო რაოდენობა

ასეთ კულტურაში უჯრედების საერთო რაოდენობის გაორმაგებისათვის საჭირო დრო არ უდრის უჯრედული ციკლის ანუ გენერაციის დროს. პროლიფერაციული პულის შემცირება შეიძლება მოხდეს შეუქცევადი დიფერენცირების, უჯრედის G_0 ფაზაში ან A მდგომარეობაში შესვლის ან მისი დაღუპვის შედეგად.

4.1. აიროვანი ცვლა, ჭურჭელი, სტერილიზაცია

ენდოთელური უჯრედების წარმატებული კულტივირებისათვის აუცილებელია, რომ კულტურა 5%-იანი CO_2-ის ჰაერთან ნარევში იმყოფებოდეს. ეს უზრუნველყოფს საჭირო pH-ის შენარჩუნებას. pH-ის კონტროლირება ხდება ფენოლფთალეინის ფერის მიხედვით. ეს რეჟიმი აგრეთვე აუცილებელია გარემოს HEPES ბუფერით ბუფერირებისას. აიროვანი ცვლის უზრუნველყოფა ხდება აირგამდინარე თერმოსტატში თავახდილი პეტრის ფინჯნების ან ფლაკონების გამოყენებით. ამჟამად დიდი რაოდეობით აწარმოებენ პლასტმასის ერთჯერად ჭურჭელს, რაც მნიშვნელოვნად აადვილებს კულტურალურ სამუშაოს. პლასტმასის ჭურჭელი სტერილური მზადდება. გარდა უამრავი საზღვარგარეთული ფირმის (Nunk, Falcon, Costar, Flow) ნაწარმისა, შესაძლებელია რუსული წარმოების იაფი პლასტმასის პეტრის ფინჯნების გამოყენება (40 და 90 მმ დიამეტრი).

თუმცა სამუშაოს პროცესში გამოიყენება არა მარტო ერთჯერადი ჭურჭელი, არამედ შუშის ბოთლები, პიპეტები, კანულები და სხვადახვა ინსტრუმენტები.

კულტურაში უჯრედები საჭიროებს ძალიან სკრუპულოზურ მუშაობას, იდეალური სისუფთაეის შენარჩუნებას. მუშაობის დროს ყურადღება უნდა მიექცეს ხელების სისუფთაეეს. ხელები აუცილე-

ბლად უნდა დაიბანოთ საპნით და სპირტით დაიმუშაოთ მუშაობის დაწყების წინ. მუშაობის შემდეგ დასვრილი ჭურჭელი უნდა ჩაალბოთ სადეზინფექციო ხსნარში მთელი ღამით, რის შემდეგაც კარგად გარეცხოთ წყლით და დისტილირებულ წყალში გააელოთ.

სტერილიზაციის ცნობილი მეთოდებიდან ჩვენ ვიყენებდით ავტოკლავირებას, სტერილიზაციას ცხელი ჰაერით, დასხივებითა და ფილტრირებით.

ცხელი ჰაერით სტერილიზაციისათვის მინის ჭურჭელსა და ლითონის ინსტრუმენტებს ვახურებდით 180°C-მდე ორი საათის განმავლობაში. ბოთლებს წინასწარ ვახურავდით თავზე ალუმინის კილიტას. ლითონის ჩასახრახნ სახურავებს ცალკე ვფუთავდით. სტერილურობაზე კონტროლისათვის საჭიროა სასტერილიზაციო ქაღალდის გამოყენება.

რეზინის საცობები, ფილტრების დამჭერები, ფილტრები და ა. შ. სტერილდება ცხელი ორთქლით. საფილტრაციო მოწყობილობა შეიძლება გასტერილდეს აწყობილი სახით. ამისათვის არაა აუცილებელი ავტოკლავის შეძენა, შესაძლებელია სამედიცინო დაწესებულებებში არსებული ავტოკლავების გამოყენება.

კულტივირებისათვის საჭირო ხსნარების სტერილიზაცია ხორციელდება მემბრანული ფილტრების საშუალებით. ჩვენ ვიყენებდით ფირმა Millipor Corp.-ის მემბრანულ ფილტრებს. როგორ გამოვიყენოთ სწორად ფილტრები შემცირებადი ფორებით. თავდაპირველად ხსნარები იფილტრება ფილტრის წინამორბედში, შემდეგ კი — 0,45 და 0,22 მკმ ზომის ფორებიან ფილტრებში.

მცირე მოცულობის სითხის გასაფილტრად მემბრანული ფილტრები იდგმება პლასტმასის ფილტრის დამჭერში, უერთდება საჭირო ხსნარის შემცველ შპრიცს. უფრო იოლია, ფილტრაცია თავდაპირველად ვაწარმოოთ არასტერილურ პირობებში, ასეთი მომზადების შემდეგ კი საბოლოოდ გავფილტროთ ლამინარულ კარადაში. უმჯობესია, საბოლოო ფილტრაცია ერთჯერადი სტერილური ფილტრებით ვაწარმოოთ. როგორც წესი, ასეთი ფილტრაცია ხსნარების მაღალ სტერილობას უზრუნველყოფს.

4.2. გადარგვა

მრავალი ერთშრიანი უჯრედი სუბსტრატზე მაგრდება მუკოპროტეიდებისა და კოლაგენის მეშვეობით მათი მთლიანობის შესანარჩუნებლად აუცილებელია Ca-ისა და Mg-ის ორვალენტიანი

იონები. ამის გამო, მონოშრიდან უჯრედების გამოსაყოფად გამოიყენება პროტეაზების ხსნარები, ორვალენტიანი იონების მოსაშორებლად კი ეთილენდიამინტეტრაძმარმჟავა.

ბოლო წლებში ყველაზე ფართოდ იყენებენ პროტეოლიზურ ფერმენტს — ტრიპსინს. ამჟამად უჯრედთა კულტურებისათვის ტრიპსინს ამზადებენ როგორც ფხვნილის, ისე სტანდარტული კონცენტრაციის ხსნარების სახით. უჯრედთა გადასარგველად ჩვეულებრივ გამოიყენება ტრიპსინ-ციტრატის ან ტრიპსინ-ვერსენის 0,25%-იანი ხსნარი.

უჯრედთა გადარგვისას აუცილებლად უნდა გვახსოვდეს, რომ ტრიპსინის თანხლებით ხანგრძლივი ინკუბაცია აზიანებს უჯრედებს და ზრდის ლაგ-პერიოდს, ზოგ შემთხვევაში კი კლავს კიდევაც უჯრედს. ტრიპსინის ინაქტივაცია ხდება შრატის შემცველი ზრდის გარემოს დამატებით. ჩვენ ზრდის გარემოს ვიყენებდით ადამიანის შრატის 20%-იანი შემცველობით. ამ ხერხით ტრიპსინის ნარჩენი მოქმედება მინიმუმზე დაიყვანება.

კოლაგენაზა ხასიათდება უჯრედებზე მინიმალური დამზიანებელი მოქმედებით როგორც პირველადი უჯრედების გამოყოფისას, ისე გადარგვისას. თუმცა, ეს ფერმენტი საკმაოდ ძვირია, რის გამოც იშვიათად გამოიყენება.

ჩვენ ჩავატარეთ გამოკვლევა კამჩატკური კიბორჩხალას ჰეპატოპანკრეასიდან მიღებული იაფი კოლაგენაზით, რის შედეგად დავრწმუნდით, რომ იგი კულტურალურ საქმიანობაში პრაქტიკულად არ ჩამოუვარდება ეფექტურობით ძვირ მიკრობულ კოლაგენაზას. გამოყოფისა და გადარგვისას ვიყენებდით ფერმენტის გარემო 199-ზე დამზადებულ 0,1-0,3%-იან ხსნარებს.

მახელატებელი აგენტები დამუშავებისას აშორებს ორვალენტიან იონებს, იწვევს უჯრედოვანი მონოშრის დისოციაციას. ამით აიხსნება ტრიპსინის ხსნარის გამოყენება ვერსენთან ერთად. ტრიპსინ-ვერსენის ნარევის დასამზადებლად უნდა შეეურიოთ 1 მოცულობა 0,25%-იანი ტრიპსინი და 4 მოცულობა ვერსენი. ასეთი ხსნარი იყიდება გამზადებული სახით. წარმატებით შეიძლება რუსული ხსნარების გამოყენება.

უჯრედების შეგროვება მექანიკური წესითაც შეიძლება მაშინ, როდესაც გვინდა ფერმენტის მოქმედების გამორიცხვა. ამ მიზნით შესაძლებელია რეზინის საფხეკის დამზადება. მას შემდეგ, რაც უჯრედები მოცილდება სუბსტრატს, უნდა მოხდეს მათი რენსუსპენდირება უფრო ხანგრძლივი დროის განმავლობაში, რათა მიღ-

წეულ იქნას უჯრედთა დისოციაცია. მიუხედავად ყოველივე ამისა, უჯრედები მაინც დიდი კლასტერების ფორმით რჩება, მათი დიდი ნაწილი იღუპება.

4.3. გარემო ენდოთელური უჯრედების კულტივირებისათვის

ენდოთელური უჯრედების კულტივირებისათვის გამოიყენება შემდეგი გარემოები: Mc-Coy (Eskin S. et al., 1987), Waymon (Schwarts S. et al., 1978), იგლის (Ford J. et al., 1981), გარემო 199, რომელსაც დღესდღეობით წამყვანი ადგილი უკავია ცხოველისა და ადამიანის ენდოთელური უჯრედების კულტივირებაში (А. С. Антонов и др., 1980; გ. ა. აბზიანიძე და სხვ. 1989; Allikments E., Danilov 1986; Graham L. et al., 1982; Herring M. et al., 1984; Watkins M. et al., 1984; Hirko M. et al., 1987).

საწარმოო ფირმების კატალოგებში პრაქტიკულად ნებისმიერი ზრდის გარემოს პოვნაა შესაძლებელი. გამოყენებული გარემოები შეიცავს ამინომჟავებს, ვიტამინებს, მარილებს, გლუკოზას და ა.შ. გარემო 199 შეიცავს 60-ზე მეტ სინთეზურ ინგრედიენტს. გარემოების შექმნა ხდება ბალანსირებული ხსნარების საფუძველზე. ამჟამად ყველაზე ფართოდ გამოიყენება ერლისა და ჰენქსის ბალანსირებული ბუფერული მარილის ხსნარები. ასეთ ხსნარებს უშვებენ მზა ან ათმაგი კონცენტრატების სახით. საკულტივაციო გარემოები მზადდება ამ ხსნარების საფუძველზე; დამზადების წესი ეტიკეტზეა მითითებული. ენდოთელური უჯრედების კულტივირებისათვის ერთნაირად გამოდგება როგორც ერლის, ისე ჰენქსის ხსნარების საფუძველზე დამზადებული გარემო 199. შეიძლება სხვა გარემოს, მაგალითად, იგლის გამოყენება.

ზრდის სრული გარემოს შედგენისას, ყველა შემთხვევაში აუცილებელია 10-დან 20%-მდე კონცენტრაციის შრატის დამატება. ადამიანის უჯრედების კულტივირებისას უმჯობესია ადამიანის შრატის გამოყენება, ცხოველების უჯრედების კულტივირებისას კი—ხბოს შრატის დამატება. თუ შრატი უშუალოდ ლაბორატორიაში მზადდება, საჭიროა ჰემოლიზის მინიმუმამდე დაყვანა და მხოლოდ ჯანმრთელი დონორების შრატის დამუშავება. დამზადების შემდეგ შრატი უნდა შეინახოთ -20°C ტემპერატურაზე. ამასთანავე, შრატი ისე უნდა დაფასოვდეს, რომ გალღობის შემდეგ

იგი მთლიანად იქნას გამოყენებული. განმეორებითი გაყინვა-გალღობისას შრატი კარგავს თავის თვისებებს.

4.4. ბუფერები და ბუფერული სისტემები

pH-ის საჭირო მნიშვნელობის შესანარჩუნებლად აუცილებელია ბუფერული სისტემების გამოყენება. კულტურალური გარემოს pH-ის მნიშვნელობა 7,2-7,5-ის ფარგლებში მიიღწევა HEPES/CO_2 სისტემის გამოყენებით. ჰაერში CO_2-ის 5%-იანი კონცენტრაციისას სისტემა უზრუნველყოფს გარემოს pH – 7,4. ბიკარბონატ/CO_2 სისტემის გამოყენება ნაკლებ საიმედოა, თუმცა არ არის გამორიცხული.

ბუფერი HEPES (4-(2-ჰიდროქსიეთილ)-1-პიპერაზინეთან-სულფონის მჟავა) გამოიყენება კონცენტრაციით 10-25 მ.

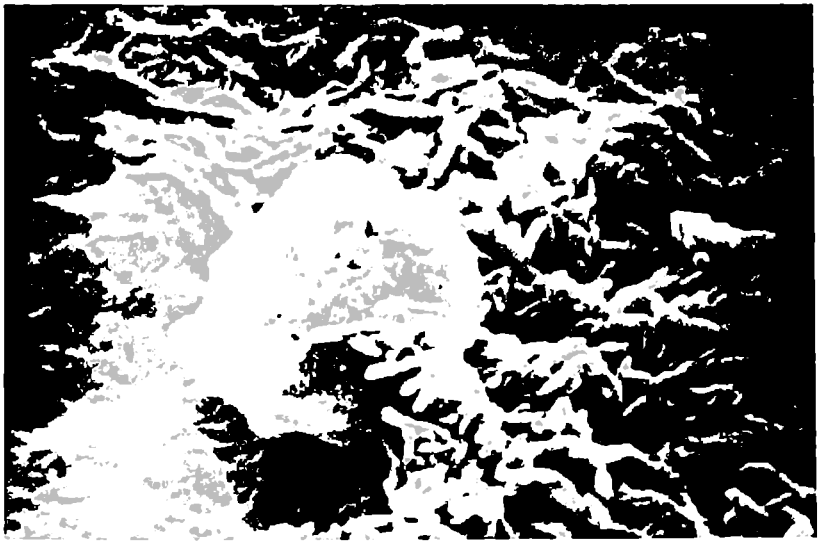
4.5. კულტურის დაბინძურება

კულტურის დაბინძურებასთან საბრძოლველად გამოიყენება ანტიბიოტიკები. ბაქტერიების ზრდის დასათრგუნად ძირითადად იხმარება პენიცილინი და სტრეპტომიცინსულფატი (სურ. 11). 100-500 ერთ/მლ კონცენტრაციის პენიცილინი თრგუნავს უმეტესი გრამდადებითი ბაქტერიების ზრდას, 100 მკგ/მლ კონცენტრაციის სტრეპტომიცინსულფატი ეფექტურად თრგუნავს გრამუარყოფითი ბაქტერიების ზრდას. მიკოპლაზმასთან საბრძოლველად აქტიურია ფუნგიზონი და ვანომიცინი, კონცენტრაციით 100 მკგ/მლ.

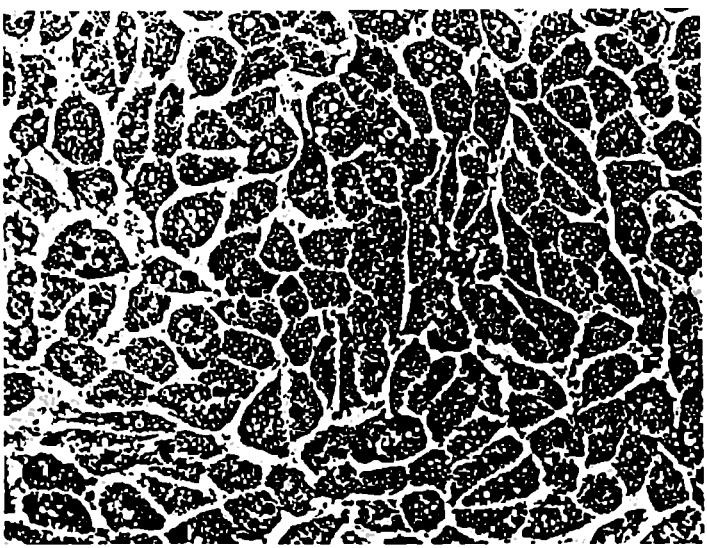
ცნობილია, რომ ანტიბიოტიკების მაღალი კონცენტრაციები უჯრედთა კულტურაზე ტოქსიკურ ზემოქმედებას ახდენს. მაგალითად, 500 მკგ/მლ-ზე მეტი კონცენტრაციის პენიცილინი იწვევს ციტოპლაზმის ვაკუოლიზაციას (სურ. 12). გარემოს გამოცვლისას უჯრედები ვეღარ აღიდგენს თავდაპირველ მდგომარეობას, დეგენერირდება და იჭმუხნება.

4.6. ზრდის ფაქტორები

განსაკუთრებულ ყურადღებას იმსახურებს ზრდის ფაქტორები. მათი გამოყენებით შესაძლებელია კარგი შედეგების მიღწევა ენდოთელიუმის კულტივირებაში. სამოცდაათიან წლებში ცხოველთა



სურ. 11. ქსენოტრანსფუზიის სედიმენტზე ენდოთელიუმის კულტურის ბაქტერიული ჩანასახვა. მეტ. გად. 4500.



სურ. 12. ადამიანის ჭიპის ვენის ენდოთელური უჯრედის ვაკუოლიზებული ციტოპლაზმა 500 მკგ/მლ კონცენტრაციის პენიცილინის დამატების შემდეგ. ფაზური კონტრასტი. გად. 300.

ტეინიდან გამოყვეს პოლიპეპტიდი, რომელსაც ჰქონდა ფიბრობლასტების ზრდის სტიმულირების ეფექტი. შემდგომმა შესწავლამ გვიჩვენა, რომ ფიბრობლასტების ზრდის ფაქტორი შეიძლება რამდენიმე ფრაქციად დაიყოს. გოსპადოროვიჩმა და თანაავტორებმა მსხვილი რქოსანი საქონლის თირეომასტიმულირებელი და მალუთეინიზებელი ჰორმონიდან, აგრეთვე ჰიპოფიზის ექსტრაქტიდან გამოყვეს მიტოგენური ფაქტორი, რომელსაც დაარქვეს ფიბრობლასტების ზრდის ფაქტორი. ფიბრობლასტების ზრდის ფაქტორთა ოჯახის მოლეკულური მასა 14000-18000 ფარგლებში მერყეობს (Gospodarowicz D. et al., 1975; Gospodarowicz D. et al., 1976; Gospodarowicz D. et al., 1978; Maciag T. et al., 1982; Maciag T. et al., 1984). ფიბრობლასტების ზრდის ფაქტორი ასტიმულირებს ადამიანის ფიბრობლასტების ზრდას (Gospodarowicz D. et al., 1972), გლიური უჯრედების პროლიფერაციას (Gambarini A.G. et al., 1982). განსაკუთრებით საინტერესოა ფიბრობლასტების ზრდის ფაქტორის გავლენა ენდოთელური უჯრედების ზრდაზე. ფიბრობლასტების ზრდის ფაქტორი ასტიმულირებს ადამიანის ჭიპის ვენის, ძაღლის აორტისა და საუღლე ვენის ენდოთელური უჯრედების პროლიფერაციას (ი. შ. მიქაძე, გ. ა. აბზიანიძე 1987; ი. შ. მიქაძე 1990; Allikments E., Danilov S., 1986).

H. Sasaki-მ თანაავტორებთან ერთად (1989), ზრდის ფაქტორი გამოყო გულის კუნთის მიოციტებიდან, რომელიც ფიბრობლასტების ზრდის ფაქტორი გამოდგა.

ფიბრობლასტების ზრდის ფაქტორი ვერ აღმოაჩინეს ღვიძლში, ჩონჩხის კუნთებში, თირკმლებსა და თირკმელზედა ჯირკვლებში (Gospodariwicz D. et al., 1982), თუმცა, თავად ფიბრობლასტებს ენდოთელური უჯრედების ზრდის მასტიმულირებელი ზრდის ფაქტორის პროდუცირების უნარი აქვს (Connolly D.T. 1987).

დღესდღეობით აქტიურად შეისწავლება ზრდის ფაქტორების გავლენა ანგიოგენეზსა და სისხლძარღვთა პროთეზების მიხორცებაზე (Golden M.A. et al., 1990; Antonio V. et al., 1996; Isner J.M. et al., 1996; Halloran B.G. et al., 1996; Sidawy Anton N. et al., 1996; Kipshidze N., Carlos S.I. 1998; Roland Fasol 1999).

ცნობილია, რომ ენდოთელურ უჯრედებს ქსოვილის კულტურაში *in vitro* შეუძლია სამგანზომილებიან ბადისებრ სტრუქტურად თავისთავად გარდაიქმნას სხვადასხვა ენდოთელური უჯრედების ციტოპლაზმური წანაზარდების შეერთების შედეგად. ამასთან, ცალკეულ ენდოთელურ უჯრედებში აღინიშნება ეკ-

კუოლების წარმოქმნა, სხვადასხვა ენდოთელიოციტების ვაკუოლების შერწყმა. R. et al., Montesano-მ (1986) აჩვენა, რომ ფიბრობლასტების ზრდის ფაქტორი წარმოადგენს მძლავრ მიტოგენს სისხლძარღვოვანი და კაპილარული ენდოთელური უჯრედებისათვის. *in vitro* კოლაგენის სამგანზომილებიანი მატრიცისაგან შემდგარი ანგიოგენეზის მოდელის გამოყენებით მიიღო ენდოთელური უჯრედების იმ მილაკების დამახასიათებელი ზრდა, რომლებიც სისხლის კაპილარების მსგავსია.

განსაკუთრებული ყურადღება ექცევა სისხლძარღვოვანი ენდოთელიუმის ზრდის ფაქტორს (VEGF), რომელიც სამი ფორმით არსებობს: VEGF120, VEGF164 და VEGF188. ორგანიზმში სისხლძარღვოვანი ენდოთელიუმის ზრდის ფაქტორის შემცველობა 0,91-1,30 გ/ლ-ს შეადგენს. სისხლის შრატში აღინიშნება მისი შემცველობის მომატება ორსულ ქალებში 2,13 გ/ლ-მდე (Evans P. et al., 1997). საინტერესოა აღინიშნოს, რომ სისხლძარღვოვანი ენდოთელიუმის ზრდის ფაქტორის შემცველობა კლებულობს მწეველების სისხლში (Evans P. et al., 1997). აუცილებელია გავითვალისწინოთ, რომ პოლიპეპტიდური ზრდის ფაქტორების მიტოგენური ზემოქმედება დამოკიდებულია გარკვეული პირობების არსებობაზე. მაგალითად, ჰიპოქსია წარმოადგენს სისხლძარღვოვანი ენდოთელიუმის ზრდის ფაქტორის პროდუქციის მძლავრ რეგულატორს (Plate, Karl H. 1996; Tsurumi Y., 1996; Kipshidze N., Carlos S.I., 1998).

გარდა მასტიმულირებელი გავლენისა მიტოზურ აქტივობასა და დნმ-ს რეპლიკაციაზე, ზრდის ფაქტორები გავლენას ახდენს იონების, გლუკოზისა და ამინომჟავების ტრანსპორტზე უჯრედის შიგნით. ამის დადასტურებაა ის, რომ ინსულინი აქტიურ მიტოგენს წარმოადგენს (Balk S.D. et al., 1982).

ვარაუდობენ, რომ პოლიტეტრაფტორეთილენის არტერიულ პროთეზებს აქვს ზრდის ფაქტორების პროდუცირების სტიმულირების უნარი, რაც მიოინტიმურ ჰიპერპლაზიას იწვევს (Halloran B.G. et al., 1996; Antonio V. et al., 1996). მაგალითად, IGF-I მნიშვნელოვან როლს ასრულებს არტერიის კედლის უჯრედული კომპონენტების პროლიფერაციაში და ეს ერთ-ერთი წამყვანი ფაქტორია ნეოანგიოგენეზის ჰიპერპლასტიკური პროცესებისას (Sidawy Anton N. et al., 1996).

თრომბოციტებიდან გამოყოფილია ზრდის ცილოვანი ფაქტორი, რომელიც აქტიურ მონაწილეობას ღებულობს სისხლძარღვის

კედლის რეგენერაციაში. PDGF – თრომბოციტებიდან გამოყოფილი ზრდის ფაქტორი შედგება ორი პეპტიდური ჯაჭვის A და B დიმერული კომბინაციებისაგან: AA, AB, BB. PDGF მოლეკულებს აქვთ მიტოგენური აქტივობა გლუვკუნთოვანი უჯრედების მიმართ *in vitro* და ცნობილია, რომ მას წარმოქმნიან ენდოთელური უჯრედები, მაკროფაგები, ფიბრობლასტები (Golden M.A. et al., 1990). PDGF მიტოგენური ეფექტი გლუვკუნთოვან უჯრედებზე გაცილებით ძლიერია პროთეზის ნეოინტიმაში, ვიდრე ნატიურ აორტაში (Golden M.A. et al., 1990). არსებობს აზრი, რომ ფიბრობლასტების ზრდის ფაქტორს შეუძლია მეტი ეფექტურობით შეცვალოს თრომბოციტებიდან გამოყოფილი ზრდის ფაქტორის მოქმედება კულტივირებადი უჯრედების გარკვეული ტიპების შემთხვევაში (Dicker P. et al., 1981; Katoh Y. et al., 1982).

სხვა პროტეინი, რომელიც არეგულირებს გლუვკუნთოვანი უჯრედების პროლიფერაციას, არის TGF – ზრდის მატრანსფორმირებელი ფაქტორი. TGF მიტოგენური ეფექტი მერყეობს, დამოკიდებულია მრავალ მიზეზზე და სხვა ზრდის ფაქტორების თანაარსებობაზე (Golden M.A. et al., 1990). A. Baird-ისა და T. Durkin-ის (1986) გამოკვლევებმა ცხადყო, რომ β-TGF-ს შეუძლია სისხლძარღვებისა და კაპილარების ენდოთელიუმზე ფიბრობლასტების ზრდის ფაქტორის მასტიმულირებელი პროლიფერაციული აქტივობის ინჰიბირება.

ფიბრობლასტების ზრდის ფაქტორთა ოჯახი მოიცავს სულ მცირე ათ წევრს, რომელიც მოქმედების ფართო სპექტრით ხასიათდება – FGF-1-9. ფიბრობლასტების ზრდის ფაქტორის ძირითადი მოლეკულა ცნობილია, როგორც FGF-2 ანუ ძირითადი – FGF, რომელიც ასტიმულირებს ენდოთელური უჯრედების, გლუვკუნთოვანი უჯრედების, ქონდროციტებისა და სხვათა ზრდას. ძირითადად ფიბრობლასტების ზრდის ფაქტორების მოლეკულური მასა 14-დან 18 kDa-მდე მერყეობს. სხვაობა ზრდის ფაქტორებს შორის მდგომარეობს ამინომჟავების ჯაჭვის სიგრძესა და მათ თანამიმდევრობაში. მაგალითად, ადამიანის FGF-9-ისა და FGF-2-ის იდენტურობა 32%-ს შეადგენს, ვირთაგვის FGF-9 კი 94%-ითაა ადამიანის FGF-9-ის იდენტური (Miyamoto M. et al., 1993).

ზრდის ფაქტორები ასტიმულირებს სხვადასხვა ტიპის უჯრედებს, რომელთა ზედაპირზეც სპეციფიკური რეცეპტორებია განლაგებული. სხვადასხვა ზრდის ფაქტორის მოქმედების მექანიზმი

კრიტიკული ზრდის ფაქტორები და სამიზნე უჯრედები.

ცხრილი 1.

დასახელება	მოლეკულური მასა (Da)	სხვა დასახელება	უჯრედი-სამიზნე
FGF	14,000-18,000	ფიბრობლასტების ზრდის ფაქტორი, ენდოთელური უჯრედების ზრდის ფაქტორი, HBGF-1, ECGF	ფიბრობლასტები, ენდოთელური უჯრედები
SGH	20,000-22,000	სომატოტროპული ჰორმონი	ღვიძლის, 3T3, სარძევე ჯირკვლის, ცხიმოვანი ქსოვილის, ტვინის უჯრედები, ლიმფოციტები
ILGF-I ILGF-II	7,000-9,000	ინსულინისებრი ზრდის ფაქტორი 1, არასუპრესირებადი ინსულინისებრი აქტივობა , NSILA	ჰეპატოციტები, თეალის ბროლის ეპითელური უჯრედები, ადამიანის არტერიის გლუვეკუნთოვანი უჯრედები, ფიბრობლასტები
IGF-I IGF-II IGF-III	5,000-10,000	სომატომედინი-A სომატომედინი-B სომატომედინი-C	ეპითელური და მეზენქიმური უჯრედები
PDGF AA	18,000	თრომბოციტული ზრდის ფაქტორი	მეზენქიმური უჯრედები, ფიბრობლასტები, გლუვეკუნთოვანი უჯრედები, პლაცენტის ტროფობლასტები
PDGF BB	15,000	თრომბოციტული ზრდის ფაქტორი BB, c-sis	მეზენქიმური უჯრედები, ფიბრობლასტები, გლუვეკუნთოვანი უჯრედები, პლაცენტის ტროფობლასტები
PDGF AB	15,000-18,000	თრომბოციტული ზრდის ფაქტორი	მეზენქიმური უჯრედები, ფიბრობლასტები, გლუვეკუნთოვანი უჯრედები, პლაცენტის ტროფობლასტები
EGF	6,000-9,000	ეპიდერმული ზრდის ფაქტორი	ეპატოციტები, ფიბრობლასტები, სისხლძარღვთა ენდოთელიუმი, გლიური უჯრედები, ფარისებრი ჯირკვლის უჯრედები, გულის მეზენქიმური უჯრედები

TGF-alpha	6,000	სარკომის ზრდის ფაქტორი, მატრანსფორმირებელი ზრდის ფაქტორი	ეპითელური და მეზენქიმური უჯრედები
NGF 2.5S	26,000	ნერვების ზრდის ფაქტორი	სიმპათიკური და სენსორული ნეირონები, ნორმალური და ნეოპლასტიკური ქრომაფინური უჯრედები
NGF 7S	130,000	ნერვების ზრდის ფაქტორი	სიმპათიკური და სენსორული ნეირონები, ნორმალური და ნეოპლასტიკური ქრომაფინური უჯრედები
TGF	6,000-40,000	მატრანსფორმირებელი ზრდის ფაქტორი	ფიბრობლასტები, კერატინოციტები, ჰეპატოციტები, დერილისებრი ეპითელური უჯრედები, კარცინომისა და მელანომის უჯრედთა ხაზები

უცნობი რჩება, თუმცა დღეს ზუსტად შეიძლება განისაზღვროს უჯრედების ტიპები, რომლებზედაც ნებისმიერი განსაზღვრული ზრდის ფაქტორი მოქმედებს. ცხრილში მითითებულია სხვადასხვა ზრდის ფაქტორის მოლეკულური მასა და სამიზნე უჯრედები.

ბოლო წლებში შესწავლილია ბიოლოგიურად აქტიური სხვადასხვა ნივთიერების გავლენა უჯრედების ზრდასა და დიფერენცირებაზე. ამ პროცესებში მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ჰეპარინის სულფატი და ჰეპარინი, თუმცა უჯრედების ზრდასა და დიფერენცირებაზე მათი ზემოქმედების ზუსტი მექანიზმები ბოლომდე არ არის შესწავლილი. ფიბრობლასტების, სისხლძარღვოვანი ენდოთელიუმის, ეპიდერმული და ჰეპატოციტების ზრდის ფაქტორები ჰეპარინის სულფატითა და ჰეპარინით გაჯერების შემდეგ მდგრად კომპლექსებს ქმნიან (Ishihara M. 1993; Lindahl U. et al., 1994; Rosenberg R.D. et al., 1997).

ჩვენ გამოვიყენეთ წყვილჩლიქიანი ცხოველების თავის ტვინიდან მიღებული ზრდის ფაქტორები. მეთოდი შემუშავებულია ჩვენს ლაბორატორიაში. დღეს ხდება მიღებული ზრდის ფაქტორების სისხლძარღვთა პროთეზების ნეოანგიოგენეზისა და, ქსოვილების იშემიის პირობებში, ანგიოგენეზზე გავლენის შესწავლა.

4.7. კლონირება

განსაკუთრებულ ფართო ინტერესს იწვევს კლონირება. კლონირების დროს წარმოქმნილი პრობლემები გამოწვეულია უჯრედების ძლიერ განზავებულ მდგომარეობაში გაზრდის აუცილებლობით. ამ პირობებში მსარდი უჯრედებისათვის საჭიროა კონდიცირებული გარემოების გამოყენება. უჯრედთა კლონირებისათვის სპეციალურადაა შემუშავებული ჰემის გარემო (Ham, 1965). თუმცა, ნებისმიერ შემთხვევაშია აუცილებელი მაღალი კონცენტრაციის შრატის გამოყენება. ადამიანის კულტურებისათვის უმჯობესია ადამიანის შრატი, ცხოველების უჯრედებისათვის კი – მსხვილი რქოსანი საქონლის ემბრიონების შრატი.

დღესდღეობით მკვლევართა ყურადღება ძირითადად მიპყრობილია ბირთვების გადანერგვის გზით კლონირებაზე. ეუკარიოტული უჯრედი შეიცავს ორ განსხვავებულ გენომს, რომელთაგან ერთი მდებარეობს ბირთვში (ბ-დნმ) და მემკვიდრეობით გადაეცემა მენდელის კანონების მიხედვით, მეორე კი – მიტოქონდრიებში (მ-დნმ) და გადაეცემა კვერცხუჯრედის ციტოპლაზმით. ბირთვების გადანერგვით მიღებულია საქვეყნოდ ცნობილი ბატკანი დოლი და ცხრა სხვა ცხვარი (Nat. Genet. 1999). ათივე კლონირებული ცხვარი შეიცავდა ბ-დნმ-ს სომატური უჯრედიდან და მ-დნმ-ს კვერცხუჯრედიდან.

იმ ცხოველებს, რომელთა კლონირების ექსპერიმენტებში იყენებენ სხვადასხვა ცხოველების კვერცხუჯრედებს, მიზანშეწონილია ეწოდოს "გენომური ასლები" (Semin. Cell Dev. Biol. 1999), რომლებიც კლონის პირობებშია მიღებული.

ამრიგად, უჯრედებისა და ქსოვილების კულტივირების შესაძლებლობები ნამდვილად უსაზღვროა. გამოკვლევები ამ დარგში უაღრესად საინტერესოა გენეტიკოსების, იმუნოლოგების, ფარმაცევტების, ბიოქიმიკოსებისათვის და ა.შ.

უჯრედების კულტურა შეიძლება მის მიერ სეკრეტირებული სხვადასხვა ნივთიერებათა ძვირფასი წყარო გახდეს, შეიძლება გახდეს ობიექტი სხვადასხვა პათოლოგიების, მაგალითად, ათეროსკლეროზის შესწავლისათვის. უჯრედული კულტივირება, როგორც ობიექტი სხვადასხვა სამკურნალო პრეპარატების ტესტირებისათვის.

გავითვალისწინეთ რა, რომ ენდოთელიუმი წარმოადგენს დიდი რაოდენობით ბიოლოგიურად აქტიური ნივთიერებების წყაროს და წამყვან, როლს ასრულებს სხვადასხვა დაავადებების პათოგენეზ-

ში, გადავწყვიტეთ ენდოთელური უჯრედების კულტივირებაში ჩვენი გამოცდილების გამოქვეყნება. დარწმუნებული ვართ, რომ ანგიოლოგები და სისხლძარღვთა ქირურგები კვლავ დაუბრუნდებიან ენდოთელური უჯრედების კულტურის ექსპერიმენტსა და კლინიკაში გამოყენების პრობლემას; იმედია მათ არ მოუწეთ იმ რთული გზის გავლა, რომელიც ჩვენ გავიარეთ ამ გამოცდილების შესაძენად.

4.8. უჯრედების კულტურის ვიზუალიზაცია

უჯრედების კულტივირების ერთ-ერთი მთავარი უპირატესობაა ექსპერიმენტის განმავლობაში უჯრედებზე დაკვირვების შესაძლებლობა. ვინაიდან ცოცხალი უჯრედები გამჭვირვალეა, მათზე დაკვირვება შესაძლებელია მიკროსკოპის ოპტიკაში გამავალი სინათლის სხივების ფაზის ცვლილებისას. ასეთ მიკროსკოპიასა და მიკროსკოპებს ფაზურ-კონტრასტული ეწოდება. რადგან კულტურაში უჯრედები ფლაკონების ან პეტრის ფინჯნების ფსკერზე იზრდება, საჭიროა ისეთი მიკროსკოპები, რომელთა ობიექტივები განლაგებულია იმ სასაგნე მაგიდის ქვეშ, რაზეც კულტურიან ჭურჭელს ათავსებენ. ასეთ მიკროსკოპებს ინვერტირებული ეწოდება. ჩვენ გამოვიყენეთ ფირმა "Nicon" "Diaphot - TMD Photomicroscope" (იაპონია) და ფირმა "ЛОМО"-ს "Биолам П-1" ფაზურ-კონტრასტული მიკროსკოპები.

V
თავი

ენდოთელური უჯრედების კულტივირება, იდენტიფიკაცია და მათი ხერხები

5.1. ენდოთელური უჯრედების კულტივირება

ჩვენ, სისხლძარღვთა ქირურგებს, ენდოთელური უჯრედების მიღება, პირველ რიგში, სუფთა "მომხმარებლური" თვალსაზრისით გვაინტერესებდა. ესე იგი, ჩვენ გვჭირდებოდა ენდოთელური უჯრედები, რომლებითაც შევძლებდით სისხლძარღვთა პროთეზების ლუმინარული ზედაპირის დაფარვას და იდეალური ათრომბოგენური ზედაპირის მიღებას. მაგრამ, როგორც კი ეხები უჯრედული კულტურების კულტივირების პრობლემას, ხედები, რომ ეს არის უზარმაზარი სფერო, რომლის მიმართაც "მომხმარებლური" დამოკიდებულება შეუძლებელია. ამ სფეროში წარმატებული მუშაობისათვის აუცილებელია მაღალი კვალიფიკაცია, შრომის კულტურა, მატერიალურ-ტექნიკური უზრუნველყოფა, სამედიცინო ერუდიცია, ერუდიცია საბუნებისმეტყველო მეცნიერებების სფეროში. ჩვენ, ქირურგები, იმდენად გაგვიტაცა ამ პრობლემამ, რომ, გადავწყვიტეთ ჩვენს ქვეყანაში წინ წამოგვეწია ენდოთელური უჯრედების კულტურის პრობლემა.

ამ თავში წარმოდგენილია ადამიანისა და ცხოველების ენდოთელური უჯრედების მიღებისა და კულტივირების შედეგები, რომელთა მიღწევაც ჩვენ შევძელით. მეცნიერებისთვის იმ მძიმე პირობების გათვალისწინებით, რომელშიც ამჟამად ჩვენი ქვეყანა იმყოფება, საჭიროდ ჩავთვალეთ, ქართველი მკვლევარების იმ თაობებს გადავცეთ შეძენილი გამოცდილება, რომლებიც, დარწმუნებული

ვართ, კვლავ დაუბრუნდებიან ენდოთელიუმის კულტივირების პრობლემას.

იმპორტული პრეპარატების კულტურალური ჭურჭლის სიძვირე, მიღების სირთულე არ იძლეოდა ჩვენს ქვეყანაში ამ სფეროში ფართო კვლევითი სამუშაოების ჩატარების შესაძლებლობას. ამასთან დაკავშირებით, ჩვენი კვლევები მიმართული იყო იაფი პრეპარატების ძიებისა და ჩვენს პირობებთან კულტივირების ხერხების ადაპტაციისაკენ.

განსაკუთრებით მნიშვნელოვნად გვესახება ენდოთელური უჯრედების კულტურებთან მუშაობის გამოცდილების გადმოცემა, მიუხედავად იმისა, გამოყენებული იქნება იგი მომავალში რეგულირებადი ნეოანგიოგენეზის ხერხების დასამუშავებლად, თუ ჩატარდება სხვა გამოკვლევები; ვინაიდან შემოთავაზებული ხერხით მიღებული ენდოთელური უჯრედების კულტურას შეუძლია იცოცხლოს და გამრავლდეს ხანგრძლივი დროის განმავლობაში ყველა იმ უმნიშვნელოვანესი თვისების შენარჩუნებით, რომელიც დამახასიათებელია ენდოთელური უჯრედისა და მთლიანად ენდოთელური საფარველისათვის.

ენდოთელური უჯრედების კულტურა წარმოადგენს მიმაგრებულ ერთშრიან კულტურას და იზრდება კულტურალური ჭურჭლის ზედაპირზე, რომლის დამუშავებაც, ჩვენი და სხვა ლაბორატორიების გამოცდილებიდან გამომდინარე, უმჯობესია ყველაზე მარტივი ხერხით – ჟელატინით. თუმცა ეს, რა თქმა უნდა, არ გამორიცხავს კოლაგენის, ფიბრონექტინის, პლაზმის, ლამინინისა და სხვათა გამოყენებას.

ყველაზე ხელმისაწვდომი და მოსახერხებელი ჭურჭელი ერთჯერადი პლასტმასის პეტრის ფინჯნებია, რომელთაც ლენინგრადის სამედიცინო პოლიმერების ქარხანაში ამზადებენ; შეიძლება გამოყენება ნებისმიერი სხვა ჭურჭლის, რომელიც ამ მიზნით სპეციალური ფირმების მიერ იწარმოება, მაგალითად, "Costar", "Falkon" და სხვ.

აუცილებელია აღინიშნოს, რომ ჭურჭლის შერჩევისას ყოველმა მკვლევარმა უნდა შეამოწმოს მისი, მაგალითად, ჟელატინით დაფარვის ხარისხი და შეარჩიოს ამისათვის აუცილებელი პირობები. მაგალითად, ფირმა "Costar"-ის კულტურალურ ჭურჭელზე ჩვენს მიერ ჩატარებულმა შედარებითმა გამოკვლევებმა გვიჩვენა, რომ ჟელატინის კონცენტრაცია 0,2%, რომელიც საკმარისია მის თანაბრად დასაფარად, უზრუნველყოფს ლენინგრადის სამედიცი-

ნო პოლიმერების ქარხნის პეტრის ფინჯნების მხოლოდ ფრაგმენტულ დაფარვას. რა თქმა უნდა, ეს დამოკიდებულია მხოლოდ პლასტმასის ხარისხზე, რომლის გაუმჯობესებაც შესაძლებელია, მაგალითად, კულტურალური ფინჯნის ზედაპირის გოგირდმჟავათი დამუშავებით ან უბრალოდ ჟელატინის კონცენტრაციის გაზრდით.

5.2. ჟელატინის დამზადება

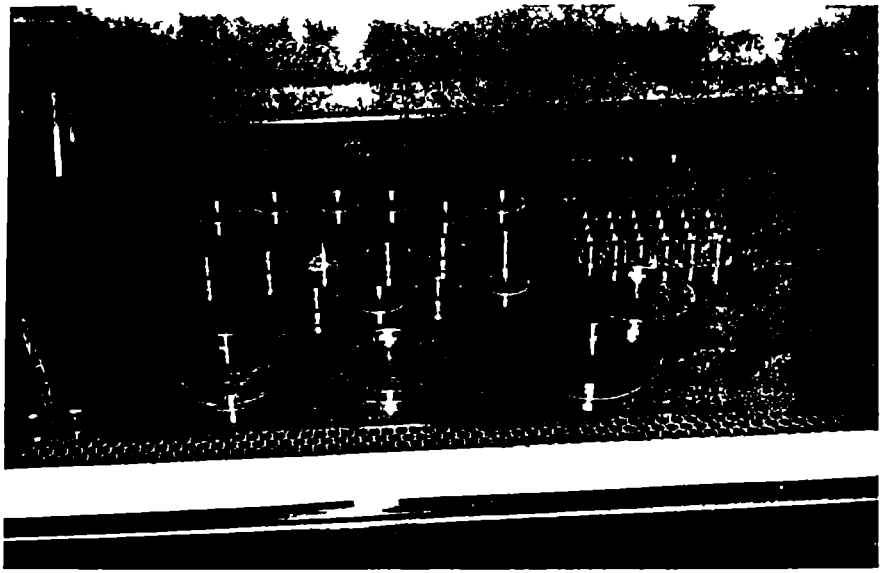
ჟელატინის ხსნარი მზადდება გარემო 199-ზე. ჟელატინის აწონვისა და გარემო 199-ის დამატების შემდეგ, ხსნარი 2 საათით თავსდება წყლის აბაზანაში 37°C-ზე. მას შემდეგ, რაც ჟელატინი გაიხსნება, ხსნარი იფილტრება არასტერილურად 0,45 მკმ ზომის ფორებიან ფილტრში, შემდეგ კი – ბოქსში სტერილურ ჭურჭელში 0,22 მკმ-იანი სტერილური ფილტრით ლამინარულ კარადაში. ამის შემდეგ, სტერილურად ისხმება ჭურჭელში ალის თავზე და ინახება მაცივარში +4°C ტემპერატურაზე. უმჯობესია, კულტივირებისათვის ჭურჭლის მომზადების წინ ყოველთვის ჟელატინის ახალი ხსნარის დამზადება.

ხსნარები შეიძლება მომზადდეს 0,1 – 0,2 – 0,5 და 1%-იანი. ყველაზე ხშირად გამოიყენება 0,2%-იანი კონცენტრაციის ხსნარი. ჟელატინის 0,5 და 1%-იანი ხსნარები უმჯობესია გაიფილტროს თბილ მდგომარეობაში, თუმცა ყურადღება უნდა მივაქციოთ, რომ ხსნარის ტემპერატურა 37°C-ს არ აღემატებოდეს.

5.3. კულტურალური ჭურჭლის ჟელატინით დაფარვა

ჟელატინის 0,2%-იანი ხსნარით დაფარვა. პეტრის ფინჯანში ან სხვა ჭურჭელში დოზირებული პიპეტით ჩავასხათ ჟელატინის ხსნარი და თანაბრად დავასველოთ ჭურჭლის ზედაპირი. შემდეგ, ჟელატინის ხსნარი გადავასხათ ან ამოვწოვოთ სტერილური პიპეტით. ფინჯნები გავაშროთ ლამინარულ კარადაში ულტრაიისფერი სხივების ქვეშ (სურ. 13).

ჟელატინის 0,5 და 1%-იანი ხსნარებით დაფარვა. კულტურალურ ჭურჭელში ჩავასხათ ჟელატინის თბილი ხსნარი ისე, რომ დაიფაროს ფსკერი, დავახუროთ სახურავი და 2-3 საათით დავდგათ მაცივარში +4°C-ზე. შემდეგ ფინჯანი მოვათავსოთ თერმოსტატში 30 წუთით და მას შემდეგ, რაც ჟელატინი გაიხსნება, გადავღვაროთ,



სურ. 13. სტერილური ბოქსი. კულტურალური ჭურჭლის მომზადება.

ჭურჭელი გავრეცხოთ სტერილური გარემო 199-ით და 15-20 წუთით შევდგათ ლამინარულ კარადაში ულტრაიისფერი სხივების ქვეშ.

5.4. შრატის დამზადება

შრატი სრული ზრდის გარემოს აუცილებელი ნაწილია, აგრეთვე მისი გამოყენება შესაძლებელია კულტურალური ჭურჭლის დასაფარად.

იყიდება შრატის სხვადასხვა პრეპარატები, თუმცა ადამიანის ენდოთელური უჯრედები ყველაზე კარგად ადამიანის შრატის თანაარსებობისას იზრდება. შრატის მიღებისას ჰემოლიზი მინიმუმამდე უნდა იქნეს დაყვანილი და დამუშავდეს მხოლოდ ჯანმრთელი დონორების სისხლი. დამზადების შემდეგ შრატი უნდა ინახებოდეს -20°C ტემპერატურაზე. ასეთი სახით შრატის შენახვა 6 თვის მანძილზეა შესაძლებელი, მისი თვისებების შენარჩუნებით. შრატის გალღობა უნდა მოხდეს ნელა +4°C-ზე; ყოველად დაუშვებელია მისი შემდგომი გაყინვა და გადნობა.

შესაძლებელია გამოყენება უშუალოდ ჯანმრთელი დონორების შრატის, ცხოველების შრატის, რომელიც იყიდება ოფიციალური შეფუთვით, აგრეთვე შეიძლება ანალიზების შემდეგ დარჩენილი პაციენტების სისხლის შრატის გამოყენება. უნდა აღინიშნოს, რომ ჩვენ უმეტესად ვიყენებდით სწორედ ამ უკანასკნელ მეთოდს, როგორც ყველაზე იაფსა და ხელმისაწვდომს.

ცხოველების შრატით შეუძლებელია ადამიანის ენდოთელური უჯრედების სრულყოფილი, ხანგრძლივად მცხოვრები კულტურის მიღება.

5.5. ზრდის ფაქტორის დამზადება

უჯრედების ზრდის სტიმულირებისათვის გამოიყენება ენდოთელური უჯრედების ზრდის ფაქტორი. მისი მოქმედება ძლიერდება ჰეპარინის ზეგავლენით.

ზრდის ფაქტორი ზრდის გარემოს ემატება უშუალოდ უჯრედების კულტურის შემცველ კულტურალურ ჭურჭელში. ზრდის ფაქტორის საბოლოო კონცენტრაცია გარემოში 200 მკგ/მლ-ია, ჰეპარინისა კი – 100 მკგ/მლ.

სამუშაოდ მოსახერხებელია გარემო 199-ზე დამზადებული ზრდის ფაქტორისა და ჰეპარინის ათმაგი ხსნარის გამოყენება. ამისათვის აწონიან 20 მგ ზრდის ფაქტორს და 10 მგ ჰეპარინს, ამატებენ 10 მლ გარემო 199-ს და ათავსებენ წყლის აბაზანაში 37°C-ზე, სრულ გახსნამდე. იფილტრება სტერილურად 0,45 მკმ-იანი ფორებიანი ფილტრით, შემდეგ კი – ლამინარულ კარადაში 0,22 მკმ ფორების მქონე ფილტრით სტერილურ ჭურჭელში ალის თავზე.

5.6. ზრდის გარემოს დამზადება

100 მლ ზრდის გარემოსათვის საჭიროა:

20 მლ შრატი (ადამიანის ენდოთელური უჯრედების კულტივირებისას საჭიროა ადამიანის შრატის გამოყენება);

100 ერთ/მლ პენიცილინი;

2 მლ 1MHEPES ბუფერი;

1 მლ გლუტამინი 200 მ;

250 მკგ/მლ ფუნგიზონი;

75 მლ გარემო 199, ერლის მარილებით.

20 მლ შრატში ამატებენ 2 მლ HEPES ბუფერს, 75 მლ გარემო 199-ს, 1 მლ გლუტამინს, 100000 ერთეულ პენიცილინსა და 2500 მკგ ფუნგიზონს. გარემო მზადდება სტერილური ინგრედიენტებისაგან, რის გამოც დამატებითი სტერილური გაფილტერა აუცილებელი არ არის.

5.7. კოლაგენაზის ხსნარის დამზადება

კოლაგენაზის ხსნარი მზადდება გარემო 199-ზე უშუალოდ ენდოთელური უჯრედების გამოყოფის წინ. გამოცდილი მეკულტურე აფასებს ექსპერიმენტების რაოდენობას და, აქედან გამომდინარე, ამზადებს კოლაგენაზის ხსნარის (ძვირადღირებული ფერმენტი) საჭირო რაოდენობას. ენდოთელური უჯრედების ჭიპის ერთი ბაგირაკიდან გამოსაყოფად საჭიროა კოლაგენაზის ხსნარის დაახლოებით 10-15 მლ. უფრო ხშირად გამოიყენება კოლაგენაზის 0,1, 0,2, 0,3 და 0,5%-იანი ხსნარები.

კოლაგენაზას ასხამენ წინასწარ 37°C-მდე შემთბარ გარემო 199-ში და ხსნიან მას წყლის აბაზანაში ან თერმოსტატში. უნდა აღინიშნოს, რომ ტემპერატურის 1 გრადუსით მომატება მკვეთრად ამცირებს კოლაგენაზის აქტივობას. შემდგომში ფილტრავენ ჯერ უხეშ ფილტრში, შემდეგ – არასტერილურად 0,45 მკმ ფორების მქონე ფილტრში, ბოლოს კი – ბოქსში სტერილური ჰაერის ნაკადის ქვეშ, 0,22 მკმ დიამეტრიანი ფორების მქონე ფილტრით.

5.8. ახალშობილთა ჭიპლარებიდან ენდოთელური უჯრედების გამოყოფა

ჭიპლარებს ვიღებთ ნორმალური მშობიარობის დასრულებისთანავე, ორი მხრიდან ედება ლიგატურა და თავსდება +4°C-მდე გაცივებულ გარემო 199-ში, რის შემდეგაც ხდება ჭიპლარის ტრანსპორტირება ლაბორატორიაში. სამშობიარო სახლში ღამის განმავლობაში მორიგეობისას ვაგროვებდით ათამდე ჭიპლარს – 4-5 ცალს გარემო 199-ით საცვე 500-გრამიან ქილებში.

ლაბორატორიაში საჭირო მასალა მუშავდება სტერილურ პირობებში, სტერილურ ბოქსში სტერილური ჰაერის ლამინარული ნაკადის ქვეშ.

გადაკვანძული უბნები უნდა მოიჭრას და მოხდეს ვენის კანულირება ორივე მხრიდან. ამის შემდეგ ვენა უნდა გაირეცხოს 37°C-მდე გამთბარი გარემო 199-ით ანტიბიოტიკებთან ერთად (პენიცილინი 100 ერთ/მლ) გამოსულ სითხეში სისხლის გაქრობამდე. ყველა მანიპულაციის დროს შეძლებისდაგვარად, დაზღვეული უნდა ვიყოთ ვენის ტრავმირებისა და გადაჭიმვისაგან. შემდეგ ვენა უნდა აივსოს კოლაგენაზის ხსნარით.

ენდოთელური უჯრედების გამოსაყოფად გამოიყენება კოლაგენის გახლეჩისადმი მაღალი ვიწროსპეციფიკური აქტივობის მქონე ფერმენტები. ფართოდ გამოიყენება პათოგნომური შტამიდან – კლოსტრიდიუმ ჰისტოლიტიუმიდან – მიღებული კოლაგენაზა (კოლაგენის მიმართ აქტივობა – 126 ერთ/მგ).

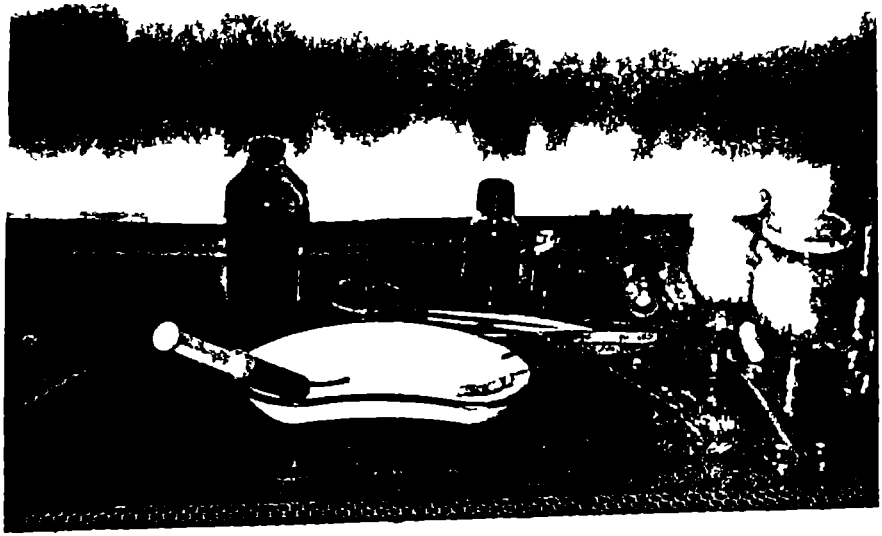
გამოვიყენეთ ყველაზე ხელმისაწვდომი და, რაც მთავარია, უფრო იაფი ფერმენტი, რომელსაც აწარმოებს ბიოტექნოლოგიის ლაბორატორია ТИБОХ АН СССР (ქ. ვლადივოსტოკი). მჟავახსნადი კოლაგენის მიმართ პრეპარატის აქტივობა შეადგენს 93 ერთ/მგ-ს, საშუალო პროტეოლიზური აქტივობა კი – 400 ერთ/მგ-ს ცილაზე.

კოლაგენაზის ხსნარს ვამზადებდით გარემო 199-ზე. კოლაგენაზის 0,3%-იანი ხსნარი წინასწარ უნდა გათბეს 37°C-მდე, კოლაგენაზით გავსებული ვენა კი 10 წუთით უნდა მოთავსდეს თერმოსტატში 37°C ტემპერატურაზე.

შემდეგ, 1-2 წუთის განმავლობაში ვენას ნაზი მასაჟი უნდა ჩაეუტაროთ და კოლაგენაზის ხსნარი მასში არსებულ ენდოთელურ უჯრედებთან ერთად ცენტრიფუგის სინჯარაში უნდა ჩავასხათ, რამდენჯერმე გამოვრეცხოთ ანტიბიოტიკებიანი გარემო 199-ით და 5 წუთის განმავლობაში დავაცენტრიფუგოთ 350 გ-ზე. ნალექის ზემოთ დარჩენილი სითხე გადავასხათ და ნალექის რესუსპენდირება მოვახდინოთ ზრდის სრულ გარემოში.

5.9. ძაღლის საუღლე ვენიდან ენდოთელური უჯრედების გამოყოფა

ძაღლის საუღლე ვენა სტერილურად ამოიკვეთება პარავაზალურ ქსოვილში 3 მლ 120 მგ/მლ კონცენტრაციის პაპავერინის ჰიდ-



სურ. 14. სტერილური ბოქსი. ადამიანის ჭიპის ვენის დამუშავება კოლაგენაზით.

როქლორიდის შეყვანისა და სადინრების გადაკვანძვის შემდეგ (Haudenschield Ch. L. et al., 1981).

პაპავერინის შეყვანა გამორიცხავს ვენის კონტრაქტურის შესაძლებლობას დამუშავებისას მისი შემდგომი ძლიერი რედილატაციით და ამით თავიდან გვაცილებს ენდოთელიუმის დაზიანებას. ტრანსპორტირება ხდება ისევე, როგორც ზევით აღწერილ შემთხვევებში.

ენდოთელური უჯრედების გამოსაყოფად გამოიყენება კოლაგენაზის 0,5%-იანი ხსნარი.

5.10. ადამიანის ენდოთელური უჯრედების მიღება ვარიკოზულად გაგანიერებული ვენების ამოკვეთის შედეგად მიღებული ვენებიდან

დიდ საჩინო ვენას იღებენ ქვედა კიდურების ვარიკოზულად გაგანიერებული ვენების ამოკვეთის ოპერაციის დროს. შეძლე-

ბისდაგვარად, ატრავმატულად ამოიკვეთება ადამიანის დიდი საჩინო ვენის მაქსიმალური სიგრძის მონაკვეთი მისი ბარძაყის ვენაში ჩართვის ადგილზე. ვენის ამოკვეთილი უბანი უნდა მოთავსდეს გაცივებულ გარემო 199-ში და მოხდეს მისი ლაბორატორიაში ტრანსპორტირება. ვენა კანულირდება ორივე მხრიდან, ირეცხება 37°C-მდე გამთბარი გარემო 199-ით ანტიბიოტიკებთან ერთად (პენიცილინი 100 ერთ/მლ) გამოსულ სითხეში სისხლის გაქრობამდე. შემდეგ ვენა უნდა გაივსოს კოლაგენაზის 0,3%-იანი ხსნარით.

5.11. უჯრედების პასირება

უჯრედების პასირებისათვის უნდა გვქონდეს:

ედტა 0,02% (ეთილენდიამინტეტრაძმარმჟავა);

ტრიპსინი უჯრედებისა და ქსოვილების კულტურებისათვის.

საფუძვლიდან უჯრედების მოსაცილებლად უნდა დამზადდეს ტრიპსინის 0,125%-იანი ხსნარი ედტა-ში.

სრდის სრული გარემო გადავღვაროთ კულტურალური ჭურჭლიდან, ტრიპსინის ხსნარი მოვაცალოთ უჯრედების ზედაპირს; პროცედურა მეორდება კიდევ ერთხელ. ფლაკონში უნდა დარჩეს ტრიპსინის მინიმალური რაოდენობა (ფაქტიურად 1-2 წვეთი). 2-3 წუთის შემდეგ უჯრედები დაიწყებს დამრგვალებას და საფუძვლიდან ჩამოცურებას.

როდესაც ყველა უჯრედი დამრგვალდება და თავისუფლად იცურავებს ნარჩენ ტრიპსინში, მაშინვე უნდა დაემატოს შრატის შემცველი ზრდის სრული გარემო. ამის შემდეგ, ნაზად რამდენჯერმე მოვახდინოთ უჯრედების რესუსპენდირება (შევიწოვოთ და უკან ჩავასხათ უჯრედების სუსპენზია), რათა დავშალოთ უჯრედების კლასტერები. მონოშრის სწრაფად მისაღებად შეიძლება უჯრედების განლაგება თანაბარ ფინჯნებზე ყველა შეგროვილი უჯრედის რაოდენობასთან შეფარდებით 1:2, 1:3. უჯრედების ოპტიმალური განთესვა შეადგენს 100 000 უჯრედს კულტურალური ჭურჭლის ზედაპირის 1 სმ^2-ზე.

5.12. უჯრედების დათვლა

ტრიპსინით შეგროვილი უჯრედები რესუსპენდირდება 1 მლ ზრდის სრულ გარემოში. უჯრედების მიღებული სუსპენზიის 100 მკლ და 100 მკლ ტრიპან ბლუე შეეურიოთ ერთმანეთში. ნარევი გორიაევის კამერაზე დავიტანოთ მიგლესილი მინით. მიკროსკოპის ქვეშ დავთვალოთ უჯრედები 25 დიდ კვადრატში, თუ უჯრედების რიცხვი დიდია. თუკი უჯრედების რაოდენობა მცირეა, დავთვალოთ ყველა კვადრატში. მიღებული რიცხვი გავამრავლოთ 2222-ზე, რაც იქნება უჯრედების რიცხვი 1 მლ სუსპენზიაში.

5.13. უჯრედების საზღვრების შეღებვა ვერცხლის ნიტრატით

მეთოდით მტკიცდება კულტურის ერთშრიანობა.

უჯრედების საზღვრების შესაღებად უნდა გვქონდეს ერთშრიანი კულტურა "ქვაფენილის" სიმჭიდროვით.

საჭირო რეაქტივები:

გარემო 199;

5%-იანი საქაროზა წყალზე;

0,25%-იანი ვერცხლის ნიტრატი 5%-იან საქაროზაზე;

10%-იანი პარაფორმალდეჰიდი ბუფერირებულ ფოსფატურ ხსნარში.

ყველა ხსნარის ტემპერატურა უნდა იყოს +37°C.

გავრეცხოთ უჯრედები ორჯერ გარემო 199-ით და ორჯერ 5%-იანი საქაროზით. დავამატოთ 0,25%-იანი ვერცხლის ნიტრატის ხსნარი 5%-იან საქაროზასე ერთი წუთით, ხსნარის ოპალესცენციის გამოჩენამდე. გავრეცხოთ საქაროზის 5%-იანი ხსნარით და ერთი საათით დავტოვოთ ულტრაიისფერი სხივების ქვეშ საქაროზის ხსნარში (სახურავის გარეშე). დავაფიქსიროთ 10%-იანი პარაფორმალდეჰიდით.

წარმოდგენილი მეთოდი (Booyse F.M. et al., 1975) საზოგადოდაა მიღებული, მაგრამ რამდენადმე მოუხეშავია.

ჩვენ ვიყენებდით უფრო მარტივ და საიმედო ხერხს.

ამისათვის უნდა გვქონდეს:

5%-იანი საქაროზა წყალზე;

0,25%-იანი ვერცხლის ნიტრატი 5%-იან საქაროზაზე;

10%-იანი პარაფორმალდეჰიდი ბუფერირებულ ფოსფატურ ხსნარში;

შავ-თეთრი ფოტოების გამჟღავნებელი და ფიქსაჟი.

ენდოთელური უჯრედების მონოშრე გავრეცხოთ 5%-იანი საქაროზით, 3 წუთის განმავლობაში დავაფიქსიროთ 10%-იანი პარაფორმალდეჰიდში, 1-2 წუთით ჩავასხათ 0,25%-იანი ვერცხლის ნიტრატი 5%-იან საქაროზაზე, რის შემდეგაც გულმოდგინედ გავრეცხოთ 5%-იანი საქაროზით წყალზე და გამჟღავნებლით გავამჟღავნოთ, გავრეცხოთ საქაროზით და ფიქსაჟით დავაფიქსიროთ.

უჯრედების საზღვრების ვერცხლის ნიტრატით შეღებვა ადასტურებს კულტურის ერთშრიანობას, მაგრამ არ ადასტურებს ენდოთელური უჯრედების არსებობას (სურ. 15-16), რის გამოც აუცილებელია ენდოთელიოციტების მარკერის – სისხლის შედედების VIII ფაქტორის განსაზღვრა.

სურ. 15. ენდოთელური უჯრედების მონოშრე. ფაზური კონტრასტი. გად. 150. მიკროსკოპი "Diaphot - TMD Photomicroscope" "Nicon".

სურ. 16. ადამიანის ჭიპის ვენის კულტივირებული ენდოთელური უჯრედების მონოშრის უჯრედების საზღვრებში ვერცხლის ნიტრატის ჩართვა. საზღვრების ვერცხლის ნიტრატით შეღებვა. გად. 150.

5.14. უჯრედების შეღებვა VIII ფაქტორის გამოსავლენად

მეთოდის ჩასატარებლად საჭიროა:

ფლუორესცენციური ინვერტირებული მიკროსკოპი, დოზირებული პიპეტების ნაკრები;

რეაქტივები:

1%-იანი ტრიტონი ბუფერირებულ ფოსფატურ ხსნარში;

4%-იანი პარაფორმალდეჰიდი ბუფერირებულ ფოსფატურ ხსნარში, pH 7,4;

ბუფერირებული ფოსფატური ხსნარი, pH 7,4;

გარემო 199 + 5%-იანი შრატი;

ადამიანის VIII ფაქტორის ანტისხეულები (I ანტისხეულები),

ბოცვერის IgFITC დანიშნული ანტისხეულები (II ანტისხეულები). ერთ-ერთი ფირმა-მწარმოებელი "BochringDiagnostics", აშშ.

დასვით უჯრედები 24-უჯრედიანი პლანშეტის 3 ფოსოში და მიიყვანეთ მონოშრემდე:

1-ელი ფოსო – უარყოფითი კონტროლი, ანტისხეულების დამატების გარეშე;

მე-2 ფოსო – ემატება მხოლოდ II ანტისხეულები;

მე-3 ფოსო – ემატება I და II ანტისხეულები.

მონოშრის მიღების შემდეგ ფოსოები ირეცხება ბუფერირებული ფოსფატური ხსნარით და 10 წუთის განმავლობაში ფიქსირდება 4%-იანი პარაფორმალდეჰიდით ბუფერირებულ pH-7,4 ფოსფატურ ხსნარში. ფიქსაციის შემდეგ ერეცხავთ ბუფერირებული ფოსფატური ხსნარით 2-3-ჯერ და აიი წუთით დავასხამთ 1%-იან ტრიტონს ბუფერირებულ ფოსფატურ ხსნარში. ამის შემდეგ ერეცხავთ 2-3-ჯერ შრატის შემცველი გარემოთი და 2-3-ჯერ ბუფერირებული ფოსფატური ხსნარით.

მე-3 ფოსოში დავამატოთ I ანტისხეულები (განზავება 1:30). 1-ელ და მე-2 ფოსოში დავამატოთ ბუფერირებული ფოსფატური ხსნარი და მოვახდინოთ ინკუბირება 45 წუთის განმავლობაში 37°C-ზე. შემდეგ გავრეცხოთ შრატიანი გარემოთი 2-3-ჯერ და ბუფერირებული ფოსფატური ხსნარითაც 2-3-ჯერ, დავამატოთ II ანტისხეულები მეორე და მესამე ფოსოებში. მოვახდინოთ ინკუბირება 45 წუთის განმავლობაში 37°C-ზე, რის შემდეგაც უჯრედები გავრეცხოთ 2-3-ჯერ გარემოთი და 2-3-ჯერ ბუფერირებული ფოსფატური ხსნარით.

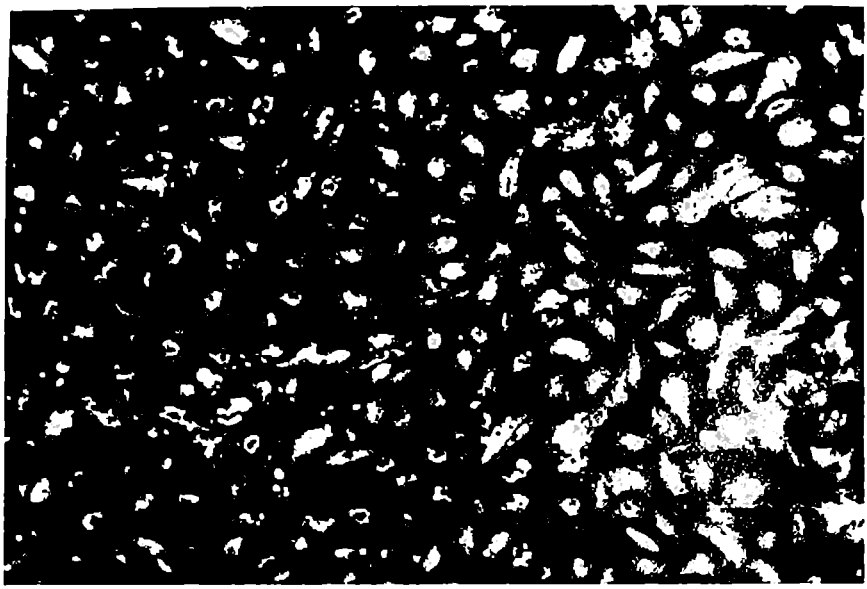
ფლუორესცენციურ მიკროსკოპში VIII ფაქტორის შემცველ უჯრედებს ციტოპლაზმაში სპეციფიკური ნათება აქვს. ნათება მხოლოდ მე-3 ფოსოში უნდა იყოს (სურ. 17).

5.15. უჯრედების შეღებვა ვეიბელ-პალადის სხეულაკების გამოსავლენად

უნდა გვქონდეს:

უჯრედები მინაზე;

კაკოდილატური ბუფერი 0,1 M pH 7,2-7,4;



სურ. 17. კულტივირებული ენდოთელიუმის იმუნოფლუორესცენცია სისხლის შედედების VIII ფაქტორის ანტიშრატთან ერთად. გად. 300.

3%-იანი პერჰიდროლი;

პარაფორმალდეჰიდი;

25%-იანი გლუტარალდეჰიდი;

აბსოლუტური ეთილის სპირტი;

ტრისმალეატური ბუფერი 0,05 M pH 7,5;

დიამინობენზიდინი (დაბ);

აცეტონი;

Araltid M;

Epon 812;

Epon Hardener DDSA;

Epon accelerator DMP 30;

Epon Beschleuniger DMP 30.

1. უჯრედების ფიქსაცია.

ფიქსატორი მზადდება უშუალოდ გამოყენების წინ: 4 მლ კაკოდილატურ 0,1 M ბუფერს დაუმატეთ 3 მლ H_sO, 0,2 მლ განზავებული წყალბადის ზეჟანგი, 2 მლ პარაფორმალდეჰიდი და 1 მლ გლუტარალდეჰიდი.

უჯრედები ფიქსირდება 2 საათის განმავლობაში. შემდეგ ირეცხება 3-ჯერ 0,1 M კაკოდილატური ბუფერით და რჩება მაცივარში მთელი ღამით +4°C-ზე.

შემდეგი ეტაპი – 30-წუთიანი ინკუბაცია სიბნელეში ოთახის ტემპერატურაზე. საინკუბაციო გარემო: 10 მლ 0,5 M ტრისმალეატური ბუფერი, pH 7,5; 10 მგ დაბ (დიამინობენზიდინი); 0,1 მლ 3%-იანი პერჰიდროლი.

უჯრედები 3-ჯერ ირეცხება ტრისმალეატური ბუფერით, შეიძლება მათი ბუფერში მოთავსება და მთელი ღამით გაჩერება მაცივარში.

დაამატეთ 1%-იანი O_sO_4 60-90 წუთით +4°C ტემპერატურაზე.

გაატარეთ 30°, 50°, 60°, 70°-იან სპირტში, 10-15 წუთით თითოეულში; 70-გრადუსიან სპირტში 3%-იან ურანილაცეტატში, დატოვეთ მთელი ღამის განმავლობაში მაცივარში. მეორე დღეს გააგრძელეთ გაუწყლოება 10-15 წუთით 80-, 90-, 96-, 100-გრადუსიან სპირტში და 100%-იან აცეტონში, ორჯერ 15-15 წუთით.

გაჟღენთვა აცეტონისა და ფისის ნარევში:

აცეტონი ფისი

3 : 1 – 10 წუთი;

2 : 1 – 10 წუთი;

1 1 – 60 წუთი;

1 : 2 – 60 წუთი.

ბოლო ორ ნარევში გაჟღენთვა ჩაატარეთ 37°C-ზე.

შემდეგ დაასხით სუფთა ფისი 60 წუთით და დატოვეთ მთელი ღამის განმავლობაში ფისში ოთახის ტემპერატურაზე.

ფისში ჩაყალიბება:

Araltid M – 2,24 გ;

Epon 812 – 3,1 გ;

Epon Hardener DDSA – 4,5 გ;

Epon accelerator DMP 30 – 0,35 გ.

პოლიმერიზაცია თერმოსტატში 37°C-ზე — 1 დღე-ღამე, ხოლო 60°C-ზე — 2 დღე-ღამე.

5.16. მასკანირებელი ელექტრონული მიკროსკოპია

ენდოთელური უჯრედები შეიძლება გექონდეს ნებისმიერ სუბსტრატზე, რომელიც გაუძლებს გაუწყლოებას სპირტსა და აცეტონში.

საჭირო ხსნარები:

25%-იანი გლუტარალდეჰიდი;

კაკოდილატური ბუფერი 0,1 M pH 7,2-7,4;

საქაროზა;

გარემო 199;

აცეტონი ან სპირტი.

10 მლ ფიქსატორის მომზადება: 0,8 მლ 25%-იან გლუტარალდეჰიდი; 9,2 მლ 0,1 M კაკოდილატური ბუფერი; 0,34 გ საქაროზა, pH-7,4.

ფიქსირების წინ უჯრედები გარეცხეთ თბილი გარემო 199-ით 2-3-ჯერ. 37°C-ზე კარგად გაფილტრულ ფიქსატორს დაასხით უჯრედები ერთი საათით. ჩამორეცხეთ ნატრიუმი კაკოდილატური ბუფერით 3-ჯერ და ჩადევით დისტილირებულ წყალში 2-3 წუთით. გაატარეთ სპირტების ან აცეტონის ბატარეაში 2-3-ჯერ თითოეულში: 30 — 40 — 50 — 70 — 90, და ორჯერ 5-5 წუთით 100%-იან სპირტში ან აცეტონში. გააშრეთ ჰაერზე 1-2 წუთით და დააწებეთ მასკანირებელი მიკროსკოპის სასაგნე მაგიდაზე. დადგით 1 ღამის განმავლობაში თერმოსტატში 37°C-ზე და დილით შეგიძლიათ პრეპარატი დააფრქვიოთ. ამგვარად დამზადებული პრეპარატების შენახვა 1-2 თვემდე შეიძლება.

აი ის ძირითადი მომენტები, რომლებიც საჭიროა ენდოთელური უჯრედების კულტივირებისათვის მცირე ლაბორატორიის პირობებში. ეს ის რუტინული საქმეა, რომელიც ყოველდღე უნდა გაკეთდეს. რაც შეეხება მიზანმიმართულ გამოკვლევებს, ეს დამოკიდებულია თითოეული მკვლევარის შესაძლებლობებსა და დასახულ მიზანზე.

თუმცა, მიუხედავად ამისა, უნდა გვახსოვდეს, რომ ენდოთელიუმის ზუსტი იდენტიფიკაციის გარეშე არ შეიძლება დარწმუნებული ვიყოთ ჩატარებული გამოკვლევების სიზუსტეში.

5.17. აუცილებელი აპარატების, ინსტრუმენტებისა და რეაქტივების მინიმალური ნაკრები

იმისათვის, რომ ენდოთელური უჯრედების კულტურასთან მუშაობა დავიწყოთ, მოგვყავს იმ აპარატების, ინსტრუმენტებისა და რეაქტივების მინიმალური ნაკრები, რომელიც აუცილებელია მუშაობის დასაწყებად.

სურ. 18. ფირმა "Airtech"-ის ბოქსი სტერილური ჰაერის ლამინარული ნაკადით.

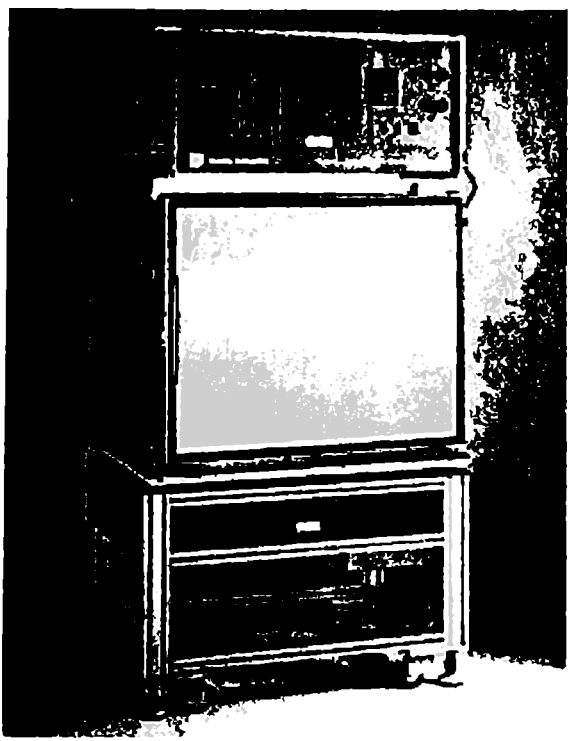
ბოქსი ჰაერის ლამინარული ნაკადით – 1.

მეკულტურეები ამ კარადას უბრალოდ ლამინარს უწოდებენ. არსებობს ლამინარები სტერილური ჰაერის ვერტიკალური და ჰორიზონტალური ნაკადით. ჩვენ არ შევჩერდებით ამა თუ იმ ტიპის ბოქსების უპირატესობაზე, თუმცა აღვნიშნავთ, რომ წარმატებით შეიძლება მუშაობა როგორც ერთი, ისე მეორე ტიპის ლამინართან, თუკი ეს უკანასკნელი ხარისხიანია.

ჩვენ შეგვიძლია შემოგთავაზოთ იმ ფირმების ჩამონათვალი, რომლებიც მაღალხარისხიან ლამინარებს აწარმოებენ:

AIRTECH Manufacturers of Laminar Air Flow Systems. 4260 W. Artesia Blvd.

Fullerton, California 92833. (800) 634-4453.



სურ. 19. ფირმა "Worldwide Locations"-ის CO_2 ინკუბატორი

CO_2 ინკუბატორი - 1(2) (სურ. 19)

ხელსაწყო განკუთვნილია სამედიცინო და ბიოლოგიური კვლევითი ლაბორატორიებისათვის, მათ შორის მათთვის, ვინც ქსოვილებისა და მიკროორგანიზმების კულტურების ზრდას იკვლევს. ელექტრონული კონტროლი უზრუნველყოფს მუდმივ ტემპერატურას, სინოტივეს, CO_2-ის დონეს და გამოიყენება ზრდის გარემოში CO_2-ის საჭირო დონის შესანარჩუნებლად. მოგვყავს ზოგიერთი იმ ფირმის სახელწოდება და მისამართი, რომლებიც CO_2 ინკუბატორებს აწარმოებენ:

LAWING INCUBATOR COMPANY 5350 Mud Cut Loop Marion, North Carolina 28752 USA Phone 828-738-4427 Fax 828-738-4428

Hotpack and SP Industroes Company Bottom of Form 1 10940 Dutton Road Philadelphia, PA 19154-3204 Phone:

1-215-824-1700 1-800-523-3608 Fax: 1-215-637-0519

Worldwide Locations. Worldwide Headquarters. Beckman Coulter, Inc.

4300 N. Harbor Boulevard, P.O. Box 3100. Fullerton, CA 92834-3100, U.S.A.

ფლუორესცენციური ინვერტირებული მიკროსკოპი – 1.

ინვერტირებული მიკროსკოპები განკუთვნილია უჯრედთა კულტურებზე დაკვირვებისათვის.

ბინოკულარული მიკროსკოპი – 1

ლაბორატორიაში სამუშაოდ.

თერმოსტატი – 1.

CO_2-ის ბალონი.

მაცივარი – 2.

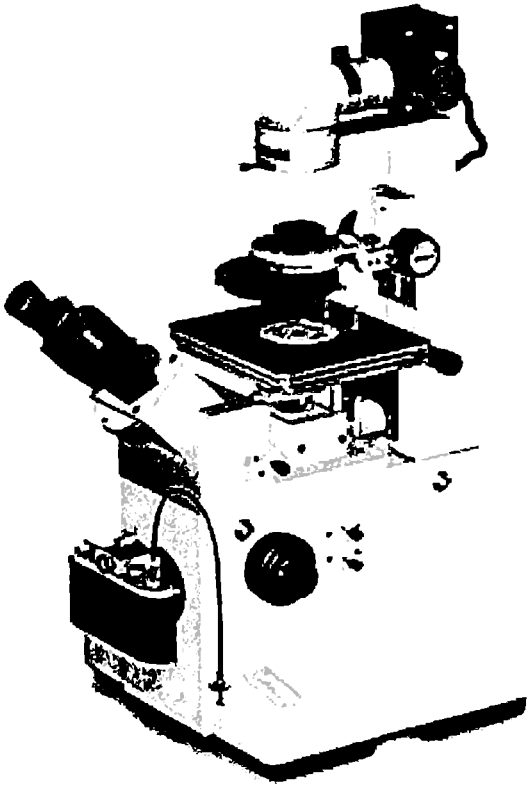
ერთი მაცივარი განკუთვნილია ზრდის გარემოსა და რეაგენტების სტერილურ ბოქსში შესანახად, მეორე კი - ლაბორატორიისათვის.

ცენტრიფუგა 25, 50, 100 მლ-იანი სინჯარების როტორით – 2.

სამედიცინო მინის კარადა ჩამონტაჟებული ბაქტერიოციდული ნათურით – 1

განკუთვნილია სტერილური კულტურალური ჭურჭლის შესანახად.

მაგიდა ინვერტირებული მიკროსკოპისათვის – 1.



სურ. 20. ინვერტირებული მიკროსკოპი "Diaphot" "Nykon"

მბრუნავი სკამი ბორბლებზე – 1

განკუთვნილია სტერილურ ბოქსში სამუშაოდ.

სამედიცინო საგორავებელი მაგიდა – 1

განკუთვნილია სტერილურ ბოქსში სამუშაოდ.

მშრალი სტერილიზაციის კარადა – მშრალი სტერილიზაციისათვის.

200 მკლ, 1 მლ, 2 მლ, 5 მლ ბოლოებიანი დოზირებული პიპეტების ნაკრები – მინიმუმ 2 სტერილურ ბოქსსა და ლაბორატორიაში სამუშაოდ.

სტერილური და არასტერილური ფილტრები ფორების დიამეტრით 0,22 და 0,45 მკმ, ფილტრების დამჭერებით.

ჩვენ გამოვიყენეთ ფირმა Millipor-ის ფილტრები.

სასწორი – 1.

pH-მეტრი – 1.

წყლის აბაზანა 37°C-ზე.

5, 10, და 50 მლ-იანი პლასტმასის შპრიცები

საჭიროა სითხეების ფილტრაციისა და სტერილურ ბოქსში სამუშაოდ.

სისხლდენის შემაჩერებელი მომჭერები – 10

საჭიროა ბოქსში სამუშაოდ მსხვილი ვენებიდან უჯრედების გამოსაყოფად.

მაკრატელი – 4.

ქირურგიული აბრეშუმის ძაფები

საჭიროა ბოქსში სამუშაოდ მსხვილი ვენებიდან უჯრედების გამოსაყოფად.

მინის კანულები უჯრედების გამოყოფისას ვენის კანულირებისათვის.

მინის ძაბრები.

თირკმლისებრი ლითონის ჯამები – 4

საჭიროა ლამინარში სამუშაოდ და მუშაობის დაწყების წინ ინსტრუმენტების გამოსაწვავად.

გაზის ან სპირტის სანთურა – 1

საჭიროა ლამინარში სამუშაოდ.

20, 50 და 100 მლ-იანი ბოთლები ხრახნიანი სახურავებითა და საცობებით – 20-20

საჭიროა სტერილური სითხეების დასამზადებლად.

კილიტა – გამოიწვება სანთურას ალზე და ეფარება სტერილური სითხეების შემცველ სტერილურ ბოთლებს.

სპირტი –

სპირტით მუშავდება ხელები მუშაობის დაწყების წინ, სტერილდება ინსტრუმენტები, ისხმება სანთურაში.

გამფრქვევი – სპირტით ხელების დასამუშავებლად.

პეტრის ფინჯნები – დიამეტრი 40 მმ – 100

პეტრის ფინჯნები – დიამეტრი 60 მმ – 100

პეტრის ფინჯნები – დიამეტრი 90 მმ – 100

შრატი (ადამიანის ენდოთელური უჯრედების კულტივირებისას უნდა გამოვიყენოთ ადამიანის შრატი).

პენიცილინი –

HEPES ბუფერი – 100გ.

გლუტამინი – 10 ფლ.

ფუნგიზონი (შეიძლება, არ გამოვიყენოთ).

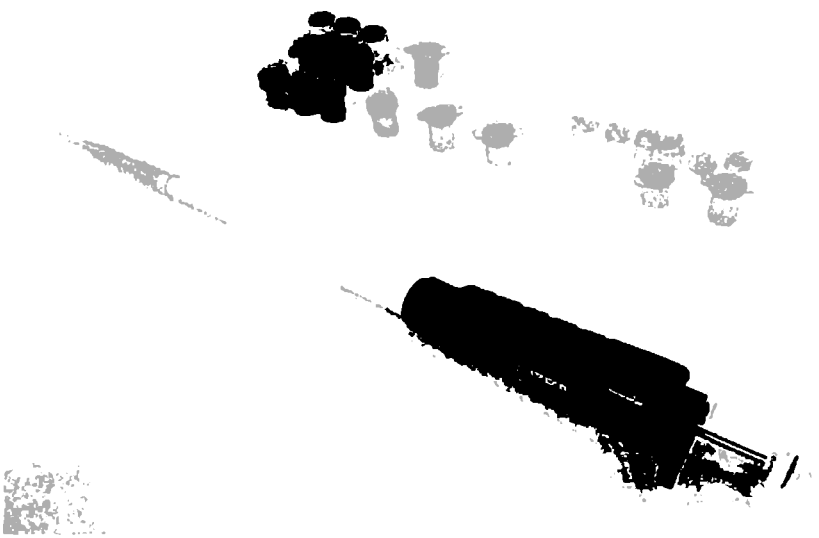
გარემო 199 ერლის მარილებით – 10.

გარემო 199 ჰენქსის მარილებით – 10.

ამ გარემოს ვიყენებდით ჩვენს გამოკვლევებში. ერლის მარილიან გარემოსა და გარემო 199-ს შორის არსებითი განსხვავება არ არის.

კოლაგენაზა – 10 გ.

ენდოთელური უჯრედების ზრდის ფაქტორი.



სურ. 21. უჯრედების კულტურასთან სამუშაოდ საჭირო დოზირებული პიპეტი.

შეგიძლიათ მიიღოთ ნებისმიერი ფირმისაგან, რომელიც აწარმოებს რეაგენტებს ქსოვილებისა და უჯრედების კულტივირებისათვის. ჩვენ გამოვყავით ცილების კომპლექსი, რომელიც წარმოადგენს ენდოთელური უჯრედების მძლავრ მიტოგენს და ახდენს ნეოანგიოგენეზის სტიმულირებას. მუშაობა ამ მიმართულებით გრძელდება და შედეგები უახლოეს მომავალში გამოქვეყნდება. მათ კი, ვინც გამოთქვამს ამ მიტოგენით მუშაობის სურვილს, სიამოვნებით დავეხმარებით.

ჰეპარინი — შესაძლებელია ჩვეულებრივი საინექციო ჰეპარინის გამოყენება, საჭირო პროპორციების დასადგენად წინასწარი გამოთვლების ჩატარება.

ედტა (ეთილენდიამინტეტრაძმარმჟავა).

ტრიპსინი ქსოვილებისა და უჯრედების კულტურებისათვის — 10 გ (ან ფლაკონებში ედტა-სთან ერთად).

ჟელატინი კულტურებისათვის — 100 გ. უნდა გამოიყენოთ ჟელატინი ქსოვილებისა და უჯრედების კულტურებისათვის.

საქაროზა.

გლუტარალდეჰიდი 25%-იანი — 100 მლ.

ვერცხლის ნიტრატი.

ჩამოვთვალეთ მინიმალური ნაკრები, რომელიც აუცილებელია ენდოთელური უჯრედების კულტურაზე მუშაობის დასაწყებად. ინსტრუმენტებისა და რეაგენტების ამ ნაკრებით შესაძლებელია მიიღოთ ენდოთელური უჯრედები და ხანგრძლივად მოახდინოთ მათი კულტივირება. რა თქმა უნდა, ვერ შევძელით ამ სფეროში ამომწურავი ინფორმაციის მოწოდება, თუმცა ვიმედოვნებთ, ჩვენს მიერ გაწეული სამუშაო გადაჭრის ენდოთელური უჯრედების კულტივირების ძირითად პრობლემებს. შემდგომი მოქმედებები უნდა იყოს მიმართული იმ სპეციფიკური ექსპერიმენტების უზრუნველსაყოფად, რომლებიც თქვენი ინტერესების სფეროში იმყოფება. ამრიგად, თავს უფლებას მივცემთ, წარმატება ვუსურვოთ ბიოქიმიკოსების, გენეტიკოსების, მორფოლოგების, იმუნოლოგების, ქირურგებისა და ამ სფეროში მომუშავე მკვლევარების მთელ არმიას.

VI
თავი

ენდოთელური უჯრედების კულტურის გამოყენება სისხლძარღვოვანი პროთეზების სრულყოფისათვის

სისხლძარღვთა პროთეზების ხელოვნური ენდოთელიზაცია

M. B. Herring-ისა და R. S. Dilley-ის მიერ შემოთავაზებული მეთოდი (1978) აპრობირებულია ექსპერიმენტით და გამოყენებულია კლინიკურ პრაქტიკაში. ენდოთელური უჯრედების კულტურის ნეოინტიმის ზრდის სტიმულაციისათვის გამოყენება აჩქარებს პროთეზების მიხორცებას. ყურადღება უნდა მიაქციოთ იმას, რომ პროთეზთან ერთად შეტანილი ენდოთელური უჯრედები მასტიმულირებელ გავლენას ახდენს სისხლძარღვის კედლის სტრუქტურული ელემენტების ზრდაზე და ასტიმულირებს სისხლძარღვის პროთეზის მიხორცებას (Herring M. et al., 1984; Shindo Sh. et al., 1987). ახლად წარმოქმნილი სისხლძარღვის სტრუქტურული ელემენტების ფორმირება წარმოადგენს პროთეზის ფორებში მის ახლომდებარე ქსოვილების ჩაზრდის შედეგს (Van-der-Lei et al., 1987; Tannenbaum G. et al., 1987). მიოფიბრობლასტები, ფიბრობლასტები, ჰისტოციტები წარმოადგენს ახალი სისხლძარღვის ზრდის განმსაზღვრელ ძირითად უჯრედულ ელემენტებს (Tannenbaum G. et al., 1987).

M. Herring-ის მიერ ენდოთელურუჯრედებიანი სისხლით დასველებული დაკრონის პროთეზების იმპლანტაციისას მიღებუ-

გერმანული კოლეგები საქართველოში.

ლი კარგი შედეგები პროთეზის გარშემო ერთდროულად სამივე შრის ზრდით იყო განპირობებული. ამავე დროს, მსგავს ექსპერიმენტებში გლუვკუნთოვანი უჯრედების კულტურის გამოყენებამ გვიჩვენა, რომ ნეომედიის უფრო სწრაფი წარმოქმნა აჩქარებდა რეგენერაციის პროცესს სისხლძარღვის პროთეზის გარშემო, მაგრამ არ ასტიმულირებდა ენდოთელიუმის ზრდას ლუმინარულ ზედაპირზე (Yue et al., 1988). სხვა სახეობის ცხოველის ენდოთელური უჯრედების გამოყენება ისევე ეფექტურად ასტიმულირებდა ენდოთელიუმით გამოფენილ ნეოინტიმიანი სისხლძარღვის ზრდას; როგორც აუტოენდოთელური უჯრედების გამოყენება (Hollier L. H. et al., 1986). ამის გათვალისწინებით შეიძლება დავასკვნავთ, რომ პროთეზზე დატანილ ენდოთელურ უჯრედებს ახასიათებს გარკვეული ფაქტორების პროდუცირება, რაც ასტიმულირებს სისხლძარღვის შემცველელის მიხორცებას, აძლიერებს რა ბუნებრივი სპონტანური ენდოთელიზაციის პროცესებს (Hollier L. H. et al., 1986). ლუმინარული ზედაპირი იფარება ენდოთელური უჯრედების მონოშრით, საკონტროლო პროთეზებში კი ნეოინტიმა ენდოთელური საფარველით მხოლოდ ანასტომოზების ადგილებში წარმოიქმნება (Koveker G.B. et al., 1986). იმპლანტირებული პროთეზის ნეოინტიმა აწარმოებს გაცილებით ნაკლებ პროსტაციკლინს, ვიდრე ნორმალური არტერიის ინტიმა, ანტიკოაგულანტებისა და ანტიაგრეგანტების გამოყენებას კი არ მოაქვს სასურველი შედეგი. გარდა ამისა, ასპირინი თრგუნავს პროთეზის ნეოინტიმის მიერ PGI_2-ის პროდუქციას (Clagett G.P. et al., 1987). პროთეზის ლუმინარული ზედაპირის ენდოთელიუმით დაფარვა შეიძლება არ მოხდეს მისი ფუნქციონირების მთელი ხნის განმავლობაში. ამიტომ ისმება ამოცანა – იმპლანტაციის პირველი დღეებიდანვე იქნას მიღებული უჯრედების მოფუნქციონირე ათრომბოგენური მონოშრე.

სისხლძარღვოვანი პროთეზების ხელოვნური ენდოთელიზაციის, როგორც სისხლძარღვის პროთეზის ათრომბოგენური ზედაპირის მიღების ხერხის განხილვისას ავტორებმა, თვლიდნენ რა ენდოთელურ მონოშრეს დამოუკიდებელ სტრუქტურად სისხლძარღვის გარეშე, ხელოვნურად გაყვეს სისხლძარღვთა შემცველელების მიხორცების პრობლემა მათ უნარად – იფუნქციონირონ დიდი ხნის განმავლობაში, და სისხლძარღვის პროთეზის ნეოინტიმის ფუნქციურად სრულყოფილი, ბუნებრივი სანათურშიდა ზედაპირის მიღებად. ამრიგად, ხელოვნური ენდოთელიზაცია წარ-

მოადგენს ნეოინტიმის ზრდის სტიმულირების მეთოდს. თუმცა, საკმაოდ ძნელია ენდოთელური შრის წარმოდგენა დამოუკიდებელ სტრუქტურად. სისხლძარღვის ზედაპირზე დაზიანების შემდეგ ენდოთელური შრე 4-14 დღეში აღდგება (Jorgensen L. et al., 1988; Powell J.S. et al., 1989). ინტიმის ენდოთელური მონოშრე, უპირველეს ყოვლისა, მთლიანი სისტემის, ორგანოს – სისხლძარღვის ნაწილია.

მიუხედავად იმისა, რომ *in vitro* სისხლძარღვთა პროთეზების ენდოთელური საფარველის მიღება პრობლემას არ წარმოადგენს (Абзианидзе Г. А. с соавт., 1989; Graham L.M. et al., 1982; Stanley J.C. et al., 1985; Foxall T.L. et al., 1986), ამ მეთოდმა კლინიკურ პრაქტიკაში გამოყენება ვერ პოვა. N. L. James-მა (1990) თავის გამოკვლევებში აჩვენა, რომ ფიბრონექტინით დამუშავებული PTFE პროთეზები სისხლის მიმოქცევის სისტემაში ჩართვის შემდეგ მიმაგრების მაღალ ხარისხს ავლენს, უჯრედთა თავდაპირველი სიმკვრივის 95% კი პროთეზის ზედაპირზე რჩება პირველი 24 საათის განმავლობაში. ენდოთელური უჯრედები ვერ მაგრდება პროთეზის ზედაპირზე მის მოპულსირე ნაკადის კონტურში ჩართვის შემდეგ, რაც მიუთითებს ენდოთელური უჯრედების ეფემერულ კავშირზე პროთეზის ზედაპირთან (Kadletz M. et al., 1987).

კვლავ აქტუალურია ბუნებრივი ათრომბოგენური ზედაპირის მქონე ფუნქციურად სრულფასოვანი პროთეზის მიღება. იმის გათვალისწინებით, რომ დღეისათვის არსებული სისხლძარღვთა შემცველები არ აკმაყოფილებს წაყენებულ მოთხოვნებს, ჩვენ ვთვლით, რომ საკითხი უნდა დაისვას სწრაფი, სრულყოფილი, ფუნქციურად და მორფოლოგიურად მაღალხარისხიანი მიხორცების შესახებ.

ხელოვნურ აუტოენდოთელიზაციას, როგორც უჯრედთა აუტოტრანსპლანტაციის ხერხს, შეუძლია სისხლძარღვთა პროთეზების მიხორცების სტიმულირება მოახდინოს ენდოთელიზებული ნეოინტიმის წარმოქმნის დაჩქარებით.

ხელოვნური ენდოთელიზაციის პროცესი განიხილება, როგორც წინასწარ სისხლით დალბობილი აუტოლოგიური უჯრედების პროთეზზე დატანა ოპერაციის დროს ან როგორც *in vitro* პროთეზის სანათურის მხრივ ზედაპირზე სისხლძარღვის ინტიმის ყველა თვისების მქონე ცოცხალი ენდოთელური შრის შექმნის პროცესი. ფაქტიურად ხერხი მიმართულია სისხლძარღვის კედლის ერთ-ერთი შემადგენელი სტრუქტურის – ნეოინტიმის ზრდის რეგ-

ულირებისაკენ. ეს პროცესი ეხება არა მარტო ბიოლოგიურ სისხლძარღვთა შემცვლელებს, არამედ სისხლძარღვთა ტრანსპლანტატების, ხელოვნური გულის ღრუებისა და სარქველების მთელ სპექტრსაც მოიცავს.

ჩვენ გამოვიკვლიეთ ენდოთელური უჯრედების სისხლძარღვის შემცვლელის ზედაპირზე მიმაგრებისა და გართხმის, აგრეთვე ამ ზედაპირზე სრულფასოვანი ენდოთელური მონოშრის შექმნის თვისებები.

პროლიფერირებადი უჯრედების ჰომოგენური კულტურის მიღებისა და მისი, როგორც ენდოთელურის იდენტიფიცირების შემდეგ გამოვიკვლიეთ ადამიანის ენდოთელური უჯრედების მიმაგრება და ზრდა სისხლძარღვოვანი ტრანსპლანტატების ზედაპირზე. სამუშაო კულტურად გამოვიყენეთ ადამიანის ჭიპის ვენის ენდოთელური უჯრედების კულტურა. ეს არჩევანი იმით აიხსნება, რომ ჭიპის ვენა იოლი მოსაპოვებელია, მისი დიდი სიგრძე საშუალებას იძლევა მივიღოთ დიდი რაოდენობით ენდოთელური უჯრედები მათი შემდგომი მასიური კულტივირებისათვის, რაც აუცილებელია გამოკვლევების ჩასატარებლად.

6.1. სისხლძარღვთა ბიოლოგიური შემცვლელები

6.1.1. კულტურალური პლასტმასისა და სისხლძარღვთა შემცვლელების ზედაპირზე ენდოთელური უჯრედების მიმაგრებისა და გართხმის შესწავლა

ლენინგრადის სამედიცინო პოლიმერების ქარხნის პეტრის ფინჯნების (დიამეტრი 40 მმ) დასაფარავად გამოიყენებოდა ადამიანის ციტრატული პლაზმა, ადამიანის შრატი და ფირმა Sigma-ს (აშშ) ჟელატინი. ენდოთელური უჯრედების განთესვა ხდებოდა პეტრის ფინჯნების დაუმუშავებელ ზედაპირზე.

ენდოთელურ უჯრედებს მონოშრის მდგომარეობაში კულტურალური პლასტმასის ზედაპირიდან ვაშორებდით კამჩატკური კიბორჩხალას ჰეპატოპანკრეასის კოლაგენაზის ხსნარით (ТИВОХ А. Н. СССР, Владивосток) და ვთესავდით $4{,}0\times10^3$ უჯ/სმ^2 სიმკერი-

ეით. აირგამდინარე თერმოსტატში უჯრედებს ვაფიქსირებდით კულტივირების დაწყებიდან 5, 10, 15, 30, 60 წუთში და ვამზადებდით მასკანირებელი ელექტრონული მიკროსკოპიისათვის (მემ) (სურ. 22, 23).

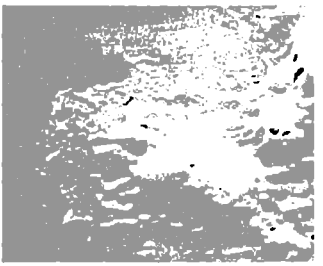
ჩვენი გამოკვლევებით დადგინდა, რომ ყველა შემთხვევაში კულტივირების 5 წუთის შემდეგ, მიუხედავად იმისა, რომელი ბიოსუბსტრატით იყო დამუშავებული კულტურალური პლასტმასი, ნაპოვნი იყო მხოლოდ დამრგვალებული უჯრედები, რომლებიც იოლად ირეცხებოდა სითხის სუსტი ნაკადით. უჯრედებს ამ დროისათვის ჰქონდა გლუვი ზედაპირი უმნიშვნელო ნაოჭებით. გამონაკლისს წარმოადგენდა უჯრედთა მცირე რაოდენობა, რომელიც კულტივირებული იყო შრატით დამუშავებულ პლასტმასზე.

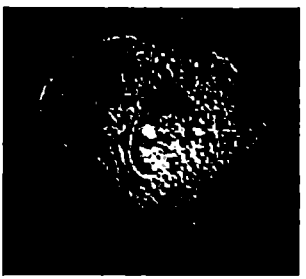
ამ დროისათვის წარმოიქმნება ძაფისებრი ციტოპლაზმური გამონაზარდები – ფილოპოდიები. კულტივირების 10 წუთის შემდეგ უჯრედები ძირითადად ინარჩუნებენ მრგვალ ფორმას და პრაქტიკულად ყველა შემთხვევაში ქმნიან ფილოპოდიებს (სურ. 22ბ), შრატით დამუშავებული პლასტმასის ზედაპირზე კი შესაძლებელია გამოხატული ბრტყელი გამონაზარდების – ლამელოპოდიების მქონე უჯრედების პოვნა (სურ. 22გ).

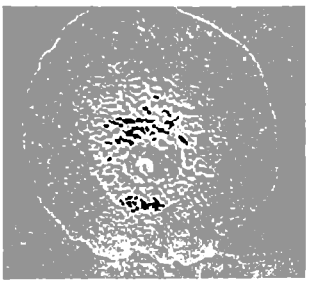
კულტივირების 15 წუთის შემდეგ ელატინით დაფარული პლასტმასის ზედაპირზე უჯრედებს ჰქონდათ სხვადასხვაგვარი ციტოპლაზმური გამონაზარდები: ფილოპოდიები, ლამელოპოდიები და აგრეთვე ლამელოპლაზმა – ციტოპლაზმური "არშია" უჯრედების ფუძის გარშემო. ამ უკანასკნელებს ბუშტუკოვანი ზედაპირი ჰქონდა, რაც მოწმობს ციტოპლაზმური მასის გადაადგილებას გართხმის პროცესში.

ამ დროისათვის შრატით დამუშავებული პლასტმასის ზედაპირზე ამოთესილ უჯრედებზე ლამელოპლაზმას ფენესტრირებული ზედაპირი ჰქონდა, რაც მათ აქტიურ ცხოველმოქმედებაზე მიუთითებდა (სურ. 22დ).

ჩვენ ვვარაუდობთ, რომ ეს გართხმის უფრო მოგვიანებით ეტაპს წარმოადგენს. კულტივირების 15 წუთის შემდეგ, პლაზმით დამუშავებული და დაუმუშავებელი პეტრის ფინჯნების ზედაპირზე ამოთესილი ენდოთელური უჯრედები ფილოპოდიებს წარმოქმნიდნენ, ცალკეულ შემთხვევებში კი მრგვალ ფორმას ინარჩუნებდნენ. კულტივირების 30 წუთის შემდეგ შრატით დაფარული პლასტმასის ზედაპირზე ამოთესილ უჯრედებს გართხმული ციტოპლაზმა და ბირთვი ჰქონდათ. ბირთვების ზედაპირზე ჩანდა შემაღლებები–







სურ. 22. ადამიანის ჭიპის ვენის ენდოთელური უჯრედები კულტურალური პლასტმასის ზედაპირზე. მემ.
ა. დამრგვალებული უჯრედები. გადიდება 1000.
ბ. ფილოპოდიები, გადიდება 1200.
გ. ლამელოპოდიები. გადიდება 1000.
დ. ლამელოპლაზმა. ადიდება 2200.
ე. ციტოპლაზმური ტალღა. 2000.
ვ. გართხმული უჯრედები. გადიდება 2000.

ბირთვაკები (2-5 ცალი ყოველ უჯრედში). ასეთი ტიპის უჯრედების მცირე რაოდენობა შრატით დაფარული პლასტმასის ზედაპირზე აღინიშნებოდა უკვე კულტივირების 15 წუთის შემდეგ. კულტივირების 30 წუთის შემდეგ ჟელატინით დამუშავებული და დაუმუშავებელი პეტრის ფინჯნების ზედაპირზე აგრეთვე გვხვდებოდა უჯრედები გართხმული ციტოპლაზმითა და ბირთვით, მაგრამ ძირითად მასას შეადგენდა უჯრედები ლამელოპლაზმით. კულტივირების 30 წუთის შემდეგ, მიუხედავად იმისა, რა ბიოსუბსტრატით იყო დამუშავებული კულტურალური პლასტმასი, აღინიშნებოდა შემაღლებული, გამკვრივებული ციტოპლაზმის მქონე უჯრედების არსებობა. ჩვენ ვვარაუდობთ, რომ ეს ციტოპლაზმური მასის უკანასკნელი მოძრაობაა მისი გადაადგილების პროცესში. ამ წარმონაქმნს "უკანასკნელი ციტოპლაზმური ტალღა" დავარქვით (სურ. 22ე).

კულტივირების 1 საათის შემდეგ, საფარველის სახის მიუხედავად, ნებისმიერი კულტურალური პლასტმასის ზედაპირზე ამოთესილი თითქმის ყველა ენდოთელური უჯრედი ასწრებს გართხმას. უჯრედების ცენტრალურ ნაწილში მდებარეობს გართხმული ბირთვი ბირთვაკებით. ბირთვის ირგვლივ განლაგებულია ფენესტრირებული ციტოპლაზმის ზოლი, ციტოპლაზმის კიდურ განაპირა ზონას კი უფრო გლუვი ზედაპირი აქვს (სურ. 22ვ).

ჩვენი გამოკვლევების მონაცემების გაანალიზების შედეგად გამოვყავით კულტურაში ენდოთელური უჯრედების მიმაგრებისა და გართხმის ოთხი ძირითადი ეტაპი, რომელიც შეიძლება შევნიშნოთ ქსენოპროთეზის ზედაპირზე (სურ. 23, 24):

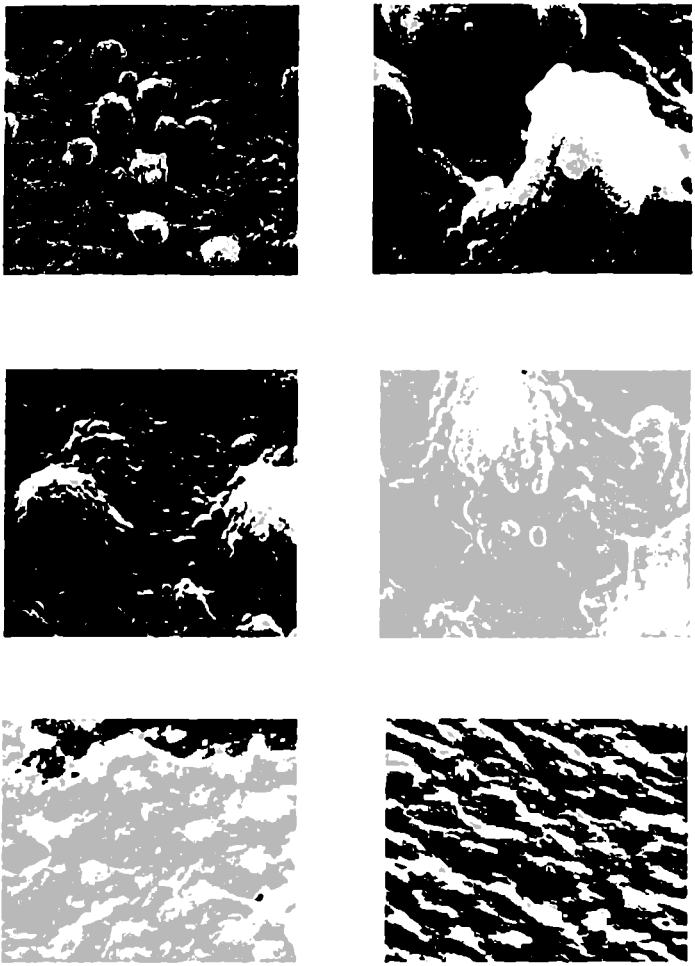
I ეტაპი – მიმაგრება მრგვალი უჯრედებისა, რომლებიც სუსტადაა დაკავშირებული პლასტმასის ზედაპირთან და ირეცხება სითხის სუსტი ნაკადით;

II ეტაპი – ფილოპოდიებისა და ლამელოპოდიების ფორმირება, რომელთა მეშვეობით პლასტმასის ზედაპირთან კავშირი უფრო მტკიცე ხდება;

III ეტაპი – ლამელოპლაზმის ფორმირება;

IV ეტაპი – "უკანასკნელი ციტოპლაზმური ტალღა" და ციტოპლაზმის სრული გართხმა. ამ სახის უჯრედები ხანგრძლივი კულტივირებისას გვხვდება.

ამრიგად, ენდოთელიზაციის ხარისხის შეფასებისას მხედველობაში უნდა მივიღოთ მხოლოდ უჯრედები გართხმის III-IV ეტა-



სურ. 23. ქსენოპროთეს "Solcograft-P" ზედაპირზე ადამიანის ჭიპის ვენის ენდოთელური უჯრედები. მემ.
ა. დამრგვალებული უჯრედები. გადიდება 900.
ბ. ფილოპოდიები, გადიდება 1200.
გ. ლამელოპოდიები. გადიდება 1000.
დ. ლამელოპლაზმა. ადიდება 2200.
ე. გართხმული უჯრედები. გადიდება 600.
ვ. მონოშრე. გადიდება 600.

პებზე, როდესაც ისინი ფუნქციურად აქტიური არიან და შეუძლიათ შეკავდნენ ზედაპირზე, რომელზედაც მიმაგრდნენ.

თავისთავად, ხელოვნური ენდოთელიზაციის იდეამ მთელ მსოფლიოში პოვა აღიარება. სისხლძარღვთა პროთეზების მწარმოებელი წამყვანი სამეცნიერო ლაბორატორიებისა და ფირმების საკმაოდ დიდმა რაოდენობამ დაიწყო მისი დამუშავება. ძირითადად განიხილებოდა სინთეზური სისხლძარღვთა პროთეზები, ექსპლანტები. მსოფლიო ლიტერატურაში სისხლძარღვთა ბიოლოგიური შემცვლელების ხელოვნური ენდოთელიზაციის შესახებ მონაცემების არარსებობამ გვაფიქრებინა ამ დაუმსახურებლად დავიწყებული ტრანსპლანტატების გამოყენება. ჩვენ ვთელით, რომ ბიოლოგიური ქსოვილი ყველაზე მისაღები საფუძველია უჯრედთა ზრდისათვის.

იმის გათვალისწინებით, რომ ბაზალური მემბრანა შედგება ძირითადად მაკრომოლეკულების – კოლაგენის, ფიბრონექტინის, ლამინინის ჯგუფებისაგან, რომლებიც უჯრედების მიმაგრების ფუნქციას ასრულებენ, ჩვენ გამოვიკვლიეთ ენდოთელური უჯრედების მიმაგრება უშუალოდ ბიოპროთეზების ზედაპირზე, როგორც კოლაგენურ ნიეთიერებაზე და ადამიანის პლაზმის ფიბრონექტინით დაფარული ბიოპროთეზების ზედაპირებზე. მიუხედავად ანგიოგენეზში ლამინინის წამყვანი როლისა, მცირე პერსპექტიულობის გამო ჩვენ იგი არ გამოგვიყენებია კულტივირებისათვის ზედაპირების დამუშავებისას (Hasson J. et al., 1986; Tokida Y et al., 1990).

გამოკვლევის მასალას წარმოადგენდა 1 ММИ им. Сеченова и ВНЦХ-ს (Метод. указания МЗ СССР Москва 1986) მეთოდით დამზადებული, კ. დ. ერისთავის სახ. ექსპერიმენტული და კლინიკური ქირურგიის სამეცნიერო-კვლევითი ინსტიტუტის (გ. დ. იოსელიანი, ნ. კ. ბოხუა და სხვ., 1979), ფირმა "Solco"-"Solcograft-P" (შვეიცარია) ქსენობიოპროთეზები, საწარმოო გაერთიანების "Север" (ქ. ლენინგრადი) ადამიანის ჭიპის ბაგირაკისაგან დამზადებული ალოპროთეზები.

ენდოთელური უჯრედების მიმაგრების შესასწავლად ბიოპროთეზების ზედაპირის უბანზე დატანილია 300000 უჯ/სმ². ეს რიცხვი მივიღეთ იმის გამო, რომ ჟელატინით დამუშავებულ პლასტმასზე მიმაგრებული უჯრედების რაოდენობა შეადგენდა უჯრედთა საერთო რაოდენობის 72%-ს (ცხრილი 2), მონოშრეში უჯრედების რაოდენობა კი $1,0\times10^6$ უჯ/სმ²-ს აღწევს (ცხრილი 2) (მიქაძე ი.შ., 1991).

ჟელატინის 0.5%-იანი ხსნარით დაფარულ პლასტმასის ჭურჭელ-ზე 24 საათის შემდეგ მიმაგრებული ენდოთელური უჯრედები. ცხრილი 2.

№	დასმული ცოცხალი უჯრედების რიცხვი $\times 10^3$	მიმაგრებული უჯრედების რიცხვი $\times 10^3$	%
1.	970±12	680±26	70±0.33
2.	910±48	670±43	73±0.16
3.	720±41	550±24	76±0.67
4.	1300±56	940±40	72±0.2
5.	920±70	640±40	70±0.33
6.	960±50	700±26	73±0.16

ენდოთელური უჯრედების მონოშრის სიმკვრივე სხვადასხვა ტიპის კულტურალურ ჭურჭელზე ცხრილი 3.

№	მონოშრეში 1 სმ^2-ზე უჯრედების რაოდენობა $\times 10^4$	
	ფირმა "Costar"-ის ფინჯანი, დიამეტრი 35 მმ	ლენინგრადის პოლიმერების ქარხნის ფინჯანი, დიამეტრი 40 მმ
1.	8.8±0.05	8.1±0.15
2.	8.7±0.03	10.0±0.16
3.	9.0±0.08	8.9±0.02
4.	8.05±0.02	9.4±0.06
5.	8.3±0.03	8.4±0.1
6.	7.8±0.12	9.2±0.03

შესასწავლი ბიოპროთეზების ზედაპირზე მიმაგრებული უჯრე-დების რაოდენობის შეფასებამ გვიჩვენა, რომ ინკუბაციის 15 წუთის შემდეგ ენდოთელური უჯრედები მაგრდება ყველა ბიოპროთეზის ზედაპირზე – უჯრედების მიმაგრების პირველი ეტაპი. მიმაგრე-ბული ენდოთელური უჯრედების რაოდენობა 0,12 – 0,60$\times 10^6$ უჯ/სმ^2 ფარგლებში მერყეობს. პროთეზის ფიბრონექტინით დამუშავების

შემდეგ, მიმაგრებული ენდოთელური უჯრედების რაოდენობა გაიზარდა და 0,40±0,03 – 0,80±0,03 × 10^6 უჯ/სმ² შეადგინა.

ორ საათამდე კულტივირების შემდეგ აღინიშნება მიმაგრებული უჯრედების რაოდენობის ზრდა როგორც ფიბრონექტინით დამუშავებულ, ისე დაუმუშავებელ პროთეზებზე. 1 ММИ им. Сеченова и ВНЦХ-ს, ფირმის "Solco"-"Solcograft-P", კ. დ. ერისთავის სახ. ექსპერიმენტული და კლინიკური ქირურგიის სამეცნიერო-კვლევითი ინსტიტუტის ფიბრონექტინით დაუმუშავებელ პროთეზებზე მიმაგრებული უჯრედების მაქსიმალური რაოდენობა შესაბამისად იყო 1,20±0,03 × 10^6; 1,25±0,03 × 10^6 და 1,15±0,12 × 10^6 უჯ/სმ². ჭიპის ვენის ალოპროთეზზე მიმაგრებული უჯრედების საერთო რაოდენობა სარწმუნოდ ნაკლები ($p<0,01$) იყო და 0,75±0,06 × 10^6 უჯ/სმ² შეადგინა. პროთეზების ზედაპირის ფიბრონექტინით დამუშავების შემდეგ, ყველა ბიოპროთეზზე მიმაგრებული ენდოთელური უჯრედების რაოდენობა 1,4±0,1 – 1,5±0,1 ×10^6 უჯ/სმ² იყო და სარწმუნო განსხვავება არ შეიმჩნეოდა ($p>0,2$).

კულტივირების ოთხი საათის შემდეგ, მიმაგრებული უჯრედების რაოდენობა მცირდება. ფიბრონექტინით დამუშავებულ "Solcograft-P" პროთეზებზე 0,9±0,05 × 10^6 უჯ/სმ² შეადგინა 1,18±0,06 × 10^6 უჯ/სმ²-სთან შედარებით დაუმუშავებელ პროთეზებზე ($p<0,01$); 1 ММИ им. Сеченова и ВНЦХ-ს ქსენობიოპროთეზებზე – 0,9±0,05 × 10^6 უჯ/სმ² შედარებით 1,0±0,07 × 10^6 უჯ/სმ²-თან ($p>0,1$); კ. დ. ერისთავის სახ. ექსპერიმენტული და კლინიკური ქირურგიის სამეცნიერო-კვლევითი ინსტიტუტის ქსენოპროთეზებზე კულტივირების 4-6 საათის შემდეგ აღინიშნება დამუშავებულ და დაუმუშავებელ ზედაპირებზე უჯრედების მიმაგრების შემცირება და მათ შორის განსხვავება არ არის სარწმუნო: $p>0,2$ და $p>0,5$ შესაბამისად.

ჭიპის ვენის ალოპროთეზის ზედაპირზე მიმაგრებული უჯრედების საერთო რაოდენობა პრაქტიკულად ერთსა და იმავე დონეზე რჩებოდა კულტივირების 2-4-6 საათის შემდეგ. პროთეზის ფიბრონექტინით დამუშავების შემდეგ აღინიშნება მიმაგრებული უჯრედების რაოდენობის სარწმუნო შემცირება კულტივირების 4-6 საათის შემდეგ ($p<0,5$ და $p>0,05$ შესაბამისად).

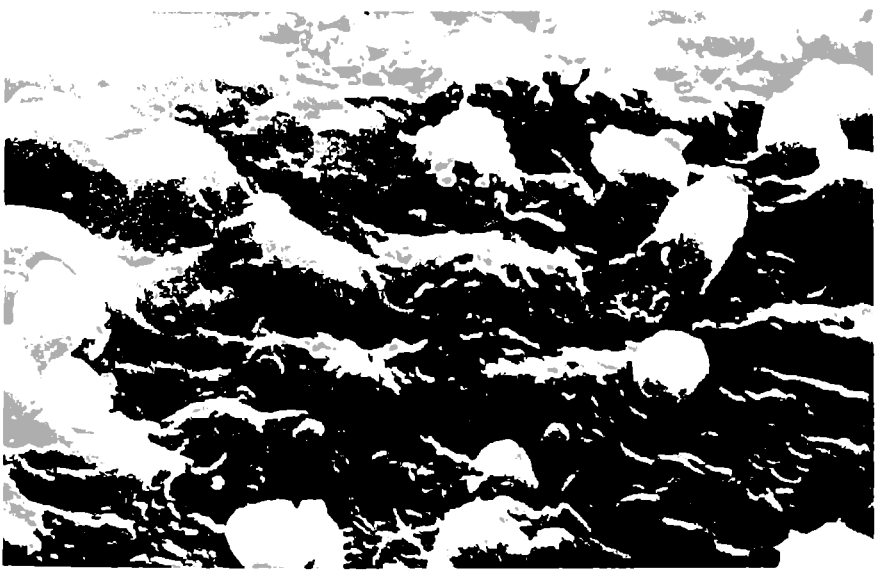
ბიოპროთეზების ზედაპირზე ენდოთელური უჯრედების „ქცევის" შესწავლამ გვიჩვენა, რომ მიმაგრებული ენდოთელური უჯრედების საერთო რაოდენობა პირდაპირაა დამოკიდებული გართხმული უჯრედების რაოდენობაზე, რაც, თავის მხრივ, კულტივირების დროზეა დამოკიდებული.

ბიოპროთეზების ზედაპირზე მიმაბრებული ენდოთელიური უჯრედების საერთო რაოდენობა (× 1 000 000). კულტივირების დრო 0.25-6 საათი. **ცხრილი 4.**

ბიოპროთეზი	პროთეზის ზედაპირის დამუშავება	0.25 საათი	0.5 საათი	1 საათი	2 საათი	4 საათი	6 საათი
Solcograft-P	არ დამუშავდა	0.6 ± 0.03	0.7 ± 0.04	1.18 ± 0.03	1.25 ± 0.03	1.18 ± 0.06	0.8 ± 0.06
	დამუშავდა ფიბრონექტინით	0.8 ± 0.03	1.1 ± 0.05	1.2 ± 0.04	1.5 ± 0.10	0.9 ± 0.05	0.85 ± 0.08
მოსკოვის I სამედიცინო ინსტიტუტის ქსენოპროტეზი	არ დამუშავდა	0.4 ± 0.02	0.5 ± 0.03	0.75 ± 0.04	1.2 ± 0.04	1.0 ± 0.07	0.8 ± 0.08
	დამუშავდა ფიბრონექტინით	0.8 ± 0.03	1.15 ± 0.03	1.2 ± 0.05	1.45 ± 0.05	0.95 ± 0.05	0.85 ± 0.10
საქ. ჯანდაცვის სამინისტროს ქირურგიის ინსტიტუტის ქსენოპროტეზი	არ დამუშავდა	0.22 ± 0.03	0.42 ± 0.05	0.73 ± 0.07	1.15 ± 0.12	1.13 ± 0.05	1.12 ± 0.08
	დამუშავდა ფიბრონექტინით	0.6 ± 0.03	0.8 ± 0.10	1.02 ± 0.07	1.4 ± 0.12	1.2 ± 0.05	1.1 ± 0.10
ალოპროთეზი	არ დამუშავდა	0.12 ± 0.02	0.37 ± 0.03	0.65 ± 0.03	0.75 ± 0.06	0.75 ± 0.05	0.65 ± 0.10
	დამუშავდა ფიბრონექტინით	0.4 ± 0.03	0.6 ± 0.02	0.9 ± 0.02	1.4 ± 0.10	1.28 ± 0.07	0.9 ± 0.12

სუბსტრატისაგან გამოყოფილი ერთშრიანი კულტურების უჯრედები მრგვალ ფორმას იღებს და სრდას წყვეტს. თუკი უჯრედი არ მოხვდა მიმაგრებისა და გართხმისათვის ხელსაყრელ პირობებში, იგი სწრაფ დეგენერაციას განიცდის. ბიოპროთეზის ზედაპირსე უჯრედების გართხმის უნარი წარმოადგენს ცენტრალურ მომენტს, რომელიც პროთეზის ხელოვნური ენდოთელიზაციისათვის ვარგისიანობას განსაზღვრავს. ჩვენ ვთვლით, რომ ეს ტესტი ამა თუ იმ ქსოვილის პროთეზის დამზადებისას აუცილებელია მისი ვარგისიანობის შესაფასებლად. ამ შემთხვევაში მხედველობაში გვაქვს როგორც ექსპლანტები, ისე ბიოლოგიური პროთეზები.

"Solcograft-P" პროთეზსე ენდოთელური უჯრედების გართხმა აღინიშნება კულტივირების უკვე 30 წუთის შემდეგ (სურ. 24), ფიბრონექტინით დამუშავების შემდეგ კი აღინიშნება გართხმული უჯრედების რაოდენობის სარწმუნო მატება ($0,17 \pm 0,02 \times 10^6$ უჯ/სმ², $0,3 \pm 0,01 \times 10^6$ უჯ/სმ²) ($p<0,05$). პროთეზების ფიბრონექტინით დამუშავების შემდეგ გართხმული უჯრედების რაოდენობის სარწმუნო ზრდა აღინიშნება კულტივირების პირველ საათში. კულტივირების



სურ. 24. ბიოლოგიური პროთეზის "Solcograft-P", ზედაპირი ენდოთელური უჯრედების კულტივირების 30 წუთის შემდეგ. მემ. გადიდება 640. გართხმის ყველა ეტაპი.

2 საათის შემდეგ "Solcograft-P" ფიბრონექტინით დამუშავებული და დაუმუშავებელი პროთეზების ზედაპირზე გართხმულ უჯრედთა რაოდენობას შორის განსხვავება სტატისტიკურად არასარწმუნოა (p>0,2) (ცხრ.4).

აღინიშნება გართხმული უჯრედების რაოდენობის ზრდა კულტივირების 6 საათის განმავლობაში როგორც ფიბრონექტინით დამუშავებულ, ისე დაუმუშავებელ პროთეზებზე და მაქსიმუმს აღწევს კულტივირების 6 საათის შემდეგ. განსხვავება გართხმული უჯრედების რაოდენობას შორის როგორც დამუშავებულ, ისე დაუმუშავებელ პროთესებზე კულტივირების 4 და 6 საათის შემდეგ სტატისტიკურად არასარწმუნოა (p>0,2). კულტივირების დროისა და გართხმული უჯრედების რაოდენობის ზრდასთან ერთად მცირდება მიმაგრებული უჯრედების საერთო რაოდენობა და უტოლდება გართხმული უჯრედების რაოდენობას როგორც ფიბრონექტინით დამუშავებული, ისე დაუმუშავებელი პროთეზების ზედაპირზე და მონოშრეში უჯრედების სიმჭიდროვეს უახლოვდება.

1 ММИ им. Сеченова и ВНЦХ-ს ქსენოპროთეზის ზედაპირზე ენდოთელური უჯრედების გართხმა კულტივირების 30 წუთის შემდეგ მხოლოდ პროთეზის ფიბრონექტინით დამუშავების შემდეგ აღინიშნება (ცხრ.4).

თუმცა, კულტივირების ორი საათის შემდეგ ფიბრონექტინით დამუშავებული და დაუმუშავებელი პროთეზების ზედაპირზე გართხმული უჯრედების რაოდენობას შორის სხვაობა (0,69 ± 0,06 × 10^6 უჯ/სმ^2 და 0,78 ± 0,07 × 10^6 უჯ/სმ^2 შესაბამისად) სტატისტიკურად არასარწმუნოა (სურ.22). აღინიშნება კულტივირების 4-6 საათის შემდეგ გართხმული უჯრედების რაოდენობის ზრდა როგორც ფიბრონექტინით დამუშავებული, ისე დაუმუშავებელი პროთეზების ზედაპირზე. განსხვავება კულტივირების 2 და 6 საათის შემდეგ გართხმული უჯრედების რაოდენობას შორის სტატისტიკურად არასარწმუნოა (ცხრ.4).

ამ შემთხვევაშიც აღინიშნა, რომ კულტივირების დროისა და გართხმული უჯრედების რაოდენობის ზრდასთან ერთად, მიმაგრებული უჯრედების საერთო რაოდენობა გართხმული უჯრედების რაოდენობას უტოლდება როგორც ფიბრონექტინით დამუშავებული, ისე დაუმუშავებელი პროთეზების ზედაპირზე და მონოშრეში უჯრედების სიმჭიდროვეს უახლოვდება.

გამოკვლეული ქსენოპროოეზებიდან გამონაკლისი შეადგინა კ.დ. ერისთავის სახ. ექსპერიმენტული და კლინიკური ქირურგიის

სამეცნიერო-კვლევითი ინსტიტუტის ქსენოპროთეზმა, რომელზედაც უჯრედების გართხმა არ აღინიშნა. უჯრედები ინარჩუნებდნენ თავდაპირველ მრგვალ ფორმას 6-საათიანი კულტივირების განმავლობაში.

ს/გ Север-ის ჭიპის ვენის ალოპროთეზზე უჯრედების გართხმა პროთეზის ზედაპირის ფიბრონექტინით დამუშავების გარეშე აღინიშნა კულტივირების მხოლოდ 2 საათის შემდეგ და 0,15 ± 0,03 × 10^6 უჯ/სმ² შეადგინა. პროთეზის ზედაპირის ფიბრონექტინით დამუშავების შემდეგ უჯრედების გართხმა დაიწყო 30 წუთის შემდეგ და მაქსიმუმს კულტივირების მე-6 საათისათვის მიაღწია. თუმცა, სხვაობა კულტივირების 2 და 6 საათის შემდეგ გართხმული უჯრედების რაოდენობას შორის სტატისტიკურად არასარწმუნო იყო (0,75 ± 0,05 × 10^6 უჯ/სმ² და 0,9 ± 0,12 × 10^6 უჯ/სმ², შესაბამისად; $p>0,2$) (ცხრ. 4). 6 საათის შემდეგ უჯრედთა საერთო რაოდენობა მხოლოდ ფიბრონექტინით დამუშავებულ პროთეზებზე მონოშრის სიმჭიდროვეს აღწევდა. ჩვენ ისღა დაგვრჩენია ვიეარაუდოთ, რომ, ჩატარებული გამოკვლევებიდან გამომდინარე, მიმაგრებისა და გართხმის პროცესი გამოსაკვლევი პროთეზების ორ შემთხვევაში ენდოთელურ უჯრედებზე მოქმედი რაღაც აგრესიული ფაქტორის გავლენით იქნა შეჩერებული. თანაც ალოპროთეზის შემთხვევაში ამ ფაქტორის მოქმედება მოიხსნა ფიბრონექტინის მოქმედებით კულტივირების 2-6 საათში.

ჩვენი მონაცემებიდან გამომდინარე დასტურდება, რომ კულტივირების 1 საათის შემდეგ ენდოთელურ უჯრედს მის მიმართ რაიმე აგრესიული ფაქტორის არარსებობის შემთხვევაში ნორმალურად ფუნქციონირების უნარი აქვს და მთლიანად გაირთხმება. ამ ხნის განმავლობაში დავადგინეთ ბიოპროთეზების მასალისა და ენდოთელური უჯრედების შესაბამისობის ხარისხი.

ხელოვნური ენდოთელიზაციისათვის ბიოპროთეზების ეარგისიანობის შესწავლამ გვიჩვენა, რომ ამ საკითხში აუცილებელ პირობას წარმოადგენს მათ ზედაპირზე ენდოთელური უჯრედების გართხმის უნარის შეფასება. მხოლოდ გართხმულ მდგომარეობაში შეუძლია ენდოთელურ უჯრედებს ნორმალური ფუნქციონირება, როგორც ერთშრიანი კულტურის უჯრედებმა და შეკავდნენ პროთეზის ზედაპირზე სისხლის მიმოქცევის პირობებში.

ბიოპროთეზების ზედაპირზე ენდოთელური უჯრედების გართხმის პროცესის შესწავლამ გვიჩვენა, რომ ფიბრონექტინი ხელს უწყობს მიმაგრებული უჯრედების რაოდენობის ზრდას და, აგრეთ-

ვე, უჯრედის ციტოპლაზმის უფრო ჩქარ გართხმას. თუმცა, ენდოთელური უჯრედების გართხმის განმსაზღვრელ ფაქტორს წარმოადგენს თავად პროთეზის ზედაპირი. მაგალითად, მიუხედავად ფიბრონექტინური საფარველისა, კ.დ.ერისთავის სახ. ექსპერიმენტული და კლინიკური ქირურგიის ს/კ ინსტიტუტის ქსენოპროთეზებზე უჯრედების გართხმა არ მოხდა კულტივირების 6 საათის შემდეგაც მაშინ, როცა "Solcograft-P"-ს პროთეზებზე გართხმა აღინიშნებოდა უკვე კულტივირების 30 წუთის შემდეგ პროთეზის ფიბრონექტინით დამუშავების გარეშე. ამგვარი დაკვირვება აღწერილი აქვს K. Baker-ს თანაავტორებთან ერთად (1985), როდესაც შეისწავლა ენდოთელიუმის კულტურა კოლაგენის სხვადასხვა ტიპებზე. მან აღნიშნა, რომ ენდოთელური უჯრედების მიმაგრებისა და ზრდისათვის არსებითი მნიშვნელობა აქვს კოლაგენური მესრის ხარისხსა და სტრუქტურას.

ჩვენმა შედეგებმა აჩვენა, რომ 1 ММИ им. Сеченова и ВНЦХ, "Solcograft-P" ქსენოპროთეზები კარგ გარემოს წარმოადგენს ადამიანის ენდოთელური უჯრედებით დასაფარად და ფიბრონექტინი არ იძლევა აშკარა გაუმჯობესებას მათ ხელოვნურ ენდოთელიზაციაში. ნაჩვენებია, რომ პროთეზის ენდოთელური უჯრედების სუსპენზიასთან ერთად 0,05 ბრ/წთ სიხშირით ბრუნვისას მიმაგრებული უჯრედების სიმჭიდროვე მონოშრისას უახლოვდება (0,95 ± 0,15 × 10^6 უჯ/სმ^2) (ცხრ.4). პროთეზის ზედაპირზე აღინიშნება როგორც გართხმული, ისე დამრგვალებული უჯრედები.

ბიოპროთეზის ზედაპირზე ენდოთელური უჯრედების სტატიკურ პირობებში შემდგომი კულტივირება უჯრედებს საშუალებას აძლევს, მთლიანად გაერთხან და მჭიდროდ მიემაგრონ პროთეზის ზედაპირს.

ბიოპროთეზების ზედაპირზე ენდოთელური უჯრედების მიმაგრებისა და ზრდის საკითხის შესწავლის შემდეგ დადგა მთლიანი პროთეზის სანათურშიდა ზედაპირზე ენდოთელური უჯრედების თანაბრად დატანის ამოცანა. ამ მიზნით ჩვენს მიერ კონსტრუირებულ იქნა აპარატი, რომელიც უჯრედების სუსპენზიით გავსებულ პროთეზს ჰორიზონტალურ სიბრტყეში ატრიალებდა საკუთარი ღერძის გარშემო (სურ.25 ა, ბ).

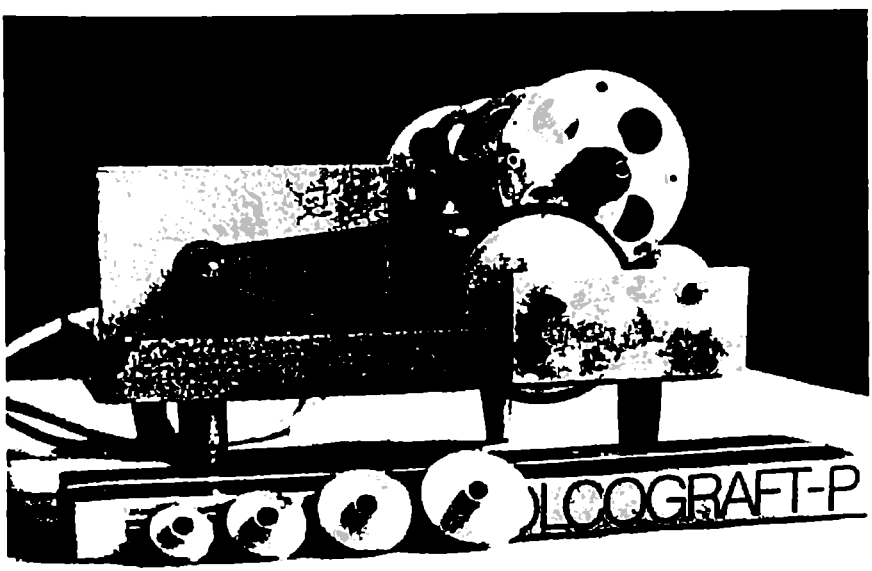
ხელსაწყო საშუალებას იძლეოდა, ბრუნვის სიხშირე 0,05-დან 1 ბრ/წთ-მდე გვეცვალა.

ხელსაწყო (სურ.25ა) შედგება მთლიანი ჩარჩოსაგან 1, რომელზეც მაგრდება მისი ძირითადი კვანძები: NA-54 სინქრონული ძრავა

2, რეზინის 3 და პოლირებული დურალუმინის 4 ლილვები. რეზინის ლილვი ძრავასთან დაკავშირებულია ღვედური გადაცემით. ლილვის ღერძი ისეა კონსტრუირებული, რომ შესაძლებელია ღვედური გადაცემის ქანქარას 5 გამოცვლა და ამის საშუალებით, პროთეზის ბრუნვის სიხშირის შეცვლა.

რეზინისა და დურალუმინის ლილვებზე მოთავსებულია დოლი 6 პროთეზის კონტეინერებით 7. აპარატის საერთო ხედი მოცემულია 25ბ სურათზე. კონტეინერი პროთეზის ენდოთელური უჯრედებით დაფარვისა და მისი შემდგომი ტრანსპორტირებისათვის დამზადდა Пирех-ის ტიპის ნეიტრალური მინისაგან. კონტეინერი შედგება სხვადასხვა სიგრძის კორპუსისაგან სხვადასხვა სიგრძის პროთეზებისათვის, კანულებისაგან რეზინის საცობებით მათ შიგნით, პლასტმასის საცობებისაგან ნახვრეტებით კანულებისათვის და რეზინის მამჭიდროებლებისაგან (სურ. 26).

ხმარების წინ კონტეინერი თავსდება პოლიეთილენის პარკებში და 2,5 მეგარადი დოზის გამა-სხივებით სტერილდება (სურ. 26).

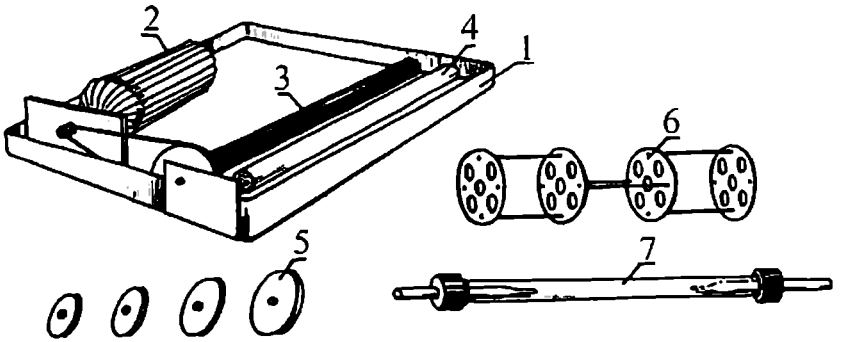


სურ. 25 ა. პროთეზის შიდა გარსის ენდოთელური უჯრედებით თანაბრად დასაფარად შემუშავებული აპარატი.

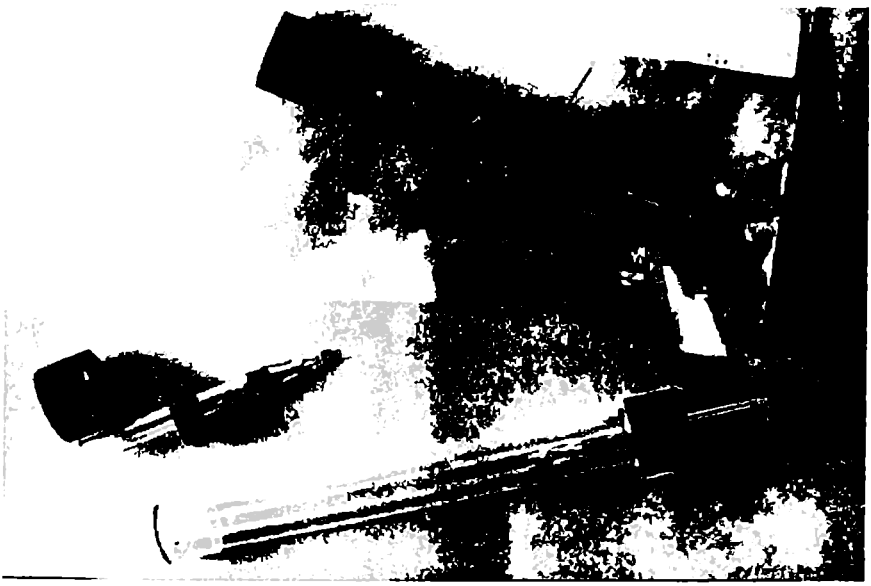
სტერილურ ბოქსში სტერილური კონტეინერი გარემო 199-ში ირეცხება კონსერვანტის მოსაშორებლად (30 წუთის განმავლობაში), შემდეგ ხდება პროთეზის კანულირება, ფიქსირდება აბრეშუმის ძაფით და თავსდება კონტეინერში. მჭიდროდ იხურება ერთი მხრიდან პლასტმასის საცობით და კორპუსი ივსება გარემო 199-თი, რის შემდეგაც კანულას გაუყრიან საცობში და კონტეინერი იხურება მეორე მხრიდან. კანულებში ორივე მხრიდან შეიყვანება ნემსები და პროთეზი ივსება უჯრედების სუსპენსიით ქვევიდან ზევით. გავსების შემდეგ ნემსებს ვიღებთ და კონტეინერს აპარატში ვათავსებთ.

აპარატი თავსდება თერმოსტატში 37°C ტემპერატურაზე. პროთეზის სანათურშიდა ზედაპირზე ენდოთელური უჯრედების თანაბრად დასატანად გამოკვლეული იქნა ბრუნვის სიხშირე 0,05; 0,1; 0,2; 0,4 ბრ/წთ. უჯრედების მიმაგრებასა და ზრდას ვიკვლევდით 1 ММИ им. Сеченова и ВНЦХ ქსენობიოპროთეზზე.

ენდოთელური უჯრედების მონოშრის მისაღებად და მთლიანი პროთეზის ზედაპირზე უჯრედების ზრდის შესასწავლად ვიყენებთ შემდეგ მეთოდიკას: ენდოთელური უჯრედების სუსპენსიით სავსე



სურ. 25 ბ. აპარატის სქემატური გამოსახულება.



სურ. 26. კონტეინერი ბიოპროთეზის ენდოთელური უჯრედებით დასაფარად და შემდგომი ტრანსპორტირებისთვის.

ბიოპროთეზს ვატრიალებთ 0,05 ბრ/წთ სიხშირით ორი საათის განმავლობაში 37°C ტემპერატურაზე. შემდეგ პროთეზიან კონტეინერს ვიღებთ თერმოსტატიდან, კანულებში ორივე მხრიდან შეგვყავს ნემსები, გარემოს ვღვრით და პროთეზს ვაესებთ ენდოთელური უჯრედებით კონდიცირებული გარემოთი, რომელიც შეიცავს 50% შრატს, შეფარდებით 1:1.

კონტეინერს ვაყენებთ აირგამდინარე თერმოსტატში ზედა კანულაში ჩატოვებული ნემსით.

სანათურშიდა ზედაპირზე მიმაგრებულ ენდოთელურ უჯრედებზე სისხლის ნაკადის გავლენის შესასწავლად კონტეინერს ენდოთელიზებული პროთეზით ვრთავთ მოპულსირე ნაკადის კონტურში (70 დარტყმა წუთში) 120 მმ ვწყ. სვ. წნევასა და 37°C ტემპერატურაზე (სურ. 27).

მოპულსირე ნაკადის კონტური შედგება ფირმა Zalimp-ის მოპულსირენაკადიანი გორგოლაჭიანი ტუმბოსაგან Peristaltic Pump PPE-1, ბობროვის აპარატისაგან, რომელშიც შეყვანილია დამატები-

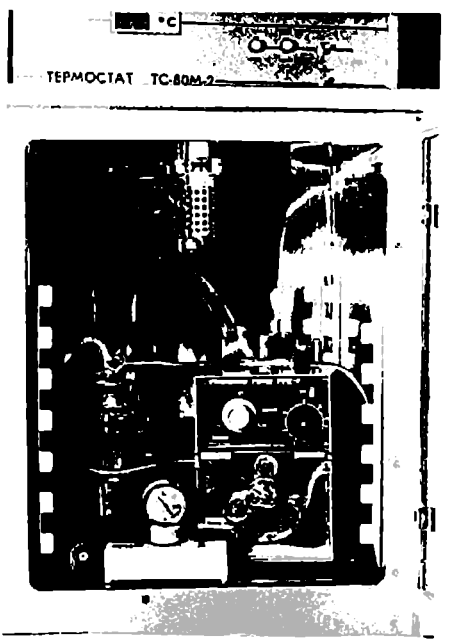
თი კანულა დადებითი წნევის შესაქმნელად, და მანომეტრისაგან (სურ. 27).

სისტემა ივსება 37°C-მდე გამთბარი გარემო 199-ით და თაესდება თერმოსტატში 37°C ტემპერატურაზე.

ენდოთელიზებული პროთეზების მოპულსირე ნაკადის კონტურში ჩართვიდან 4 საათის შემდეგ ისინი შევისწავლეთ მემ-ის საშუალებით. სულ ჩატარებულია 10 გამოკვლევა.

ენდოთელიზებული პროთეზის მოპულსირე ნაკადის კონტურში ჩართვა (70 დარტყმა/წუთში, წნევა 120 მმ ვწყ. სვ) ოთხი საათის განმავლობაში პრაქტიკულად არ ახდენს გავლენას უჯრედების თავდაპირველ სიმჭიდროვეზე (სურ. 28).

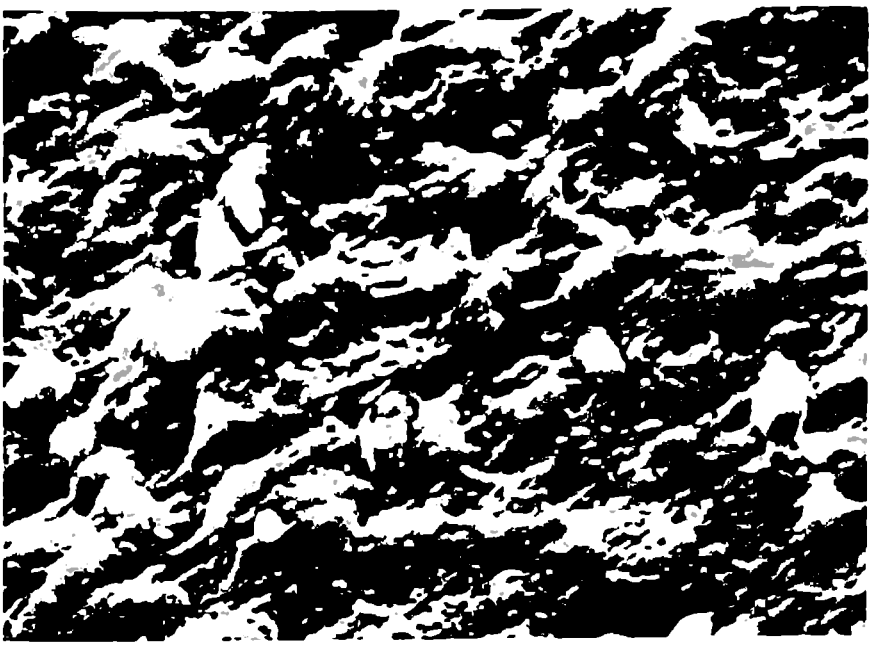
K. Keiser-ისა და თანაავტორების (1986), M. Kadletz-ისა და თანაავტორების (1987) მონაცემების მიხედვით, ენდოთელური უჯრედები ირეცხება ფიბრონექტინით დაფარული სინთეზური პროთეზების ზედაპირიდან 2-4 საათში. ცხადია, ენდოთელური უჯრე-



სურ. 27. მოპულსირე ნაკადის კონტური.

დების უნარი, მიემაგრონ ბიოპროთეზების ზედაპირს მათი ფიბრონექტინით წინასწარი დამუშავების გარეშე, უზრუნველყოფს მათ მჭიდრო კავშირს პროთეზის კედელთან. იმის გათვალისწინებით, რომ ჩვენს მიერ გამოკვლეული ბიოტრანსპლანტატები (დაშვებული სისხლძარღვთა ქირურგიული პათოლოგიების სამკურნალოდ), აუტოენდოთელური უჯრედები არ წარმოადგენს ანტიგენებს და არ შეუძლია გამოიწვიოს ორგანიზმში იმუნური რეაქციები, ჩვენ ჩავატარეთ უჯიმო ძაღლებზე მუცლის აორტის 1 ММИ им. Сеченова и ВНЦХ და "Solcograft-P" ენდოთელიზებული ქსენოპროთეზებით პროთეზირების რიგი ექსპერიმენტები.

ენდოთელიუმი, როგორც სისხლისა და სისხლძარღვის კედლის (ან გარემომცველი ქსოვილების) საზღვარზე მყოფი სპეციფიკური შრის ძირითადი მორფოფუნქციური მახასიათებელი, მეორდება ძუძუმწოვრების ყველა სახეობის ენდოთელიუმში. თუმცა, სახეო-



სურ. 28. ქსენოპროთეზის ზედაპირი მოპულსირე ნაკადის კონტურში ჩართვის 4 საათის შემდეგ.

ბრივი განსხვავება დიდად განაპირობებს მის ზრდას კულტურასა თუ ცოცხალ ორგანიზმში.

კულტურაში ძაღლის ენდოთელური უჯრედების უპრეტენზიობა, სინთეზურ ზედაპირებზე მიმაგრებისა და ზრდის უნარი, აგრეთვე მათი განსხვავება ადამიანის ენდოთელიუმისაგან სინთეზური პროთეზების ენდოთელიზების თვისებების მიხედვით (Kent K. et al., 1988; Pennel R. et al., 1986; Jarrell B. et al., 1987), არ გვაძლევს უფლებას ძაღლებში ხელოვნური ენდოთელიზაციის აპრობაცია იდეალურად ჩავთვალოთ. მიუხედავად ამისა, მისაღები ალტერნატივის არარსებობით აიხსნება ის, რომ ეს მოდელი დღესდღეობით ყველაზე მეტად გავრცელებულია.

ძაღლის მუცლის აორტის ზომები საშუალებას იძლევა, ჩატარდეს იმპლანტირება 4-5 მმ-მდე დიამეტრისა და 8-10 სმ-მდე სიგრძის პროთეზებით. მუცლის აორტაში 120 მმ ვწყ. სვ. არტერიული წნევა საშუალებას გვაძლევს დავასკვნათ, რომ პროთეზზე ენდოთელური უჯრედების მიმაგრების ხარისხი და გამოკვლეული ენდოთელიზებული არტერიული ტრანსპლანტატები ვარგისიანია.

6.1.2. ექსპლანტები

დაკრონისა და PTFE პროთეზები ძალზე დიდი ყურადღებით იქნა გამოკვლეული, რაც აიხსნება კლინიკურ პრაქტიკაში მათი დიდი პოპულარობით. ადამიანის ენდოთელური უჯრედების პროთეზების ზედაპირზე მიმაგრებისა და ზრდის უნარის გამოსაკვლევად ჩვენ გამოვიყენეთ ს/გ Север-ის ფტორლონლავსანის, ფირმა GORE-ს PTFE და ფირმა Meadox Medicals Inc.-ის დაკრონის პროთეზები. უპირველეს ყოვლისა, ჩვენი არჩევანი განპირობებული იყო კლინიკურ პრაქტიკაში ამ ტიპის პროთეზების გამოყენების მსოფლიო გამოცდილებით. ფტორლონლავსანის პროთეზები ოფიციალურად იყო დაშვებული და საყოველთაოდ იყენებდნენ ყოფილ სსრ კავშირში.

ენდოთელური უჯრედების კულტურების მიღებისა და მათი პროთეზების მასალასთან შეთავსებადობის განსაზღვრის მეთოდები იგივე იყო, რაც ბიოტრანსპლანტატების შემთხვევაში.

ენდოთელურ უჯრედებს ჭიპის ბაგირაკის ვენიდან ფერმენტული ხერხით გამოვყოფდით, კულტივირებას ჟელატინით დაფარულ პლასტმასზე ვახდენდით, მონოშრის წარმოქმნის შემდეგ ვხსნიდით ფინჯნებიდან და ვთესავდით პროთეზების ნიმუშებზე, რომლებიც

წინასწარ იყო დამუშავებული კოლაგენით, ფიბრონექტინით, ჟელატინით, პლაზმით. ნიმუშების ზედაპირის ფართობი 0,5 სმ²-ს შეადგენდა.

აღარ არის საჭირო იმის მტკიცება, რომ ისეთი მასალები, როგორიცაა დაკრონი, ლავსანი, ნეილონი, PTFE სუფთა სახით უვარგისია ენდოთელიუმის ერთშრიანი კულტურების გასაზრდელად და მისაღებად (სურ. 29, 30) (გ. ა. აბზიანიძე და სხვ., 1989; William F. et al., 1985). როგორც კულტურალური ჭურჭლის დაუფარავ ზედაპირს, ასევე ადამიანის ენდოთელურ უჯრედებს ახასიათებს "კაპილარისებრი ზრდა" და არ ქმნის დამახასიათებელ მონოშრეს (Allikments e., Danilov S. 1986).

სისხლით, ფიბრონექტინით, ლამინინითა და IV ტიპის კოლაგენით დამუშავებული PTFE-ს ზედაპირზე ენდოთელური უჯრედების მიმაგრების შესწავლამ სისხლითა და ფიბრონექტინით დამუშავების შემდეგ ყველაზე დიდი ეფექტურობა გვიჩვენა (Thomson G.J. et al., 1991).

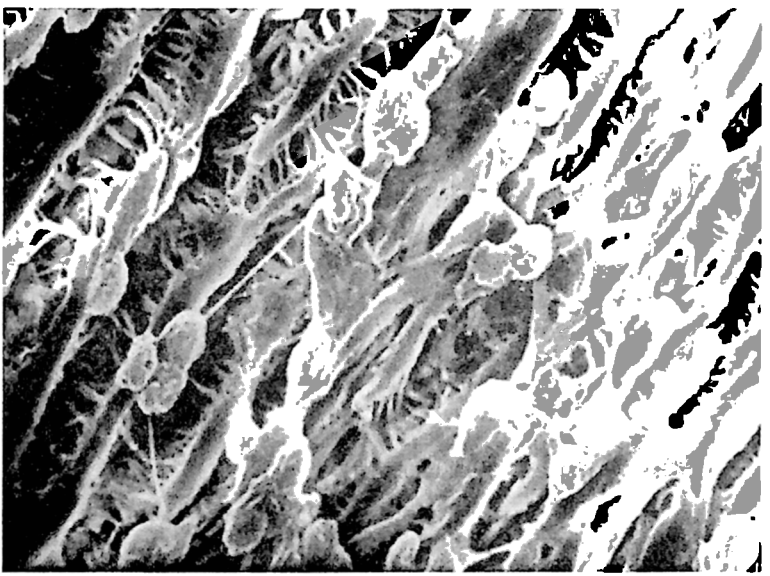
ექსპლანტების ცილოვანი ნივთიერებებით დამუშავების ჩვენთვის ცნობილი ხერხები არსებითად წინასწარი კოაგულაციის ალტერნატივას წარმოადგენს და არ უსრუნველყოფს ცილის თანაბარ განაწილებას პროთეზის ზედაპირზე, გარდა ამისა, არ ხერხდება პროთეზის ძაფთან მისი მჭიდროდ დაკავშირება. ცილის პროთეზის მასალასთან მჭიდრო კავშირის არარსებობა შეიძლება ლუმინარული ზედაპირის ენდოთელიუმით დაფარვის ეფემერულობის ასახსნელად გამოდგეს (Kadletz M. et al., 1987).

დაბალსიხშირიანი ულტრაბგერის მეშვეობით შევიმუშავეთ ცილოვანი იმპრეგნაციის ხერხი, რაც დაბალსიხშირიანი ტალღების საშუალებით პროთეზის ქსოვილების ცილით იმბიბირებაში მდგომარეობს. პროთეზის ფიქსირება ხდება გლუტალდეჰიდით, შემდეგ კი გარემო 199-ით და შრატით კარგად რეცხავენ ფიქსატორის თავისუფალი რადიკალების მოსაცილებლად. ეს მეთოდი უზრუნველყოფს ცილის შეღწევას როგორც პროთეზის ფორებში, ისე პროთეზის მასალის ძაფებს შორის.

ორსაათიანი კულტივირების შემდეგ პრეპარატებს ვაფიქსირებდით და ვამზადებდით მემ-ზე გამოკვლევისათვის.

დიდი გამოცდილებიდან გამომდინარე, ბიოპროთეზებზე ენდოთელური უჯრედების კულტივირებაში, ჩვენთვის ადვილი იყო სინთეზური პროთეზების ენდოთელური უჯრედებით დაფარვის მიღწევა. საუკეთესო შედეგები მივიღეთ კოლაგენით დაფარული დაკ-

სურ. 29. დაკრონის პროთეზის ზედაპირი ენდოთელური უჯრედების კულტივირების 30 წუთის შემდეგ. მემ. გადიდება ×180. ენდოთელიუმის კლასტერები და ერთეული უჯრედები.



სურ. 30. PTFE პროთეზის ზედაპირი ენდოთელური უჯრედების კულტივირების 30 წუთის შემდეგ. მემ. გადიდება ×320. ერთეული უჯრედები. ჩანს პროთეზის სტრუქტურა.

რონისა და ფიბრონექტინით დაფარულ PTFE პროთეზებზე, სადაც უჯრედთა რაოდენობა ერთშრიანს უახლოვდებოდა (სურ. 31, 32).

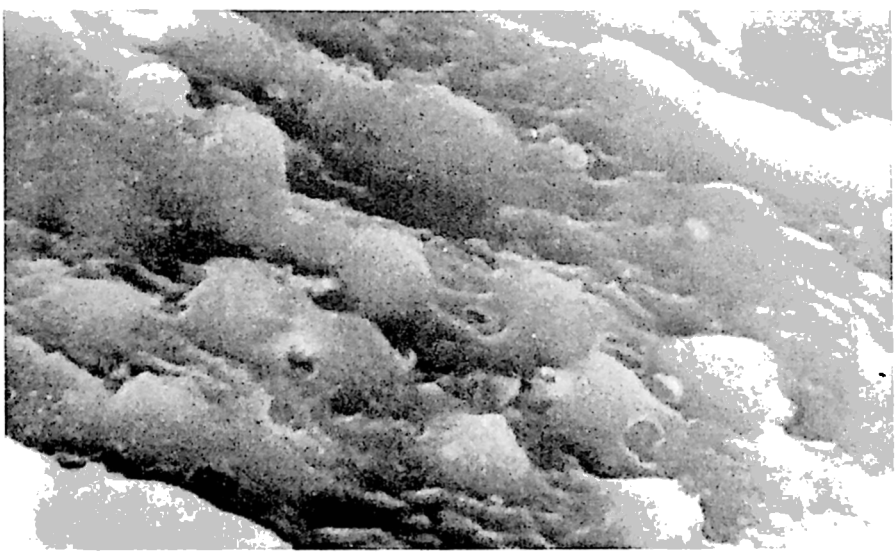
უჯრედები მთელ ზედაპირზე თანაბრად განლაგდება მჭიდრო ჯგუფებად. 6-საათიანი კულტივირების შემდეგ საფარველი გარეგნულად ენდოთელური უჯრედების მონოშრეს მოგვაგონებს, რაც გამოიხატება მოცემულ უბანზე უჯრედთა რაოდენობის შემცირებით მათი სრული გართხმის გამო, მკაფიო უჯრედშორისი საზღვრების არარსებობით და კარგად გამოხატული ბირთვის ზონების არსებობით. ჩვენმა გამოკვლევებმა გვიჩვენა, რომ სისხლძარღვოვანი პროთეზის ბოჭკოს სიმრუდე არ წარმოადგენს მთავარ დაბრკოლებას უჯრედთა მიმაგრებისათვის (Eskin S. et al., 1978), ვინაიდან ენდოთელურ უჯრედებს შეუძლია გართხმის ოთხივე ეტაპი გაიაროს მხოლოდ ერთ ბოჭკოზე (სურ. 33, 34).

სურ. 31. კოლაგენით დამუშავებული PTFE პროთეზის ზედაპირი ენდოთელური უჯრედების კულტივირების 2 საათის შემდეგ. მემ. გადიდება 800. ენდოთელური უჯრედები მარკირებულია.

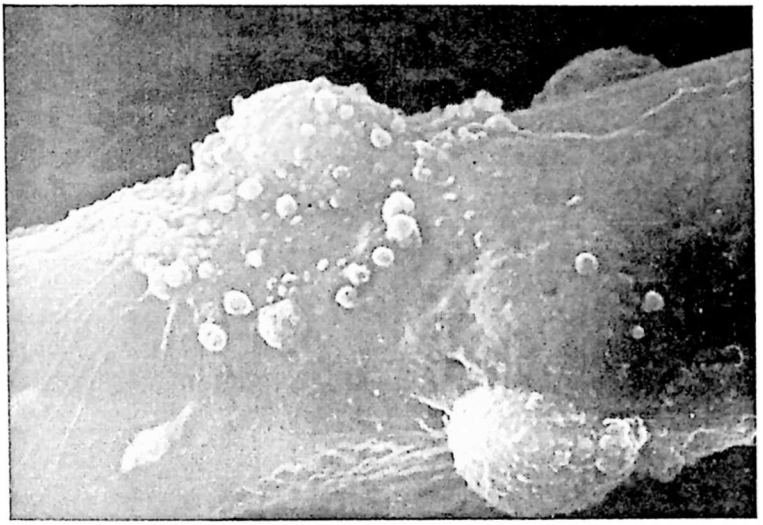
6.2. ენდოთელიზებული არტერიული ბიოტრანს-პლანტატების ექსპერიმენტული შეფასება

ენდოთელიზებული არტერიული ბიოტრანსპლანტატების ექსპერიმენტული შეფასება განხორციელდა 15-დან 20 კგ-მდე წონის უჯიშო ძაღლებზე. ენდოთელურ უჯრედებს ვიღებდით საუღლე ვენიდან, ვახდენდით მათ კულტივირებას და ქსენოპროთეზებზე გადაგვქონდა ზემოთ აღწერილი ხერხებით. აუტოუჯრედებით ენდოთელიზებული ბიოპროთეზები ჩაკერებულ იქნა ძაღლის აორტის ინფრარენალურ ნაწილში. "Solcograft-P" და 1 ММИ им. И.М.Сеченова и ВЦНХ ენდოთელიზებული ქსენოპროთეზებით ძაღლების აორტის პროთეზირების შესახებ მონაცემები მოყვანილია მე-5 და მე-6 ცხრილებში, შესაბამისად.

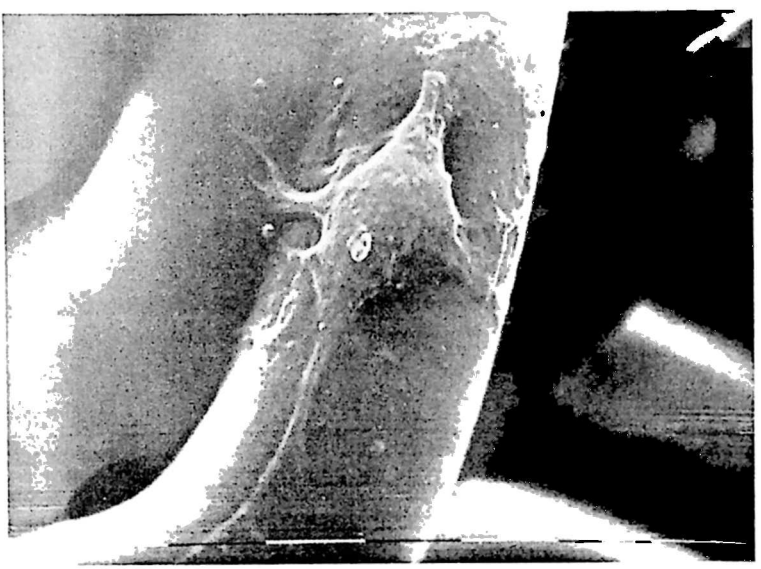
ძაღლების მუცლის აორტაში მოფუნქციონირე ენდოთელიზებული ქსენოპროთეზების მორფოლოგიურმა გამოკვლევამ გვი-



სურ. 32. ფიბრონექტინით დამუშავებული PTFE პროთეზის ზედაპირი ენდოთელური უჯრედების კულტივირების 6 საათის შემდეგ. მემ. გადიდება 1000. ენდოთელური უჯრედების მონოშრე.



სურ. 33. გარიცხული ენდოთელური უჯრედი ლაესანის პროთეზის ბოჭკოსზე. მემ. გადიდება 1500.



სურ. 34. კულტივირებული ფიბრობლასტი ლაესანის ბოჭკოს ზედაპირზე. მემ. გადიდება 1400.

ჩვენა, რომ ყველა შემთხვევაში, დაწყებული იმპლანტაციის მე-3 დღიდან, ხდება ნეოინტიმისა და ნეოადვენტიციის ფორმირება. ამასთან, ორივე შემთხვევაში სანათურშიდა ზედაპირზე ძირითადად ფორმირდება ენდოთელური უჯრედების სხვადასხვა სიმჭიდროვის მონოშრე (სურ. 35 ა, ბ).

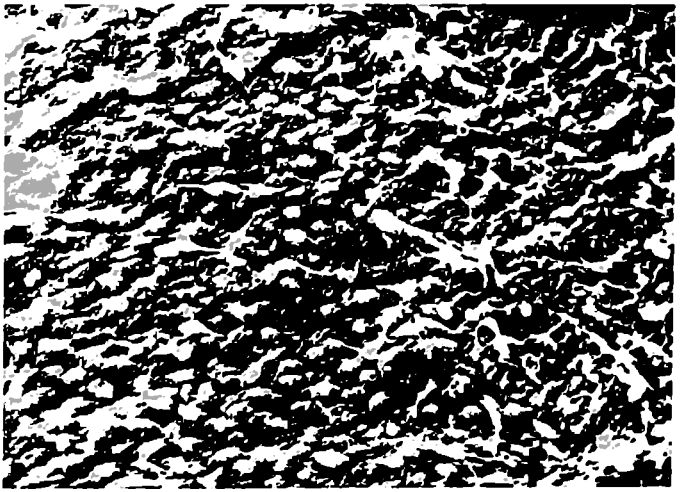
მე-3-7 დღისათვის წარმოიქმნება პროთეზების ადვენტიცია, რომელიც დიდი რაოდენობით შეიცავს vasa vasorum (სურ. 36). ამ დროისათვის პროთეზის მთელი სისქე მეზენქიმური რიგის უჯრედებითაა ინფილტრირებული. ენდოთელური საფარის ქვეშ განლაგებულია გლუვკუნთოვანი უჯრედები, რომელთაც ენდოთელიუმის მიმართ ვერტიკალური მდებარეობა აქვს. ქსენოპროთეზის სისქეში ჩაზრდილია ფიბრობლასტები, რომლებიც პროთეზის ღერძის გასწვრივაა ორიენტირებული (სურ. 36).

ძაღლების მუცლის აორტის "Solcograft-P" ენდოთელიზებული ძსენოპროთეზებით პროთეზირების შედეგები. ცხრილი 5.

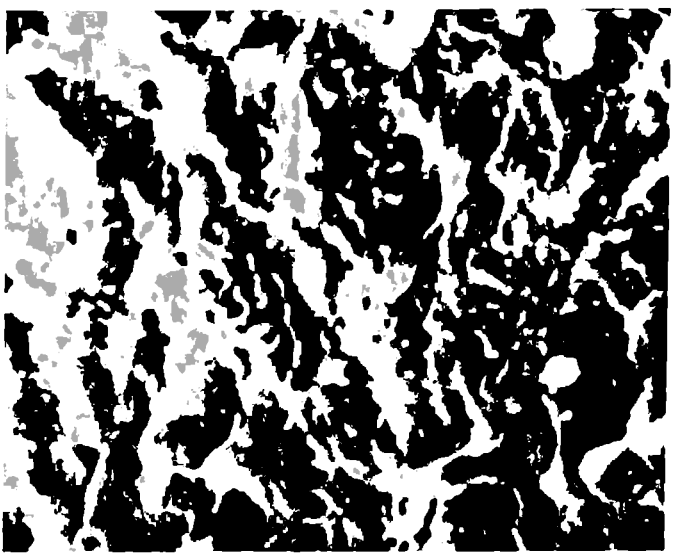
გამოსაკვალი	დაკვირვების დრო (დღეები)						
	3	7	14	30	60	180	სულ
გამაკლობა შენარჩუნებულია	5	5	7	7	6	3	33
ტრანსპლანტატის თრომბოზი	2	1				3	6
სისხლდენა	1						1
სულ	8	6	7	7	6	6	40

ძაღლების მუცლის აორტის 1 ММИ им. И.М.Сеченова и ВЦНХ ენდოთელიზებული ძსენოპროთეზებით პროთეზირების შედეგები. ცხრილი 6.

გამოსაკვალი	დაკვირვების დრო (დღეები)						
	3	7	14	30	60	180	სულ
გამაკლობა შენარჩუნებულია	7	6	6	5	6	4	34
ტრანსპლანტატის თრომბოზი	2	1		1			4
სულ	9	7	6	6	6	4	38



სურ. 35 ა. "Solcograft-P" ენდოთელიზებული ქსენოპროთეზის ცენტრალური ნაწილი იმპლანტაციიდან 3 დღის შემდეგ. მემ. ენდოთელური უჯრედების მონოშრე. გად. 640.



სურ. 35 ბ. "Solcograft-P" ენდოთელიზებული ქსენოპროთეზის ცენტრალური ნაწილი იმპლანტაციიდან 3 დღის შემდეგ. მემ. პროთეზის არაენდოთელიზებული ნაწილი. მოჩანს განცალკევებული ენდოთელური უჯრედები. გად. 1200.

ადვენტიციური შრის სისქე პროთეზის სისქის ტოლია. ახალ-წარმოქმნილ ადვენტიციაში დიდი რაოდენობითაა vasa vasorum. იმპლანტაციიდან 14 დღის შემდეგ ლუმინარული ზედაპირი გაბრტყელებულია.

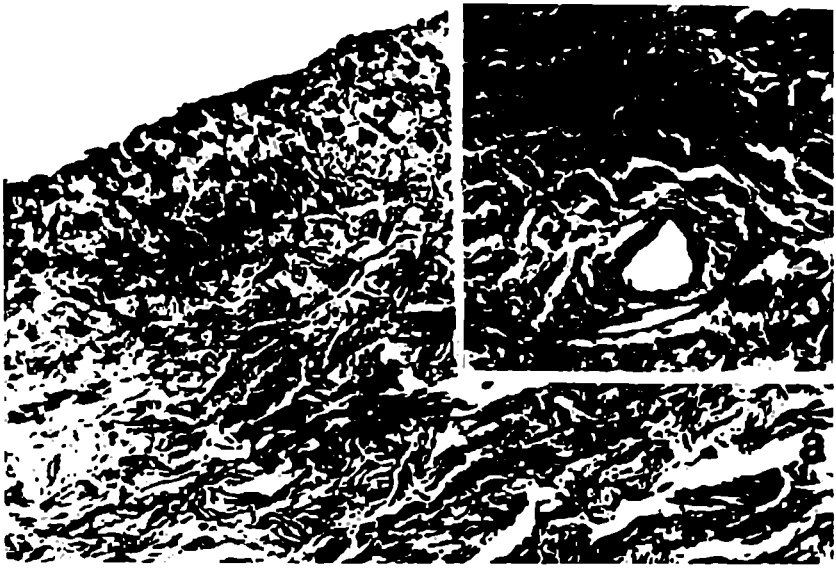
უჯრედები ორიენტირებულია სისხლის დინების მიმართულებით. ენდოთელური შრე იმდენად მკვრივია, რომ მასში არ ჩანს შემაერთებელქსოვილოვანი ბოჭკოები (სურ. 37).

იმპლანტაციიდან 30 დღეში ვასა ვასორუმ იკავებს პროთეზის მთელ სისქეს (სურ. 38 ა, ბ). ენდოთელური საფარი წარმოდგენილია უჯრედების მჭიდრო მონოშრით და "Solcograft-P" ქსენოპროთეზსე ჩნდება დანაოჭება (სურ. 39).

იმპლანტაციიდან 60 დღის შემდეგ "Solcograft-P" ენდოთელიზებული ქსენოპროთეზის შიდა ზედაპირი მაკროსკოპულად არ განსხვავდება აორტის შიდა ზედაპირისაგან. მემ-ით გამოკვლევებმა აჩვენა, თუ როგორ ერწყმის ერთმანეთს აორტისა და პროთეზის ზედაპირები (სურ. 40). ელექტრონოგრამაზე ჩანს ანასტომოზის ხაზი, აორტის დანაოჭებული სტრუქტურა გადადის ბიოპროთეზსე. "Solcograft-P" ქსენოპროთეზის ცენტრალური ნაწილი ამ დროისათვის წარმოქმნის დანაოჭებულ ზედაპირს სისხლის დინების მიმართულებით. მკვეთრადაა გამოსახული ბირთვული შემაღლებები როგორც თავად ნაოჭებზე, ასევე ნაოჭთაშორის ჩაღრმავებებში. პროთეზის ზედაპირი თავისუფალია ფიბრინისა და სისხლის უჯრედული ელემენტების ნადებისაგან.

იმპლანტაციიდან 180 დღეში "Solcograft-P" ენდოთელიზებული ქსენოპროთეზის ლუმინარული ზედაპირი პრაქტიკულად არ განსხვავდება ნორმალური აორტის ზედაპირისაგან (სურ. 41). ნაოჭთაშორისი ჩაღრმავებები დაახლოებით ერთნაირია და საშუალოდ ამ ნაოჭთა სიგანეს უტოლდება. ბირთვული შემაღლებები ნაკლებადაა გამოხატული.

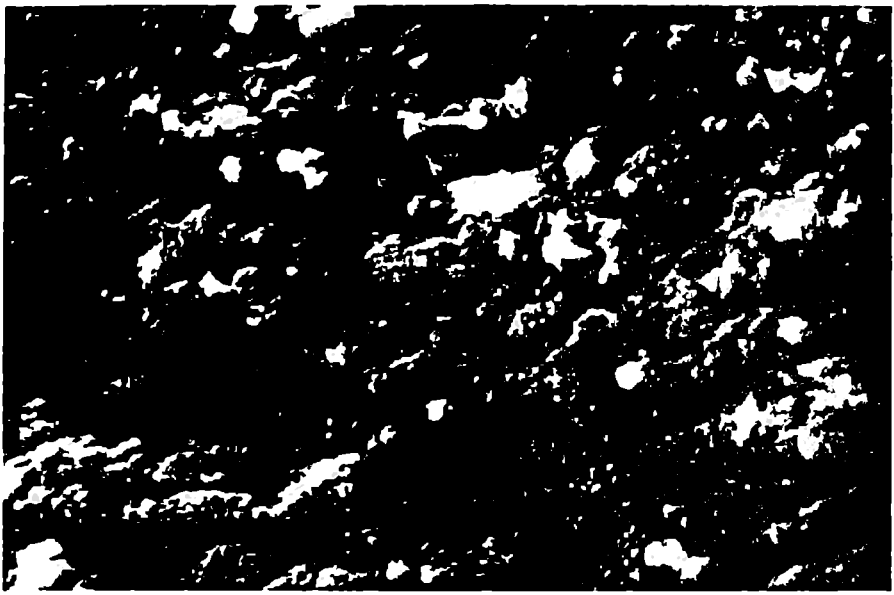
მოსკოვის 1-ელი სამედიცინო ინსტიტუტის ენდოთელიზებული ქსენოპროთეზების ენდოთელური საფარი არ განიცდის მსგავს ცვლილებებს. მჭიდრო ენდოთელური საფარი იმპლანტაციიდან 180 დღის შემდეგაც ინარჩუნებს "ქვაფენილის" სახეს როგორც ანასტომოზის ზონაში, ასევე პროთეზის ცენტრალურ ნაწილში (სურ. 42). ზემოთქმულიდან გამომდინარე, ენდოთელიზაცია ხელს უწყობს იმპლანტირებული პროთეზის ნეოანგიოგენეზის ადრეულ ფორმირებას.



სურ. 36. "Solcograft-P" ენდოთელიზებული ქსენოპროთეზის ცენტრალური ნაწილი იმპლანტაციიდან 7 დღის შემდეგ.
ა) ლუმინარული ზედაპირი გამოფენილია ენდოთელიუმით, ხოლო მათ ქვეშ – გლუვკუნთოვანი უჯრედები და ფიბროობლასტები. ფიბროობლასტები ჩაზრდილია პროთეზის სისქეში. შეღებილია პიკროფუქსინით ვან-გიზონის ხერხით. გად. 200;
ბ) არტერიული ტიპის vasa vasorum იმავე პროთეზის ადვენტიციაში. შეღებილია პიკროფუქსინით ვან-გიზონის ხერხით. გად. 200.

ძაღლების მუცლის აორტაში იმპლანტირებული ქსენოპროთეზების ზედაპირზე იმპლანტაციიდან მე-3 დღეს ენდოთელიზებული ქსენოპროთეზების ლუმინარული ზედაპირი დაფარულია ენდოთელიუმით პრაქტიკულად მთელ სიგრძეზე. ამ დროისათვის იწყებს წარმოქმნას ნეოადვენტიცია და ნეომედია.

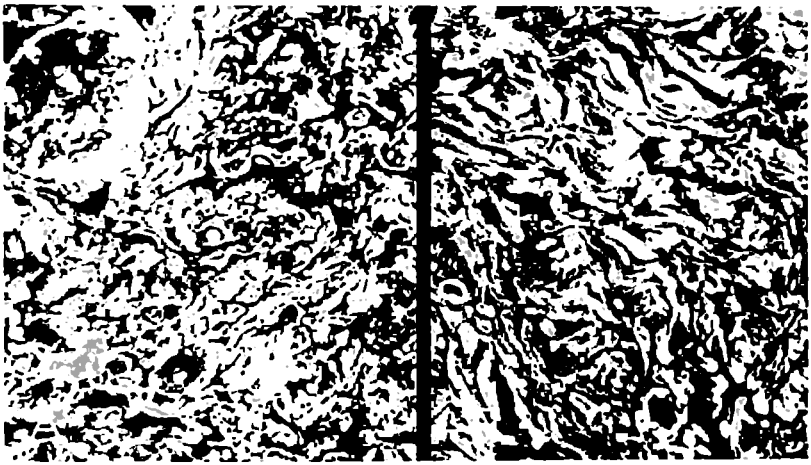
ნეოანგიოგენეზის ადრეული ფორმირება უზრუნველყოფს ენდოთელური საფარველის მთლიანობას, რაც ქსენოპროთეზებს ანიჭებს ათრომბოგენურ თვისებებს გამავლობის შენარჩუნებით იმპლანტაციის პირველი დღეებიდან. უკვე მე-7 დღისათვის პროთეზების გამოხატული ვასკულარიზაცია ადასტურებს ტრანსპლანტატების კარგ და ადრეულ მიხორცებას.



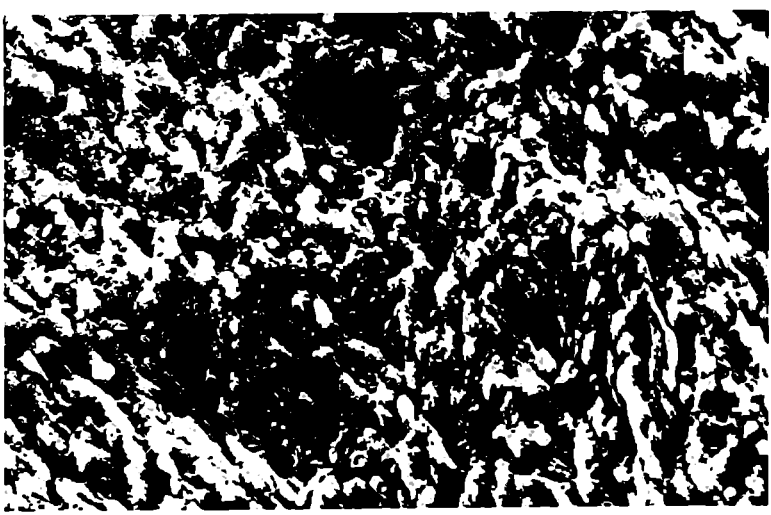
სურ. 37. ენდოთელიზებული ქსენოპროთეზის შიდა ზედაპირი იმპლანტაციიდან 14 დღის შემდეგ. მემ. გად. 640.

საინტერესოა "Solcograft-P" ქსენოპროთეზის ლუმინარული ზედაპირის ტრანსფორმაციაზე დაკვირვება. კუნთოვან-ელასტიკური ტიპის არტერიების შუა შრე წარმოდგენილია გლუვკუნთოვანი და ელასტიკური ელემენტებით, მათში ხდება ერთმანეთთან დაკავშირებული ელასტიკური მემბრანების ფორმირება. ამის გამო, ძაღლის აორტის შიდა ზედაპირი ერთმანეთისაგან ჩაღრმავებებით განცალკევებული ნაოჭებისაგან შედგება (სურ. 38 გ). ნორმალური სისხლძარღვების ელასტიკურობის შემცირება იწვევს რელიეფის დეზორგანიზაციას. მაგალითად, ადამიანის აორტის სანათურშიდა ზედაპირის დეზორგანიზაცია ხდება 60-70 წლის ასაკში და იგი დეენდოთელიზებული ზედაპირის ან ხშირად "ქვაფენილის" სახეს იღებს (Л.Д. Крымский и др., 1976), რაც სისხლძარღვების ელასტიკურობის შემცირებასთანაა დაკავშირებული.

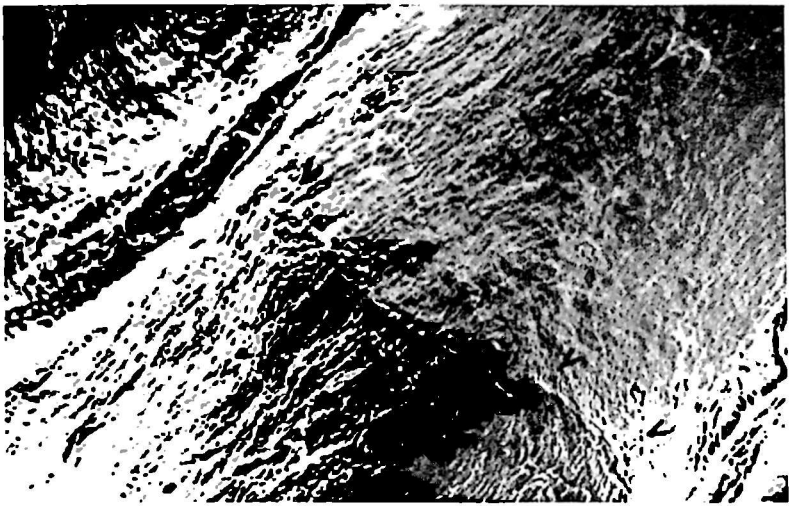
ამრიგად, შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ მიღებულ, ცოცხალი ენდოთელური უჯრედების მონოშრით ამოფენილ ქსენოპროთეზებს აქვს ნეოანგიოგენეზის ფორმირების უნარი ლუმინარული ზედაპირის მთელ სიგრძეზე ენდოთელური უჯრედების მონოშრით დაფა-



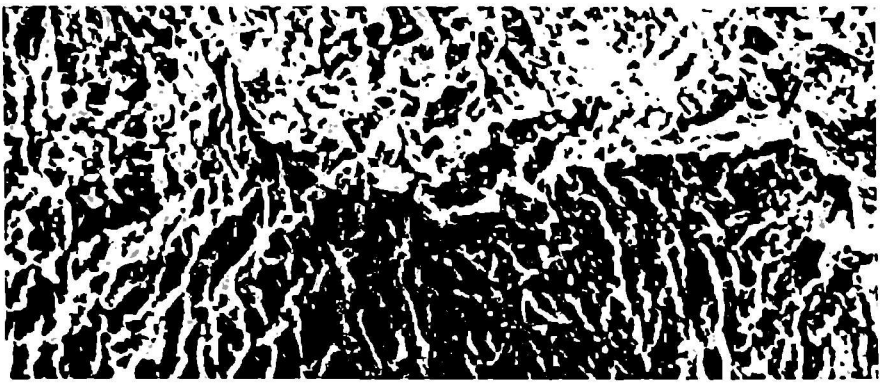
სურ. 38.
ა) "Solcograft-P" ქსენოპროთეზის სისქის ვასკულარიზაცია. იმპლანტაციიდან 30 დღის შემდეგ. შეღებილია პიკროფუქსინით ვან-გიზონის ხერხით. გად. 200.
ბ) იმავე პროთეზის ნეოადვენტიცია მკვებავი სისხლძარღვებით. შეღებილია პიკროფუქსინით ვან-გიზონის ხერხით. გად. 200.



სურ. 39. "Solcograft-P" ენდოთელიზებული ქსენოპროთეზის შიდა ზედაპირი იმპლანტაციიდან 30 დღის შემდეგ. ფორმირებას იწყებს ზედაპირის დანაოჭება. მემ. გად. 320.

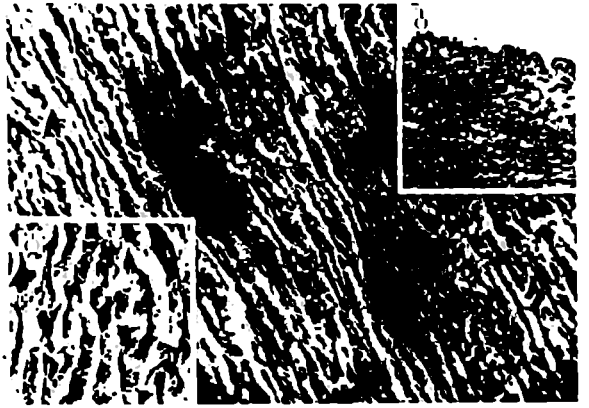


ა

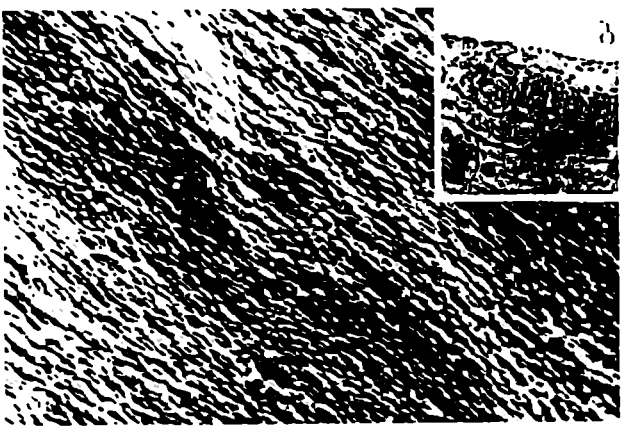


ბ

სურ. 40. "Solcograft-P" ენდოთელიზებული ქსენოპროთეზის ანასტომოზის ხაზი იმპლანტაციიდან 60 დღის შემდეგ.
ა. მემ. გად. 80;
ბ. მემ. გად. 200.



სურ. 42
ა) "Sol[illegible]-P" ენდოთელიზებული ქსენოპროთეზის ცენტრალური ნაწილის შიდა [illegible]ირი იმპლანტაციიდან 180 დღის შემდეგ. მემ. გად. 160. ჩანს ზედაპირის [illegible]ალგად ფორმირებული დანაოჭება;
ბ) იგივე პროთეზი სინათლის მიკროსკოპში. შეღებილია პიკროფუქსინით ვან-
გიზონის ხერხით. გად. 80;
გ) ნორმალური აორტის ზედაპირი. მემ. გად. 160.



სურ. 42.
მოსკოვის 1-ელი სამედიცინო ინსტიტუტის ენდოთელიზებული ქსენო-
პროთეზის შიდა ზედაპირი იმპლანტაციიდან 180 დღის შემდეგ.
ა) მემ. გად. 160. "ქვაფენილის" სურათი;
ბ) იგივე პროთეზი სინათლის მიკროსკოპში, შეღებილია პიკროფუქსინით
ვანგიზონის ხერხით. გად. 100.

რული ნეოინტიმის წარმოქმნით იმპლანტაციიდან პირველ 14 დღეში.

მიღებული შედეგები მოწმობს კლინიკურ პრაქტიკაში რეგულირებადი ნეოანგიოგენეზის — ბიოპროთეზების ხელოვნური ენდოთელიზაციის — მეთოდის გამოყენების პერსპექტიულობას.

თუმცა არ შეიძლება არ აღინიშნოს, რომ ენდოთელიზებული ბიოპროთეზების რეგულარული კლინიკური გამოყენების საკითხის გადასაწყვეტად აუცილებელია კულტურალური სამსახურის ორგანიზაციისთვის სერიოზული ღონისძიებების გატარება, რაც პროთეზების შეუფერხებელ დამზადებას უზრუნველყოფს. უნდა გავითვალისწინოთ, რომ მეთოდი მაღალტექნოლოგიური და ძვირია.

ლიტერატურის სია

1. Абзианидзе Г. А., Микадзе И. Ш.; Молдобаева А. К.и др. //Хирургия,- 1989 - N.6,- с. 48.
2. Абзианидзе Г.А. //Диссертация на соискание ученой степени канд. Мед. Наук. Тбилиси, 1979.
3. Аверьянов М.Ю., Жариков В.И., Поздышев В.И., и др. //Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 1996. N6. с.-247.
4. Аверьянов М.Ю. //Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 1996. N6. с.-247.
5. Аракелян В.С., Фурсов Б.А., Морозов К.М., и др. //Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 1996. N6. с.-250.
6. Антонов А.С., Крушинский А.В., Николаева М.А., и др. //Цитология.- 1981.-т.XX111. N10. с. 1154-1160.
7. Барбараш Л.С., Криковцов А.С., Иванов С.В., Журавлева И.Ю. //Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 1996. N6. с.-263-264.
8. Боровиков Э.В., Хорев Н.Г. /Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 1996. N6. с.-246.
9. Бохуа Н.К. //Диссертация на соискание ученой степени доктора мед. наук. Тбилиси. 1979.
10. Гусак В.К., Миминошвили О.И., Иваненко А.А., и др. //Грудная и сердечно-сосудистая хирургия.-1996.-N6.-с.318.
11. Гудз И.М. //Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 1996. N6.-с.323.
12. Гавриленко А.В., Скрылев С.И.. Джабаров В.В. //Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 1996. N6.-с.322.
13. Демченко Т.А., Джагинян А.И. //Иммунология. 1981.N4. с.83-85
14. Джавахишвили Н.А. //В кн. Проблемы сосудистой трансплантологии.- Тбилиси. 1990. с.165.
15. Доброва Н.Б., Сидоренко Е.С., Городков А.Ю., Шехтер А.Б. //Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 1996. N6. с.-252.
16. Дуданов И.П., Гуни П., Сидоров В.Н. //Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 1996. N6. с.320.
17. Затевахин И.И., Золкин Н.Л., Круглов Н.Л. //Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 1996. N6.-с.-245.
18. Затевахин И.И., Круглов Н.Л. //Грудная и сердечно-сосудистая хирургия.1996. N6.-с.-253.
19. Зырянов Б.Н., //Вестник Хирургии. 1981 - N4. с.68.

20. Зырянов Б.Н, Чирьев А.И., Сиянов В.С. . В кн. Диалектика и лечение окклюзионных заболеваний артерий конечностей. ,Томск. 1983. с.52.

21. Зырянов, Б.Н. Чирьев А.И.,Киселева Н.Д., Сиянов В.С. //В кн. Диагностика и лечение окклюзионных заболеваний артерий конечностей. - Томск. с.49.

22. Иванов С.В.,Кривовцов А.В.,Капустин А.А.,Барбараш Л.С. //Ангиология и сосудистая хирургия. 1998.-Т.4. N3-4. с.79.

23. Ивченко О.А., Чернов А.И., Савельев И.О., Ивченко А.О. //Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 1996. N6. с.-254.

24. Караганов Я. П., Банин В.В. //В кн. Сосудистый эндотелий. Киев: Здоровья. 1986. с25-48.

25. Каримов Ш.И.,Ганиев А.М.,Кротов Н.Ф. //Хирургия. 1990.- N11. с.-37.

26. Кислиновская Н.В., Новикова С.П. //Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 1996. N6. с.-254.

27. Криковцов А.С., Иванов С.В., Ануфриев А.И., и др. //Ангиология и сосудистая хирургия. 1998.-Т.4.-Т.2. с.102-109.

28. Кунгурцев В.В., //Диссертация на соискание уч. степени доктора мед. наук.-Москва. 1981.

29. Кунгурцев В.В.,Киртадзе Д.Г.,Дибиров М.Д.,и др. //Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 1996. N6. с.317-318.

30. Куприянов В. В.,Миронов В. А.,Миронов А. А.,Гурина О. Ю. - / М. НИО "Квартет". 1993. - с.7-8

31. Кунгурцев В.В.Мнусский Д.Е.,Дибиров М.Д. //Хирургия. 1987. N12. с. 26 -30.

32. Лебедев Л.В., Плоткин Л.Л., Смирнов А.Д. //Ленинград, "Медицина" Ленинградское отделение. 1981.

33. Леменев В.Л.,Алябьев В.С.,Кошелев Ю.М.,и др. //Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 1996. N.6. с.-246-247.

34. Макаров Н.А. //Хирургия. 1990. N.5. с.133.

35. Мачабели М.С. //М. Медицина. 1970. с.57.

36. Микадзе И.Ш. //Диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Тбилиси. 1990.

37. Микадзе И.Ш., Абзианидзе Г.А. //Материалы докладов конференции совета молодых ученых и специалистов Первомайского РК ЛКСМ города Тбилиси, посвященная 70-летию Великой Октябрьской Социалистической Революции.Тбилиси. 1987.

38. Микадзе И.Ш., Абзианидзе Г.А.. //Матаериалы докладов XVII Республиканской научной конференции молодых ученых медиков Грузии.Тбилиси. 1988.

39. Микадзе И.Ш., Абзианидзе Г.А.,.Инаишвили В.И, Лабадзе Т.С. //В кн.- Актуальные проблемы ангиологии. Ростов на Дону. 1989.

40. Новикова С.П. //Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 1996. N6. с.-257.

41. Покровский А.В.,Казанчан П.О.,Крейндлин Ю.З.,и др. //Хирургия. 1980. N.8. с.3.

42. Рудуш В.Э. //Ангиология и сосудистая хирургия. 1998.-Т.4.-Т.2. с.110.

43. Спиридонов А. А. //Аналлы хирургии. 1996. N2, с.47-51.

1. Aamold V., Baardeen A., Capoterro R., et al. / Acta Chir. Scand. - 1981 V.147. - N.2. - p. 121.

2. Abbott William M.,MD,. Green Richard M,MD,Matsumoto Teruo,MD,et al. / J Vasc Surg.-1997.-25.-p.19.

3. Abou-Zamzam A. M.,Jr.,MD,Lee R. W.,MD,Moneta G. L.,MD,. et al. / J Vasc Surg .-1997.-25.-p.287.

4. Abzianidze G., Inaishvili V., Labadze T., Mikadze I. 12th congres for experimental surgery of the Hungarian surgycal society. Abstracts. Budapest. - 1989.

5. Al-Khaffaf H., FRCS, and Charlesworth D., DSc, MD, FRCS. / J Vasc Surg.-1996.-V23.-N4.-p.686.

6. Allen B.T., Weldi M.J., Mathias C.J., Sicard G.A., Clark R.E. / Abstracts Circulation Part. 11 - 1983 - V.68. - N.4. - p. 263.

7. Allikmets E., Danilov S. / Tissue. cell.-1986.-V.18.-N.4.-p.481.

8. Anastasiou N., MD, Allen Sean, PhD, Paniagua Rodolfo, MD, / J Vasc Surg.-1997.-25.-p. 21.

9. Arnold,J. - Virchow's / Arch. Bd. -1872.-53 u. -54.

10. Arts C. H. P., Hedeman Joosten P. Ph. A.,Blankensteijn J. D., et / Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.- 2002.-V. 23.- N. 1.- p. 29.

11. Ascer E.,Veith F.J.,Gupta S. K.,et al. / J. Cardiovascular Surgery.- 1985.-v/-26.-n5.-468-472

12. Baird A. и Durkin T. / Bichem. Biophys. Res. Commun.-1986.-N.16.-138(1).-p.476.

13. Balk S.D.,Shui R. P. C.,La Fleur M. M.,Young L. L. / Proc. Natl. Acad. Sci. US,-1982.-V.79.-N.4.-p.1154.

14. Belkin Michael,MD,Knox James,MD,Donaldson Magruder C.,MD,. et al. / J Vasc Surg.-1996.-V.24.-N.6.-p. 957.

15. Bellon J.M., Garcia-Honduvilla N., Escudero C., et al.. / Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.- 1997.-13.-p. 142.

16. Benninghoff,A. - Zeitschrift f. / Zellforschung u. Mikr. Anat. Bd. -1926.- 4. -S.-125..

17. Bennion R.S., Williams R.A., Stabile B.E., et al. / Surg. Gynec. Obstetrics.-1985.-V.160.-N.3.-p.239.

18. Berenger F.P., Cano J.P. Rolland P.H. / Circulation Res.,-1987.- V.60.-N.4.-p.612.

19. Binns R.L., Ku D.N., Steward M.T., Ansley J.P., Coyle K.A. / J.Vasc.Surg.-1989.- V.10.-N.3.-p.326.

20. Blakemore A.H., Voorhees A.B. / Ann.Surg.,-1954-V.140.-N.3.-p.324.

21. Booyse F.M., Sedlak B.J., Rafelson M.E. / Thrombos.Diathes.Haemorrh.-1975-V.34.-p.825.

22. Broyn T., Christensen O., Fossdal I.E., et al. / Acta Chir. Scand.- 1986 - V.152. - p263.

23. Buchanan M.R., Richardson M., Haas T.A., et al. / Thrombosis and Haemostasis. - 1987 - V.58. - N.2. - p.698.

24. Burkel W.E. / Med. Prog. Technol.-1988-1989.- 14(3-4).-p.165.

25. Burkel W.E., Vinter D.W., Ford J.W., et al. / J. of Surg. Res. - 1981. - V.30. - N.40. - p.305.

26. Calligaro Keith D.,. Syrek Jennifer R., Dougherty Matthew J., et al. / J Vasc Surg .- 1997.- V.26 - p.393.

27. Callow A.D. / Eur J Vsc Endovasc Surg .- 1996.- 12.-p.272.

28. Camilleri J-P., Phat V. N., Bruneval P., Tricottet V., et al. / Arch. Pathology, Laboratory Medicine.-1985.-V.109.-N.9.-p.833.

29. Caps Michael T., MD, Hatsukami Thomas S., MD,. Primozich Jean F, BS, et al. / J Vasc. Surg.- 1996.-V.23.-N.1.-p.87.

30. Carlesworth P.M., Brewster D.C., Darling R.C., Robison J.G and Hallet J.W. Br. J. Surg.-1985.-vol.72.-p.896.

31. Chang John B., MD, Stein Theodore A., PhD, Liu, Julie P. BS, and Mary Ellen Dunn, RN, / J Vasc Surg.-1997.-25.-p.-173.

32. Chapman G.E., Rogers K.M., Brittain T., et al. / J. Boil. Chem.-1981.-V 256.-N.5.-p.2395.

33. Chervu A., Moore W.S., Quinones-Baldrich W.J., Henderson T. / J. Vasc. Surg. .-1989.-V.10.-N.2.-p.129.

34. Clagett G.P., Hufnagel H., Watkins M.T., Sharefkin J.B. / J. Vasc. Surg.-1987.- 6(6).-p.555.

35. Clagett, G. Patrick MD, Valentine R. et al. / J. Vasc Surg.-1997.-25.-p.255.

36. Clark, E. R. and Clark, E. L. / Americ. Journ. of Anat. Vol. 35. 1925; V. 49. p.32

37. Clark, E. R. and Clark, E. L. -1934.-V.- 54,-p.55.

38. Clemmons D.R., Underwood L.E., Van Wyk J.J. / J. Clin. Invest.-1981.-V.67, N 1, p.10.

39. Clowes A.W., Kirkman Th,R., Reidy M. / Americ J Patol.-1986.-V.123.-N.2.-p.220.

40. Clowes A.W., Zacharias R.K., Kirkman Th,R. / Amer.J.Surg.- 1987 -V.153 - N.5. -501.

41. Cohen s. / J. Biol. chem.-1962.-V.237,N 5,p.1552.

42. Colson Y.,L., Marcus B.M., Zeevi A., Duquesnay R.S. / J. Tissue Culture. 1986. - V.10. - N.1. - p. 45.

43. Connolly D.T., Stoddart B.L., Hakaras N.K., Feder / J. Bichem. Biophys. Res. Commun.- 1987.-N.29.-144(2).-p.705.

44. Conte Michael S., MD, Choudhry Robin P., BA, Shirakowa Motoaki, MD, et al. / J vasc Surg.-1995.-V. 21.-N.1.-p.413.

45. Creech O., Debaky M.E., Colley D.A., / Ann Surg.-1954.- N.140.-p.35043.

46. Creisler H.P., Klosak J.I., Dennis J.W., et al. / J Vasc Surg 1987.- V.5.-N.2.p.-393.

47. Dalsing Michael C., MD, Cikrit Dolores F., MD, Lalka Stephen G., MD, et al. / J Vasc Surg.-1995.-V21.-N.1.-p. 127.

48. Dardik H., Ibrahim I., Sussman B. et al. / Ann.Surg. - 1984.- V.199. - N.1. - p. 61..

49. Dardik I., Dardik H. / Surg.Ginecol.Obst.,- 1975 - V.140. - N.4. - p.567.

50. Daughaday W.H., Trivedi B., Kapadia M / J.Clin. Endocrinol. and Metabol.-1981.-V.53,N 2,p. 289.

51. Davies Mark G., MD, FRCSI, Dalen Helge, PhD,. Austarheim Anne-Marie S, et al. / J Vasc Surg.- 1996.- V.23.-N.- p. 410.

52. Debaky M.E., Colley D.A., Creech O / Ann Surg.- 1954.-N.140.-p.290.

53. Dempster W.J. / Br J Med .-1951.-2.-p.1041.

54. Di Corleto P., Gaidusek C.M., Schwartz S.M., Ross R. / J. Cell. Physoil.-1983.-V.114.-N.3.-p.339.

55. Dicker P., Pohjanpelto P., Pettican P., Rozengurt E. / Exp. Cell Res.- 1981. - V.135,N 1,p.221.

56. Dilley R., Herring M., Boxerl., et al. / J. Surg. Res. - 1979 - V.27. - p.149.

57. Dilley R.S. and Herring M.B. Ed. E. Jaffe / Marfinius nighoff.Boston.- 1984 -p. 401.

58. Dryjski M., Swedenborg J. / En. Surg. Res. -1985.-n.8.-p.1231.

59. Dryjski M., Swedenborg J., Wasintynski A. / En. Surg. Res. -1985 - N.17- p.1.

60. Eagleton Matthew J., MD, Illig Karl A., MD, Green Richard M., MD, et al. / J Vasc Surg.-1997.-V.26.-p. 928.

61. Epstein Aaron M., MD, Throckmorton Douglas, MD, and Brophy Colleen M., MD / J Vasc Surg.- 19997.-V.26.-N.2.-p. 327.

62. Eskin S. Trevino L., Chimoskey J,E. J. Biomed. Mat.Res.- 1978.-V.12.-p.517.

63. Evr Phylip, Timothy Wheeler, Frederick Anthony and Clive Osmond. / ·d Science - 1997.- N. 92.- p. 567.

64. Fahal A.I.. McDonald A.M., Marston A. / Br. J. Surg.-1989.-V.76.- N.1.-p.22.

65. Fasol R., Schumacher B., Schlandraff K., et al. / J Thorac. Cardiovasc. Surg.-1994.-V.-107.-p.1432.

66. Fehlmann M., Canivet B., Freychet P. / Biochem. and Biophis. Res. Communs.-1981.-V. 100.-N 1.- p.254.

67. Ford J.W., Burkel W.E., Kahn R.H. / In Vitro.-1981.-V.17.-N.1.-p.44.

68. Foxall T.L., Auges K.R., Callow A.D., Libby P. / J.Surg.Res.-1986.-V.41.-N.2.-p.158.

69. Frechette E., Dion Y. M., Cardon A., et / Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.-1999.-V.18.- N. 4.- p. 308.

70. Freedman Saul Benedict, Isner Jeffrey M. / Journal of Molecular and Cellular Cardiology.- 2001.- V. 33, N. 3.= pp. 379-393.

71. Fuente Hita M.F. / Lyon Med.- 1958.-N20.-p/773.

72. Gambarini A. G., Armelin H.A. / J. Biol. Chem.-1982.-V.257.-N.16.-p.9692.

73. Gentile Andrew T., MD, Lee Raymond W., MD, Moneta Gregory L., MD, et al. / J. Vasc. Surg.-1996.- V.23.-N.2.-p.272.

74. Gillis-Hжgerstrand Caroline, MD, PhD, Frebelius Siw, BSc, Hjgerstrand Anders, MD, PhD, and Swedenborg Jesper, MD, PhD. / J Vasc Surg.- 1996.-V24.-N.2.-p. 226.

75. Gimbrone M.A., Cotran R.S., FolkmanJ. / J.cell Biology.-1974.-V.60.-p.673.

76. Gimoner-Galego G., Rodkey J., Bennet C. / Science.-1985.-20.-230-.-N..4732-4738.-p.1385.

77. Golden M.A., Tina Au Y.P., Kenagy R.D., Clowes A.W. / J. Vasc.Surg.-1990.-11(4).-p.580.

78. Golledge J. / Eur J Vasc Endovasc Surg.-1997.-N.14.-h.-333.

79. Golledge J., Turner R.J., Harley S.L., Sprigall and Powell J.T. / Eur J Vasc Endovasc Surg.-1997.-N.13.- p.605.

80. Golubew. - Arch. f. mikr. Anat. -1869.-Bd. -5. -S. -49.

81. Gospodarowicz D. / Mol.and Cell. Biochem.,-1979.-V.25.-N.2.-p.79.

82. Gospodarowicz. D., Brown K.D., BirdwellC. R., Zetter B. R. / J. Cell Biol.-1978. -V. 77,N 3.- p. 774.

83. Gospodarowicz D., Lui G. M., Cheng J. / J.Biol. Chem.-1982.-V.257.-N 20. -p. 12266.

84. Gospodarowicz D., Moran J.S. / Annu. Rev. Biocem.- 1976.-V.45, p. 531.

85. Gospodarowicz D., Moran J.S. / J. Cell. Biol.- 1975.-V.66,N 2 ,p. 451.

86. Gospodarowicz D., Weseman J., Moran J.S. / Nature.-1975. - V.256. - N 5514. - p.216.

87. Graham L.M., Brothers T.E., Dervishian D., et al. / J.Surg.Res.-1989.- V.46. - N.6. - p.611.

88. Graham L.M., Burkel W.E., Ford J.W., et al. / Arch.Surg.-1980.-V.115.-N.10.- p.1289.

89. Graham L.M., Burkel W.E., Ford J.W., et al., / Surgery.-1982-V.91.-N.5.-p.550.

90. Graham L.M., Vinter D.W., Ford J.W., et al. / Arch.Surg.-1980-V.115.-p.929.

91. Greisler H.P., Dennis J.W., Endeen E.D., et al. / Circulation.-1988.-78(3pt2).- p.12.

92. Greisler H.P., Klosak J.J., Dennis J.W., Karesh S.M., Ellinger J., Kim D.U. / J. Vasc. Surg.-1987.-V.5.-N.2.-p.303.

93. Gupta Ashish K., MD, Bandyk Dennis F., MD, Cheanvechai Daycha, MD, et al. / J Vasc Surg.-1997.-25.-p.211.

94. Hall C.W., Liotta D., Oneal R.M., et al. / NY Acad. Sc.-1968.-146.-p.314.

95. Halloran Brian G., MD, Byung J. So, MD, and Baxter B. Timothy, MD / J Vasc Surg.- 1996.- V.23.-N.5.-p. 767.

96. Hanna A. K., MD, Fox Jonathan C., MD, PhD, Neschis David G., MD, et al. / J Vasc Surg.-1997.-25.-p.320.

97. Harker L.A., Slichter S.J., Sanvage L.R. / J Vasc Surg -1977--N.5.-p.594.

98. Harvey R., MD, Bredenberg Carl E., MD, Couper Leslie, BS, et al. / J Vasc Surg.- 1997.- 25.- p.25.

99. Hasson J.E., Wiebe D.H., Sharefkin J.B., et al. / Surg.-1986.-V.100.-N.5.-p.884.

100. Haudenshild Ch.C., Gould K.E., Quist W.C. and Logerto F.W. / Circulation.- ,1981.-V.64.-Suppl.11.-p.101.

101. Heidrich H., Dimroth H., Gutmann M., et al. / In Book "Prostaglandin E1 in Atherosclerosis, Helmut Sinzinger, Waltraud Rogatti (Eds).-1986.-Munich.-p.92.

102. Heldin C. H., Wasteson A., Fryklund L., Westermark B. / Sciience.-1981.- V.213,N 4512, p.1122.

103. Henderson V.S., Mitchell R.S., Kosek J.C., / Ann. Surg.-1986.-V.203.-N.4.- p.339.

104. Herring M., Baughman S., Geover J. et al. / Surgery.-1984.-V.96.-N.4.-p.745.

105. Herring M., Compton R., Legrabd D.R. Sem. / Thromb.Hemost.-1989.-V.15.- N.2.-p.200.

106. Herring M., Gardner A., Glover J. / J.Vasclar.Surg.-1984.-V.1.-N.2.-p.279.

107. Herring M., Gardner A., Glover J. / Arch.Surg..-1978.-V.114.-N.5.-p.679.

108. Herring M., Suzuki Y., Anderson J.M., Connective Tissue Research.-1986.-V.15.- p.141.

109. Herzog, F. - Klin. Wochenschrift. -1924.-Bd. -3. -S. -535.

110. Herzog, F. - Zeitschrift f. d. gts. exp. Med. -1924. -Bd. -43. -S. -79.

111. Hirko M.K., Schmidt S.P., Hunter T.J /Artery.-1987.-V.14.-N.3.-p.137.

112. His. W. - /Abhandl. d. mathem.- phis. Kl. d. Schs. Ges. d. Wiss. Leipzig. -1900. -Bd. -26. -S. -173.

113. Hoch J., Dryiski M., Jarrell B.E., et al. / Surg.Res..-1988-V.44.-N.5.p.545.

114. Hollier L.H., Fowl R.J., Pennell R.C., et al. /J. Vsc. Surg.-1986.-3(1).-p.65.

115. Huzella, T. - Zeitschrift f. / Zellforschung u. Mikr. Anat. -1925. -Bd. -2. -S. -558.

116. Idu M., Buth J. / J Vasc Surg.-1997.-V.31.-N.2.-p.115119

117. Ishihara, M. / Glycotech. 1993.-N5.-p. 343.

118. Isner JM, Pieczek A, Schainfeld R, et al./ Lancet.-1996.-348(9024).-p.370.

119. Isogai N., Karmishi H., Chichibu Sh./ Microsurgery.-1988-V.9.-N.2.-p.87.

120. Itoh H, Nelson P. R., Mureebe L., et al.. /J Vasc Surg.-1997.-V. 25.-p.1061.

121. Jaffe E.A., Nachman R.H., Becker C.G., MinickC.R. / J.Clinic.Invest.-1973-V.52.-N.11.-p.2745.

122. James N.L., Schndhelm K., Slowiaczek P., et al. /Artif, Organs.- 1990.-V.14,-N.5.-p.355.

123. Jarrell B.E., Williams S.K., Hoch J.R., Carabasi R.A. /Bull.N.Y.Acad.Med.-1987.-V.63.-N.2.-p.156.

124. Jarrell B.E., Williams S.K., Solomon L., et al. /Ann.Surg.-1986-V.203.-N.6.-p.671.

125. Jarrell B.E., Williams S.K., Stokes G., et al. /Surg.-1986-V.100.-N.2.-p.392.

126. Jordan G., Stupp M., Allen J., De Bakey M., Halpert B. /Surgery- 1963-V.53.-p.45.

127. Jordan William D., Jr., MD, Voellinger David C., MD, Schroeder Per T., BS, and Holt A. McDowell, MD /J Vasc Surg.-1997.-V.26.-N.3.-p. 405.

128. Jorgensen L., Grothe A.G., Groves H.M., et al. /Br. J. Exp. Pathol.-1988.-69(4).-p.473.

129. Kadletz M., Moser R., Preiss R., et al. /Thorac. Cardiovasc. Surgeon -1987-V.35.-p.143.

130. Kaplan S., Hong-De Wu., Sauvagel K., Berger K., et al. /J.Surg.Res.-1095-V.38.-p.45.

131. Katoh Y., Umezava K., Takayama S./Proc. Jap. Acad. Ser. B.-1982.-V.58.-N.3.-p.83.

132. Kazakov Yu.L., Kargapolov A.V., Yankovsky, V.L. Kuks P.V. /Angiology and Vascular Surgery.- 1999.-V. 5.-N. 2.-p.11.

133. Kent K.C., Oshma A., Ikemoto T., Whittemor A.D. /Asaio Transation.-1988.-V.34.-N.3.-p.578.

134. Kent K.C., Shiundo S., Ikemoto T., Whittemor A.D. /36th Scientific meeting of the north American chapter of the international society for cardiovascular surgery.//Chicago.-1988.-p.1.

135. Keough E.M., O"Donnell T.F. /Forum of fundamental surgical problems.San Francisco.-1984.- V.35-p.432.

136. Keshishian J.M., Smyth P.D., Adkins P.C., et al. /J.Cardiovascular. Surg.-1971.-V.12. - N.6. - p. 433.

137. Kipshidze N.,Carlos S. I.,/American Heart Association 71st Scientific Sessions.-1998.-november 8-11.-p.1..

138. G.B., Petzke K.H., Borg M., Nebendahi K. /Thorac. Cardiovasc. Surg.-1986.-V.34.-N.1.-p.49.

139. Lee P.Y., White P.A. /Am.J.Med.Sci.-1913.-V.CXLV,-N.4.-p.495.

140. Lepidi S.,Sterpetti A. V.,Cusina A.,et al. /Eur. J. Endovasc. Surg.- 1996.- N. 11.- p.36.

141. Lewis D. A.,PhD,Lowell R. C.,MD,Cambria R. A.,MD,et al. /J Vasc Surg.-1997.-25.-p.187.

142. Lindahl,U.,Lidholt,K.,Spillmann,D.,and Kjellen,L. /Thrombosis Res.,.-1994.-N.75.-p. 1.

143. Lindenauer S.M.,/J. Cardiovasc. Surg.-1984.-V.25.-p.36.

144. Lindenauer S.M.,Williams R./ Ann. Surg.- 1981.-V.193.-p.43.

145. Loeschcke,Yans u. Elisabeth. Zeichrift f. /Microskop. Anat. Forschung. Bd. -1934.-35.- S. 535.

146. Macarak E.J.,Hovard B.V.,Kefalides N.A. /Laboratory Investigation.-1977.-V.36.-N.1.-p.62.

147. Macfarlane R.,/Lancet.-1939.-N.1.-p.1199.

148. Maciag T.,Cerundelo J.,Ilsey S.,et al. /Proch.Nate.Acad.Sci.-1979.-V.76.-N.11.-p.5674.

149. Maciag T.,Hoover G.A.,Weinstein R. /J.Biological Chemistry.-1982.-V.257.-N.10.-p.5333.

150. Maciag T.,Mehlman T.,Friesel R. /Science.-1984.-2254665.-p.932.

151. Martinoff,V. - Internat. Monatsschrift f. /Anat. u. Phisiol. Bd. -1907.- 21. - S. 281.

152. Maruyama Y./ Acta haemotologica japonica.-1986.-V49.-N.8.-p.1610.

153. Masahiko Isikawa,Tadahiro Sasajima and Yoshihiko Kubo/ J. Endovasc. Surg.-1996.-N11.-p.105.

154. Mason R.A.,John C. K. Hui.,et al. /J. Vasc. Surg.-1987.-V.5.-N.2.-p.389.

155. Maugh T. H.,/Science.-1981.-V.212.-N.4501.-p.1374.

156. Maximow. A. Herausgegeben von W.Mollendorff. Berlin: Verlag von J.Springer,1927. - Abb.3.- S.238.

157. McNeil P.L., Muthukrishnan E., D'Amore H./ J Cell Biol.-1989.-V.109.-N.2.-p.811.

158. Mills L.L.,/Vascular Surgery.-1997.-N6.-V31.-p.-679.

159. Minn K.V., Serafin D., Mikat E., Klitzman B. /Plast. Reconstr. Surg.-1991.-V.87.-N.3.-p.536.

160. Miyamoto M., et al. /Mol. Cell. Biol.-1993.-N.13.-p.4251.

161. Mondy J. S., Williams J. K., Adams M. R., et al. /J Vasc Surg.-1997.- V. 26.-p.875.

162. Montesano R., Vassalli J. D., Baird A., et al. /Proc. Natl. Acad. Sci.-1986.-V.83.-N.19:-7297.

163. Moscat J., Moreno F., Harrero C., et al../ Proc. Natl. Acad. Sci. USA-1988.-V.85.-N.3.-p.659.

164. Mrell B., Froesch E. R. / Europ. J. Clin. Invest.- 1973.-V.3,N 2,p.199.

165. Muller-Weifel H./ Chirurg.-1986.-V.57.-N.2.-p.64.

166. Needleman P.J., Moncada S., Bunting S./Nature(Lond).-1976.-V.261.-p.558.

167. Nemes A., Ascady G., Eraefel W., et al. /Biomaterials.-1985.-V.6.-N.9.-p.303.

168. Nordestgaard A.G., Wilson S.E. /J. Vasc. Surg,-1988 V.7.-N.1.-p.93.

169. Norman R./ J.Cardiovasc.Surg.-1981.-V.22.-p.223.

170. Okoshi T., Noishiki Y., Tomizawa Y., et al. /ASAIO. Trans.-1989.-35(5).-p.391.

171. Oudot J., Beaconsfield P. /Arch Surg 1953.-66.-p.365.

172. Paoletti Radolfo /Newsletter of the International Atherosclerosis Society.-2000.-spring.V.9.-N.1.

173. Pardi, F. - /Arch. ital. di anat. e. di embriol.- 1909.-Vol. 8. -P. 98.

174. Parsons Richard E., MD, Suggs William D., MD, Veith Frank J., MD, et al../ J Vasc. Surg.-1996.- V.23.-N.2.-p.347.

175. Passman Marc A., MD, Taylor Lloyd M., Jr., MDM, Oneta Gregory L., MD, et al. /J Vasc Surg.- 1996.-V.23.-N.2.-p.263.

176. Pierce E.C., Rheinlander H.F., Gross R.E., et al. /Am J Surg.-1949.-78.-p.311.

177. Pitsch Robert J., MD, Goodman Greg R., MD, Minion David J., MD, et al. / J Vasc Surg.-1996.-V.23.-N.5.-p. 783.

178. Plate, Karl H. M.D This paper was presented on occasion of the special course "Malignant glioma: biological perspectives on neuropathology" at the Annual Meeting of the American Association of Neuropathologists, Vancouver, Canada, June 12-16, 1996

179. Poole-Warren Laura A., Schindhelm Klaus, Graham Anthony R., et al. /Journal of Biomedical Materials Research.-1996.-V.30.- N.2.- p.221.

180. Powell J.S., Clozel J.P., Muller R.K., et al.. /Science.-1989.-V.245.-N.4914.-p.186.

181. Powell Richard J., MD, Carruth Jeffrey A., MD, Basson Marc D., MD, et al../ J Vasc Surg.-1996.-V.24.-N.1.-p. 51.

182. Quick A. /Am.J.Physiol.-1943.-V2.-N140.-p.212.

183. Randone b., Sterpetti A.,F., Stipa F., proietti P., et al. /Eur J Vasc Endovasc Surg.-1997.-13.-p.66.

184. Ranvier L. /Archives de physiol normale et path. 1874. P. 429.

185. Rechler M.M., Eisen H.J., Higa O.Z. et al./J.Biol. Chem.- 1979.-V.254,N 16.- p. 7942.

186. Renaut, M. J. -/ Compt. Rend. de l'assoc. des. Anat. -1901.-V.- p.63.

187. Renaut, M. J. - /Compt. Rend. de l'assoc. des. Anat. -1902.- V. 4.- p. 230.

188. Robinson Kevin D., MD, Sato Dean T., MD, Gregory Roger T., MD, et al. / J Vasc Surg.-1997.-V.26.-N.3.-p. 425.

189. Roland Fasol ., Herz- und Gefaess-Klinik GmbH, Rhoen-Klinikum AG, Bad Neustadt, Germany ,e-mail: rfasol@heart-surgeon.com Web Site: http://heart-surgeon.com/

190. Rosenberg, R.D., Shworak, N.W., Liu, J., and Zhang, L. /J. Clin. Invest.-1997.- N. 99.-p. 2062.

191. Rosenman J.E., Kempezinski R.F., Berlatzy Y., et al. /Surgery.- 1985.- V.98.- N.4- p.816.

192. Rudofsky G. In Book "Prostaglandin E1 in Atherosclerosis, Helmut Sinzinger, Waltraud Rogatti (Eds).-1986.-Munich.-p.49.

193. Sadovnikova E. Yu., Martynov A.V., Danilov S.M./Biomedical Science-V.1.- 1990- p.199-205.

194. Sandison, J. C. -/ Americ. Journ. of Anatomy. -1928.- V. 41.- p. 475.

195. Sasaki H., Hoshi H., Hong Y. M., Suzuki T., Kato T., et al J. Biol. Chem.-1989.- V.264(29).-N.15.-p.17606.

196. Scelkunow S. I./ Archives d'Anatomie microscopique. -1936.-V. 32.- µ1. -p. 543.

197. Schffer, E. - Proceedings of the Royal Society of London. -1874.-Vol. 22.- P. 243.

198. Schror K., Hecker G. In Book "Prostaglandin E1 in Atherosclerosis, Helmut Sinzinger, Waltraud Rogatti (Eds).-1986.-Munich.-p.22.

199. Schults, W. - Zeitschrift f. /Anat. u. Entwickl. Bd. -1925.-76.- S. 421.

200. Schwarts S.M. /In vitro.- 1978 -V14.-N.12.-p.966.

201. Schwarz, G. - Virchow's /Arch. Bd. -1905.-179.- S. 209.

202. Sharefkin J.B., Van Wart H.E., Cruess D.F., Albus R.A., Levine E.M. /J.Vas. Surgery.-1986.-V.4.-N.6-p.567.

203. Shi Qun, MD, Wu Hong-De Moses, MD, Onuki Yoko, MD, et al. /J vasc Surg .- 1997.-25.-p.42.

204. Shigematsu K., Yasuhara H., Shigematsu H. And Muto T. /Eur J Vasc Endovasc Surg..-1997.-14.- p. 290.

205. Shigematsu k., Yasuhara H., Shigematsu H., and Mutj T. / Eur J Vasc Surg.- 1997.-14.- p.290.

206. Shindo Sh. Taragi A., Whitemore A. /Surgery-1987.-N6.-h.-325.

207. Sidawy Anton N., MD, Hakim Fares S., MD, Jones Bruce A., MD, et al. /J Vasc. Surg.- V.23.-N.2.-p.308.

208. Smellie G.D. /J.Cardiovas.Surg.-1982.-V.23.-p.194.

209. Smits P.G.H./ J.Cardiovasc.Surg.-1980.- V.21.-p.53.

210. Srensen S., Schroeder T., Lorentzen J.E., Gravgaard E et al., /Ugeskr. Laeger.- 1990.-N.2.-157(27).-p.1983.

211. Stanley J.C., Burkel W.E., Graham L.M., Lindbland B. /Acta Chir.Scand.Suppl.-1985.-V.529.-p.17.

212. Stanley J.C., Burkel W.E., Ford J.W. et al./ Surgery.- 1982-V.96.-N.6.-p.994.

213. Sterpetti Antonio V., MD, FRCS (Eng), Lepidi Sandro, MD, Cucina Alessandra, PhD, et al. /J Vasc Surg.- 1996.- V.23.-N.3.-p.453.

214. Stonebridge P. A., FRCSE, R. J. Prescott, and Ruckley C. V./ J Vasc Surg.- 1997.-V.26.-p.543.

215. Szilagyi D.E., Smith R.F., Overhulse P.R. //JAMA.-1955.-157.-p.426.

216. Tager H. S., Steiner D.F. /Annu. Rev. Biochem.-1974.-V.43.-p.509.

217. Tannenbaum G., Achiborn T., Benvenisty A., et al. /Surg.-1987.-44(4).-p.318.

218. Taylor L.M., Moneta G.L., Connel D., et al. /Arch. Surg. - 1994.-V.129.-p.588.

219. Teebken O. E., Bader A., Steinhoff G., Haverich A/ Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.- 2000.-V19.- N. 4.- p. 381.

220. The i.c.a.i. Group./ Eur J Vasc Endovasc Surg.- 1997.-14.-p.91.

221. Thomas K. A., Rios-Candelore M., Gimenez-Gallego G., et al. /Proc. Natr. Acad. Sci.-1985.-V.82.-p.6409.

222. Thomson G.J., Vohra R.V., Carr M.H., Walker M.G. /Surgery.-1991.-V.109.- N.1.-20.

223. Tokida Y., Aratani Y., Morita A., Kitagava Y. /J. Biol. Chem.-1990.-oct.25.- 265(30).-p.18123.

224. Toursarkissian B., MD, Eisenberg P. R., MD, MPH, Abendschein D. R., PhD, and Brian G. Rubin, MD /J Vasc Surg.- 1997.-N.25.- p.5.

225. Tsurumi Y, Takeshita S., Chen Det al. /Circulation.-1996.-V.94.-N.12.-p.3281.

226. Van-der-Lei, Wildeyuur, Diik, Blaauw, et al. / J.Thorac.Cardiovsc.Surg.- 1987., May.-V.93.-N.5.-p.695.

227. Vimtrup. - Zeitschr. f./ Anat. u. Entwickl. Bd. -1922.-65.- S. 150.

228. Vinores s., Guroff G. /Annu.Rev. Biophys. and Bioeng.-1980.-V.9,p. 223.

229. Visali F., Natellis F. /Policlinico.-1950.-57.-p.297.

230. Vohra R. K., Thmpson G.J.L., Sharma H./ J.Artif. Organs.-1990.-v.1.-p.-41.

231. Voorhees A.B., Jaretzki A., Blakemore A.H. /Ann. Surg.,- 1952-V.135.-N 3.- p.332.

232. Walluscheck K.P., G.S., and A. Haverich /Eur. J. Endovasc. Surg. .-1996.- 11.-p.-290.

233. Walthall B.J., Ham R.G. /Exp. Cell Res.- 1981.-V.134,N 2, p. 303.

234. Wang Z.U., Zhang H. /Chin. Med. J. Engl.-1989.-102(8).-p.606.

235. Weyman A.K., Plume S.K., De.Weese J.A. Arch.Surg.- 1975 -V 110.-N.6 - p.746

236. Wiebe D., Megerman J., L'Italien G. J., Abbott W.M./ Surg.-1988.-V.104.-N.1.- p.26.

237. William F, Bernhard , Nancy A.Colo, John S.Weselowski, Michael Szycher, Michael C. Fishbein. /J.Thorac.Cardiovasc.Surg.-1980 - V.79.- n.4.- p.552.

238. Williams G.M., Harr A., Parks L., Roth J. /J Cardiovasc Surg.-1976.-V.17.-N.1.- p.94.

239. Williams T.F., Exton J.H., Friedmann N., Park C.R./ Amer. J. Physiol.-1971.- V.221.-N.6.-p.1645.

240. Wilson Y.G., Davies A.H., Southgate K., et al. / Eur. J. Endovasc. Surg.-1997.- 13.- p.557.

241. Wolferth Ch. C., Hayes M.F., Garro F. / Abstr. Intern. Soc. Of Surgery. Grafelfing.- 1983.-p.244.

242. Yue, Van-der-Lei, Schakenraad, Van-Dene, Kuit, Feijen, Wildevuur, Surgery.- 1988.- 103(2).-p.206.

243. Zimmermann. - Zeitschr. f. Anat. u. Entwichl. Bd. -1923.-68.- S. 29.

სარჩევი

შესავალი 7

I თავი. სისხლძარღვთა ტრანსპლანტაციის ლაბორატორია კლინიკით 13

II თავი. ლიტერატურის მიმოხილვა 19

2.1. სისხლძარღვთა ტრანსპლანტალოგიის, როგორც მეცნიერების ჩამოყალიბების მოკლე ისტორიული ექსკურსი . . .19

2.2. ბიოტექნოლოგიის მეთოდები სისხლძარღვთა შემცვლელების სრულყოფილი მიხორცებისათვის .32

III თავი. ზოგადი წარმოდგენა ენდოთელურ ქსოვილსა და ენდოთელურ უჯრედებზე 43

3.1. ზოგადი დახასიათება 43

3.2. სისხლძარღვთა ენდოთელიუმის ჰისტოგენეზი .44

3.3 ენდოთელიუმის სპეციალიზებული ფორმები .49

3.4. მორფოლოგია . . .50

3.5. ენდოთელიუმის ფუნქციები 56

3.6. ენდოთელიუმის ზრდისა და დაბერების მექანიზმები .57

3.7. ენდოთელიუმის რეგენერაციული შესაძლებლობები .60

IV თავი. უჯრედთა კულტივირების ძირითადი ცნებები 63

4.1. აიროვანი ცელა, ჭურჭელი, სტერილიზაცია .70

4.2. გადარგვა . .71

4.3. გარემო ენდოთელური უჯრედების კულტივირებისათვის .73

4.4. ბუფერები და ბუფერული სისტემები .74

4.5. კულტურის დაბინძურება .74

4.6. ზრდის ფაქტორები .74

4.7. კლონირება . .81

4.8. უჯრედების კულტურის ვიზუალიზაცია .82

V თავი. ენდოთელური უჯრედების კულტივირება, იდენტიფიკაცია და მათი ხერხები 83

5.1. ენდოთელური უჯრედების კულტივირება .83

5.2. ჟელატინის დამზადება . .85

5.3. კულტურალური ჭურჭლის ჟელატინით დაფარვა .85

5.4. შრატის დამზადება 86

5.5. ზრდის ფაქტორის დამზადება .87

5.6. ზრდის გარემოს დამზადება .87

5.7. კოლაგენაზის ხსნარის დამზადება 88
5.8. ახალშობილთა ჭიპლარებიდან ენდოთელური უჯრედების გამოყოფა 88
5.9. ძაღლის საუღლე ვენიდან ენდოთელური უჯრედების გამოყოფა 89
5.10. ადამიანის ენდოთელური უჯრედების მიღება ვარიკოზულად გაგანიერებული ვენების ამოკვეთის შედეგად მიღებული ვენებიდან 90
5.11. უჯრედების პასირება 91
5.12. უჯრედების დათესლა 92
5.13. უჯრედების საზღვრების შეღებვა ვერცხლის ნიტრატით .92
5.14. უჯრედების შეღებვა VIII ფაქტორის გამოსავლენად 94
5.15. უჯრედების შეღებვა ვეიბელ-პალადის სხეულაკების გამოსავლენად 95
5.16. მასკანირებელი ელექტრონული მიკროსკოპია 98
5.17. აუცილებელი აპარატების, ინსტრუმენტებისა და რეაქტივების მინიმალური ნაკრები .99

VI თავი. ენდოთელური უჯრედების კულტურის გამოყენება სისხლძარღვოვანი პროთეზების სრულყოფისათვის 107
6.1. სისხლძარღვთა ბიოლოგიური შემცველელები 110
6.1.1. კულტურალური პლასტმასისა და სისხლძარღვთა შემცველელების ზედაპირზე ენდოთელური უჯრედების მიმაგრებისა და გართხმის შესწავლა 110
6.1.2. ექსპლანტები 128
6.2. ენდოთელიზებული არტერიული ბიოტრანსპლანტატების ექსპერიმენტული შეფასება .132

ლიტერატურის სია 143